

Aus der Kinderchirurgischen Klinik des Olgahospital Stuttgart
Vorstand Prof. Dr. med. H. Lochbühler

***Chirurgisches Management und
Langzeitergebnisse
in der Behandlung
des Rhabdomyosarkomes
der Blase und Prostata im Kindesalter***

Analyse der Ergebnisse der
Cooperativen Weichteilsarkom-Studien 1981 bis 1995

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

vorgelegt von
Michaela Köhler

aus
Bruchsal

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter	<u>Prof. Dr. med. H. Lochbühler</u>
Mitberichterstatter	<u>Prof. Dr. med. R. Grantzow</u>
Dekan	<u>Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter</u>
Tag der mündlichen Prüfung	<u>22. 01. 2004</u>

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Theoretische Grundlagen

- 2.1 Pathologie des Rhabdomyosarkomes
- 2.2 Das Rhabdomyosarkom im Bereich Blase/ Prostata
- 2.3 Anatomie der Blase und Prostata - Probleme der Lokaltherapie
- 2.4 Therapieansätze
- 2.5 Die Chirurgie
- 2.7 Die CWS-Studien von 1981-1995

3. Fragestellung

4. Methodik

- 4.1 Erhebungsmethode und Analyse der Daten
- 4.2 Patientenauswahl/ Patientenselektion

5. Ergebnisse

- 5.1 Beschreibung der Patientengruppe
- 5.2 Allgemeines strategisches Vorgehen
- 5.3 Betrachtung nach operativem Management
- 5.4 Radikalität der Tumorsektion und Survival
- 5.5 Einzelfallbesprechung
- 5.6 Outcome nach Therapieabschluß – Langzeitfolgen
- 5.7 Proforma zur Dokumentationsverbesserung

6. Diskussion

- 6.1 Ergebnisse aus der Literatur
- 6.2 Diskussion der Methodik
- 6.3 Diskussion der eigenen Ergebnisse
- 6.4 Schlußfolgerung

7. Zusammenfassung

8. Literaturverzeichnis

9. Anhang

- Anhang 1: Internationale Klassifikation der Rhabdomyosarkome nach Lokalisation
- Anhang 2: TNM-Klassifikation
- Anhang 3: Risikogruppen der CWS-91
- Anhang 4: Dokumentationsbogen zur Datenerhebung
- Anhang 5: Eigener Fragebogen zu Langzeitkomplikationen

10. Danksagung

11. Lebenslauf

1. EINLEITUNG

Die Prognose für Kinder und Jugendliche mit einem Rhabdomyosarkom hat sich über die Zeit zunehmend verbessert. Während in den 60er Jahren mit dem Einsatz von Chirurgie und Strahlentherapie weniger als ein Drittel aller Betroffenen überlebten, brachten der Einsatz der multimodalen Therapie mit der Einbindung in zentrale Studien, sowie Verbesserungen im Tumorstaging und supportive Maßnahmen eine signifikante Verbesserung mit Langzeitüberlebensraten um die 70%. Jedoch unterscheidet sich die Prognose in den einzelnen Subgruppen abhängig vom Tumorsitz enorm (*Pappo et al. 1996, Koscielniak et al. 1994, Pratt et al. 1972, Jaffe et al. 1973*).

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Gruppe der Rhabdomyosarkome im Bereich der Blase und Prostata. Das Rhabdomyosarkom in dieser Lokalisation grenzt sich durch besondere Gesetzmäßigkeiten als eigene Gruppe von den übrigen Tumoren im Bereich des Urogenitaltraktes ab. Diese Abgrenzung ergibt sich vornehmlich aus der Schwierigkeit der Lokaltherapie in diesem Bereich, weshalb diese Lokalisation auch eine Risikolokalisation darstellt (unfavourable location) (*Hays et al. 1992*).

Vor der Entwicklung effektiver Polychemotherapie-Regime überlebten Kinder nach radikaler Operation bei Primärtumoren im Blasen-Prostata-Bereich nur zu einem geringen Prozentsatz. Eine Tumorentfernung mit Blasen-erhalt führte fast ausschließlich zu tödlich verlaufenden Rezidiven (*Weaver et al. 1961, Mackenzie et al. 1968*).

In den 1970er Jahren zeigte sich jedoch, daß diese Tumore extrem sensitiv auf die speziell für das Rhabdomyosarkom entwickelte Kombination von Chemotherapeutika sind. Rhabdomyosarkome im Bereich des kleinen Beckens gehörten mit zu den ersten lokalisierten Sarkomen, welche zunächst mit Chemotherapie oder Chemo- und Radiotherapie behandelt wurden, auch wenn sie durch chirurgische Eingriffe komplett resektabel erschienen, mit der Intention, das Überleben zu verbessern und die Morbidität der chirurgischen Therapie zu verringern. (*Rivard et al. 1975, Ortega 1979*).

Grosfeld et al. erzielten in den frühen 70er Jahren mit der Exenteration des kleinen Beckens (in der Regel vordere Exenteratio), gefolgt von lokaler Bestrahlung und 1½ – 2 Jahren intensiver Chemotherapie Überlebensraten von nahezu 90% (*Grosfeld et al. 1972*). Diese Raten wurden bislang in den nachfolgenden Studien, welche verschiedene therapeutische Ansätze erprobten, nicht mehr erreicht (*Raney et al. 1990*). Jedoch mußten bei diesem Ansatz viele Patienten als Preis des Überlebens eine beträchtliche Einbuße an Lebensqualität mit Verlust der Beckenorgane hinnehmen.

Mit verbesserten Chemotherapie-Regimen ging die radikale Operation immer mehr über zur reinen Zystektomie. Mit Blick auf eine bessere Lebensqualität wurden in den späten 1970er Jahren auf der ganzen Welt Versuche unternommen, durch kombinierte Therapie Behandlungsregime zu entwickeln, welche gleich hohe Überlebensraten erzielen unter Vermeidung einer Zystektomie.

Dies führte zu differenten Regimen mit primärer konservativer Therapie (*Rivard et al. 1975, Ortega 1979 und Voute et al. 1981*). Obwohl dieses Vorgehen in einigen Einzelcenterstudien in den 1980er Jahren anfangs recht erfolgreich schien, waren in größeren Serien mit längerer Beobachtungszeit die Ergebnisse weniger beeindruckend mit vermehrtem Auftreten von Lokalrezidiven und zum Tode führendem Krankheitsverlauf nach primärer Chemotherapie (*Hays et al. 1982, Ghavimi et al. 1984, Loughlin et al. 1989*).

Jüngere Multicenter-Studien, welche neueste Chemotherapeutika in Verbindung mit differenzierter Radiotherapie und limitierter Chirurgie einsetzen, hingegen zeigen, daß Patienten durchaus auch mit erhaltenen funktionellen Beckenorganen überleben können (*Baker et al. 2000, Walden et al. 1999, Heyen et al. 1997, Crist et al. 1995, Atra et al. 1994*).

Der heutige Einsatz primärer Chemotherapie wird im Vergleich zu früheren Studien von einer niedrigeren Mortalität begleitet (*O'Donnell/ Koff 1997*).

Neuere Bemühungen zielen auf hohe Langzeitüberlebensraten mit weniger extensiven Eingriffen und reduziertem Einsatz an Strahlenintensität. Die Bläserhaltungsrates hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen und eine Exenteratio des Beckens ebenso wie die Zystektomie sind nicht mehr länger als Initialtherapie akzeptiert, finden jedoch durchaus noch ihren Einsatz als ‚salvage procedure‘ bei Nichtansprechen der konservativen Therapie oder Rezidiven (*Hays et al. 1983, Flamant et al. 1985, Carli et al. 1990, Raney et al 1990 und 1993, Michalkiewics et al.1997*).

Da eine zunehmende Anzahl an jungen Patienten mit Karzinomen Langzeitremissionen erreichen, steigt auch das Interesse an den Spätfolgen der Therapie. Sie spielen eine wichtige Rolle im Gestalten neuer Therapie-Strategien, wobei hierbei Patienten mit Rhabdomyosarkom im Bereich des Urogenitaltraktes von besonderem Anliegen sind (*Raney et al 1993, Merguerian et al.1998, Plowman 1999*).

In den letzten Jahren gibt es ständig neue Fortschritte in der klinischen Evaluation und dem Management von Patienten mit einem Rhabdomyosarkom. Zunehmendes Verständnis molekularer und genetischer Prozesse erlauben im Zusammenhang mit den Erkenntnissen aus derzeitigen Behandlungsregimen eine patientengerecht zugeschnittene Behandlung, um Langzeitkomplikationen so gering wie möglich zu halten (*Merguerian 1998, Kaefler & Rink 2000*).

Thematik dieser Arbeit stellt das chirurgische Management und die daraus resultierenden Langzeitergebnisse von Patienten mit Rhabdomyosarkom der Blase und Prostata im Kindesalter in der Bundesrepublik Deutschland von 1981-1995.

Im folgenden Kapitel werden zunächst die theoretischen Grundlagen zur Pathologie und Behandlungsansätze zur Therapie des Rhabdomyosarkomes im Blasen-Prostata-Bereich erarbeitet sowie speziell die Strategien der deutschen kooperativen Weichteilsarkomstudie (CWS) dargelegt.

Den Grundlagen folgt dann die dieser Arbeit zugrundeliegende Fragestellung. In Kapitel vier wird das methodische Vorgehen erläutert. Die Darstellung der Ergebnisse dieser Arbeit findet sich in Kapitel fünf. Dieser schließt sich dann im sechsten Kapitel die Diskussion mit bisherigen Ergebnissen aus der Literatur und einem Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit sowie deren kritische Betrachtung an. Kapitel sieben beinhaltet die Zusammenfassung der Ergebnisse gefolgt vom Literaturverzeichnis im achten Kapitel. Am Ende angegliedert sind der Anhang sowie abschließend eine Danksagung und der Lebenslauf.

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Pathologie des Rhabdomyosarkomes

Das Rhabdomyosarkom ist ein maligner Weichteiltumor mit aggressivem lokalem Wachstum und Ausbildung von Metastasen. Charakteristisch stellt er sich als eine mesenchymale Neubildung mit Differenzierung des Skelettmuskels dar.

Diese Tumorart tritt hauptsächlich im Kindes- und Jugendalter auf und ist mit 60-70% die häufigste Form aller Weichteiltumoren in dieser Altersstufe. Mit einem Anteil von weniger als 2% aller bösartigen Tumore sind Weichteilsarkome eher selten. Sie stellen jedoch mit 5-10% die vierthäufigste Gruppe aller bösartiger Tumore im Kindesalter (*Kaletsch et al. 1996, Pinkerton et al. 1998*). Die Inzidenz wird auf ca 8/1 000 000 geschätzt (*Wexler&Helman 1994, Erhebung aus USA*), was in der Bundesrepublik Deutschland einer Erkrankungsrate von 120 Kindern pro Jahr entsprechen würde.

In 70% der Fälle tritt das Rhabdomyosarkom im ersten Lebensjahrzehnt auf, mit leichter Bevorzugung des männlichen Geschlechtes (männlich : weiblich = 1,5 : 1) (*Pinkerton et al. 1998*).

Das biologische Verhalten dieses Tumors ist abhängig vom Grad der Differenzierung sowie der Größe und dem anatomischen Ausmaß. Darüberhinaus beeinflusst der histologische Subtyp die Aggressivität des Tumors und hat starke prädiktive Aussagekraft auf das Überleben. Nach einer Erhebung des National Cancer Institute (1973-1987) sind etwa 2/3 aller Rhabdomyosarkome embryonal, der Rest verteilt sich gleichmäßig unter den alveolären und den ‚anderweitig nicht spezifizierbaren‘ (*Pappo AS 1996*). Generell weisen embryonale Rhabdomyosarkome eine weitaus bessere Prognose auf als alveoläre.

Die Ätiologie ist unbekannt. Hypothesen aus Tiermodellen stellen jedoch eine virale wie auch umweltbedingte Genese zur Diskussion. In einem kleinen Prozentsatz konnte ein Genmutationsort auf dem Gen p53, eines der bekannten Tumor Suppressor Gene, gefunden werden, welches auch Mutationen beim Li-Fraumeni Syndrom aufweist (*Pinkerton et al. 1998*). Der alveoläre Subtyp ist charakterisiert durch die Translocation t(2;13) (q35;q14) oder t(1;13) (p36;q14) (*Vorburger SA, Hunt KK 2002*).

Das Rhabdomyosarkom kann, ausgehend von den Weichteilen, an nahezu jedem Ort des Körpers auftreten. Der Primärsitz des Tumors spielt prognostisch eine große Rolle. Entsprechend dem Primärsitz des Tumors wird das Rhabdomyosarkom in sieben Kategorien eingeteilt (siehe Anhang 1). Das Rhabdomyosarkom der Lokalisation Blase/Prostata entspricht nach dieser Klassifikation der Gruppe 4 und ist der Ursprungsort von ca. 8-12% aller Rhabdomyosarkome (*Koscielniak E et al. 1992*).

2.2 Das Rhabdomyosarkom im Bereich Blase/ Prostata

Fast alle primären Rhabdomyosarkome im Bereich der Blase und Prostata sind vom embryonalen Subtyp (ca. 90%) und viele sind botryoid¹, was sie unter die Gruppe von Rhabdomyosarkomen plaziert, welche gewöhnlich ein gutes Ansprechen auf Chemotherapie zeigen, mit der Tendenz, lokalisiert zu bleiben (*Hays DM 1993*). Nur wenige haben pulmonale oder ossäre Metastasen bei Diagnose (<10%). Jedoch dehnen sich etwa 5 % der Blasentumoren in den Peritonealraum aus oder rupturieren in diesen, was in Tumorimplantate resultieren kann oder zu Aszites mit Tumorzellen führen.

¹ Botryoides Rhabdomyosarkom = Variante des embryonalen Rhabdomyosarkomes, welche durch submucöse Tumormassen entsteht, die eine polypoide Form annehmen (weintraubenähnlich) und in eine Hohlstruktur (i.d.Regel die Blase) hineinragen.

Ungefähr 20% primärer Blasen Tumore entstehen im Blasendach oder der vorderen Blasenwand. Diesen ist zu eigen, daß sie häufig auch die vordere Bauchwand mitbetreffen können. Es wird Adhärenz zum Omentum in über 20% beschrieben und über 15% peritoneale Tumoraussaat, jedoch eine niedrige Inzidenz lokaler Lymphknotenausbreitung (*Hays et al. 1990*).

Die meisten Rhabdomyosarkome haben jedoch ihren Ursprung trigonumnah. Diese Tumore wachsen häufig extensiv und betreffen oftmals beide Hälften der Blasenwand. Bei männlichen Patienten ist es in einem Drittel der Tumore, die das Trigonum betreffen unmöglich, zu bestimmen, ob der Primärort die Blase oder Prostata war. Histologisch gibt es keine Unterschiede bezüglich dieser beiden Lokalisationen.

Kinder mit Rhabdomyosarkom im Bereich Blase/Prostata fallen bei trigonumnahem Tumor meistens primär mit Zeichen der Obstruktion im Bereich der Urethra auf (Harnverhalt, Miktionsstörung). Tumore mit trigonumferner Lokalisation zeigen hingegen wenig obstruktive Symptome und werden häufig initial durch einen abdominellen Tumor erkannt oder im Rahmen der Abklärung einer Hämaturie. (*O'Donnell & Koff 1998*)

2.3 Anatomie der Blase und Prostata und sich daraus ergebende Probleme der Lokaltherapie

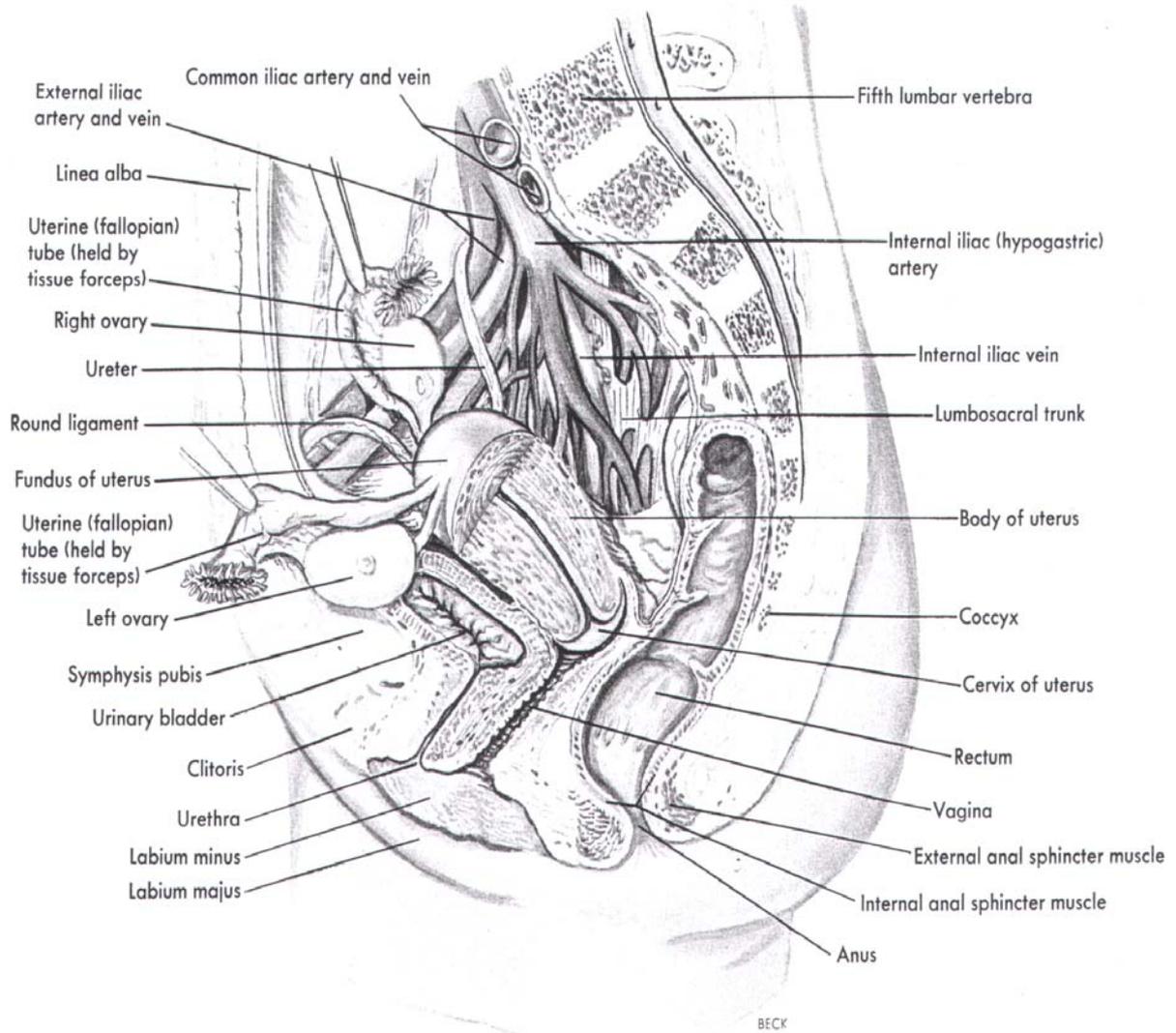
Ein großer Prozentsatz (ca. 80%) dieser Tumoren entsteht aus dem Trigonumbereich oder der Prostata und sind somit für eine primär chirurgische Therapie schwer zugänglich ohne einen Organverlust in Kauf zu nehmen.

Allgemeine Besonderheiten der Lokalisation Blase/ Prostata:

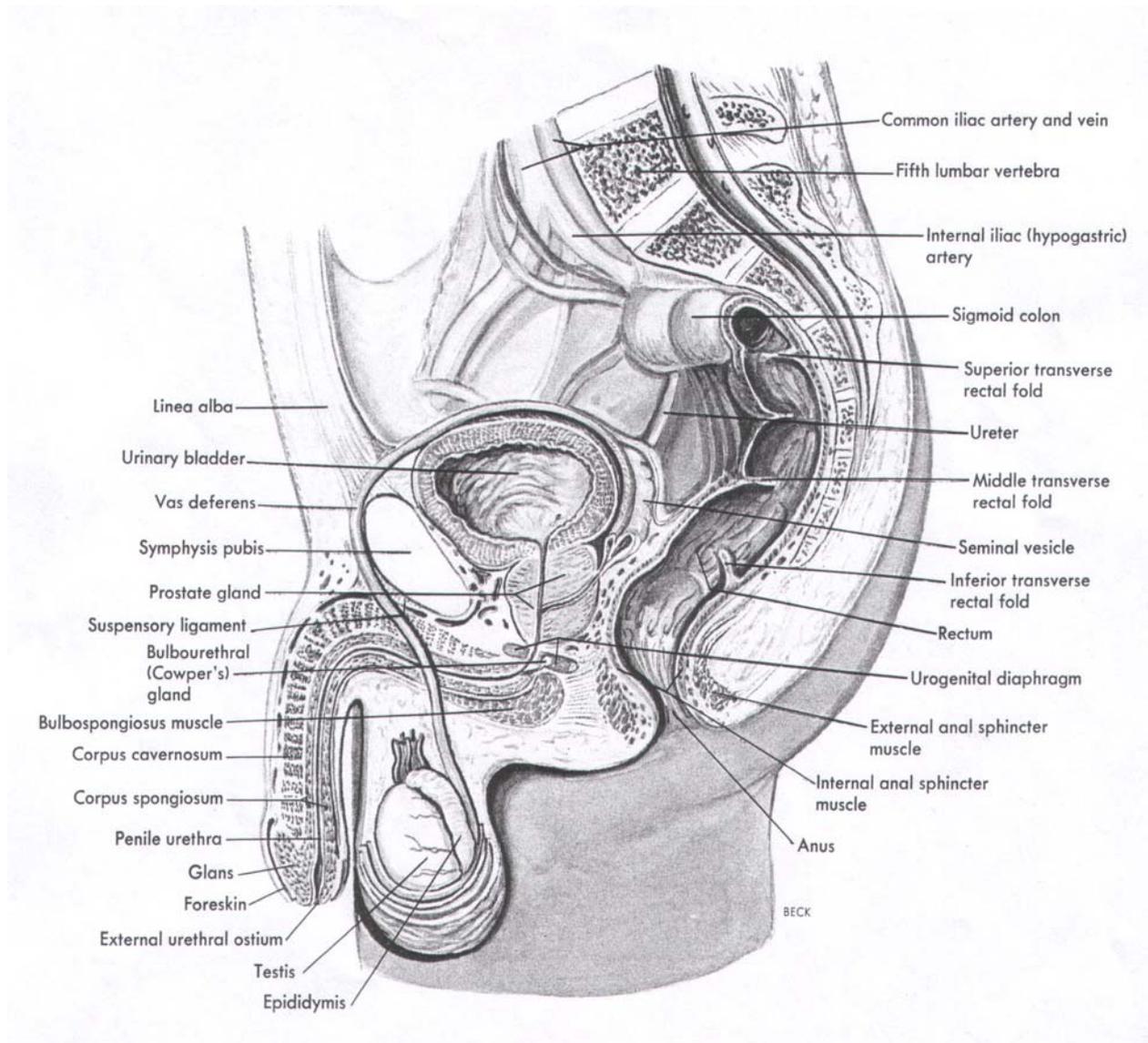
- ◆ Eine operative Entfernung des Ursprungsorganes Blase oder Prostata bedeutet eine weitreichende Einbuße an Lebensqualität, was eine radikale Tumorentfernung schwierig macht.
- ◆ Bestrahlung in diesem Bereich bleibt nur selten ohne Spätfolgen mit funktionellen Einbußen (*El-Mahdi AM et al. 1974, Fichtner & Hohenfellner 1995*).
- ◆ Aufgrund der guten lymphogenen Versorgung dieser Territorien finden sich überdurchschnittlich häufig befallene Lymphknoten, was weitere Probleme in Bezug auf die adäquate Lokaltherapie darstellt (*La Qualiglia et al. 1990, Herzog 2002*)

(s.a. *Studien-Protokoll der CWS-96*).

Anatomie der weiblichen Beckenorgane



Anatomie der männlichen Beckenorgane



2.4 Therapieansätze

Es existieren weltweit neben der CWS Studie noch drei weitere cooperative Studien zur Therapie des Rhabdomyosarkomes:

- ◆ AIEOP-ICG (Assoziatione Italiana di Ematologia e Oncologica pediatrica – Italiano Cooperative Gruppo) aus Italien
- ◆ SIOP (Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique), die vornehmlich in Großbritannien, Frankreich, den Benelux-Staaten, Portugal, Spanien und weiten Teilen Lateinamerikas verbreitet ist
- ◆ IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study), die in Nordamerika aus einem Zusammenschluß der zwei pädiatrisch-onkologischen Gesellschaften POG (Pediatric Oncology Group) und CCSG (Children’s Cancer Study Group) hervorgegangen ist.

Die Grundphilosophien hinter den einzelnen Konzepten der CWS, ICG, SIOP und IRS waren anfänglich divergent und verliefen aufgrund engerer Kooperationen über die Zeit immer mehr aufeinander zu. Die Vergleichbarkeit ist jedoch aufgrund differenter Stratifizierungssysteme und der therapiekonzeptionellen Unterschiede eingeschränkt. Gemeinsame Basis aller Studienprotokolle bildet jedoch die multimodale Therapie.

Die drei wesentlichen Bausteine der **multimodalen Therapie** bilden :

- ◆ *Chemotherapie:*
Zur Therapie des Rhabdomyosarkomes wird eine Polychemotherapie eingesetzt, mit dem Ziel, entweder eine komplette Remission zu erzielen, oder durch Tumorverkleinerung eine mutilierende Operation zu vermeiden, sowie durch die systemische antimetastatische Wirkung eine Dissemination bei erforderlicher Operation zu verhindern. Die präoperative Chemotherapie sollte so niedrig wie möglich dosiert sein und dennoch für eine ausreichende systemische Kontrolle sorgen. Die Chemotherapeutika werden in Zyklen verabreicht, wobei jeder Zyklus aus einer genau bestimmten Medikamentenabfolge in definierter Dosis besteht. Per se ist ein Downstaging durch Chemotherapie nicht möglich. Einmal befallene Strukturen müssen auch weiterhin als befallen betrachtet werden (*siehe Studienprotokolle der CWS*).
- ◆ *Radiotherapie:*
Gesamtstrahlendosis und Applikationsart der Bestrahlung spielen nicht nur in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle, sondern insbesondere auch mit Hinblick auf Spätfolgen der Radiotherapie eine wichtige Rolle. Bei Bestrahlung im Beckenbereich stellen neben dem generell erhöhten Risiko für Zweitneoplasien (*Tucker et al. 1987, Heyn et al. 1993*) vor allem die direkten Strahlenschäden, welche zu chronisch intestinaler und Blasendysfunktion, Wachstumsstörungen und Gonadendysfunktion führen können (*El-Mahdi et al. 1974, Ranson et al. 1979, Fichtner & Hohensellner 1995*) gefürchtete Komplikationen dar. Bestrahlung der Blase kann zu erheblicher Dysfunktion und/ oder Schrumpfblyase fuehren und eine Blasenaugmentation oder sogar die Zystektomie erforderlich machen (*Hays et al. 1982, Grosfeld et al. 1983, Fisch et al. 1995*). Von besonderer Bedeutung in der Strahlenapplikation im Kindesalter ist zum einen die Schonung der Ovarien, um die Reproduktivität zu erhalten. Zum anderen sollte möglichst eine Aussparung der Wachstumszonen am Beckenskelett und den Hüftgelenken erfolgen, um Wachstumsstörungen und/oder Asymmetrien im Verlauf des Wachstums gering zu halten oder

nach Möglichkeit ganz auszuschließen (*DeLuca et al. 1994*). Zur Schonung gesunder Gewebe existieren differenzierte neuere Applikationstechniken, auf die in diesem Rahmen jedoch nicht eingegangen werden kann. (*CWS-96 Protokoll, Nag et al 1999, Dagher&Helman 1999, Ludin&Macklis 2000, Haie-Meder et al. 2000*).

◆ *Chirurgie:*

Sie ist Hauptgegenstand dieser Arbeit und wird in folgenden Kapiteln ausführlichst beschrieben, weshalb hier nicht näher darauf eingegangen werden soll.

Je nach Studie und Laufzeit werden diese Therapiesäulen unterschiedlich eingesetzt und gewichtet. Derzeit werden fast alle Patienten mit primärem vesico-prostatlichem Rhabdomyosarkom initial mit einem intensiven Chemotherapieregime behandelt. Nach bisherigen Ergebnissen zeigen mindestens 80% dieser Tumore einen deutlichen Rückgang während der Verabreichung wiederholter Kurse (Zyklen) der verschiedenen chemotherapeutischen Substanzen.

Chirurgie und Strahlentherapie stellen ein wesentliches Therapieelement zur Sicherung der lokalen Kontrolle dar. Die Frage, wann und mit welcher Intensität Radiotherapie eingesetzt werden soll ist noch immer kontrovers.

Aus Untersuchungen am Memorial Sloan Kettering Center (New York) wurde ein kumulatives Risiko von Zweitneoplasien nach Behandlung eines Rhabdomyosarkomes von 6% berichtet (*Scaravadou et al. 1995*). Radiotherapie über 40Gy und hohe Cyclophosphamid und Dactinomycin-Dosen waren unter den Risikofaktoren für Zweitneoplasien.

Dies betont um so mehr die Wichtigkeit eines fein abgestimmten koordinierten Einsatzes aller Bausteine der multimodalen Therapie, um das Risiko der Einzeltherapie so gering und dennoch so effektiv wie möglich zu gestalten.

Ein wünschenswertes Ziel stellt die initiale oder doch sehr frühe Stratifikation der Patienten in Hoch- und Niedrig-Risikogruppen dar. Somit könnten Patienten mit geringem Risiko weniger intensive Therapieregime durchlaufen und der funktionelle Blasenerhalt eine höhere Priorität erhalten. Auf der anderen Seite könnten Hochrisikopatienten gleich zu Beginn der Diagnose aggressiver behandelt werden, wobei hier neben einer Hochdosischemotherapie auch die chirurgische Entfernung des Primärtumors wieder eine höhere Priorität erhalten könnte, vor allem bei schlechtem Ansprechen auf die Induktionstherapie (*La Quaglia et al 1990*).

Auch stehen derzeit neuere konservative Behandlungsformen wie Anti-angiogenetische Substanzen oder spezielle Tumorantigene für immunologische Tumorbekämpfung in der tierexperimentellen Phase und werden zukünftig sicher weitere Optionen zur Therapie des Rhabdomyosarkomes eröffnen. All diese Novitäten erfordern eine ständige klinische Re-Evaluation, um durch eventuelle Einbindung neuer Strategien in das multimodale Konzept die Prognose weiter zu verbessern (*Dagher&Helman 1999*)

2.5 Die Chirurgie

Bedeutung der Chirurgie in der Behandlung des Rhabdomyosarkomes der Blase/Prostata

Die Diagnose ‚Rhabdomyosarkom‘ muß gewöhnlich durch die histologische Gewebeuntersuchung erfolgen. Es gibt keine hilfreichen Tumormarker oder spezifische bildgebende Diagnostik. Hiermit kommt der Chirurg gleich im frühesten Stadium, der Diagnosestellung, zum Einsatz. Früher wurde dieser Einsatz häufig auch benutzt, den Tumor gleichzeitig chirurgisch anzugehen, jedoch meist auf Kosten des Organerhaltes.

Aufgrund einer effizienteren Chemotherapie sowie Fortschritten in der chirurgischen Technik wurde es mittels multimodaler Therapieansätze möglich je nach Patient und Notwendigkeit eine mehr oder weniger aggressive chirurgische Tumorsektion durchzuführen. Dies führte tendenziell zu weniger radikalen Eingriffen mit größerer Chance des Organerhaltes (*Shavimi et al. 1984, Hicks et al. 1993, Atra et al. 1994, Fisch et al. 1995, Hays et al. 1995, Merguerian et al. 1998*).

Die großen internationalen Gruppen führen heutzutage eine Tumorsektion zu Behandlungsbeginn nur noch durch, wenn CT oder NMR zeigen, daß eine komplette Resektion möglich ist ohne funktionelle und ästhetische Einbußen. Beim größten Teil der Fälle ist jedoch die initiale Chirurgie auf die Biopsie begrenzt.

Für die Gruppe der Rhabdomyosarkome im Bereich Blase/Prostata stellt der Erhalt der Blase sowie deren Kontinenzfunktion ein wichtiger Faktor der Lebensqualität dar und ist deshalb wünschenswert. Jedoch beeinflusst die Radikalität der Tumorsektion auch das Überleben des Patienten (*Fryer 1995*).

Damit steht der *Chirurg im Spannungsfeld zweier anzustrebender Ziele:*

1. Komplette Excision des Tumors mit Sicherheitsabstand im gesunden Gewebe
2. Erhalt von Funktion und Kosmetik ohne Funktionsverlust

Noch stehen viele Fragen der chirurgischen Therapie des Rhabdomyosarkomes offen:

In welchen Fällen soll die Chirurgie eingesetzt werden?

Wann ist der beste Zeitpunkt für den chirurgischen Eingriff?

Wie aggressiv soll und muß vorgegangen werden?

Obwohl bessere internationale Zusammenarbeit und ein Internationales Staging System eine bessere und objektivere Vergleichbarkeit der verschiedenen Behandlungsregime erlauben sollen, steht ein Vergleich unter den Einzeltherapien zur lokalen Tumorkontrolle noch immer aus.

Blakey et al. 1999 schreiben in einem Bericht von den IRS-III and IV-Pilotstudien:

„We believe that the exact role of surgery in the treatment of rhabdomyosarcoma has yet to be determined“

(Wir denken, daß die genaue Rolle der Chirurgie in der Behandlung des Rhabdomyosarkomes noch immer zu bestimmen ist).

Neuere Techniken der Strahlenapplikation (Einsatz intraoperativer Strahlentherapie und Brachytherapie) eröffnen neue Wege zur kombinierten Therapie und stellen gleichzeitig neue Anforderungen an den Chirurgen. Mit neuen Behandlungsmethoden wie Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-Salvage könnte auch die chirurgische Tumorverkleinerung (debulking) eine neue Rolle spielen (*Copron & Andraszy 1996*). So stellen sich mit jedem Fortschritt in der adjuvanten Therapie auch neue Anforderungen an die Chirurgie. Deshalb wird jeder neue Therapieansatz eine neue Evaluation im Vergleich zur und in Kombination mit der chirurgischen Therapie erfordern.

Allgemeine Definitionen

Primäreingriff

Eine Tumoroperation wird als Primäreingriff bezeichnet, wenn sie vor Beginn der Chemotherapie erfolgt.

In der Regel wird dieser Eingriff nach vorausgegangener bildgebender Diagnostik durchgeführt. Jedoch gerade beim Rhabdomyosarkom im Bereich Blase/ Prostata kann es aufgrund der Lokalisation durch Verlegung des Blasenausganges durchaus auch zu einer Notfallsituation, in der Regel ein Harnverhalt, kommen und deshalb primär ein Notfalleingriff erfolgen, welcher zur Diagnose führt mit sich dann erst anschließender weitergehender Diagnostik.

Der Primäreingriff kann aus einer reinen Probebiopsie (*Primärbiopsie*) bestehen oder aber auch eine Tumorsektion darstellen (*Primärresektion*).

Handelt es sich bei einem Primäreingriff nicht um eine Tumoroperation (initial kein Verdacht auf Malignität, Notfalloperation) oder ergeben sich in der Histologie mikroskopische Tumorreste und es wird eine Nachresektion vor Einsatz der adjuvanten Therapie durchgeführt, zählt dies ebenfalls als Primäreingriff (*Primary Re-excision = PRE*). Vorteil einer primären Nachresektion ist, daß das Tumor-Stadium gegebenenfalls hin zu einem prognostisch günstigeren Stadium verbessert und entsprechend auch Chemo- und Strahlentherapie eingespart werden können.

Die *Primärbiopsie* muß von adäquater Qualität und Quantität sein, um eine histologische Diagnostik und Einteilung nach biologischen Untersuchungen zu ermöglichen. Für ein adäquates Staging wird vom Pathologen die Identifizierung des histologischen Subtyps erwartet, wofür einige Gramm an Gewebe benötigt werden. (*Pinkerton et al. 1998*).

