

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

**Die Zuverlässigkeit der Computertomographie beim Staging vor radikaler Zystektomie:  
Korrelation von präoperativen CT-Befunden mit den histopathologischen Befunden und  
Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren auf die Zuverlässigkeit des Stagings mittels  
Computertomographie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Clarissa Barbara Mosler

aus  
München

Jahr  
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Derya Tilki

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Wieland Sommer

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Stefan Tritschler

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 18.04.2013

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Tabellenverzeichnis .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	V
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Das Harnblasenkarzinom .....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Ätiologie .....	2
1.1.3 Tumorklassifikation .....	3
1.1.4 Klinik und Diagnostik .....	7
1.1.4.1 klinische Untersuchung .....	8
1.1.4.2 Urindiagnostik .....	8
1.1.4.3 Sonographie und Ausscheidungsurographie .....	9
1.1.4.4 Zystoskopie und TUR-B .....	10
1.1.4.5 Die Computertomographie .....	11
1.1.5 Therapie und Prognose .....	14
1.2 Fragestellung .....	18
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.1 Patienten .....	20
2.2 Variablen .....	20
2.3 Gruppierung und Definition der erhobenen Variablen .....	22
2.4 Statistische Analyse .....	24
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
3.1 Darstellung der erhobenen Daten .....	27
3.2 Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen .....	28
3.2.1 Histologie der lokalen Tumorstadien .....	28
3.2.2 Histologie des Lymphknotenstatus .....	30

3.3 Befunde der Computertomographie .....	31
3.3.1 Technische Daten zu den CT-Untersuchungen .....	31
3.3.2 Befundung des lokalen Tumorstadiums .....	32
3.3.3 Befundung des Lymphknotenstatus .....	33
3.3.4 Befundung des ableitenden Harntraktes .....	33
3.4 Zuverlässigkeit des CT-Stagings anhand der Korrelation der Tumorklassifikation von präoperativem CT-Staging mit dem histopathologischen Befund nach radikaler Zystektomie .....	34
3.4.1 Zuverlässigkeit der CT in Abhängigkeit des Zeitabstandes zwischen TUR-B und CT .....	35
3.4.2 Zuverlässigkeit der CT in Abhängigkeit der technischen Parameter .....	36
3.4.3 Zuverlässigkeit der CT in Abhängigkeit der Blasenfüllung .....	37
3.5 Inter-Observer-Variabilität .....	38
3.6 Zusammenhang Harnableitung und histopathologischer bzw. radiologischer Befund .....	38
3.7 Analyse entnommener Lymphknoten und T- bzw. N- Status .....	40
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>43</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>59</b>
Literaturverzeichnis .....	63
Anhang .....	66
Danksagung .....	70

## Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b>	TNM-Klassifikation der Harnblasenkarzinome. ....	6
<b>Tab. 2:</b>	Grading nach WHO-Klassifikation von 1973 und 2004. ....	7
<b>Tab. 3:</b>	5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	17
<b>Tab. 4:</b>	Gruppierung der Tumor- und Lymphknotenbefunde .....	22
<b>Tab. 5:</b>	Definition N0 und N+ anhand des Lymphknotendurchmessers.....	22
<b>Tab. 6:</b>	Definition von Under- und Overstaging .....	23
<b>Tab. 7:</b>	Kategorisierung der CT-Parameter .....	24
<b>Tab. 8:</b>	Grad der Blasenfüllung und ihre Definition .....	24
<b>Tab. 9:</b>	Definition des Cohen kappa-Koeffizienten .....	25
<b>Tab. 10:</b>	pathologische Tumorstadien der 276 Operationspräparate .....	29
<b>Tab. 11:</b>	pathologische Tumorstadien der 276 Operationspräparate in Gruppen kategorisiert .....	29
<b>Tab. 12:</b>	pathologische Lymphknotenbefunde der 276 Operationspräparate .....	30
<b>Tab. 13:</b>	pathologische Lymphknotenbefunde der 276 Operationspräparate in Gruppen kategorisiert .....	30
<b>Tab. 14:</b>	Anzahl der Detektorzeilen der 276 CT-Untersuchungen .....	31
<b>Tab. 15:</b>	Schichtdicke der 276 CT-Aufnahmen .....	32
<b>Tab. 16:</b>	T-Status der 276 CT-Untersuchungen kategorisiert in Gruppen.....	33
<b>Tab. 17:</b>	N-Status der 276 CT-Untersuchungen kategorisiert in Gruppen .....	33
<b>Tab. 18:</b>	Befunde der 276 CT-Untersuchungen in Bezug auf den ableitenden Harntrakt .....	34
<b>Tab. 19:</b>	Zuverlässigkeit des CT-Stagings für den T- und N-Status der erstbefundenden Radiologen und des Uroradiologen .....	35
<b>Tab. 20:</b>	Zuverlässigkeit des CT-Stagings für den T- und N-Status in Abhängigkeit des Zeitabstandes zwischen TUR-B und CT-Untersuchung.....	36
<b>Tab. 21:</b>	Zuverlässigkeit des CT-Stagings in Abhängigkeit der Detektorzeilenanzahl der CT-Geräte .....	36
<b>Tab. 22:</b>	Zuverlässigkeit des CT-Stagings in Abhängigkeit der Schichtdicke in der die CT-Aufnahmen angefertigt wurden.....	37

<b>Tab. 23:</b>	Zuverlässigkeit des CT-Stagings in Abhängigkeit des Standortes der CT-Geräte .....	37
<b>Tab. 24:</b>	Zuverlässigkeit des CT-Stagings in Abhängigkeit des Füllungsgrades der Harnblase nach Auswertung durch den spezialisierten Uroradiologen .....	37
<b>Tab.25:</b>	Inter-Observer-Variabilität zwischen erstbefundendem Radiologen und Uroradiologen für den T- und N-Status.....	38
<b>Tab. 26:</b>	Form der Harnableitung in Abhängigkeit des histopathologischen T-Status...	39
<b>Tab. 27:</b>	Form der Harnableitung in Abhängigkeit des histopathologischen N-Status ..	39
<b>Tab. 28:</b>	Form der Harnableitung in Abhängigkeit des radiologischen T-Status .....	40
<b>Tab. 29:</b>	Form der Harnableitung in Abhängigkeit des radiologischen N-Status .....	40

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	Zusammenhang zwischen entnommenen Lymphknoten und radiologischem T-Befund.....	41
<b>Abb. 2:</b>	Zusammenhang zwischen entnommenen Lymphknoten und radiologischem N-Befund .....	42

# 1. Einleitung

## 1.1 Das Harnblasenkarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom ist eine bösartige Neubildung der Harnblase, die in den meisten Fällen als Urothelkarzinom von dem den Harntrakt auskleidenden Übergangsepithel ausgeht. Nur wenige Tumore entsprechen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen. Nach dem Prostatakarzinom ist es die zweithäufigste maligne Erkrankung des Urogenitaltrakts (1).

Das Harnblasenkarzinom ist von allen Tumorerkrankungen die vierthäufigste bei Männern und die zehnthäufigste bei Frauen (1).

Weltweit erkranken jährlich 335.000 Menschen an Harnblasenkrebs und über 130.000 Patienten erliegen ihrer Krankheit (2). Deutschlandweit wurde im Jahr 2006 bei 19.360 Männern und 8.090 Frauen Harnblasenkrebs diagnostiziert. In Projektion, basierend auf den Inzidenzraten aus dem Jahr 2006, ergeben sich für das Jahr 2010 21.420 Neuerkrankungen bei den Männern und 8.480 Neuerkrankungen bei den Frauen (3). Im Jahr 2008 starben in Deutschland 3.611 Männer und 1.921 Frauen an ihrer Krebserkrankung (4).

In München waren im Jahr 2009 737 Männer und 252 Frauen neu an Blasenkrebs erkrankt (Inzidenz gesamt 989). Im Jahr 2009 sind 765 an Blasenkrebs erkrankte Patienten verstorben, davon 57,6 % tumorbedingt. Im Durchschnitt erkranken Männer mit 71,4 Jahren und Frauen mit 75,1 Jahren an Harnblasenkrebs (5).



Bei der Erstdiagnose eines Urothelkarzinoms weisen bis zu 80% der Karzinome ein nichtmuskelinvasives Wachstum auf. Ungefähr 20% der Karzinome infiltrieren bereits die Muskulatur oder wachsen über diese hinaus. Je nach Tumorstadium haben 2 - 12% der Patienten bei Erstdiagnose Knochenmetastasen. Die Rezidivrate nach komplett entferntem oberflächlichem Blasenkarzinom liegt zwischen 50 und 70%. In 10 - 30% der Rezidive kommt es zu einer Progression des Tumors, einem muskelinvasivem Tumorwachstum (1).

### 1.1.2 Ätiologie

Die Entstehung des Blasenkarzinoms ist multifaktoriell bedingt. Folgende Faktoren sind als Auslöser von Blasentumoren bekannt:

- Zigarettenkonsum: Zigarettenrauch enthält gesicherte krebserzeugende Stoffe wie Nikotin und das aromatische Amin 2-Naphtylamin. Mit der Anzahl der Zigaretten pro Tag und der Jahre über die geraucht wird steigt kontinuierlich das Risiko an Harnblasenkrebs zu erkranken an.
- Aromatische Amine: Neben dem Zigarettenkonsum ist die berufliche Exposition gegenüber gesicherten kanzerogenen Stoffen, wie den aromatischen Aminen, ursächlich für die Entwicklung eines Blasenkarzinoms. Besonders gefährdet sind Arbeiter in der Gummiindustrie, sowie in der Textil - und Druckindustrie, Lackierer, Friseure, Angestellte in Laboratorien und Arbeiter in der Kohleindustrie, welche verschiedenen Stoffen aus der Gruppe der aromatischen Amine ausgesetzt sind (2).
- Medikamente: Neben den bereits genannten Risikofaktoren enthalten einige Medikamente krebserzeugende Stoffe. Die Medikamente Chlornaphazin und Phenacetin wurden bereits vor einigen Jahren vom Markt genommen. Dennoch sind diese Medikamente auch heute noch für die Entstehung eines Blasenkarzinoms mitverantwortlich, da die Latenzzeit zwischen der Exposition mit kanzerogenen Stoffen und dem Auftreten eines Karzinoms

im Mittel 24 Jahre beträgt. Ein heutzutage weiterhin eingesetztes Medikament ist das Zytostatikum Cyclophosphamid, welches über eine chemisch induzierte Zystitis zu der Entwicklung eines Blasenkarzinoms beiträgt (2).

- Chronischer Harnwegsinfekt: Ein weiterer Risikofaktor ist eine chronische Harnwegsinfektion, bei deren Entstehung nicht selten Blasensteine oder über Jahre liegende Dauerkatheter beteiligt sind. In weiten Teilen Afrikas und arabischen Ländern ist für einen chronischen Harnwegsinfekt meist der Erreger *Schistosoma haematobium* verantwortlich. Die daraus resultierende Bilharziose führt in diesen Ländern in über 75% der Fälle zu einem Blasenkarzinom, hauptsächlich zur Ausbildung von Plattenepithelzellkarzinomen.
- Geringe Trinkmenge: Eine reduzierte Trinkmenge kann ebenfalls die Entstehung eines Blasenkarzinoms begünstigen. Durch eine geringe Flüssigkeitszufuhr können die kanzerogenen Stoffe länger im Harntrakt und in der Blase verweilen. Die längere Verweildauer und höhere Konzentration der krebsauslösenden Stoffe trägt zur Bildung von Blasenkrebs bei (2).
- Genetische Disposition: Wie bei nahezu allen Karzinomen spielt auch beim Blasenkarzinom die genetische Disposition eine Rolle. Ist in der Familienanamnese eine an Harnblasenkrebs erkrankte Person bekannt, so steigt das Risiko für alle Familienmitglieder.
- Alter: Mit dem Alter nimmt die Wahrscheinlichkeit an einem Urothelkarzinom zu erkranken zu (2).

### **1.1.3 Tumorklassifikation**

Die Tumorklassifikation orientiert sich an der Histologie der Blase. Histologisch kann man bei der Harnblase unterschiedliche Schichten unterscheiden:

Die Tunica mucosa besteht aus dem mehrschichtigen Übergangsepithel (Urothel), das durch die Basalmembran von der Lamina propria, einer bindegewebigen Schicht in der Gefäße, Lymphgefäße, Nerven und Muskelzellen verlaufen, getrennt ist. Die Tunica muscularis setzt sich aus drei Muskelschichten glatter Muskulatur zusammen, der inneren Längs-, mittleren Ring- und äußeren Längsmuskulatur. Die Muskulatur wird umgeben von perivesikalem Fettgewebe, mit dem die Harnblase im Extraperitonealraum eingebettet ist. In diesem Fettgewebe verlaufen Blut- und Lymphgefäße, sowie vegetative Nervenbahnen. Im Bereich des Domes wird die Harnblase von Peritoneum überzogen (6).

Über 90% der Harnblasenkarzinome sind Urothelkarzinome. Es treten jedoch auch Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und in extrem seltenen Fällen Leiomyosarkome und Fibrosarkome auf. Das seltene Urachuskarzinom mit Lokalisation am Blasenscheitel ist eine Sonderform des Adenokarzinoms und macht weniger als 1% der Blasenkarzinome aus. Die Harnblase kann auch durch andere Primärtumore von Uterus, Vagina, Prostata oder Rektum ausgehend infiltriert werden. Extrem selten können Magen-, Mamma-, oder Bronchialkarzinome in die Blase metastasieren.

Beim Staging wird die Ausbreitung des Tumors mittels TNM-System der Union International Contre le Cancer (UICC) definiert: T beschreibt die lokale Ausdehnung des Primärtumors, N den Lymphknotenstatus und M vorhandene Fernmetastasen (1).

Die regionären Lymphknoten der Harnblase befinden sich im kleinen Becken unterhalb der Bifurkation der Aa. Iliacae communis. Zu Ihnen zählen die perivesikalen, sowie die iliakalen Lymphknoten (entlang der Aa. Iliacae interna und externa) und die Lymphknoten in der Fossa obturatoria (7). Bei einer lymphogenen Metastasierung finden sich in den meisten Fällen Metastasen in der iliakalen Region sowie in der Fossa obturatoria. Auch inguinale und paraaortale Lymphknoten können isoliert oder zusätzlich betroffen sein (1). Der lymphogene

Metastasierungsweg beginnt meist bei den ipsilateralen Lymphknoten in der Fossa obturatoria, gefolgt von den iliakalen Lymphknoten kontralateral und anschließend den paraaortalen Lymphknoten oberhalb der Aortenbifurkation. Ein eindeutiger vorgegebener Metastasierungsweg besteht jedoch nicht, so können primär auch kontralateral zum Tumor gelegene Lymphknoten als erstes befallen werden. Ein Sentinel-Lymphknoten wie z.B. beim Mammakarzinom ist beim Blasenkarzinom nicht beschrieben worden (7). Sind Fernmetastasen vorhanden, finden sich diese bevorzugt in Leber, Lunge und dem Skelettsystem (1).

Die richtige Einteilung der bösartigen Neubildung in ein bestimmtes Tumorstadium ist essentiell für das weitere therapeutische Vorgehen und somit für die Prognose des Patienten (1). In der aktuellen WHO-Klassifikation von 2009 wurde gegenüber der älteren WHO-Klassifikation von 2002 das N-Stadium neu definiert (8). In der vorliegenden Studie wurde das Staging bei allen Patienten vor dem Jahre 2009 und deshalb nach der WHO-Klassifikation von 2002 vorgenommen. Die Tabelle 1 enthält die Einteilung der Tumorstadien nach der WHO-Klassifikation von 2002, unterstützt durch die UICC (Union International Contre le Cancer) (1).

