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

Direktor: Prof. Dr. Christian G. Stief

Langzeit Follow-Up der T1G3-Urothelkarzinome an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

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

Peter Stanislaus

aus

Würzburg

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD. Dr. Dirk Zaak
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Albrecht Schilling
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Alexander Karl
Dekan:	Prof. Dr. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	05.06.2008

für Horst Stanislaus

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 5

1.1 EPIDEMIOLOGIE UND PATHOGENESE DES UROTHELKARZINOMS 5
1.2 HISTOLOGIE 7
1.3 DIAGNOSTIK 11
1.4 THERAPIE 13
1.5 NACHSORGE 14
1.6 SONDERFALL T1 G3 15

2. MATERIAL UND METHODEN 17

2.1 DAS PATIENTENGUT 17
2.2 DIE PATIENTENDATEN 18
2.3 DIE ELEKTRONISCHE DATENERFASSUNG 18
2.4 DIE STATISTISCHE AUSWERTUNG 18

3. ERGEBNISSE 20

3.1 PATIENTENSPEZIFISCHE FAKTOREN 20
3.2 TUMORSPEZIFISCHE FAKTOREN 27
3.3 THERAPIESPEZIFISCHE FAKTOREN 34
3.4 REZIDIVSPEZIFISCHE FAKTOREN 42
3.5 CYSTEKTOMIESPEZIFISCHE FAKTOREN 44

4. DISKUSSION 48

4.1 PATIENTENSPEZIFISCHE FAKTOREN 48
4.2 TUMORSPEZIFISCHE FAKTOREN 52
4.3 THERAPIESPEZIFISCHE FAKTOREN 56
4.4 REZIDIVSPEZIFISCHE FAKTOREN 64
4.5 CYSTEKTOMIESPEZIFISCHE FAKTOREN 66

5. ZUSAMMENFASSUNG 70

6. LITERATURVERZEICHNIS 73

7. ANHANG 80

7.1 ÜBERSICHTSTABELLEN DER ERGEBNISSE DER STATISTISCHEN AUSWERTUNG 80

DANKSAGUNG 100

CURRICULUM VITAE 101

1. EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie und Pathogenese des Urothelkarzinoms

Das Urothelkarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Harnorgane. In den Vereinigten Staaten von Amerika erkranken jedes Jahr etwa 67000 Patienten an dieser Tumorentität wobei um die 13750 Menschen aufgrund dieser Erkrankung versterben [1]. In Deutschland liegt die Inzidenz bei ca. 25000 Neuerkrankungen [2]. Laut WHO verstarben im Jahr 2000 weltweit 132432 Personen an einem Harnblasenkarzinom [3]. Geschlechter spezifisch sind Männer etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Dies wird damit erklärt, dass die Rate an Rauchern und die berufliche Exposition zu karzinogenen Stoffen bei Männern höher ist.

Gut achtzig Prozent der Patienten bei denen ein Blasentumor diagnostiziert wird haben das sechzigste Lebensjahr überschritten.

Betrachtet man die weltweite Verbreitung des Urothelkarzinoms so fällt eine Häufung in Westeuropa und Nordamerika auf. Länder des asiatischen Raumes und osteuropäische Staaten haben im Vergleich eine niedrigere Prävalenz.

In manchen Regionen gibt es eine gesteigerte Inzidenz an Urothelkarzinomen aufgrund bestimmter Erkrankungen oder besonders hoher Exposition gegenüber Toxinen. Zum Beispiel treten in Bilharziose-Endemiegebieten gehäuft Blasentumoren als Folge einer Harnblasenbilharziose auf [4]. Derartige Tumoren imponieren allerdings histologisch in der Regel als Plattenepithelkarzinome (75% der Fälle) und nicht als Urothelkarzinome. Ferner wurde ein gehäuftes Auftreten von Urothelkarzinomen aufgrund der

Kontamination des Trinkwassers mit Arsen beschrieben [5-7]. Auch die Trinkwasseraufbereitung mit Chlor fällt im Vergleich mit unchloriertem Trinkwasser äthiologisch ins Gewicht [8, 9].

Offensichtlich spielt auch die ethnische Herkunft eine Rolle. In den USA konnte gezeigt werden, dass das Erkrankungsrisiko für Afroamerikaner und Amerikaner lateinamerikanischer Abstammung im Vergleich zur weissen Bevölkerung nur halb so hoch ist. [1, 10].

Äthiologisch scheinen Umwelteinflüsse ein bedeutender Faktor für die Entstehung eines Urothelkarzinoms zu sein. Das gesamte Urothel ist potentiell karzinogenen Stoffen die im Urin gelöst vorkommen ausgesetzt. Das der gesamte Harntrakt mit dem gleichen Übergangsepithel ausgekleidet ist, erklärt unter anderem das häufig multifokale Auftreten eines Transitionalzellkarzinoms [11]. Karzinogene sind in erster Linie aromatische Amine und deren Derivate. Die Kanzerogenität von 2-Naphtalamin wurde schon früh im Tierversuch nachgewiesen. Studien an britischen Arbeitern der Gummi-, Textil- und Farbmittelindustrie wiesen ein dreißigfach erhöhtes Erkrankungsrisiko für ein Urothelkarzinom bei exponierten Personen nach [12].

Eine besondere Stellung bei der Tumorentstehung nimmt der Nikotinkonsum ein. Erstmals wurde der Zusammenhang zwischen Zigarettenrauch und der Entstehung eines Blasenkarzinoms 1956 beschrieben [13]. Viele nachfolgende Studien haben ein zwei bis dreifach erhöhtes Risiko für Raucher gegenüber Nichtrauchern gezeigt [14, 15]. Bei starken Rauchern ist das Risiko sogar sechs bis zehnfach erhöht.

Analog zur Dauer eines Verzichts auf Nikotinkonsum sinkt auch das Risiko an einem Blasentumor zu erkranken wieder [16].

Die im Tierversuch nachgewiesene Kanzerogenität künstlicher Zuckerersatzstoffe [17] konnte im mehreren Fall-Kontroll Studien nicht nachvollzogen werden [18].

Ebenso konnte die Kanzerogenität von Kaffeekonsum in Studien nicht eindeutig bewiesen werden [19]. Dennoch gibt es Hinweise, dass ein Konsum von zehn oder mehr Tassen Kaffee pro Tag das Risiko an einem Urothelkarzinom zu erkranken geringgradig steigert [20].

Eine familiäre Häufung und damit die Rolle genetischer Faktoren wurde in zahlreichen epidemiologischen Studien untersucht. Insbesondere in Verbindung mit Zigarettenkonsum beschreiben einige Autoren eine deutlich gesteigerte Rate an Neuerkrankungen [21-23].

Die Entwicklung eines sekundären Blasenkarzinoms als Folge einer Bestrahlungstherapie des Beckens ist vielfach beschrieben [24, 25]. Das Risiko wird durch die Radiatio bis auf das vierfache erhöht. Radiogene Urothelkarzinome zeichnen sich häufig durch schlechte Differenzierung und Muskelinvasivität aus [25].

Als weitere therapeutische Nebenwirkunge welche die Wahrscheinlichkeit am Blasentumor zu erkranken steigert wurde die Chemotherapie mit Cyclophosphamid und die Therapie mit Phenacetin beschrieben [26].

1.2 Histologie

Neunzig Prozent der Blasentumore sind Urothelkarzinome gefolgt von Plattenepithelkarzinomen, Adenokarzinomen und kleinzelligen Karzinomen. Wie

bereits oben erwähnt sind Plattenepithelkarzinome meist Folge einer chronischen Infektion oder einer Harnblasenbilharziose.[4]

Bis in das Jahr 2003 wurden die Urothelkarzinome nach der seit 1973 geltenden TNM-Klassifikation der WHO eingeordnet. Nach wie vor ist diese Einteilung weit verbreitet. Bei dieser Klassifikation werden oberflächliche Urothelkarzinome in papilläre nichtinvasive Karzinome (Ta) und Carcinomata in situ (Tis) aufgeteilt. Die Unterschiede zwischen oberflächlichen papillären Tumore werden nicht weiter berücksichtigt. Infiltrativ wachsende Tumoren werden in nicht muskelinvasive (T1) und muskelinvasive (T2) Tumoren unterteilt. Desweiteren werden organüberschreitende Tumoren nach Infiltration des perivesikalen Fettgewebes (T3) und Infiltration von Nachbarorganen (T4) subklassifiziert.

Im Rahmen einer neuen WHO-Klassifikation wurde versucht dem biologischen Profil und insbesondere der biologischen Stabilität von Urothelkarzinomen Rechnung zu tragen. Diese wurde im Rahmen einer Konsensus-Konferenz der Uropathologen in Lyon 2002 verwirklicht. Die neue WHO-Klassifikation wurde 2004 publiziert [27].

Stadium	**Definition**
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Papilläres nichtinvasives Karzinom

Tis		Carcinoma in situ
T1		Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2		Tumor infiltriert Muskulatur
	T2a	oberflächliche Muskulatur infiltriert
	T2b	tiefe Muskulatur infiltriert
T3		perivesikales Bindegewebe infiltriert
	T3a	mikroskopisch
	T3b	makroskopisch
T4		Nachbarorgane infiltriert
	T4a	Prostata, Uterus, Vagina
	T 4b	Beckenwand, Bauchwand
G 1		gute Differenzierung
G 2		mäßige Differenzierung
G3		schlechte Differenzierung

Abb. 1 TNM-Klassifikation der Blasentumoren von 1973

Ziel der neuen Klassifikation war es, eine neue Terminologie für ein einfaches, allgemein akzeptiertes Klassifikationssystem der Tumoren der Harnblase zu etablieren, das sowohl von Pathologen, Onkologen und insbesondere klinisch tätigen Urologen effektiv genutzt werden kann. Dabei werden papilläre Läsionen in Papillome, papilläre urotheliale Neoplasien „with low malignant potential“ (PUNLMP) und papilläre „Low-grade-“ bzw. „High-grade-Karzinome“ eingeteilt [27]. Durch diese Klassifikation wird insbesondere die Prognose des am Urothelkarzinom erkrankten Patienten berücksichtigt und deutlich besser abgebildet als durch die seit 1973 geltende alte Einteilung.

WHO-Klassifikation von 2004
Normal • Normales Urothel, inklusive früherer Diagnose „milde Dysplasie“
Nichtinvasive Neoplasien
Hyperplasie • Flache Hyperplasie • Papilläre Hyperplasie
Flache Läsionen mit Atypien • Reaktive (entzündliche) Atypie • Atypie mit unklarer Bedeutung • Urotheliale Dysplasie (intraurotheliale Low-grade-Neoplasie) • Carcinoma in situ (intraurotheliale High-grade-Neoplasie)
Papilläre Läsionen • Papillom • Invertiertes Papillom • Papilläre urotheliale Neoplasie of „low malignant potential“ **(PUNLMP)** • Papilläres urotheliales Low-grade-Karzinom • Papilläres urotheliales High-grade-Karzinom
Invasive Neoplasien • Invasion der Lamina propria • Invasion der Muscularis propria (M. detrusor vesicae)

Abb. 2 WHO-Klassifikation der Blasentumoren von 2004

Besonderen Status nimmt eine vorher nicht gesondert berücksichtigte papilläre Läsion mit niedrigem malignem Potential (PUNLMP) ein. Entgegen der alten Einteilung die derartige Läsionen noch als TaG1-Urothelkarzinom klassifizierte gelten PUNLMP-Befunde nun nicht mehr als Urothelkarzinom [28].

Auch im Hinblick auf die Differenzierung fand eine Überarbeitung statt. Das bisher übliche Grading G1 bis G3 wird durch eine Einteilung in lowgrade-Karzinom und highgrade-Karzinom ersetzt. Auch die Übergänge von einer Differenzierungsstufe in die nächste wurden verändert wie aus Abbildung 3 hervorgeht [27].