Die Probeentnahme kann offen, percutan oder endoskopisch erfolgen. Primäre Tumore der Prostata sind auch transrectal oder perineal mittels Nadelbiopsie zugänglich, wobei Feinnadelbiopsien schwierig zu interpretieren und zur sicheren Diagnose mehrere Stenzen erforderlich sind. (*Andraszy 1997*)

Der Chirurg hat in primärer Situation sowohl eine diagnostische wie therapeutische Aufgabe. Er muß zunächst die schwierige Entscheidung treffen, ob es möglich ist, den Tumor komplett mit einem Sicherheitsabstand im Gesunden ohne Verstümmelung zu entfernen.

Für die Beurteilung des weiteren Verlaufes und die Planung des therapeutischen Vorgehens ist es entscheidend, daß der Operateur bereits bei der Erstoperation den Ursprungsort des Tumors und dessen Ausdehnung angeben kann. Mit der genauen Erfassung der Tumorausdehnung kommt dem Chirurgen ein großer Anteil an der Entscheidung des weiteren chemo- und radiotherapeutischen Vorgehens zu.

Sekundäreingriff

Von einem Sekundäreingriff spricht man, wenn die Operation nach initialer Chemo- und gegebenenfalls auch Radiotherapie erfolgt. Er dient unter anderem der Evaluation des therapeutischen Ansprechens und kommt zum Einsatz, wenn Verdacht auf Tumorreste vorliegt und /oder eine klinische und histologische Beurteilung des Tumorgebietes zur Entscheidung des weiteren Vorgehens beitragen soll.

Diese Maßnahme kann sowohl nur als ‚*Second look*‘ ohne weiteres invasives Vorgehen durchgeführt werden, oder aber es kann, wie auch schon beim Primäreingriff, eine Probeentnahme (*Sekundärbiopsie*) oder Tumorsektion (*Sekundärresektion*) erfolgen.

Die Biopsie wird oftmals eingesetzt, wenn in den bildgebenden Verfahren Zweifel bestehen, ob es sich bei einer auffälligen Struktur um Tumor- oder nur Narbengewebe handelt. In der Regel genügt hier eine endoskopische Biopsie nicht, sondern es ist eine offene Probeentnahme vorzunehmen. Hierbei ist es vor allem wichtig, daß die Entnahme auch wirklich aus dem Sitz des Primärtumors erfolgt.

Wenn ein Residualtumor existiert, bei welchem sich Chemo- und Radiotherapie ineffektiv zeigen, muß sekundär, wenn Behandlungsintention besteht, die radikale Tumorsektion als ultima ratio durchgeführt werden, trotz der möglichen Konsequenzen.

Radikalität

Die Frage, ob ein durchgeführter Eingriff auch zu einer makro- und mikroskopisch kompletten Entfernung geführt hat, kann in der Regel erst anhand der Histologie des Operationspräparates entschieden werden. In Abhängigkeit von verbleibendem Tumorgewebe spricht man im deutschen Sprachraum von einer R0-, R1- oder R2-Resektion (*Tabelle 1*)

Tabelle 1: Einteilung der Tumorsektion nach Radikalität

R0	vollständige Resektion (sicher nach klinisch pathologischen Kriterien, ausreichender Sicherheitsabstand (nicht weiter definiert!))
R1	marginale Resektion, mikroskopische Reste (ungenügender Sicherheitsabstand, Zweifel an der Radikalität, Tumorgewebe erreicht Resektionsrand)
R2	unvollständige Resektion, makroskopische Reste (Debulking)

Im internationalen Sprachraum ist die Klassifikation nach der IRS (sog. ‚*Clinical grouping system*‘) weit verbreitet. Sie beschreibt vier Gruppen von Patienten in Abhängigkeit der verbleibenden Tumormasse nach initialer Chirurgie und stellt somit eine postchirurgische klinische Stadieneinteilung dar. (*Tabelle 2*)

Tabelle 2: Postchirurgische klinische Stadieneinteilung
(In Anlehnung an das 'Clinical grouping system' der IRS):

Stadium I	TU komplett entfernt (makroskopisch und mikroskopisch), regionale LK nicht befallen, keine Metastasen nachweisbar
Stadium II	A) TU makroskopisch entfernt, erreicht mikroskopisch den Resektionsrand, regionale LK nicht befallen, keine Metastasen nachweisbar. B) TU makroskopisch entfernt, mikroskopisch frei oder noch TU-Reste vorhanden, regionale LK befallen und entfernt.
Stadium III	Inkomplette Resektion und Biopsie mit makroskopischen TU-Resten, (mit oder ohne regionalen LK-Befall)
Stadium IV:	Fernmetastasen bei Erkrankungsbeginn nachweisbar.

Findet die Resektionsoperation sekundär statt, wird die Änderung im Stadium angeben als Stadium I-IV nach obigen Kriterien mit dem Zusatz ‚ps‘

Die Frage, ob ein Tumor komplett resezierbar ist, kann nur anhand des konkreten Einzelfalles vom verantwortlichen Chirurgen selbst entschieden werden. Auch ist die Einschätzung des Befundes im Rahmen der Gesamtbehandlung von großer Bedeutung. Dies stellt hohe Anforderungen an den Chirurgen und sollte deshalb auch nur von einer Person mit entsprechender Erfahrung erfolgen. Grundsätzlich besitzen Tumore im Bereich des Blasendaches und der vorderen Blasenwand eine höhere R0-Chance als Tumore im Bereich des Trigonum vesicae oder der Prostata.

Chirurgisches Vorgehen zur Lokaltherapie des Rhabdomyosarkomes der Blase/Prostata

Blasenerhaltender Eingriff

Je nach Lokalisation und Ausdehnung des Tumors kann dieser mittels einer partiellen oder Hemizystektomie (Blasenteilentfernung) reseziert und somit eine noch funktionelle Blase erhalten werden. Die partielle Zystektomie wurde schon in frühen Jahren zur Therapie von Blasen-Rhabdomyosarkomen eingesetzt, führte jedoch vor der Entwicklung effektiver Chemotherapieregime fast immer zum lokalen Rezidiv (*Weaver et al 1961, Mackenzie et al. 1968*), weshalb sie lange auch noch nach der Einführung potenter Chemotherapeutika nicht mehr durchgeführt wurde. Nachdem sich das Rhabdomyosarkom auf die neuen Therapien als deutlich sensitiv erwies erfährt die konservative Chirurgie eine Renaissance (*Humphrey 1996, Merquerian et al. 1998*).

In ausgewählten Patienten kann auch bei Tumoren ausgehend von der Prostata eine Enukleation der Tumormasse oder eine formelle retropubische Prostatektomie (Entfernung der Prostata) unter Schonung der Blase mit Rekonstruktion der Urethra durchgeführt werden.

Ein blasenerhaltender Eingriff vermeidet zwar die äußere Harnableitung, birgt jedoch dennoch ein Risiko zu Kontinenzstörungen. (*Audry et al 1997*)

Nicht blasenerhaltender Eingriff

Unglücklicherweise entspringt ein großer Prozentsatz von Rhabdomyosarkomen aus dem Bereich des Trigonums oder der Prostata und sind deshalb einer lokalen oder partiellen Blasenresektion schwer zugänglich. Wenn die Chemo- und Strahlentherapie nicht zu adäquater Tumorreduktion führen, bleibt für diese Patienten dann letztlich nur eine komplette Blasenentfernung (*Zystektomie*) oder sogar eine *vordere Exenteration* des kleinen Beckens (Entfernung der vorderen Beckenorgane) (*Laughlin et al. 1989*). Letztere ist mit einer relativ hohen Rate an Früh- und Spätkomplikationen behaftet (*Michaelkeivicz et al. 1997*). Meistens ist es möglich den weiblichen Genitaltrakt zu erhalten, auch wenn die Blase entfernt werden muß.

Die Entfernung der Blase zieht die Notwendigkeit einer permanenten Harnableitung nach sich. Früher wurde hierfür in der Regel ein Ileum-Conduit angelegt, welches später durch das Colon-Conduit abgelöst wurde. Während das Ileum-Conduit eine hohe Komplikationsrate mit häufigen Re-operationen der Stomie und gelegentlicher Verschlechterung des oberen Harntraktes aufwies, beinhaltet das Colon-Conduit das Risiko eines carcinogenen Effektes der Mucosa im Colon-segment. (*Dunn et al. 1979, Orr et al. 1981, Pitts et al. 1979, Shapiro et al. 1975, Elder et al. 1979, Hill&Ransley 1983, Husmann et al. 1989*)

Neuere Fortschritte in der Blasenrekonstruktion mit Darmsegmenten erlauben eine sofortige Blasenrekonstruktion in einem nichtbestrahlten Gebiet und eröffnen vielleicht auch wieder ein chirurgisch mehr aggressives Vorgehen zur Tumorexstirpation bei Hochrisikopatienten oder auch um Bestrahlung einzusparen (*Heij et al. 1993, Fisch et al. 1995*). In neuerer Zeit zählt es zum Standard, bei totaler Zystektomie als primäres Verfahren einen kontinenten Pouch zu kreieren. Jedoch steht auch hier das sekundäre Carcinom-Risiko im Raum (*Thieroff et al. 1985, Waspes et al. 1986, Mansson et al. 1988, Golomb et al. 1989, La Quaglia et al. 1990, Fisch et al. 1995*).

2.7 Die CWS-Studien von 1981-1995

Die CWS-Studien setzen sich seit ihrer Gründung 1981 zum Ziel, eine möglichst hohe Heilungs- und Überlebensrate bei der Behandlung von Weichteilsarkomen zu erreichen. Grundlage für das therapeutische Vorgehen bei den Patienten dieser Studie stellen die von der Studienkommission der Cooperativen Weichteilsarkomstudie erarbeiteten Protokolle zur Behandlung von Patienten mit Weichteilsarkomen dar. Hierbei finden Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie je nach Stratifizierung und an den einzelnen Patienten angepaßt ihren Einsatz in einem multimodalen Therapiekonzept.

Im Zeitraum dieser Auswertung wurden drei sukzessiv aufeinander aufbauende Studienprotokolle angewendet. Die Laufzeit der CWS-81 war vom 01.01.1981 bis 31.12.1985, der CWS-86 vom 1.1.1986 bis 31.12.1990, und die CWS-91 wurde vom 01.01.1991 bis 31.12.1995 durchgeführt.

Insgesamt sind 1675 Patienten mit Weichteilsarkomen aller Lokalisationen im Kindes- und Jugendalter in den drei Studien erfaßt. Innerhalb der Bundesrepublik Deutschland wurden 95,8% aller Weichteilsarkome im Kindes- und Jugendalter nach den jeweiligen Studienprotokollen behandelt. (Kaletsch et al. 1996)

Studienaufbau, Studienprotokolle und Dokumentation

Tumorerfassung und –klassifikation

Die Protokolle verlangen eine umfassende Diagnostik zur Sicherung der Diagnose und genaueren Einteilung des Primärtumors. Analog der internationalen Klassifikation wurden die Tumore aufgrund ihrer Lokalisation in die 7 Hauptgruppen eingeteilt (siehe Anhang 1). Es erfolgte ein prä- und postoperatives Staging nach der TNM-Klassifikation, welche auf den Empfehlungen der UICC von 1982 basiert (Harmer 1982, siehe Anhang 2). Gleichzeitig wurde zur besseren Vergleichbarkeit mit den anderen internationalen Studien die klinische Stadieneinteilung nach der Klassifikation der IRS in allen Studien beibehalten.

Neben diesen standardisierten Klassifikationen forderte das Studienprotokoll zur genaueren Erfassung der Tumorgroße und –ausdehnung vom Chirurgen die Anfertigung einer OP-Skizze des Tumors sowie den Original-OP-Bericht (Protokolle der CWS-81, CWS-86 und CWS-91). Der histologische Befund mußte jeweils von einem der Referenzpathologen der Studie bestätigt sein.

Einsatz der einzelnen Therapiemodalitäten

Nach der Tumorerfassung und –klassifikation erfolgte abhängig vom Tumorstaging und –grading der entsprechende Einsatz der einzelnen Therapiebausteine:

Erschien eine vollständige Tumorresektion ohne Funktionsverlust zum Diagnosezeitpunkt nicht möglich, sollte zunächst die vom Protokoll festgelegte Chemotherapie eingeleitet werden. Bei Kindern unter 1 Jahr bzw. unter 1m² Körperoberfläche sollte die Chemotherapie in ihrer Dosierung nach festgelegten Vorgaben modifiziert werden.

Während in der CWS-81 und CWS-86 ein Zyklus 8 Wochen einnahm, wurde er in der CWS-91 weiter intensiviert mit einer Dauer von 10 Wochen. Die Anzahl der Zyklen war vom initialen Stadium und dem Ansprechen des Tumors zur 7.-9. Therapiewoche abhängig (*siehe Anhang 3*).

Nach der initialen Chemotherapie sollte eine erneute Statuserhebung (Tumorzustandsbestimmung) erfolgen, um abhängig vom Befund zu entscheiden, ob eine Strahlen- und/oder chirurgische Therapie eingesetzt werden sollen. Diese konnte durch Sonographie, CT und/oder NMR erfolgen und wurde in der CWS-81 nach 7 Wochen, in der CWS-86 nach 9 Wochen und in der CWS-91 zur 13. Therapiewoche durchgeführt.

Die Intensivität der *Radiatio* wurde im Verlauf der einzelnen Studien leicht modifiziert mit zunehmend weniger Gesamtstrahlenbelastung, um das Risiko der Strahlenschäden so gering wie möglich zu halten. Generell wurde bei sehr jungen Kindern aufgrund der zu erwartenden Folgeschäden entweder keine (unter 1 Jahr) oder eine abgeschwächte (<3 Jahre) Radiotherapie in einer Dosis von 24 Gy appliziert.

Das Zielvolumen wurde entsprechend des Ausgangsbefundes auf Grundlage der initialen Schnittbilder mit ausreichendem Sicherheitsabstand von mindestens 2cm festgelegt.

Die Radiotherapie nahm in den CWS-Studien allgemein einen wichtigen Stellenwert zur lokalen Tumorkontrolle ein.

Die *Chirurgie* kam sowohl diagnostisch als auch therapeutisch zum Einsatz. Grundsätzlich mußte die Diagnose mittels des im Primäreingriff gewonnenen Gewebes histologisch gesichert werden, je nach Operabilität entweder durch Biopsie oder das Tumörpräparat selbst.

Ausgehend von den Voruntersuchungen sollte eine radikale Tumoresektion im Gesunden in den Fällen versucht werden, in denen eine Resektion ohne Gefährdung vital notwendiger Strukturen und ohne verstümmelnden Eingriff möglich war. Bezüglich des Rhabdomyosarkom im Bereich Blase Prostata bedeutete dies, daß eine R0-Resektion nur erfolgen sollte, wenn der Tumor mit ausreichendem Sicherheitsabstand ohne Beeinträchtigung der Harnleiterostien, des Trigonums und des Blasenausganges resezierbar war. In allen übrigen Fällen sollte zunächst nur eine Probeexzision und genaue Dokumentation der Tumorausdehnung erfolgen. Ergibt sich bei durchgeführter Resektion ein Stadium II, sollte unverzüglich nachreseziert werden, soweit dies ohne Funktionsverlust und innerhalb von vier Wochen nach dem Ersteingriff erfolgen konnte. Bei rechtzeitiger R0-Resektion konnte auf eine nachfolgende Bestrahlung verzichtet werden.

Gründe für den Einsatz eines sekundären chirurgischen Eingriffes stellten unter anderem die genaue Bestandsaufnahme der Tumorausdehnung nach der initialen Chemotherapie, die Unterstützung in der weiteren Therapieplanung sowie die Möglichkeit dar, in manchen Fällen einen primär nicht operablen Tumor zu reseziieren und dadurch ein niedrigeres Stadium zu erreichen. Die Entscheidung der operativen Maßnahme war abhängig vom Ansprechen auf die bislang durchgeführte Therapie und Sicherheit der klinischen und radiologischen diagnostischen Maßnahmen. In den Fällen mit günstiger Histologie, gutem Ansprechen auf Chemotherapie, T1 Tumore und unter Erhalt der Blasenfunktion resezierbare Tumore konnte eine R0-Resektion vor Einsatz der Strahlentherapie erwogen werden. In aller Regel war jedoch die sekundäre Resektion erst nach der Bestrahlung vorzunehmen. Waren auch nach der Bestrahlung noch Tumorrreste nachweisbar, sollte eine radikale Tumorentfernung, je nach Befund auch unter Inkaufnahme von bleibenden Defekten bis hin zur Exenteratio des kleinen Beckens mit definitiver supravvesikaler Harnableitung und eventueller Colostomie angestrebt werden. In der Regel war im Stadium I (meist auch IIa) keine Sekundäroperation vorgesehen.

Falls eine Resektion der Blase erforderlich schien, war im Einzelfall zu entscheiden, ob bei der Resektion zunächst nur eine temporäre supravvesikale Harnableitung vorgenommen werden sollte oder ob bereits im Rahmen dieses Eingriffes eine Blasenersatzplastik angelegt werden konnte. Spätestens nach Abschluß der Gesamtbehandlung sollte jedoch erwogen werden, den Patienten mit einem kontinenten katheterisierbaren Stoma zu versorgen.

Dokumentation

Die Dokumentation für die Studienunterlagen wurde mittels standardisierter Erhebungsbögen systematisch erfaßt. Diese unterschieden sich in den einzelnen Studienzeiträumen nur unwesentlich.

Die Dokumentationsbögen bestehen aus: (siehe auch Anhang 4) :

- ◆ *Einem ‚Meldebogen für neu aufgenommene Patienten‘*
Dieser Bogen erfaßt Angaben zur meldenden Klinik, Basisdaten des Patienten (Name, Wohnort, Geschlecht, Geburtsdatum, Geburtsort, Nationalität), Diagnose mit Diagnosedatum sowie die Lokalisation des Primärtumors.
Von der Meldeklinik mußte ein schriftliches Einverständnis zur maschinellen Datenverarbeitung vom Patienten bzw. dessen Sorgeberechtigten eingeholt werden.
- ◆ *‚Ersterhebungsbogen‘*
Hier werden genauere Angaben zur Tumorerfassung, Familienanamnese und Zustand des Patienten bei Diagnosestellung erfaßt. Desweiteren erfragt dieser Bogen detaillierte Angaben zur Primärtherapie (Therapiebeginn, Therapimodalität, Art und Radikalität im Falle einer Primäroperation), Histologie, Stadium und Tumorausdehnung nach Diagnosestellung mit entsprechender Risikostratifizierung und TNM-Klassifikation und Basislaborwerte vor Therapiebeginn.
Diesem Erhebungsbogen sollte außerdem eine Kopie des OP-Berichtes und des histologischen Befundes beigelegt werden.
- ◆ *‚Therapiebegleitbogen‘*
Die Therapiebegleitbögen unterscheiden sich je nach Stratifizierungsgruppe. Hier werden detaillierte Angaben zur durchgeführten Chemo- und Radiotherapie mit etwaigen Komplikationen, weitere durchgeführte operative Maßnahmen sowie der Zeitpunkt des Therapieabschlusses, Grund und gegebenenfalls Sterbedatum und -ursache erfaßt. Darüberhinaus existiert in diesem Bogen ein Feld für freie Bemerkungen insbesondere in Bezug auf dauerhafte Folgeerscheinungen.
- ◆ *‚Chirurgischer Dokumentationsbogen‘*
Hier werden in standardisierter Form genauere Angaben zur durchgeführten Operation und bei Operation vorgefundenen Tumorcharakteristika erfragt. Zusätzlich ist ein Freifeld für eine Operationsskizze (vom Operateur anzufertigen) vorgesehen.
- ◆ *‚Folge-Erhebungsbögen‘*
Im Rahmen der Studie wurden in regelmäßigen Abständen Nachfolge-Erhebungs-Bögen an die betreuende Klinik versandt, um den weiteren Verlauf des Patienten nach Therapieabschluß sowie etwaige aufgetretene Folgeerscheinungen, Rezidive, Metastasen oder eingetretene Todesfälle zu erfassen.

Alle standardisierten Daten aus diesen Erhebungsbögen wurden in eine umfassende Studiendatei aufgenommen.

Zusätzlich zu dieser formellen Datenerhebung befinden sich in den Studienunterlagen Kopien von Arztbriefen, insbesondere ein zusammenfassender Arztbrief nach Therapieabschluß, sowie weitere Arztbriefe von Nachfolgeuntersuchungen, welche jedoch auf einer freiwilligen Basis beruhen und somit nicht immer komplett vorhanden sind.

Allgemeine Definitionen

Protokollpatienten

Dies sind Patienten, bei denen folgende Kriterien zutreffen:

- Alter bei Diagnosestellung nicht über 22. Geburtstag
- Erkrankung ist kein Zweitmalignom
- Bei der Erkrankung handelt es sich nicht um ein Rezidiv eines zuvor nicht erkannten Weichteilsarkoms
- Es besteht keine Vorerkrankung, die eine protokollgerechte zytostatische Therapie verbieten würde
- Der Patient hat keine vom Protokoll abweichende Vortherapie erhalten
- Nach Diagnosestellung des Ersttumors konnte eine protokollgerechte Behandlung stattfinden

Nichtprotokollpatienten

Patienten, bei denen es in der Gesamttherapie zu große Therapieabweichungen vom Protokoll gab. Die verbliebenen Kriterien mußten denen der Protokollpatienten entsprechen

Response

Abhängig vom Tumorrückgang zu einem festgesetzten Zeitpunkt nach Chemotherapiebeginn erfolgte die Einteilung in festgelegte Response-Gruppen.

Es wurden folgende Gruppen unterschieden:

- ◆ *Complete Response (CR)*: kein Tumornachweis mit klinischer, nicht –invasiver Diagnostik möglich
- ◆ *Good Response (GR)*: Rückgang des ursprünglichen Tumorgewebes um $\geq 2/3$
- ◆ *Partial Response (PR)*: Rückgang des ursprünglichen Tumorgewebes um mehr als $1/3$ und weniger als $2/3$
- ◆ *Non-Response (NR)*: Rückgang um $\leq 1/3$ des ursprünglichen Tumolvolumens (= *Objective Responder / OR*), Stillstand des Tumorwachstums (= *Stable Disease / SD*) oder Tumorprogression (= *Progressive Disease / PD*).

Remission

Eine Remission liegt vor, wenn mit keiner Untersuchungsmethode und/oder Biopsie und/oder durch klinische Befunde Tumormanifestationen mehr nachweisbar sind.

Von einer *Vollremission (VR)* wurde gesprochen, wenn:

- ◆ Mit klinischen und bildgebenden Verfahren kein Tumor mehr nachweisbar war (alle Stadien)
- ◆ Der Resttumor oder das Narbengewebe chirurgisch entfernt worden ist und die Resektionsränder histologisch tumorfrei waren
- ◆ 6 Monate nach Therapieende sich keine Befundänderung eines fraglichen Resttumors ergab

Von einer *kontinuierlichen kompletten Remission (CCR)* sprach man nur dann, wenn der Patient nach erreichter Vollremission kein Rezidiv erlitt oder starb.

Rezidiv

Als Rezidiv wird ein erneutes Tumorwachstum nach erreichter Vollremission bezeichnet, entweder an der Stelle des Primärtumors (*Lokalrezidiv*), als Metastase (*systemisches Rezidiv*) oder als *kombiniertes Rezidiv* (Lokalrezidiv und Fernmetastase).

Funktionsverlust

Als Funktionsverlust wurde eine definitive suprapubesikale Harnableitung, ein bleibender Anus praeter und/oder eine Prostatektomie bewertet.

Protokollunterschiede zwischen den Studien CWS-81, CWS-86 und CWS-91

Abwandlungen der Therapierichtlinien im nachfolgenden Studienprotokoll ergaben sich aus den Erkenntnissen der jeweiligen Vorläuferstudie. Die Therapiestrategien der entsprechenden Studie wurden als Resultat aus den Ergebnissen der Vorgängerstudien weiterentwickelt. Ziel aller Studien ist und bleibt die Vermeidung von Eingriffen, die primär zum Funktionsverlust führen, die Vermeidung von Rezidiven und die Lebensqualität beeinträchtigende oder bleibende funktionelle und/oder kosmetische Defekte (*Studienprotokoll CWS-86*).

Um den Anteil an primär mutilierenden Eingriffen so gering wie möglich zu halten wurde ab der CWS-86 ein risikoadaptiertes Vorgehen realisiert, d.h. Intensität, Art und Dauer der Behandlung richteten sich nach unterschiedlichen Risikostratifizierungsfaktoren.

Die CWS-91 führte eine neue Stratifizierung nach definierten Risikogruppen (A-C) ein, wonach die Therapie nicht mehr ausschließlich vom postchirurgischen Stadium, sondern auch von der Lokalisation des Primärtumors und der Einteilung in Low- und High-Risk-gruppen bestimmt wurde (*Anhang 4*).

Da sich diese Arbeit im Wesentlichen mit der lokalen Tumorkontrolle befaßt, sollen im Folgenden die Unterschiede zwischen den Protokollen der einzelnen Studienlaufzeiten bezüglich der lokalen Tumorkontrolle näher betrachtet werden. Die Chemotherapie wird in diesem Rahmen nur als Gesamteinheit in die Studie eingehen, weshalb ich bezüglich den Unterschieden in der Chemotherapie auf die einzelnen Protokolle (*Anhang 4*) verweisen möchte.

*Chirurgische Richtlinien:**CWS-81*

Bei allen Patienten außer Stadium I war zur 16.-20. Woche eine sekundäre Operation/Second-look vorgesehen.

CWS-86

Wie schon bei der CWS-81 Studie war auch hier eine sekundäre Operation nach 2 Chemotherapiezyklen geplant (16.-20. Therapiewoche), allerdings konnte nun bei Non-Respondern eine Resektion schon in der 9.-10. Woche stattfinden, bei Tumorprogredienz auch ab der 4. Woche.

CWS-91

Im Gegensatz zu den beiden Vorgängerstudien CWS-81 und CWS-86 fand die sekundäre Operation nun regelhaft nach dem ersten Chemotherapiezyklus um die 13./14. Woche statt. Lediglich in Fällen, in denen der Residualtumor nach dem ersten Chemotherapiezyklus nur mit Funktionsverlust zu entfernen wäre, erfolgte die sekundäre Operation erst nach dem 2. Zyklus (25.-26. Woche).

*Empfehlungen zur Radiotherapie:**CWS-81*

Die Radiotherapie wurde abhängig vom initialen Stadium, dem Ergebnis der SL und der Lokalisation in einer Dosis von 40-50 Gy in der 20.-23. Therapiewoche eingesetzt. Nur Stadium III Patienten, die nicht auf die Chemotherapie angesprochen hatten, wurden bei mangelnder Response auf die Chemotherapie bereits nach dem ersten Zyklus parallel zum 2. Chemotherapiezyklus schon mit 30 Gy bestrahlt und die Dosis später aufgesättigt.

Die Gesamtdosis sollte bei mikroskopisch nachgewiesenem Tumorbefall im Primärtumor und in den regionalen LK 40 Gy, bei makroskopisch nachgewiesenem Tumor 50 Gy betragen.

CWS-86

Im Vergleich zur CWS-81 Studie wurde die Radiotherapie, wenn sie erforderlich war, etwas früher eingesetzt (10.-13. Statt 20.-23. Woche) und teilweise parallel zur Chemotherapie verabreicht. Zudem wurde die Radiotherapie erstmalig risikoadaptiert und richtete sich nach dem initialen Stadium, dem Response, der Lokalisation sowie dem Ergebnis der Sekundäroperation. Durch eine hyperfraktionierte, akzelerierte und gesplittete Applikationsweise konnte die kumulative Dosis gesenkt werden.

Patienten mit Stadium I oder II wurden nicht bestrahlt. Ebenfalls wurden Patienten im Stadium III mit kompletter Respons (CR) nicht bestrahlt. Bei allen anderen Patienten mit Stadium III erfolgte eine hyperfraktionierte akzelerierte Radiotherapie. Bei Patienten mit Good Response ($>2/3$

Tumorvolumenreduktion) betrug die Gesamtmaximaldosis 32Gy, es konnte jedoch bei verbleibendem Resttumor eine Aufsättigung erfolgen. Die verbleibenden Patienten konnten eine Gesamtstrahlendosis bis zu 54,4 Gy erhalten. Eine wesentliche Änderung erfolgte auch in der zeitlichen Abfolge der Bestrahlung, die hier vor der Sekundär-OP durchgeführt wurde.

CWS-91

Das Responseadaptierte Modell der Bestrahlung, welches in der CWS-86 eingeführt worden war, hatte sich bewährt und wurde in der CWS-91 leicht modifiziert weitergeführt. Es wurde eine Begrenzung der Gesamtdosis auf 48 Gy eingeführt. In der Gruppe A war keine Radiotherapie vorgesehen, in Gruppe B und C wurde stadienabhängig therapiert. Im Stadium Ips (post surgery) wurde keine Radiotherapie durchgeführt, im Stadium IIs wurde bis zu einer Gesamtdosis von 32 Gy akzeleriert hyperfraktioniert bestrahlt. In der High-Risk-Gruppe wurde unabhängig vom Ergebnis der Sekundäroperation bis zu einer Gesamtdosis von 48 Gy akzelerierte hyperfraktionierte Bestrahlung durchgeführt.

Die Radiotherapie wurde parallel zur zytostatischen Therapie in Dosen von 32-48 Gy verabreicht und richtete sich nach Risikogruppe, Response, Ergebnis der Sekundäroperation und der Lokalisation.

Es bleibt anzumerken, daß die Patienten mit Non-Response soweit als möglich nach den einzelnen Studienprotokollen behandelt wurden, jedoch durch das Nichtansprechen auf die initiale Chemotherapie und teilweise auch auf die Second-line Therapien das Vorgehen nach Rücksprache mit der Studienleitung im Einzelfall verändert wurde, um eventuell das Überleben eines Kindes doch noch zu erreichen.

FRAGESTELLUNG, MOTIVATION UND ZIELSETZUNG

Während aus den internationalen Studien Veröffentlichungen mit detaillierten Ergebnissen über den Einsatz der Chirurgie und das jeweilige Outcome in der Behandlung des Rhabdomyosarkomes im Kindesalter vorliegen, gibt es keine vergleichenden Ergebnisse aus dem Deutschen Raum. In der kooperativen Weichteilsarkomstudie (CWS) sind seit 1981 an Weichteilsarkomen erkrankte Kinder und Jugendliche aus den verschiedensten Zentren Deutschlands zentral erfaßt. Insgesamt werden etwa 93% aller Kinder- und Jugendlichen mit einem Weichteilsarkom in der Bundesrepublik Deutschland nach den Protokollen der CWS-Studien behandelt. Allgemeines Ziel der Weichteilsarkom-Studien ist es, zu einer Verbesserung der Therapie und der Lebensqualität der Kinder mit Weichteilsarkomen beizutragen. Um dies zu erreichen muß die Therapie optimal auf die Erfordernisse abgestimmt werden. Zur Optimierung der chirurgischen Therapie ist es zunächst einmal wichtig, den derzeitigen Stand der chirurgischen Therapie und das Outcome der Patienten zu kennen.

Der Datenpool der CWS-Studien bildet eine gute Voraussetzung, um den Stand der Chirurgischen Therapie in der Behandlung des Rhabdomyosarkomes im Kindesalter und deren Langzeitergebnisse in Deutschland zu erfassen.

Aufgrund der weitreichenden Lokalisationsmöglichkeiten des Rhabdomyosarkoms unterscheiden sich die chirurgischen Maßnahmen sowohl in der Art als auch im Stellenwert enorm. Eine Vergleichbarkeit der chirurgischen Maßnahmen ist deshalb nur innerhalb einer Lokalisationsgruppe sinnvoll und möglich.

Der Kinderchirurg wird im wesentlichen mit Rhabdomyosarkomen des Retroperitoneums und des kleinen Beckens konfrontiert. Die Lokalisationsgruppe im Bereich der Blase und Prostata stellt hierbei aufgrund der großen Bedeutung eines möglichen Organverlustes eine besondere Herausforderung.

Ziel dieser Arbeit ist es, durch retrospektive Aufarbeitung der Studienunterlagen zunächst einen Überblick über die in Deutschland durchgeführte lokale Therapie des Rhabdomyosarkomes im Bereich der Blase und Prostata und den strategischen Einsatz der Chirurgie zu erarbeiten. Es soll dann das Outcome in Abhängigkeit der durchgeführten chirurgischen Therapiemaßnahmen bezüglich des Gesamt- und ereignisfreien Überlebens ermittelt werden. Da neben dem reinen Überleben auch die resultierende Lebensqualität eine wichtige Frage ist, will diese Arbeit mittels einer Fall-Kontroll-Studie (Beobachtungsstudie) dazu beitragen, zusätzlich Langzeitfolgen und Komplikationen der Überlebenden zu erheben. Darüberhinaus sollen Einzelfalldarstellungen Möglichkeiten und Grenzen der chirurgischen Therapie darlegen und Grundlage bieten für künftige schwierige und immer auch individuell notwendige Entscheidungen zum Einsatz und der Ausdehnung der chirurgischen Maßnahmen.

Schon im Vorfeld der Planung dieser Arbeit wurde eine deutliche Schwäche in der Dokumentation der chirurgischen Maßnahmen ersichtlich. Es soll deshalb in diesem Rahmen ein standardisierter Dokumentationsbogen entwickelt werden, um in Zukunft eine genauere Dokumentation der chirurgischen Maßnahmen zu erzielen und für weitere Studien bessere Auswertungsmöglichkeiten zu bieten.

4. METHODIK

4.1 Erhebungsmethode und Analyse der Daten

Zur Datenerhebung dienten sowohl Angaben in der Studiendatei sowie die Studienakten der Patienten, wobei die Angaben in der Studiendatei bei Aktendurchsicht jeweils auf ihre Richtigkeit und Plausibilität überprüft und gegebenenfalls nach Rücksprache mit den behandelnden Kollegen korrigiert beziehungsweise ergänzt wurden.

Die Studienakten selbst wurden auf ihre Vollständigkeit bezüglich des Vorhandenseins der Erst- und Folge-Erhebungsbögen, der OP-Berichte und der Histologiebefunde durchgesehen. Fehlten OP-Bericht und/oder Histologiebefund, wurden diese nachgefordert durch Anschreiben des betreuenden Zentrums oder der durchführenden chirurgischen Klinik. Es mußten 24 Kliniken angeschrieben werden, um OP-Berichte von 29 Patienten nachzufordern, die nicht in den Studienakten vorzufinden waren oder auch zu klären, ob eine Operation überhaupt stattfand, wenn die Studiendokumentation unvollständig war.

Die OP-Berichte und Histologie-Befunde wurden im Detail durchgelesen und daraus in Ergänzung zu den Daten aus der Studiendatei und den Studierhebungsbögen das für diese Erhebung erforderliche Datenmaterial mittels eines speziell dazu entwickelten teilstandardisierten Dokumentationsbogens (*Anhang 6*) gesammelt.

Zur Erhebung der Langzeitfolgen dienten zum einen die Folge-Erhebungsbögen und Arztbriefe von Klinikbesuchen zur Nachsorge in der Studienakte. Darüber hinaus wurde zusätzlich ein offener Fragebogen (*Anhang 7*) über den aktuellen Status des Patienten und eventuell aufgetretener Folgeerscheinungen im Bereich des Urogenitaltraktes an das betreuende Zentrum beziehungsweise den zuletzt betreuenden Arzt versandt. Eine direkte Befragung des Patienten war aufgrund der von der Studienkommission geforderten Anonymisierung der Daten nicht möglich.

Zur Auswertung der Daten wurden neben einfachen mathematischen Rechenoperationen wie absolute und relative Häufigkeit, Mittelwerts- und Medianberechnung die Erstellung von Überlebenskurven nach dem von Kaplan und Meier entwickelten Verfahren (Kaplan und Meier 1958) angewandt. Es wurden zunächst die Risikofaktoren und Ergebnisse bezüglich Überleben und Auftreten von Ereignissen erarbeitet. Daraufhin erfolgte die Einteilung in Gruppen nach operativem Vorgehen, um im Anschluß daran deren Outcome vergleichend zu betrachten.