Tumorstadien nach der WHO-Klassifikation von 2002	
Tx: Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0: Kein Anhalt für Primärtumor	
Ta: nichtinvasives papilläres Karzinom	
Tis: Carcinoma in situ	
T1: Infiltration bis in das subepitheliale Bindegewebe	
T2: Invasion der Blasenmuskulatur	
T2a: Infiltration bis in die innere Hälfte der Lamina muscularis	
T2b: Infiltration bis in die äußere Hälfte der Lamina muscularis	
T3: Infiltration des perivesikalen Gewebes	
T3a: Mikroskopische perivesikale Infiltration	
T3b: Makroskopische perivesikale Infiltration	
T4: Infiltration von Nachbarorganen	
T4a: Infiltration von Prostata oder Uterus oder Vagina	
T4b: Infiltration von Becken- oder Bauchwand	
Nx: Lymphknotenstatus unbekannt	
N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1: Befall eines Lymphknotens von $\leq 2$ cm im größten Durchmesser	
N2: Befall eines Lymphknotens von 2–5 cm od. mehrerer Lymphknoten $\leq 5$ cm im größten Durchmesser	
N3: Befall eines Lymphknotens $\geq 5$ cm im größten Durchmesser	
Mx: Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden	
M0: Keine Evidenz für Fernmetastasen	
M1: Fernmetastasen vorhanden	

**Tab. 1: TNM-Klassifikation der Harnblasenkarzinome**

Außer der lokalen Tumorausbreitung wird am Operationspräparat auch der Tumorbefall der Resektionsränder beurteilt. Der Pathologe kann Aussagen darüber treffen, ob die Geweberänder frei von Tumorzellen sind. Dies würde einem R0 Befund entsprechen. Ist mikroskopisch (makroskopisch) ein Tumorrest nachweisbar, so wird im histopathologischen Befund ein R1 (R2) stehen. Kann der Pathologe die Resektionsränder aufgrund zu starker Schädigung (z.B. durch Kautereffekt) nicht beurteilen, so entspricht dies einem Rx. Ebenfalls

nicht beurteilbar sind Präparate, welche in mehreren Fraktionen entnommen wurden oder bei denen es sich schwierig gestaltet, zwischen einem Schnittrand oder einem Einriss des Präparates zu unterscheiden (2).

Neben dem TNM-System wird der Tumor in der histopathologischen Untersuchung nach seinem Differenzierungsgrad eingeteilt. Aktuell sollte der Differenzierungsgrad der Blasenkarzinome sowohl nach der neuen WHO-Klassifikation von 2004 als auch nach der alten WHO-Klassifikation von 1973 eingestuft werden. In Tabelle 2 sind die Klassifikationen von 1973 und 2004 im Vergleich dargestellt (1).

WHO-Grading 1973	WHO-Grading 2004
Urotheliales Papillom	Urotheliales Papillom
Grad 1: gut differenziert	Papilläre urotheliale Neoplasie niedrig-malignen Potentials (PUNLMP)
	Low grade papilläres urotheliales Karzinom
Grad 2: mäßig differenziert	Low grade papilläres urotheliales Karzinom
	High grade papilläres urotheliales Karzinom
Grad 3: undifferenziert	High grade papilläres urotheliales Karzinom

**Tab. 2: Grading nach WHO-Klassifikation von 1973 und 2004**

#### 1.1.4 Klinik und Diagnostik

Das Kardinalsymptom des Harnblasenkarzinoms ist die schmerzlose Makrohämaturie. In über 80 % der Fälle von schmerzloser Hämaturie liegt ein invasives oder nichtinvasives Harnblasenkarzinom vor. Symptome wie Dysurie oder Pollakisurie können auftreten, wenn der Tumor durch seine Lage am Trigonum die Blase reizt, oder es durch ihn zur Restharnbildung kommt. Bei einem fortgeschrittenen Stadium kann ein Blasenkarzinom

durch Flankenschmerzen auffällig werden. Diese werden durch eine Hydronephrose verursacht, welche sich durch eine Ummauerung und Verlegung des Tumors von einem oder beider Ostien ausbilden kann.

Sobald eine schmerzlose Mikro- oder Makrohämaturie entdeckt wird, muss mit einer adäquaten Diagnostik ein Blasenkarzinom ausgeschlossen oder bestätigt werden. Die im Folgenden aufgeführten Untersuchungen dienen in erster Linie der Diagnosesicherung eines Blasenkarzinoms.

#### **1.1.4.1 Klinische Untersuchung**

Bei der klinischen Untersuchung werden beide Nierenlager abgeklopft und das gesamte Abdomen abgetastet. Hierbei wird auf Schmerzen beim Abklopfen, wie sie im Rahmen einer Hydronephrose auftreten können, und auf einen tastbaren Unterbauchtumor geachtet. Sowohl beim Mann als auch bei der Frau ist eine digital rektale Untersuchung (DRU) obligat, wobei beim Mann zusätzlich die Prostata mit beurteilt werden muss. Bei der Frau erfolgt zusätzlich eine Tastuntersuchung der Vagina. Durch die DRU können eventuelle Infiltrationen des Tumors in die Beckenorgane, wie Prostata, Vagina oder Rektum erfasst werden (1).

#### **1.1.4.2 Urindiagnostik**

Die Urinzytologie dient dem Nachweis von malignen Zellen im Urin. Sie kann an einer spontan gelassenen Urinprobe, als auch an einer über Spülflüssigkeit gewonnenen Probe durchgeführt werden. Diese werden anschließend sedimentiert und auf einem Objektträger fixiert. Idealerweise werden die Präparate nach der Färbemethode nach Papanicolaou angefärbt, um sie dann unter einem Lichtmikroskop anhand der zytologischen Malignitätskriterien zu beurteilen. Zu den zytologischen Malignitätskriterien zählen die

Kernplasma-Relation, das Ausmaß der Kernchromatinverklumpung, die Kern-Größen-Varianz, die Verdickung der Kernmembran und die verminderte Kerntransparenz, die Hyperchromasie (9). Die Spezifität der Urinzytologie ist sehr hoch. Besonders sensitiv (95%) ist die Urinzytologie beim Nachweis von geringdifferenzierten Tumoren, z.B. dem Carcinoma in situ (1). Zusätzlich kann in bestimmten Situationen der Einsatz uringebundener Markersysteme sinnvoll sein, da diese die diagnostische Genauigkeit bei hochdifferenzierten Tumoren steigern können. Gut untersuchte Tumormarker im Urin sind beispielsweise BTA und NMP-22, (10), (11) und (12). Generell gilt allerdings für uringebundene Marker, dass die Sensitivität zwar höher, die Spezifität aber niedriger ist als bei der Urinzytologie (2, 10-12). Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) als molekulargenetische Erweiterung der Zytologie ermöglicht eine exzellente Sensitivität und Spezifität (jeweils 90%), ist allerdings mit einem hohen labortechnischen und finanziellen Aufwand verbunden.

#### **1.1.4.3 Sonographie und Ausscheidungsurographie**

Mittels Ultraschalluntersuchung können bei den Nieren Raumforderungen oder eine Hydronephrose festgestellt sowie mögliche Metastasen entdeckt werden. Auch kann hiermit eine Raumforderung in der Harnblase dargestellt werden.

Ebenso kann zur Beurteilung einer Hydronephrose ein Ausscheidungsurogramm herangezogen werden. Im Rahmen dieser Untersuchung können zusätzlich Kontrastmittelaussparungen entdeckt werden, welche auf einen Tumor in der Blase oder im oberen Harntrakt hinweisen können (1). In 3 bis 11% der Fälle liegt ein urothelialer Zweittumor vor, der hiermit entdeckt werden kann (2). Die Häufigkeit eines Tumors im oberen Harntrakt ist abhängig von der Lage des Blasentumors. Befindet er sich am Blasendach oder an der Vorderwand tritt ein Tumor im oberen Harntrakt weitaus seltener auf als bei einem Blasentumor im Bereich des Trigonum vesicae (13).



#### 1.1.4.4 Zystoskopie und TUR-B

Die Urethro-Zystoskopie entspricht dem Goldstandard in der Diagnostik. Im Rahmen der Zystoskopie kann der Urologe mit einem flexiblen oder starren Zystoskop die Blase endoskopisch beurteilen. Ein Blasenkarzinom kann über blumenkohlartige Tumorstukturen oder flächige Veränderungen wie z.B. Rötungen auffällig werden. Jedoch können manche papilläre Tumore und ein Carcinoma in situ dem Auge des Untersuchers verborgen bleiben, weshalb man eine Urinzytologie mit oben genannten Markern zusätzlich durchführen sollte.

Desweiteren kann anstatt der klassischen Zystoskopie mit Weißlicht eine photodynamische Diagnostik (PDD) durchgeführt werden. Eine Indikation besteht unter anderem bei einer positiven Urinzytologie bei gleichzeitig negativem weißlichtendoskopischem Befund.

Werden bei der Zystoskopie tumorsuspekte Areale festgestellt, folgt eine Resektion des Tumors unter Allgemeinanästhesie im Rahmen einer TUR-Blase. In derselben Sitzung erfolgt eine Biopsieentnahme aus der Tumorumgebung und von dem Tumorgrund. Dabei werden Biopsien bis in die lamina muscularis entnommen. Das resezierte Material wird dem Pathologen zur histopathologischen Untersuchung des Tumors zugesandt. Der Pathologe kann somit zwischen einem nicht-muskelinvasiven und muskelinvasiven Tumorstadium unterscheiden. Desweiteren kann er Aussagen über die Differenzierung der Tumorzellen treffen und den Tumor in ein low grade oder high grade Karzinom einstufen.

Wird in dem histopathologischen Befund ein nicht-muskelinvasiver Tumor diagnostiziert, erfolgt je nach Stadium und Grading des Tumors zwei bis sechs Wochen später eine Nachresektion. Weist der Befund auf ein muskelinvasives Karzinom hin, muss die Diagnostik erweitert werden. Bei der folgenden Ausbreitungsdiagnostik wird mittels CT oder MRT der

T-Status bestimmt und eine mögliche Lymphknoten- oder Fernmetastasierung nachgewiesen (1).

#### **1.1.4.5 Die Computertomographie**

Die Computertomographie (CT) ist ein computergestütztes bildgebendes Verfahren, bei dem der Patient aus verschiedenen Richtungen von Röntgenstrahlen durchleuchtet wird (14). Sie dient zur Diagnostik morphologischer Veränderungen in Schädel, Thorax oder Abdomen.

1971 wurde der erste Computertomograph im Krankenhaus von Wimbledon installiert. Mit ihm wurden erste CT-Aufnahmen vom Schädel beim Menschen mit einer Messzeit von 5 min pro Schicht gemacht. Seither hat sich die Technik der CT-Geräte kontinuierlich weiterentwickelt. Die Untersuchungszeit wurde verkürzt und die Auflösung um ein Vielfaches verbessert. Heute liegt die Aufnahmezeit einer Schicht unter 1 Sekunde und es können bis zu 320 Schichten gleichzeitig eingelesen werden (14-16).

#### **Das Funktionsprinzip der CT**

Ein Computertomograph besteht aus der Gantry (Scannereinheit), dem Patientenlagerungstisch und der Computereinheit. In der Gantry befinden sich unter anderem die Röntgenröhre als Strahlungsquelle, ein Blendensystem und das Detektorsystem. Die Detektoren messen die auf dem Weg durch den Körper des Patienten geschwächte Röntgenstrahlung, die mittels Computersoftware zu einem Bild rekonstruiert wird. Hierbei wird – grob vereinfacht – die gemessene Strahlung quantifiziert und optisch in verschiedene Graustufen umgewandelt. Diese Graustufen werden als axiale Schnittbilder einzelner Schichten rekonstruiert und dargestellt.

Die Quantifizierung der gemessenen Strahlung als Maß für die Dichte des jeweilig durchstrahlten Gewebes erfolgt über Hounsfield Einheiten (HE). Jeder HE ist auf einer Skala ein Grau-Wert zugeordnet. Auf dieser Hounsfield-Skala liegt Luft bei -1000 HE, Wasser bei 0 HE und Knochen bei 1000 HE. Die Skala ist nach oben hin unbegrenzt.

Es können bis zu 4000 Graustufen unterschieden werden. Da das menschliche Auge 40-100 Grauwerte unterscheiden kann, wird eine Fenstereinstellung vorgenommen, in welcher nur ein Teil der HE-Skala dargestellt wird. In diesem „Fenster“ werden die außerhalb dieser Fenstereinstellung liegenden CT-Werte in schwarz und weiß abgebildet. Somit können die zu beurteilenden Organstrukturen besser dargestellt werden (14).

Seit ihrer Einführung hat die Computertomographie zahlreiche Weiterentwicklungen durchlebt. Bei den CT-Geräten der 1. und 2. Generation konnte sich die Röntgenröhre nur in Translations- und getrennt davon in Rotationsrichtung bewegen. Seit Entwicklung der 3. Generation im Jahre 1974 kann die Röntgenröhre um den Patienten rotieren. Der Unterschied zur 4. Generation besteht darin, dass sich die Röhre mit den gegenüberliegenden Detektoren gemeinsam um den Patienten dreht. Bei den Geräten der 4. Generation sind in 360° Detektoren stationär um den Patiententisch angeordnet, so dass sich nur die Röntgenröhre drehen muss (14).

Durch die Einführung der Spiral-CT (1987), bei der der Patiententisch während der Aufnahme gleichmäßig vorgeschoben werden kann, dreht sich die Röntgenröhre spiralförmig um den Patienten und es können viele Schichtaufnahmen direkt hintereinander stattfinden (14). Dadurch wird die Untersuchungszeit wesentlich verkürzt. Im Jahr 1991 kam erstmals ein CT-Gerät mit zwei Detektorzeilen auf den Markt. Damit werden pro Umdrehung der Röntgenröhre mehrere Schichten gleichzeitig untersucht. Seither wurden kontinuierlich Geräte mit einer immer höheren Anzahl an Detektorzeilen – aktuell bis zu 320 – entwickelt.

Alle Multidetektor-Computertomographen, welche in Praxen und Kliniken zur Anwendung kommen, sind Geräte der 3. Generation (14, 16).

Durch die Spiral-CT und die immer weiterentwickelten Multidetektorsysteme hat sich die Untersuchungszeit erheblich verkürzt. Hierdurch werden Bewegungsartefakte verringert. Zusätzlich sind aufgrund der multiplen Detektorzeilen dünnere Schichtaufnahmen möglich, die zu einer höheren Ortsauflösung führen (14).

### **Die Rolle der CT in der Diagnostik von Harnblasenkarzinomen**

Die Computertomographie des Abdomens ist das Standardverfahren beim Staging des wandinfiltrierenden Harnblasenkarzinoms (17). Hierbei werden native Bilder und Bilder nach Kontrastmittelgabe in der nephrographischen Phase (nach 180 Sekunden) sowie in der Spätphase (nach ca. 5 Minuten) angefertigt (18, 19). Dabei sollen mit diesem Verfahren zwei Fragen beantwortet werden:

1. Wie ist die lokale Ausdehnung des Harnblasentumors?
2. Liegen Lymphknoten- oder Fernmetastasen vor?

Bezüglich des ersten Punktes soll anhand der CT-Bilder beurteilt werden, ob der Tumor auf die Blase beschränkt ist, darüber hinaus in das perivesikale Fettgewebe wächst oder andere Organe infiltriert (18).

Bezüglich des zweiten Punktes soll das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen allein über die Bestimmung der Größe der lokalen Lymphknoten beurteilt werden (14, 18). Bezüglich der Frage nach Fernmetastasen werden die parenchymatösen Abdominalorgane sowie die Knochenstrukturen nach auffälligen strukturellen Veränderungen untersucht (2, 14).

Die Beschreibung des Tumors in der Computertomographie und somit auch die prätherapeutische Zuteilung zu einem Stadium sind essentiell für die Therapieentscheidung. Denn sowohl die Entscheidung ob eine kurative oder eine palliative Therapie möglich und

sinnvoll ist, als auch die Frage welches kurative Therapieverfahren zum Einsatz kommen kann ist, wie in den folgenden Abschnitten über die Therapie des Harnblasenkarzinoms beschrieben wird, von dem Ergebnis der Computertomographie abhängig. So kann unter anderem in Abhängigkeit des Stagings eine radikale Zystektomie, eine Radiochemotherapie in kurativer oder palliativer Absicht, oder eine rein palliative Chemotherapie sinnvoll sein (1, 2).