WHO 1973	WHO 2004
Papillom	Papillom
G 1	PUNLMP
G 1	low-grade
G 2	low-grade
G 2	high-grade
G 3	high-grade

Abb. 3 Vergleich der WHO-Klassifikationen bezüglich der Tumor-Differenzierung

1.3 Diagnostik

Typisches Erstsymptom eines Blasentumors ist die schmerzlose Makrohämaturie [29]. Aber auch Mikrohämaturie und Urgesymptomatik kommen als Symptome in Frage. Wichtigstes diagnostisches Mittel zur genaueren Abklärung der Symptome ist zweifelsohne die Cystoskopie. Hierbei kann ein Großteil der Blasentumoren mit bloßem Auge bereits in der Weisslicht-Cystoskopie sicher erkannt und einer entsprechenden Therapie zugeführt werden. Häufig übersehen werden dagegen flache Läsionen wie zum Beispiel Carcinomata in situ. Durch Einsatz der Fluoreszenz-Cystoskopie oder auch photodynamischen Diagnostik (PDD) werden solche Tumoren die unter Weißlichtbedingungen nicht zu erkennen sind durch eine Fluoreszenz demarkiert, wodurch die Sensitivität der Cystoskopie deutlich steigt. Insbesondere während einer transurethralen Blasentumorresektion kann mit Hilfe der PDD eine bessere und sicherere Tumorfreiheit erzielt werden, da potentiell übersehene und somit zurückgelassene Tumoren leichter erkannt und entfernt werden können [30].

Neben der Cystoskopie nimmt die Urinzytologie einen hohen Stellenwert in der Diagnostik und Nachsorge des Urothelkarzinoms ein. Durch mikroskopische Untersuchung von Urin oder Blasenspülflüssigkeit können Zellveränderungen im Urin in Anlehnung an Papanicolao klassifiziert werden. Gerade für schlecht differenzierte Tumoren (high-grade) und CIS hat die Zytologie eine hohe Sensitivität. Für low-grade Tumoren ist die Sensitivität jedoch gering [31]. Natürlich unterliegt die Qualität einer Urinzytologie, wie alle mikroskopischen Untersuchungen auch einer untersucherabhängigen Schwankung. Beeinflusst wird sie zusätzlich durch das Vorhandensein von Konkrementen oder vorangegangenen Instillationstherapien. In den Guidelines der European Association of Urology (EAU) wird bei positiver Spülzytologie und negativer Weisslicht-Cystoskopie eine Random-Biopsie oder der Einsatz der PDD empfohlen.

Ein besseres Verständnis der Ursachen der Krebsentstehung erlaubte in den letzten Jahren die Identifizierung spezifischer, im Urin nachweisbarer molekularer Marker für das Harnblasenkarzinom. Ziel der verschiedenen nichtinvasiven Testverfahren (z.B.: BTA, NMP22, Lewis X, UBC, Telomerase, FISH, etc.) ist es, die Anzahl unnötiger Cystoskopien in der Tumornachsorge oder im Screening zu reduzieren. Inzwischen wurde eine Vielzahl der unterschiedlichen Testverfahren in klinischen Studien untersucht und teilweise werden sie bereits kommerziell angeboten. Die publizierten Spezifitäten und Sensitivitäten der einzelnen Test erlauben es derzeit nicht diese Verfahren als Alternative zur Endoskopie zu betrachten beziehungsweise eine generelle Empfehlung im Screening oder der Nachsorge auszusprechen [32-35].

Nach histologischer Bestätigung eines durch transurethrale Resektion therapierten Urothelkarzinoms sollte zur Abklärung des oberen Harntraktes und zum Ausschluss einer panurothelialen Erkrankung eine Ausscheidungsurographie oder eine Staging-Computertomographie des Abdomens mit Ausscheidungsphase erfolgen. Bei Verdacht auf eine Beteiligung des oberen Harntaktes erfolgt eine Ureteroskopie und gegebenenfalls die Biopsie eines suspekten Schleimhautareals.

1.4 Therapie

Zur Behandlung nicht-muskelinvasiver Harnblasenkarzinome hat sich ein organerhaltender Therapieansatz durchgesetzt. Da das Risiko für einen Tumorprogress (ausgenommen T1G3) niedrig ist besteht zunächst keine Notwendigkeit für ein radikaleres Therapieregime [36]. Nach erfolgter transurethraler Resektion sollte bei allen oberflächlichen Urothelkarzinomen eine Harnblasenfrühinstillation mit einem Chemotherapeutikum wie zum Beispiel Mitomycin C 20mg oder 40mg erfolgen. Durch diese Frühinstillation kann die Rezidivhäufigkeit signifikant um bis zu 40% gesenkt werden [37]. Während diese Therapie für TaG1-Tumoren ausreichend ist, muß bei high-grade, T1, Rezidivtumoren oder Multifokalität des Tumorbefalls eine Erhaltungstherapie mittels topischer Instillationstherapien durch Chemotherapeutika oder durch eine Immunotherapie erfolgen [37]. Die bereits 1976 von Morales erstbeschriebene intravesikale Immunotherapie mit Bacillus Calmette-Guerin (BCG) stellt immer noch eine Säule der konservativen Blasentumortherapie dar [38]. Ein BCG-Zyklus beinhaltet sechs, im wöchentlichen

Rhythmus verabreichte, Blaseninstillationen. Insbesondere für high-grade Tumoren konnte eine Überlegenheit von BCG gegenüber der Chemoinstillation gezeigt werden [39].

Im Falle eines high-grade Befundes, eines großen Tumors (>3cm) oder multilokulären Befalls der Harnblase wird eine Nachresektion vier bis sechs Wochen nach der Primärtherapie empfohlen. Grund für diese Nachresektion ist einerseits die Entfernung eventuell übersehener Residualtumoren, andererseits der Ausschluss einer muskelinvasiven Erkrankung [36, 40]. Muskelinvasive Urothelkarzinome sollten aufgrund des mit der Muskelinvasität einhergehenden Metastasierungsrisikos einer radikalen Cystektomie zugeführt werden, wobei der Allgemeinzustand und die OP-Fähigkeit des Patienten mitberücksichtigt werden müssen und gegebenenfalls Alternativen (z.B. Radiatio) erwogen werden können.

1.5 Nachsorge

Aufgrund der Rezidivhäufigkeit von Blasentumoren - in der Literatur werden Rezidivraten von 34%-65% angegeben [36, 41] - muss Wert auf sorgfältige Nachsorge gelegt werden. Empfohlen wird eine vierteljährliche Kontrollcystoskopie in den ersten zwei Jahren nach der Primärtherapie da Rezidive in den ersten 24 Monaten mit 50-70% häufig sind und da ein Frührezidiv in den ersten Monaten einen wichtigen prognostischen Parameter darstellt [36, 41]. Rezidivfreiheit vorausgesetzt kann das Nachsorgeintervall nach zwei Jahren auf halbjährlich und nach fünf Jahren auf jährlich erweitert werden. Im Falle eines Rezidivs wird nach Resektion des Rezidivtumors wieder mit vierteljährlicher Kontrolle fortgefahren.

1.6 Sonderfall T1 G3

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv weist eine Sonderform des Urothelkarzinoms auf. Alle Patienten hatten ein Urothelkarzinom der Klassifikation T1G3.

Infiltriert ein Blasenkarzinom die Lamina propria zwischen Urothel und Muscularis propria spricht man von einem T1 Tumor. Insbesondere in Verbindung mit dem Differenzierungsgrad G3 (high-grade) gilt diese Blasentumorentität als ein Sonderfall und bedarf besonderer Aufmerksamkeit. Der Grund dafür ist die hohe Rezidivhäufigkeit und besonders die Progressionsrate (50%), die bei T1G3-Tumoren im Vergleich zu anderen oberflächlichen Blasentumoren höher liegt [36]. In der Literatur wird die Häufigkeit solcher Tumoren mit ca. zehn Prozent angegeben [42]. Wichtigster Faktor für einen Tumorprogress ist der Grad der Anaplasie. Weitere prognostisch bedeutsame Parameter für eine Tumorprogression sind Multifokalität und Rezidivhäufigkeit [36]. Eine besonders ungünstige Prognose weist das T1,G3-Karzinom in Verbindung mit einem begleitenden Carcinoma in situ, einem Tumorrezidiv in den ersten drei Monaten nach Ersttherapie, tiefer Infiltration der Muscularis mucosae (T1b) und ausgedehntem Tumorbefall der Harnblase bei Diagnosestellung auf [36].

Histopathologisch und tumorbiologisch betrachtet zeigen T1G3-Urothelkarzinome eher die Charakteristika muskelinvasiver Tumoren, weshalb es angemessen erscheint, von invasiven Karzinomen zu sprechen [43, 44].

Standardtherapie zur Entfernung des Tumors und zur Sicherung der Histologie ist die transurethrale Resektion (TUR-B). Im Anschluß an die TUR-B gibt es

zwei kontrovers diskutierte Therapieregime. Einerseits die konservative Therapie, andererseits die Frühcystektomie.

Das konservative Vorgehen besteht aus der TUR-B und einer anschließenden Immuntherapie in Form einer BCG-Instillation der Harnblase. Es besteht Einigkeit über die Wirksamkeit einer BCG-Blaseninstillationstherapie zur Senkung des Rezidivrisikos sowie der Progressionsrate [45]. Auch auf einen zweiten BCG-Zyklus reagieren immerhin noch 20% der T1G3-Tumoren. Rezidiviert die Erkrankung jedoch nach sechs Monaten konservativer Therapie mit Tumorresektion in Kombination mit BCG, gelten die konservativen Mittel als ausgeschöpft [46].

Manche Autoren empfehlen aufgrund des Progressionsrisikos die frühzeitige Cystektomie bei einem T1G3-Befund, da durch die frühzeitige Entfernung der Harnblase das Progressionsrisiko der Erkrankung gebannt wird. Allerdings stellt die Cystektomie mit der daraus folgenden Notwendigkeit einer künstlichen Harnableitung (z.B. Ileum-Conduit, orthotope Ileum-Neoplase oder katheterisierbarer Pouch) eine erhebliche Veränderung im Leben eines Patienten dar und geht mit nicht unwesentlichen Nebenwirkungen (Inkontinenz, Störungen des Säure-Basen Haushaltes etc.) einher. Die Entscheidung ob eine Cystektomie bei einem potentiell auch konservativ beherrschbaren Tumor notwendig ist bzw. für einen Großteil der Patienten eine Übertherapie darstellt ist Gegenstand kontroverser Diskussionen in der Literatur. Bisher fehlen prospektiv randomisierte Studien, um zu definieren, welche Therapieform - Frühcystektomie oder konservative Therapie mit TUR-B und BCG - geeigneter ist, ein T1G3-Urothelkarzinom zu behandeln. Meist wird eine frühzeitige Cystektomie empfohlen, wenn zusätzliche Risikofaktoren wie begleitendes CIS

oder eine Tumorgröße über 3cm oder aber ein Befall der prostatischen Harnröhre vorliegen [47-49].

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, anhand eines Langzeit-Follow-Ups Prognoseparameter zu identifizieren und eventuelle Vorteile oder Nachteile der verschieden Therapieregime für den Patienten aufzuzeigen.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Das Patientengut

Das Patientengut beinhaltet alle Fälle von T1G3-Urothelkarzinomen, die an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians Universität München (LMU) im Zeitraum von 1995 bis 2006 behandelt wurden. Von allen Patienten die in diesem Zeitraum aufgrund eines Urothelkarzinoms behandelt wurden hatten 212 Patienten einen T1G3-Befund. Einschlusskriterium war die Anamnese eines T1G3-Urothelkarzinoms ohne ein zusätzliches oder vorher aufgetretenes muskelinvasives Karzinom. Nach Ausschluss der Patienten bei denen bereits ein muskelinvasiver Tumor vorlag blieben 157 Fälle zur Auswertung. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 53,9 Monaten bei einem Range von 1 bis 348 Monaten. Da die Patienten vorwiegend vor 2003 behandelt wurden, wurde in dieser Arbeit noch die alte WHO-Klassifikation angewandt.

2.2 Die Patientendaten

Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand der im Archiv der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU gespeicherten Daten. Überlebensdaten wurden zu allen Patienten mit den Daten des Tumorzentrums der Universität München abgeglichen. Die auszuwertenden Datensätze wurden in Form von - teilweise auch bereits mikroverfilmten - Patientenakten, mit speziellem Augenmerk auf Anamnesebogen, klinische Untersuchung, Operationsberichte und histologische Befunde gesichtet. Die Daten des Follow-Up wurden durch telefonische Befragung der Patienten oder im Todesfall von Angehörigen oder Hausärzten gewonnen.

2.3 Die elektronische Datenerfassung

Die Eingabe der Daten erfolgte in eine vom Doktoranden eigens für diese Erhebung erstellte Datenbank. Als Grundlage diente die Statistiksoftware SPSS 15.0 mit der auch die eigentlichen statistischen Auswertungen durchgeführt wurden. Die Datenbank umfasste insgesamt 99 zu erhebende Variablen. Es wurden insgesamt 157 auswertbare Fälle erfasst.