Da aufgrund kleiner Fallzahlen in den verschiedenen Stratifizierungsgruppen eine weitere statistische Auswertung mit Aussagekraft nicht möglich war, wurde zusätzlich versucht anhand von Einzelfallkasuistiken die vorliegenden Ergebnisse näher zu beleuchten, um zusätzlich die Problematik und Schwierigkeiten, jedoch auch Möglichkeiten in der Behandlung dieser Tumore darzustellen.

4.2 Patientenselektion

Gegenstand dieser Arbeit sind Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre mit einem Rhabdomyosarkom ausgehend von der Blase oder Prostata aus den CWS-Studien der Jahre 1981 bis 1995. Da die Fragestellung auf der chirurgischen Therapie beruht, wurden nur Patienten mit lokalisiertem Tumor, das heißt Stadium I-III, zur Datenanalyse herangezogen..

Hierzu wurden zunächst aus dem Gesamtdatenpool der Studien CWS-81, CWS-86 und CWS-91 alle registrierten Patienten mit einem Rhabdomyosarkom in der Lokalisationsgruppe 4 (Blase/Prostata) identifiziert und jene mit disseminierter Krankheit (Stadium IV) herausgefiltert.

Im Studienzeitraum 1981 bis 1995 waren insgesamt 83 Patienten mit einem Rhabdomyosarkom der Lokalisation Blase/Prostata in der CWS-Studiendatei registriert, wovon 70 als lokalisiert klassifiziert waren (Stadium I-III).

Zur weiteren Bedingung für den Einschluß in diese Erhebung mußte Behandlungsintention („intend to treat“) bestanden und der Patient eine den Studienprotokollen entsprechende Chemotherapie erhalten haben, wobei Modifikationen erlaubt waren. Voraussetzung für die Möglichkeit der Auswertung waren darüber hinaus das Vorliegen des OP-Berichtes bei durchgeführter Resektion und/oder im Falle einer Biopsie Information über Art und Lokalisation der Biopsieentnahme sowie das Vorliegen der dazugehörigen histologischen Befunde.

Bei zwei Patienten lagen nur die Erhebungsdaten aus der Studiendatei vor, jedoch konnte keine Studienakte aufgefunden werden. Da somit insgesamt zu viele Daten lückenhaft waren, mußten diese ausgeschlossen werden. Gemäß den Informationen aus der Studiendatei war einer von beiden verstorben, während der andere sich in zweiter Vollremission befand. Fünf weitere Patienten mußten ausgeschlossen werden, da kein OP-Bericht vorlag oder auch aus der Akte nicht ersichtlich war, ob sekundär ein Eingriff erfolgte, und diese Informationen auch nicht auf Anfrage beim behandelnden Zentrum zu erhalten waren. Somit schieden sieben Patienten (10%) aus der Analyse aufgrund fehlenden Dokumentationsmaterials aus.

Drei weitere Patienten mußten bei starken Therapieabweichungen, vorzeitigem Therapieabbruch oder Todesfall vor möglicher Operation ausgeschlossen werden. Bei einem Patienten wurde die Therapie von Seiten der Eltern vorzeitig abgebrochen und er verließ das Land. Zwei Patienten verstarben vorzeitig. Einer kurz nach Chemotherapiebeginn (chemotherapiebedingt), im anderen Fall kam es zu einer Hepatitis B mit nachfolgendem Leberversagen.

Ein Patient war schwerstbehindert, weshalb keine Chemotherapie durchgeführt wurde. Er war nur als Beobachtungspatient geführt worden.

Bei einem weiteren Patienten wurde retrospektiv die histologische Klassifikation nachkorrigiert als Extraossäres Ewing Sarkom, weshalb eine Auswertung im Rahmen der Rhabdomyosarkome nicht gerechtfertigt erschien.

Es erfüllten insgesamt 58 (82,9%) der 70 primär in Frage kommenden Patienten alle Einschluß-Kriterien und konnten zur weiteren Analyse herangezogen werden.

Ziel der Patientenselektion war es, Patienten anhand der durchgeführten operativen Maßnahmen in Gruppen zu unterteilen, das operative Vorgehen genauer zu beleuchten und das jeweilige Outcome zu betrachten.

Tabelle 3: Auswahlkriterien des Patientenkollektivs:

Einschlußkriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Registrierte Patienten der Studien CWS-81, CWS-86 und CWS-91 (Protokoll-/Nichtprotokollpatienten) • < 18 Jahre • Rhabdomyosarkome der Lokalisationsgruppe Urogenital Blase/Prostata • Lokalisierte Tumore (Stadium I-III) • Den Studienprotokollen entsprechend durchgeführte Chemotherapie (Modifikationen erlaubt) • Gesicherte Information über sämtliche durchgeführte Operationen (Zeitpunkt und Art) und Radiotherapie (Zeitpunkt und Dosis) • Vorliegen der OP-Berichte (bei Resektionsoperationen) und Histologien • Gesicherte Information zu aufgetretenen Ereignissen (LR, MET), Remissionsstatus und Überleben

Tabelle 4: Gründe für Ausschluß von der Studie:

Von 1981 bis 1995 registrierte Patienten mit lokalisiertem RMS-BP <18 Jahren	70
Ausschlußkriterien	
Unzureichendes Dokumentationsmaterial	7
Vorzeitiger Therapieabbruch oder Tod	3
Sonstige	2
Resultierende Studienpopulation	58

5. ERGEBNISSE

Im ersten Abschnitt dieses Kapitels erfolgt zunächst die Darstellung der Charakteristika der Gesamtstudienpopulation im Hinblick auf Einflußfaktoren wie Alter, Geschlecht, Histologie, Tumorgröße und Response.

Danach wird auf das generelle strategische Vorgehen bezüglich des zeitlichen Einsatzes und die Art der lokalen Therapiemaßnahmen eingegangen. Im folgenden Kapitel erfolgt dann die Stratifizierung in Gruppen nach operativem Management und die Verteilung obiger Charakteristika in den einzelnen Gruppen.

Es wird dann die Radikalität und das Ergebnis der chirurgischen Maßnahmen dargestellt und die Überlebensrate sowohl der Gesamtpopulation wie auch in den einzelnen chirurgischen Therapiegruppen ermittelt. Diese Auswertungen sind gefolgt von detaillierten Fallbeschreibungen interessanter Fälle, um das zuvor dargestellte Outcome näher zu beleuchten. Daraufhin werden die Ergebnisse aus der Erhebung der Langzeitfolgen der Überlebenden dargestellt.

Zum Abschluß folgt ein Vorschlag eines standardisierten Erhebungsbogens zur besseren Dokumentation der chirurgischen Maßnahmen

5.1 Beschreibung der Patientengruppe

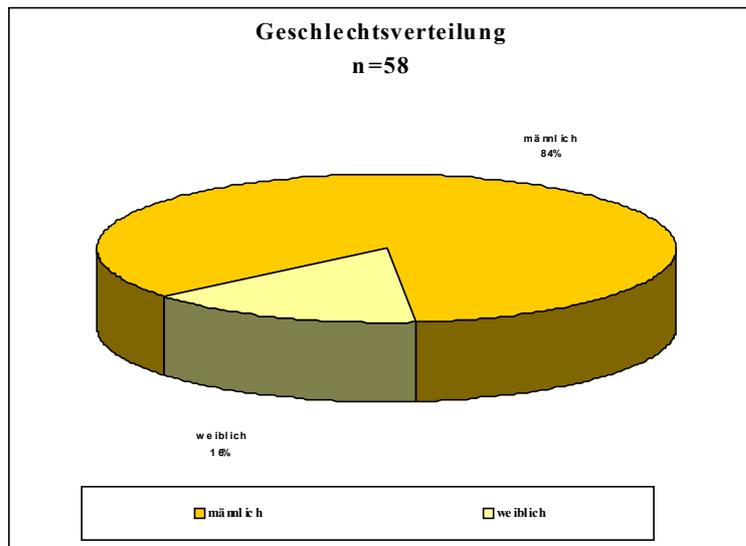
Anzahl der evaluierbaren Patienten in den einzelnen Studien CWS-81, CWS-86 und CWS-91

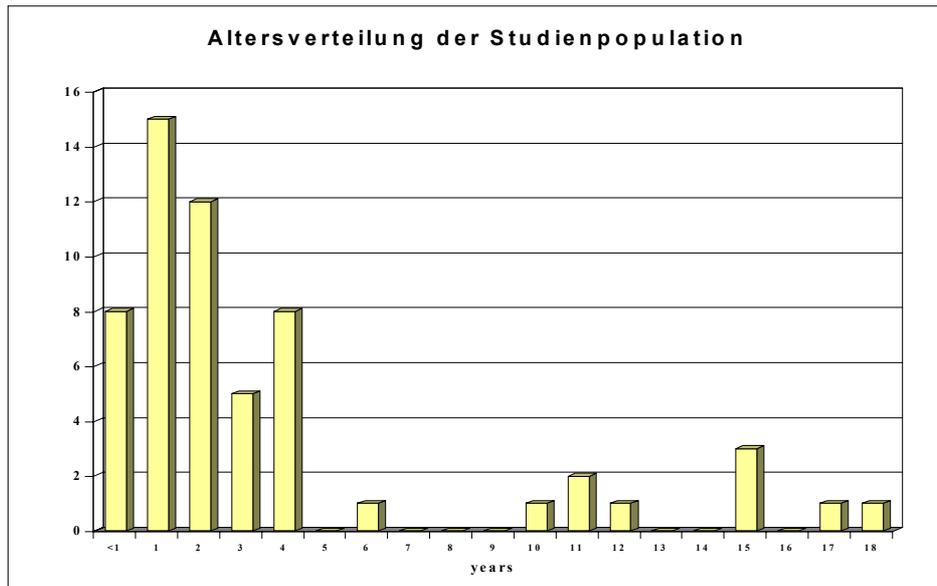
In jedem Studienzeitraum wurde annähernd die gleiche Anzahl an Patienten rekrutiert: 20 Patienten im Zeitraum 1981-1995 (CWS-81), 21 Patienten von 1986-1990 (CWS-86) und 17 Patienten in der Laufzeit der CWS-91 (1991-1995)

Studie	N	%
CWS-81	20	34,5
CWS-86	21	36,2
CWS-91	17	29,3
Gesamt	58	100

Geschlecht und Alter

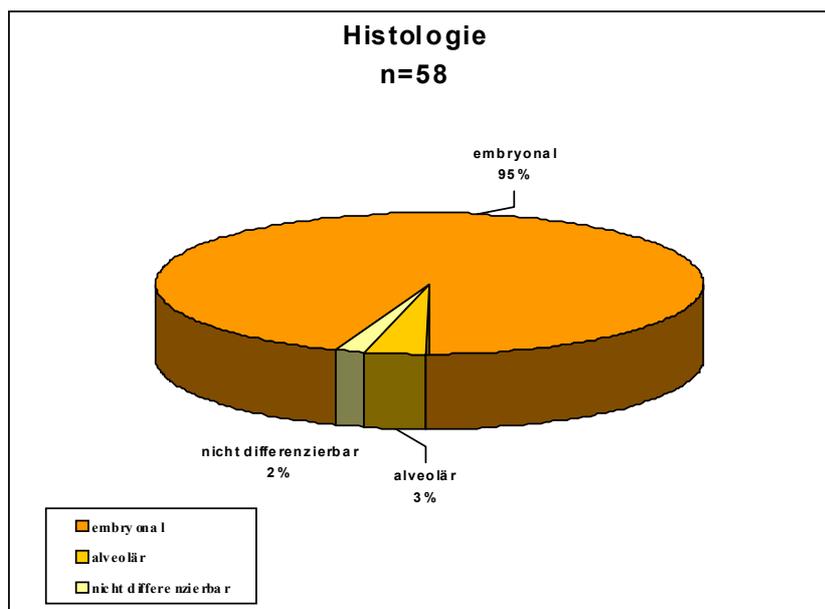
Die Geschlechtsverteilung bevorzugte deutlich die männliche Population mit 49 Jungen gegenüber 9 Mädchen (m:w = 5,4). Der Altersmedian der Patienten bei Erkrankungsbeginn lag bei 2 Jahren mit einer Altersspanne von 0 bis 18 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug 4 Jahre. Die Mehrzahl der Patienten war jünger als fünf Jahre.





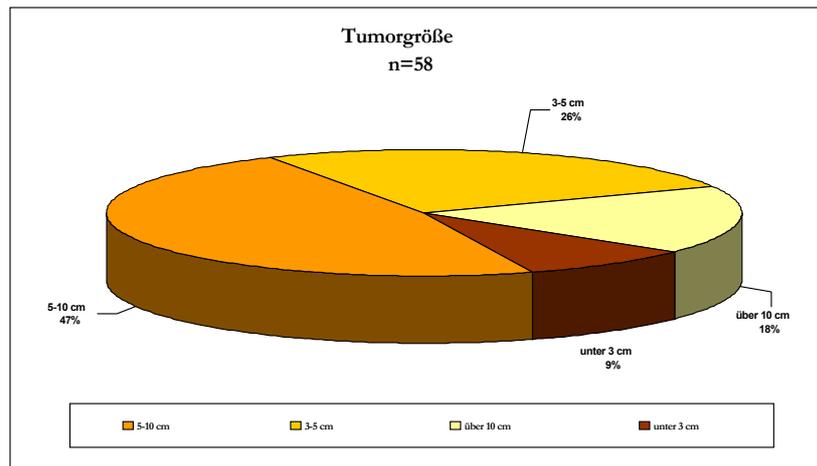
Histologie

Es überwiegen eindeutig die embryonalen Rhabdomyosarkome mit 55 von 58 Patienten (94,8%). Die Diagnose alveoläres Rhabdomyosarkom wurde nur bei 2 Patienten gestellt. In einem Fall war das Rhabdomyosarkom histologisch nicht näher einer spezifischen Subklasse zuzuordnen („nicht differenzierbar“).



Tumorgröße

Die initiale Tumorgröße, bestimmt durch den max. Durchmesser, betrug bei 5 Patienten weniger als 3 cm, bei 15 Patienten 3 bis 5 cm, bei 27 Patienten war der Tumor zu Beginn 5-10cm groß und 10 Patienten hatten einen Tumor von über 10cm Größe. Bei einem Patienten war es retrospektiv nicht möglich, die initiale Tumorgröße genau zu evaluieren.

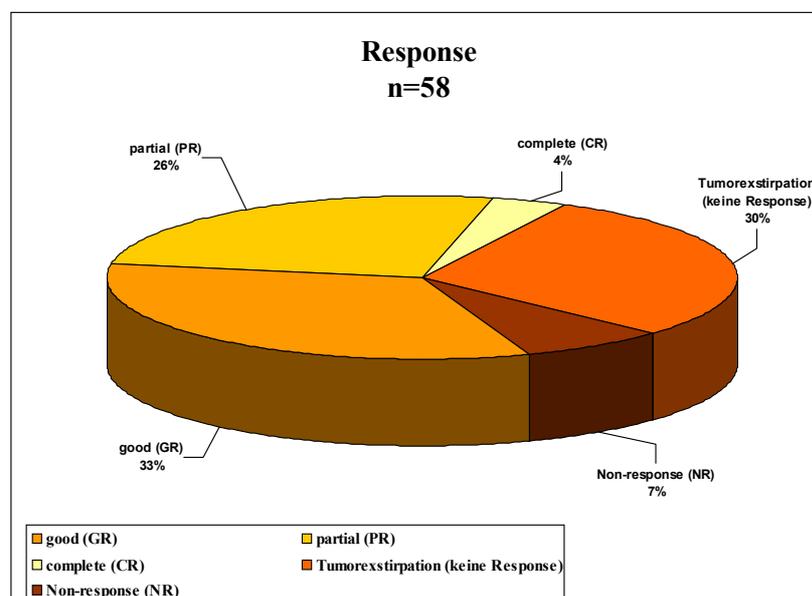


Response

Die Tumorresponse auf die Chemotherapie wurde in der CWS-81 in der 7. Woche erhoben, in den darauffolgenden Studien erst zur 9. Woche.

Es wurde bei insgesamt 16 Patienten primär die Tumormasse reseziert, so daß hier kein Responsestatus zu erheben ist.

Von den verbleibenden 42 nicht voroperierten Patienten zeigten 2 eine komplette Response, 18 ein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie, 14 nur eine partielle und 4 keine Response. In 4 weiteren Fällen konnte die Response aus den Studienunterlagen nicht erhoben werden.



Beobachtungszeit

Zum Beginn des Erhebungszeitpunktes im März 2000 betrug die Nachbeobachtungszeit im Durchschnitt 6,8 Jahre (1 bis 12 Jahre) bei einem Median von 7 Jahren für die gesamte Patientengruppe, wobei diese Zahlen dem letzten Stand der Studiendatei vom 30.11.1999 entsprechen. 12 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt schon verstorben. Der Todeszeitpunkt lag bei durchschnittlich 34 Monaten nach Erstdiagnose (11 bis 88 Monate). Bei 11 Patienten war die Tumorerkrankung die Todesursache. Ein Patient verstarb unter den Komplikationen der Chemotherapie 29 Monate nach Therapiebeginn.

Betrachtet man isoliert die Überlebensfälle, ergibt sich eine Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 7,8 Jahren (4 bis 12 Jahre) bei einem Median von 8 Jahren. Zur Zeit des letzten Kontaktes waren diese Patienten zwischen 4,4 und 27 Jahre alt (Median 10 Jahre).

Tabelle 5: Verteilung der Patientengruppe

<i>Verteilung des Patientenkollektives</i>		
	<i>Gesamtgruppe</i>	
Zahl auszuwertender Fälle	n=58	%
CWS-81	20	34,5
CWS-86	21	36,2
CWS-91	17	29,3
GESCHLECHT		
männlich	49	84,5
weiblich	9	15,5
ALTER		
<1 Jahr	8	13,8
>=1 und <3	27	46,5
>=3 und <10	14	24,2
>=10	9	15,5
Mittelwert ALTER	4	
Median ALTER	2	
range ALTER	0-18	
HISTOLOGIE		
Rhabdomyosarkom embryonal	55	94,8
Rhabdomyosarkom alveolär	2	3,5
Rhabdomyosarkom nicht diff.	1	1,7
TUMORGRÖSSE		
< 3cm	5	8,6
3-5 cm	15	25,9
5-10 cm	27	46,6
> 10 cm	10	17,2
unbekannt	1	
CHEMOTHERAPIERESPONSE		
CR	2	3,4
GR	18	31
PR	14	24,1
NR	4	6,9
unbekannt	4	6,9
TE	16	27,6
FOLLOW-UP/JAHRE GESAMT		
Mittelwert	6,8	
Median	7	
range	1-12	
FOLLOW-UP/JAHRE OHNE TODESFÄLLE		
Mittelwert	7,8	
Median	8	
range	4-12	

5.2 Allgemeines strategisches Vorgehen zur Lokaltherapie des Rhabdomyosarkom-BP

Einsatz der einzelnen Therapiemodalitäten - Chemotherapie/ Chirurgie / Radiotherapie

Chemotherapie

Bei allen Patienten dieser Studie wurde eine Chemotherapie gemäß den Protokollen der Studien CWS-81, CWS-86 und CWS-91 durchgeführt, entweder als primäre Therapiemaßnahme oder im Anschluß an eine primär durchgeführte chirurgische Therapie. Bezüglich näherer Einzelheiten zur Chemotherapie möchte ich hier auf die theoretischen Grundlagen verweisen. Diese Arbeit befaßt sich schwerpunktmäßig mit der lokalen chirurgischen Therapie des Rhabdomyosarkomes im Bereich Blase/Prostata. Es würde zu weit führen, in diesem Rahmen näher auf das jeweilige, je nach Stratifizierung differenzierte Chemotherapier regime einzugehen (s. Anlage), weshalb im folgenden die Chemotherapie insgesamt als ein therapeutischer Faktor der multimodalen Therapie betrachtet wird.

Chirurgie

Der Primäreingriff

Wie schon in den theoretischen Grundlagen erläutert, findet der Primäreingriff vor Beginn der Chemotherapie statt. Insgesamt wurde bei 56 der 58 Patienten (82,3 %) ein Primäreingriff durchgeführt.

Bei 34 Patienten (58,6 %) erfolgte zunächst eine Probeentnahme. Diese wurde bei 9 Patienten offen, bei 12 endoskopisch, bei 6 transrectal, transperineal bei 2 und in einem Fall perkutan durchgeführt. Bei den restlichen 3 Patienten war das chirurgische Vorgehen zur Probeentnahme aus den Berichten nicht eindeutig ersichtlich.

Nach der Biopsie wurde bei 30 Patienten die Chemotherapie als erste therapeutische Maßnahme begonnen. Somit gehen diese Patienten mit einem Tumor-Stadium III in die Studie ein.

In den verbleibenden 4 Fällen (6,9%) wurde im Anschluß an die Biopsie noch vor Beginn der Chemotherapie eine Tumorsektion durchgeführt, was einer Primärresektion entspricht.

Bei 22 Patienten (37,9%) wurde der Tumor gleich mit dem Ersteingriff reseziert, ohne vorausgegangene Biopsie.

Zusammen wurde somit bei insgesamt 26 Patienten (44,8%) eine Primärresektion durchgeführt.

Mit der Primärresektion konnte in 4 Fällen (16%) der Tumor makro- und mikroskopisch komplett entfernt werden (R0-Resektion => Stadium I). In weiteren 6 Fällen (23%) war der Tumor zwar intraoperativ komplett entfernt worden, jedoch zeigten sich bei der histologischen Aufarbeitung noch mikroskopische Tumorreste bis an den Rand heranreichend (R1-Resektion), womit sich ein Stadium II ergibt. In den verbleibenden 16 Fällen (62%) konnte nur eine R2-Resektion (mit makroskopischen Tumorresten = Stadium III) erzielt werden.

Diagramme 7, 8 und 9 (Primäreingriff, Stadienverteilung und Erfolg nach Primärresektion)

Diagramm 7

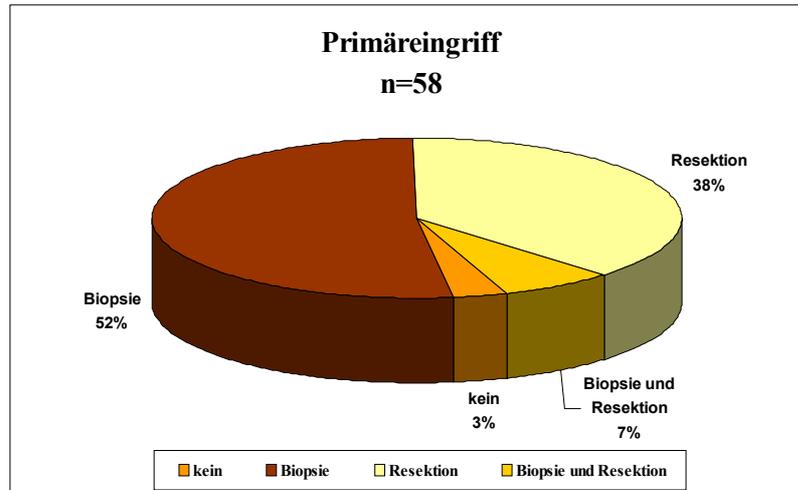


Diagramm 8

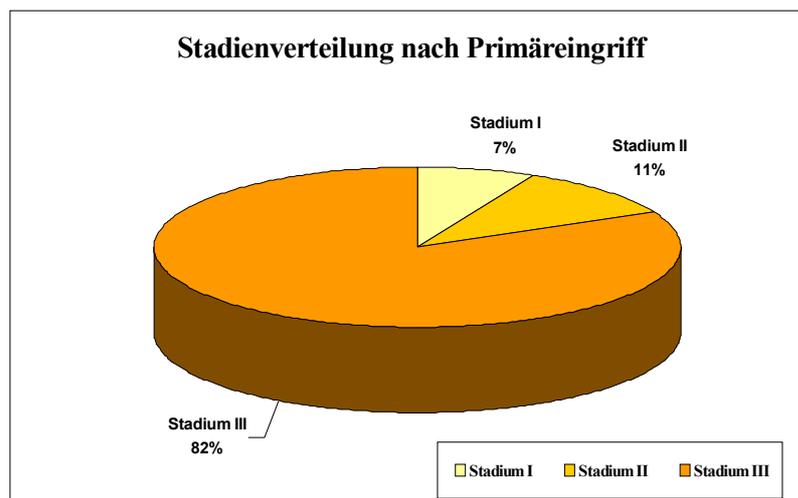
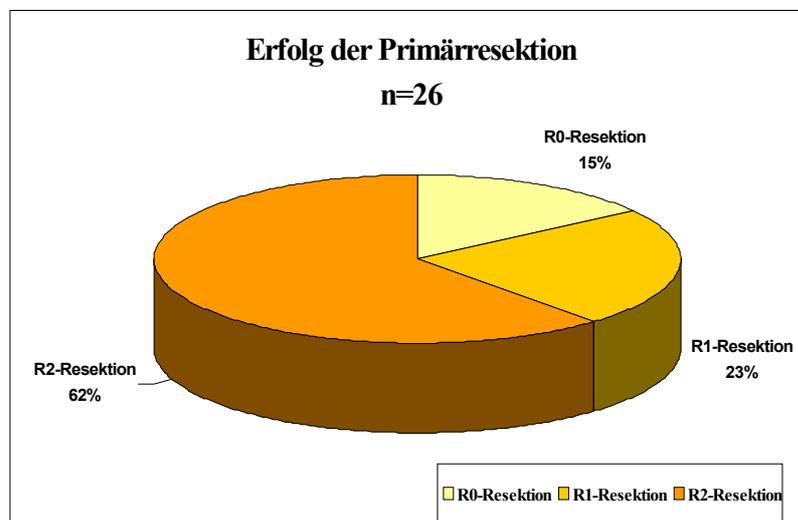


Diagramm 9



Der Sekundäreingriff

Bei 9 Patienten dieser Studie (16%) wurde keinerlei sekundäre chirurgische Maßnahme durchgeführt.

In einem Fall (2%) erfolgte lediglich eine ‚Second look‘ Operation, wobei sich makroskopisch keine Auffälligkeiten zeigten.

Zur weiteren Abklärung und Therapieplanung nach Chemotherapie war in 28 Fällen (49%) eine sekundäre Biopsieentnahme durchgeführt worden. In 12 Fällen folgte auf diese Maßnahme kein weiterer Eingriff mehr. Bei 7 Patienten waren im Verlauf noch weitere Probeentnahmen erforderlich (jeweils eine weitere Biopsie bei 5 Patienten, bei 2 Patienten folgten noch 3 weitere Biopsie-entnahmen). Gründe für die weiteren Biopsien waren entweder eine positive sekundäre Biopsie (n=3), eine unzureichende vorausgegangene Probe (n=1) oder klinisch-diagnostischer Verdacht auf Tumorgewebe in der bildgebenden Diagnostik (n=3).

In 29 Fällen (50%) wurde nach primärer Chemotherapie eine Tumorsektion durchgeführt. Bei 9 Patienten (16%) war zuvor eine Sekundärbiopsie erfolgt, wobei in 7 Fällen diese Biopsie ein positives Ergebnis bezüglich Tumorgewebe aufgezeigt hatte. Eine Probe hatte ein indifferentes Ergebnis ergeben, wobei nicht eindeutig festgelegt werden konnte, ob es sich um Narbengewebe oder doch noch um Resttumorzellen handelte. Eine weitere Biopsie war negativ, jedoch bestand von Seiten der radiologischen Diagnostik weiterhin Verdacht auf Tumorpersistenz, so daß der Entschluß zur ‚Second look‘ Operation gefaßt wurde.

Bei den verbleibenden 20 Patienten (33%) wurde als Sekundäreingriff direkt die Resektion durchgeführt, ohne erneute Biopsie.

In 4 Fällen war schon zuvor beim Primäreingriff eine Tumorsektion erfolgt, während in den restlichen 16 Fällen primär nur eine Biopsieentnahme durchgeführt worden war.

Diagramme 10 und 11: Art des Sekundäreingriffes und Erfolg der Sekundärresektion

Allgemeines chirurgisches Vorgehen

Zusammenfassend wurden von den 58 Patienten in dieser Studie 10 (17%) rein konservativ behandelt, das heißt das chirurgische Input bestand lediglich in der diagnostischen Entnahme von Biopsien. Die verbleibenden 48 Patienten ($48/58 = 83\%$) erhielten eine chirurgische Therapie im Sinne einer Tumorsektion.

Bei 26 Patienten (45%) wurde eine Resektion als Primäreingriff durchgeführt. Für 19 Patienten (33%) war dies der einzige chirurgisch-therapeutische Eingriff, wohingegen 7 Patienten (12%) zusätzlich eine weitere Tumorsektion nach Chemotherapie (Sekundärresektion) erhielten.

Neben diesen 7 primär schon voroperierten Patienten gab es weitere 22 Patienten (37,9%), bei welchen nach zunächst systemischer Therapie die Tumorsektion durchgeführt wurde. Insgesamt erhielten also 29 Patienten ($29/58 = 50\%$) eine Sekundärresektion.

Diagramm 12: Verteilung nur Biopsie, Primäre Resektion, primäre und sekundäre Resektion und Sekundärresektion

Diagramm 10

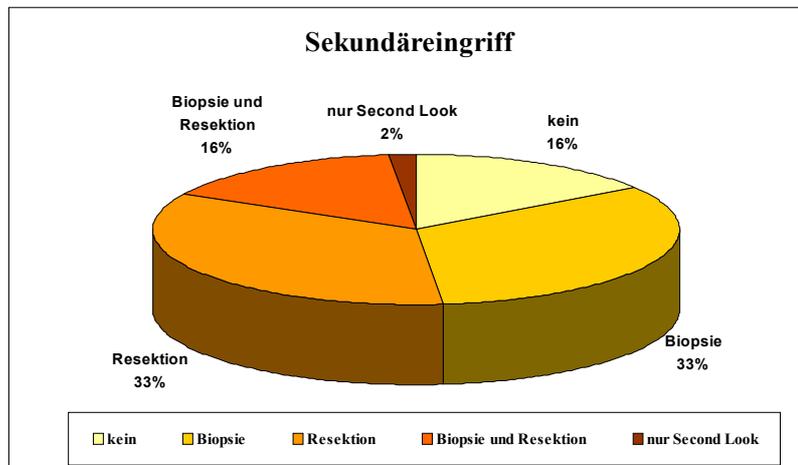


Diagramm 11

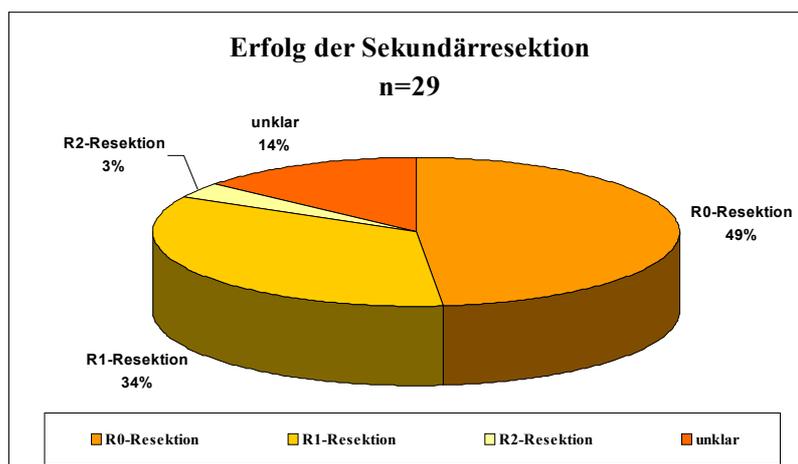
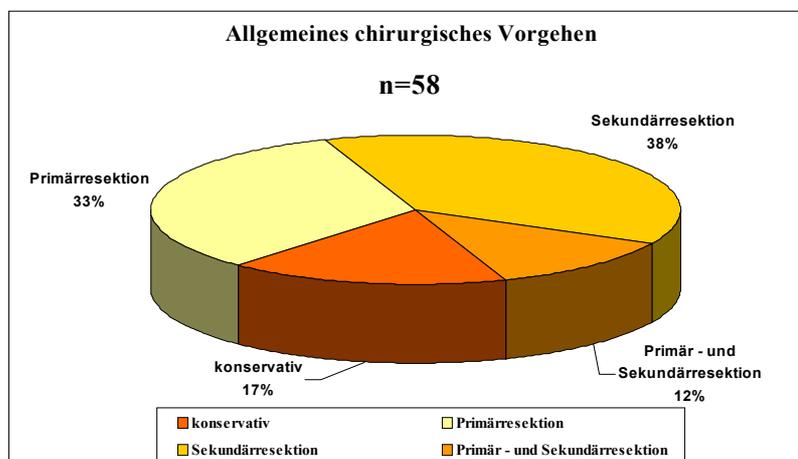


Diagramm 12



Strahlentherapie

30 der 58 Patienten (52%) wurden im Laufe ihrer Behandlung bestrahlt.

70 Prozent der rein konservativ behandelten Patienten (n=10) erhielten eine Strahlentherapie in einer durchschnittlichen Dosis von 39 Gy (range 28-54 Gy). Der Bestrahlungszeitpunkt lag bei 6 Patienten vor der Sekundärbiopsie, beziehungsweise zwei dieser Patienten erhielten keinerlei Sekundärbiopsie.

Von den 48 Patienten, die einer chirurgischen Lokalthherapie unterzogen wurden, erhielten 23 (48%) auch Strahlentherapie.

In 9 Fällen (9/48 = 19%) erfolgte die Strahlentherapie als erste lokale Therapiemaßnahme. Die durchschnittliche Strahlendosis betrug hierbei 32 Gy (range 17-48 Gy). Bei allen 9 Patienten wurde im Anschluß an die Radiatio auch eine Sekundärresektion durchgeführt. Drei dieser Patienten wurden nach der Sekundäroperation weiter radiotherapeutisch behandelt und mit jeweils 8, 18 und 13 Gy auf insgesamt 40, 35 und 45 Gy Gesamtstrahlendosis aufgesättigt.

10 Patienten (10/48 = 21%) hatten zuvor eine Primär-Resektion erhalten. 6 von diesen Patienten (6/48 = 13%) erhielten nach der Radiatio keine weitere Lokalthherapie mehr. Bei 4 Patienten (4/48 = 8%) war nach Primär-Resektion und Bestrahlung eine weitere, sekundäre, Resektion erforderlich, wobei ein Patient dabei zusätzlich eine Brachytherapie zur weiteren lokalen Kontrolle erhielt.

Die 4 Patienten, bei welchen die Sekundäroperation als erste Lokalthherapie durchgeführt worden war, erhielten im Anschluß daran Strahlentherapie mit durchschnittlich 36,5 Gy (31-40 Gy).

Diagramm 13

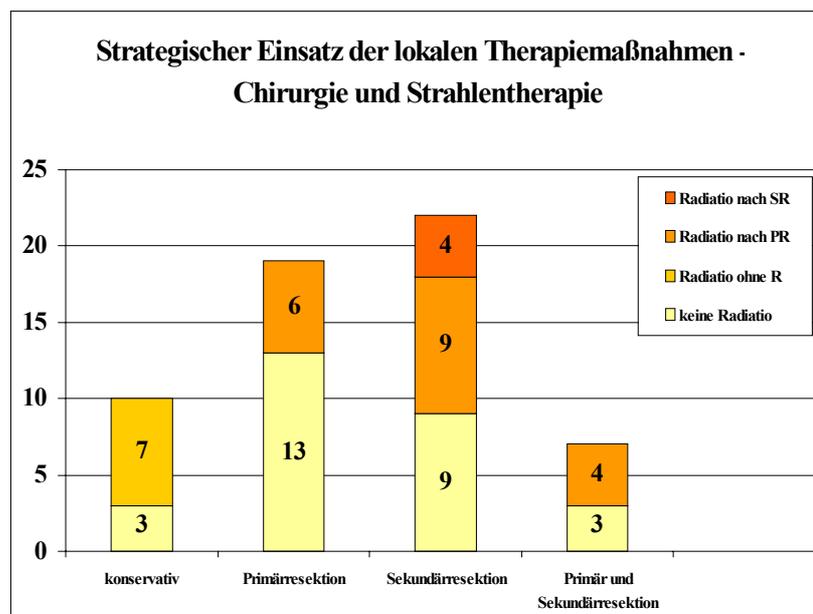


Tabelle 6: Einsatz der Lokaltherapiemaßnahmen Chirurgie und Radiatio

			STRAHLENTHERAPIE		
CHIRURGISCHE THERAPIE	n	% (von 58)	n	% (von 58)	
nur Primärresektion	19	32,8	6	10,3	31,6% (6/19)
Primär- und Sekundärresektion	7	10,3	4	6,9	57,1% (4/7)
nur Sekundärresektion	22	39,7	13	22,4	59,1% (13/22)
gesamt	48		23	39,7	47,9% (23/48)
KONSERVATIV	10	17,2	7	17,2	70% (7/10)

In den folgenden Kapiteln soll nun näher auf das operative Vorgehen / die Art der durchgeführten chirurgischen Therapie und den Operationszeitpunkt eingegangen, sowie das jeweilige Outcome betrachtet werden. Es folgt daraufhin die Beschreibung der einzelnen Therapiegruppen in ihren Risikofaktoren, um eventuelle Einflüsse herauszufiltern.