### **1.1.5 Therapie und Prognose**

Nach der o.g. Diagnostik liegen in 80% der Fälle oberflächliche Harnblasentumoren der Stadien pTa, pTis und pT1 vor. In diesen Stadien ist die TUR-Blase Diagnostik und Therapie zugleich, sodass nach einer kompletten Resektion des Tumors keine weitere chirurgische Therapie notwendig ist. In der Folge kommen allerdings evtl. eine Nachresektion nach 2-6 Wochen, Instillationstherapien, oder ansonsten die regelmäßige Nachsorge zum Einsatz (1, 2). Standardtherapie des muskelinfiltrierenden Harnblasenkarzinoms ohne Nachweis von Fernmetastasen ist die operative Therapie im Sinne einer radikalen Zystektomie mit regionaler Lymphadenektomie (17). Im Rahmen der radikalen Zystektomie werden beim Mann die Harnblase, Prostata und Samenblasen entfernt. Bei der Frau wird neben der Blase der Uterus sowie ggf. die Scheidenvorderwand mit entfernt. Bei Vorliegen einer Harnröhreninfiltration erfolgt auch die Urethrektomie (1). Mit diesem Verfahren kann bei organbegrenzten Tumoren ein tumorspezifisches 5-Jahres Überleben von 80% erreicht werden (Tabelle 3).

Vor oder während einer Zystektomie müssen zwei wesentliche chirurgische Entscheidungen getroffen werden:

- Wie weit wird die Lymphadenektomie ausgedehnt?
- Welche Harnableitung wird gewählt?

Mehrere retrospektive Studien haben gezeigt, dass die Radikalität der Lymphadenektomie positiv mit der Prognose der Patienten nach radikaler Zystektomie korrelieren kann (20, 21). Die exakte Ausdehnung der Lymphadenektomie ist dabei Gegenstand aktueller Diskussion, wobei der zu erwartende Benefit der Lymphadenektomie gegen die Morbidität abgewogen werden müssen. Obwohl retrospektive Daten über das optimale Ausmaß der Lymphadenektomie existieren, gibt es keine prospektiven Untersuchungen, die einen Überlebensvorteil durch die Ausdehnung der Lymphadenektomie bewiesen hätten (20, 22).

Bezüglich der Harnableitung kann nach Berücksichtigung verschiedener Faktoren eine kontinente (Neoblase oder Pouch) oder inkontinente (Ileum-Conduit oder Ureter-Haut-Fistel) Harnableitung geplant werden. Dies ist unter anderem abhängig von dem lokalen Tumorstadium, den Komorbiditäten, der Nierenfunktion und der Prioritäten des Patienten (1).

Der Einsatz einer Chemotherapie zusätzlich zur Zystektomie kann neoadjuvant oder adjuvant erfolgen (23). Da zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines muskelinvasiven Urothelkarzinoms etwa die Hälfte der Patienten okkulte Lymphknoten- oder Fernmetastasen haben, kann die Chemotherapie auch ohne Nachweis von Metastasen zusätzlich vor oder nach einer Zystektomie eingesetzt werden (23). Sowohl die neoadjuvante als auch die adjuvante Chemotherapie sollen die Langzeitüberlebenschancen der Patienten verbessern, in dem mögliche Mikrometastasen abgetötet werden sollen. Die neoadjuvante Chemotherapie, vor der Zystektomie, kann ebenso zum Down-Staging des Tumors angewendet werden. Dadurch kann ein inoperabler Tumor verkleinert und somit operabel werden (2).

Als alternatives Verfahren bei angestrebtem Organerhalt kann eine kombinierte Radiochemotherapie im Sinne einer „multimodalen Therapie“ eingesetzt werden, die einen kurativen Anspruch hat. Zwei bis vier Wochen nach der TUR erfolgt die Strahlentherapie mit etwa 55 Gy. Simultan wird neben der Bestrahlung das Chemotherapeutikum Cisplatin verabreicht. Hierdurch soll eine okkulte Tumorzellstreuung effektiv behandelt werden. Eine alleinige Radiotherapie führt zu einer geringeren Remissionsrate als die Kombinationstherapie

(2). Die multimodale Therapie zum Erhalt der Harnblase ist auf ein exaktes Staging angewiesen, da nach aktueller Datenlage nur Patienten mit einem lokal begrenzten Tumorwachstum ohne Organüberschreitung damit kurativ behandelt werden können (24). Die histopathologische Untersuchung der TUR-B kann ein organüberschreitendes Wachstum nicht ausschliessen, so dass ein bildgebendes Verfahren diesen Befund erbringen muss.

Die Prognose bei Urothel- und auch Adenokarzinomen korreliert stark mit der Infiltrationstiefe des Tumors und seinem Differenzierungsgrad. Die 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium ist in Tabelle 3 angegeben (2).

Nicht-muskelinvasive Karzinome nach TUR		
Ta	96%	TUR ohne zusätzliche adjuvante Therapie
T1 G1/2	81%	
T1 G3	64%	
Muskelinvasive Karzinome nach Zystektomie		
pT2	89%	
pT3a	79%	
pT3b N0M0	60%	
pT3b N1Mx	20%	
T4	6 - 25%	

**Tab. 3: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium**

Erfolgt nach der TUR-B eine adjuvante BCG-Therapie kommt es in 59 bis 83% zu Remissionen (2).

Das Carcinoma in situ ist, wenn es in Begleitung eines Ta oder T1 auftritt, der wichtigste prognostische Faktor in Bezug auf eine Tumorprogression und der Mortalität. Es ist auch bei alleinigem Auftreten sehr aggressiv. In 50% der Fälle, in denen es nur mit einer transurethralen Resektion behandelt wird, geht es in ein muskelinvasives Karzinom über. Erfolgte zusätzlich die BCG-Therapie, sind 60% der Patienten nach 5 Jahren noch tumorfrei. Im Gegensatz erleiden 40% der Tis – Patienten ein Rezidiv, an dem weitere 21% versterben. Nur das Plattenepithelkarzinom hat noch schlechtere prognostische Aussichten, da es bei Erstdiagnose meist schon muskelinvasiv wächst und häufig schlecht differenziert ist (2).



## 1.2 Fragestellung

Wie gezeigt, wird die Computertomographie als Standardverfahren im Staging bei Patienten mit muskelinfiltrierendem Harnblasenkarzinom eingesetzt. Dabei müssen folgende Fragen mit Hilfe der CT beantwortet werden:

- **Wie weit ist der Tumor lokal fortgeschritten?**

Davon hängt die Indikation zu einer neoadjuvanten Chemotherapie ab und die Entscheidung, ob eine blasenerhaltende multimodale kurative Therapie möglich ist. Auch die Entscheidung über die Harnableitung hängt von der lokalen Tumorausdehnung ab.

- **Liegen Lymphknotenmetastasen vor?**

Von der Beantwortung dieser Frage hängen die Ausdehnung der Lymphadenektomie, die Indikation zu einer neoadjuvanten Chemotherapie und auch die Frage der Harnableitung nach Zystektomie ab.

- **Liegen Fernmetastasen vor?**

Davon hängt die Indikation zu jeder kurativen Therapie ab.

In zahlreichen klinischen Studien zur Genauigkeit der CT, die unter definierten Umständen und speziellen Protokollen durchgeführt wurden, wurden Übereinstimmungen zwischen dem CT-Befund und der postoperativen pathologischen Diagnose von >90% berichtet (25-27). Das steht im Gegensatz zu älteren Studien unter Bedingungen des klinischen Routinebetriebes, die eine Übereinstimmung zwischen CT- Befund und lokalem bzw. nodalem pathologischen Befund von ca. 50% berichteten (28, 29).

Von dieser Genauigkeit hängt aber die Fähigkeit der CT ab, die o.g. entscheidenden Fragen zu beantworten, und damit auch der Wert der CT in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms überhaupt.

Daher ist das Ziel der vorliegenden Arbeit die Genauigkeit der Computertomographie in der Vorhersage des korrekten pathologischen lokalen Tumorstadiums und der Lymphknotenbeteiligung in einem aktuellen Kollektiv von Patienten mit einem Harnblasenkarzinom zu eruieren. Dazu soll auch untersucht werden, inwieweit technische Spezifikationen der CT-Untersuchungen Einfluss auf die Genauigkeit des Ergebnisses haben. Dafür sollen als entscheidende Parameter die Anzahl der Detektorzeilen, die Schichtdicke, die quantitative Füllung der Harnblase zum Untersuchungszeitpunkt und der zeitliche Abstand der Untersuchung zur letzten TUR-Blase analysiert werden.

Weiterhin soll untersucht werden, inwieweit der computertomographische Befund in einem Kollektiv der klinischen Routine einen Einfluss auf die intraoperativ zu treffenden Entscheidungen über die Ausdehnung der Lymphadenektomie und die Wahl der Harnableitung hat.

Ebenso von Interesse ist, ob die Anzahl an befundenden Radiologen und die Erfahrung eines spezialisierten Radiologen einen Einfluss auf die Zuverlässigkeit des Stagings mittels CT haben und inwieweit die Auswertung zweier Radiologen bei einem CT-Befund übereinstimmen (Inter-Observer-Variabilität).

Ziel der Studie ist es, die tatsächliche Genauigkeit der Computertomographie zu ermitteln und somit die Frage zu klären, ob die CT für lokale Therapieentscheidungen herangezogen werden kann. Des Weiteren ist zu untersuchen, welche Faktoren inwieweit einen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der CT haben könnten.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten von 318 Patienten, welche im Zeitraum von April 2004 bis Juni 2008 in der Urologischen Klinik der LMU eine radikale Zystektomie mit kontinenter oder inkontinenter Harnableitung erhalten haben, untersucht. Eingeschlossen wurden sowohl Patienten, die wegen eines Urothelkarzinoms zystektomiert wurden, als auch Patienten mit anderen Primärtumoren, welche die Blase sekundär infiltrierten.

### **2.2 Variablen**

Aus den Patientenakten wurden die folgenden Informationen erhoben:

Individuelle Informationen der Patienten

- Name, Vorname des Patienten
- Geburtsdatum des Patienten

Informationen zum operativen Vorgehen

- Datum der radikalen Zystektomie
- Datum einer vorher stattgefundenen TUR-B
- histopathologische Untersuchung des Zystektomiepräparates (TNM-Befund und Grading)

- Form der Harnableitung (Neoblase/ Ileum-Conduit/ Pouch)
- Anzahl intraoperativ entnommener Lymphknoten

#### Informationen zur präoperativen Bildgebung

- Datum der bildgebenden Untersuchung
- Befund der bildgebenden Untersuchung (TNM) des erstbefundenden Radiologen
- Technische Parameter der CT  
(Geräte-Hersteller/ Detektorzeilenanzahl/Kollimation/Schichtdicke)
- Grad der Blasenfüllung zum Untersuchungszeitpunkt
- Modalität der Bildgebung zur Abklärung des oberen Harntraktes
- Betreiber des CT-Gerätes (LMU München vs. auswärtige Institute)

Anschließend wurden alle CT-Untersuchungen von einem Facharzt für Radiologie mit langjähriger Erfahrung in der Beurteilung von Computertomographien mit Uro-onkologischen Fragestellungen erneut beurteilt. Dieser Referenzradiologe war gegenüber den histopathologischen oder intraoperativen Befunden verblindet. Die daraus entstandenen Befunde wurden gesondert erfasst.

Die Befunde der bildgebenden sowie der histopathologischen Untersuchung wurden anhand der TNM-Klassifikation der WHO von 2002 dokumentiert. Das Grading des histopathologischen Befundes wurde nach der WHO-Klassifikation von 1973 festgehalten.

Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen wurden sämtliche Variablen codiert. Eine Übersicht der Codierung aller Variablen befindet sich im Anhang.

Alle Daten wurden zur statistischen Auswertung von der Excel-Tabelle in das Statistikprogramm „STATISTICA 9.0 StatSoft“ übertragen.

### 2.3 Gruppierung und Definition der erhobenen Variablen

Zur statistischen Analyse wurden die nach TNM-Klassifikation codierten Befunde (der lokalen Tumor- und Lymphknotenbefund) in Diagnosegruppen zusammengefasst. Die Gruppeneinteilungen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Gruppeneinteilung des Tumor- bzw. LK-Befundes	Tumorbefunde, die in jeweiliger Gruppe enthalten sind
organbegrenzt	pT0 / pTa / pTis / pT1 / pT2a / pT2b
organüberschreitend	pT3a / pT3b
infiltrierend	pT4a / pT4b
Infiltration der Harnblase von außen	Infiltration von anderen Organen (wie z.B. Uterus, Prostata oder Rektum) ausgehend
N0	pN0
N+	pN1 / pN2 / pN3

**Tab. 4: Gruppierung der Tumor- und Lymphknotenbefunde**

Für die Beurteilung der Malignität eines Lymphknoten in der computertomographischen Untersuchung gelten die aus Tabelle 5 zu entnehmenden Durchmesser.

N-Stadium in übergeordneten Gruppen	Lymphknotendurchmesser
N0	Lymphknoten <10 mm
N+	Lymphknoten ≥10 mm

**Tab. 5: Definition N0 und N+ anhand des Lymphknotendurchmessers**

Die Definition von Understaging und Overstaging durch die Computertomographie in Bezug auf den lokalen Tumorbefund lässt sich aus Tabelle 6 entnehmen.

Lokaler Tumorbefund	Understaging durch CT	Overstaging durch CT
organbegrenzt	-	Organüberschreitend, infiltrierend, Infiltration von außen
organüberschreitend	organbegrenzt	infiltrierend, Infiltration von außen
infiltrierend	organbegrenzt, organüberschreitend	Infiltration von außen
Infiltration von außen	organbegrenzt, organüberschreitend, infiltrierend	-

**Tab. 6: Definition von Under- und Overstaging**

Um einen Einfluss von postoperativen Veränderungen nach einer TUR-B auf die Aussagekraft der Computertomographie zu untersuchen, wurden die Patienten für die statistische Auswertung bezüglich des zeitlichen Abstandes zwischen der Computertomographie und der TUR-B in drei Gruppen eingeteilt: Staging innerhalb von 14 Tagen nach der TUR-B, Staging mehr als 14 Tage nach der letzten TUR-B und in die Gruppe „keine Information“.

Die technischen Parameter der CT-Geräte wurden retrospektiv erhoben, um einen möglichen Einfluss der technischen Gegebenheiten der Computertomographen auf die Zuverlässigkeit beim Staging zu eruieren. Diese betreffen Detektorzeilenanzahl, Schichtdicke und Standort der CT-Geräte. In Tabelle 7 findet sich die jeweilige Gruppenunterteilung dieser 3 Parameter. Von den 276 CT-Untersuchungen konnten von 265 die technischen Daten retrospektiv ermittelt werden.

Technische CT-Parameter	Kategorisierung der CT-Parameter
Standort	Klinikinterne CT-Geräte der LMU externe CT-Geräte
Anzahl an Detektorzeilen	<64 Detektorzeilen ≥64 Detektorzeilen
Schichtdicke der CT-Aufnahmen	<5 mm = 5 mm >5mm

**Tab. 7: Kategorisierung der CT-Parameter**

Um einen Einfluss der Blasenfüllung auf die Genauigkeit der CT zu untersuchen, wurden die CT-Befunde, im Rahmen der Auswertung durch den spezialisierten Uroradiologen, in vier Gruppen nach dem Grad der Blasenfüllung eingeteilt. Diese finden sich in Tabelle 8.

Grad der Blasenfüllung	Definition der Grade
Grad 1	0 – 25%
Grad 2	25 – 50%
Grad 3	50 – 75%
Grad 4	75 – 100%

**Tab. 8: Grad der Blasenfüllung und ihre Definition**

## 2.4 Statistische Analyse

Um wissenschaftlich belastbare Aussagen im Sinn der Zielsetzung dieser Arbeit treffen zu können, werden alle hier vorgenommen statistischen Tests zum Signifikanzniveau  $p = 0,05$  durchgeführt.

Unter Verwendung des Statistikprogramms „STATISTICA 9.0 StatSoft“ wird die Zuverlässigkeit der CT anhand der Korrelation zwischen präoperativem CT-Befund und

histopahtologischem Befund ermittelt. Die Übereinstimmung von radiologischem und histopathologischem Befund wird mit dem Cohen´s kappa-Koeffizienten bewertet. Die Werte für den Cohen´s kappa-Koeffizienten sind in Tabelle 9 definiert.

Definition der Übereinstimmungstärke	Cohen´s kappa-Koeffizient
sehr schlecht	<0,20
schlecht	0,21 – 0,4
mäßig	0,41 – 0,6
gut	0,61 – 0,8
sehr gut	0,81 – 1,0

**Tab. 9: Definition des Cohen´s kappa-Koeffizienten**

Eine Übereinstimmung zwischen den Radiologen (Erstbefundender und Uroradiologe) für den jeweiligen CT-Befund, die Inter-Observer-Variabilität, wurde ebenfalls mittels Cohen´s kappa beurteilt.