2.4 Die statistische Auswertung

Im Kapitel ERGEBNISSE wurden die retrospektiv gewonnenen Daten mittels deskriptiver Statistik qualitativ und quantitativ vorgelegt. Neben der Auflistung der Daten in tabellarischer Form, wurden die Daten zur Veranschaulichung auch in Form von Diagrammen dargestellt. Häufigkeiten wurden jeweils absolut und prozentual angegeben. Die statistische Auswertung der Daten mittels SPSS 15.0-Software erfolgte bezüglich der Überlebenszeit und der Zeit bis zum

ersten Rezidiv mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode und der univariaten Analyse (Logrank-Test) jeweils einer Variable. Hierbei wurden die Untergruppen der jeweiligen Variable miteinander verglichen.

Anschließend wurden die aus der univariaten Analyse als signifikant ermittelten Variablen in einer multivariaten Faktorenanalyse (Cox-Regression) zur Identifizierung von unabhängigen prognostischen Paramentern für das Langzeitüberleben oder die Rezidivhäufigkeit gegengeprüft. In der Gleichung der multivariaten Analyse wurden folgende Parameter berücksichtigt : Geschlecht, Tumorgrösse bei Erstdiagnose, CIS bei Erstdiagnose, und Durchführung einer BCG-Therapie.

Desweiteren erfolgte die Überprüfung der einzelnen Variablen auf einen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit, Tumorprogression, Fünf-Jahres Überleben und Notwendigkeit einer sekundären Cystektomie. Hierzu wurde, analog zu einer vergleichbaren Studie aus dem Jahr 2001, aufgrund der teilweise kleinen Zahl der auszuwertenden Fälle neben der Chi-Quadrat-Methode auch der exakte Fisher-Test angewandt [50].

Als statistisch signifikant wurde wie in der medizinischen Statistik üblich jeweils eine Irrtumswahrscheinlichkeit von maximal 5% ($p \leq 0,05$) zu Grunde gelegt.

Die graphischen Darstellungen der Daten und der Ergebnisse wurden mittels SPSS 15.0- und Microsoft Excel-Software erstellt. Für die Darstellung der Überlebenskurven der verschiedenen Einflussfaktoren wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.

Überlebenszeiten werden in der Medizin zur Beurteilung und Prüfung der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen herangezogen. Daher versteht man

unter Überleben in diesen Fällen nicht nur die Zeit bis zum Versterben des Patienten, sondern auch ganz allgemein die Zeitspanne von einem festgesetzten Startdatum (z.B. Datum der Erstdiagnose) bis zum Eintritt eines definierten Endereignisses (z.B. Tod, Rezidiv). Bei Daten dieser Art sind unvollständige Angaben ein typisches Problem. Derartige Unvollständigkeiten ergeben sich dann, wenn innerhalb des Beobachtungszeitraums bisher kein Endereignis im Sinne von Tod oder Rezidiv festgestellt werden konnte. Man bezeichnet derartige Daten als „zensiert“. Im Falle der Kaplan-Meier-Kurve werden zensierte Fälle in Form von kleinen Kreuzchen in den Kurven dargestellt.

Zur statistischen Auswertung wurde für jede Variable mit ihren Untergruppen (bezüglich Überleben und Rezidiv) eine Kaplan-Meier-Überlebensstatistik erstellt sowie eine Ermittlung der statistischen Signifikanz mittels Logrank-Test durchgeführt. Für jede Variable wurde die Größe der Stichprobenanzahl in den jeweiligen Untergruppen sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit p aufgelistet.

Sämtliche beschriebenen und ermittelten Daten dieser Arbeit wurden im Anhang tabellarisch aufgelistet.

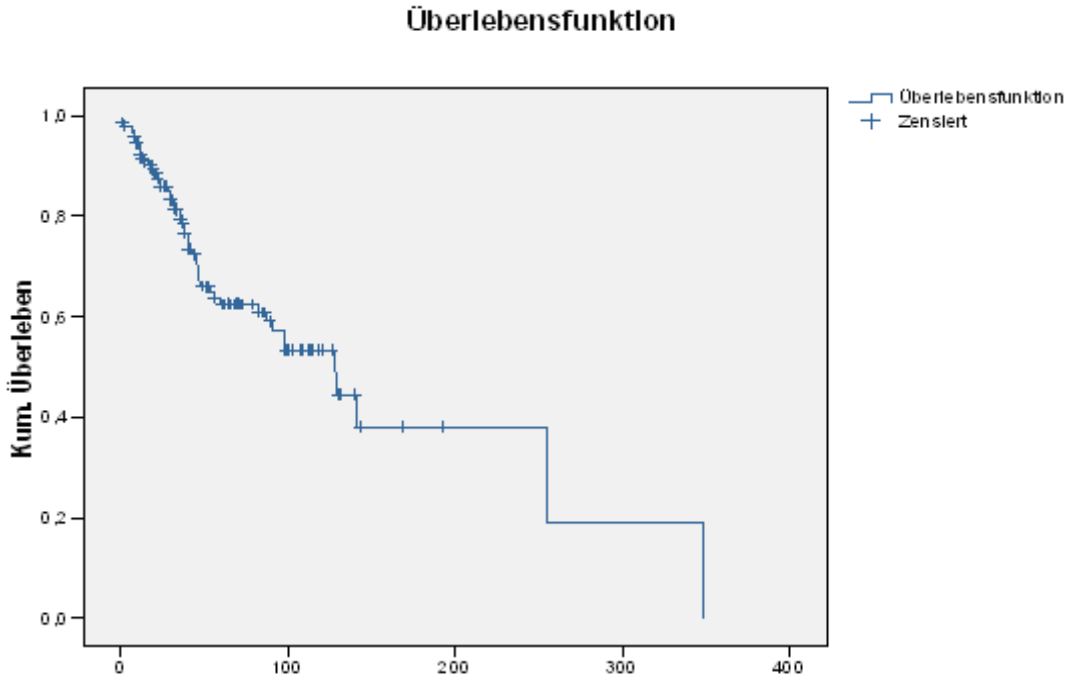
3. ERGEBNISSE

3.1 Patientenspezifische Faktoren

Im Rahmen der Datenerhebung wurden insgesamt 212 Patientenakten gesichtet. In die Datenbank eingegeben wurden nur Patienten, die vor

Erstdiagnose des T1G3-Befundes keinen muskelinvasiven Tumor in der Anamnese aufwiesen. Letztendlich gingen 157 Patienten in die Auswertung ein. Bei 146 Patienten konnte ein Follow-Up für die Überlebensanalyse durchgeführt werden. Diese 146 Patienten wurden mittels Kaplan-Meier Methode und Log-rank Test bezüglich des Langzeitüberlebens analysiert. Signifikante Ergebnisse wurden mit der multivariaten Cox-Regression gegengeprüft. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 53,9 Monate (Range 1-348 Monate).

Das kumulierte mittlere Überleben lag bei 155 Monaten. 35,6% der Patienten verstarben im Rahmen des Nachbeobachtungszeitraumes. Bei ausschließlicher Betrachtung des tumorspezifischen Überlebens lag die mittlere Überlebenszeit bei 223 Monaten. 17,1% (n=25) der Patienten verstarben aufgrund des Blasenkarzinoms.



Kaplan-Meier Überlebenskurve: Gesamtüberleben

In 41,7% (n=61) der Fälle trat im Verlauf ein Rezidivtumor auf. Die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs wurde ebenfalls mit der Kaplan-Meier Methode und dem Log-rank Test analysiert. Signifikante Ergebnisse wurden mit der multivariaten Cox-Regression gegengeprüft. Die allgemeine Rezidivhäufigkeit im Patientengut wurde mit dem exakten Test nach Fisher auf Signifikanz untersucht, ebenso das Auftreten von Tumorprogression (25,5%), die Fünf-Jahres Überlebensrate (5-JÜR, 56,3%) und die Notwendigkeit eine sekundäre Cystektomie (23,1%) durchzuführen.

3.1.1 Geschlecht

Im untersuchten Patientengut waren 122 Patienten männlichen (83,56%) und 24 weiblichen (16,44%) Geschlechts.

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	0,921	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,397	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	0,829	/
Progress	/	**0,048**	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	1,000	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Geschlecht

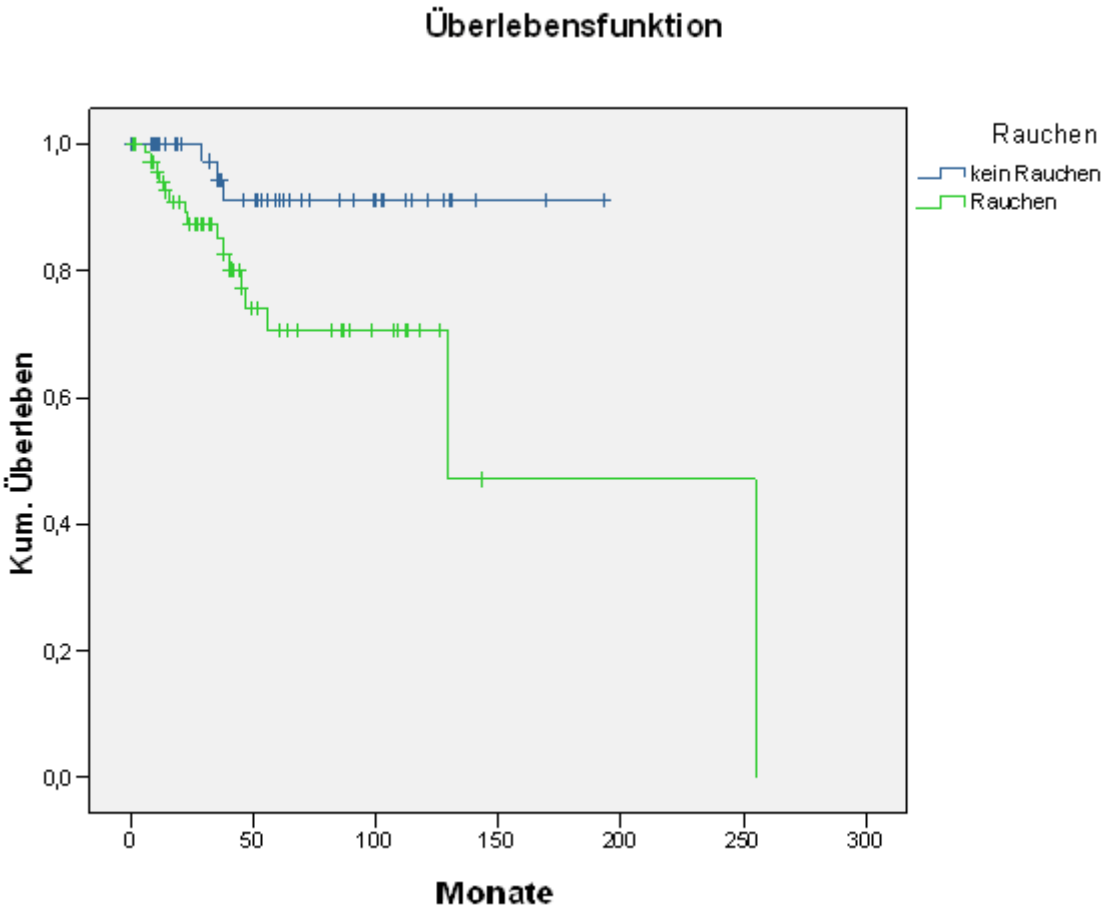
Bezüglich der Progressionsrate zeigte sich eine deutlich höhere Rate bei den Frauen (42,31%) im Vergleich zu den Männern (22,48%; p=0,048).

3.1.2 Nikotinkonsum

Die Frage nach Nikotinabusus konnte bei 125 Patienten beantwortet werden. Hiervon waren 73 Raucher (58,4%) und 58 Nichtraucher (41,6%).

Statusvariable	p-Wert Log-Rank	p-Wert exakter Fisher-Test	p-Wert Cox-Reg
Survival (KM)	0,366	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,951	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	0,717	/
Progress	/	0,148	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	0,511	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Nikotinkonsum



Kaplan-Meier Überlebenskurve (tumorspezifisch): Rauchen

Keine der standardmäßig durchgeführten Analysen erreichte das Signifikanzniveau. Eine zusätzlich durchgeführte Untersuchung bezüglich des tumorspezifischen Überlebens erreichte einen signifikanten p-Wert (p=0,011). In der Nichtrauchergruppe (n=52) verstarben 5,77% der Patienten (n=3) am Urothelkarzinom. Von den Rauchern (n=73) verstarben 21,92% der Patienten (n=16) tumorbedingt. Die multivariate Analyse lag ebenfalls im Signifikanzniveau (Cox-Regression: p=0,011 / Hazard Ratio (HR)=5,2 / 95%-Confidenzintervall (CI): 1,466-19,108).