5.3 Betrachtung nach operativem Management – Zystektomie, Blasenerhalt, konservativ

Es soll hier untersucht werden, inwiefern ein Organerhalt realisiert werden konnte und sich diese Gruppe von jener ohne Organerhalt unterscheidet bezüglich Risikofaktoren und Überleben dieser Patienten.

Bei 48 der 58 Patienten (83%) dieser Studie wurde im Verlauf ihrer Behandlung die Tumorsektion zur lokalen Tumorkontrolle eingesetzt.

18 dieser 48 Patienten (31%) wurden zystektomiert. Bei 30 (62%) Patienten erfolgte die Tumorsektion unter Erhalt der Blase (partielle Zystektomie). 10 Patienten (17%) wurden rein konservativ behandelt und erhielten lediglich Chemo- und/oder Strahlentherapie.

Diagramm 14 a

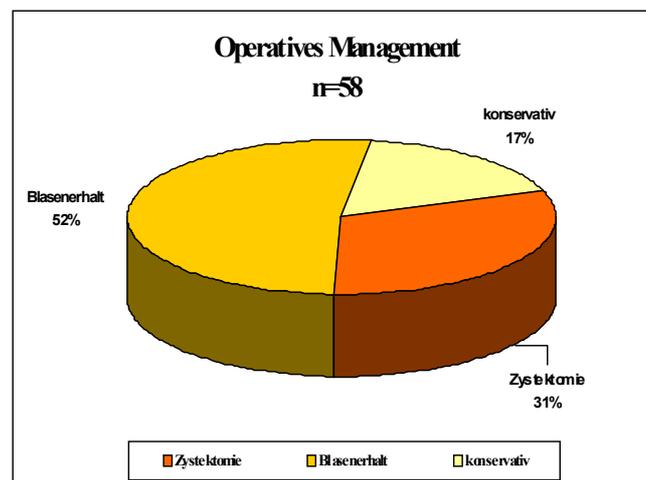
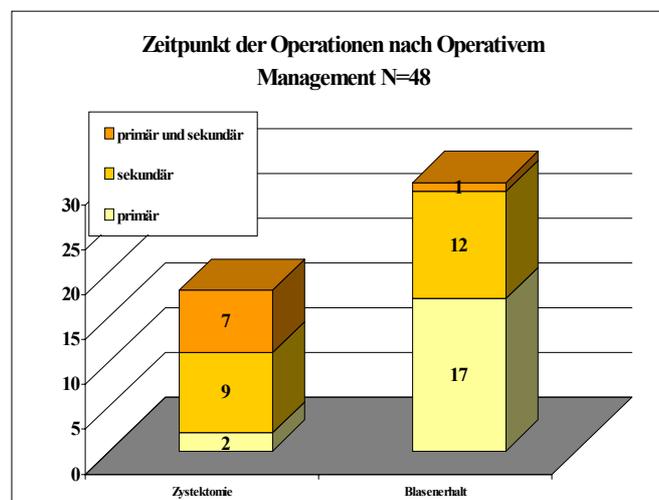


Diagramm 14b



Zystektomie (N=18)

Anzahl Zystektomien in den einzelnen Studien

Im Verlauf der CWS-81 wurden 6 von 20 Patienten zystektomiert (30%), im Zeitraum der CWS-86 wurde bei 5 von 21 (23,8%) und in der CWS-91 bei 7 von 17 (41,2 %) Patienten die Blase mitentfernt. (Diagramm 15: Blasenerhalt in den einzelnen Studien)

Geschlecht

Wie auch in der Gesamtgruppe aller Patienten mit Rhabdomyosarkom der Blase/ Prostata besteht ein deutlicher Jungenüberhang mit einem Verhältnis männlich:weiblich = 16:2 Patienten

Altersverteilung

Der Altersdurchschnitt der zystektomierten Patienten beträgt 4 Jahre (0-15 Jahre) bei einem Median von 2 Jahren.

(Diagramm 16: Blasenerhalt in Abhängigkeit vom Alter)

Histologie

In 17 Fällen (94,4%) ergab das histologische Ergebnis ein embryonales Rhabdomyosarkom, in einem Fall konnte keine Differenzierung erfolgen.

Tumorgröße

Die initiale Tumorgröße betrug in einem Fall (5,6%) unter 3 cm, 5 Tumore waren zwischen 3-5 cm groß (27,8%). Die Mehrzahl der Tumore (N = 10; 55,6%) wiesen eine Größe zwischen 5 und 10 cm bei Diagnose auf und zwei (11,1%) waren über 10 cm groß.

(Diagramm 17: Tumorgröße und operatives Vorgehen)

Tumorklassifikation

In 9 Fällen (50%) ging der Tumor vom Blasenboden aus, in 7 Fällen (38,9%) lag der Tumorausprung im Bereich der Prostata. Bei 2 Patienten (11,1%) war der genaue Ursprungsort nicht differenzierbar.

(Diagramm 18: Tumor-Lokalisation und operatives Vorgehen)

Response

Insgesamt konnte bei 11 der 18 Patienten ein Response-Status erhoben werden, da in den übrigen Fällen primär schon beträchtliches Tumorgewebe reseziert worden und somit kein Response-Status zu erheben war. Von den 11 zeigten 4 Tumore ein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie (GR), 4 nur ein partielles (PR) und 3 fielen in die Gruppe der Nonresponder (<1/3 Tumolvolumenrückgang).

(Diagramm 19: Response und operatives Vorgehen)

Zeitpunkt der Zystektomie

In 2 Fällen wurde die Zystektomie als Primärmaßnahme durchgeführt, während die überwiegende Anzahl an Zystektomien (16/18 = 88,9%) nach durchgeführter Chemo- oder Chemo- und Strahlentherapie erfolgte. Der Zeitpunkt der sekundären Zystektomie lag zwischen 3 und 47 Monaten nach Erstdiagnose (Median = 5,5 Monate).

(Diagramm 20: Zeitpunkt der Sekundärresektion (Monate nach ED))

Harnableitung nach Zystektomie

Zum Zeitpunkt der Blasenentfernung mit der Tumorresektion wurde bei 5 Patienten eine kontinente Harnableitung mittels Mainz-Pouch und Appendikostoma gebildet. Bei den restlichen 12 Patienten erfolgte die Ableitung des Harnes als inkontinente Harnableitung mittels Ureterocutaneostomie in 5 Fällen, ein mal mittels Ileum-Conduit und in 6 Fällen per Colon-Conduit.

(Diagramm 21: Harnableitung)

Einsatz der Strahlentherapie

Die beiden Patienten, welche primär Zystektomiert wurden erhielten keinerlei Strahlentherapie. Von den 16 sekundär zystektomierten Patienten wurden 11 im Verlauf bestrahlt. 10 hatten Strahlentherapie vor der Zystektomie erhalten mit durchschnittlich 36,6 Gy (20-60Gy), einer dieser Patienten wurde sowohl vor der Zystektomie mit 32 Gy bestrahlt als auch danach nochmals weiter aufgesättigt auf 45 Gy. Lediglich ein Patient erhielt Strahlentherapie ausschließlich nach erfolgter Zystektomie (40Gy).

Der Gesamtanteil an zystektomierten Patienten, welche zusätzlich Radiatio bekamen beträgt 61,1%.

(Diagramm 22 und 23: Strahlentherapie nach operativem Vorgehen und Durchschn. Strahlendosis)

Blasenerhaltende Operation*Anzahl blasenerhaltender Operationen in den einzelnen Studien*

Im Verlauf der CWS-81 wurde bei 50 % (10 von 20 Patienten) die Blase bei der Tumorresektion erhalten. Zwischen 1986 und 1990 (CWS-86) verblieb die Blase in 61,9 % (13 von 21 Patienten) in situ und während der Laufzeit der CWS-91 in 41,2 % (7 von 17)

(Diagramm 15: Blasenerhalt in den einzelnen Studien)

Geschlecht

In dieser Patientengruppe sind Jungen fünffach häufiger vertreten als Mädchen (25 männlich, 5 weiblich).

Altersverteilung

Der Altersdurchschnitt dieser Patienten beträgt 3 Jahre (0-17 Jahre) bei einem Median von 2 Jahren.

(Diagramm 16: Blasenerhalt in Abhängigkeit vom Alter)

Histologie

29 Patienten hatten ein Rhabdomyosarkom vom embryonalen Typ. Nur bei einem Patienten fand sich die Histologie eines alveolären Rhabdomyosarkom.

Tumorgröße

Vier Patienten (13,3%) hatten zu Beginn Tumore kleiner als 3 cm. Bei 5 Patienten (16,7%) war der Tumor zwischen 3 und 5 cm groß. 12 Patienten (40%) hatten Tumore in der Größe zwischen 5 und 10 cm bei Diagnose und acht (26,7 %) größer als 10 cm.

(Diagramm 17: Tumorgröße und operatives Vorgehen)

Tumorlokalisation

In 9 Fällen (30%) ging der Tumor vom Blasendach aus, 11 Tumore (36,7%) hatten ihren Ursprung im Bereich des Blasenbodens und bei 10 Patienten (33,3%) war der Tumor von der Prostata ausgehend.

(Diagramm 18: Tumor-Lokalisation und operatives Vorgehen)

Response

12 der 30 Patienten (40%) dieser Gruppe hatten primär eine Tumorentfernung, so daß kein Responsestatus mehr erhoben werden konnte. Ein Patient der verbleibenden 18 zeigte ein komplettes Ansprechen auf die Chemotherapie (CR), 7 ein gutes (23,3%), 8 (26,7%) nur eine partielle Response und 1 Patient (3,3%) war Nonresponder. Bei einem Patienten war der Responsestatus retrospektiv nicht eruierbar.

(Diagramm 19: Response und operatives Vorgehen)

Zeitpunkt der Operation

Insgesamt konnte bei der Tumorresektion die Blase bei 30 Patienten erhalten werden. Zwar wurden primär insgesamt 24 Patienten blasenerhaltend operiert, jedoch mußten 7 dieser Patienten sekundär dann doch zystektomiert werden, so daß man hier nicht von einem Blasenerhalt sprechen kann. In dieser Gruppe sollen lediglich diejenigen Patienten betrachtet werden, bei welchen die Blase im Verlauf der weiteren Therapie definitiv erhalten blieb, während die obenerwähnten 7 Patienten mit sekundär folgender Zystektomie in der Gruppe der Zystektomien betrachtet wurden.

Somit gibt es 17 Patienten mit Blasenerhalt, welche primär blasenerhaltend operiert werden konnten.

Bei 13 Patienten erfolgte die blasenerhaltende Tumorresektion sekundär.

Die Operation wurde im Median 4 Monate nach Therapiebeginn (range 3 bis 6 Monate) durchgeführt.

Diagramm 20: Zeitpunkt der Sekundärresektion (Monate nach ED)

Strahlentherapie

Nach primärer Tumorresektion mit Blasenerhalt wurden 6 Patienten im Anschluß daran bestrahlt (durchschnittlich 38,5 Gy, range 20-48 Gy). Von den sekundär operierten Patienten hatten 3 Patienten schon präoperativ eine Radiatio erhalten (1x 17 Gy, 2x 32Gy). Der Patient, welcher initial nur 17 Gy erhalten hatte wurde nach der Resektion erneut bestrahlt bis zu einer Gesamtstrahlendosis von 35 Gy. Weitere 3 Patienten bekamen Strahlentherapie mit durchschnittlich 35,3 Gy (31-40 Gy) erst nach der Sekundärresektion. Insgesamt wurden 12 Patienten mit blasenerhaltender Operation (40%) bestrahlt.

(Diagramm 22 und 23: Strahlentherapie nach operativem Vorgehen und Durchschn. Strahlendosis)

Konservative Therapie

Anzahl konservativ behandelter Patienten in den einzelnen Studien

Die Studienzeiträume unterscheiden sich nicht wesentlich in der Anzahl der konservativ behandelten Patienten. 4 Patienten waren es im Zeitraum 1981-1985 und jeweils drei in der Laufzeit der Studien CWS-86 und CWS-91

(Diagramm 15: Blasenerhalt in den einzelnen Studien)

Geschlecht

Von den konservativ behandelten Patienten waren 8 männlich und 2 weiblich (männlich:weiblich = 4:1)

Altersverteilung

Im Mittel waren die konservativ behandelten Patienten 4,7 Jahre alt (0-18) bei einem Median entsprechend der Gesamtgruppe von 2 Jahren.

(Diagramm 16: Blasenerhalt in Abhängigkeit vom Alter)

Histologie

9 Tumore waren vom embryonalen Typ einer vom alveolären Subtyp.

Tumorgröße

Die konservativ behandelten Tumore fanden sich eher im mittleren Größenbereich mit jeweils 5 Tumoren (jeweils 50%) in der Größenklasse 3-5 cm sowie 5-10cm.

Tumorlokalisation

Der Tumorursprung lag bei 4 Patienten (40%) im Bereich des Blasenbodens. Bei 5 Patienten (50%) zeigte sich der Tumor von der Prostata ausgehend und in einem Falle (10%) ließ sich der Ausgangsort nicht eindeutig eruieren.

(Diagramm 18: Tumor-Lokalisation und operatives Vorgehen)

Response

Nur bei einem Patienten (10%) ergab sich aufgrund der Chemotherapie eine komplette Response (CR). Die überwiegende Mehrzahl (N=7; 70%) an konservativ behandelten Tumoren hatten, wie zu erwarten, eine gute Response (GR). In 2 Fällen (20%) zeigte der Tumor nur partielles Ansprechen auf die Therapie.

(Diagramm 19: Response und operatives Vorgehen)

Strahlentherapie

Drei der konservativ behandelten Patienten (30%) erhielten keine Strahlentherapie, einer hatte CR auf die Chemotherapie und zwei GR. Die restlichen 7 Patienten wurden durchschnittlich mit 38,9 Gy (28-54) lokal bestrahlt.

(Diagramm 22 und 23: Strahlentherapie nach operativem Vorgehen und Durchschn. Strahlendosis)

Diagramm 15

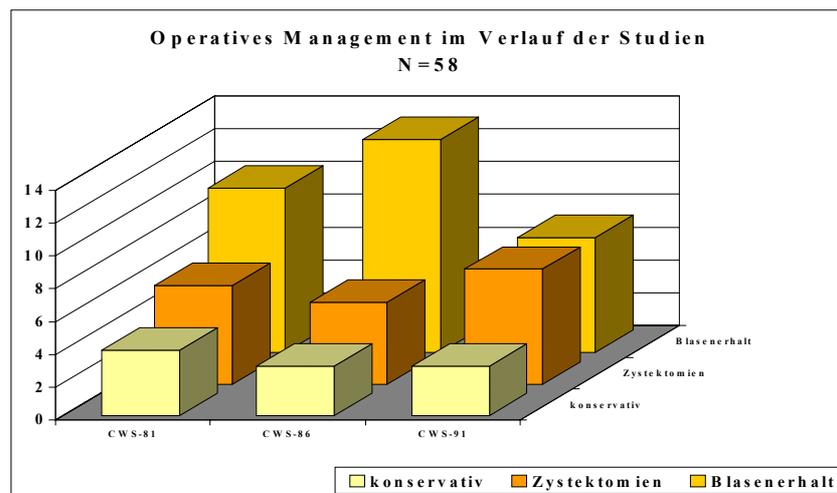


Diagramm 16

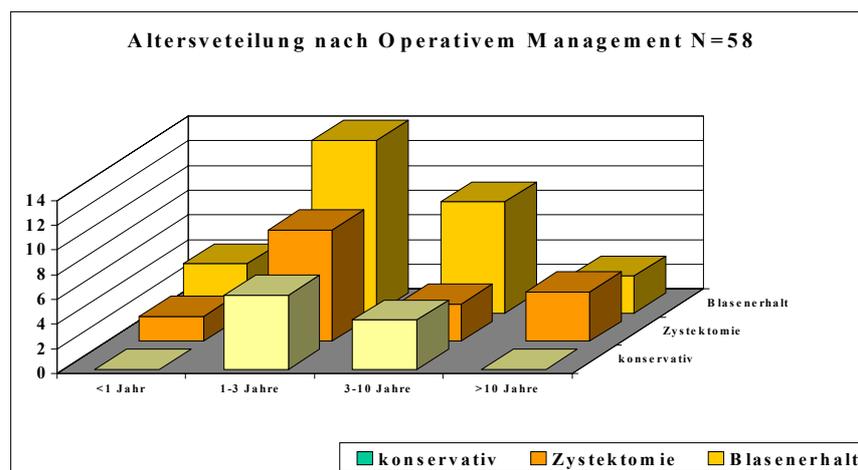


Diagramm 17

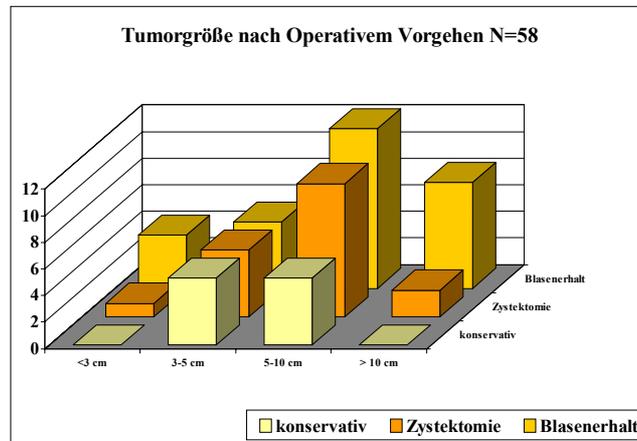


Diagramm 18

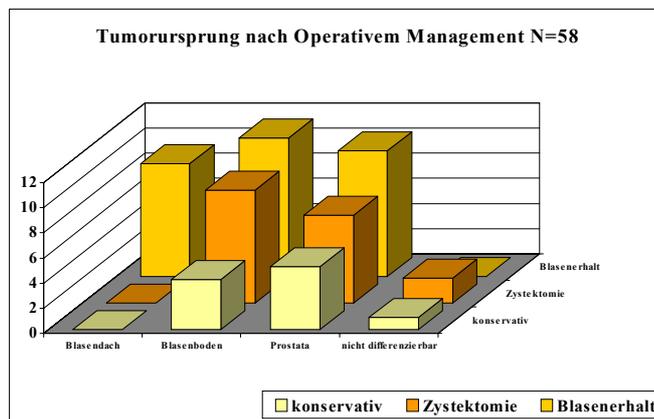


Diagramm 19

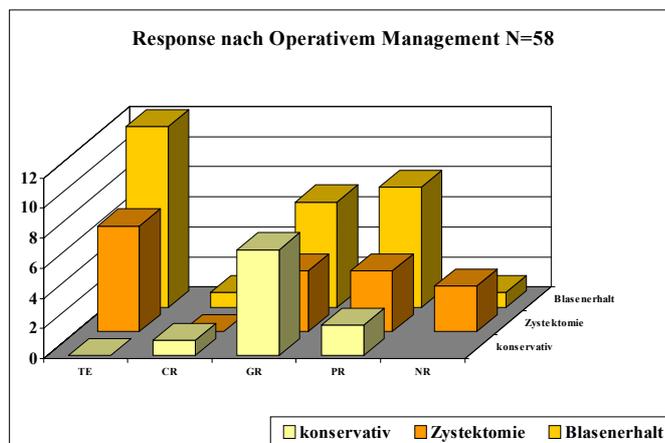


Diagramm 20

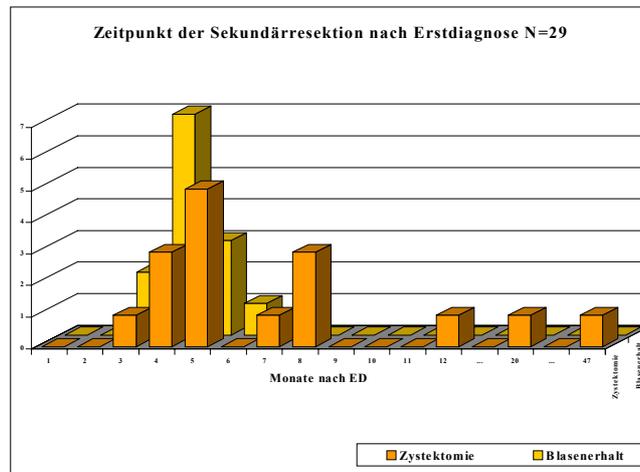


Diagramm 21

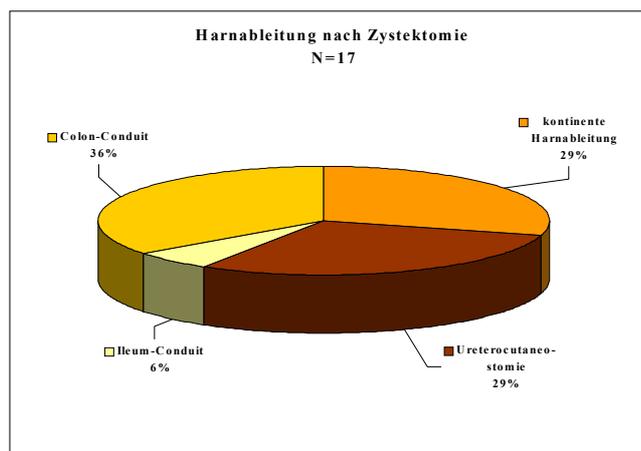


Diagramm 22

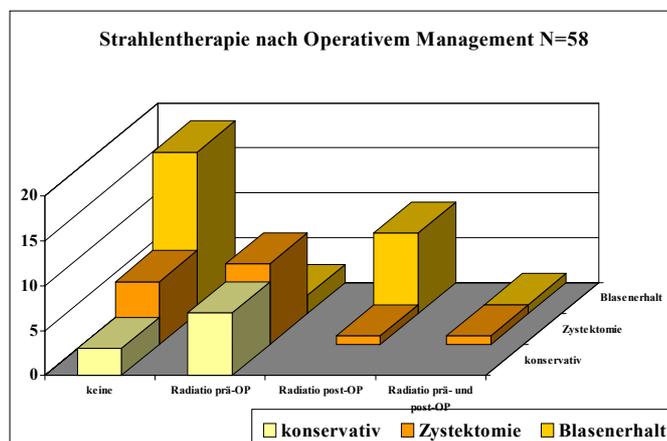


Diagramm 23

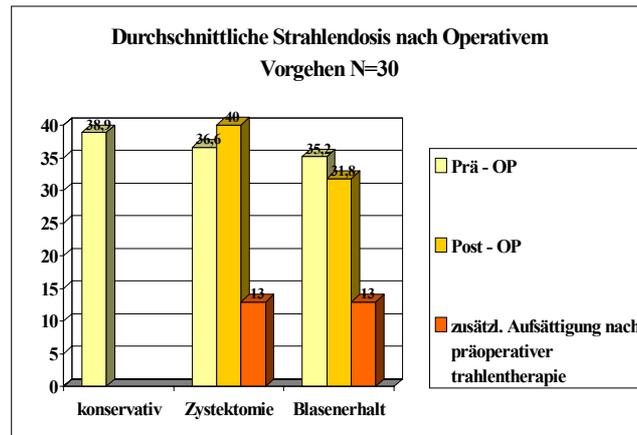


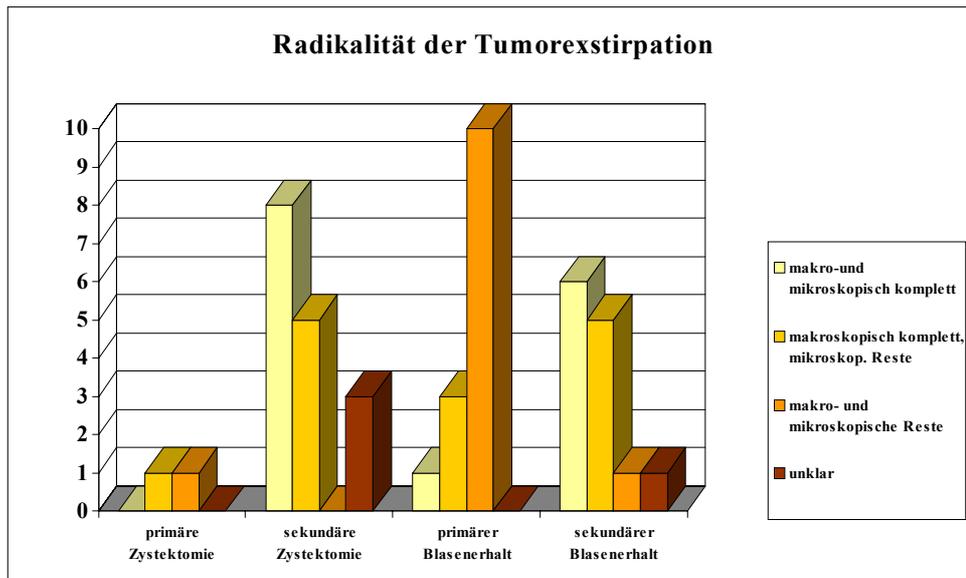
Tabelle 7: Verteilung nach Operativem Management

	Gesamtpopulation		Blasenerhalt		Cystektomie		konservativ	
	n=58	%	n=30	%	n=18	%	n=10	%
Zahl auszuwertender Fälle (n)								
CWS-81	20	34,5	10	33,3	6	33,3	4	40
CWS-86	21	36,2	13	43,3	5	27,8	3	30
CWS-91	17	29,3	7	23,3	7	38,9	3	30
GESCHLECHT								
männlich	49	84,5	25	83,3	16	88,9	8	80
weiblich	9	15,5	5	16,7	2	11,1	2	20
ALTER								
<1 Jahr	8	39,7	4	13,3	2	11,1	2	20
>=1 und <3	27	29,3	14	46,7	9	50	4	40
>=3 und <10	14	17,2	9	30	3	16,7	2	20
>=10	9	10,3	3	10	4	22,2	2	20
Mittelwert ALTER	4		3		4		4,7	
Median ALTER	2		2		2		2	
range ALTER	0-18		0-17		0-15		0-18	
HISTOLOGIE								
Rhabdomyosarkom embryonal	55	94,8	29	96,7	17	94,4	9	90
Rhabdomyosarkom alveolär	2	3,5	1	3,3	0		1	10
Rhabdomyosarkom nicht diff.	1	1,7	0	0	1	5,6	0	0
TUMORGRÖSSE								
< 3cm	5	8,6	4	13,3	1	5,6	0	0
3-5 cm	15	25,9	5	16,7	5	27,8	5	50
5-10 cm	27	46,6	12	40	10	55,6	5	50
> 10 cm	10	17,2	8	26,7	2	11,1	0	0
unbekannt	1	1,7	1	3,3	0	0	0	0
TUMORURSPRUNG								
Blasendach	9	15,5	9	30	0	0	0	0
Blasenboden	24	41,4	11	36,7	9	50	4	40
Prostata	22	37,9	10	33,3	7	38,9	5	50
nicht differenzierbar	3	5,2	0	0	2	11,1	1	10
CHEMOTHERAPIERESPONSE								
CR	2	3,4	1	3,3	0	0	1	10
GR	18	31	7	23,3	4	22,2	7	70
PR	14	24,1	8	26,7	4	22,2	2	20
NR	4	6,9	1	3,3	3	16,7	0	0
unbekannt	4	6,9	1	3,3	3	16,7	0	0
TE (primäre Tumorresektion)	16	27,6	12	40	4	22,2	0	0

5.4 Radikalität der Tumorexstirpation und Survival

Radikalität

Diagramm 24



Primäre Zystektomien (N = 2):

Bei beiden Patienten mit primärer Zystektomie konnte keine R0-Resektion, das heißt keine komplette Tumorfreiheit erreicht werden. In einem Falle gelang die Tumorentfernung zwar makroskopisch in toto, die Histologie zeigte jedoch Tumorgewebe bis an den Rand heranreichend (R1-Resektion). Beim zweiten Patienten verblieben auch makroskopisch Tumorrreste in situ, entsprechend einer R2-Resektion.

Sekundäre Zystektomien (N = 16)

Bei allen Patienten mit sekundärer Zystektomie gelang makroskopisch die komplette Tumorentfernung. In 8 Fällen (50%) war der Resektionsrand in der Histologie tumorfrei (R0-Resektion).

Aus 3 histologischen Berichten konnte keine Aussage über die Tumorfreiheit des Resektionsrandes getroffen werden und in den restlichen 5 Fällen zeigte sich histologisch Tumorgewebe bis an den Resektionsrand heranreichend (R1-Resektion)

Bei 6 Patienten war als Primäreingriff zuvor eine blasenerhaltende Tumorexstirpation durchgeführt worden.

Primär Blasenerhaltende Operation (N = 17)

Bei 10 (58,5%) der primär durchgeführten Operationen mit Blasenerhalt wurde der Tumor nur inkomplett entfernt mit makroskopischen in situ verbliebenen Tumorresten (R2-Resektion, Stadium III). Die Hälfte dieser Operationen (N = 5) war endoskopisch, d.h. mittels transurethraler Resektion erfolgt, die andere Hälfte offen.

In 3 Fällen (17,6%) wurde der Tumor zwar makroskopisch in toto reseziert, jedoch fanden sich histologisch Tumorreste bis an den Resektionrand reichend (R1-Resektion, Stadium II). Einer dieser Eingriffe war ebenfalls transurethral erfolgt.

Bei 4 Patienten (23,5%) gelang die R0-Resektion (Stadium I). Diese wurde bei allen offen mittels Laparotomie oder Sectio alta durchgeführt.

Sekundär blasenerhaltende Operation (N = 13)

Bei sekundärer Operation mit Blasenerhalt erfolgte die Tumorsektion nur in einem Fall inkomplett mit verbleibenden sichtbaren Tumorresten (R2-Resektion).

In den verbleibenden 12 Fällen konnte die Resektion makroskopisch komplett erfolgen, wobei in 6 Fällen auch mikroskopisch der Resektionsrand sich tumorfrei erwies (R0-Resektion). Bei 3 dieser Operationen war hierfür eine Prostatektomie erforderlich.

Aus einem histologischen Report war die Tumorfreiheit des Resektionsrandes nicht eindeutig zu entnehmen, der Patient wurde jedoch wie nach einer R0-Resektion weitertherapiert.

Bei den restlichen 5 Patienten ergaben sich mikroskopisch verbliebene Tumorreste (R1-Resektion), wobei bei einem dieser Patienten prostatektomiert worden war.

Bis auf einen endoskopischen Eingriff wurden alle sekundären blasenerhaltenden Operationen offen durchgeführt. Im Falle der transurethralen Resektion war schon als Primäroperation ein transurethraler Eingriff mit Tumorteilresektion erfolgt, sowie im Anschluß daran noch vor Beginn der Chemotherapie eine weitere transurethrale Resektion (=PRE).

Survival

Überleben in der Gesamtpopulation

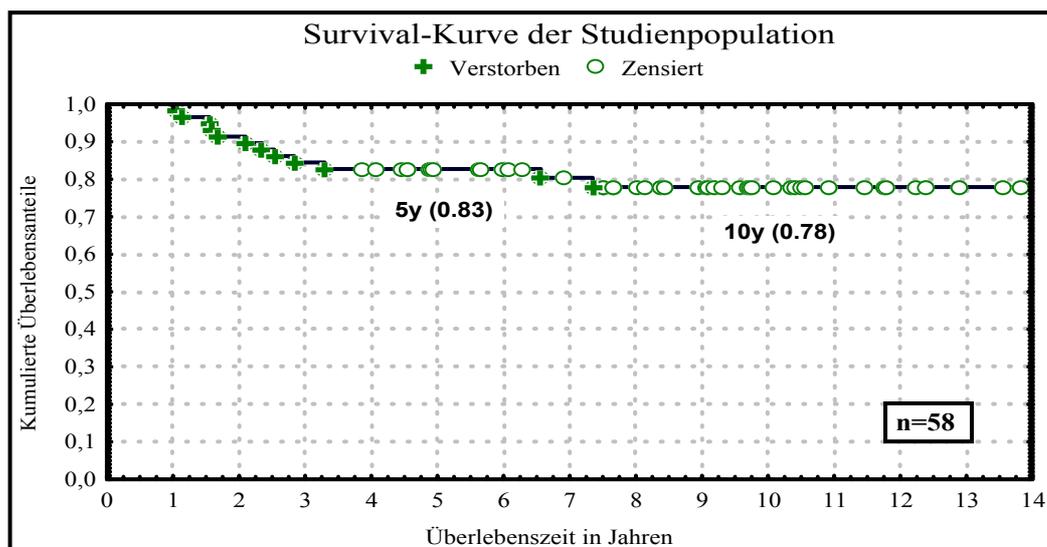


Diagramm 25: Überlebenskurve der Gesamtpopulation

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für die Gesamtpopulation der Patienten mit einem Rhabdomyosarkom im Bereich der Blase/Prostata beträgt nach 5 Jahren 83% , nach 10 Jahren 78%.

*Ereignisfreies und absolutes Überleben in Abhängigkeit des operativen Managements –
Zystektomie/Blasenerhalt/konservativ*

In den Diagrammen 26 und 27 ist das absolute und ereignisfreie Überleben der Studienpatienten in Abhängigkeit des chirurgischen Vorgehens dargestellt. Die günstigste absolute Überlebensrate zeigten Patienten, welche blasenerhaltend operiert wurden. Sie lag nach 5 Jahren bei 93% und bei 86% nach 10 Jahren. Dies war gefolgt von den Patienten, welche rein konservativ behandelt wurden mit einer 5- und 10-Jahresüberlebensrate von 80%. Nach Zystektomie lebten 67% sowohl nach 5 wie nach 10 Jahren Beobachtungszeit.

Auch in Bezug auf das ereignisfreie Überleben zeigt die Gruppe der Patienten mit blasenerhaltender Tumoresektion zusammen mit der konservativ behandelten Gruppe das bessere Ergebnis. 80% der Patienten aus beiden Gruppen leben ohne stattgehabtes Ereignis nach 5 wie auch nach 10 Jahren.

Bei Auftreten eines Ereignisses ergibt sich nach oben aufgeführten Überlebensraten eine zweite Therapie-Chance für die Gruppe der blasenerhaltend operierten Patienten von 13% für 5 Jahre Überleben und 6% für 10 Jahre. Unter den zystektomierten Patienten war die zweite Chance nach einem Ereignis 17% (ereignisfreie Überlebensrate 50%, Gesamtüberlebensrate 67%). Unter den konservativ behandelten Patienten gab es keine zweite Chance (ereignisfreies und absolutes Überleben 80%).

Bezüglich des absoluten Überlebens fand sich nach dem Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0.17$ log rank). Es deutete sich hier jedoch schon ein Trend an, welcher im Hinblick auf das ereignisfreie Überleben mit $p=0.047$ zu einem signifikanten Unterschied führt zwischen der Überlebensrate der blasenerhaltend +/- konservative behandelten und den zystektomierten Patienten.