Weitere Berechnungen mit dem Statistikprogramm „STATISTICA 9.0 StatSoft“ umfassten die Zuverlässigkeit der CT in Abhängigkeit des Zeitraumes einer vor der CT stattgefundenen TUR-B und eine mögliche Beeinflussung durch die technischen Gegebenheiten der CT-Geräte. Diese Berechnungen sowie die Zuverlässigkeit der CT in Abhängigkeit der Blasenfüllung nach Auswertung durch den spezialisierten Uroradiologen wurden mittels des  $\chi^2$ -Tests berechnet.

Desweiteren werden einerseits der Tumor- und Lymphknotenbefund (histopathologische sowie radiologische Befunde) mit der Form der Harnableitung und andererseits der Tumor- und Lymphknotenbefund (radiologische Befunde) mit der Anzahl der während der Operation entnommenen Lymphknoten in Zusammenhang gesetzt. Der Zusammenhang zwischen der Form der Harnableitung und dem histopathologischen bzw. radiologischen Befund wurde



mittels  $\chi^2$ -Test berechnet. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Anzahl intraoperativ entnommener Lymphknoten und dem radiologischen T- bzw. N-Befund wurde mittels Kruskal-Wallis-ANOVA bzw. Mann-Whitney-Test errechnet und anschließend in zwei Boxplot-Diagrammen veranschaulicht.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Darstellung der erhobenen Daten

In der Urologischen Klinik der LMU München wurde im Untersuchungszeitraum von Januar 2004 bis Juni 2008 bei 318 Patienten eine radikale Zystektomie durchgeführt. Der Eingriff erfolgte wegen Vorliegens eines muskelinfiltrierenden oder eines rezidivierenden oberflächlichen Blasentumors, oder wegen eines die Blase infiltrierenden Primärtumors anderen Ursprungs.

Bei 276 der 318 Patienten wurde im Rahmen des präoperativen Stagings eine Computertomographie durchgeführt. Hiervon erfolgten 118 CTs im Institut für klinische Radiologie der LMU mit den beiden Standorten München Grosshadern und München Innenstadt und 158 CTs in 30 außerhalb gelegenen Instituten und Praxen.

Alle folgenden Ergebnisse beziehen sich nur auf die 276 Patienten, die eine CT erhalten hatten.

Unter den 276 Patienten waren 201 Männer und 75 Frauen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 68,2 Jahren, der jüngste Patient war 37 Jahre und der älteste Patient 96 Jahre alt.

Als Stagingabschnitt der 276 Untersuchungen wurde in zwei Fällen allein das Becken und in 194 Fällen das gesamte Abdomen (Abdomen inklusive Becken) abgebildet. In 80 Fällen wurde eine CT von Abdomen, Becken und Thorax zusammen angefertigt.

Der Zeitraum zwischen der Computertomographie und den radikalen Zystektomien betrug im Mittel 34,2 Tage (+/- 53,8 Tage). Bei 171 Patienten wurde die Computertomographie nach einer TUR-Blase durchgeführt, bei 87 dieser Patienten war der zeitliche Abstand zwischen der CT und der TUR-Blase  $\leq 14$  Tage. Bei 105 Patienten wurde die Computertomographie vor der TUR-B durchgeführt.

### **3.2 Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen der 276 Zystektomiepräparate und entnommenen Lymphknoten dargestellt.

#### **3.2.1 Histologie der lokalen Tumorstadien**

Unten abgebildete Tabelle 10 zeigt den lokalen Tumorbefund aus 276 Zystektomiepräparaten.

Tumorstadium	Anzahl
pT0	27
pTis	21
pT1	18
pT2	48
pT3a	43
pT3b	53
pT4a	36
pT4b	10
pTx	3
extravesikaler Tumor	17

**Tab. 10: pathologische Tumorstadien der 276 Operationspräparate**

Für die statistische Auswertung wurden die Tumorstadien den verschiedenen Gruppen (s.Tabelle 4) zugeordnet. Die Verteilung auf die einzelnen Gruppen zeigt Tabelle 11.

Tumorbefund	absolute Häufigkeit
organbegrenzt	114
organüberschreitend	96
infiltrierend	46
Infiltration von außen	17
keine Information	3

**Tab. 11: pathologische Tumorstadien der 276 Operationspräparate in Gruppen kategorisiert**

### 3.2.2 Histologie des Lymphknotenstatus

Tabelle 12 enthält den histopathologischen Lymphknotenbefund aus 276 Präparaten.

Lymphknotenbefund	absolute Häufigkeit
pN0	171
pN1	28
pN2	43
pN3	1
pNx	33

**Tab. 12: pathologische Lymphknotenbefunde der 276 Operationspräparate**

Für die statistische Auswertung wurden die Lymphknotenbefunde den Gruppen (definiert in Tabelle 4) zugeordnet. Die Verteilung zeigt Tabelle 13.

Lymphknotenbefund	absolute Häufigkeit
N0	171
N+	72
keine Information	33

**Tab. 13: pathologische Lymphknotenbefunde der 276 Operationspräparate in Gruppen kategorisiert**

### 3.3 Befunde der Computertomographie

#### 3.3.1 Technische Daten zu den CT-Untersuchungen

Die CT-Untersuchungen wurden mit Tomographen der Hersteller Siemens, Phillips, Toshiba, und GE angefertigt. Die Anzahl der Detektorzeilen, mit der die Untersuchungen gemacht wurden, zeigt Tabelle 14.

Detektorzeilen	absolute Häufigkeit
1 Zeile	39
2 – 8 Zeilen	56
16 Zeilen	73
32 – 64 Zeilen	75
128 Zeilen	22

**Tab. 14:** Anzahl der Detektorzeilen der 276 CT-Untersuchungen

Die Schichtdicke, mit der die Untersuchungen angefertigt wurden, zeigt Tabelle 15. Für die statistische Auswertung des Einflusses der Schichtdicke auf die Aussagekraft der CT wurden die Untersuchungen kategorisiert in Schichtdicken  $<5$  mm, genau 5mm und  $>5$  mm.

Schichtdicke	absolute Häufigkeit
1 mm	2
2 mm	1
3 mm	26
4 mm	1
5 mm	192
6 mm	5
7 mm	6
8 mm	19
10 mm	12
keine Angabe	12

**Tab. 15: Schichtdicke der 276 CT-Aufnahmen**

Im Folgenden werden die CT-Befunde nach der Auswertung durch die erstbefundenden Radiologen und nach erneuter Auswertung durch einen erfahrenen Uroradiologen aufgeführt.

### 3.3.2 Befundung des lokalen Tumorstadiums

In Tabelle 16 sind die Verteilungen des lokalen Tumorbefundes (T-Status) der erstbefundenden Radiologen aus 247 CT-Befunden und des spezialisierten Uroradiologen aus 222 CT-Befunden dargestellt.

Bei 29 bzw. 54 Patienten konnte der primär befundende Radiologe bzw. der Referenzradiologe wegen eingeschränkter Bildqualität, hauptsächlich durch Hüftimplantate oder Implantaten nach Beckenfrakturen, keinen Befund erheben.

T-Status	erstbefundender Radiologe	Uroradiologe
organbegrenzt	117	113
organüberschreitend	67	74
infiltrierend	49	31
Infiltration von außen	15	4
keine Information	28	54

**Tab. 16: T-Status der 276 CT-Untersuchungen kategorisiert in Gruppen**

### 3.3.3 Befundung des Lymphknotenstatus

Tabelle 17 enthält die Verteilung des Lymphknotenbefundes der primär befundenden Radiologen und des spezialisierten Uroradiologen.

N-Status	erstbefundender Radiologe	Uroradiologe
N0	116	121
N+	86	109
Nx	74	46

**Tab. 17: N-Status der 276 CT-Untersuchungen kategorisiert in Gruppen**

### 3.3.4 Befundung des ableitenden Harntraktes

In Tabelle 18 sind die Befunde des erstbefundenden Radiologen und des Uroradiologen bezüglich des ableitenden Harntraktes festgehalten. Es wird zwischen keiner Abflussstörung und einer einseitigen oder beidseitigen Aufstauung unterschieden.



Ableitender Harntrakt	erstbefundender Radiologe	Uroradiologe
kein Aufstau	162	165
einseitig	58	47
beidseitig	22	18
keine Angabe	34	46

**Tab. 18: Befunde der 276 CT-Untersuchungen in Bezug auf den ableitenden Harntrakt**

### **3.4 Zuverlässigkeit des CT-Stagings anhand der Korrelation der Tumorklassifikation von präoperativem CT-Staging mit dem histopathologischen Befund nach radikaler Zystektomie**

Im Folgenden wird die Zuverlässigkeit (Accuracy) der CT, das korrekte Staging, sowie das Over- und Understaging der CT-Befunde in einer Tabelle aufgeführt. Anschließend wird die Zuverlässigkeit der CT in Abhängigkeit verschiedener beeinflussender Faktoren berechnet. Diese Faktoren sind zum einen der Zeitraum, der zwischen einer stattgefundenen TUR-B und der radikalen Zystektomie liegt, und zum anderen die technischen Spezifikationen der CT-Geräte (Detektorzeilenanzahl, Schichtdicke, Standort). Alle oben genannten Berechnungen werden einerseits nach den Befundungen der CT-Untersuchungen durch die verschiedenen erstbefundenden Radiologen angestellt und andererseits nach erneuter Befundung durch den erfahrenen Uroradiologen aufgeführt. Grundlage der Berechnung ist die Übereinstimmung zwischen pathologischem und CT-Befunde auf Basis der Kategorisierung nach Tabelle 4.

Tabelle 19 enthält das korrekte, das Under- und Overstaging der CT für den T-Status und den N-Status in Prozent.

Staging	T-Status des erstbefundenden Radiologen	N-Status des erstbefundenden Radiologen	T-Status des Uroradiologen	N-Status des Uroradiologen
korrektes Staging	49,0%	54,0%	51,0%	58,0%
understaged	24,7%	29,4%	29,6%	15,4%
overstaged	23,4%	8,3%	16,9%	11,9%

**Tab. 19: Zuverlässigkeit des CT-Stagings für den T- und N-Status der erstbefundenden Radiologen und des Uroradiologen**

#### Erstbefundende Radiologen:

Dabei wurde für die korrekte Prognostizierung des T-Status (49,0%) ein kappa-Koeffizient von 0,23 ( $p < 0,001$ ) und für den N-Status (54%) ein kappa-Koeffizient von 0,04 ( $p = 0,297$ ) errechnet.

#### Spezialisierte Uroradiologe:

Dabei ergab sich für die Zuverlässigkeit des T-Status (51%) ein kappa-Koeffizient von 0,24 ( $p < 0,001$ ). Für die Zuverlässigkeit des N-Status (58%) wurde ein kappa-Koeffizient von 0,15 ( $p = 0,011$ ) berechnet.

### **3.4.1 Zuverlässigkeit der CT in Abhängigkeit des Zeitabstandes zwischen TUR-B und CT**

Tabelle 20 zeigt die Zuverlässigkeit der CT in Abhängigkeit des Zeitabstandes zwischen der TUR-B und der CT-Untersuchung. Angegeben ist der Prozentsatz an korrekten Diagnosen. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ).

<b>Zeitabstand</b>	<b>T-Status des erstbefundenden Radiologen</b>	<b>N-Status des erstbefundenden Radiologen</b>	<b>T-Status des Uroradiologen</b>	<b>N-Status des Uroradiologen</b>
0 – 14 Tage	36,0%	46,0%	57,0%	54,0%
>14 Tage	63,0%	55,0%	50,0%	60,0%
keine Information	49,0%	62,0%	45,0%	61,0%

**Tab. 20: Zuverlässigkeit des CT-Stagings für den T- und N-Status in Abhängigkeit des Zeitabstandes zwischen TUR-B und CT-Untersuchung**

### 3.4.2 Zuverlässigkeit der CT in Abhängigkeit der technischen Parameter

Die Zuverlässigkeit des CT-Stagings wurde in Abhängigkeit verschiedener CT-Parameter berechnet. In Tabelle 21 ist dies anhand der Anzahl der Detektorzeilen der CT-Geräte dargestellt. In Tabelle 22 wurde die Zuverlässigkeit anhand der Schichtdicke, in der die CT-Aufnahmen gefahren wurden, ermittelt. Tabelle 23 beinhaltet die Zuverlässigkeit des Stagings in Abhängigkeit des Standortes der CT-Geräte. Die Unterschiede waren jeweils nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ).

<b>Detektorzeilen</b>	<b>T-Status des erstbefundenden Radiologen</b>	<b>N-Status des erstbefundenden Radiologen</b>	<b>T-Status des Uroradiologen</b>	<b>N-Status des Uroradiologen</b>
< 64 Detektorzeilen	50,0%	54,0%	51,0%	60,0%
≥ 64 Detektorzeilen	44,0%	55,0%	50,0%	55,0%

**Tab. 21: Zuverlässigkeit des CT-Stagings in Abhängigkeit der Detektorzeilenanzahl der CT-Geräte**

Schichtdicke	T-Status des erstbefundenden Radiologen	N-Status des erstbefundenden Radiologen	T-Status des Uroradiologen	N-Status des Uroradiologen
<5 mm	50,0%	46,0%	54,0%	44,0%
= 5 mm	46,0%	55,0%	51,0%	61,0%
>5 mm	55,0%	60,0%	48,0%	55,0%

**Tab. 22: Zuverlässigkeit des CT-Stagings in Abhängigkeit der Schichtdicke in der die CT-Aufnahmen angefertigt wurden**

CT-Standort	T-Status des erstbefundenden Radiologen	N-Status des erstbefundenden Radiologen	T-Status des Uroradiologen	N-Status des Uroradiologen
Im Klinikum Grosshadern	44,0%	53,0%	51,0%	56,0%
externe Standorte	50,0%	56,0%	50,0%	61,0%

**Tab. 23: Zuverlässigkeit des CT-Stagings in Abhängigkeit des Standortes der CT-Geräte**

### 3.4.3 Zuverlässigkeit der CT in Abhängigkeit der Blasenfüllung

Tabelle 24 veranschaulicht den Einfluss des Grades der Harnblasenfüllung auf die Zuverlässigkeit des CT-Stagings für den T-Status. Insgesamt wurden 108 der CT-Aufnahmen allein von dem spezialisierten Uroradiologen beurteilt. Im  $\chi^2$ -Test betrug  $p > 0,05$ .

Grad der Blasenfüllung	Zuverlässigkeit für T-Status
0 – 25%	36,0%
26 – 50%	47,0%
51 – 75%	54,0%
76 – 100%	57,0%

**Tab. 24: Zuverlässigkeit des CT-Stagings in Abhängigkeit des Füllungsgrades der Harnblase nach Auswertung durch den spezialisierten Uroradiologen**

### 3.5 Inter-Observer-Variabilität

Tabelle 25 enthält die Übereinstimmung zwischen den erstbefundenden Radiologen und dem spezialisierten Uroradiologen (Inter-Observer-Variabilität) für den T- und N- Status, sowie den dazugehörigen kappa-Koeffizienten und die Signifikanz.

	T-Status	N-Status
Übereinstimmung der Untersucher	49,0%	67,0%
kappa-Koeffizient	0,23	0,35
p	<0,001	<0,001

**Tab. 25: Inter-Observer-Variabilität zwischen erstbefundendem Radiologen und Uroradiologen für den T- und N- Status**

### 3.6 Zusammenhang Harnableitung und histopathologischer bzw. radiologischer Befund

Die Tabellen 26 und 27 zeigen einen möglichen Zusammenhang zwischen der Form der Harnableitung (Ileum-Conduit, Neoblase und Pouch) und dem histopathologischen Tumor- bzw. Lymphknotenbefund.

T-Status	Ileum-Conduit	Neoblase	Pouch
organbegrenzt (108 Präparate)	45,0%	53,0%	2,0%
organüberschreitend (90 Präparate)	56,0%	42,0%	2,0%
infiltrierend (42 Präparate)	86,0%	12,0%	2,0%
Infiltration von außen (14 Präparate)	79,0%	21,0%	0,0%

**Tab. 26: Form der Harnableitung in Abhängigkeit des histopathologischen T-Status**

Die statistische Auswertung ergab im  $\chi^2$ -Test ein  $p = 0,044$  mit einer höheren Rate an Ileum-Conduits bei Patienten mit organüberschreitenden Tumoren.