3.1.3 Familienanamnese

Ebenfalls nicht signifikant war eine positive Familienanamnese, die von nur zwei Patienten angegeben wurde.

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	0,417	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,591	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	1,000	/
Progress	/	1,000	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	0,521	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Familienanamnese

3.1.4 Berufliche Exposition

Vier Patienten erwähnten eine berufliche Exposition zu potentiell kanzerogenen Substanzen.

Statusvariable	p-Wert Log-Rank	p-Wert exakter Fisher-Test	p-Wert Cox-Reg
Survival (KM)	0,849	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	**0,001**	/	1,000
Rezidivhäufigkeit	/	0,642	/
Progress	/	1,000	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	0,572	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Berufliche Exposition

In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf die Zeit bis zur Entstehung eines Rezidivs (p=0,001). Patienten mit beruflicher Exposition (n=2) entwickelten ein Rezidiv in nur 1,5 Monaten, während die mittlere Zeitspanne bis zur Entstehung eines Rezidivs ohne berufliche Exposition bei 46 Monaten im Mittel lag. Die multivariate Analyse bestätigte diese Signifikanz nicht (Cox-Regression: p=1,000 / Hazard Ratio (HR)=1 / 95%-Confidenzintervall (CI): 0-35174,5)

3.1.5 Alter bei Erstdiagnose

Das Alter bei der Erstdiagnose des Blasenkarzinoms lag bei 42 Patienten (28,77%) unter 60 Jahren. Die anderen 104 Patienten (71,23%) hatten bei Erstdiagnose das sechzigste Lebensjahr bereits überschritten. Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag bei 68 Jahren.

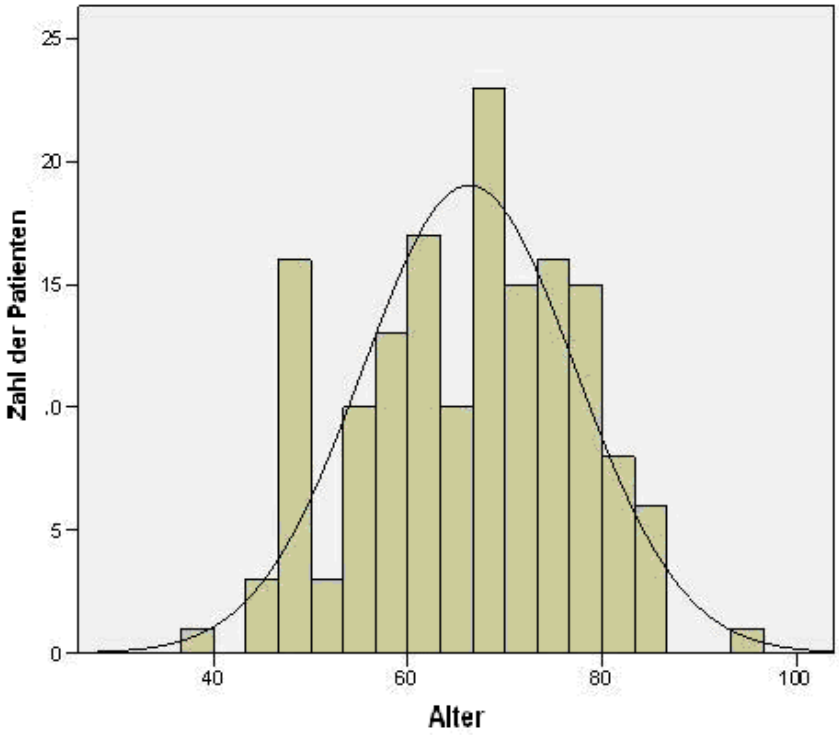


Abb. 4 Altersverteilung bei Erstdiagnose

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	**0,008**	/	0,183
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,211	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	0,286	/
Progress	/	0,843	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	0,145	/
5-Jahres Überleben	/	**0,020**	/

Ergebnistabelle Alter bei Erstdiagnose

Das mittlere Überleben der jüngeren Gruppe lag bei 217,6 Monaten, wohingegen die Patienten über 60 Jahre nur ein mittleres Überleben von 89,6 Monaten zeigten. Der p-Wert lag im Singifikanzniveau (p=0,008). Die

Multivariate Analyse ergab jedoch keine Signifikanz (Cox-Regession: p=0,183 / HR=2,1 / 95%-CI: 0,701-6,451).

Signifikant war das Alter bei Diagnosestellung in Bezug auf die 5-Jahres Überlebensrate (p=0,020).

3.2 Tumorspezifische Faktoren

3.2.1 Leitsymptom bei Erstdiagnose

Als Leitsymptom bei Erstdiagnose trat bei 121 Patienten (82,88%) eine schmerzlose Makrohämaturie auf. Jeweils neun Patienten (6,16%) hatten entweder keine Beschwerden oder Urge-Symptomatik. In sieben Fällen (4,79%) erfolgte eine Abklärung aufgrund einer Mikrohämaturie.

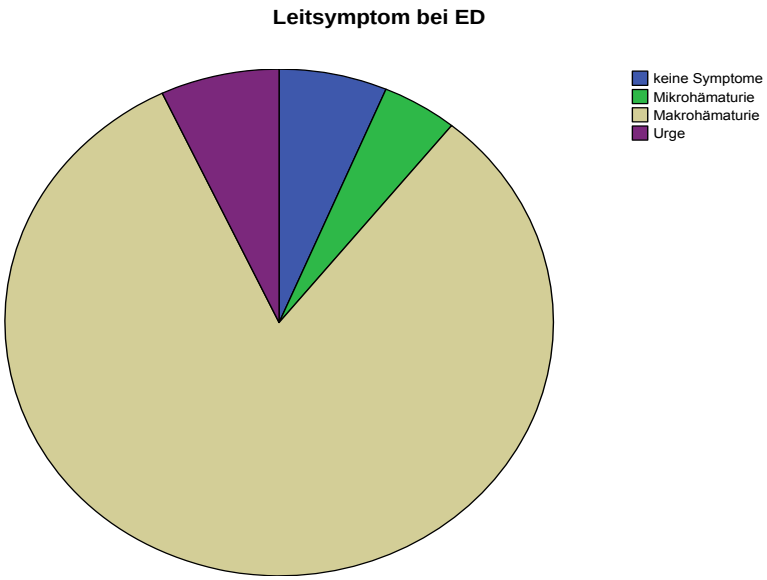


Abb. 5 Leitsymptome bei Erstdiagnose

Statusvariable	p-Wert Log-Rank	p-Wert exakter Fisher-Test	p-Wert Cox-Reg
Survival (KM)	0,959	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	**0,044**	/	0,090
Rezidivhäufigkeit	/	0,487	/
Progress	/	0,714	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	0,590	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Leitsymptom

Von 61 Patienten die ein Rezidiv erlitten hatten acht Patienten Urge-Symptomatik als erstes Symptom angegeben. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivtumors lag in dieser Untergruppe bei 13,7 Monaten. Bei den Patienten die an anderen oder keinen Symptomen litten lag die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs zwischen 46,7 und 144 Monaten (Log-rank: p=0,044). Die multivariate Analyse konnte die Signifikanz jedoch nicht bestätigen (Cox-Regression: p=0,090 / HR=2,2 / 95%-CI: 0,879-5,981)

3.2.2 Harnaufstau der Nieren bei Erstdiagnose

Ein bei Diagnosestellung vorhandener Harnaufstau lag bei sechs von 146 Patienten (4,11%) vor.

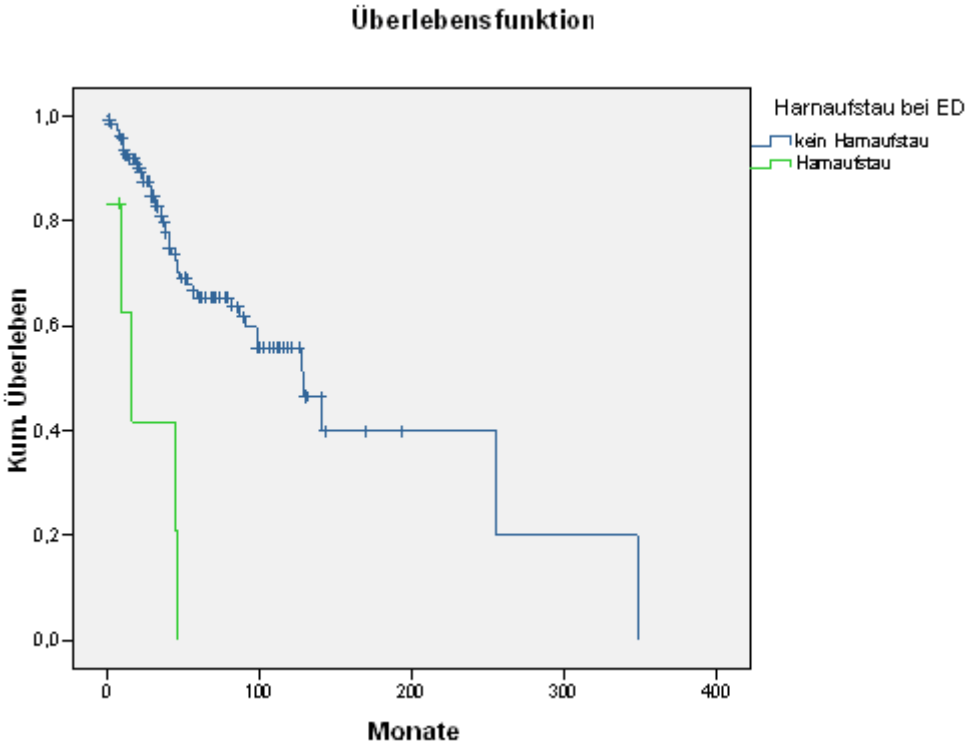
Statusvariable	p-Wert Log-Rank	p-Wert exakter Fisher-Test	p-Wert Cox-Reg
Survival (KM)	**<0,001**	/	**0,004**
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,728	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	0,699	/
Progress	/	0,375	/

sekundäre Cystektomie erforderlich	/	1,000	/
5-Jahres Überleben	/	**0,014**	/

Ergebnistabelle Harnaufstau

Das mittlere Überleben bei Harnstauungsniere lag bei 24,1 Monaten, während Patienten ohne Harnaufstau eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von 160,9 Monaten hatten.

Die Auswertung ergab in der univariaten Analyse einen hochsignifikanten p-Wert (<0,001). In der Cox-Regression wurde die Signifikanz bestätigt (Cox-Regression: p=0,004).



Kaplan-Meier Überlebenskurve: Harnaufstau

Die Hazard Ratio lag bei 10,1 bei einem 95%-Confidenzintervall von 2,092 bis 49,673. Die 5-JÜR bei Harnstauungsniere lag bei 0% im Vergleich zu 59,34% ohne Harnaufstau (p=0,014).

3.2.3 T-Stadium bei Erstdiagnose

Bei Erstdiagnose des nicht-invasiven Urothelkarzinoms zeigte sich folgende Verteilung der T-Stadien.

T-Stadium bei Erstdiagnose	**n**	%
Ta	**17**	11,64%
T1	**126**	86,30%
Tis	**3**	2,05%

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	0,932	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	**0,016**	/	**0,038**
Rezidivhäufigkeit	/	0,092	/
Progress	/	0,310	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	0,731	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle T-Stadium

Es zeigte sich ein Einfluss des T-Stadiums – also der histologischen Tumorausdehnung – auf die Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivtumors. Patienten mit einem Ta-Tumor entwickelten ein Rezidiv im Mittel in 77,1 Monaten. Bei T1-Tumoren war diese Zeitspanne bereits auf 38,2 Monate reduziert. Patienten mit einem Carcinoma in situ wurden im Mittel nach 7,5 Monaten aufgrund eines Rezidivtumors vorstellig. Die univariate Methode ergab

einen signifikanten p-Wert (p=0,016). Durch die multivariate Analyse wurde die Signifikanz bestätigt (Cox-Regression: p=0,038 / HR=1,5 / 95%-CI: 1,024-2,357).

3.2.4 Grading bei Erstdiagnose

Das Grading bei Erstdiagnose war wie folgt verteilt.