Tabelle 8: Ereignisfreies (EFS) und absolutes Überleben (SUR) in Abhängigkeit des operativen Management

	Blasenerhalt	Cystektomie	Konservativ
5-Jahres-EFS	80%	50%	80%
10-Jahres-EFS	80%	50%	80%
P log-rank <	P<0.04		
5-Jahres-SUR	93%	67%	80%
10-Jahres-SUR	86%	67%	80%
P log-rank <	P<0.17		
(EFS - SUR)	13% (5Y) 6% (10Y)	17%	0

Diagramm 26:

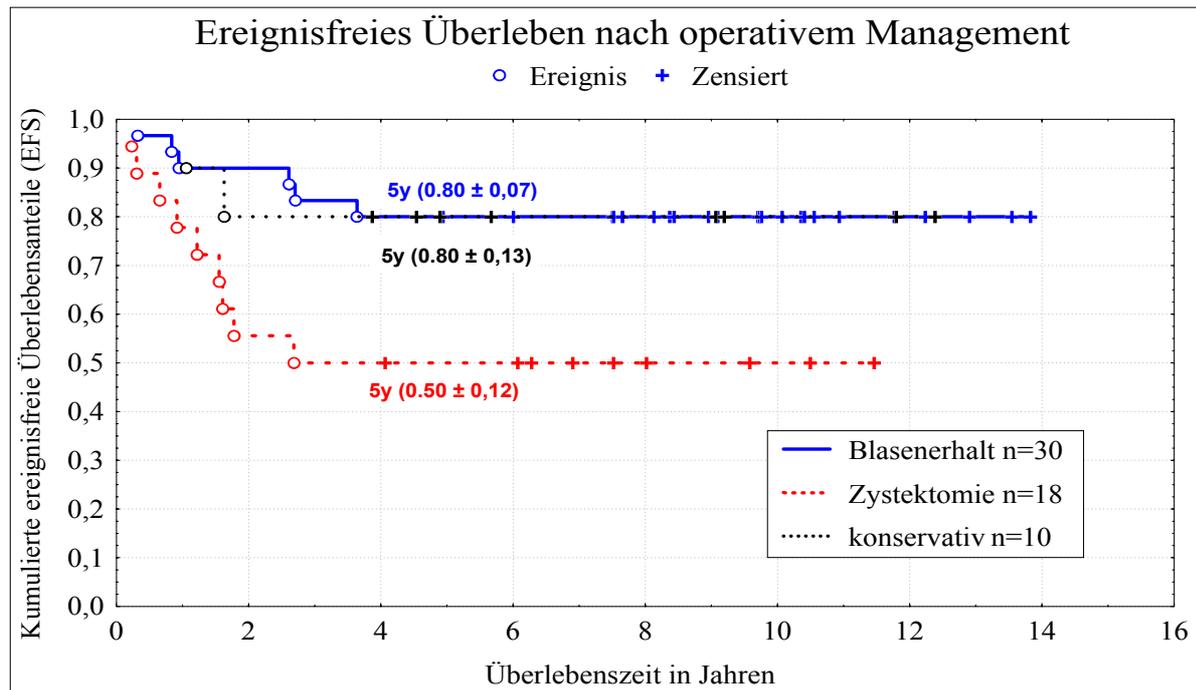
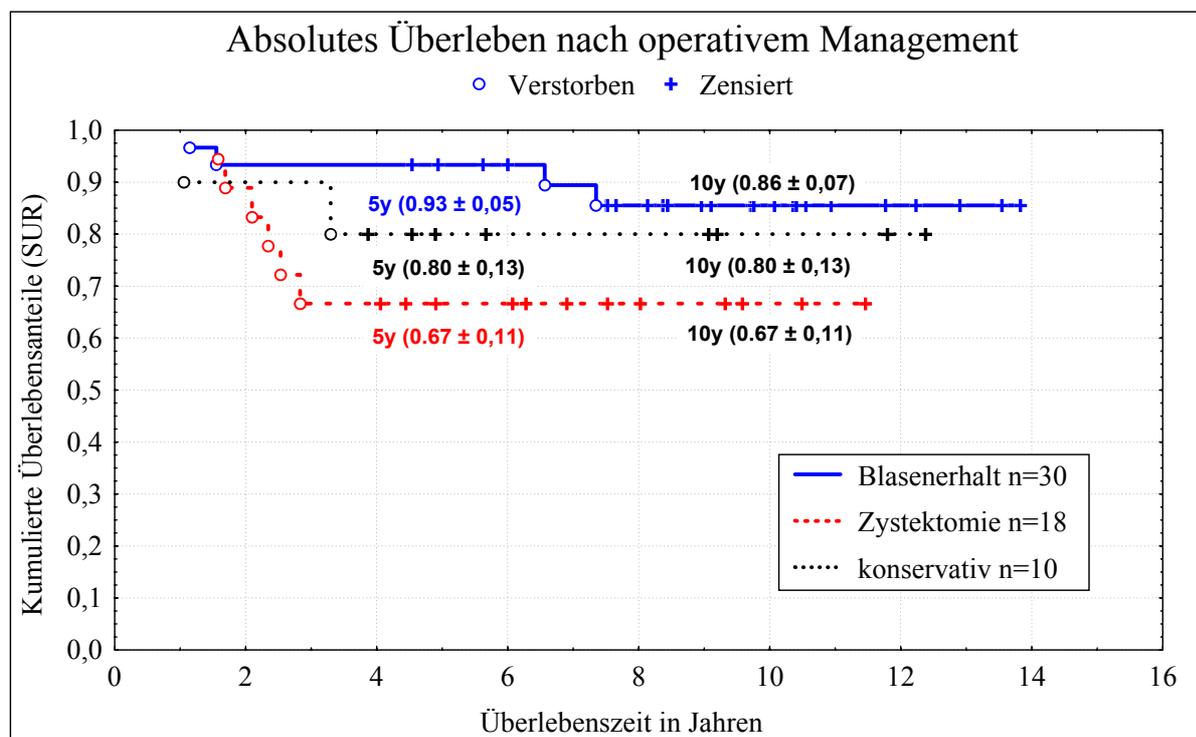


Diagramm 27:



Ereignisse

Nach Zystektomie

In der Gruppe der zystektomierten Patienten kam es bei 6 Patienten (33%) zu einem Ereignis. Hierbei handelt es sich in einem Falle um ein Lokalrezidiv. 2 Patienten entwickelten Metastasen und 3 Patienten erlitten sowohl ein Lokalrezidiv als auch Metastasen.

Nach Blasenerhalt

Von den 30 Patienten mit Blasenerhalt kam es ebenfalls bei 6 Patienten (20%) zu einem Ereignis, wobei hier 5 Lokalrezidive und ein Lokalrezidiv mit Metastasen auftraten.

Nach konservativer Therapie

Bei 2 der 10 konservativ behandelten Patienten (20%) wurde von einem Ereignis berichtet. Es kam einmal zum Lokalrezidiv und in einem Falle handelte es sich um eine Tumorprogression

Diagramm 28

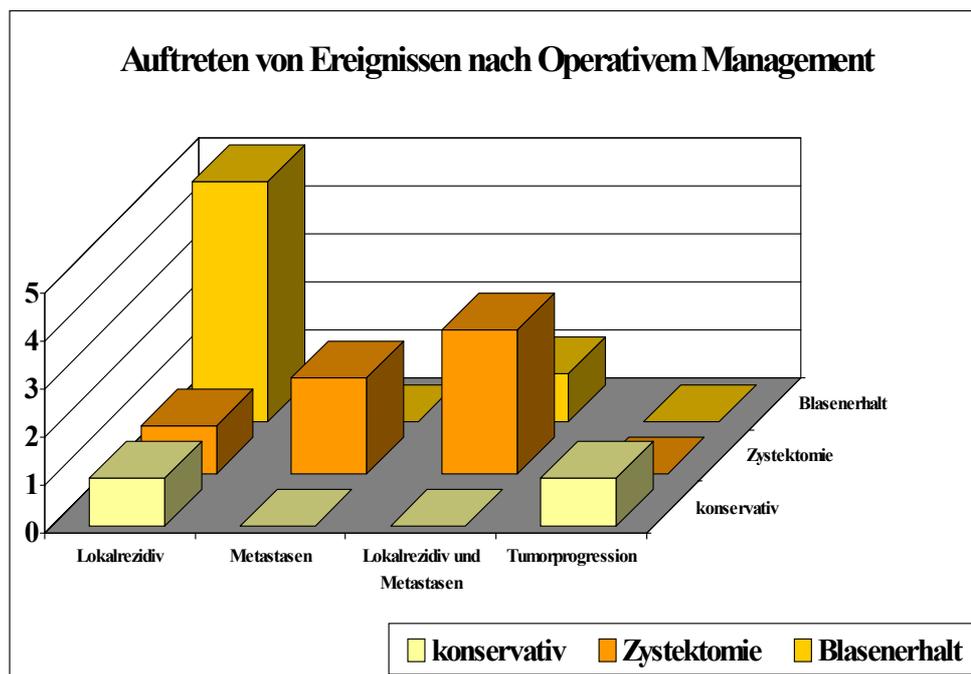


Tabelle 9: Outcome – Betrachtung nach operativem Management

	Gesamtgruppe		Blasenerhalt		Cystektomie		konservativ	
	n=58	%	n=30	%	n=18	%	n=10	%
Anzahl auszuwertender Fälle								
HISTOLOGIE								
Ränder tumorfrei (Stadium I)	18	31	10	33,3	8	44,4		
mikroskopische Reste (Stadium II)	14	24,1	8	26,7	6	33,3		
makroskopische Reste (Stadium III)	12	20,7	11	36,7	1	5,6		
Ränder unklar	4	6,9	1	3,3	3	16,7		
EVENTS								
LR	7	12,1	5	16,7	1	5,6	1	10
Metastasen	2	3,4	0	0	2	11,1	0	0
LR+Met	4	6,9	1	3,3	3	16,7	0	0
Progression	1	1,7	0	0	0	0	1	10
EVENTS GESAMT	14	24,1	6	20	6	33,3	2	20
VERSTORBEN GESAMT	12	20,7	4	13,3	6	33,3	2	20
Tumor	11	19	4	13,3	5	27,8	2	20
Chemotherapie	1	1,7	0	0	1	5,6	0	0
Zeit nach ED (Monaten)/range	11-88		11-88		19-34		13-42	
Zeit nach ED (Monaten)/Mittelwert	34		49		26		27,5	
SURVIVAL	46	79,3	26	86,7	12	66,7	8	80
FOLLOW-UP/JAHREN GESAMT								
Mittelwert	6,8		7,7		5,5		5,8	
Median	7		8		5,5		5	
range	1-12		1-12		2-11		1-12	
FOLLOW-UP/JAHREN OHNE TODESFÄLLE								
Mittelwert	7,8		8,3		7,2		6,9	
Median	8		8		6		5,5	
range	4-12		5-12		4-11		5-12	

5.5 Einzelfallbesprechung

Hier sollen zum einen Fälle dargestellt werden, welche etwas aus der Reihe des geplanten Regimes fallen oder einen besonderen Verlauf nehmen und die Beweggründe aus der Sicht des behandelnden Chirurgen beleuchtet werden.

In einer näheren Betrachtung von Patienten aus der Gruppe der Zystektomierten sollen die Verläufe dargestellt werden, welche letztlich zur Zystektomie führten. Hierbei wird unterschieden, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Zystektomie handelte, und ob der Patient überlebte. Es wird hier nur eine Selektion interessanter Patienten vorgestellt, die ausgewählt wurden, unter anderem auch den Hintergrund für das doch schlechtere Outcome nach Zystektomie darzustellen.

Fälle ohne Primäreingriff

In dieser Studie wurde bei zwei Patienten die Therapie eingeleitet ohne vorausgegangene operative Maßnahme zur histologischen Sicherung.

Bei einem der beiden Patienten war spontan Tumorgewebe per Urethra abgegangen, welches histologisch untersucht werden konnte.

Der zweite Patient hatte einen riesigen, inoperablen abdominellen Tumor ohne sichere Zuordnung des Ausgangsorganes mit Zwerchfellhochstand und Hydronephrose bei Diagnose. Er wurde zunächst bei klinischem Verdacht auf Neuroblastom mit Chemotherapie nach der Neuroblastomstudie anbehandelt, woraufhin eine deutliche Volumenreduktion des Tumors resultierte. Nach histologisch gesicherter Diagnose wurde die Chemotherapie gemäß CWS-86 fortgeführt. Beide Patienten wurden als Stadium III – Patienten eingruppiert und im weiteren entsprechend des CWS-Protokolls behandelt.

Primäre Zystektomien

Pat. 214 – CWS-81

Im Alter von 12 Jahren wurde der Patient mit seit einer Woche bestehendem Brennen und Schmerzen bei Miktion sowie Makrohämaturie in der Urologischen Abteilung eines Kreiskrankenhauses vorstellig. Es wurde daraufhin zunächst die Zystourethroskopie mit PE-Entnahme durchgeführt. Endoskopisch fand sich „bereits in der hinteren Harnröhre beginnend insbesondere von rechts kommend Tumorgewebe, welches dann grenzenlos in einen etwa mandarinengroßen Tumor von der Vorder- und Seitenwand rechts her kommenden Tumor übergang. Das Blasenlumen war fast vollständig von dem Tumor eingenommen. Eine Übersicht über die Blase war nicht zu gewinnen.“ Die Histologische Befundung ergab ein embryonales Rhabdomyosarkom. Das Kind wurde an eine größere Urologische Klinik zur weiteren Therapie überwiesen. Elf Tage nach der initialen Biopsieentnahme wurde die bildgebende Diagnostik (CT) durchgeführt. Diese zeigte einen „ca. 5 cm großen Tumor pilzartig in die Harnblase hineinwölbind und vom Boden der Harnblase ausgehend. Die Harnblasenwand war dorso-lateral verdickt mit unscharfer Abgrenzbarkeit zum Musculus obturatorius internus rechts. Die Prostata war weitgehend glatt vom Tumor abgrenzbar.“ Rechts und links iliacal waren Lymphknoten befallen.

Es bestand kein Hinweis auf Fernmetastasen. Im Anschluß daran erfolgte dann der Entschluß zur chirurgischen Resektion. Präoperativ wurde eine transrektale Sonographie durchgeführt, nach welcher „der Tumor aus der Vorsteherdrüse rechts hervorgehend ins Blasenlumen hineinragt“. Der Tumor schien nicht durch die Prostatakapsel durchgebrochen. Es folgte die offene Operation durch einen Unterbauchmittelschnitt, wobei sich „das kleine Becken ausgemauert durch den sehr großen Tumor innerhalb der Blase, beide Harnleiter leicht gestaut“ fanden. Daraufhin wurde die radikale Zystektomie unter Mitnahme der Prostata und Samenblasen mit pelviner Lymphadenektomie beidseits durchgeführt, welche präparativ einfach zu sein schien. Nach Angaben des Operateurs schien der Tumor „nicht durch die Wand durchgebrochen“ und es war auch „kein Verdacht auf Lymphknotenmetastasen“. Die Harnableitung erfolgte mittels eines Colon-Conduit mit Harnleiter-Darmanastomose nach Goodwin.

Histologisch fanden sich in drei Lymphknoten Tumorzellen (2 rechts iliacal und 1 links iliacal) und die Blasenwand völlig von dem Sarkom durchsetzt mit Übergreifen ins außen angrenzende Weichteilgewebe. Die Absetzungsstümpfe der beiden Ureteren und der Harnröhre waren tumorfrei.

Nach histologischem Ergebnis führte die radikale Operation nur zu einer R1-Resektion. Es folgte daraufhin die Chemotherapie nach dem entsprechenden Therapiezeitpunkt. Danach befand sich der Patient in klinischer kompletter Remission. Es wurde außerdem eine Sekundärbioptie durchgeführt, welche negativ war. Nach 4 Jahren Follow-up befand sich der Patient noch immer in erster Remission, war jedoch dann „lost“ für weitere Kontrollen.

Pat. 282 – CWS-81:

Im Alter von 3 Jahren wurde der Junge mit Harnverhalt in reduziertem Allgemeinzustand in die Kinderabteilung eines Kreiskrankenhauses eingewiesen. Die Anamnese ergab abdominelle Schmerzen seit zwei Wochen mit zunehmend vermindertem Allgemeinzustand und Bettlägerigkeit. Von den Allgemeinchirurgen des Hauses wurde notfallmäßig die Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters und gleichzeitig eine Laparoskopie durchgeführt. Das Ergebnis war ein „Tumor des unteren Abdomens“. Die radiologische Diagnostik zeigte eine „Anhebung der Blase und Verdrängung des Anorektums sowie eine Kompression mit offensichtlicher Infiltration der rückwärtigen Blasenwand mit linksseitiger Betonung“. Das Kind wurde daraufhin in die kinderchirurgische Abteilung eines Städtischen Krankenhauses überwiesen. Dort erfolgte unter Zusammenarbeit mit den Urologen des Hauses zunächst eine Stanze der Prostataregion. Das histologische Ergebnis: „Rhabdomyosarkom“. Daraufhin wurde die Tumoresektion mit radikaler Zystoprostatektomie und Lymphknoten-exstirpation parailiackal beidseits durchgeführt. Intraoperativ fand sich eine „wandverdickte, stark angehobene Blase mit sich darunter befindlichem apfelsinengroßen Tumor“, sowie „vergrößerte, jedoch unverdächtig erscheinende Lymphknoten paraaortal und parailiackal“. Es erfolgte die „überraschend gut“ verlaufende Freipräparation der Harnblase mit „stumpfen Ablösen von der Rektumwand“ und Absetzen mit Verschluß der Urethra. An der Vorderwand des Ano-Rektum fand sich dann „überraschend bei teilweise angegriffener Muskelwand eine ca. 1,5 cm lange, längs verlaufende Läsion, einschließlich der Mucosa“. Sie wurde mit Nähten versorgt. Die Harnableitung erfolgte mittels cutaner Ausleitung der Ureteren beidseits.

Die Histologie ergab ein „embryonales Rhabdomyosarkom von 8 cm Durchmesser, offenbar von der Prostata ausgehend; Infiltration von Teilen der Pars prostatica urethrae mit makroskopisch unsicherer Infiltration der äußeren Wandschichten des Harnblasenbodens, mikroskopisch sicher infiltratives Wachstum bis über die Pseudokapsel hinweg weit in die Interstitien der miterfaßten Beckenbodenmuskulatur. Tumörös infiltrierter Resektionsrand der Harnröhre, Ureterstümpfe weit im Gesunden, Lymphknoten tumorfrei.

Die operative Maßnahme wurde als eine R2-Resektion eingestuft und eine entsprechende Chemotherapie eingeleitet. Zwei Wochen nach Beginn der Therapie kam es zum akuten

Nierenversagen fraglich sekundär nach Harnaufstau. Nach zwei Zyklen wurde die Chemotherapie vorzeitig eingestellt aufgrund lebensbedrohlicher Komplikation bei Knochenmarks-Aplasie mit Organblutungen.

Radiologisch zeigte sich im CT während des 2. Chemotherapiezyklus dringender Verdacht auf Resttumor in der Prostatagegend.

Eine Sekundäroperation sowie Radiatio war nicht erfolgt.

Elf Monate nach Abbruch der Chemotherapie wurde das Kind in der Allgemeinchirurgischen Klinik des Kreiskrankenhauses vorstellig mit einer Anschwellung in der linken Leistenbeuge. Es wurde der „Verdacht auf eine inkarzerierte Leistenhernie mit Netzeinklemmung“ gestellt und daraufhin die operative Revision der linken Leiste durchgeführt. Es fand sich ein „Rezidiv des bekannten Rhabdomyosarkom“, welches retrospektiv als Tumorprogression zu werten war. Ein Jahr darauf verstarb das Kind durch Herzkreislaufversagen in Niereninsuffizienz.

Sekundärer Zystektomie - Todesfälle

Pat. 3194 – CWS-91:

Die 4-Jährige Patientin präsentierte sich mit einem abdominellen Tumor in einer Universitäts-Kinderklinik. Bei der offenen Exploration fand sich ein „riesiger, dem Ursprung nach nicht zu bestimmender Tumor von der vorderen Bauchwand bis zu den Ureteren und der Blase, nach oben bis über die Nabelhöhe reichend“. Es wurde eine Gewebeprobe entnommen, deren feingewebliche Untersuchung ein embryonales Rhabdomyosarkom ergab. Der Lymphknoten-Status war nicht bekannt. Es wurde daraufhin die Chemotherapie nach CWS-Protokoll eingeleitet. Eine Strahlentherapie wurde nicht durchgeführt und Angaben zum Response-Status waren leider nicht zu eruieren. Drei Monate nach Behandlungsbeginn erfolgte in der Urologischen Universitätsklinik ein operativer Eingriff zur Tumorresektion. Nach medianer Laparotomie bestand der Eindruck, daß „das Rhabdomyosarkom faustgroß der Blase aufsitzt und von der Umgebung gut abzugrenzen ist“. Es wurde ein Schnellschnitt von Gewebe aus dem Bereich der linken Iliakalgegend durchgeführt. Er war positiv. Daraufhin wurde eine radikale pelvine Lymphadenektomie durchgeführt mit multiplen Schnellschnitt-Untersuchungen. Es erfolgte dann die Mobilisation der Blase, wobei zunächst der Versuch unternommen wurde, einen Teil der Blase zu erhalten. Es ergaben sich bei Schnellschnitt jedoch positive Ränder, insbesondere nach hinten zum Septum vesikovaginale. Daraufhin fiel der Entschluß zur vorderen Exenteratio. Das linke Ovar wurde mitentfernt, das rechte Ovar konnte erhalten werden. Die Absetzungsrän­der zeigten sich im Schnellschnitt negativ. Es wurde eine kontinente Harnableitung mittels Mainz-Pouch und Appendikostoma kreiert. In der Folge dieser Operation kam es zur Stomastenose und es wurde sieben Monate später eine Laparotomie zur Revision mit Neueinlage eines Ileum-Nippels durchgeführt. Es fand zu diesem Zeitpunkt keine Erwähnung über tumorverdächtige Areale statt. Weitere neun Monate später kam es zum Lokalrezidiv, sowie 3 Monate darauf zum Auftreten von Metastasen. Nach weiteren 3 Monaten verstarb die kleine Patientin an ihrem Tumorleiden.

Pat. 59 – CWS-81:

Die Patientin wurde im Alter von einem Jahr und elf Monaten notfallmäßig mit akutem Harnverhalt in die Kinderklinik eines Städtischen Klinikums eingewiesen. Bei der Untersuchung fand sich eine derbe Resistenz im linken Unterbauch und eine Einengung des Rektums bei rektal-digitaler Untersuchung. Die Initialdiagnostik ergab eine „bauchwandnah gelegene, 5 x 6 x 4 cm große Raumforderung mit Verdrängung der Harnblase und Darmschlingen, kein Anhalt für Lymphknoten oder Lebermetastasen.“ Das i.v.-Pyelogramm ergab eine leichte Abflußstörung des linken Nierenbeckenkelchsystems sowie eine unscharfe Kontur der Harnblase kaudal-links. Es

erfolgte eine „Probelaaparotomie, PE mit SS und Tumorverkleinerung“. Nach einem Transrektalschnitt fand sich ein „mannsfaustgroßer Tumor zwischen Blase und Rektum mit Verdrängung beider Organe. Der Versuch, den Tumor in toto zu entfernen gelingt nur teilweise, **deshalb nur Verkleinerung zu $\frac{3}{4}$, Rest an der Hinterwand** der Blase anhaftend, ohne daß der Tumor klinisch in die Blase eingebrochen ist“. Histologisch ergab sich ein embryonales Rhabdomyosarkom. Es wurde daraufhin mit dem Stadium entsprechender Chemotherapie begonnen und nach 2 Monaten zusätzlich die Strahlentherapie mit einer Dosis von 20 Gray durchgeführt. Diese mußte für 2 Wochen unterbrochen werden, da eine operative Revision erforderlich wurde bei Obstruktion des distalen linken Ureters durch Tumorummauerung mit stummer Niere links. Die Operation erfolgte in der lokalen Urologischen Klinik. Es wurde eine „Ureterolyse, Ureterpyeloneostomie nach Anderson-Hynes und Sprengung des stenosierten distalen Ureterteils mit Einlage einer inneren Schiene“ durchgeführt. Es erfolgte danach die Eröffnung der Harnblase extraperitoneal, wobei sich „Verdacht auf Tumoreinbruch im Bereich des linken Ostiums“ ergab. Daraufhin wurde die adjuvante Therapie weitergeführt. Die Erhebung des Response-Status in der 16. Woche führte bei weitestgehend unveränderter Tumorgroße mit Infiltration der vorderen und linkslateralen Blasenwand zur Klassifikation als Non-Response. Es wurde daraufhin in der nächstgelegenen kinderchirurgischen Universitätsklinik eine radikale Operation zur Tumorsektion durchgeführt. Die Blase fand sich „an der Vorderwand mit der Bauchwandmuskulatur adhärent, im weiteren jedoch gut stumpf abzulösen“ – fraglich nur **entzündlich versus Tumor?**...“ganz unten mußte man die Rektum-Vorderwand scharf vom periprostatischen Gewebe abtrennen“. Die Durchtrennung der Harnröhre erfolgte distal der Prostata. Nach Entfernung des gesamten Präparates bestand „Verdacht auf weiteren Tumor in der Restharnröhre“ und es erfolgte eine Nachresektion um 2 cm bis in die Pars bulbosa. Nach ebenfalls Entfernung eines Teiles „möglicherweise infiltrierter Beckenboden-muskulatur“ konnte der Tumor „makroskopisch überall im Gesunden entfernt“ werden. In der histologischen Befundung wurde von vitalem Tumor berichtet, jedoch ging nicht hervor, ob die Resektionsränder tumorfrei waren. Dies wurde somit als eine R1-Resektion eingestuft. Die histologische Untersuchung des Referenzpathologen der Studie ergab ein Rhabdomyosarkom mit biphasischer Ausdifferenzierung, wobei nach Chemotherapie der Ganglioneuroblastomanteil im Vordergrund stand. Drei Monate nach der Sekundäroperation wurden Metastasen in der Lunge sowie im weiteren Verlauf auch ein Lokalrezidiv mit Tumorstenose im Bereich des Gesäßes und Oberschenkel berichtet. Fortschreitendes Tumorgeschehen führte zum Tod der Patientin 19 Monate nach Erstdiagnose.

Pat. 111 – CWS-81:

Der 6-jährige Patient klagte seit einer Woche über häufiges Wasserlassen und wurde nach Auftreten einer Makrohämaturie in einer Universitäts-Kinderklinik vorstellig. Bei der rektal-digitalen Untersuchung war in Höhe von ca. 3 cm ein „kastaniengroßer, derber Tumor“ palpabel. Ein Miktionszystourethrogramm zeigte eine „blumenkohlartige polypöse Kontrastmittelaussparung an der Blasenhinterwand“ und im CT stellte sich ein 7 x 7 x 7 cm großer Tumor im Becken dar, „beginnend in Höhe des Promontoriums bis zum Beckenboden reichend, die Harnblasenhinterwand im unteren Drittel infiltriert mit Einbruch ins Harnblasenlumen“. Es bestand kein Hinweis auf Lymphome.

In der Kinderchirurgischen Klinik des Hauses wurde dann zunächst eine Zystoskopie durchgeführt, wobei es „nicht möglich war, eine Orientierung in der Blase zu gewinnen“ aufgrund lediglich „polypöser Tumormassen, welche sowohl von lateral als auch ventral her den Blasenhalss einengen“. Es bestanden „gleichartige Knotenbildungen im Bereich der Urethra“. Daraufhin erfolgte die Sectio alta. Hierbei fand sich „lateral des Blasenbodens eine derbe Tumorplatte, die sich bis zur Wand des kleinen Beckens ausdehnt und in die dorso-laterale Wand der Blase, insbesondere in den Trigonumbereich fortsetzt, intravesikal ausgedehnte Neubildung, die vom Trigonum

ausgeht“. Es wurde eine Gewebeprobe entnommen und Harnleiterschienen beidseits eingelegt. Die histologische Untersuchung ergab ein embryonales Rhabdomyosarkom und es wurde die Chemotherapie protokollgemäß begonnen. Die Evaluierung des Tumorumfanges im weiteren Verlauf zeigte eine gute Response. Nach dem zweiten Chemotherapiezyklus wurde bei Verdacht auf weiterhin vorhandene Tumorreste und vergrößerten Samenblasen im CT eine „Second-look“ Operation mit Probeentnahme durchgeführt. Zystoskopisch fand sich eine „glatte Blasen-schleimhaut, teilweise wie vernarbt wirkend“. Nach Eröffnung der Harnblase erschien palpatorisch die linke trigonumnahe Blasenwand immer noch verdickt. Es wurde an dieser Stelle eine Gewebeprobe entnommen. Histologisch fiel die Einordnung dieses Präparates schwer. Obwohl sich „keine Reste des vordiagnostizierten Rhabdomyosarkom“ fanden war eine zytologische Definition dieser Zellen schwierig, wobei es sich womöglich doch um „untergehende Resttumorzellen des Rhabdomyosarkom handeln könnte“. Daraufhin wurde die Radiotherapie des Tumorgebietes mit 40 Gray durchgeführt sowie die Chemotherapie fortgeführt für weitere 5 Monate. Nach Abschluß der Chemotherapie fand sich im routinemäßig durchgeführten Kontroll-CT ein Tumor im Bereich der linken Samenblase von über 3cm. Danach folgte eine erneute Zystoskopie. Es fand sich „entsprechend der früheren Ausbreitung des Tumors ein angehobener und indurierter Blasenboden; am Übergang Trigonum-Blasenhals von links dorsal her ins Lumen hineinragend typisch traubenförmiges Tumorgebilde; beide Ostien in den indurierten Bezirk am Blasenboden einbezogen. Rektal war der Tumor deutlich zu tasten, jedoch nicht zu entscheiden, ob die Rektumwand infiltriert ist. Es wurde ein Cystofixkatheter eingelegt. Vier Wochen später, 12 Monate nach Erstdiagnose, wurde dann eine radikale Tumoresektion im Sinne einer Zysto-Vesico-Prostatektomie durchgeführt. Es wurde zunächst von perineal her die hintere Harnröhre freigelegt und am penoskrotalen Übergang abgetrennt. Nach Mobilisierung der hinteren Urethra einschließlich der Prostata wurde diese in den Blasenboden hinein versenkt. Daraufhin folgte die Isolierung der Blase und Darstellung der Samenblase und Durchtrennung ihrer Gefäße von ventral über die alte Pfannenstiellarbe. „Die retrograde Ablösung der Prostata von der Rektumvorderwand ist nur scharf möglich, wobei das mutmaßliche Tumorgewebe aus den oberflächlichen Schichten der muskulären Darmwand exzidiert wird“. Die Harnableitung erfolgt über eine doppelläufige Ureterocutaneostomie rechts iliacal. Bei der histologischen Aufarbeitung des Tumorpräparates fand sich „vor allem im Prostatagewebe Tumor-Restgewebe des bekannten Rhabdomyosarkom, im Gegensatz zur Voruntersuchung differenzierter und ausgedehnt nekrotisch.“ Ein Angabe über die Resektionsränder wurde nicht gemacht. Somit kann dieser Eingriff maximal als R1-Resektion gewertet werden. Sechs Wochen postoperativ war eine Re-Laparotomie mit Revision und Neuanlage der Ureterostomie bei pararektalem Urinom erforderlich. Sechs Monate nach radikaler Resektion kam es zum Lokalrezidiv im Bereich des Rektums sowie Auftreten von Lungenmetastasen. Im weiteren Verlauf führte dies zur Behinderung der Darmpassage und es wurde ein Anus Präter des Quercolons angelegt. Zwei Monate später verstarb der Junge in pulmonaler Insuffizienz.

Pat. 126 – CWS-81:

Bei dem 15-jährigen Patienten wurde von einem niedergelassenen Urologen bei bestehender obstruktiver Miktionsstörung der Verdacht auf eine Harnröhrenstriktur gestellt und daraufhin eine interne Urethrotomie mit PE aus der Prostatologe durchgeführt. Der histologische Befund zeigte nicht tumoröses, partiell nekrotisches, fibromuskuläres Gewebe mit entzündlicher Infiltration. Bei weiterbestehender Symptomatik und zusätzlich in den letzten 2 Wochen aufgetretenem Fieber wurde der Patient in die Urologische Abteilung eines Kreiskrankenhauses eingeliefert. Es wurde dort zunächst unter dem Verdacht eines entzündlichen Prozesses eine antibiotische Behandlung durchgeführt. Nachdem es zu keiner Besserung kam wurde eine TUR zur „resektionsbiopsischen Materialgewinnung“ durchgeführt. Endoskopisch zeigte sich „teils nekrotisch-papillomatöses

Tumormaterial am Blasen Hals links und in der hinteren Harnröhre sowie teilweise eine massive Schwellung im Bereich des Blasenbodens und der Prostata“. Über die Ausdehnung war „keine richtige Übersicht zu gewinnen“. Es wurde dann eine „ausgiebige aber subtotale Elektroresektion“ durchgeführt mit der intraoperativen Diagnose eines „klinisch sicheren Carcinoms“. Histopathologisch wurde die Diagnose eines Rhabdomyosarkomes gestellt. Es folgte daraufhin die Überweisung in die Onkologische Abteilung einer Universitätskinderklinik, wo sofort die entsprechende Chemotherapie eingeleitet wurde. Bei Aufnahme war oberhalb der Symphyse eine prall-elastische druckdolente Resistenz zu tasten sowie bei rektal-digitaler Untersuchung eine überwiegend rechts erheblich vergrößerte Prostata, weich mit gestauter Samenblase. Der Tumor zeigte initial nur eine schlechte (poor) Response, weshalb dann parallel zum zweiten Zyklus eine Bestrahlung mit 30 Gray erfolgte. 5½ Monate nach Therapiebeginn wurde eine „Sectio alta mit PE aus der Blasenwand“ durchgeführt. Es zeigte sich „der gesamte Blasenboden von knotigen Tumormassen eingenommen, die sich auf die Vorderwand fortsetzen. Eine Tumorentfernung erschien technisch nicht möglich, weshalb nur die „Entnahme ausgedehnter Biopsien mit der elektrischen Schlinge“ erfolgte. In der histologischen Aufarbeitung stellte sich ein „embryonales Rhabdomyosarkom mit erstaunlich geringen regressiven Veränderungen“ dar. Es erfolgte daraufhin eine Umstellung und Fortsetzung der Chemotherapie. Drei Monate später zeigte sich in bildgebender Darstellung keine wesentliche Befundänderung, weshalb dann der Entschluß zur radikalen Operation erfolgte. Es wurde eine „Zystektomie mit Resektion von Prostata, Samenblasen und proximaler Urethra“ durchgeführt und zur Harnableitung wurde eine doppelläufige Ureterostomie rechtsiliakal kreiert. Pathohistologisch wurde von weiterhin bestehendem malignen Tumorgewebe mit infiltrativem und destruktivem Wachstum in der Harnblasenwand, der Prostata und den Samenblasen berichtet, ohne weitere Angabe über die Resektionsränder. Einen Monat später fanden sich beidseits multiple Lungenmetastasen, welche trotz intensiver Therapie zum weiteren Fortschreiten der Krankheit und letztlich nach 22 Monaten zum Tod durch Herz-Lungeninsuffizienz bei ausgeprägter Sarkomatose mit Pleuraerguß und therapieinduzierter Lungenfibrose führten.