N-Status	Ileum-Conduit	Neoblase	Pouch
N0 (161 Präparate)	50,0%	47,0%	3,0%
N+ (66 Präparate)	67,0%	33,0%	0,0%

**Tab. 27: Form der Harnableitung in Abhängigkeit des histopathologischen N-Status**

Die statistische Analyse ergab im  $\chi^2$ -Test ein  $p = 0,013$ . Bei vorhandener Lymphknotenmetastasierung erhalten mehr Patienten ein Ileum-Conduit.

Die Tabellen 28 und 29 stellen einen möglichen Zusammenhang zwischen der Form der Harnableitung und dem Tumor- bzw. Lymphknotenbefund der radiologischen Untersuchung dar.

T-Status	Ileum-Conduit	Neoblase	Pouch
organbegrenzt (114 CTs)	46,0%	52,0%	2,0%
organüberschreitend (60 CTs)	62,0%	37,0%	1,0%
infiltrierend (46 CTs)	67,0%	33,0%	0,0%
Infiltration von außen (13 CTs)	92,0%	8,0%	0,0%

**Tab. 28: Form der Harnableitung in Abhängigkeit des radiologischen T-Status**

Die statistische Analyse für den T-Status ergab im  $\chi^2$ -Test ein  $p = 0,126$ . Es liegt kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Harnableitung und den im CT prognostizierten lokalen Tumorbefund vor.

N-Status	Ileum-Conduit	Neoblase	Pouch
N0 (n=108)	49%	49%	2%
N+ (n=79)	63%	34%	3%

**Tab. 29: Form der Harnableitung in Abhängigkeit des radiologischen N- Status**

Die statistische Analyse für den N-Status ergab im  $\chi^2$ -Test ein  $p = 0,036$ . Somit besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Harnableitung und der im CT prognostizierten Lymphknotenmetastasierung.

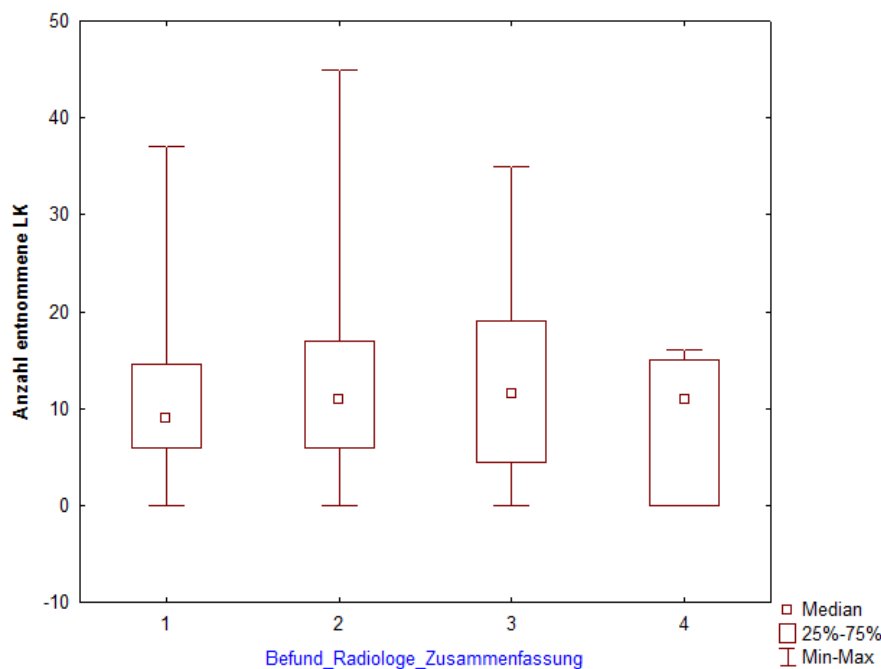
### 3.7 Analyse entnommener Lymphknoten und T- bzw. N- Status

Während der intraoperativen Lymphadenektomie wurden  $5 \pm 15,5$  Lymphknoten (Median = 10 LK) entfernt. Zwischen erfolgter Lymphadenektomie und dem radiologischen T-Staging,

kategorisiert in 4 Gruppen, ( $p=0,440$ ) sowie dem radiologischen N-Staging ( $p=0,732$ ) gibt es keinen signifikanten Zusammenhang.

Die Abbildungen 1 und 2 (Box-Plot-Diagramme) zeigen die intraoperativ entnommenen Lymphknoten und die radiologischen T- bzw. N- Befunde.

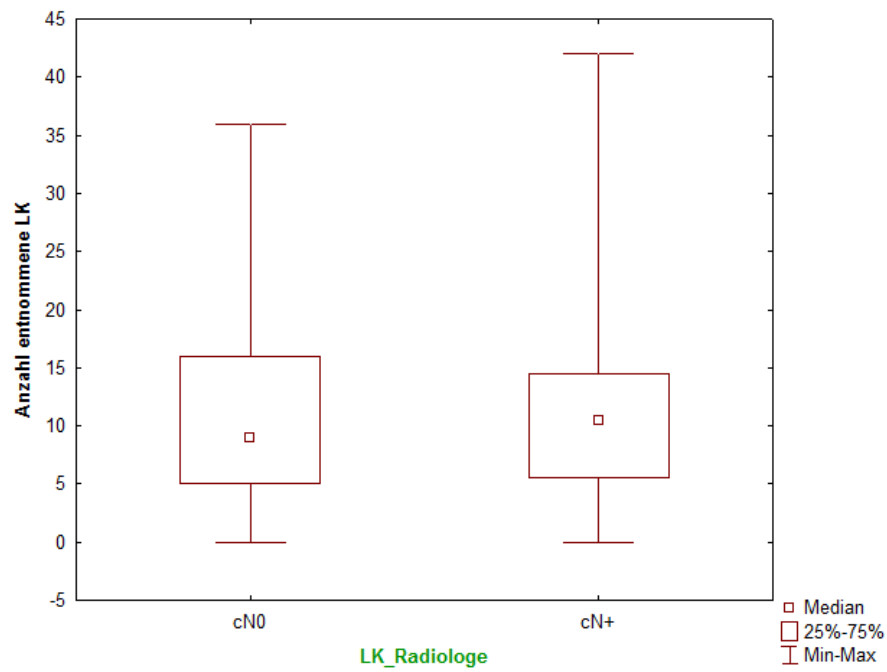
In Abbildung 1 sind die Anzahl entnommener Lymphknoten und die vom Uroradiologen festgestellten T-Stadien dargestellt. Das Box-Plot-Diagramm legt den Schluß nahe, dass unabhängig von dem lokal prognostizierten Tumorbefund während jeder Operation eine ähnliche Anzahl an Lymphknoten entnommen wurde.



**Abb. 1: Zusammenhang zwischen entnommenen Lymphknoten und radiologischem T-Befund**

Abbildung 2 zeigt die Anzahl intraoperativ entnommener Lymphknoten bei Patienten, bei denen der Uroradiologe einen positiven (cN+) bzw. negativen (cN0) Lymphknotenbefund diagnostiziert hat. Die Abbildung legt den Schluss nahe, dass kein Zusammenhang zwischen der tatsächlichen Lymphadenektomie und dem radiologischen Lymphknotenbefund besteht.





**Abb. 2: Zusammenhang zwischen entnommenen Lymphknoten und radiologischem N-Befund**

## 4. Diskussion

### Bedeutung der Computertomographie für die Therapieplanung

Die Computertomographie ist ein wichtiges Instrument bei der Planung der definitiven Therapie des infiltrierenden Harnblasenkarzinoms: Die Therapie der Wahl bei Patienten mit infiltrierendem Blasentumor ist die radikale Zystektomie, die die Entfernung der Harnblase, der Prostata (beim Mann) bzw. des Uterus (bei der Frau) sowie der regionalen Lymphknoten umfaßt. Die Zystektomie ist von allen Therapieverfahren dasjenige, das die geringsten Raten für ein Lokalrezidiv erzielt und das das längste tumorspezifische Überleben ermöglicht (17, 30-34). Stein et al. [2001] ermittelten in einer großangelegten Langzeitstudie eine tumorfreie 5-Jahresüberlebensrate von 68% und eine tumorfreie 10-Jahresüberlebensrate von 66%. Andere Studien bestätigen diese Ergebnisse (tumorfreie Überlebenszeit nach 5 Jahren 68% und nach 10 Jahren 60% (35), 5- bzw. 10-Jahresüberlebensrate von 69% bzw. 67% (36)). So liefert diese Therapie optimale Ergebnisse bezüglich des tumorspezifischen Überlebens, sie ist jedoch mit einer erheblichen Morbidität verbunden und geht auch nach der unmittelbaren postoperativen Phase mit einer Einschränkung der Lebensqualität einher. Neben postoperativen Komplikationen wie Infektionen, Sepsis, Thrombose und Embolie, Lymphozelenbildung und Ileus ist vor allem der Verlust des natürlichen Urinreservoirs mit der folgenden Notwendigkeit einer Ersatzlösung mit einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden. Auch tritt eine erektile Dysfunktion nach einer radikalen Zystektomie in 80% der Fälle auf (17, 37).

Es gibt Hinweise in der Literatur, dass eine neoadjuvante Chemotherapie das rezidivfreie Überleben verbessern kann (17), wobei eine Verbesserung des 5-Jahresüberlebens von ca. 5% erreicht werden kann (38). Allerdings müssen ca. 20 Patienten behandelt werden, um für einen das Überleben zu verbessern, weshalb von einer erheblichen Übertherapie bei konsequenter Anwendung der neoadjuvanten Therapie auszugehen ist (39). Zur Vermeidung dieser Übertherapie sollten nur gut selektionierte Patienten eine entsprechende Therapie erhalten (39), denn nur Patienten mit Lymphknotenmetastasen oder lokal fortgeschrittenem Tumor scheinen von einer neoadjuvanten Therapie zu profitieren. Diese Selektion der Patienten muss im Rahmen des präoperativen Stagings erfolgen, wobei zur Identifikation von Tumoren mit Überschreitung der Blasenwand und Tumoren mit Lymphknotenbeteiligung die Computertomographie herangezogen wird (1, 17).

Da bei der radikalen Zystektomie – ob mit oder ohne neoadjuvante Chemotherapie – mit einer relevanten Morbidität zu rechnen ist (Komplikationsrate während des Eingriffs 17 – 32% und perioperative Mortalität mit 2 – 3% (37)), besteht prinzipiell Bedarf für eine blasenerhaltenden Therapiealternative:

Prinzipiell kann neben der Zystektomie auch eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie (RCT) nach erfolgter TUR-B ein alternativer Therapieansatz zum Erhalt der Blase sein. Diese Kombination wird auch als multimodale Therapie bezeichnet. In einer Studie von Perdoná et al. [2007] wurde eine alleinige Radiotherapie (RT) mit einer kombinierten Radiochemotherapie (RCT) als Teil eines alternativen Therapieansatzes miteinander verglichen. Bei alleiniger RT im Anschluss an eine TUR-B kam es bei 74,4% der Patienten zu einer kompletten Remission. Wurde an die TUR-B eine RCT angeschlossen, lag die komplette Remission bei 89,7% (40). Yafi et al. [2009] kamen in ihrer Studie zu einem ähnlichen Ergebnis. Beim Vergleich mehrerer Studien schlussfolgerten sie, dass die kombinierte RCT gegenüber einem alleinigen alternativen Therapieansatz, wie z.B. einer RT mit anschließender Salvage-Zystektomie, einer Chemotherapie, einer TUR-B oder einer

partiellen Zystektomie, zu höheren Überlebensraten führt (37). Somit lässt sich vermuten, dass als alternativer Therapieansatz zum Erhalt der Blase die kombinierte Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie überlegen ist. Insgesamt scheint also ein solches Konzept prinzipiell eine tolerable Tumorkontrolle zu ermöglichen.

Allerdings bestehen auch Nachteile dieser alternativen Therapieverfahren. Zwei schwerwiegende Komplikationen sind zum einen rezidivierende Blutung und zum anderen eine Miktionsfrequenzerhöhung, denn die Bestrahlung kann zu einer geringeren Blasenkapazität führen. Eine Blutungskomplikation kann durch ein Tumorrezidiv oder die Radiotherapie auftreten. Dies kann zu notwendigen Interventionen, wie z.B. TUR-B, bilateraler Embolisation der Blasengefäße oder einer Salvage-Zystektomie, führen. Ebenso kann die durch Bestrahlung geschrumpfte Blase eine Salvage-Zystektomie notwendig machen. Trotz der oben angeführten Risiken verweigern manche Patienten eine radikale Operation (40, 41). Aufgrund der Tatsache, dass einige multimorbide Patienten dem Operationsrisiko einer radikalen Zystektomie nicht ausgesetzt werden können und andere Patienten in diesen großen Eingriff nicht einwilligen, ist prinzipiell die Etablierung und der Einsatz konservativer Therapieansätze zum Erhalt der eigenen Blase wünschenswert (42, 43).

Allerdings können nicht alle Patienten mit einem infiltrierenden Blasentumor in gleicher Weise von dieser Therapiealternative profitieren. Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor haben nach einer multimodalen Therapie schlechtere Langzeitüberlebenschancen als Patienten, die durch eine radikale Zystektomie therapiert werden. Perdoni et al. [2007] beschreiben eine tumorfreie 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit einem T3 bzw. T4 von 55,1% nach multimodalem Therapieansatz. Bei Patienten deren Tumor auf die Blase begrenzt blieb (T2) und ohne Lymphknotenbefall wurde eine 5-Jahresüberlebensrate von 71,7% erreicht (40). Hingegen wurde in Studien nach radikaler Zystektomie eine tumorfreie

5-Jahresüberlebensrate von 85% (35) und 89% (32) bei Patienten mit einem T2 erreicht. Die 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten in fortgeschrittenem Tumorstadium betrug in der Studie von Stein et al. [2001] 62% im Stadium T3b und 50% im Stadium T4 (32). Ein weiteres Problem des multimodalen Therapieansatzes stellt die geringe Ansprechrate von 72,4% der Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium auf diese Therapiealternative dar (40). Zudem ist eine zusätzliche Voraussetzung für die Wahl der alternativen Therapie, dass die Patienten eine sehr hohe Compliance und Motivation mitbringen (37, 44). Am geeignetsten für den multimodalen Therapieansatz sind Patienten in jüngerem Alter, ohne Komorbiditäten und mit einem Blasenkarzinom im Stadium T2 möglichst ohne Hydronephrose (40, 45). Hierbei muss bedacht werden, dass genau diese Patientengruppe die besten Ergebnisse nach einer radikalen Zystektomie inklusive Lymphadenektomie erzielen (32, 35). Für die Wahl der multimodalen Therapie ist die sorgfältige Auswahl geeigneter Patienten, jene mit einem lokal begrenztem Blasenkarzinom und ohne pathologischen Lymphknotenbefund, essentiell (17, 37, 46). Insgesamt konnte also gezeigt werden, dass eine multimodale Therapie bei sorgfältig selektionierten Patienten Überlebsraten ermöglicht, die denen der radikalen Zystektomie ähnlich sind (24).

Somit muss sowohl für die Identifikation von Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie vor einer Zystektomie erhalten sollen, als auch von geeigneten Patienten für eine blasenerhaltende trimodale Therapie die unbedingte Voraussetzung ein exaktes Staging sein (17, 43, 45).

Die in der Literatur empfohlene und am weitesten verbreitet eingesetzte präoperative Bildgebung zum klinischen Staging bei Patienten mit muskelinfiltrierendem Blasentumor ist die Computertomographie von Thorax/Abdomen/Becken (28, 44, 47). Die CT soll Auskunft über den lokalen Tumorstatus und den Lymphknotenstatus geben sowie Fernmetastasen aufdecken. Zusätzlich können durch die CT Tumore des oberen Harntraktes, welche bei

ungefähr 5% der Patienten zeitgleich mit dem Blasentumor auftreten, entdeckt werden (48). Allerdings ist fraglich, inwieweit die Computertomographie, die prinzipiell auf die morphologische Beschreibung makroskopischer Anatomie beschränkt ist, den Ansprüchen auf ein exaktes lokales Staging gerecht werden kann, um die klinischen Fragen zur Therapie des Blasenkarzinoms hinreichend beantworten zu können.