Grading bei Erstdiagnose	**n**	%
G1	**6**	4,11%
G2	**18**	12,33%
G3	**122**	83,56%

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	0,280	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,242	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	0,052	/
Progress	/	0,790	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	0,156	/
5-Jahres Überleben	/	**0,030**	/

Ergebnistabelle Grading

Der exakte Fisher-Test ermittelte einen signifikanten p-Wert bezüglich des Fünf-Jahres Überlebens. Während Patienten mit einem G1-Tumor eine Fünf-Jahres Überlebensrate von 100% hatten, sank die Rate bei G2-Tumoren bereits auf 72,22% und bei G3-Tumoren auf 49,32% (p=0,030).

3.2.5 Mindestens T1G3

Bei 56 Patienten (38,36%) wurde im feingeweblichen Befund bezüglich der Tumorklassifikation von „mindestens“ T1G3 gesprochen, da der Pathologe sich bezüglich der Eindringtiefe des Tumors und einer Muskelinvasivität nicht festlegen konnte. Die übrigen 90 Befunde (61,64%) enthielten diesen Zusatz nicht.

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	**0,015**	/	0,377
Zeit bis Rezidiv (KM)	**0,009**	/	0,092
Rezidivhäufigkeit	/	0,063	/
Progress	/	0,454	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	**0,003**	/
5-Jahres Überleben	/	**0,006**	/

Ergebnistabelle mindestens T1G3

Patienten mit dem Zusatz „mindestens“ hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 84,6 Monaten, wohingegen Patienten ohne diesen Zusatz im Mittel 175,2 Monate überlebten. Der Log-rank Test ergab einen signifikanten p-Wert (p=0,015). Die multivariate Analyse bestätigte diese Signifikanz nicht (Cox-Regression p=0,377). Auch die Zeit bis zum Rezidiv ergab univariat analysiert ein Signifikanzniveau (p=0,009) das multivariat nicht bestätigt wurde (Cox-Regression: p=0,092). Eine sekundäre Cystektomie wurde bei Patienten mit dem Zusatz „mindestens“ in 10,34% der Fälle durchgeführt, wohingegen 30,61% der Patienten ohne diesen Zusatz sekundär cystektomiert wurden

(p=0,003). Die Fünf-Jahres Überlebensrate betrug bei „mindestens T1G3“ 33,33%, ohne „mindestens“ lag die Rate bei 50,00% (p=0,006).

3.2.6 Tumorgröße bei Erstdiagnose

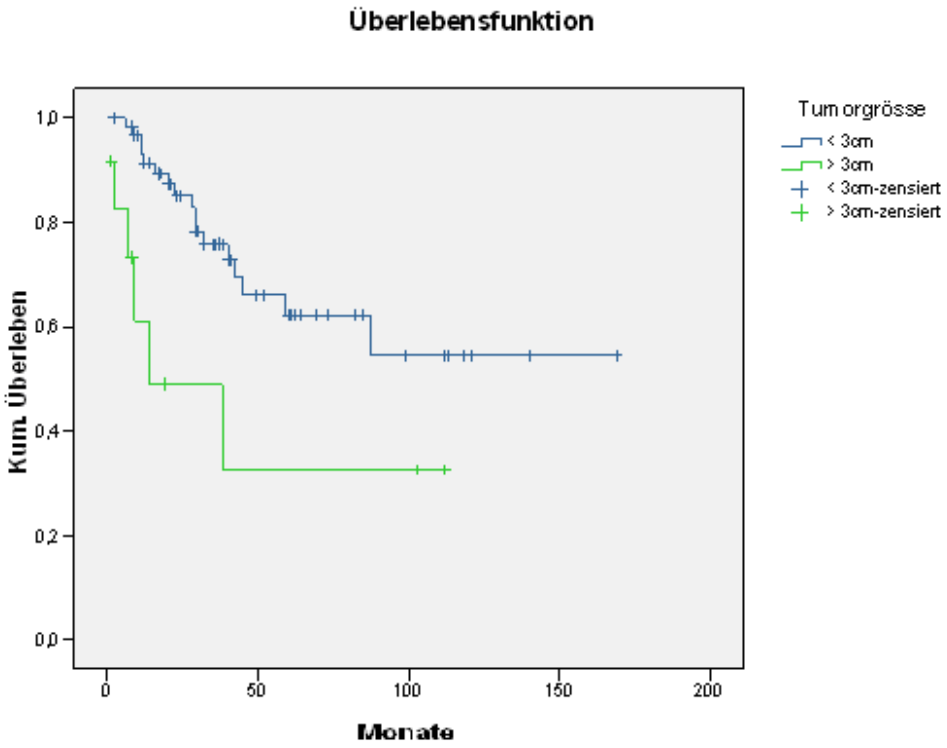
Die Tumorgröße bei Erstdiagnose konnte bei 73 Patienten nachvollzogen werden.

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	**0,009**	/	**0,034**
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,353	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	0,524	/
Progress	/	1,000	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	0,679	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Tumorgröße

61 Patienten (83,56%) zeigten einen Tumor unter drei Zentimeter Größe bei einem durchschnittlichen Überleben von 110 Monaten. Bei 12 Patienten (16,44%) war der Primärtumor bereits größer als drei Zentimeter. In dieser Gruppe lag die Überlebenszeit bei durchschnittlich 46,3 Monaten.

Die univariate Analyse zeigte hierfür deutliche Signifikanz (p=0,009) die in der multivariaten Analyse bestätigt wurde (Cox-Regression: p=0,034). Die Hazard Ratio lag bei 3,0 bei einem 95%-Confidenzintervall von 1,090 bis 8,796.



Kaplan-Meier Überlebenskurve: Tumorgröße

3.3 Therapiespezifische Faktoren

3.3.1 Ort der Primärtherapie

Von den untersuchten Patienten wurden 72 (49,32%) in der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU ersttherapiert. 74 Patienten (50,68%) wurden in auswärtigen Kliniken der Primärtherapie unterzogen und zur Weiterbehandlung unserer Klinik (LMU) zuverwiesen.

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	0,148	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,264	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	**<0,001**	/

Progress	/	0,468	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	0,059	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Ort der Primärtherapie

Der exakte Fisher-Test ergab in Hinblick auf die Rezidivhäufigkeit ein Ergebnis auf Signifikanzniveau. Während 57,50% der auswärts ersttherapierten Patienten ein Rezidiv entwickelten, war dies bei den an der LMU erstbehandelten Patienten nur in 27,40% der Fall (p=<0,001).

3.3.2 BCG-Instillationstherapie

Analog geltender EAU-Guidelines erhielten 54 Patienten (36,99%) nach erfolgter TUR-B eine Blaseninstillationstherapie mit BCG. 92 Patienten (63,01%) wurden nur mit TUR-B ohne BCG behandelt. Die maximale Zahl der verabreichten Instillationen lag bei 18. Eine Erhaltungstherapie über einen längeren Zeitraum als ein Jahr erhielt kein Patient.

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	0,111	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,269	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	0,500	/
Progress	/	0,572	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	0,079	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle BCG

In keiner der Auswertungen bezüglich der BCG-Instillationstherapie wurde das Signifikanzniveau erreicht.

3.3.3 PDD bei Erstdiagnose

Der Einsatz der PDD bei Ersttherapie wurde bei 75 Patienten (51,37%) durchgeführt. 71 Patienten (48,63%) wurden ohne zusätzliche PDD therapiert.

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	0,099	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,219	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	**<0,001**	/
Progress	/	0,275	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	**0,036**	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle PDD

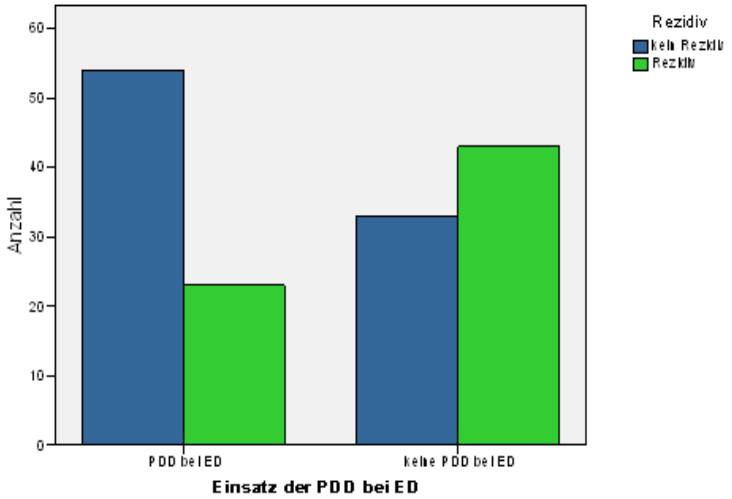


Abb. 6 Rezidivhäufigkeit abhängig von Einsatz der PDD bei Erstdiagnose

Patienten die bei Primärtherapie unter Einsatz der PDD behandelt wurden entwickelten in 29,87% der Fälle ein Rezidiv, während die ohne PDD therapierten Patienten in 56,58% der Fälle ein Tumorrezidiv erlitten (p=<0,001). 15,38% der mit PDD behandelten Patienten wurden sekundär cystektomiert. Ohne PDD bei Primärtherapie mußte eine sekundäre Cystektomie in 30,77% der Fälle durchgeführt werden (p=0,036).

3.3.4 Muskulatur in Erstresektion erfasst

Die Frage ob Muskulatur im Resektionspräparat miterfasst wurde oder nicht konnte nur bei 60 Patienten sicher beantwortet werden. In 26 Histologie Befunden (43,33%) war definitiv Muskulatur nachweisbar in 34 Befunden (56,67%) wurde der Nachweis von Muskulatur ausdrücklich verneint.

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	0,281	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,079	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	0,170	/
Progress	/	0,769	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	1,000	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Muskulatur bei ED

Keine der Auswertungen bezüglich erfasster Muskulatur bei der Primärtherapie erreichte das Signifikanzniveau.

3.3.5 Harnblasenfrühinstillation

Eine Harnblasenfrühinstillation wurde nur bei fünf der 146 ausgewerteten Patienten durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in keiner der Analysen.

Statusvariable	p-Wert Log-Rank	p-Wert exakter Fisher-Test	p-Wert Cox-Reg
Survival (KM)	0,535	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,984	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	0,391	/
Progress	/	0,328	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	1,000	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Frühinstillation

3.3.6 Nachresektion

Von den 146 untersuchten Patienten erhielten 113 (77,4%) eine transurethrale Nachresektion des Tumorgrundes nach vier bis sechs Wochen. 33 Patienten (22,6%) wurden nicht nachreseziert.

Statusvariable	p-Wert Log-Rank	p-Wert exakter Fisher-Test	p-Wert Cox-Reg
Survival (KM)	0,676	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,455	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	1,000	/
Progress	/	0,129	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	0,656	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Nachresektion

In den durchgeführten Anaylsen zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Nachresektion.

3.3.7 Ergebnis der Nachresektion

Von 113 Patienten die eine Nachresektion erhielten, konnte in 43 Fällen (38,05%) noch Malignität im Nachresektat nachgewiesen werden.

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	0,923	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	**0,002**	/	**<0,001**
Rezidivhäufigkeit	/	0,849	/
Progress	/	0,825	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	1,000	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Ergebnis der Nachresektion

Im Falle einer tumorfreien Nachresektion lag die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs bei 50,2 Monaten wohingegen Patienten mit positiver Nachresektion im Mittel bereits nach 20,4 Monaten ein Rezidiv entwickelten (p=0,002). Die multivariate Analyse bestätigte das Signifikanzniveau (Cox-Regression: p<0,001 / HR=10,2 / 95%-CI: 2,964-35,338).

3.3.8 Muskulatur in Nachresektat erfasst

Ob im Nachresektat Muskulatur erfasst wurde konnte in 59 Fällen eruiert werden.

Statusvariable	p-Wert Log-Rank	p-Wert exakter Fisher-Test	p-Wert Cox-Reg
Survival (KM)	0,432	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,425	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	0,051	/
Progress	/	0,223	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	**0,007**	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Muskulatur im Nachresektat

Im exakten Fisher-Test zur Überprüfung der Rezidivhäufigkeit konnte in der einseitigen Analyse ein signifikanter p-Wert von 0,035 ermittelt werden, in der zweiseitigen Analyse lag der p-Wert mit 0,051 unmittelbar über dem Signifikanzniveau.