Pat. 352 – CWS-81:

Im Alter von einem Jahr fand sich bei diesem Patienten eine Mikrohämaturie und ein Harnstau beidseits. Radiologisch wurde über keinerlei Auffälligkeiten berichtet. Es wurde daraufhin in der Urologischen Abteilung eines Kreiskrankenhauses eine Endoskopie durchgeführt. Es wurde hierbei der "Verdacht auf eine subvesikale Obstruktion im Sinne einer bulbären Harnröhrenstenose“ gestellt und im Gefolge eine Urethrotomie durchgeführt. Ein Jahr später kam es bei dem nun 2-jährigen Patienten zum akuten Harnverhalt bei bestehendem deutlich reduzierten Allgemeinzustand. Die körperliche Untersuchung ergab einen ca. 7cm großen subumbilikal palpablen Tumor mit rektal ebenfalls verdächtiger Raumforderung. In einer anderen Urologischen Abteilung wurde daraufhin eine transrektale Stanzbiopsie und die Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters durchgeführt. Die Histologie ergab ein wenig differenziertes embryonales Rhabdomyosarkom. Daraufhin wurde das Kind in eine Universitätskinderklinik weitergeleitet. Nach initialer radiologischer Diagnostik wurde dort sofort mit der entsprechenden Chemotherapie begonnen. Diese führte anfänglich zu einer guten Tumorresponse, doch dann nach zwei Monaten zu keinem weiteren Tumorrückgang mehr bei radiologisch noch deutlich vorhandenem Resttumor. Nach Bestrahlung mit 32 Gray wurde 5 Monate nach Erstdiagnose in einer Kinderchirurgischen Universitäts-Klinik eine radikale Operation durchgeführt. Es fand sich intraoperativ „in der Tiefe des Douglas nach rechts hin ein von der Blasen hinterwand nicht abgrenzbarer hühnereigroßer Tumor“. Nach Eröffnung der Harnblase fanden sich im Trigonumbereich eine „deutliche Wandverdickung mit mehreren stecknadelkopfgroßen gelblichen Wucherungen ins Blasenlumen“. Bimanuell tastete sich der Tumor „sicher von der Prostata ausgehend“. Die A. iliaca interna rechts

fand sich ebenfalls von Tumor umschlossen. Es erfolgte daraufhin die radikale Tumorentfernung mit Resektion der Blase, Prostata mit proximaler Harnröhre sowie der A. iliaca interna mitsamt verdickter Lymphbahnen unter Schonung des N.obturatorius. Die Abtrennung des Tumors von den kaudalen Abschnitten der Rektumvorderwand mußte „weitgehend scharf“ erfolgen. Makroskopisch schien der Tumor jedoch „im Gesunden entfernt“ und auch histologisch wurde eine „Entfernung wohl im Gesunden“ berichtet. Das Präparat zeigte noch zu 30% vitale Tumorzellen, ausgehend von der Prostata. Die Blasenwand selbst sowie die beiden Samenbläschen erschienen nicht tumorinfiltriert. Die Harnableitung war mittels Transuretero-ureterostomie mit Ureterocutaneostomie links. In den Folgemonaten kam es rezidivierend zu Harnaufstauung sowie stauungsbedingter Pyelonephritis, weshalb drei Reeingriffe zur Splinteinlage und schließlich Revision der Ureterostomie durchgeführt wurden. Die dabei erfolgte Urethro- und Ureterskopie war unauffällig.

Zwei Jahre nach der radikalen Operation fanden sich Metastasen mediastinal, an deren Fortschreiten der Patient zwei Monate später verstarb.

Sekundärer Zystektomie - Überlebensfälle

Pat. 3007 – CWS-91

Dieser Patient wurde mit 10 Jahren in die Urologische Klinik eines Städtischen Klinikums eingewiesen mit Harnaufstau bei großem Bauchtumor. Es bestand ein reduzierter Allgemeinzustand und seit 2 Wochen klagte der Patient über Inappetenz und außerdem über Schmerzen im linken Knie. Es wurde eine offene Probeentnahme und gleichzeitig eine Ureterschienung durchgeführt sowie die Lymphknotenentfernung im Bereich des linken Harnleiters. Der pathohistologische Befund zeigte ein wenig differenziertes embryonales Rhabdomyosarkom, die Lymphknoten waren tumorfrei. Sieben Tage darauf mußte bei weiterer Harnobstruktion ein Nephrostoma links und vier Tage später auch rechts durchgeführt werden. Es wurde in einer Universitätskinderklinik die Chemotherapie eingeleitet nach Protokoll, auf welche nach neun Wochen nur eine schlechte Response ersichtlich war. Daraufhin wurde zusätzlich eine Bestrahlungstherapie mit zwei mal 24 Gray durchgeführt. Jedoch bestand auch danach noch weiterhin persistierendes Tumorgewebe mit Zeichen der Infiltration in die Blasenwand. Somit fiel die Entscheidung zum Sekundäreingriff. Dieser erfolgte in der nächsten Urologischen Universitätsklinik im Sinne einer „transurethralen Blasentumorresektion“. Endoskopisch fand sich außer einer Anhebung der linken Blasenseitenwand kein pathologischer Befund und auch die Prostata zeigte endoskopisch keine Veränderungen. Es wurde eine tiefe Gewebeprobe aus der linken Blasenseitenwand mit der Resektionsschlinge entnommen. Die Histologie ergab „keinen Anhalt für Malignität“. Eine Woche darauf (8 Monate nach Erstdiagnose) erfolgte in der gleichen Klinik eine „radikale Operation mit Zystoprostatektomie und Tumorresektion aus dem kleinen Becken“. Intraoperativ fand sich Tumorgewebe „im Bereich der linken Fossa obturatoria, kranial bis zur A.iliaca interna, in der Tiefe bis zum Sacrum reichend mit Infiltration der linken Blasen-Seitenwand und teilweise des Blasenbodens bis in die Prostata“. Es mußte eine „scharfe Abtrennung des Tumors vom Beckenboden und Rectum“ erfolgen, wobei das Gewebe jedoch „als Narbe“ erscheint. Makroskopisch erschien die „Exstirpation in toto“. Es wurde eine kontinente Harnableitung mittels Mainz-Pouch mit Appendikostoma kreiert. Der pathologische Befund zeigte „sowohl im Tumorpräparat als auch in der Restblase keine vitalen Tumorzellen, lediglich massivst vernarbtes Prostatagewebe mit kleinherdigen ehemals zellreichen Nekrosen.

Nach sechseinhalb Jahren Nachbeobachtungszeit war der Patient am Leben. Er gab Probleme mit der Blasenfistel an, ein weitere Eingriff war bislang jedoch nicht erfolgt.

Pat. 3049 – CWS-91:

Im Alter von 18 Monaten wurde dieser Patient mit Harnverhalt in einer Universitätskinderklinik vorstellig. In der Urologischen Klinik des Hauses wurde eine Urethrocystoskopie mit transurethraler Biopsie sowie eine rectale Untersuchung durchgeführt. Rectal tastete sich eine derbe Platte im Beckenboden im Bereich der Prostata. Endoskopisch fand sich proximal des Colliculus ein ‚botryoider Tumor, der die prostatistische Harnröhre, v.a. die linke Wand einnimmt und im Blasen Hals knolliges Tumorwachstum zeigt‘. Es wurde somit der Verdacht auf ein botryoides Rhabdomyosarkom gestellt, welcher histologisch bestätigt werden konnte. Die anschließende radiologische Bildgebung zeigte eine ‚deutliche Wandverdickung der Blase, den ganzen Beckenboden ausfüllend, nach kaudal in die Urethra reichend mit Vorwölbung ins Blasenlumen. Es wurde eine Chemotherapie nach Protokoll durchgeführt sowie im zweiten Zyklus zusätzlich Strahlentherapie mit 32 Gray, mit der Hoffnung eventuell eine radikale Zystektomie zu vermeiden. Da sich hierunter keine wesentliche Tumorreduktion zeigte, wurde 7 Monate nach Diagnosestellung die radikale Prostatzystektomie mit Ileum Conduit durchgeführt. Diese gelang makro- und mikroskopisch im Gesunden (R0-Resektion). Nach 8 Jahren Nachbeobachtungszeit lebt der Patient weiterhin in erster Vollremission. Es waren zwei Re-Operationen erforderlich aufgrund aufgetretener Stenosierung des rechten Ileum-Ureterimplantates: zunächst erfolgte eine perkutane Nephrostomie rechts und später dann wieder die Reimplantation des rechten Ureters ins Ileum-Conduit.

Pat. 3473 – CWS91:

Dieser Patient war bei Diagnosestellung 21 Monate alt. Er wurde mit akutem Harnverhalt in der Kinderabteilung eines Kreiskrankenhauses vorstellig, nachdem es zwei Tage zuvor zu krampfartigen Bauchschmerzen mit erschwerter Defäkation und Schreiattacken gekommen war, was zunächst als Gastroenteritis gedeutet wurde. Rectal war eine derbe Resistenz zu tasten. Nach Einführen eines transurethralen Blasenkatheters wurde eine Sonographie und ein CT durchgeführt, welche, eine circa faustgroße Raumforderung zwischen Blase und Rectum mit massivster Einengung des Blasen Halses und Verdrängung von Blase und Rectum‘ zeigten. Von der chirurgischen Abteilung des Hauses wurde unter der Verdachtsdiagnose ‚unklare Tumorbildung im Bereich des Beckens‘ daraufhin eine ‚Tumorexstirpation mit Schnellschnittuntersuchung‘ durchgeführt. Per Pfannenstielschnitt fand sich die Blase aus dem Becken herausgehoben, nach ventral abgekippt. Der Tumor fand sich ‚fest aufsitzend auf dem Rectum und fest aufsitzend auf dem Blasen Halsbereich‘. Bei Präparation der Rektumvorderwand zeigte sich ‚zapfenartiges Tumorwachstum durch das Diaphragma urogenitale hindurch bis etwa zur Linea dentata des Rektums‘. Nach Freipräparation des Tumors im Dammbereich fand sich ‚lediglich eine dünne cutane Decke‘. Im Bereich der Pars diaphragmatica und Pars bulbocavernosa gelang ‚keine sichere Abgrenzung, da hier eine Tumorkapsel nicht mehr nachweisbar ist‘. Im Schnellschnitt ergab sich ein ‚nicht klassifizierbarer, wahrscheinlich maligner mesenchymaler Tumor‘. Der endgültige pathologische Befund zeigte ein ‚embryonales Rhabdo-myosarkom, wahrscheinlich ausgehend von der Prostata, partiell von zarter Kapsel umgeben, an drei Seiten eingerissen und lädiertes Präparat. Dies wurde als eine R2-Resektion gewertet und der Patient somit in ein Stadium III eingestuft. Es wurde daraufhin die entsprechende Chemotherapie in der nächsten Universitätskinderklinik eingeleitet. Unter Chemotherapie kam es zur Tumorprogression. Von der Studienleitung wurde eine Radiatio vor radikaler Operation empfohlen, welche jedoch nicht durchgeführt wurde. Vier Monate nach Diagnosestellung erfolgte in der Allgemeinchirurgischen Universitätsklinik eine ‚Second Look Operation‘ mit zunächst dem Ziel der kompletten Tumorresektion. Nach Eröffnung fand sich ‚unerwartet makroskopisch tumorverdächtige Infiltration der Harnblasenhinterwand‘ und es wurden lediglich Biopsien der verdächtigen Bezirke entnommen, welche eine ‚lokale Tumorpersistenz mit botryoidem Wachstum in der Harnblasenschleimhaut‘ bestätigten. Eine

Woche später wurde von der Urologischen Abteilung des Hauses ‚zur OP-Vorbereitung und Abklärung der im NMR beschriebenen Verdickung des Rectum im Tumorbereich‘ eine ‚Urethrozystoskopie mit Harnröhrenbiopsien und Rectoskopie‘ durchgeführt. Es fanden sich in der Biopsien aus der proximalen und prostatistischen Harnröhre sowie der Pars membranacea ‚Ausläufer des bekannten Rhabdomyosarkom‘, während die Probe aus der Pars bullosa tumorfrei war. Neun Tage später wurde dann gemeinsam von der allgemeinchirurgischen und urologischen Universitätsklinik eine ‚radikale Cystoprostatovesiculectomie mit Sigma-Colon descendens-Conduit‘ durchgeführt. Makroskopisch und nach Schnellschnitt konnte der Tumor komplett entfernt werden, der endgültige pathologische Befund zeigte jedoch am Blasenboden Tumor teilweise bis an die Resektionsränder heranreichend. Somit war diese Resektion als eine R1-Resektion einzustufen. Die Chemotherapie wurde protokollgemäß weitergeführt. In den fünf Jahren Nachbeobachtungszeit kam es zu keinem Rezidiv und der Patient ist am Leben, jedoch mit inkontinenter Harnableitung und Einbuße der Potenz.

Pat. 770 – CWS-86:

Dieser Patient war bei Diagnosestellung erst 10 Monate alt. Sonographisch fand sich ein 4x6x6cm großer Tumor im kleinen Becken. Im CT stellte sich der ‚pararectal gelegene Tumor weitgehend scharf von den umgebenden Beckenweichteilen abgrenzend dar, die Urethra nach ventral verdrängend und somit in erster der Prostata zuzuordnen. Es wurde in einer urologischen Universitätsklinik zunächst eine ‚Zystoskopie und transrektale Stanzbiopsie‘ durchgeführt. Die Harnröhre war ‚bis zu Colliculus problemlos einsehbar, auf gewaltsames Eingehen in die Harnblase wurde verzichtet. Die Stanzbiopsien ergaben ein embryonales Rhabdomyosarkom, woraufhin die entsprechende Chemotherapie eingeleitet wurde. Diese erbrachte zunächst nur eine partielle Response (PR). Aufgrund des Alters wurde jedoch auf eine Radiatio verzichtet. Auf einen Sekundäreingriff wurde ebenfalls verzichtet, da sich in der Bildgebung die Prostata kaum darstellte und somit von einer Probeentnahme Abstand genommen wurde, und eine Resektion wäre nur verstümmelnd möglich gewesen. Nach sieben Monaten Chemotherapie war der Patient klinisch in Vollremission und nach weiteren drei Monaten Chemotherapie wurde die Therapie abgeschlossen. Neun Monate nach Therapieabschluß fand sich jedoch lokal erneut eine Raumforderung, welche mittels Feinnadelbiopsie als Tumorgewebe bestätigt wurde. Deshalb wurde dann doch die radikale Operation erforderlich. Es wurde eine ‚Zystoprostatovesiculectomie mit Lymphknotenentfernung und Anlage eines Mainz-Pouches mit Nabelstoma‘ durchgeführt. Der pathologische Befund zeigte eine ‚ausgedehnte Tumormorphologie in der Prostata und in umschriebenem Abschnitt der Außenzone des Harnblasenresektates sowie zwei der Lymphknoten rechts. Somit handelte es sich hier um eine R1-Resektion. Nach neun Jahren Nachbeobachtungszeit befindet sich dieser Patient weiterhin in Vollremission.

Pat. 852 – CWS-86:

Im Alter von 13 Monaten wurde dieser Patient mit plötzlichen Bauchschmerzen und Pressen, sowie reduzierter Harnausscheidung auffällig und in der urologischen Abteilung eines Kreiskrankenhauses vorgestellt. Ein durchgeführtes i.v. Pyelogramm zeigte eine ‚Anhebung des Blasenbodens durch eine Vielzahl glatt konturierter polypenartiger Füllungsdefekte mit typischem Bild eines Sarcoma botryoides‘. Es wurde daraufhin eine ‚Zystoskopie und Sectio alta mit Blasenfreilegung und Tumorexstirpation in toto‘ durchgeführt. Es fand sich ein ‚Tennisballgroßer Tumor im Sphincterbereich, ausgehend vom Sphincter internus links‘, welcher histologisch als embryonales botryoides Rhabdomyosarkom bestätigt wurde. Aus dem pathologischen Befund blieb die Frage der mikroskopischen Tumorfreiheit unklar, was mit einer R1-Resektion gleichzusetzen ist

(Stadium II). Postoperativ erhielt der Patient Chemotherapie nach Protokoll. In der nächsten urologischen Universitätsklinik wurden jeweils nach 2 und 5 Monaten eine Sekundäroperation durchgeführt. Es fand sich jeweils makroskopisch kein erkennbarer Tumor, jedoch mikroskopisch eine persistierende Infiltration der Blase im Bereich des Blasenhalses mit dem bekannten ‚embryonalen Rhabdomyosarkom, histologisch hochdifferenziert, mit sehr schwer vorauszusagendem biologischen Verhalten‘. Da eine radikale Operation eine Verstümmelung mit Exenteratio des kleinen Beckens bedeutet hätte, wurde auf diese zunächst verzichtet und eine Brachytherapie in einem speziellen Radiologischen Zentrum durchgeführt.

Drei Monate nach durchgeführter Brachytherapie wurde eine erneute Zystoskopie mit Probeentnahme durchgeführt. Der histologische Befund zeigte ‚weiterhin vitales Tumorgewebe, sehr hochdifferenziert wie im Vorbefund‘. Bei unverändertem Befund wurde vier Jahre nach Erstdiagnose schließlich doch eine radikale Operation mittels ‚radikaler Zystektomie mit Entfernung der hinteren Harnröhre und Anlage eines Colon-Conduits‘ durchgeführt. Nach weiteren 6 Jahren Nachbeobachtungszeit befindet sich dieser Patient weiterhin in Vollremission.

5.6 Outcome nach Therapieabschluß - Langzeitfolgen in Abhängigkeit des operativen Vorgehens

Zur Erhebung der Langzeitfolgen dienten zum einen Angaben aus den Folgerhebungsbögen der CWS-Studien. Zum anderen wurden zusätzlich die betreuenden Ärzte aller Überlebenden (N = 46), beziehungsweise die behandelnden Kliniken angeschrieben und ein offener Fragebogen zu etwaigen Langzeitkomplikationen und Folgeoperationen zugesandt. Insgesamt lagen bei 42 der 46 Überlebenden Informationen zu Langzeitkomplikationen vor. Von den vier verbleibenden Fällen hatten zwei eine Zystektomie erhalten mit jeweils inkontinenter Harnableitung, zwei waren lediglich konservativ behandelt worden, wobei beide Strahlentherapie erhalten hatten.

Probleme im Bereich des Urogenitaltraktes

Nach konservativer Therapie

Von den zehn Patienten, die lediglich konservativ behandelt wurden, lagen bei acht Patienten Informationen zu Langzeitproblemen vor. Drei entwickelten im weiteren Verlauf Probleme im Bereich des Harntraktes. Ein Patient zeigte nur eine geringe Harninkontinenz, wobei dieser außer Chemotherapie keine weitere Lokaltherapie, insbesondere keine Strahlentherapie erhalten hatte, somit die Ursache dieser Harninkontinenz letztlich unklar ist. Zwei entwickelten Probleme in der Folge der Bestrahlung im Sinne einer ‚Strahlenblase‘. Beim einen (nach 50 Gy Bestrahlung) steht das Problem der Schrumpfblase im Vordergrund zusammen mit bislang zweimal aufgetretener hämorrhagischer Zystitis. Der andere (nach 32 Gy) entwickelte einen ausgeprägten vesicoureteralen Reflux (Grad IV-V) beidseits. Nach beidseitiger Ureterneueinpflanzung kam es aufgrund der vorgeschädigten Blase zu einem Refluxstenosen-Rezidiv mit Hydronephrose beidseits. Schließlich wurde eine Blasenaugmentation (mit Magen) erforderlich und ein kontinentes Appendicostoma nach Mitrofanoff angelegt.

Alle anderen zeigten keine Langzeitprobleme auf und erhielten auch keine weiteren operativen Eingriffe.

Nach Blasenervhaltender Operation

Bei allen 30 Patienten, welchen die Blase bei der Tumoresektion erhalten blieb, konnten Informationen zu Langzeitproblemen erhoben werden. Von elf Patienten wurden Probleme im Bereich des Harntraktes berichtet. Sechs haben Kontinenzprobleme, wobei zwei Symptome im Sinne einer Streßinkontinenz aufweisen und in einem Fall nur inkonstant über eine Enuresis diurna und nocturna berichtet wird. Blasenentleerungsstörungen traten in zwei Patienten auf. Bei einem steht die Entleerungsstörung in Verbindung mit einer deutlichen Fibrose der Blasenwand nach Bestrahlung. Der andere Patient mit Blasenentleerungsstörung hat gleichzeitig eine chronische Zystitis und geringgradigen vesicoureteralen Reflux.

Ein Patient benötigte zunächst eine äußere Harnableitung, welche nach 5 Jahren zurückverlagert werden konnte und es erfolgt nun eine normale Blasenentleerung per via naturalis. Es trat als einziges Problem bislang ein Harnblasenstein auf.

Als weiteres Symptom fiel bei einem Patienten eine Pollakisurie ungeklärter Ursache auf. Diese könnte durchaus auf eine reduzierte Blasenkapazität nach Radiatio der Blase zurückzuführen sein, genauere urodynamische Untersuchungen zur Klärung der Ursache liegen jedoch nicht vor.

Ein anderer Patient klagte längere Zeit über rezidivierende Bauchschmerzen und wies rezidivierende Mikrohämaturien auf, ohne Hinweis auf Rezidiv.

Bei 19 Patienten wurde über keinerlei Probleme im Bereich des Harntraktes berichtet. 4 dieser Patienten sind an einem Tumorrezidiv verstorben, weshalb hier nur eine kurze Nachbeobachtungszeit vorliegt (15 Monaten, 19 Monaten, 4 und 6 ½ Jahren). Die verbleibenden 15 Überlebenden blieben problemfrei in einer Nachbeobachtungszeit von 5-12 Jahren; Medium Jahre).

Nach Zystektomie

Insgesamt wurde bei 18 Patienten in der Folge ihrer Tumorerkrankung die Blase entfernt. In zwei Fällen lag keine Information zu Langzeitproblemen vor, beide hatten jedoch eine inkontinente Harnableitung. Bei insgesamt fünf Patienten wurde zum Zeitpunkt der Zystektomie als Diversion ein Mainz-Pouch mit kontinenter Harnableitung angelegt, bei allen anderen resultierte die Operation in einer inkontinenten Harnableitung mittels Colon-/Sigma-Conduit (4), Ileum-Conduit (2) oder Ureterocutaneostomie (6).

Nur ein Patient erfuhr im Laufe der Nachbeobachtungszeit im Nachhinein eine Umwandlung einer inkontinenten Harnableitung (Ureterocutaneostomie) in eine kontinente (ebenfalls mittels Mainz-Pouch). Dieser hatte rezidivierende Probleme mit der Urindrainage über die Ureterostomie und mußte sich drei Revisionsoperationen sowie mehrfachen Bougierungen bei Harnaufstau mit Parenchymreduktion rechts unterziehen. Im Zuge einer dieser Operationen wurde eine Transureteroureterostomie mit Stomie links durchgeführt. Jedoch auch in der Folge waren weitere Bougierungen dieser Stomie erforderlich bis schließlich eine erneute Operation zur Bildung einer Neo-Blase mittels Mainz-Pouch erfolgte.

Somit sind sechs von 18 Patienten (33%) nach Zystektomie letztendlich mit einer kontinenten Harnableitung versorgt. Über Probleme mit dem Pouch berichteten vier von sechs Patienten, wobei es sich in einem Fall lediglich um ein häufiges Völlegefühl des Pouches handelt, welches zu übermäßig häufigem Katheterisieren führte. Die anderen präsentierten sogenannte typische Folgeerscheinungen: Ein Patient entwickelte rezidivierende Harnwegsinfekte, einer rezidivierende Steinbildung und der dritte hatte Schwierigkeiten mit dem Selbstkatheterismus und entwickelte eine Stomastenose. Es wurde zunächst eine perkutane Zystostomie angelegt, schließlich erfolgte eine operative Revision des Stomas mit Neuanlage eines Ileum-Nippels. Leider konnte dieser Patient nur kurz beobachtet werden, da er nach zwei Jahren an den Folgen eines Lokalrezidives in Kombination mit Skelettmetastasen verstarb. Alle anderen mit einer Neoblase und kontinentem Stoma versorgten Patienten sind am Leben und es mußten bislang bei keinem Folgeoperationen durchgeführt werden.

Von den 12 Patienten mit inkontinenter Harnableitung mußten 3 Patienten im Bereich des Harntraktes operativ revidiert werden. In einem Fall kam es zu einer Stenose der Ureterimplantation im Ileum. Es wurde vorübergehend eine perkutane Nephrostomie angelegt, um ein Jahr später den Ureter erneut in das distale Ileum-conduit zu reimplantieren.

Ein anderer Patient mit Ureterocutaneostomie entwickelte 3 Monate später ein pararektales Urinom, weshalb er revidiert wurde und eine neue doppelläufige Ureterocutaneostomie angelegt werden mußte. Bei einem weiteren Patienten mit Ureterocutaneostomie kam es zum Harnaufstau beidseits nach drei Monaten. Nach vorübergehender Einlage von Uretersplints erfolgte ebenfalls die operative Revision des Ureterstomas. Die beiden zuletzt erwähnten sowie vier weitere Patienten mit inkontinenter Harnableitung verstarben nach 1,5 bis 3 Jahren aufgrund ihrer Tumorerkrankung. Bei den verbleibenden sechs noch lebenden Patienten mit inkontinenter

Harnableitung wurde sonst über keine weiteren Probleme berichtet, und es wurden bis dato keine Folgeoperationen im Urogenitaltrakt durchgeführt.

Sonstige Therapie-Langzeitfolgen

Als Folge der Bestrahlung des kleinen Beckens mit 48 Gy entwickelte ein Patient nach 5 Jahren ein ausgeprägtes Lymphödem des Genitalbereiches. Bei einem weiteren Patienten wird über gelegentliche Stuhlinkontinenz berichtet.

Ein Patient wies ein voreilendes Skeletalter auf, ein anderer hatte eine ausgeprägte Tubulopathie nach Chemotherapie und entwickelte Minderwuchs in der Folgezeit. Als weitere Chemotherapiefolgen trat bei einem anderen Patienten eine Nierenfunktionsstörung mit Niereninsuffizienz auf.

Bei einem Patienten, der im weiteren Verlauf verstarb, kam es zu einer mechanischen Behinderung der Darmpassage mit Ileus und er benötigte die Anlage eines Anus praeter.

Tabelle 10: Langzeitfolgen nach Therapieabschluß:

Management	Konservativ N=8	Blasenerhalt N=30	Zystektomie N=16
PROBLEME HARNTRAKT	3	11	
Kontinenzprobleme	2	6	13
Blasentleerungsstörung		2	
Pollakisurie		1	
Mikrohämaturie		1	
HWI 's			2
Harnsteine			2
'Strahlenblase'	2		
Hydronephrose			1
Probleme mit Stomie			1
HARNABLEITUNG			
kontinentes Stoma	1		6
Colon-/ Sigma-Conduit			4
Ileum-Conduit			2
Ureterocutaneostomie			6
vorrübergehende Vesicostomie (5J)		1	
SONSTIGE PROBLEME	keine	6	
Lymphödem Genitale		1	
Stuhlinkontinenz		1	
Infertilität		1	
Hypogonadismus		1	
Tubulopathie		1	1
voreilendes Skelettalter		1	
Minderwuchs		1	
FOLGEOPERATIONEN	2		6

5.7 Proforma – Vorschlag zur Dokumentationsverbesserung

Erhebungsbogen Primäreingriff			
<u>Name:</u>		<u>Geb.datum:</u>	
<u>Geschlecht:</u>			
<u>Art der Primäroperation</u>			
Biopsie	ja nein	Datum	Klinik
Resektion	ja nein	Datum	Klinik
<u>Operativer Zugang:</u> Urethrozystoskopie Laparotomie Laparoskopie Feinnadelbiopsie transrektal – perineal Sonstige:.....			
<u>Ergebnis</u>			
Biopsie	Material ausreichend Weitere Biopsie/n erforderlich? Histologischer Befund:	ja / nein Ja / nein	Datum:
Pathologe:			
Resektion	Tumor makroskopisch komplett entfernt Schnellschnitt-Untersuchung Biopsieentnahmen aus Tumorbett/Rand LK-Biopsie Metastasen-Operation	ja / nein ja / nein ja / nein ja / nein ja / nein	Lokalisation: Lokalisation: Lokalisation:
Histologischer Befund:			
	Resektionsrand tumorfrei LK tumorfrei	ja / nein ja / nein	Lokalisation:
Organresektion	ja / nein Zystektomie partiell – total Prostatektomie ja / nein Sonstige:.....		
Urostomie-Anlage ja / nein Art:.....			
Bildung einer Neo-Blase ja / nein Art:.....			
Sonstige Harnableitung			
Andere wesentliche operative Maßnahmen			

Genaue OP-Bezeichnung:

.....

Operationssitus

(hier vorgefertigte Schemazeichnung Harnblase/Prostata ap und seitlich

Erhebungsbogen SekundäreingriffName:Geb.datum:Geschlecht:Wurde Primäreingriff durchgeführt?
Resektion

Ja Datum Biopsie

Durchführende Klinik.....

Nein Grund.....

Präoperative Chemotherapie durchgeführt ja / neinPräoperative Strahlentherapie durchgeführt ja / nein

Dosis:

Intraoperative Strahlentherapie: ja / nein

Dosis:

Art der Sekundäroperation**Biopsie** ja Datum Klinik
nein**Resektion** ja Datum Klinik
Nein**Nur Second look** ja / nein Datum KlinikOperativer Zugang

Urethrozystoskopie

Laparotomie

Laparoskopie

Feinnadelbiopsie transrektal – perineal

Sonstige:.....

Ergebnis**Biopsie** Entnahmestellen:(bitte in OP-Situs einzeichnen)

Material ausreichend ja / nein

Weitere Biopsie/n erforderlich? Ja / nein Datum:

Histologischer Befund:

Pathologe:

Resektion Tumor makroskopisch komplett entfernt ja / nein

Schnellschnitt-Untersuchung ja / nein

Biopsieentnahmen aus Tumorbett/Rand ja / nein Lokalisation:

LK-Biopsie ja / nein Lokalisation:

Metastasen-Operation ja / nein Lokalisation:

Histologischer Befund:

Resektionsrand tumorfrei ja / nein

LK tumorfrei	ja / nein	Lokalisation:
Organresektion	ja / nein	
Zystektomie	partiell – total	
Prostatektomie	ja / nein	
Sonstige:	
Urostomie-Anlage	ja / nein	Art:.....
Bildung einer Neo-Blase	ja / nein	Art:.....
Sonstige Harnableitung	
Andere wesentliche operative Maßnahmen	(z.B. Anus praeter)	
.....		
Genauere OP-Bezeichnung:		
.....		
Operationssitus		
(hier vorgefertigte Schemazeichnung Harnblase/Prostata ap und seitlich)		

6. DISKUSSION

Im ersten Abschnitt dieses Kapitels werden die bisherigen Ergebnisse aus der Literatur im Themenbereich dieser Arbeit dargestellt. Es werden dann im folgenden Abschnitt die dieser Arbeit zugrundeliegenden Methoden diskutiert. Der dritte Abschnitt vergleicht die eigenen Ergebnisse mit den bisherigen Untersuchungen mit kritischer Erörterung und Interpretation der Daten. Am Ende ist die Schlußfolgerung angegliedert.

6.1 Ergebnisse aus der Literatur

Einflußfaktoren auf die Prognose des Rhabdomyosarkomes

Ergebnisse von multivarianten Analysen internationaler Studien zeigten, daß die Prognose des Rhabdomyosarkomes neben dem histologischen Subtyp, dem Sitz des Primärtumors, der Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Diagnose, dem Alter bei Diagnose auch abhängig ist von der Therapeutischen Ära und der klinischen Klassifikation (Clinical Grouping), somit auch von der chirurgischen Therapie (*Crist et al 1995, Blakey et al. 1999*). Die Stadieneinteilung erfolgt postchirurgisch in Anlehnung an das Staging-System der ‚Intergroup Rhabdomyosarkoma Study (IRS)‘ und spiegelt die Resektabilität des Tumors wieder. Ein niedriges Stadium geht mit einer besseren Prognose einher: ‚Clinical Group I‘ Patienten zeigten einen signifikant besseren Verlauf ($p < 0.001$) als ‚Group II + III‘ Patienten, welche ähnliche Überlebensraten haben. ‚Clinical Group IV‘ Patienten haben eine signifikant schlechtere Prognose ($p < 0.05$) (*Pappo et al 1996*).

Der botryoide Subtyp, welcher häufig unter den Rhabdomyosarkomen der Blase vertreten ist, ist von excellentem Outcome gezeichnet (5-Jahres-Überlebensrate 95%) (*Pappo AS 1996*), während der alveoloäre Subtyp generell eine schlechtere Überlebensrate erzielt.

Univariate Analysen von Daten der IRS ergaben, daß eine Tumorgöße über 5cm, Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie Alter > 10 Jahren bei Diagnose die Überlebensrate ebenso signifikant beeinflussen wie ein Lokal- und Fern-Rezidiv. Nach Multivarianz-Analyse zeigten sich LK- und Fernmetastasen sowie ein Alter über 10 Jahren noch signifikant (*Pappo et al 1996*). Auch *LaQuaglia et al. (1994)* wiesen das Alter als unabhängigen prognostischen Faktor bei Patienten mit Rhabdomyosarkom nach. In der CWS-81 Studie zeigten Kinder unter einem Jahr mit Rhabdomyosarkom eine etwas bessere Prognose als ältere Kinder. Auch die Tumorgöße erwies sich in dieser Studie als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei lokalisiertem Rhabdomyosarkom (*Koscielniak et al. 1999 und 1992*).

In einer Multivarianz-Analyse von zusammengefaßten Daten aus den verschiedenen internationalen Studiengruppen (IRS, SIOP und CWS) zeigten sich für das nicht metastasierte Rhabdomyosarkom bei Kindern die Primärlokalisierung und die Tumorinvasivität als wichtigste prognostische Faktoren. Obwohl sich unter den Rhabdomyosarkomen der Blase und Prostata überwiegend embryonale Tumoren mit generell besserer Prognose finden ist die Lokalisation per

se eher nachteilig mit Organverlust bei radikaler Operation sowie häufigen Spätfolgen nach Radiotherapie (*Fisch et al 1995*)

Therapie-Ergebnisse für das Rhabdomyosarkom Blase/Prostata aus bisherigen Studien

Erste publizierte Studienergebnisse kamen von der IRS (Internationale Rhabdomyosarkom-Studie), welche 1972 mit der ersten Studie (IRS I) startete. Auch heute noch liegen die meisten Publikationen und Ergebnisse zur Therapie des Rhabdomyosarkomes im Bereich Blase / Prostata aus den Studien der IRS vor. Aus den übrigen internationalen Studien liegt nur wenig detailliertes Datenmaterial zum Rhabdomyosarkom der Blase/Prostata vor. Lediglich die Gruppe der SIOP setzte sich ebenfalls speziell mit dieser Lokalisationsgruppe auseinander.

Im Folgenden werden die wichtigsten Therapieansätze und deren Ergebnisse aus den amerikanischen Multicenter-Studien (IRS I–IV) dargestellt (*Hays 1993*).

IRS I (1972-1978):

In den frühen Jahren der ersten Studie (IRS I) wurde in der Regel bei allen Tumoren des kleinen Beckens primär die vordere Exenteratio des kleinen Beckens durchgeführt. Dies war gefolgt von lokaler Bestrahlung und 2 Jahren Chemotherapie. Es wurden damit gute Überlebensraten erzielt. Die letzten dieser primären Exenterationen des Beckens für Kinder mit Rhabdomyosarkomen der Blasen und Prostata wurden in den USA in den 70er Jahren durchgeführt.

In späteren Jahren der IRS I erhielten viele Patienten zunächst ein Therapieversuch mit Chemotherapie, wenn auch für heutige Verhältnisse sehr kurz (2-3 Monate).

Die Gesamtüberlebensrate für primäre Tumore des kleinen Beckens betrug in dieser Zeit circa 75%, welche jedoch um den Preis einer großen Gruppe von totalen Zystektomien erzielt wurde. Nach primärer Operation konnte die Blase nur in 58% erhalten werden, während lediglich 23% nach drei Jahren mit einer erhaltenen Blase noch lebten (*Hays et al. 1982, Raney et al. 1990*).

IRS II (1979-1984):

In der Folgestudie (*IRS II*) wurde die primäre Chemotherapie empfohlen und die Mehrzahl der Patienten erhielt lokale Bestrahlung in unterschiedlicher Länge abhängig vom Ansprechen auf die Chemotherapie. Fast alle Patienten mit Blasen/Prostata-Tumoren bekamen ein ‚pulseVAC‘-Regime.

Trotz der beträchtlichen Änderung des Therapieansatzes von initialer radikaler Chirurgie zu initialer primärer Chemotherapie, waren die Ergebnisse ähnlich zu denen aus der IRS-I. Die Mortalität stieg sogar um 10-25%, was auf die Elimination der Gruppe mit primärer radikaler Chirurgie zurückzuführen war. Die Überlebensrate mit einer intakten funktionalen Blase nach drei Jahren war nur 22%!