#### Genauigkeit der Computertomographie in der Vorhersage des korrekten Tumorstadiums

In der verfügbaren Literatur finden sich Studien, die eine Genauigkeit in der Vorhersage des korrekten Tumorstadiums von 95% nachweisen (25-27). In diesen Studien wurden Patienten unter definierten Bedingungen mit standardisierten Protokollen untersucht (z.B. Insufflation der Blase mit Luft vor der Untersuchung). Die in der verfügbaren Literatur höchste diagnostische Genauigkeit wurde von Caterino et al. [2001] beschrieben. Hierbei wurden bei jedem Patienten die bildgebenden Untersuchungen in drei unterschiedlichen Techniken durchgeführt. Eine Stunde vor den CT-Aufnahmen wurde allen Patienten ein Blasenkatheter für eine optimale Blasenfüllung während den bildgebenden Untersuchungen gelegt. In der ersten Serie der CT-Bilder wurden Aufnahmen mit Urin gefüllter Blase gemacht. Anschließend wurden CT-Bilder mit Kontrastmittel gefüllter Blase, welches den Patienten zuvor über die Vene infundiert wurde, aufgenommen. Für die dritte Serie an CT-Aufnahmen wurde zunächst die Blase komplett entleert und anschließend mit Luft bis zur vollständigen Ausdehnung gefüllt. Je nach Aufnahme-Technik und Tumorstadium ergaben sich folgende Daten: War die Blase nur mit Urin gefüllt, betrug die Zuverlässigkeit des Stagings in der Gruppe T2-T3a 82,5% und in der Gruppe T3b 85%. Bei gefüllter Blase nach Kontrastmittel-Infusion wurden in der ersten Gruppe 87% und in letzterer 90% erreicht. In der Gruppe T2-T3a war die Zuverlässigkeit des Stagings bei luftgefüllter Blase mit 90,5% und der Gruppe T3b mit 95% besonders hoch (25). Es kann vermutet werden, dass die höhere Zuverlässigkeit auf einer exakteren Beurteilbarkeit der Blasenwand durch eine bessere Abgrenzbarkeit

zwischen Gewebe und Luft als zwischen Gewebe und Flüssigkeit zurückzuführen ist. Ein weiterer Faktor könnte sein, dass in der Studie von Caterino et al. [2001] unter oben aufgeführten definierten Bedingungen vorgegangen wurde, während sich die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse auf unkontrollierte, klinisch alltägliche Bedingungen beziehen. Eine so aufwendige Aufnahmetechnik, wie die Blasenfüllung mit Luft, wäre aber aufgrund des hohen Zeitaufwands und der damit verbundenen höheren Kosten nur schwierig im klinischen Alltag umzusetzen.

Diese Ergebnisse stehen in Gegensatz zu Untersuchungen, in denen retrospektiv die Genauigkeit der CT anhand eines klinischen Kollektivs aus dem Routinebetrieb ermittelt wurde: Paik et al. [2000] kamen auf eine Gesamtgenauigkeit der CT von 54,9%. Ihr klinisches Kollektiv bestand aus 82 Patienten, welche im Zeitraum von Juli 1994 bis Juni 1998 in drei verschiedenen Kliniken vor einer Zystektomie ein präoperatives Staging erhielten. In der Studie von Baltaci et al. [2008] ergab sich eine Gesamtgenauigkeit von 72%. Hierbei wurden 100 CT-Untersuchungen im Zeitraum von Januar 2001 bis November 2006 bei Patienten mit muskelinfiltrierendem Blasenkarzinom durchgeführt (28, 29).

Die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit bestätigen im Wesentlichen diese Daten, denn die Zuverlässigkeit des CT-Stagings in Bezug auf das T-Stadium lag bei 51% und in Bezug auf das N-Stadium bei 57%. Paik et al. [2000] kamen bereits vor 10 Jahren mit einer Genauigkeit der CT von 54,9% zu einem ähnlichen Ergebnis. Ebenso ermittelten Baltaci et al. [2008] mit einer Gesamtgenauigkeit von 72% und Ficarra et al. [2005] mit einer Zuverlässigkeit von 50% für Tumorstadien  $\leq T2$  vergleichbare Ergebnisse (28, 29, 49). Diese Ergebnisse stellen in Frage, inwieweit die notwendige exakte Auswahl der Patienten für die eingangs skizzierten Therapiealternativen mit Hilfe der CT möglich ist.

### Mögliche Einflussfaktoren auf die Genauigkeit der Computertomographie

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde untersucht, welche Faktoren einen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der CT beim Staging haben könnten. Denn es stellt sich die Frage, warum bzw. wie andere Studien zu einer höheren Zuverlässigkeit von 90% bis zu 95% kommen (25, 26, 50).

### Einfluß der TUR-B auf die CT-Diagnostik

Ein möglicher Faktor, der die Genauigkeit des CT-Stagings beeinflussen könnte, könnte der Abstand zwischen stattgefundenener TUR-B und der CT sein. In der prospektiven Studie von Kim et al. [2004] wurde eine Genauigkeit von 93% für die Diagnostik der perivesikalen Fettgewebeeinfiltration (T3a/T3b) erreicht. Diese steigerte sich auf 96% sobald zwischen erfolgter TUR-B und den CT-Aufnahmen mehr als sieben Tage lagen. In der Studie wurde eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 95% errechnet, die sich bei einem Abstand von mehr als sieben Tagen zwischen der TUR-B und der CT auf 92% und 98% erhöhte. Es lässt sich vermuten, dass eine kurz vor der CT durchgeführte TUR-B die Differenzierung zwischen einer TUR-B assoziierten Entzündung des perivesikalen Fettgewebes und einem Blasenkarzinom schwierig macht (26, 29, 51). In der vorliegenden Arbeit wurde bei einem Zeitraum zwischen TUR-B und CT-Aufnahmen von einem bis 14 Tagen eine Gesamtzuverlässigkeit von 57% für die Tumorstadien erreicht. Bei einem Abstand zwischen TUR-B und bildgebender Untersuchung von über 14 Tagen betrug die Zuverlässigkeit 50%. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Das bedeutet, dass auch ein Ausschluss von reaktiven Veränderungen, wie sie nach einer TUR-B auftreten können, keine genauere Vorhersage des Tumorstadiums durch die Computertomographie ermöglicht.

Eine zusätzliche Erklärung für die nicht besonders hohe Zuverlässigkeit der CT könnte bei den technischen Aspekten zu finden sein. Hier könnte die Vollständigkeit der Blasenfüllung,



sowie technische Gegebenheiten der CT-Geräte, z.B. Schichtdicke und Anzahl an Detektorzeilen, die Genauigkeit der CT beeinflussen.

### Einfluß der Harnblasenfüllung

Wir haben vier Stufen der Blasenfüllung unterschieden. Die erste Stufe entsprach einer Blasenfüllung von 0 – 25%, die zweite Stufe von 26 – 50%, die dritte Stufe von 51 – 75% und die vierte Stufe von 76 – 100%. In der ersten Stufe wurde in Bezug auf das T-Stadium eine Zuverlässigkeit von nur 36% erreicht. In den anderen drei Stufen wurden 47%, 54% und 57% erreicht. Zwar waren diese Unterschiede in der statistischen Analyse nicht signifikant, dennoch zeigte sich hier eine Tendenz zu einer besseren Beurteilbarkeit der CT bei besser gefüllter Harnblase. Daher erscheint es sinnvoll im klinischen Alltag die CT-Untersuchungen mit einer ausreichend gefüllten Blase durchzuführen.

### Einfluß technischer Parameter des CT Scanners

Die Technik der CT-Geräte hat sich in den letzten Jahren rasant verbessert. Es werden Geräte mit immer mehr Detektorzeilen und der Möglichkeit von dünneren Schichtaufnahmen hergestellt. Dies führt zu einer kürzeren Aufnahmezeit und einer besseren Auflösung der CT-Bilder (14). Es stellt sich die Frage, ob dies die Zuverlässigkeit des Stagings positiv beeinflussen kann.

In der vorliegenden Studie wurden die CT-Bilder mit einer großen Bandbreite an CT-Geräten, mit Einzeilern, Geräten über 16 und 64 Zeilen, sowie einem 128-Zeiler, aufgenommen. Um einen möglichen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Anzahl der Detektorzeilen festzustellen, teilten wir die CT-Geräte in zwei Gruppen. Eine Gruppe enthielt die Daten aller CT-Geräte der Einzeiler bis einschließlich der 40-Zeiler, die andere Gruppe bestand aus den 64-Zeilern inklusive der 128-Zeiler. Bei der Auswertung kamen wir auf eine Genauigkeit beim lokalen Tumorbefund von 51% in der ersten Gruppe und 50% in der zweiten Gruppe.

Da diese Ergebnisse keinen signifikanten Unterschied aufzeigen, hat die Anzahl der Detektorzeilen wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Zuverlässigkeit des Stagings. Diese Aussage wird durch die hohe Genauigkeit von 93% für das Stadium T3 in der Studie von Kim et al. [2004] untermauert, in der alle CT-Aufnahmen mit einem CT-Gerät mit nur vier Detektorzeilen gefahren wurden (26). Die hohe Zuverlässigkeit der CT in anderen Studien muss demnach durch andere Faktoren zustande kommen. Genauso wie die Anzahl der Detektorzeilen der CT-Geräte variiert, werden die CT-Aufnahmen mit unterschiedlichen Schichtdicken gefahren. Wir untersuchten in unserer Studie drei Gruppen von Schichtdicken. Die erste Gruppe enthielt alle Aufnahmen mit einer Schichtdicke von unter 5 mm, die zweite Gruppe alle mit 5 mm und die dritte Gruppe alle über 5 mm. Die Zuverlässigkeit in Bezug auf das T-Stadium betrug in der ersten Gruppe 54%, in der zweiten Gruppe 51% und in der dritten Gruppe 48%. Auch hier kam es zu keinem signifikanten Ergebnis in Bezug auf die Schichtdicke, in der die CT-Aufnahmen gefahren wurden. Ebenso waren die Berechnungen für die Zuverlässigkeit der CT in Bezug auf den Lymphknotenstatus in den verschiedenen Gruppen, der Detektorzeilenanzahl sowie Schichtdicke, nicht statistisch signifikant. Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass sich auch durch die Anwendung von sich auf dem aktuellsten Stand der Technik befindenden CT-Geräten, die Zuverlässigkeit des Stagings nicht entscheidend verbessern lässt.

#### Einfluß des befundenden Radiologen

Ein weiterer Faktor für die Staging-Genauigkeit könnte in der Anzahl der befundenden Radiologen liegen. Zusätzlich könnte die Differenz zwischen langjährig erfahrenen und noch unerfahrenen, nicht auf urologische Fragestellungen spezialisierten, Radiologen eine Rolle spielen. Auch könnte ein subjektiv besonderes Bemühen des spezialisierten Uroradiologen bei der Auswertung durch das Wissen, dass die Befunde in eine Studie einfließen, von Bedeutung sein.

In der vorliegenden Studie wurden die CT-Bilder von einer großen Anzahl an Radiologen (>50) durch die Einbeziehung der außerhalb der Klinik der LMU München stattgefundenen CT-Untersuchungen befundet. Da in den oben zitierten Studien die CT-Untersuchungen alle in eigenen Kliniken durchgeführt wurden, wurden die CT-Bilder von weitaus weniger Radiologen befundet. Während Baltaci et al. [2008] alle CT-Aufnahmen von einem spezialisierten Uroradiologen auswerten ließen, befundeten in der Studie von Caterino et al. [2001] zwei Radiologen alle CT-Bilder. Zusätzlich wurde ein dritter Radiologe hinzugezogen, falls es bei der Beurteilung der Bilder zu einer Unstimmigkeit kommen sollte (25, 28). In der prospektiven Studie von Kim et al. [2004] werteten zwei erfahrene Radiologen die CT-Bilder aus und anschließend wurden die CT-Bilder von zwei weiteren erfahrenen Radiologen zusätzlich erneut befundet (26). Es hat den Anschein, dass die Anzahl der auswertenden Radiologen sowie die Auswertung durch spezialisierte Uroradiologen die Zuverlässigkeit der CT beeinflussen.

Um die oben aufgeführte Fragestellung zu evaluieren, ließen wir alle 276 CT-Bilder von einem auf urologische Fragestellungen spezialisierten Oberarzt des Radiologischen Instituts der LMU erneut auswerten, der gegenüber den Ergebnissen der histologischen Untersuchung verblindet war. Hierbei ergab sich eine Zuverlässigkeit von 51% für das lokale Tumorstadium und 58% für den Lymphknotenstatus. Vergleichbare Ergebnisse wurden für die erstbefundenden Radiologen (>50 Radiologen) ermittelt. Die Zuverlässigkeit betrug für das lokale Tumorstadium 49% und für den Lymphknotenstatus 54%, die Unterschiede zwischen den Untersuchern waren nicht statistisch signifikant.

Es lässt sich somit feststellen, dass durch eine erneute Auswertung aller CT-Befunde durch einen spezialisierten Uroradiologen keine wesentlich höhere Zuverlässigkeit erreicht werden konnte. Aus dieser Erkenntnis lässt sich schließen, dass weder die Anzahl der befundenden Urologen noch die jahrelange Erfahrung eines spezialisierten Uroradiologen einen Einfluss auf die Zuverlässigkeit beim Staging mittels CT haben. Ebenso kann eine besondere

Bemühung des spezialisierten Uroradiologen keine Rolle bei der Befundung der CT-Bilder spielen.

Allerdings zeigte sich zwischen den unterschiedlichen Untersuchern eine signifikante Inter-Observer-Variabilität, denn die Übereinstimmung von den erstbefundenden Radiologen und dem spezialisierten Uroradiologen, in Bezug auf den lokalen Tumor (kappa 0,23) und Lymphknotenbefund (kappa 0,35) war gering. In anderen Studien wurde ebenso von einer nicht zufriedenstellenden Inter-Observer-Variabilität berichtet (28, 52). In der Studie von Baltaci et al. [2008] wurden die CT-Bilder wie in unserer Studie von einem Uroradiologen nochmals evaluiert. Hierbei wurde eine Inter-Observer-Variabilität für ein organüberschreitendes Tumorwachstum von 45% und für den Lymphknotenstatus von 29% ermittelt (28). Choi et al. [2011] kamen gleichfalls zu einer hohen Inter-Observer-Variabilität in der CT-Diagnostik der Prostata (52). Auch bei der Anwendung von anderen diagnostischen Methoden, wie der Urinzytologie, wurde bereits über das Problem der Inter-Observer-Variabilität berichtet (53). Die Inter-Observer-Variabilität könnte möglicherweise eine Erklärung für die geringe Zuverlässigkeit beim Staging mittels CT sein (54).

Desweiteren wäre es interessant, ob ein großer Zeitabstand zwischen CT und radikaler Zystektomie einen Einfluss auf die Staging-Genauigkeit haben könnte. In allen oben aufgeführten Studien erfolgte die Operation zeitnah zum CT-Staging (25, 26, 28). In unserer Studie kam es in einigen Fällen zu Ausreißern. Es vergingen mehrere Wochen bis Monate bei einigen Patienten bis sie einer Operation zugeführt werden konnten. Da aber Paik et al. [2000] zu einer ähnlichen Zuverlässigkeit beim CT-Staging kamen, trotz zügiger Operation im Anschluss an das CT-Staging, kann diese Tatsache keine Rolle für die Genauigkeit der CT spielen.

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass weder eine vor der CT stattgefundene TUR-B, noch die technischen Gegebenheiten der CT-Geräte oder die Anzahl der befundenden Radiologen auf die Zuverlässigkeit des CT-Stagings großen Einfluss haben. Lediglich das Ausmaß der Blasenfüllung scheint eine Rolle in der Zuverlässigkeit des CT-Stagings zu spielen. Ein zuverlässiges Staging kann nicht gewährleistet werden. Somit können keinesfalls die Patienten, die von einem multimodalen Therapieansatz profitieren würden, für diesen sorgfältig ausgewählt werden. Gerade ein exaktes Staging ist aber für die Wahl der Therapie notwendig (17, 45).