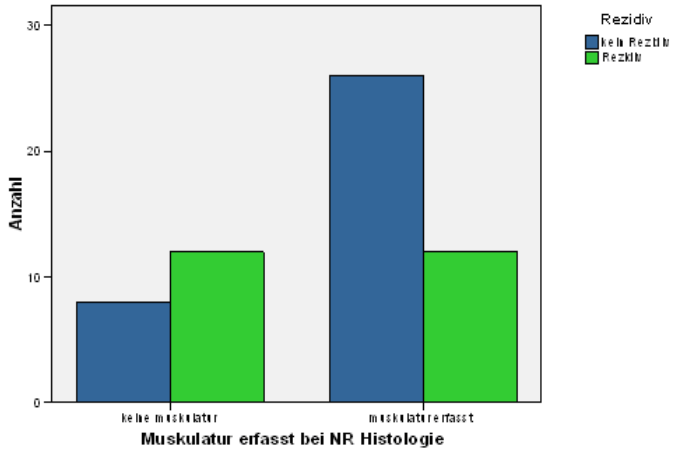


Abb. 7 Rezidivhäufigkeit abhängig von Muskulatur im Nachresektat

Klare Signifikanz zeigte sich bezüglich der Notwendigkeit zur sekundären Cystektomie (p=0,007).

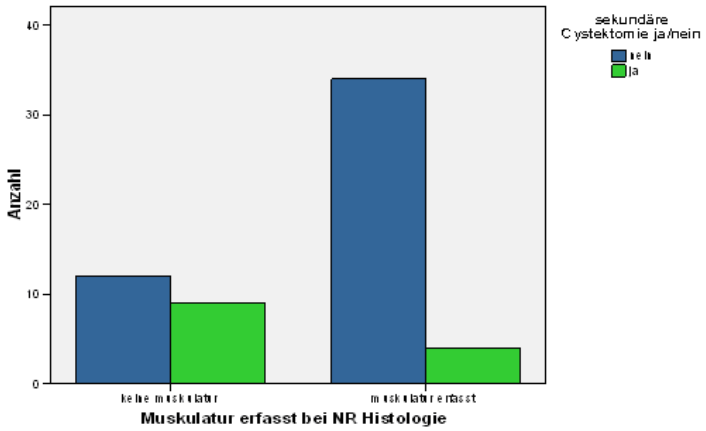


Abb. 8 Häufigkeit der sekundären Cystektomie abhängig von Muskulatur im Nachresektat

Neun von 21 Patienten (42,86%) ohne Muskulatur im Nachresektat mussten sekundär cystektomiert werden, während nur vier von 38 Patienten (10,53%) mit Muskulatur im Nachresektat eine sekundäre Cystektomie benötigten.

3.3.9 CIS im Nachresektat

Der Nachweis von Carcinoma in situ im Nachresektat erfolgte in 21 Fällen (18,42% der Nachresektionen).

Statusvariable	p-Wert Log-Rank	p-Wert exakter Fisher-Test	p-Wert Cox-Reg
Survival (KM)	0,126	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	0,149	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	0,816	/
Progress	/	0,278	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	1,000	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle CIS im Nachresektat

Ein signifikanter Einfluss dieser Variable konnte in keiner der durchgeführten Analysen gezeigt werden.

3.4 Rezidivspezifische Faktoren

3.4.1 Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs

Die Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs wurde in drei Gruppen eingeteilt. Es wurden jeweils Rezidive im ersten, im zweiten mit drittem und Rezidive nach dem dritten Jahr nach Erstdiagnose zusammengefasst.

Insgesamt wurden bei der ersten Resektion nach Primärtherapie mit Nachresektion 61 Rezidive im vorliegenden Patientengut erfasst.

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	**0,003**	/	0,059
Zeit bis Rezidiv (KM)	/	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	0,554	/
Progress	/	0,550	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	0,388	/
5-Jahres Überleben	/	**<0,001**	/

Ergebnistabelle Zeit bis Rezidiv

Das mittlere Überleben bei Rezidiv im ersten Jahr (31 Fälle; 50,8%) lag bei 72,4 Monaten. Trat das Rezidiv im zweiten oder dritten Jahr nach Erstdiagnose auf (15 Fälle; 24,6%) lag das mittlere Überleben bereits bei 95,6 Monaten. Bei

Rezidiven die erst später als drei Jahre nach Erstdiagnose auftraten (15 Fälle; 24,6%) zeigte sich mit 195,5 Monaten im Mittel das längste Überleben (p=0,003). Die multivariate Analyse verfehlte jedoch knapp das Signifikanzniveau (Cox-Regression: p=0,059 / HR=0,4 / 95%-CI: 0,162-1,036). Desweiteren zeigte sich erwartungsgemäß auch ein Einfluss der Variable auf die Fünfjahres-Überlebensrate. Die Rate lag bei Rezidiven im ersten Jahr bei 29,41%, bei Rezidiven im zweiten und dritten Jahr bei 61,11% und bei Rezidiven nach dem dritten Jahr bei 92,31% (p=<0,001)

3.4.2 Ergebnis der Resektion bei Verdacht auf Rezidiv

Im untersuchten Patientengut erhielten 94 Patienten eine erneute Resektion nach Primärtherapie aufgrund des Verdachts auf ein Rezidiv. In 33 Fällen (35,11%) konnte ein Rezidiv ausgeschlossen werden. 61 Patienten (64,89%) hatten ein histologisch bestätigtes Rezidiv in dieser Resektion.

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	0,076	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	/	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	/	/
Progress	/	**0,001**	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	**<0,001**	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle erneute Resektion

Patienten die ein histologisch gesichertes Rezidiv hatten (n=61) zeigten in 26 Fällen (42,62%) eine Progression in ein höheres Tumorstadium. Von den

rezidivfreien Patienten (n=34) trat nur in drei Fällen (8,82%) ein Progress auf (p=0,001). Die gleichen drei Patienten mussten mit einer sekundären Cystektomie versorgt werden. Ebenfalls eine sekundäre Cystektomie erhielten 32 der Patienten (52,46%) mit histologisch gesichertem Rezidiv (p<0,001).

3.5 Cystektomiespezifische Faktoren

3.5.1 Durchführung eine Cystektomie

Bei 63 Patienten (43,15%) wurde im Laufe des Follow-Up Zeitraumes eine Cystektomie durchgeführt.

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	0,399	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	**<0,001**	/	**0,029**
Rezidivhäufigkeit	**0,047**	/	/
Progress	/	**<0,001**	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	/	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Cystektomie

Die mittlere Zeit bis zu Auftreten eines Rezidivs lag in der Gruppe der cystektomierten Patienten bei 23,4 Monaten. Patienten die nicht cystektomiert wurden entwickelten ein Rezidiv im Mittel in 73,4 Monaten (p<0,001). Die multivariate Analyse bestätigte diesbezüglich das Signifikanzniveau (Cox-Regression: p=0,029 / HR=2,6 / 95%-CI: 1,107-6,301).

Die Rezidivhäufigkeit lag in der Cystektomie-Gruppe bei 52,31% im Gegensatz zu 35,63% in der Gruppe der nicht cystektomierten Patienten (p=0,047).

Tumorprogression lag in der Cystektomie-Gruppe in 47,69% der Fälle vor. Ohne Cystektomie wurde eine Tumorprogression nur in 8,99% der Fälle diagnostiziert (p<0,001).

3.5.2 Resektionsränder bei der Cystektomie

Der Status der Resektionsränder bei der Cystektomie konnte bei 62 der 63 cystektomierten Patienten erhoben werden. In zwei Fällen (3,23%) lag eine R1-Resektion vor.

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	**0,002**	/	0,168
Zeit bis Rezidiv (KM)	/	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	0,494	/
Progress	/	0,492	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	/	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Resektionsränder bei Cystektomie

In der univariaten Analyse zeigte sich ein Überlebensvorteil für Patienten mit negativen Resektionsrändern (n=60; mittleres Überleben 204,3 Monate) gegenüber den Patienten mit positiven Rändern (n=2; mittleres Überleben 22,5 Monate; p=0,002). In der multivariaten Cox-Regression lag der p-Wert (p=0,168) jedoch nicht im Signifikanzniveau.

3.5.3 Art der Harnableitung

Von 63 cystektomierten Patienten erhielten 28 ein Ileum-Conduit und 35 eine orthotope Ileum-Neoblase zur Harnableitung.

Statusvariable	p-Wert Log-Rank	p-Wert exakter Fisher-Test	p-Wert Cox-Reg
Survival (KM)	**0,012**	/	0,104
Zeit bis Rezidiv (KM)	/	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	0,805	/
Progress	/	/	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	/	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Harnableitung

Nach Anlage eines Ileum-Conduits lag das mittlere Überleben bei 58,2 Monaten (n=28). Die Versorgung mit einer Ileum-Neoblase ging mit einem mittleren Überleben von 240,3 Monaten einher (n=35; p=0,012). Das diesbezügliche Signifikanzniveau konnte durch die multivariate Analyse nicht bestätigt werden (Cox-Regression: p=0,104).

3.5.4 Frühcystektomie

Eine Cystektomie innerhalb von sechs Wochen nach Erstdiagnose wurde als Frühcystektomie bezeichnet (n=30).

Statusvariable	p-Wert Log-Rank	p-Wert exakter Fisher-Test	p-Wert Cox-Reg
Survival (KM)	**0,046**	/	0,091
Zeit bis Rezidiv (KM)	/	/	/
Rezidivhäufigkeit	/	**<0,001**	/

Progress	/	0,063	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	/	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle Frühcystektomie

Verglichen mit allen anderen Patienten in der Studie lag das mittlere Überleben der frühcystektomierten Patienten (n=30) mit 68,7 Monaten deutlich unter dem ohne Frühcystektomie (161,3 Monate; p=0,046). Die vorliegende Singifikanz wurde durch die multivariate Analyse jedoch entkräftet. Die Rezidivhäufigkeit lag in der Gruppe mit Frühcystektomie mit 6,67% deutlich unter der Rate der restlichen Patienten (52,03%; p<0,001).

3.5.5 Sekundäre Cystektomie

Als sekundäre Cystektomie wurde jede Cystektomie gewertet die später als sechs Wochen nach der Erstdiagnose durchgeführt wurde. Dies war bei 33 Patienten der Fall.

Statusvariable	**p-Wert Log-Rank**	**p-Wert exakter Fisher-Test**	**p-Wert Cox-Reg**
Survival (KM)	0,508	/	/
Zeit bis Rezidiv (KM)	**<0,001**	/	0,076
Rezidivhäufigkeit	/	**<0,001**	/
Progress	/	**<0,001**	/
sekundäre Cystektomie erforderlich	/	/	/
5-Jahres Überleben	/	/	/

Ergebnistabelle sekundäre Cystektomie

Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivtumors lag in der Gruppe der sekundär cystektomierten Patienten mit 23,4 Monaten im Mittel deutlich niedriger als bei den anderen Patienten (72,1 Monate; p<0,001). In der multivariaten Analyse wurde die gezeigte Signifikanz relativiert (Cox-Regression; p=0,076). Die Rezidivhäufigkeit war bei sekundärer Cystektomie mit 91,67% erheblich höher als in der Vergleichsgruppe (28,21%, p<0,001). Auch das Auftreten einer Tumorprogression lag bei den Fällen mit sekundärer Cystektomie mit 55,56% wesentlich höher als bei den übrigen Patienten (16,81%, p<0,001).

4. DISKUSSION

4.1 Patientenspezifische Faktoren

In der vorliegenden Arbeit wurden 157 Patienten mit T1G3-Urothelkarzinom untersucht. Von diesen Patienten konnte in 146 Fällen ein vollständiges Follow-Up erhoben werden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 53,9 Monaten (Range 1-348 Monate). In einer vergleichbaren Arbeit von Patard et al. wurden 94 Patienten, die in neun verschiedenen urologischen Zentren in den Jahren 1979 bis 1996 am T1G3-Urothelkarzinom behandelt worden waren, mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 62 Monaten vorgestellt [50]. Eine Arbeit von Denzinger et al., die Frühcystektomie mit sekundärer Cystektomie bei T1G3-Patienten vergleicht, bietet ein medianes Follow-Up von 70 Monaten im Mittel [47]. Eine Untersuchung von Herr et al. bietet mit 15 Jahren die bisher längste Nachbeobachtung an T1G3-Patienten. Allerdings wurden nur 48 Patienten nachverfolgt [48]. Andere Studien die sich mit T1G3-Tumoren befassen,

präsentieren meist kürzere Follow-Ups [51]. Hinzu kommt, dass aufgrund der Seltenheit von T1G3-Befunden meist weniger als 100 Patienten in Studien aufgenommen werden können. Mit 146 vollständigen Datensätzen zählt die vorliegende Studie zu den größeren Untersuchungen. Somit kann das vorliegende Langzeit Follow-Up durchaus wertvolle Zahlen zum Verständnis der T1G3-Urothelkarzinome liefern.