Desweiteren zeigte sich die effektive lokale Kontrolle des Rhabdomyosarkomes im Kindesalter problematisch. Ergebnisse der IRS II sagten voraus, daß 16% der Kinder in der klinischen Gruppe III Lokalrezidive erfahren werden, wobei diese Zahl in Risikolokalisationen wie dem Becken auf bis zu 30% ansteige. (*Pappo AS 1996*)

IRS-III (1985-1992):

Die dritte Laufzeit der IRS-Studie brachte weitere Neuerungen: Die Chirurgie fand generell nach Chemo- und Strahlentherapie statt. Das Chemotherapiergime wurde durch den Zusatz neuer Medikamente erweitert (Doxorubicin und Cisplatin zusätzlich zu VAC). Der Zeitpunkt des Beginns der Bestrahlung wurde auf sechs Wochen nach Therapiebeginn festgesetzt. . Es wurde

eine lokale Bestrahlung von 35Gy bei allen Patienten mit Tumoren aus dem Trigonumbereich (mit prostatischem oder vesikalem Ursprung) appliziert. Für Tumore mit Ursprung von anderen Bereichen der Blase wurde der Einsatz von Radiatio optional und konnte in Fällen, bei denen man glaubte, den Tumor mit weniger ausgedehnten chirurgischen Eingriffen im Sinne einer partiellen Zystektomie komplett entfernen zu können, unbestimmt verzögert werden. Dies ermöglichte, Patienten mit Tumoren im Blasendachbereich früher oder später im Verlauf durch chirurgische Excision mit Teilresektion der Blase zu behandeln ohne Einsatz von Radiatio, sofern ein Stadium I erreicht werden konnte. Alle anderen Patienten mit Stadium II-IV Tumoren erhielten Strahlentherapie.

Der Sekundäreingriff erfolgte regulär in der 20. Behandlungswoche. Falls danach eine komplette Remission erreicht war, wurde mit dergleichen Chemotherapie fortgefahren. Bei nur partieller Remission wurde eine Radiatio durchgeführt und VP16 zum Chemotherapieregime hinzugefügt. Eine weitere, jedoch zahlenmäßig geringere Neuerung im chirurgischen Vorgehen war der Einsatz von Prostatektomie ohne Zystektomie. Diese Operation führte zu einer weiteren kleinen Gruppe von Patienten mit Klinischem Stadium I und II und somit reduzierter Chemotherapieintensität.

Die Exenteratio des kleinen Beckens wurde weiterhin durchgeführt für Rhabdomyosarkome aller Lokalisationen im kleinen Becken mit Rezidiv oder Non-Response sowie längerem Ausbleiben der kompletten Remission, da hier das Überleben ernsthaft gefährdet ist. Als ‚salvage procedure‘ durchgeführte Exenterationen (aus allen IRS-Studien I-III) zeigten eine Überlebensrate von 80% (Hays 1993)

Die Ergebnisse der IRS-III waren deutlich besser als die der IRS-I und II. Erhalt einer funktionalen Blase nach vier Jahren konnte in 64% der Fälle erreicht werden bei einer Mortalitätsrate von weniger als 10% bei lokalisiertem Tumor und einer Gesamtüberlebensrate von 85%.

IRS IV (1993- 2000)

Baker et al. (2000) berichten vorläufige Ergebnisse aus der IRS IV im Vergleich zur IRS III für lokalisierte oder regionale embryonale Rhabdomyosarkome. Das ereignisfreie Überleben nach drei Jahren für Patienten mit embryonalem ‚clinical group III‘ (entsprechend einem Stadium III) Tumor mit Ursprung von günstigen Lokalisationen einschließlich urogenitaler Organe hatte sich von 72% auf 92% verbessert. Langzeitergebnisse und weitere Subgruppenanalysen aus dieser Studienperiode stehen noch aus.

Gesamt-Ergebnisse der IRS I-III nach Blasenerhalt

Beim Vergleich der IRS-I und IRS-II Studien konnte durch das primär chemotherapeutische Regime der IRS-II gegenüber dem primär chirurgischen Therapieregime der IRS-I keine Verbesserung der Erhaltung von Blase und Prostata erzielt werden (*Raney et al. 1990*). Jedoch wurde in der IRS-III Studie nach intensiver Chemotherapie und verzögerter konservativer Chirurgie eine bessere krankheitsfreie Überlebensrate beim Rhabdomyosarkom der Prostata berichtet im Vergleich zur IRS-II (*Lobe et al. 1996*). Ebenso konnte beim Rhabdomyosarkom der Blase in der IRS-III die Wirksamkeit von Chemo- und Radiotherapie nachgewiesen werden.

Im Verlauf der IRS I-III erhielten von den insgesamt 154 registrierten Patienten mit Rhabdomyosarkom der Blase 33 eine partielle Zystektomie (18 Mädchen und 15 Jungen).

Das mittlere Alter betrug 5,6 Jahre unter den Mädchen und 3 Jahre unter den Jungen. 31 der 33 Tumore waren embryonale Rhabdomyosarkome (91%), jeweils einer alveolär und einer undifferenziert. Die durchschnittliche Tumorgöße betrug 9,4 cm.

27 Tumorresektionen erfolgten primär und häufig auch im Rahmen einer Laparotomie zur Evaluierung einer Tumormasse im kleinen Becken. Bei 22 dieser Patienten mit primärer

Zystektomie war der Tumor lokalisiert, fünf hatten disseminierte Erkrankung. Nur sechs Blasenteilresektionen wurden sekundär nach Chemo- oder Chemo- und Radiotherapie durchgeführt. In zehn Fällen (vier bei Sekundäroperation) konnte der Tumor komplett exzidiert werden (Stadium I), bei acht führte die Operation zu einem Stadium II, in zehn Fällen verblieben makroskopische Tumorrreste (Stadium III) und bei fünf Patienten lag ein Stadium IV vor (disseminierte Tumorerkrankung).

18 Patienten (55%) erhielten eine Bestrahlung, welche in zwei Fällen nach der Sekundäroperation erfolgte (Stadien II bis IV)

Die Gesamtüberlebensrate für Patienten mit partieller Zystektomie lag nach drei Jahren bei 79%, was in etwa der Überlebensrate aller Patienten der IRS mit Blasen-Rhabdomyosarkom entspricht (78%).

25 der 26 Überlebenden mit partieller Zystektomie hatten nach einer Nachbeobachtungszeit von 146 bis 686 Wochen (Median 356 Wochen) funktionale Blasen. Ein Patient erhielt eine totale Zystektomie nach 56 Wochen wegen benigner Blasenkontraktur (Schrumpfblase).

Nach Blasenerhalt entwickelte ein Patient einseitigen vesico-ureteralen Reflux und einer eine kleine Blasenkapazität mit normalen Ureteren. Bei zwei Patienten war keine Information über die Blasenfunktion vorhanden und die verbleibenden 21 Patienten hatten keine Blasenprobleme. Bei 18 Patienten konnte nach 5 Jahren ein Follow-up erhoben werden. Die Symptome der zwei obigen Patienten zeigten sich rückläufig, ein Patient hatte eine Hämaturie entwickelt mit normalem oberem Harntrakt und die restlichen 15 Patienten zeigten adäquate Blasenfunktion. 75% zeigten keinerlei Symptome von Seiten der Blase. Vier Patienten entwickelten Symptome, von welchen zwei zu einer Blasenaugmentation führten. Alle 4 Patienten mit Symptomen, hatten Strahlentherapie zwischen 40 und 50 Gy erhalten und waren mit Cyclophosphamid behandelt worden. 14 Patienten nach Bestrahlung hatten keine Blasendysfunktion. Es zeigten sich keine späten Rezidive in dieser Gruppe

Eine Prostatektomie ohne Zystektomie wurde bei 15 Patienten aus der IRS II und III durchgeführt. Sie erfolgte gewöhnlich als letzte Alternative zur Exenteratio bei Patienten mit Lokalrezidiv oder Nichtansprechen auf die adjuvante Therapie. Bei drei Patienten war dies der initiale Eingriff, bei 12 Patienten wurde der Eingriff verzögert nach 4-18 Monaten intensiver Chemotherapie durchgeführt. Es kam in sechs Fällen zu fatalen Rezidiven, die übrigen blieben nach 130-438 Wochen rezidivfrei.

Die letzten Ergebnisse der IRS III lassen vermuten, daß mehr als die Hälfte der Patienten mit Rhabdomyosarkom der Blase/ Prostata effektiv behandelt werden können ohne radikale Chirurgie. Jedoch ca 30 % der Patienten werden nach Angaben der IRS zu einem späteren Zeitpunkt eine Zystektomie benötigen für ein Rezidiv, Non-response oder benigne Blasenkontraktur.

Partielle Zystektomie konnte als effektives Verfahren gezeigt werden, wohingegen Prostatektomie ohne Zystektomie noch weiter evaluiert werden muß (das Outcome ist hier weniger klar).

Ergebnisse der IRS nach Sekundäroperation

Die IRS III Studie zeigte einen eindeutigen Benefit durch die Sekundäroperation in der klinischen Gruppe III auf. Die Durchführung einer Sekundäroperation änderte den Response-Status in einer signifikanten Anzahl von Patienten: bei 12% der als ‚complete response‘ kategorisierten Patienten fand sich in der Sekundäroperation noch residuelles Tumorgewebe, während 74% der Patienten mit partiellem und Non-Response nach Operation als komplette Response rekategorisiert werden konnten. Die Überlebensrate der neueingruppierten Patienten unterschied sich nicht wesentlich von den Patienten, bei welchen sich die komplette Response nach Reexploration nach Chemo- und Radiotherapie bestätigte.

Eine chirurgische Resektion konnte in 28% der Patienten mit partieller Response und in 43% der Non-Responder die Kategorisierung zu einer kompletten Response hin verbessern.

Ergebnisse der SIOP:

Für alle großen, aber lokalisierten Tumore empfahl die SIOP eine aufgeschobene Chirurgie und/oder Radiatio des residuellen Tumors erst durchzuführen, wenn die maximale Response durch die Chemotherapie erreicht ist.

Nach Auswertungen der *SIOP75* fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen aufgeschobener Chirurgie +/- Radiatio nach maximaler Response der Chemotherapie und Lokaltherapie nach nur initialem Chemozyklus.

In den *SIOP-Studien MMT84 und MMT89* erhielten 43 von 67 Patienten mit Rhabdomyosarkom der Blase/Prostata eine chirurgische Resektion. In 14 Fällen führte diese Maßnahme zur totalen Zystektomie. Bei 31 Patienten konnte die Chirurgie konservativ ohne extraanatomische Harnableitung durchgeführt werden. Zwei Patienten hatten eine Primärresektion mit Blasenerhalt, die übrigen 29 Patienten wurden sekundär operiert: 12 partielle Zystektomien, zwei partielle Zystektomien mit totaler Prostatektomie, vier partielle Zystektomien mit partieller Prostatektomie, vier totale Prostatektomien, fünf partielle Prostatektomien und zwei Tumorsektionen. 12 dieser Patienten erhielten komplementär Radiotherapie.

Die 31 Patienten mit konservativer Chirurgie hatten eine Gesamtüberlebensrate von 77% (n=24). Zwei Patienten entwickelten Metastasen und verstarben. Von den Überlebenden erlitten sechs Patienten ein Rezidiv: fünf Lokalrezidive und ein regionales Rezidiv im Ovar, welches durch eine Ovariectomie geheilt werden konnte (*Flamant & Rodary 1998, Pinkerton et al. 1998, Oberlin et al. 1994*).

Auch die Ergebnisse der SIOP zeigten, daß die konservative Chirurgie des Rhabdomyosarkomes der Blase /Prostata eine gute Alternative zur Zystektomie darstellt, soweit dies technisch möglich ist. Die primäre Chemotherapie mit reduzierter sekundärer Lokaltherapie, wenn möglich nur auf den Residualtumor gerichtet, konnte die Lebensqualität verbessern ohne offensichtliche Einbuße an Lebensdauer.

Ergebnisse aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Institute (1970-1985)

In einer retrospektiven Analyse von Fällen mit Rhabdomyosarkom der Blase, welche zwischen 1970 und 1985 am Memorial Sloan-Kettering Cancer Institut in New York erfasst waren, konnten 25 Patienten identifiziert werden. Das mittlere Alter bei Präsentation war 14,7 Jahre und zehn Patienten waren jünger als 10 Jahre. 18 Patienten waren männlich (mittleres Alter 13,1 Jahre), sieben weiblich (mittleres Alter 18,2 Jahre). Die mittlere Follow-up Zeit betrug 4,8 Jahre insgesamt und 8,4 Jahre bei den Überlebenden. Vier Patienten hatten regionale LK-Ausbreitung und drei Fernmetastasen. Die Patienten verstarben im Mittel nach 3,2 (+/- 2.9) Jahren bei einem Median von zwei Jahren.

15 hatten einen Tumor >5cm, bei 6 war der Tumor <5cm. Nur in vier Fällen waren regionale Lymphknoten involviert, drei Patienten hatten Fernmetastasen. 17 (68%) der Tumore entstammten primär der Prostata, acht hatten ihren Ursprung in der Blase.

Bei 13 Patienten (52%) wurde eine Zystektomie durchgeführt, zwei wurden blasenerhaltend operiert und sieben Patienten rein konservativ therapiert.

Eine komplette Tumoresektion mit tumorfreien Resektionsrändern (Stadium I) konnte bei 11 der 13 Zystektomien erzielt werden (3 primär und 8 sekundär bei Tumorpersistenz), sowie zwei partiellen Zystektomien erzielt werden. Bei den weiteren zwei Zystektomien (sekundär) verblieben Tumorroste in situ.

Zusätzlich mußte bei drei Patienten eine Zystektomie als ‚salvage procedure‘ bei Rezidiv nach initialer kompletter Response auf Chemotherapie und Bestrahlung eingesetzt werden, was zu einer totalen Zystektomierate von 16 führte.

13 der 25 Patienten erhielten konventionelle Bestrahlung mit einer mittleren Strahlendosis von 30Gy (18-50), bei zwei wurde Brachytherapie durchgeführt.

Die Gesamtüberlebensrate wie auch die ereignisfreie Überlebensrate betrug 44% (12 von 25) nach über sechs Jahren. Ein Patient lebt 6,5 Jahre nach Diagnosestellung mit vorhandener Tumorerkrankung. Drei Patienten verstarben an Therapiefolgen und nicht an der Tumorerkrankung selbst.

Es kam bei sieben Patienten (28%) zu einem Lokalrezidiv nach einem mittleren Intervall von 1,4 Jahren (1,0-2,6). Zwei hatten zuvor eine totale Zystektomie, die übrigen rein konservative Therapie. Fünf verstarben aufgrund des Lokalrezidives, einer lebt mit vorhandener Tumorerkrankung und ein weiterer lebt ereignisfrei.

11 Patienten (44%) entwickelten Metastasen nach einem mittleren Intervall von 1,7 Jahren (0,6-3,5), zwei hatten initial eine komplette Resektion, zwei erhielten eine ‚salvage‘ Zystektomie.

In univariater und multivariater Analyse zur Ermittlung prognostischer Faktoren war unter den vier eingeschlossenen Variablen (1. Radikalität der Resektion 2. Befall der Prostata 3. Primärursprung vom Trigonumbereich 4. Tumorgöße > oder <5 cm) der Befall der Prostata der am meisten signifikante Parameter ($p \leq .04$) während Resektabilität und Tumorgöße zwar einen Effekt auf das Überleben zeigten, jedoch nicht signifikant waren ($p \leq .07$ und $p \leq .06$). Ursprung im Trigonumbereich war nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Es wurde daraus geschlossen, daß Rhabdomyosarkome mit Ursprung von der Prostata eine Hochrisikogruppe darstellen.

Die Überlebensrate in dieser Studie ist mit 45% trotz hoher Zystektomierate (52%) gering, mit niedriger zweiter Chance nach Therapieversagen. Dieses Ergebnis liegt weit unter den erzielten Überlebensraten der IRS I, welche in einer annähernd gleichen zeitlichen Ära durchgeführt wurde mit ebenfalls hoher Zystektomierate. Auffällig ist das relativ hohe durchschnittliche Alter, vor allem bei den weiblichen Patienten. Es müssen hier Erwachsene mit Rhabdomyosarkom der Blase eingeschlossen sein und es stellt sich die Frage, ob es sich hier nicht um eine differente Subgruppe mit generell schlechterem Outcome handelt.

Insgesamt lassen Erbgebnisse mehrerer Autoren schließen, dass beim Rhabdomyosarkom der Blase die partielle Zystektomie eine echte Alternative zur totalen Zystektomie darstellt, wenn die anatomische Tumorage dies erlaubt.

Ergebnisse der IRS zeigten, daß die anatomische Variante des Rhabdomyosarkomes ausgehend von der vorderen Blasenwand oder dem Blasendach einem Approach mit partieller Zystektomie zugänglich ist mit guten Überlebensraten, auch wenn die Ausdehnung in der vorderen Blasenwand inkomplett exzidiert wurde. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich ebenso bei Tumoren, die auf eine Blasenseite begrenzt sind (*Hays et al. 1990*).

Zwei innovative chirurgische Maßnahmen wurden von der IRS eingeführt: ‚primary reexcision‘ für mikroskopisch verbleibende Reste nach initialer Resektion und der Einsatz der sekundären Chirurgie nach initialer Behandlung für nicht resektable oder metastasierende Tumore (*Corpron & Andrassy 1996*). Eine Erhebung von *Hays et al. 1989* ergab signifikant verbesserte Überlebensraten für Patienten, welche eine Nachresektion erhielten vor dem Beginn der adjuvanten Therapy, sowohl im Vergleich mit der Patientengruppe mit mikroskopischem

Residualtumorgewebe (Stadium II) als auch der Gruppe mit initial kompletter Resektion mit tumor-negativem Rand (Stadium I). Nach Interpretation der Autoren könnte dieses Ergebnis u.a. darauf hinweisen, dass die Evaluation des Randstatus schwierig und deshalb nicht immer akkurat ist.

Neuere Ergebnisse der großen Studien von Patienten mit primärem Rhabdomyosarkom der Blase/Prostata zeigen relativ hohe Raten lokaler Kontrolle mit letztendlichem Verlust der Blase in weniger als 40%.

Der optimale Zeitpunkt für die Durchführung der lokalen Therapiemaßnahmen ist nach wie vor kontrovers, besonders in den Fällen von Tumoren mit langsamer Response (*Pinkerton et al. 1998*). In den deutschen & italienischen Studien-Protokollen ist die Chirurgie vorweggenommen und die Lokaltherapie wird vor Erreichen einer maximalen Response durchgeführt. *Michalkiewicz et al. (1997)* konnten in ihrem Patientengut eine Assoziation zwischen ereignisfreiem Überleben und einem früheren Zeitpunkt der Operation bei urogenitalem Rhabdomyosarkom nachweisen.

6.2. Diskussion der Methodik dieser Arbeit

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Erhebung des chirurgischen Managements der Rhabdomyosarkome der Blase und Prostata in der Bundesrepublik Deutschland sowie Erfassung der Langzeitprobleme überlebender Patienten mittels Fall-Kontroll-Studie.

Die Patienten-Daten entstammen dem Datenpool der prospektiv angelegten kooperativen Weichteilsarkomstudie (CWS). Vorteil dieser Datengrundlage war das Vorliegen entsprechend standardisierter Datenerhebungs-Protokolle mit einheitlichen Klassifikationen und potentiell gleichen Auswertungsparametern für alle Patienten.

Wegen der relativ geringen Anzahl an Patienten mit einem Rhabdomyosarkom der Lokalisation Blase/Prostata wurden drei aufeinanderfolgende Studienzeiträume (CWS-81, CWS-86 und CWS-91) für diese Auswertung erfaßt. Da in der jeweiligen Folgestudie aus Ergebnissen der Vorstudie resultierende Änderungen zur Therapieoptimierung vorgenommen wurden, liegen konsequenterweise zwischen den einzelnen Studienzeiträumen gewisse Behandlungs- und auch Stratifizierungsunterschiede vor. Insbesondere wurde die Chemotherapie im Verlauf intensiviert und entsprechend die Radiatio versucht zu minimieren. Dies hatte auch Auswirkung vor allem auf den Zeitpunkt der Chirurgie im Rahmen der multimodalen Therapie. Der grundsätzliche Chirurgische Ansatz blieb im Wesentlichen jedoch unverändert.

Bei Datenerfassung aus den Studienakten erwies sich die Dokumentation in Bezug auf die Chirurgie bei der Mehrzahl der Patienten als nicht optimal. Vor allem der protokollgemäß geforderte OP-Bericht lag nur in einem Drittel der Fälle vor. Es wurde versucht, durch persönliches Anschreiben des jeweiligen Behandlungszentrums, und falls erforderlich zusätzlich telefonischer Rückfrage, eine Kopie des Original-Operationsberichtes nachzufordern, um die Datenerhebung zur Chirurgie zu optimieren und die Ausfallrate zu minimieren. Dennoch mußten am Ende sieben der initial 70 in Frage kommenden Patienten aufgrund fehlenden Datenmaterials von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Hierbei fand sich jedoch kein tendenzieller Unterschied in der Studien-Epoche. Die Ausfallrate war in jeder Studienperiode annähernd gleich hoch.

Es konnte am Ende eine Gesamtzahl von 58 Patienten in diese Erhebung aufgenommen werden. Nach weiterer Unterteilung in die jeweilige Behandlungsgruppe ergaben sich naturgemäß relativ geringe Fallzahlen mit stark unterschiedlicher Gruppenstärke. Einwirkungen von potentiellen Einflussfaktoren, die in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt waren, könnten somit die Ergebnisse umso mehr trendmäßig verfälschen. Auf eine statistische Auswertung einzelner Faktorenunterschied zwischen den Behandlungs-Gruppen wurde somit verzichtet. Jedoch wurden soweit wie möglich alle Faktoren, die das Überleben dieser Gruppe beeinflussen, erfasst und im Einzelnen betrachtet.

Während die Chemotherapie in strikten Protokollen festgelegt und ebenso wie die Radiatio auch numerisch gut erfasst werden kann, ist die Standardisierung der chirurgischen Therapie um einiges schwieriger. Operation und Beurteilung der Tumorsituation hängen stark vom jeweiligen Operateur und dessen Erfahrung ab. Die OP-Berichte erweisen sich unterschiedlich akkurat und ausführlich und es existiert bislang keine einheitlich standardisierte chirurgische Nomenklatur. Somit sind die Informationen zur durchgeführten Chirurgie entsprechend subjektiv gefärbt, und könnten missgedeutet werden. Umso mehr, da die jeweiligen Operationen von verschiedensten Chirurgen mit recht unterschiedlichen Vorkenntnissen sowie verschiedenster Fachqualifikationen an zahlreichen Kliniken, vom Kreiskrankenhaus bis zur Universitätsklinik, durchgeführt wurden. Es ist ein entsprechend vielfältiges Vorgehen mit uneinheitlicher Terminologie zu verzeichnen. Insbesondere die Titulierung der durchgeführten Operation durch den Operateur ließ in manchen Fällen nach Durchsicht des OP-Berichtes Zweifel aufkommen. So wurden vereinzelt Operationen als ‚biopsische Resektion‘ oder ähnlich bezeichnet, ohne im Bericht genau anzugeben, wie genau das Material und wieviel davon gewonnen wurde. Auch fehlte manchmal die Angabe über die Größe des Resttumors, sowie dessen anatomische Lagebeziehung. Gelegentlich fiel auf, dass eine als Resektion titulierte Operation gemäß dem OP-Berichte doch eher einer Biopsieentnahme gleich kam und umgekehrt. Zur Auswertung in dieser Studie wurde die Operations-Bezeichnung des jeweiligen Operateurs oder die offizielle Operations-Bezeichnung aus dem jeweiligen Patientenprotokoll verwendet, um die Authentizität zu wahren, auch wenn

objektiv betrachtet der durchgeführte Eingriff in die jeweils andere Kategorie fallen würde. Diese Differenzen sind bei der Interpretation zu berücksichtigen.

Oftmals lagen auch insuffiziente Angaben zur Vollständigkeit der Tumorentfernung sowohl im OP-Bericht als auch im Histopathologischen Befund vor. Darüberhinaus ist die Definition der R0-Resektion im Studienprotokoll mit der Forderung „ausreichender Sicherheitsabstand“ nur unzureichend festgelegt. Bestanden histopathologisch Zweifel über die Tumorfreiheit des Resektionsrandes, wurde die Resektion als R1 eingestuft (gemäß Protokoll). Lagen im Histologischen Bericht keine entsprechenden Angaben zum Tumorrand vor, und es bestand jedoch eine gesicherte Eingruppierung im Studienprotokoll, wurden diese Angaben verwendet, da diese in der Regel aus Diskussion der jeweiligen Situation durch Experten stammen, und somit weitgehend realistisch erscheinen. Wenn sowohl weder in der Studiendatei noch im histologischen Bericht gesicherte Angaben vorlagen, gingen die entsprechenden Angaben als „nicht eruierbar“ in die Auswertung ein.

Die Überlebensraten der Gesamtgruppe wie auch der jeweiligen Behandlungsgruppe wurden mittels Überlebenskurven nach Kaplan und Meier berechnet und dargestellt. Da das Überleben nicht nur von der initialen Therapie, sondern auch vom Auftreten von Ereignissen und dem Erfolg der ergriffenen ‚Salvage‘-Therapieverfahren abhängig ist wurden für die einzelnen Gruppen neben der Gesamtüberlebenskurve auch das ereignisfreie Überleben dargestellt. Dieses zeigt zusätzlich das vorhandene Potential zur ‚Salvage‘-Therapie nach der Initialtherapie auf. Eine nähere Betrachtung des Überlebens in der jeweiligen Behandlungsgruppe in Kombination mit dem erzielten Resektionsstadium sowie dem Einsatz der Radiotherapie wäre zusätzlich sinnvoll, die kleine Fallzahl ließ dies jedoch nicht zu.

Zur Erfassung der Langzeitfolgen wurden Informationen im Sinne einer Fall-Kontrollstudie mittels Fragebogen erhoben. Die Response war mit einem Rücklauf an Fragebögen von 91%. recht gut. Da die Studienkommission eine Anonymisierung der Daten fordert, konnte diese Befragung leider nur über Dritte (betreuender Arzt), und nicht mit dem Patienten selbst erfolgen. Ein gewisser Informationsverlust ist somit möglich. Durch Einbeziehung von Angaben aus den Studien-Nacherhebungsbögen und Follow-up Arztbriefen wurde jedoch versucht auch hier ein möglichst vollständiges Bild zu erhalten.

6.3 Diskussion eigener Ergebnisse

Gegenstand dieser Studie waren 58 Patienten mit lokalisiertem Rhabdomyosarkom im Bereich Blase/Prostata aus den CWS-Studien der Jahre 1981-1995.

Die Verteilung der Patientengruppe zeigt eine deutliche Knabenwendigkeit mit einem Verhältnis von annähernd sechs Jungen auf ein Mädchen. *Hays et al.* (1995) hingegen hatten in ihrem Bericht über partielle Zystektomie bei Blasen-Rhabdomyosarkom von der IRS eher einen leichten Mädchenüberhang. Dies könnte jedoch an einer unterschiedlichen Gesamtgruppe liegen mit Einbezug der vaginalen Rhabdomyosarkome, welche in der CWS jedoch in der Gruppe ‚Rhabdomyosarkom Nicht Blase/Prostata‘ eingegliedert sind. Darüberhinaus findet sich in meiner Studie eine deutlich höhere Rate an Jungen (8:1) in der Gruppe nach Zystektomie, wohingegen in den anderen beiden Behandlungsgruppen ‚Blasenerhalt‘ und ‚konservativ‘ der Jungenüberhang nur 5:1 beziehungsweise 4:1 beträgt. Es läßt sich hier spekulieren, ob dieser Effekt eine schlechtere Prognose zum Blasenerhalt bei Jungen widerspiegelt, womöglich sekundär zum Ursprung von der Prostata.

Das durchschnittliche Alter ist mit vier Jahren vergleichlich dem Patientengut der IRS und SIOP. Histologisch findet sich bei der überwiegenden Mehrheit ‚wie auch von anderen berichtet (*Shapiro & Strother 1992*)‘, ein embryonales Rhabdomyosarkom.

Obwohl die TumorgroÙe als ein Faktor, dem prognostische Bedeutung zukommt, benannt wurde (*Rodary et al 1991*), ist eine Betrachtung der chirurgischen Therapie im Bezug auf die TumorgroÙe in der Literatur bislang nicht vorzufinden. In unserem Patientengut werden fast die Hälfte der Patienten (47%) vorstellig bei einer TumorgroÙe von 5-10cm. Je ein Viertel der Patienten haben bei Präsentation einen Tumor über 10cm und kleiner als 5cm. Nach Zahlen dieser Erhebung scheint es keinen nennenswerten Zusammenhang zwischen TumorgroÙe und Blasenerhalt zu geben. Sowohl in der Gruppe mit Blasenerhalt wie auch nach Zystektomie haben zwei Drittel der Patienten eine initiale TumorgroÙe über 5cm. Auch in der rein konservativ behandelten Gruppe findet sich bei Diagnosestellung in je der Hälfte ein Tumor von 5-10cm und 3-5cm. Lediglich auffällig ist, daß diese Gruppe keinen Tumor über 10cm enthält, jedoch auch keinen Tumor unter 3cm. Dies läßt vermuten, daß für sehr große wie auch sehr kleine Tumoren eher die Tendenz zur Chirurgie besteht. Allerdings handelt es sich hier um eine sehr kleine Gruppe, weshalb eine Verallgemeinerung nicht gerechtfertigt ist.

Bezüglich der Tumorklassifikation war wie zu erwarten in der Gruppe der zystektomierten Patienten der Ursprung in fast allen Fällen vom Blasenboden oder der Prostata. Lediglich bei zwei Patienten war der Ursprungsort nicht differenzierbar. Interessanterweise nahm jedoch auch in der Gruppe mit Blasenerhalt in etwas mehr als zwei Dritteln (70%) der Tumor Ausgang vom Blasenboden oder der Prostata (je etwa zu einem Drittel). In den verbleibenden Fällen war der Tumor im Bereich des Blasendaches oder vorderer Blasenwand. Diese Daten zeigen, daß auch bei Befall des Blasenbodens durchaus eine gute Chance zum Blasenerhalt besteht. Rein konservativ behandelte Patienten beherbergten überwiegend Tumore ausgehend vom Blasenboden und der Prostata, mit nur in einem Fall nicht differenzierbarem Ursprung. Sämtliche Patienten mit Tumorausprung im Blasendach erhielten eine Tumoresektion mit Blasenerhalt.

Überraschend zeigte sich keine tendenzielle Verbesserung des Blasenerhalts über den Verlauf der drei Studienepochen. Im Gegenteil, die jüngste Studienperiode (CWS-91) hatte mit 42% die höchste Zystektomie-Rate, während in der CWS-86 mit 24% zunächst eine Verbesserung gegenüber der Vorlaufzeit (CWS-81) mit Zystektomie in 30% zu verzeichnen war. Die Ursache hierfür ist aus dem Datenmaterial nicht ersichtlich. Über alle Studienzeiträume blieb die Anzahl an konservativ therapierten Patienten hingegen konstant.

Das Behandlungsregime der CWS-Studien sah eine initiale Chemotherapie vor für alle Fälle, in welchen primär eine vollständige Tumoresektion ohne Verstümmelung nicht möglich war. In der Regel sollte eine Bestrahlung vor Sekundäresektion erfolgen, wobei in Fällen mit gutem

Ansprechen auf die Chemotherapie sowie bei resezierbaren Tumoren mit Blasenerhalt eine R0-Resektion zu erwägen war ohne vorherige Strahlentherapie. Insgesamt wurde bei 30 der 58 Patienten (52%) eine Radiatio durchgeführt. Unter den Patienten mit chirurgischer Tumorresektion betrug die Bestrahlungsrate 48% (23/48), wobei diese in nur neun Fällen vor der Tumorresektion erfolgte, mit zusätzlich postoperativer Aufsättigung in drei Fällen. Zehn Patienten wurden nach primärer Tumorresektion bestrahlt, wovon vier danach eine Sekundärresektion unterliefen. Die präoperative Bestrahlungsrate ist somit etwas niedriger als berichtete Zahlen aus der IRS und SIOP.

Die primäre Resektionsrate liegt bei 33% (n=19) und in über drei Viertel der Fälle wurde keine R0-Resektion erzielt. Es stellt sich somit die Frage, ob die Primärresektion hier die richtige Entscheidung war. In 11 Fällen wurde lediglich eine R2-Resektion erzielt, die in einem Fall sogar zur Zystektomie führte. Darüberhinaus kommt dazu, daß in einigen Fällen wie schon zuvor erwähnt die Operationstitulierung als ‚Resektion‘ in Zweifel zu stellen ist. Sechs der sogenannten Primärresektionen erfolgten endoskopisch, wobei in einem Falle damit eine R1-Resektion erzielt worden sein soll, in allen verbleibenden Fällen jedoch makroskopisch Tumorreste verblieben. Von 13 Fällen mit primär inkompletter blasenerhaltender Tumorresektion (R1/R2-Resektion) kam es im Verlauf in sechs Fällen zu einem Rezidiv mit Todesfolge. Die einzigen vier Fälle mit erfolgreicher primärer R0-Resektion hatten alle einen Tumor ausgehend vom Blasendach oder vorderer Blasenwand.

Bei 29 Patienten wurde eine Sekundärresektion durchgeführt. Diese führte bei der Hälfte (n=15) auch zur R0-Resektion, jedoch in acht Fällen zum Preis der Zystektomie. In den übrigen Fällen konnte bei allen außer einem der Tumor makroskopisch komplett entfernt werden (R1-Resektion), wobei auch hierzu in acht Fällen die Zystektomie erfolgte. Im verbleibenden Fall mit makroskopischem Tumorrest war sowohl primär als auch sekundär eine endoskopische Resektion durchgeführt worden, was gegen die Prinzipien der Tumorchirurgie verstößt.

Die Gesamtüberlebensrate aller Patienten mit lokalisiertem Rhabdomyosarkom der Blase/Prostata ist nach 5 Jahren mit 83% vergleichbar mit anderen Ergebnissen aus der Literatur. Jedoch zeigt sich ein weiterer Abfall der Überlebensrate nach 10 Jahren auf 78%. Nach Betrachtung der einzelnen Behandlungsgruppen zeigt sich der späte Verlust einzig in der Gruppe mit Blasenerhalt mit einem Abfall der 5-Jahresüberlebensrate von 93% auf 86% nach 10 Jahren. Das ereignisfreie Überleben in dieser Gruppe liegt nach 5 und 10 Jahren bei 80%, d.h. es kommt in 13% der Fälle zu Rezidiven und/oder Metastasen, die in 6% der Fälle durch Rezidiv-Therapie eine zweite Chance besitzen, jedoch bei den verbleibenden 7% noch zu späten Todesfällen führen (durchschnittlicher Todeszeitpunkt 49 Monate nach Erstdiagnose). Es bleibt mit Spannung zu erwarten, ob von anderen Studien ähnliche Langzeitergebnisse berichtet werden.

Nach Zystektomie zeigt sich die 5-Jahres-Überlebensrate mit 67% unverändert zur 10-Jahresüberlebensrate mit jeweiligem ereignisfreiem Überleben von nur 50%. Dies ist ein unerwartet schlechtes Ergebnis. Nach Betrachtung der Einzelfälle läßt sich jedoch zeigen, daß ein Teil dieser Zystektomien sehr spät erfolgt, bis zu 4 Jahren nach Diagnosestellung in einem Fall. Ein Teil dieser Operationen ist wohl eher als letzter Rettungsversuch bei sonst inoperablem Tumor anzusehen. In einem Falle erschien die Indikation zur späten Zystektomie durchaus fragwürdig mit über Monate hinweg unveränderter radiologischer Tumordarstellung fraglicher Tumorreste sowie negativer Biopsie.