#### Kann der CT-Befund klinische Entscheidungen bei der Zystektomie beeinflussen?

Bisher wurde die Zuverlässigkeit der CT auf das klinische Staging und der Frage inwieweit dies die Therapiewahl beeinflussen kann, erörtert. Nachdem deutlich gemacht werden konnte, dass eine exakte Vorhersage des korrekten Tumorstadiums mit Hilfe der CT ebenso wenig möglich ist wie die Vorhersage einer Lymphknotenfiliarisierung stellt sich die Frage, inwieweit die CT eine Hilfestellung bei der Planung einer radikalen Zystektomie sein kann. Denn einige intraoperative Entscheidungen werden auch durch die Ausdehnung des Tumorgeschehens beeinflusst: Je nach Ausdehnung des lokalen Tumorbefundes und eines positiven oder negativen Lymphknotenbefundes wird die geeignete Form der Harnableitung gewählt bzw. das Ausmaß der Lymphadenektomie bestimmt. So sollte z.B. für Patienten in einem fortgeschrittenem Tumorstadium bei der Harnableitung ein Ileum-Conduit gewählt werden, da sich bei diesen Patienten häufig eine adjuvante Radiotherapie anschließt (43, 55). Zuerst sollte die Frage geklärt werden, inwieweit in dem beobachteten Kollektiv ein Zusammenhang zwischen dem präoperativen CT-Befund und der Entscheidung bezüglich der Form der Harnableitung bestand. Es zeigte sich jedoch, dass es keinen solchen statistischen Zusammenhang gab, d.h. ganz gleich ob ein lokal begrenzter oder fortgeschrittener Tumor in der CT diagnostiziert wurde, gibt es keinen Zusammenhang zu der Form der angewendeten

Harnableitung, der Operateur traf diese Entscheidung also ohne Rücksicht auf die CT Befunde. Im Gegensatz hierzu korreliert allerdings sehr wohl der pathologische Befund mit der Form der Harnableitung positiv. Es gibt einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,044$ ) zwischen der Form der Harnableitung und dem histopathologischen T-Stadium. In fortgeschrittenen Tumorstadien findet die inkontinente Form der Harnableitung mittels Ileum-Conduit mit 56% im Stadium T3 und 86% im Stadium T4 viel häufiger Anwendung gegenüber der kontinenten Harnableitung mittels Ileum-Neoblase mit 42% im Stadium T3 und 12% im Stadium T4. Sobald ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit positivem Lymphknotenbefall ( $pT3/4$  und  $pN1$ ) vorlag, wurde die Form der inkontinenten Harnableitung häufiger gewählt.

Diese Entscheidung hängt auch von vielen Faktoren ab, dem klinischen T-Stadium sowie weiteren Faktoren, wie z.B. einer geplanten adjuvanten Radiotherapie, dem Alter und Wünschen des Patienten, sowie von dessen Nierenfunktion (55, 56). Die präoperative CT spielt dabei aber keine Rolle.

Als nächstes wollen wir die Frage klären, ob das Ausmaß der Lymphadenektomie anhand des CT-Befunds präoperativ festgelegt werden kann. Derzeit ist die Anzahl zu entnehmender Lymphknoten noch nicht konkret festgelegt und die Entscheidung des Ausmaßes der Lymphadenektomie wird weiterhin in der Literatur diskutiert (20, 57). In einer Studie wird empfohlen, bei Durchführung der Zystektomie mit kurativem Ansatz, mehr als 20 Lymphknoten zu entnehmen (58).

In der vorliegenden Studie wurden die intraoperativ entnommenen Lymphknoten mit dem im CT-Befund prognostiziertem T- bzw. N-Status in Zusammenhang gesetzt. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Zusätzlich lässt sich in den Boxplot-Diagrammen erkennen, dass unabhängig von dem computertomographischen Tumor- und Lymphknotenbefund bei jeder radikalen Zystektomie ähnlich viele Lymphknoten entnommen wurden ( $5 \pm 15,5$  Median = 10). Dies könnte an dem beträchtlichen Anteil an älteren Patienten

(27% der Patienten waren >75 Jahre) oder an der hohen Anzahl an palliativen Eingriffen liegen. Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass die präoperativen CT-Befunde nicht zur Entscheidung des Ausmaßes der Lymphadenektomie herangezogen werden können (43). Bei allen Patienten, die in kurativer Absicht operiert werden, sollte eine ausgedehnte Lymphadenektomie durchgeführt werden (57).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der präoperative CT-Befund bei den klinischen Therapieentscheidungen keine Rolle spielt. Er beeinflusst weder die Form der Harnableitung noch das Ausmaß der Lymphadenektomie.

Entgegengesetzt zu der geringen Zuverlässigkeit der CT beim Staging des T- und N-Stadiums, ist die CT in Bezug auf das M-Stadium sowie in der Diagnostik von Urotheltumoren des oberen Harntrakts sehr zuverlässig (27). Zur Diagnostik von Fernmetastasen wie z.B. Lebermetastasen ist die CT besonders geeignet (59). Mit ihr lässt sich die Frage nach einer Fernmetastasierung zufriedenstellend beantworten und somit die Entscheidung für oder gegen eine operative Therapie treffen (27, 29, 60).

Durch die moderate Zuverlässigkeit des CT-Stagings ergibt sich natürlich eine relativ hohe Stagingungenauigkeit, welche sich in einem Over- oder Understaging äußert. In vorliegender Studie überwiegt sowohl in Bezug auf das T- als auch auf das N- Stadium das Understaging mit 24,7% bzw. 29,4%. In einigen Studien wurde ebenfalls eine begrenzte Staginggenauigkeit ermittelt. Während bei Baltaci et al. [2008] das Overstaging, insbesondere bei der Beurteilung der extravesikalen Tumordinfiltration, überwiegt, dominiert bei Paik et al. und Ficarra et al. (2005) das Understaging. Paik et al. [2000] ermittelten in ihrer Studie eine Understagingrate von 39,0% für die allgemeine lokale Tumorausbreitung. Ficarra et al. [2005] kamen auf ein Understaging von 50,0% speziell für organbegrenzte Tumore ( $\leq T2b$ ) und in Bezug auf den Lymphknotenstatus überwog in ihrer Studie ebenfalls das Understaging. Allen drei Studien

gemeinsam ist die geringe Zuverlässigkeit der CT bei der Frage nach dem lokalen Tumorbefund, insbesondere der mikroskopischen extravasikalen Fettgewebeeinfiltration, sowie dem Lymphknotenstatus (28, 29, 49).

Die Zuverlässigkeit des klinischen Stagings mittels CT hat sich über die letzten 10 Jahre nicht verbessert. Da die Entscheidung für einen alternativen Therapieansatz aber auf ein exaktes Staging angewiesen ist, sind zuverlässigere Diagnostikmethoden notwendig. Neuere Verfahren wie die PET-CT kommen in den Kliniken vermehrt zum Einsatz. Bei der PET-CT werden bei der Fragestellung nach dem Staging beim Blasenkarzinom die Tracer FDG und  $^{11}\text{C}$ -Choline verwendet. Erste Studien zur PET-CT mit dem Tracer  $^{11}\text{C}$ -Choline kommen zu dem Ergebnis, dass die PET-CT in der Beurteilung des Lymphknotenstatus der alleinigen CT überlegen ist (61, 62). In Bezug auf die FDG-PET-CT wurden Studien mit unterschiedlichen Aussagen veröffentlicht. Zum einen wird von einer möglichen höheren Zuverlässigkeit des Stagings durch die FDG-PET-CT berichtet, die die Therapieentscheidungen beeinflussen und somit zu Änderungen in der Wahl der Therapie bei einigen Patienten führen kann (63, 64). Zum anderen konnten Swinnen et al. [2009] keinen Vorteil der FDG-PET-CT gegenüber der alleinigen CT in Bezug auf den Lymphknotenbefund erkennen (65). Roja et al. [2010] räumten ein, dass der Tracer FDG für das Staging eines primären Blasentumors nicht geeignet sei, die Verwendung des Tracers  $^{11}\text{C}$ -choline aber dem Tracer FDG im Staging überlegen ist (66). In einer weiteren Studie wird ebenfalls angezweifelt, ob die Verwendung des Tracers FDG, aufgrund der renalen Ausscheidung und somit des verstärkten Signals im gesamten Urogenitaltrakt, zum Staging des Blasenkarzinoms geeignet sei (67). Eine andere Studie beschäftigt sich mit der Kombination der CT mit der single photon emission computed tomography (SPECT). Es scheint, dass dies die Zuverlässigkeit im Erkennen von Sentinel-Lymphknoten wesentlich verbessern kann (68).



Die oben genannten Studien lassen hoffen, dass sich mit diesen neuen Staging-Methoden eine höhere Zuverlässigkeit beim Staging des Blasenkarzinoms erreichen lässt. Das Staging mittels der PET-CT sowie der SPECT sollte in weiteren Studien mit einem größeren und weiter gefassten Patientenkollektiv untersucht werden. Leider ist zu vermuten, dass diese Verfahren aufgrund enormer Kosten im klinischen Alltag kaum Anwendung finden würden.

Wünschenswert wäre es, wenn sich in Zukunft mehr Studien mit dem Themenkomplex des klinischen Stagings bei muskelinfiltrierendem Blasenkarzinom beschäftigen würden. Die im Moment verfügbare Menge an aktueller Literatur zu diesem Thema ist leider nicht zufriedenstellend.

## 5. Zusammenfassung

Die Standarduntersuchung in der Bildgebung zum präoperativen Staging von Patienten mit muskelinfiltrierendem Harnblasentumor ist die Computertomographie. Auf der Basis dieser Untersuchung werden grundlegende Entscheidungen für die weitere Therapie getroffen.

Denn die Entscheidung über eine kurative Zystektomie oder einen palliativen Ansatz werden ebenso auf der Basis der CT-Ergebnisse getroffen wie die Entscheidung über eine neoadjuvante Chemotherapie oder - bei sehr günstigen Voraussetzungen - einen kurativen blasenerhaltenden Therapieansatz im Sinne einer multimodalen Therapie. Für ein diagnostisches Verfahren, das einen so großen Einfluss auf grundlegende therapeutische Entscheidungen hat, sollte die Voraussetzung sein, dass es das tatsächlich vorliegende Tumorstadium möglichst exakt widerspiegelt.

Das Ziel der vorliegenden Studie war daher die Zuverlässigkeit der Computertomographie in der Prognose des korrekten Tumorstadiums anhand eines klinischen Patientenkollektivs zu ermitteln und zu eruieren, ob bestimmte klinisch relevante Faktoren einen Einfluss auf die Zuverlässigkeit beim CT-Staging haben. Denn es existieren keine klar definierten Standards in der Durchführung der CT-Untersuchung hinsichtlich dieser folgenden Faktoren: Wie groß soll der zeitliche Abstand zwischen einer zuvor durchgeführten TUR-B und der CT-Aufnahmen sein? Wie weit sollte die Harnblase zum Untersuchungszeitpunkt gefüllt sein? Welche technischen Spezifikationen muss ein CT-Scanner aufweisen, damit die entstehenden

Bilder die Realität in ausreichender Genauigkeit wiedergeben (Anzahl an Detektorzeilen, Schichtdicke)? Welchen Einfluss hat der individuelle befundende Radiologe?

Ein zusätzliches Ziel war es die Inter-Observer-Variabilität der CT zu quantifizieren.

Außerdem sollte untersucht werden, inwieweit der Befund der CT klinische Entscheidungen beeinflussen kann, die intraoperativ im Rahmen der radikalen Zystektomie zu fällen sind: Wie ausgedehnt muss eine Lymphadenektomie durchgeführt werden? Welche Form der Harnableitung wird gewählt?

In die Studie wurden insgesamt 318 Patienten, welche im Zeitraum von April 2004 bis April 2008 im Klinikum Großhadern radikal zystektomiert wurden, eingeschlossen. Bei 276 der Patienten wurde präoperativ eine Computertomographie zum Staging durchgeführt. Die Daten der initialen CT-Befundung und der histopathologischen Untersuchung hinsichtlich lokaler Tumorausbreitung und Lymphknotenstatus wurden retrospektiv erhoben und miteinander korreliert. Des Weiteren wurde die Zuverlässigkeit der CT in Bezug zu oben genannten bestimmten Faktoren (zeitlicher Abstand zwischen TUR-B und CT, technische Parameter der CT-Geräte, Blasenfüllung) gesetzt. Im Anschluss wurden alle Original CT-Datensätze von einem erfahrenen Uroradiologen, der gegen den histopathologischen Befund verblindet war, in einem Reviewprozess erneut befundet und diese Befunde wurden mit dem initialen Befund verglichen.

Weiterhin wurde eine Korrelation hergestellt zwischen dem radiologischen und histopathologischen Tumorbefund einerseits und der Art der Harnableitung und der Anzahl der entnommenen Lymphknoten andererseits.

Es konnte gezeigt werden, dass die Zuverlässigkeit der CT in der Vorhersage des korrekten Tumorstadiums gering ist. Die Accuracy für die Vorhersage des korrekten lokalen Tumorstadiums und des korrekten Lymphknotenstatus war 49% bzw. 54%. Die untersuchten

möglichen klinischen Faktoren zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Accuracy, somit lässt sich daraus keine Optimierungsmöglichkeit ableiten: Weder eine kurz vor der CT stattgefunden TUR-B noch technische Gegebenheiten der CT-Geräte oder der individuelle Radiologe hatten einen signifikanten Einfluss auf die Accuracy.

Allerdings zeigte sich eine signifikante Inter-Observer-Variabilität zwischen den individuellen, voneinander unabhängigen Radiologen ( $k=0,23$  bzw.  $k=0,35$  bei der Beurteilung des Lokalbefundes bzw. des Lymphknotenbefundes). Dieser Befund unterstreicht das Problem der Uneindeutigkeit des Verfahrens bei der Fragestellung des exakten Stagings beim Harnblasenkarzinom.

Entsprechend diesen Befunden ergab sich auch keine Korrelation zwischen den präoperativen CT-Befunden und den intraoperativ zu treffenden Entscheidungen über Art der Harnableitung und Ausdehnung der Lymphadenektomie. Im Gegensatz ergab sich bezüglich der Art der Harnableitung ein signifikanter Zusammenhang mit dem pathologischen Befund des Tumors mit einer höheren Rate an Ileum-Conduits bei Organüberschreitung und Lymphknotenmetastasen. Diese Entscheidungen wurden vom Operateur also eher aufgrund der intraoperativen Befunde als wegen der präoperativen CT Befunde getroffen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich trotz der kontinuierlichen Weiterentwicklung der CT-Scanner die Aussagekraft für das Blasentumor-Staging seit der letzten größeren Studie vor über 10 Jahren, bei der eine vergleichbare Untersuchung durchgeführt wurde, nicht verbessert hat. Dementsprechend ist die Computertomographie im Rahmen der klinischen Routine außerhalb definierter Studien derzeit nicht in der Lage, mit ausreichender Genauigkeit das tatsächliche Tumor- und Lymphknotenstadium vorherzusagen, um die notwendigen Therapieentscheidungen allein auf dieser Basis zu treffen.

Aktuelle Studien zur Zuverlässigkeit neuerer Verfahren (wie die PET-CT oder SPECT) lassen hoffen, dass durch diese Verfahren in Zukunft ein zuverlässigeres Staging des Blasenkarzinoms möglich ist.