Das kumulierte mittlere Überleben in unserem Patientengut lag bei 155 Monaten bei einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 348 Monaten.

Insgesamt verstarben im Laufe des Nachbeobachtungzeitraums 52 Patienten (35 %). 25 (17 %) der verstorbenen Patienten verstarben am fortgeschrittenen Urothelkarzinom. Die Rezidivrate (41,7%) und die Progressionsrate (25,5%) der vorliegenden Studie entsprechen in etwa den Zahlen die in der Literatur für die BCG-Erhaltungstherapie angegeben werden [52].

4.1.1 Geschlecht

Von den 146 Patienten waren 122 Männer und 24 Frauen. Dies entspricht der Geschlechterverteilung anderer Studien [47, 50]. In unserem Patientengut lag die Progressionsrate bei den Frauen mit 42 % fast doppelt so hoch wie bei den Männern (22 %; p=0,048). Da sich in der Literatur diesbezüglich keine Vergleichszahlen fanden, muss abgewartet werden ob in anderen Zentren eine ähnliche Verteilung aufgetreten ist, um zuverlässige Schlüsse aus den Daten ziehen zu können. Sollten die vorliegenden Ergebnisse bezüglich einer höheren Progressionsrate bei weiblichen Patienten von anderer Stelle bestätigt werden, stellt sich für zukünftige Untersuchungen die Frage, ob eventuell zum Beispiel hormonelle Einflüsse eine Rolle spielen. Da T1G3-Tumoren keine häufige

Tumorentität sind, können sich Studien zu diesem Thema selten auf besonders große Fallzahlen stützen. Daher überrascht es nicht, dass eine Unterscheidung bezüglich des Geschlechts nur sehr selten vorgenommen wird. Dennoch zeigen die vorliegenden Daten, dass möglicherweise ein Unterschied zwischen den Geschlechtern bestehen könnte.

4.1.2 Nikotinkonsum

Im vorliegenden Datensatz fand sich ein über 58-prozentiger Anteil an Rauchern. Gerade für das Urothelkarzinom liegt ein bewiesener Zusammenhang mit dem Rauchen vor [13-16]. Die Rate der tumorspezifischen Todesfälle war im untersuchten Kollektiv bei Rauchern signifikant höher als bei Nichtrauchern. Die Wahrscheinlichkeit für Raucher am T1G3-Urothelkarzinom zu versterben war 5,2mal höher als für Nichtraucher. Auf das Gesamtüberleben in der Studienpopulation hatte der Nikotinkonsum allerdings keinen signifikanten Einfluss.

4.1.3 Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese bezüglich des Urothelkarzinoms steigert das Risiko selbst daran zu erkranken nach Angaben mancher Autoren um den Faktor zwei [23]. In den vorliegenden Daten hat eine positive Familienanamnese keinen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und die Prognose. Da jedoch nur zwei Patienten eine positive Familienanamnese angaben sind die diesbezüglichen Ergebnisse nicht von statistischer Relevanz und somit nicht repräsentativ.

4.1.4 Berufliche Exposition

Wie bereits in der Einleitung erwähnt ist das Urothelkarzinom für verschiedene Berufsgruppen als Berufskrankheit (Ziffer 1301) anerkannt [12]. Von den 146 ausgewerteten Patienten gaben vier eine berufliche Exposition zu entsprechenden Gefahrstoffen an. Die Zeit bis zur Entstehung eines Rezidivs wurde bei diesen Patienten auf 1,5 Monate gemittelt. Allerdings entwickelten von den vier erwähnten Patienten nur zwei ein Rezidiv. Die Signifikanz im Log-rank Test stützt sich also nur auf zwei Fälle was das Signifikanzniveau an sich schon in Frage stellt. So erstaunt es auch nicht, dass die multivariate Cox-Regression die statistische Signifkanz mit klaren Zahlen widerlegt. Zur Klärung eines Einflusses einer beruflichen Exposition wäre es wohl die probatere Methode beruflich exponierte Menschen auf ein T1G3-Urothelkarzinom zu untersuchen als anders herum.

4.1.5 Alter bei Erstdiagnose

Am häufigsten vom Urothelkarzinom betroffen sind Menschen, die das sechzigste Lebensjahr bereits überschritten haben. Weniger als ein Prozent der Patienten erkranken bereits während der ersten vier Lebensdekaden [53]. Im T1G3-Patientengut lag in der vorliegenden Analyse das Lebensalter bei Erstdiagnose des Urothelkarzinoms in 71 % der Fälle über 60 Jahre. Somit liegt der Anteil der Patienten unter 60 Jahre mit knapp 29 % auf den ersten Blick verhältnismäßig hoch. Bei genauer Betrachtung zeigt sich jedoch, dass nur ein Patient bereits mit 37 Jahren erkrankte und alle anderen erst jenseits des fünfzigsten Lebensjahres. Dies bestätigt die bereits erwähnte Seltenheit von Urothelkarzinomen unterhalb des vierzigsten Lebensjahrs [53]. Das Lebensalter

hatte statistischen Einfluss auf das Überleben. Die jüngeren Patienten lebten im mittel rund 130 Monate länger als die älteren was statistisch signifikant war (p=0,008). Das Signifikanzniveau wurde in der multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigt. Dennoch erscheint es logisch, dass ältere Patienten von Natur aus - unabhängig vom Urothelkarzinom - früher sterben als jüngere Patienten. Insofern ist es auch naheliegend, dass die 5-JÜR in der Gruppe der Über-Sechzigjährigen mit 48 % um knapp 30 % niedriger lag als in der Gruppe unter 60 Jahre.

4.2 Tumorspezifische Faktoren

4.2.1 Leitsymptom bei Erstdiagnose

Mit Abstand am häufigsten wurde analog zur Literatur als Leitsymptom eine schmerzlose Makrohämaturie angegeben [36]. Nur wenige Patienten beschrieben andere Erstsymptome. Neun Patienten beschrieben Urge-Symptomatik als Leitsymptom. Acht Patienten davon entwickelten später einen Rezidivtumor innerhalb von weniger als 14 Monaten und somit mindestens 32 Monate früher als andere Patienten (p=0,044). Als Erklärungsversuch wäre ein höherer Anteil an CIS in der Urge-Gruppe naheliegend, jedoch ist der Anteil an CIS in dieser Gruppe bei 23%, was seltener ist als bei Patienten mit Makrohämaturie als Leitsymptom. Eine klare Erklärung für diesen Sachverhalt lässt sich nicht finden, weshalb es auch nicht verwundert, dass die multivariate Analyse das Signifikanzniveau nicht bestätigen konnte.

4.2.2 Harnaufstau der Nieren bei Erstdiagnose

Eine Hydronephrose bei Erstdiagnose eines Urothelkarzinoms ist ein prognostisch ungünstiger Parameter. Häufig geht eine Harnstauungsniere mit organüberschreitendem Wachstum und deutlich verkürztem Überleben einher [54]. Da definitionsgemäß nicht von einem organüberschreitenden T1G3-Tumor auszugehen ist, wird bei Vorhandensein einer Harnstauung entweder eine Tumorlokalisation im Bereich des Ureterostiums oder ein Understaging des Tumors vorliegen. Sechs der untersuchten Patienten zeigten bei der Aufnahmeuntersuchung einem Harnaufstau. Ihr mittleres Überleben lag, mit 24 Monaten, 136 Monate unter dem der übrigen Patienten in der Studie. Der in der univariaten Log-rank Analyse hochsignifikante p-Wert wurde in der multivariaten Gegen-Analyse bestätigt. Somit besteht klare Signifikanz bezüglich des verkürzten Überlebens bei Harnstauungsniere aufgrund eines Urothelkarzinoms. Die Hazard Ratio zeigt an, dass das Risiko frühzeitig am Urothelkarzinom zu versterben etwa zehnmal so groß ist wenn bei Erstdiagnose ein Harnaufstau vorliegt. Keiner der Patienten mit Hydronephrose überlebte die ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose. Auch hierfür konnte hohe statistische Signifikanz gezeigt werden.

4.2.3 T-Stadium bei Erstdiagnose

Das T-Stadium bei Erstdiagnose spielt eine entscheidende Rolle für die weitere Prognose des Patienten. Dies wurde bereits in großen Follow-Up Studien gezeigt [41]. Insbesondere in Verbindung mit dem Grading stellt das T-Stadium einen der wichtigsten Parameter in der Beurteilung von Blasentumoren dar [36]. Die untersuchten Patienten hatten im Laufe ihrer Erkrankung alle einen T1G3-

Befund. Bei Erstdiagnose des Urothelkarzinoms gab es jedoch - sei es durch Understaging oder durch späteren Progress - auch andere Befunde. Im vorliegenden Patientengut konnte eine statistisch signifikante Reduktion des rezidivfreien Überlebens durch einen Tis-Befund bei Erstdiagnose nachgewiesen werden. Das Tis oder Carcinoma in situ (CIS) ist eine hochaggressive, oberflächig wachsende Sonderform des Urothelkarzinoms und geht mit einer besonders schlechten Prognose einher. Ein unbehandeltes CIS geht schneller in Progress als Ta- oder T1-Läsionen [55]. Über 28% der untersuchten Patienten hatten bei Erstdiagnose ein CIS. In dem mit PDD behandelten Patientenkollektiv war die Rate an CIS um fast 14% höher. Patienten mit einem CIS bei Erstdiagnose hatten im Vergleich zu denen mit einem Ta-Befund ein um ca. 70 Monate verkürztes mittleres, rezidivfreies Überleben. Der Einfluss des T-Stadiums auf das rezidivfreie Überleben war unabhängig von anderen Faktoren, wie die multivariate Analyse bestätigen konnte.

4.2.4 Grading bei Erstdiagnose

Das Grading gibt uns eine Aussage bezüglich der Malignität des Tumors, gemessen an den mikroskopisch darstellbaren Veränderungen auf zellulärer Ebene. Somit erscheint es naheliegend, dass Patienten mit höherem Grading - und somit einem aggressiveren Tumor - schneller an ihrem Tumorleiden versterben. Im untersuchten Patientengut litten alle Patienten an einem T1G3-Tumor. Dennoch gab es Patienten die bei Erstdiagnose des Urothelkarzinoms analog zum T-Stadium noch keinen G3-Tumor zeigten. In 83,56% der Fälle lag jedoch bereits bei Erstdiagnose ein G3-Befund vor. Bezogen auf die 5-JÜR

zeigte sich eine statistisch signifikante Verteilung die den oben genannten Erwartungen entspricht. Lag die 5-JÜR bei G1-Tumoren noch bei 100% war bei G3-Tumoren nur noch eine 5-JÜR von 49,32% feststellbar. Dies entspricht auch der Darstellung in international gültigen Guidelines [36].

4.2.5 Mindestens T1G3

Kann sich der Pathologe nicht festlegen ob ein T1G3-Tumor komplett entfernt ist, oder ob eine Infiltration von Muskulatur vorliegt belegt er das feingewebliche Ergebnis T1G3 oft mit dem Zusatz „mindestens“. Im untersuchten Patientengut fand sich dieser Zusatz in knapp 40% der Fälle. Es erscheint naheliegend, dass diese nicht eindeutig einschätzbaren Tumoren sich negativ auf die Prognose des jeweiligen Patienten auswirken. Es überrascht nicht, dass die Überlebenszeit und die Zeit des rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit diesem Zusatz signifikant unter denen der Patienten ohne diesen Zusatz lagen. Dennoch konnte die Unabhängigkeit dieser Variable von anderen in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden. Auch die 5-JÜR lag bei Patienten die „mindestens“ T1G3 hatten knapp 17% niedriger als ohne den Zusatz. Dennoch erfolgte eine sekundäre Cystektomie in der „mindestens“-Gruppe nur etwa 10% der Fälle, verglichen mit 30% in der anderen Gruppe. Die Erklärung für diese Verteilung ist, dass aufgrund der Zusatzinformation „mindestens“ ungefähr dreimal so viele Frühcystektomien durchgeführt wurden wie in der Gruppe ohne „mindestens“.

4.2.6 Tumorgröße bei Erstdiagnose

Die Literatur lässt keinen Zweifel daran, dass die Tumorgröße bei Erstdiagnose ein prognostisch wichtiger Faktor ist [36, 47, 50]. Meist werden – wie auch in dieser Studie - Tumorgröße über und unter drei Zentimetern verglichen. Erwartungsgemäß zeigte sich im vorliegenden Patientenkollektiv eine Reduktion des mittleren Überlebens um nahezu 54 Monate, bei Vorliegen eines Primärtumors über drei Zentimeter Größe. Das diesbezügliche Signifikanzniveau wurde auch in der multivariaten Analyse bestätigt und ist somit von anderen Variablen unabhängig. Die errechnete Hazard Ratio von 3,0 deutet ein dreifach erhöhtes Risiko auf ein kürzeres Überleben bei Tumorgröße über drei Zentimeter an.