Sämtliche Ereignisse traten innerhalb der ersten vier Jahre nach Diagnosestellung auf. Nach Zystektomien kam es in der Hälfte aller Patienten zu einem Ereignis, während hierbei Metastasen mit oder ohne Lokalrezidiv überwiegen. Nur in einem Fall lag ein isoliertes Lokalrezidiv vor. Nach Blasenerhalt hingegen kam es überwiegend nur zum Lokalrezidiv. Lediglich ein Patient entwickelte Metastasen. Die Ereignisrate nach Blasenerhalt liegt mit 20% weit unter der nach Zystektomie. Es stellt sich für die Zukunft die Frage, ob es möglich ist, eine bessere Selektion zu treffen, welcher Patient tatsächlich von einer Zystektomie in Bezug auf Überleben profitieren kann, um eventuell zukünftige Zystektomien, die den Gesamtverlauf nicht positiv beeinflussen, zu vermeiden. Nach den Ergebnissen dieser Studie war die Zystektomie zum geplanten

Zeitpunkt des Sekundäreingriffes erfolgreicher als zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführte Zystektomien.

Bezüglich der Langzeitprobleme ist anzumerken, daß nur fünf der 18 Patienten zum Zeitpunkt der Zystektomie mit einem kontinenten Stoma versorgt wurden. Ein Patient erhielt zu einem späteren Zeitpunkt eine Operation zur Konversion von inkontinentem in ein kontinentes Stoma. Alle übrigen verblieben in der Nachbeobachtungszeit mit inkontinenter Harnableitung. Hier könnte die Lebensqualität durch Anlage eines kontinenten Stomas zum Zeitpunkt der Zystektomie durchaus verbessert werden. Weitere Probleme im Bereich des Harntraktes nach Zystektomie fanden sich bei sechs Patienten: zwei erlitten rezidivierende Harnwegsinfekte und zwei entwickelten Harnsteine, eine für die Ersatzblase typische Komplikation. Bei einem Patient kam es zur Dilatation des oberen Harntraktes und ein weiterer Patient berichtete über Probleme mit der Stomie.

Nach Blasenerhalt fanden sich bei 11 der 30 Patienten Probleme im Bereich des Harntraktes, welche sich alle nur als relativ geringgradig oder vorübergehend erwiesen. Lediglich ein Patient benötigte vorübergehend eine Vesikostomie. Es verblieben alle mit einer funktionell intakten Blase. Im Zeitraum der Nachbeobachtung war bei keinem weiteren Patientn eine Blasenaugmentation durchgeführt worden. Dies ist ein besseres Ergebnis wie von der IRS berichtet (*Hays et al. 1995*) und könnte eventuell an der relativ geringeren Strahlenbelastung liegen.

6.4 Schlußfolgerung

In den Jahren von 1970 bis 1995 hat sich die Heilungsrate von 25% auf 65% verbessert. Mit höherer Überlebensrate ist das Behandlungsziel über das reine Überleben hinaus der Erhalt einer intakten funktionalen Blase.

Noch immer stehen viele Fragen zum Einsatz der Chirurgie im Rahmen des multimodalen Konzeptes zur Therapie des Rhabdomyosarkomes der Blase und Prostata im Kindesalter offen. Zeitpunkt und Radikalität der Chirurgie spielen eine Rolle in der Prognose für das Outcome. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß in 69% aller Kinder, die in der BRD im Rahmen der CWS-Studien von 1981-1995 behandelt wurden, die Blase erhalten werden konnte bei einer Bestrahlungsrate von 52% und einer Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 83%. Eine nähere Betrachtung der Patienten nach Zystektomie zeigt durchaus ein Potential zur Verbesserung des Blasenerhaltes ohne weitere Lebenseinbuße. Verzögerte Zystektomien als sogenannte letzte Rettung erwiesen sich nur selten lebenserhaltend. Gleichzeitig zeigt der Blasenerhalt bei Primär-Operation, abgesehen vom Ursprung im Blasendach, wenig Erfolg, während Tumore mit Ursprung im Blasendach eine gute primäre R0-Chance besitzten. Auch hier ist eine bessere Selektion des chirurgischen Einsatzes zu fordern.

Es findet sich ein Auftreten von Rezidiven nach Blasenerhalt von 13% mit Abfall der Überlebensrate nach 10 Jahren von 93% auf 86%. Die Mehrzahl dieser Rezidive entstanden nach primärer blasenerhaltender Operation.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Forderung eines primär konservativen Therapieansatzes. Durch eine bessere Selektion des chirurgischen Einsatzes sollte Morbidität resultierend aus unnötigen intraläsionalen oder marginalen Resektionen vermieden werden. Die Wahl der chirurgischen Maßnahme erfordert ein hohes Maß an Erfahrung. Diese könnte durch Zentralisierung in wenigen spezialisierten chirurgischen Zentren mit Erfahrung in der Kinderurologie verbessert werden.

Um eine Verbesserung der Dokumentation und Auswertung der chirurgischen Maßnahmen beim Rhabdomyosarkom der Blase und Prostata zu erreichen sind chirurgiegerechte Dokumentationsbögen zu fordern, die Biopsie, Definitivoperation und resultierende Blasenfunktion systematisch und standardisiert erfassen.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Lebensqualität zu erhalten ohne die Chance auf Überleben zu kompromittieren ist ein Hauptziel in der Krebstherapie. Dies ist eine große Herausforderung für das Rhabdomyosarkom im Blasen-Prostata-Bereich im Kindesalter. Etwa 0.5-0.7 Fälle pro einer Million Kinder unter 15 Jahren erkranken an einem Rhabdomyosarkom, zwölf Prozent davon entstehen im Bereich der Blase und Prostata. Zur Therapieoptimierung werden in Deutschland alle Patienten in einem zentralen Studienregister der Cooperativen Weichteilsarkomstudie (CWS) erfaßt.

Ziel dieser Arbeit war es, den Stand der deutschen Chirurgie in der Behandlung des Rhabdomyosarkomes im Bereich Blase/Prostata im Kindesalter zu erheben, das Überleben in Abhängigkeit des chirurgischen Vorgehens zu ermitteln sowie Langzeitauswirkungen der Therapie zu erfassen.

Die Patienten wurden aus dem Datenpool der CWS von 1981 bis 1995 rekrutiert, wobei es sich um Patienten im Alter von 0-18 Jahren handelte.

Im ersten Teil der Arbeit wurde das Datenmaterial retrospektiv aus den Studienakten und der Studiendatei erhoben und jeweils fehlende Daten einzeln nachgefordert, um eine möglichst umfassende Erhebung zu gewähren.

Zunächst wurden die verschiedenen Risikofaktoren, welche das Überleben beeinflussen, aufgearbeitet. Das Patientengut wurde dann in Abhängigkeit des chirurgischen Vorgehens in drei Behandlungsgruppen unterteilt (rein konservatives Vorgehen, Blasenerhalt und Zystektomie) und deren Verteilung bezüglich der Risikofaktoren dargestellt. Daraufhin wurde das Gesamt- und ereignisfreie Überleben berechnet und in Abhängigkeit des chirurgischen Vorgehens betrachtet. Diese Ergebnisse wurden im Anschluß mittels Einzelfallbesprechungen näher beleuchtet.

Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie wurden im zweiten Teil dieser Arbeit Langzeitauswirkungen der Therapie mit Hilfe eines offenen Patientenfragebogens ermittelt.

Insgesamt konnten 58 Patienten in die Auswertung aufgenommen werden, welche sich zu etwa gleichen Teilen aus den einzelnen Studienlaufzeiten der CWS-81, CWS-86 und CWS-91 rekrutierten. Die Mehrzahl der Patienten war männlich mit einem Anteil von 85% (49/58). Die Altersbreite erstreckte sich von 10 Monaten bis 18 Jahre, wobei die Mehrzahl der Patienten im unteren Altersbereich zwischen 1-3 Jahren liegt, mit einem Altersmedian von 2 Jahren. Histologisch lag bei 55 Patienten ein embryonales Rhabdomyosarkom vor, nur zwei hatten ein alveoläres und in einem Falle war das Gewebe nicht näher differenzierbar. Die Tumorgöße bei Diagnose war bei fast der Hälfte aller Patienten (n=27) zwischen 5-10 cm, 20 Patienten hatten einen Tumor von weniger als 5 cm, wobei in nur fünf Fällen der Tumor kleiner als 3cm war. In zehn Fällen fand sich eine Tumormasse von über 10cm.

Insofern eine Responsebestimmung erfolgen konnte (primär nicht entfernte Tumormasse und ausreichende Bildgebung) zeigte das Rhabdomyosarkom im Bereich der Blase/Prostata trotz überwiegend embryonaler Histologie nur eine moderate Response. Nur bei zwei Patienten fand sich eine komplette Response, etwa ein Drittel zeigte ein gutes Ansprechen auf die Therapie, 14 Patienten hatten eine schlechte Response und bei vier Patienten zeigte der Tumor kein wesentliches Ansprechen auf die konservative Therapie, wobei in weiteren vier Fällen die Daten zur Responsebestimmung nicht vorlagen.

Da nach Aufteilung in Gruppen nach operativem Management die Fallzahl zu gering war konnte eine statistische Auswertung bezüglich Unterschiede in den Risikofaktoren nicht erfolgen. In graphischer Darstellung zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Geschlecht, Alter und Histologie. In Bezug auf die Tumorgöße fand sich in der Gruppe mit blasenerhaltender Operation erwartungsgemäß ein relativ höherer Anteil mit Tumoren unter 3cm Größe, jedoch überraschenderweise auch ein größerer Anteil an Tumoren über 10cm Ausdehnung.

Trotz multimodalem Therapiekonzept erfolgte bei annähernd der Hälfte der Patienten (n=26) eine Primärresektion, wobei in zwei Fällen primär eine Zystektomie durchgeführt wurde, während in den restlichen 24 Fällen eine blasenerhaltende Operation erfolgte. Bei sieben dieser Patienten konnte jedoch bei einer darauffolgenden Sekundäroperation die Blase nicht mehr erhalten werden, so daß am Ende nur bei 17 der 24 primär blasenerhaltend operierten Patienten dies auch dauerhaft war. Sekundär wurden 16 Zystektomien durchgeführt und 13 blasenerhaltende Operationen.

Von den 26 Primäreingriffen konnte nur in vier Fällen ein Stadium I erreicht werden. Bei weiteren vier Fällen war nach makroskopisch kompletter Entfernung der Resektionsrand tumorinfiltriert (Stad II) und bei 11 Operationen konnte der Tumor auch makroskopisch nicht komplett entfernt werden (Stadium III).

Die Sekundäroperation führte in 15 Fällen zu einer R0-Resektion. 13 weitere Sekundäroperationen führten zur makroskopisch kompletten Tumorentfernung, wobei in drei Fällen die Tumorfreiheit des Resektionsrandes unklar blieb, in den übrigen zehn Fällen der Tumor eindeutig den Resektionsrand infiltrierte. In einem Falle verblieben auch bei der Sekundäroperation weitere Tumorreste in situ.

Insgesamt wurden letztendlich 18 Patienten Zystektomiert wohingegen 30 Patienten blasenerhaltend operiert werden konnten. 10 Patienten erhielten ausschließlich konservative Therapie.

Unter den blasenerhaltend operierten Tumoren war der Tumorursprung zu je etwa einem Drittel vom Blasendach, Blasenboden und der Prostata. In der Gruppe der Zystektomien ging der Tumor in der Hälfte (n=11) vom Blasenboden aus. Sieben Tumore hatten ihren Ursprung von der Prostata und in zwei Fällen war der Ursprung des Tumors nicht differenzierbar. Sämtliche Tumoren mit Ursprung im Blasendachbereich (ca. 15%) konnten blasenerhaltend reseziert werden.

Bezüglich des Überlebens hatte die Gruppe mit Blasenerhalt mit einer absoluten 5-Jahres-Überlebensrate von 93% und einer ereignisfreien 5-Jahres-Überlebensrate von 80% die besten Ergebnisse, gefolgt von der konservativ behandelten Gruppe mit absoluten und ereignisfreiem 5-Jahresüberleben von ebenfalls 80%. Nach Zystektomie ergab sich nur eine absolute 5-Jahresüberlebensrate von 67%, wobei nur 50% fünf Jahre ereignisfrei überlebten. Es wurde somit trotz radikaler chirurgischer Therapie ein relativ schlechtes Ergebnis erzielt. Nach Betrachtung der Einzelfälle zeigte sich, daß die Zystektomie, die in vielen Fällen eher spät und wohl auch im Sinne einer ultima ratio durchgeführt wurde, oftmals das Leben des betroffenen Patienten dann auch nicht mehr erhalten konnte. Es kam in der Gruppe der zystektomierten Patienten relativ häufiger zu Ereignissen (6 von 18) mit überwiegend metastatischen Geschehen, nur in einem Falle kam es ausschließlich zum Lokalrezidiv. Wohingegen nur sechs von 30 Patienten mit Blasenerhalt ein Ereignis hatten und nur in einem dieser Fälle Metastasen auftraten. Jedoch kam es hier eher noch zu späteren Todesfällen mit einem Abfall der Absoluten Überlebensrate nach 10 Jahren auf 86%. Nach konservativer Therapie kam es bei einem von 10 Patienten zum Lokalrezidiv, bei einem weiteren Patienten lag eine Tumorprogression vor.

Bei Erfassung der Langzeitprobleme gaben drei der zehn konservativ behandelten Patienten Probleme im Bereich des Harntraktes an, wobei in einem Falle nur geringe Kontinenzprobleme vorlagen, in den beiden anderen jedoch weiterreichende Probleme einer Strahlenblase auftraten, was in einem Falle zu Folgeoperationen mit letztendlich kontinenter Harnableitung nach Blasenaugmentation führte.

11 der 30 Patienten mit blasenerhaltender Tumorsektion gaben Beschwerden im Bereich des Harntraktes an, welche jedoch bei fast allen von geringerer Problematik waren, im Sinne von milden Kontinenzproblemen, Blasenentleerungsstörungen, Pollakisurie und Hämaturie. Lediglich ein Patient benötigte weitere Operationen zur vorrübergehenden äußeren Harnableitung, welche jedoch nach fünf Jahren ohne weitere Konsequenz zurückverlagert werden konnte. Vier Patienten in der Gruppe mit Blasenerhalt verstarben an einem Tumorrezidiv, hatten bis dato jedoch keine Harntraktsymptomatik. Die übrigen 15 Patienten blieben beschwerdefrei.

Nach Zystektomie hatten sechs Patienten ein kontinentes Stoma, 12 Patienten eine inkontinente Form der Harnableitung. Bei sieben Patienten kam es zu eher charakteristischen, Pouch- oder Stoma bedingten Komplikationen, welche in vier Fällen Folgeoperationen nach sich zogen. Sechs der Patienten mit inkontinenter Harnableitung verstarben innerhalb der ersten drei Jahre nach Erstdiagnose.

Abschließend zeigt sich das Rhabdomyosarkom im Bereich Blase/Prostata als Region mit geringer R0-Chance, umso mehr bei Primärresektion. Dennoch ergibt sich eine akzeptable Prognose auch nach mikroskopischen Tumorresten bei Therapieintensivierung. Es zeigte sich auch, dass nach kompletter oder guter Chemotherapieresponse eine Tumorresektion nicht zwingend ist.

Die 5-Jahres Überlebensrate nach blasenerhaltender Operation ist exzellent (93%), jedoch kommt es in einer nicht unerheblichen Anzahl zu Rezidiven, die zu späteren Todesfällen führen und somit die Langzeitüberlebensrate nach 10 Jahren auf nur noch 86% reduziert. Hier stellt sich für die Zukunft die Frage, ob dieser Verlust durch eine Optimierung der Lokaltherapie, unter anderem mit dem Einsatz neuerer Therapieverfahren reduziert werden kann.

Die Zystektomie als lebenserhaltende Maßnahme bedarf einer kritischen Selektion, um unnötige Zystektomien zu verringern.

Zur chirurgischen Therapieoptimierung ist primär die Grundlage einer besseren, chirurgiegerechten Dokumentation zur Auswertung chirurgischer Maßnahmen zu fordern. Die Selektion und Durchführung der optimalen chirurgischen Therapie erfordert sehr viel Erfahrung und sollte entsprechend in wenigen spezialisierten Kliniken zentralisiert werden.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Anderson JE (1983)
Grant's Atlas of Anatomy
Baltimore, London; Williams & Wilkins, 8th edition, 3-10/11
2. Andrassy RJ (1997)
Rhabdomyosarcoma.
Seminars in Pediatric Surgery 6 (1):17-23
3. Audry G, Oberlin O et al. (1997)
Is it possible to cure bladder/prostate rhabdomyosarcomas (RMS) with urinary conservative surgery? The experience of the international society of pediatric oncology.
In: Book of Abstracts: 3rd International Congress on Soft Tissue Sarcoma in Children and Adolescents: p.22
4. Blakely ML, Lobe TE et al. (1999)
Does debulking improve survival rate in advanced-stage retroperitoneal embryonal rhabdomyosarcoma?
Journal of Pediatric Surgery 34 (5):736-41; discussion 741-2
5. Bowers D (1997)
Statistics further from scratch: for health care professionals
Chichester, New York; Wiley
6. Carli M, Passerini G, Perilingo G et al (1990)
Is conservative treatment effective in the management of bladder, prostate and vagina rhabdomyosarcomas? Preliminary results of Italian cooperative group
Medical Pediatric Oncology, SIOP XXII meeting
7. Crist W, Gehan EA, Ragab AH et al. (1995)
The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study
Journal of Clinical Oncology 13: 610-630
8. Corpron CA, Andrassy RJ (1996)
Surgical management of rhabdomyosarcoma in children
Current Opinions in Pediatrics 8 (3):283-6
9. Dagher R, Helman L (1999)
Rhabdomyosarcoma: An Overview
The Oncologist 4 (1): 34-44
10. Dunn M, Roberts JBM, Smith PJB et al. (1979)
The long-term results of ileal conduit urinary diversion in children
British Journal of Urology 51: 458-461
11. Elder DD, Moisey CU, Rees RWM (1979)
A long-term follow-up of the colonic conduit operation in children
British Journal of Urology 55: 629-631
12. El-Mahdi AM, Marks R, Thornton WN et al. (1974)
Sequelae of pelvic irradiation in infancy
Radiology 110: 665-666
13. Flamant F, Rodary C (1998)
Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcomas in childhood and adolescence. Results of the second study of the International Society of Paediatric Oncology: MMT84.
European Journal of Cancer 34 (7):1050-62

14. Fisch M, Bürger R, Barthels U et al. (1995)
Surgery in rhabdomyosarcoma of the bladder, prostate and vagina
World Journal of Urology 13:213-18
15. Ghavimi F, Herr H, Jereb B (1984)
Treatment of Genitourinary Rhabdomyosarcoma in children
The Journal of Urology 132: 313-319
16. Golomb J, Klutke CG, Raz S et al. (1989)
Complications of bladder substitution and continent urinary diversion
Urology 34: 329-338
17. Grosfeld JL, Smith JP, Clatworthy HW (1972)
Pelvic Rhabdomyosarkoma in infants and children
Journal of Urology 107: 673
18. Hays DM, Raney RB, Lawrence W et al. (1982)
Bladder and prostatic tumours in the IRS: Results of therapy.
Cancer 50: 1472-1482
19. Hays DM, Raney RB et al. (1990)
Secondary surgical procedures to evaluate primary tumor status in patients with chemotherapy-responsive stage III and IV sarcomas: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.
Journal of Pediatric Surgery 25 (10):1100-5
20. Hays DM, Lawrence W, Crist WM et al. (1990)
Partial Cystectomy in the Management of Rhabdomyosarcoma of the bladder: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study
Journal of Pediatric Surgery 25 (7): 719-723
21. Hays D, Raney R, Ragab A et al. (1992)
Retention of functional bladders among patients with vesical/prostatic sarcomas in the intergroup rhabdomyosarcoma studies (IRS 1972-1990)
SIOP XXIII Meeting – Abstracts: 423
22. Hays DM (1993)
Bladder/Prostate Rhabdomyosarcoma: Results of the Multi-Institutional Trials of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study
Seminars in Surgical Oncology 9:520-523
23. Hays DM, Raney RB, Wharam MD et al. (1995)
Children with vesical rhabdomyosarcoma (RMS) treated by partial cystectomy with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, with or without radiotherapy
Journal of Pediatric Hematology/Oncology 17 (1): 46-52
24. Heyn R, Haerberlen V, Newton WA et al. (1993)
Second malignant neoplasms in children treated for rhabdomyosarcoma
Journal of Clinical Oncology: 11: 262-270
25. Hill JT, Ransley PG (1983)
The colonic conduit: a better method of urinary diversion?
British Journal of Urology 55: 629-631
26. Husmann DA, McLorie GA, Churchill BM (1989)
Nonrefluxing colonic conduits: a long-term life-table analysis
Journal of Urology 142: 1201-1203
27. Jaffe N, Filler RM, Farber S et al. (1973)
Rhabdomyosarkoma in children. Improved outlook with a multidisciplinary approach
American Journal of Surgery 125: 482

28. Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J (1996)
Jahresbericht 1995 des Deutschen Kinderkrebsregisters
GPO, Mainz, Institut für med. Statistik u. Dokumentation
29. Kaplan EL, Meier R (1958)
Nonparametric estimation from incomplete observations
Journal of the American Statistics Association 53: 457-581
30. Koscielniak E, Jürgens H, Winkler K et al. (1992)
Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Childhood and Adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study
Cancer; Nov. 15, 70 (10): 2557-66
31. Koscielniak E, Harms D, Henze G et al. (1999)
Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: A final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86
Journal of Clinical Oncology 17 (12): 3706-19
32. LaQuaglia MP, Ghavimi F, Herr H (1990)
Prognostic Factors in Bladder and Bladder-Prostate Rhabdomyosarcoma
Journal of Pediatric Surgery 25 (10): 1066-1072
33. Lobe TE, Wiener E, Andrassy RJ (1996)
The argument for conservative, delayed surgery in the management of prostatic rhabdomyosarcoma
Journal of Pediatric Surgery 31: 1084-1087
34. Loughlin KR, Retik AB, Weinstein HJ (1989)
Genitourinary rhabdomyosarcoma in children
Cancer 63: 1600-1606
35. Mackenzie AR, Whitmore WF, Melamed MR (1968)
Myosarcomas of the bladder and prostate.
Cancer 22: 833-844
36. Mansson A, Johnson G, Mansson W (1988)
Quality of life after cystectomy: comparison between patients with conduit and those with continent caecal reservoir urinary diversion
British Journal of Urology 62: 240-245
37. Michalkeiwicz et al. (1997)
Complications of pelvic exenteration in children who have genitourinary rhabdomyosarcoma
Journal of Pediatric Surgery 32: 1277-1282
38. Nag S, Fernandes PS, Martinez-Monge R et al. (1999)
Use of brachytherapy to preserve function in children with soft-tissue sarcomas
Oncology 13: 361-370
39. Oberlin O, Rodary C, Torbey PH et al. (1994?)
Effectiveness of the SIOP conservative approach for the treatment of localized rhabdomyosarcomas (RMS)
Abstracts – SIOP XXVI Meeting
40. O'Donnell B, Koff SA (1997)
Rhabdomyosarcoma
In: Pediatric Urology
Oxford, Boston, Butterworth-Heinemann, pp 746-750
41. Orr JD, Shand JEG, Waters DAK et al. (1981)
Ileal conduit urinary diversion in children: an assessment of the long-term results
British Journal of Urology 53: 424-427

42. Ortega JA (1979)
A therapeutic approach to childhood pelvic rhabdomyosarcoma without pelvic exenteration
The Journal of Pediatrics 94 (2): 205-209
43. Pappo AS (1996)
Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas in children.
Current Opinion in Oncology 8 (4):311-6
44. Pinkerton R, Sommelet D, Brunat-Mentigny M et al(1998)
Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de rhabdomyosarcome et autres tumeurs mésenchymateuses malignes de l'enfant
Bulletin of Cancer 85 (12):1015-42
45. Pitts WR, Muecke EC (1979)
A 20-year experience with ileal conduits: the fate of the kidneys
Journal of Urology 122: 154-157
46. Pratt CB, Hustu HO, Fleming ID et al. (1972)
Coordinated treatment of childhood rhabdomyosarcoma with surgery, radiotherapy and combination chemotherapy
Cancer Research 32: 606
47. Raney RB, Gehan EA, Hays DM et al. (1990)
Primary Chemotherapy with or without radiation therapy and/or surgery for children with localized sarcoma of the bladder, prostate, vagina, uterus and cervix: A comparison of the results in Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II
Cancer 66: 2072
48. Raney B Jr, Heyn R, Hays DM et al (1993)
Sequelae of treatment in 109 patients followed for 5 to 15 years after diagnosis of sarcoma of the bladder and prostate. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee
Cancer 71 (7): 2387-94
49. Rivard G, Ortega J, Hittle R et al. (1975)
Intensive Chemotherapy as primary treatment for rhabdomyosarcoma of the pelvis
Cancer 36: 1593-1597
50. Rodary C, Gehan E, Flamant F (1991)
Prognostic Factors in 951 Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma in Children: A Report from the International Rhabdomyosarcoma Workshop
Medical and Pediatric Oncology 19: 89-95
51. Shapiro SR, Lebowitz R, Colodny AH (1975)
Fate of 90 children with ileal conduit urinary diversion a decade later: analysis of complications, pyelography, renal function and bacteriology
Journal of Urology 114: 289-295
52. Shapiro E, Strother D (1992)
Pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma
Journal of Urology 148: 1761-68
53. Studienprotokoll der kooperativen Weichteilsarkomstudie CWS-81 der GPOH
Stand 25.08.81
unveröffentlichtes Skript
54. Studienprotokoll der kooperativen Weichteilsarkomstudie CWS-86 der GPOH
Stand 15.06.1986
unveröffentlichtes Skript
55. Studienprotokoll der kooperativen Weichteilsarkomstudie CWS-91 der GPOH
Stand 02.05.1991
unveröffentlichtes Skript

56. Studienprotokoll der kooperativen Weichteilsarkomstudie CWS-96 der GPOH
Stand 19.10.1996
unveröffentlichtes Skript
57. Thomas SA (2000)
How to write health science papers, dissertations and thesis
New York; Churchill Livingstone
58. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD et al. (1987)
Bone Sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children
New England Journal of Medicine 317: 588-593
59. Vorburger SA, Hunt KK (2002)
Experimental Approaches
In: Pollock RE: American Cancer Society. Atlas of Clinical Oncology. Soft Tissue Sarcomas.
Hamilton, London, BC Decker Inc (pp 375-389)
60. Voute PA, Vos A, Kraker J de, Behrendt H (1981)
Rhabdomyosarcomas: chemotherapy and limited supplementary treatment to avoid mutilation
NCI Monography 56: 121
61. Waever RG, Card RY, Rueb RL (1961)
Polypoid rhabdomyosarcoma of the bladder.
Journal of Urology 85: 297-300
62. Wespes E, Stone AR, King LR (1986)
Ileocaecocystoplasty in urinary tract reconstruction in children
British Journal of Urology 58: 266-272
63. Wexler LH, Helman LJ (1994)
Pediatric soft tissue sarcomas
CA Cancer J Clin 44: 211-247

Anhang 1: Internationale Klassifikation der Rhabdomyosarkome in 7 Kategorien nach Primärsitz
in Übereinstimmung zu SIOP, IRS und ICG (1987 Europäische Multi-Center Analyse
Koscielniak E, Rodary C et al. 1992, Pinkerton, Sommelet et al. 1998)

Gruppe	Häufigkeit (nach den großen internationalen Studien)	Enthält
1. Orbita (ORB)	7-11,9%	Orbita
2. Kopf/Hals nicht parameningeal (KH_NPM, NPM)	6-16,2%	Wangen, Lippen, Kopfweichteilgewebe
3. Kopf/Hals parameningeal (KH-PM, PM)	18-22,2%	Nasennebenhöhlen, Epipharynx, Mittelohr, Fossa infratemporalis, Fossa pterygopalatina, Orbita mit knöcherner Arrosion
4. Urogenital Blase/Prostata (UG-BP, BP)	8-12,3%	Blase, Prostata
5. Urogenital nicht Blase/Prostata (UG-NBP, NBP)	12-13,4%	Paratestikuläre Tumoren, Vagina, Uterus
6. Extremitäten (EXTR)	9-25%	Untere Extremität bis Leistenband, Gesäßmuskulatur, obere Extremität, Schultergürtelmuskulatur
7. Andere (AND)	15-23%	Kleines Becken, Abdomen, Retroperitoneum, Stamm, Thorax

Anhang 2: TNM-Klassifikation

TNM – Klinische Klassifikation (prächirurgisch)	
T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor auf Ausgangsorgan oder –gewebe beschränkt
T1a	Tumorgröße 5cm oder weniger
T1b	Tumorgröße größer als 5cm
T2	Tumor infiltrierte benachbarte Organe oder Gewebe und/oder Tumor mit begleitenden
T2a	Tumorgröße 5cm oder weniger
T2b	Tumorgröße größer als 5cm
N – Regionale Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

pTNM – Pathologische Klassifikation (postchirurgisch)	
pT – Primärtumor	
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor
pT1	Tumor auf Ausgangsorgan oder –gewebe beschränkt. Exzision komplett. Ränder histologisch tumorfrei
pT2	Tumor mit Invasion jenseits des Ausgangsorgans oder –gewebes. Exzision komplett. Ränder histologisch tumorfrei
pT3	Tumor mit Invasion jenseits des Ausgangsorgans oder –gewebes. Exzision inkomplett.
PT3a	Mikroskopischer Residualtumor
pT3b	Makroskopischer Residualtumor
pT3X	Bei chirurgischer Exploration nicht resezierbarer Tumor
pN – Regionale Lymphknoten	
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
pN1a	Regionäre Lymphknotenmetastasen vollständig reseziert
pN1b	Regionäre Lymphknotenmetastasen unvollständig reseziert

Anhang 3: Risikogruppen A – C der CWS – 91

Gruppe	Klassifikationskriterien
A	Stadium I –Tumoren außer Lokalisationen EXTR und PM
B	Stadium I-Tumoren in den Lokalisationen EXTR und PM Stadium II-Tumoren aller Lokalisationen Stadium III-Tumoren in den Lokalisationen ORB und NBP
C	Stadium III-Tumoren außer Lokalisationen ORB und NBP

Anhang 4: Dokumentationsbogen zur Datenerhebung

<u>Pat.Nr.:</u>					
<u>ED:</u>	Datum:	Klinik:			
<u>Primär-TU:</u>	Lokalisation:				
	Größe:	TU-Volumen:			
	Beschränkung auf Ursprungsorgan:	N	J		
<u>LK (Klinisch):</u>	N	J	Lokalisation:		
<u>Metastasen:</u>	N	J	Lokalisation:		
<u>Erstdiagnostik:</u>					
<u>Primär-OP:</u>	Datum:	Klinik:			
	Biopsie	N	J		
	Resektion	N	J	organerhaltend	N J
	Radikalität:	makro- u mikroskopisch vollst. Entfernt			
		mikroskop. Rest, makroskop. Entfernt			
		inkomplette Resektion mit makroskop. TU-Resten			
	LK-OP	N	J	Biopsie	
		Exstirpation			
	OP-Bericht:				
	Histologie:				
<u>Chemo:</u>	Beginn	Ende			
	Anz. Blöcke:				
	Lokal	N	J	Datum:	
<u>Radiatio:</u>	N	J	im 2.Zyklus	Datum:	GY:
			im 3.Zyklus	Datum:	GY
	Lokalisation				
<u>Response:</u>	9.Woche	CR	REM>2/3	REM >1/2-<2/3	NR
	16.Woche	CR	REM>2/3	REM >1/2-<2/3	NR
<u>2.OP:</u>	N	Grund:			
	J	Datum	Klinik		
		PE			
		Resektion ohne Organentfernung			
		Resektion mit Organentfernung			
	LK-Resektion	N	J		
	Metastasen-Resektion	N	J		
	OP-Bericht:				
	Histologie:				
<u>Status vor 2.OP (16.Wo.):</u>	CR	PR (V.a. TU-Reste)	NR		
(z.B. CT)					
<u>Status bei 2.OP:</u>	CR	PR	NR		
(histolog., postchemo)					
<u>Status nach 2.OP:</u>	CR	PR	mikroskop. Rest		
			makroskop. Rest		
<u>Weitere OP:</u>	N	J			
	Zeitpunkt	Operation			
	Grund				
<u>Outcome:</u>					

Anhang 5: Eigener Fragebogen zu Langzeitkomplikationen

Rückantwort bitte senden an:

Olgahospital Stuttgart
Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
CWS-Studie
z.Hd. Michaela Köhler
Postfach 103652
70031 Stuttgart

CWS-Nr.

Patient:

geb.:

1. Bestehen Probleme im Bereich des Urogenitaltraktes? Ja / Nein

Wenn ja, welche?

2. Wurden Folgeoperationen im Bereich des Urogenitaltraktes durchgeführt? Ja / Nein

Wenn ja, Grund?

Datum Eingriff

-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----

Vielen Dank !

11. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Lochbühler herzlich danken für die Überlassung des Themas, die Beratung während des Entstehens und die kritische Durchsicht und Korrektur dieser Arbeit. Besonders dankbar bin ich für die unkomplizierte ‘online’-Unterstützung in der Fertigstellung über die grosse örtliche Distanz zum ‘anderen Ende der Welt’. Weiterer Dank gilt Prof. Dr. Treuner und dem gesamten Team der CWS-Studie für die Unterstützung in der Datenerhebung, der offenen Überlassung der Räumlichkeiten und Akten sowie Computer Hard- und Software, der kritischen Diskussion und Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Betrachtung der Ergebnisse.

Darüberhinaus geht ein grosses Dankeschön auch an alle betreuenden Kliniken und Aerzte, sowie deren Sekretärinnen und Dokumentationsassistent/innen, die bereitwillig das Material zur Datenkomplementierung zur Verfügung gestellt und sich die Mühe gemacht haben, meine Fragebögen auszufüllen und zurückzusenden.

Zum Abschluss möchte ich mich ganz besonders bei allen Freunden und vor allem auch meiner Familie bedanken, die mich während der Entstehung dieser Arbeit so fabelhaft unterstützt und aufgemuntert haben, mir oftmals auch den Rücken freihielten, um all die Zeit zu finden, die die Entstehung dieser Arbeit forderte. Insbesondere möchte ich Alicia, meinem Patenkind, danken für das grosse Verständnis, das sie mir entgegenbrachte, wenn ich Stunden vor meinem Laptop sass, anstatt mit ihr zu spielen – das wird nun besser werden!

11. LEBENS LAUF

<u>Name:</u>	Michaela Luise Köhler
<u>Geburtsdatum:</u>	14.03.1969
<u>Geburtsort:</u>	Bruchsal
<u>Schulbildung:</u>	
1975 – 1979	Grundschule Hambrücken
1979 – 1988	Privatgymnasium St. Paulusheim Bruchsal
<u>Ausbildung:</u>	
1988 – 1995	Studium der Humanmedizin Rupprecht-Karls-Universität Heidelberg Klinischer Abschnitt Klinikum Mannheim
Praktika:	
Feb/März Maerz/ April 1992	1991 Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Bruchsal Accident & Emergency Medicine, Royal Infirmary University of Edinburgh/ SCOTLAND
Sept 1992	Rehabilitationsmedizin, Rehabilitationsklinik Wieblingen
April 1993	Paediatric, Kinderklinik Mannheim
Sept/ Okt 1993	Paed. Orthopaedics and Physical Medicine & Rehabilitation Children's Hospital of Eastern Ontario, University of Ottawa/ CANADA
1994 - 1995	Praktisches Jahr Theresienkrankenhaus Mannheim und Kinderklinik Mannheim
<u>Berufstätigkeit:</u>	
1995 – 1997	AiP, Kinderchirurgische Klinik, Olgahospital Stuttgart
1997 - 1998	Senior House Officer, Dept. of Paediatric Surgery, Orthopaedics & Urology Great Ormond Street Hospital for Children, London/ UK
1998 – 2001	Assistenzärztin, Kinderchirurgische Klinik, Olgahospital Stuttgart
2001	Senior House Officer, Peter Dunn Neonatal Unit, St. Michael's Hospital, Bristol/ UK
2001 – 2002	Senior House Officer, Jenny Lind Children's Department, Norfolk & Norwich University Hospital, Norwich/ UK
2002 – 2003	International Fellow in Paediatric Surgery Starship Children's Hospital, Auckland/ NEW ZEALAND