## Literaturverzeichnis

1. Treiber U, Leyh H, Karl A, Autenrieth M, Letz M, Lehmann J, et al. Urothelkarzinome. In: München T, editor. Urogenitale Tumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt Verlag; 2008. p. 83-140.
2. vom Dorp F, Eisenhardt A, Goebell PJ, Gschwend JE, Jäger T, Jakse G, et al. Harnblasenkarzinom. In: Rübben H, editor. Uroonkologie. Heidelberg: Springer Verlag; 2007. p. 301-57.
3. (RKI) GGDeKeVuRK-I. Krebs in Deutschland 2005/06. Häufigkeiten und Trends. Im Internet: [http://www.rki.de/cln\\_110/nn\\_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen/C67\\_D090\\_D414.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/C67\\_D090\\_D414.pdf](http://www.rki.de/cln_110/nn_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen/C67_D090_D414.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/C67_D090_D414.pdf). [cited 2011.06.30].
4. RKI. Ohne Titel. Im Internet: [http://www.rki.de/cln\\_110/nn\\_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/datenbankabfragen\\_node.html? nnn=true](http://www.rki.de/cln_110/nn_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/datenbankabfragen_node.html? nnn=true). (VND.MS-EXCEL, 226 KB) [cited 2011.06.30].
5. Tumorzentrum M. Basis-Statistiken C67, D09.0, D41.4: Blasentumor. Im Internet: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base\\_C67D\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C67D_G.pdf). [cited 2011.06.30].
6. Junqueira LCU, Carneiro J, Gratzl MH. Histologie. Heidelberg: Springer Verlag; 2005.
7. Leißner J. Lymphadenektomie beim Blasenkarzinom  
Diagnostische und prognostische Bedeutung sowie therapeutischer Nutzen. Der Urologe. 2005;6-2005:638-44.
8. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. European urology. [Practice Guideline Review]. 2011 Jun;59(6):997-1008.
9. Rathert P, Roth S. Urinzytologie. Praxis und Atlas. Heidelberg: Springer Verlag; 2007.
10. Fernandez MI, Parikh S, Grossman HB, Katz R, Matin SF, Dinney CP, et al. The role of FISH and cytology in upper urinary tract surveillance after radical cystectomy for bladder cancer. Urol Oncol. 2011 Mar 9.
11. Tritschler S, Scharf S, Karl A, Tilki D, Knuechel R, Hartmann A, et al. Validation of the diagnostic value of NMP22 BladderChek test as a marker for bladder cancer by photodynamic diagnosis. European urology. [Comparative Study Validation Studies]. 2007 Feb;51(2):403-7; discussion 7-8.
12. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. European urology. [Meta-Analysis Review]. 2005 Jun;47(6):736-48.
13. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. J Urol. 2005 Sep;174(3):859-61; discussion 61.
14. Prokop M, Galanski M, Schaefer-Prokop C, van der Molen AJ. Ganzkörper-Computertomographie. Spiral- und Multislice-CT. Mödder U, editor. Stuttgart: Thieme Verlag; 2007.
15. Kalender WA. Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen. Erlangen: Publicis Corporate Publishing; 2006.
16. SpringerLinks. Ohne Titel. Im Internet: [http://www.springerimages.com/Images/RSS/1-10.1007\\_s00117-011-2189-8-4](http://www.springerimages.com/Images/RSS/1-10.1007_s00117-011-2189-8-4). [cited 2012.03.23].
17. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. European urology. 2011 Jun;59(6):1009-18.
18. Chang Sylvia D. HH. Radiological Evaluation of the Urinary Bladder, Prostate and Urethra. In: Adam A. DAK, editor. Grainger & Allison's Diagnostic Radiology A Textbook of Medical Imaging. Churchill Livingstone: Elsevier Limited; 2008. p. 885-97.
19. Shaw Ashley S. DAK. Multidetector Computed Tomography. In: Adam A. DAK, editor. Grainger & Allison's Diagnostic Radiology. Churchill Livingstone: Elsevier Limited; 2008. p. 79-84.
20. Abol-Enein H, Tilki D, Mosbah A, El-Baz M, Shokeir A, Nabeeh A, et al. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. European urology. [Comparative Study]. 2011 Sep;60(3):572-7.
21. Herr HW, Donat SM. Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. J Urol. 2001 Jan;165(1):62-4; discussion 4.
22. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thuroff JW, Franzaring L, Fisch M, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. J Urol. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Jan;171(1):139-44.

23. Advanced CM-aCB. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. [Article]. 2003;361(9373):1927.
24. Sabaa MA, El-Gamal OM, Abo-Elenen M, Khanam A. Combined modality treatment with bladder preservation for muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2010 Jan-Feb;28(1):14-20.
25. Caterino M, Giunta S, Finocchi V, Giglio L, Mainiero G, Carpanese L, et al. Primary cancer of the urinary bladder: CT evaluation of the T parameter with different techniques. *Abdom Imaging*. [Clinical Trial Comparative Study]. 2001 Jul-Aug;26(4):433-8.
26. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology*. 2004 Jun; 231(3):725-31.
27. Zhang J, Gerst S, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of bladder cancer. *Radiol Clin North Am*. [Comparative Study Review]. 2007 Jan;45(1):183-205.
28. Baltaci S, Resorlu B, Yagci C, Turkolmez K, Gogus C, Beduk Y. Computerized Tomography for Detecting Perivesical Infiltration and Lymph Node Metastasis in Invasive Bladder Carcinoma. *Urologia Internationalis*. [Article]. 2008;81(4):399-402.
29. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2000 Jun;163(6):1693-6.
30. Stenzl A. Bladder cancer: work in progress. *Curr Opin Urol*. [Editorial]. 2009 Sep;19(5):486-7.
31. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, et al. Urinary diversion. *Urology*. [Review]. 2007 Jan;69(1 Suppl):17-49.
32. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 1;19(3):666-75.
33. Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner EC, Boyd SD, Figueroa A, et al. 25-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. *European urology*. [Review]. 1998;33 Suppl 4:25-6.
34. Gschwend JE, Fair WR, Vieweg J. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: contemporary results and remaining controversies. *European urology*. [Review]. 2000 Aug;38(2):121-30.
35. Huang GJ, Stein JP. Open radical cystectomy with lymphadenectomy remains the treatment of choice for invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol*. [Review]. 2007 Sep;17(5):369-75.
36. Boström PJ, Mirtti T, Kössi J, Laato M, Nurmi M. Twenty-year experience of radical cystectomy for bladder cancer in a medium-volume centre. *Scandinavian Journal of Urology & Nephrology*. [Article]. 2009;43(5):357-64.
37. Yafi FA, Cury FL, Kassouf W. Organ-sparing strategies in the management of invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. [Review]. 2009 Dec;9(12):1765-75.
38. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2004 Feb;171(2 Pt 1):561-9.
39. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003 Jun 7;361(9373):1927-34.
40. Perdonà S, Autorino R, Damiano R, De Sio M, Morrica B, Gallo L, et al. Bladder-sparing, Combined-modality Approach for Muscle-invasive Bladder Cancer. *Cancer* (0008543X). [Article]. 2008;112(1):75-83.
41. Lodde M, Palermo S, Comploj E, Signorello D, Mian C, Lusuardi L, et al. Four Years Experience in Bladder Preserving Management for Muscle Invasive Bladder Cancer. *European Urology*. [Article]. 2005;47(6):773-9.
42. Kuczyk M, Turkeri L, Hammerer P, Ravery V. Is there a role for bladder preserving strategies in the treatment of muscle-invasive bladder cancer? *European urology*. [Comparative Study Review]. 2003 Jul;44(1):57-64.
43. Tritschler S, Mosler C, Straub J, Buchner A, Karl A, Graser A, et al. Staging of muscle-invasive bladder cancer: can computerized tomography help us to decide on local treatment? *World journal of urology*. 2011 Dec 25.
44. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. [Update of the Clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma]. *Actas urologicas espanolas*. [Practice Guideline]. 2010 Jan;34(1):51-62.
45. Sabaa MA, El-Gamal OM, Abo-Elenen M, Khanam A. Combined modality treatment with bladder preservation for muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2010 Jan-Feb;28(1):14-20.
46. Rodel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol*. [Review]. 2006 Dec 10;24(35):5536-44.
47. Herr HW. Routine CT scan in cystectomy patients: does it change management? *Urology*. 1996 Mar;47(3):324-5.
48. 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. *European urology*. [Review]. 2001 Sep;40(3):318-23.

49. Ficarra V, Dalpiaz O, Alrabi N, Novara G, Galfano A, Artibani W. Correlation between clinical and pathological staging in a series of radical cystectomies for bladder carcinoma. *BJU Int.* 2005 Apr;95(6):786-90.
50. Hall T, MacVicar A. Imaging of bladder cancer. *Imaging.* 2001;13:1-0.
51. Mehra A, Mansoori D, Taheri Mahmoudi M, Sina A, Seraji A, Pourmand GH. A comparison between clinical and pathologic staging in patients with bladder cancer. *Urol J.* 2004 Spring;1(2):85-9.
52. Choi H, Kim Y, Lee S. Inter- and intra-observer variability in contouring of the prostate gland on planning computed tomography and cone beam computed tomography. *Acta Oncol.* 2011;May:50:539-46.
53. Raitanen M, Aine R, Rintala E. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *European Urology.* 2002;Mar:41:284-9.
54. Tritschler S, Mosler C, Tilki D, Buchner A, Stief C, Graser A. Interobserver Variability Limits Exact Preoperative Staging by Computed Tomography in Bladder Cancer. *Urology.* 2012 Mar 23.
55. Katkoori D, Manoharan M, Araki M, Soloway MS. Role of Patient-Physician Dialogue in Selecting the Type of Urinary Diversion. *Urologia Internationalis.* [Article]. 2010;84(1):40-4.
56. Cho KS, Seo JW, Park SJ, Lee YH, Choi YD, Cho NH, et al. The risk factor for urethral recurrence after radical cystectomy in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Urologia internationalis.* 2009;82(3):306-11.
57. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knüchel R, Montorsi F, Stief CG, et al. The Impact of Lymphadenectomy and Lymph Node Metastasis on the Outcomes of Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *European Urology.* [Article]. 2009;55(4):826-35.
58. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2358-65.
59. Totaro A, Pinto F, Brescia A, Racioppi M, Cappa E, D'Agostino D, et al. Imaging in Bladder Cancer: Present Role and Future Perspectives. *Urologia Internationalis.* [Article]. 2010;85(4):373-80.
60. Cowan NC, Crew JP. Imaging bladder cancer. *Curr Opin Urol.* [Review]. 2010 Sep;20(5):409-13.
61. Picchio M, Treiber U, Beer AJ, Metz S, Bossner P, van Randenborgh H, et al. Value of 11C-choline PET and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer: correlation with histopathologic findings. *J Nucl Med.* [Controlled Clinical Trial Validation Studies]. 2006 Jun;47(6):938-44.
62. Powles T, Murray I, Brock C, Oliver T, Avril N. Molecular Positron Emission Tomography and PET/CT Imaging in Urological Malignancies. *European Urology.* [Article]. 2007;51(6):1511-21.
63. Apolo AB, Riches J, Schoder H, Akin O, Trout A, Milowsky MI, et al. Clinical value of fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in bladder cancer. *J Clin Oncol.* [Evaluation Studies Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Sep 1;28(25):3973-8.
64. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 10;27(26):4314-20.
65. Swinnen G, Maes A, Pottel H, Vanneste A, Billiet I, Lesage K, et al. FDG-PET/CT for the Preoperative Lymph Node Staging of Invasive Bladder Cancer. *European Urology.* [Article]. 2010;57(4):641-7.
66. Rioja J, Rodriguez-Fraile M, Lima-Favaretto R, Rincon-Mayans A, Penuelas-Sanchez I, Zudaire-Bergera JJ, et al. Role of positron emission tomography in urological oncology. *BJU Int.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2010 Dec;106(11):1578-93.
67. Schoder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med.* [Review]. 2004 Oct;34(4):274-92.
68. Sherif A, Garske U, Torre MdL, Thörn M. Hybrid SPECT-CT: An Additional Technique for Sentinel Node Detection of Patients with Invasive Bladder Cancer. *European Urology.* [Article]. 2006;50(1):83-91.



## Anhang

Im Folgenden sind alle erhobenen Variablen sowie deren Codierung aufgeführt.

**Name des Patienten**

**Geburtsdatum des Patienten**

**Datum der radikalen Zystektomie**

**Alter des Patienten bei Operation**

**pT**

0 = pT0

1 = pTis

2 = pT1

3 = pT2a

4 = pT2b

5 = pT3a

6 = pT3b

7 = pT4a

8 = pT4b

**pN**

0 = pN0

1 = pN1

2 = pN2

3 = pN3

4 = pNx

**pM**

0 = pM0

1 = pM1

2 = pMx

**pG**

**Datum des Staging**

**Staging-Modalität**

1 = CT

2 = MRT

3 = PET-CT

**Staging- Abschnitt**

- 1 = Becken
- 2 = Becken/Abdomen
- 3 = Becken/Abdomen/Thorax

**Lokalbefund global der erstbefundenden Radiologen**

- 0 = kein Tumor
- 1 = Tumor
- 2 = keine Angabe

**cT der erstbefundenden Radiologen**

- 1 = Exophyt ohne Blasenwandinfiltration
- 2 = Infiltration der Blasenwand
- 3 = Überschreiten der Blasenwand
- 4 = Infiltration von Nachbarorganen i.S. 4a
- 5 = Infiltration von Nachbarorganen i.S. 4b
- 6 = keine Angabe
- 7 = Verdickung der Blasenwand
- 8 = Infiltration von anderem Primärtumor ausgehend

**cN der erstbefundenden Radiologen**

- 0 = normal
- 1 = in Anzahl vermehrt
- 2 = größer 1 cm
- 3 = größer 2 cm
- 4 = in Anzahl vermehrt und größer 1 cm
- 5 = in Anzahl vermehrt und größer 2 cm
- 6 = keine Angabe

**cM der erstbefundenden Radiologen**

- 0 = cM0
- 1 = cM1
- 2 = cMx

**Harnstauungsbefund der erstbefundenden Radiologen**

- 0 = keine Harnstauung
- 1 = nur rechts
- 2 = nur links
- 3 = beidseits
- 4 = keine Angabe

**Lokalbefund global des spezialisierten Uroradiologen**

- 0 = kein Tumor
- 1 = Tumor
- 2 = keine Angabe

**cT des spezialisierten Uroradiologen**

- 1 = Exophyt ohne Blasenwandinfiltration
- 2 = Infiltration der Blasenwand
- 3 = Überschreiten der Blasenwand
- 4 = Infiltration von Nachbarorganen i.S. 4a

- 5 = Infiltration von Nachbarorganen i.S. 4b
- 6 = keine Angabe
- 7 = Verdickung der Blasenwand
- 8 = Infiltration von anderem Primärtumor ausgehend

**cN des spezialisierten Uroradiologen**

- 0 = normal
- 1 = in Anzahl vermehrt
- 2 = größer 1 cm
- 3 = größer 2 cm
- 4 = in Anzahl vermehrt und größer 1 cm
- 5 = in Anzahl vermehrt und größer 2 cm
- 6 = keine Angabe

**cM des spezialisierten Uroradiologen**

- 0 = cM0
- 1 = cM1
- 2 = cMx

**Harnstauungsbefund des spezialisierten Uroradiologen**

- 0 = keine Harnstauung
- 1 = nur rechts
- 2 = nur links
- 3 = beidseits
- 4 = keine Angabe

**Blasenfüllung**

- 0 = entleerte Blase
- 1 = bis 25% gefüllt
- 2 = bis 50% gefüllt
- 3 = bis 75% gefüllt
- 4 = bis 100% gefüllt

**Modalität der Bildgebung zur Abklärung des oberen Harntraktes**

- 0 = keine Abklärung
- 1 = CT-Spätphase
- 2 = MRT-Spätphase
- 3 = IUG
- 4 = RUP
- 5 = keine Angabe

**Datum TUR-B****pT der TUR-B**

- 0 = pT0
- 1 = pTa
- 2 = pTis
- 3 = pT1
- 4 = pT2
- 5 = pTx

**Zeitabstand zwischen TUR-B und CT-Staging in Tagen****Zeitabstand zwischen CT-Staging und radikaler Zystektomie in Tagen****Standort der CT-Geräte**

1 = in Großhadern

2 = auswärts

**Anzahl der Detektorzeilen**

1 = < 64 Detektorzeilen

2 =  $\geq$  64 Detektorzeilen

**Kollimation****Schichtdicke**

1 = <5 mm

2 = 5 mm

3 = >5 mm

**CT-Geräte Hersteller****Form der Harnableitung**

NB = Neoblase

IC = Ileum-Conduit

P = Pouch

**Anzahl intraoperativ entnommener Lymphknoten**

## Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Stief für die Möglichkeit an der Urologischen Klinik wissenschaftlich zu arbeiten bedanken.

Vielen Dank auch an meine Doktormutter, Dr. Derya Tilki, für die Überlassung dieses interessanten Themas und die Bereitstellung der Daten.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meinem Betreuer, Dr. Stefan Tritschler, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Es war großes Glück einen so kompetenten Betreuer und Ansprechpartner in dieser Zeit zu haben, der immer erreichbar war und sich Zeit nahm sobald Gesprächsbedarf bestand.

Ein großer Dank an meine Eltern, die mir überhaupt erst das Medizinstudium ermöglichten. Und meiner Schwester, die sich genau wie meine Eltern meine Probleme in dieser Zeit anhörte und immer für mich da war.

Einen ebenso großen Dank an meinen Lebenspartner Florian Angerer. Dafür, dass er stets großes Verständnis entgegenbrachte, wenn ich die wenige Freizeit neben Studium und Job in die Fertigstellung der Doktorarbeit investierte.

Sie alle motivierten mich stets aufs Neue und trugen dazu bei, dass diese Arbeit fertig gestellt wurde.