4.3 Therapiespezifische Faktoren

4.3.1 Ort der Primärtherapie

Der Ort an dem die Primärtherapie des T1G3-Urothelkarzinoms durchgeführt wurde, war in knapp der Hälfte der Fälle die Urologische Klinik und Poliklinik der LMU München. Die übrigen Patienten erhielten die Primärtherapie in auswärtigen Kliniken. Diese Verteilung wirkte sich hochsignifikant auf die Rezidivhäufigkeit aus die bei den auswärts vorbehandelten Patienten um 30% höher lag. Natürlich liegt das nicht allein an der Örtlichkeit der Primärtherapie. Vielmehr liegt der wichtigste Unterschied der beiden Gruppen darin, dass die einen (LMU München) unter Einsatz der Photodynamischen Diagnostik (PDD) erstbehandelt wurden, während die anderen mit normaler Weisslicht-Cystoskopie reseziert wurden. Die hohe Sensitivität der PDD bei der Detektion

von tumorartigen Läsionen des Urothels ist mittlerweile gut bekannt [57, 58]. Somit liegt der Vorteil der Methode in erster Linie darin, dass keine Tumoren bei der Resektion übersehen werden und in situ verbleiben [59]. Der Einfluss der PDD auf die Rezidivhäufigkeit wurde bereits mehrfach beschrieben [60, 61].

4.3.2 BCG-Instillationstherapie

Die aktuellen Guidelines der European Association of Urology (EAU) empfehlen den Einsatz der Blaseninstillationstherapie mit BCG bei der Behandlung von highgrade Tumoren ausdrücklich [36, 55]. Seit der Erstbeschreibung dieser Therapie 1976 durch Morales [38], konnte in zahlreichen Studien die Wirksamkeit von BCG in der Therapie des Urothelkarzinoms bestätigt werden [62-64]. Insbesondere bei der Therapie des CIS wurde in großen Studien eine Ansprechrate auf BCG von bis zu 93% erreicht [62]. Ein Zyklus BCG beinhaltet sechs Instillationen, jeweils in wöchentlichen Intervallen [65]. Vielversprechend sind die Ergebnisse einer Erhaltungstherapie mit BCG [52, 66], im untersuchten Patientengut bekamen allerdings nur zwei Patienten BCG über einen längeren Zeitraum (maximal 18 Instillationen) womit die Therapie der Patienten aus heutiger Sicht nicht mehr zeitgemäß ist. Dennoch liegen die Überlebens-, Progressions- und Rezidivraten im gleichen Bereich wie in Studien zur BCG-Erhaltungstherapie [52]. Geltender Guidelines zum Trotz erhielten nur 37% der Patienten eine BCG-Instillationstherapie. Diese überraschend niedrige Zahl lässt sich eventuell damit erklären, dass die Patienten nicht nur in der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU München behandelt wurden, sondern auch durch den zuweisenden niedergelassenen Urologen. Lediglich

die transurethralen Resektionen wurden jeweils unter stationären Bedingungen durchgeführt. Somit bekamen die Patienten keine einheitliche Weiterbehandlung mit BCG. In manchen Fällen wurde stattdessen eine Chemoinstillationstherapie mit Mitomycin C, Doxorubicin oder Epirubicin durchgeführt. Leider sind auch die Zeiträume der Instillationstherapien sehr unterschiedlich, womit ein Vergleich der einzelnen Therapievarianten nicht sinnvoll erschien. Lediglich die BCG-Therapie die 54 Patienten erhielten bot sich für einen Vergleich an. Es zeigte sich jedoch auch in dieser Gruppe im Gegensatz zu vielen anderen Studien kein signifikanter Einfluss auf Überleben, Rezidivhäufigkeit oder Progressionsrate.

4.3.3 PDD bei Erstdiagnose

Der Einsatz der PDD ist aus der Behandlung von Urothelkarzinomen nicht mehr wegzudenken. Gerade bei der Identifizierung von flachen urothelialen Läsionen ist diese Methode allen anderen diagnostischen Mitteln deutlich überlegen [30, 32, 56]. Durch Einsatz der PDD im Rahmen der ersten transurethralen Resektion des Blasentumors kann eine suffizientere Therapie erfolgen. Die Rate von Residualtumoren nach erfolgter Resektion ist unter PDD-Bedingungen erheblich niedriger und die Rezidivrate wird durch PDD nachweißlich gesenkt [59]. Das bisher längste publizierte Follow-Up über acht Jahre konnte dies auf Signifikanzniveau bestätigen [60].

Die vorliegende Studie ist die erste in der an einem T1G3-Patientenkollektiv der Einfluss der PDD untersucht wurde.

Etwa die Hälfte der Patienten in der vorliegenden Studie erhielten bei Ersttherapie eine PDD. Diese Patienten hatten eine Rezidivhäufigkeit die 26%

unter der ohne PDD lag. Dieser Wert liegt etwa in dem Bereich der in der Literatur bezüglich PDD beschrieben wird [60, 61]. Auch die Rezidivhäufigkeit der unter Weisslicht-Bedingungen ersttherapierten Patienten von knapp 57% liegt genau im Bereich dessen was diesbezüglich bereits publiziert wurde [67]. Bisher gab es jedoch keine Untersuchungen dazu ob die PDD auch im Falle von T1G3-Tumoren einen Vorteil bringt. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Senkung der Rezidivrate durch Anwendung der PDD unabhängig von der Aggressivität oder dem T-Stadium des Tumors für alle nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinome gleichermaßen gilt. Um zu überprüfen ob die Anwendung von BCG oder das zusätzliche Vorliegen eines CIS dieses Ergebnis verfälscht haben könnten wurde der Datensatz mit dieser Fragestellung erneut untersucht. Es zeigte sich in der PDD-Gruppe eine höhere Rate an CIS (35,4% vs. 21,8%). Des Weiteren wurden in der PDD-Gruppe weniger Patienten der nachweislich wirksamen BCG-Instillationstherapie unterzogen (29,1% vs. 44,9%). Diese Zusatzinformationen bestätigen die Effektivität der PDD trotz der höheren Zahl an CIS und der niedrigeren Zahl an BCG-Therapien in der PDD-Gruppe. Grund für diese Senkung der Rezidivhäufigkeit dürfte die überlegene primäre Diagnostik mittels PDD sein. Gerade zusätzliche Carcinomata in situ werden in der Weisslicht-Cystoskopie in bis zu 56% der Fälle übersehen [56] und haben somit fatale Auswirkungen auf die Prognose des Patienten. Essentiell für ein langes rezidivfreies Überleben des Patienten ist eine vollständige Resektion und Koagulation aller Tumorlokalisationen in seiner Harnblase was durch die PDD heute viel zuverlässiger möglich ist als mit normaler Weisslicht-Cystoskopie.

Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Analyse ist eine Reduktion der sekundär notwendigen Cystektomien um hochsignifikante 50% durch Einsatz der PDD. Diese Tatsache ist für den Patienten von wesentlicher Bedeutung, da der Erhalt der Blase natürlich auch Erhalt der Lebensqualität bedeutet. Die vorliegenden Daten zeigen deutlich den immensen Stellenwert der PDD auch für T1G3-Patienten. Möglicherweise hilft die PDD sogar bei der Entscheidung ob die Erkrankung bereits bei Erstdiagnose ein Niveau erreicht hat das eine Frühcystektomie rechtfertigt. Dies zu klären sollte Inhalt zukünftiger prospektiver Studien sein.

4.3.4 Muskulatur in Erstresektion erfasst

Da das T1G3-Urothelkarzinom ein invasiver Tumor ist, erscheint es sinnvoll eine tiefe Resektion des Tumors bis in die Blasenmuskulatur vorzunehmen um sicherstellen zu können, dass keine Infiltration von Muscularis propria vorliegt. Dies ist insofern von besonderer Bedeutung, da eine Infiltration der Blasenmuskulatur durch Tumor eine eindeutige Indikation zur Cystektomie darstellt und somit ein komplett anderes Procedere nach sich zieht. Aufgrund des exponentiell ansteigenden Risikos einer Fernmetastasierung bei Muskelinvasivität des Tumors ist ein blasenerhaltendes Vorgehen in diesem Falle nicht mehr sinnvoll. Im vorliegenden Patientengut zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Muskulatur im Resektat bei Primärtherapie. Dies mag einerseits daran liegen, dass die entsprechenden Daten nur bei 60 Patienten vorlagen und die Zahl der untersuchten Patienten somit sehr kein ist. Andererseits spielt es sicher eine

Rolle, dass die Patienten mit T1G3-Tumoren in der Regel eine transurethrale Nachresektion nach ca. vier Wochen erhalten um eine vollständige Resektion sicherzustellen [68] und um Muskelinvasivität auszuschließen. Somit ist das Vorliegen von Muskulatur im Nachresektat vermutlich die prognostisch wesentlichere Variable und wird deshalb weiter unten gesondert diskutiert.

4.3.5 Harnblasenfrühinstillation

Gründe für eine Chemoinstillation der Harnblase sind Kontakt des Tumorareals mit gesunder Blasenschleimhaut, die Möglichkeit einer unvollständigen Tumorresektion und die Möglichkeit der Tumorzellimplantation in gesunde Blasenschleimhaut von Zellen die bei der Resektion des Tumors freiwerden (tumor-cell-seeding) [69]. Insbesondere dem tumor-cell-seeding begegnet man heute mit einer frühzeitigen Chemosinstillation der Harnblase innerhalb der ersten sechs Stunden nach erfolgter Resektion. Die Reduktion der Rezidivrate durch eine einzige Frühinstillation wird in der Literatur mit bis zu 40 Prozent angegeben [36, 37]. Im Falle einer sehr tiefen Resektion oder einer intraoperativen Blasenperforation wird von der Frühinstillation abgeraten [70].

Da der Nutzen der Frühinstillation erst vor wenigen Jahren beschrieben wurde finden sich in der untersuchten Patientenpopulation - die bis ins Jahr 1995 zurückreicht - zu wenige Patienten die eine Harnblasenfrühinstillation erhielten um eine statistisch sinnvolle Analyse durchzuführen.

4.3.6 Nachresektion

Die EAU-Guidelines zur Therapie des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms empfehlen im Falle eines T1G3-Befundes ausdrücklich eine Nachresektion innerhalb von zwei bis sechs Wochen nach erfolgter Tumorresektion [36, 71]. Einerseits zum sicheren Ausschluss eines muskelinvasiven Tumors, andererseits zur Sicherstellung einer vollständigen Resektion des Tumors sowie zum Ausschluss eines begleitenden CIS [72]. Zusätzlich wird eine Blaseninstillationstherapie mit BCG durch eine vollständige Tumorresektion in ihrer Wirksamkeit unterstützt [73]. Von Brauers et al. wurde gezeigt das in 10 Prozent der Fälle durch die Nachresektion ein Upstaging des Tumors mit daraus folgendem Wechsel des therapeutischen Vorgehens erfolgt [72]. Drei Viertel der untersuchten Patienten der vorliegenden Studie erhielten eine Nachresektion, 25 Prozent wurden nicht nachreseziert. Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass in der Gruppe ohne Nachresektion ein hoher Prozentsatz (42%) aufgrund des ausgedehnten Tumorbefundes einer Frühcystektomie zugeführt wurde und somit ein möglicher Nachteil durch die fehlende Nachresektion abgewendet wurde.

4.3.7 Ergebnis der Nachresektion

Im Nachresektat fand sich in 38 Prozent der Fälle noch Tumorgewebe, was den Zahlen in der Literatur entspricht [68, 72]. Im Falle eines Tumornachweises im Nachresektat zeigte sich ein um über die Hälfte (20,4 vs. 50,2 Monate) verkürzter Zeitraum rezidivfreien Überlebens. Diese Variable war unabhängig von anderen wie die multivariate Analyse mit hoher Signifikanz bestätigte. Die

Wahrscheinlichkeit früher ein Tumorrezidiv zu erleiden lag bei positivem Befund der Nachresektion 10,2-fach höher als im Falle eines tumorfreien Nachresektats. Da auch eine nachfolgende Blaseninstillationstherapie es nicht vermag eine insuffiziente Nachresektion zu kompensieren [40], sollte das Ergebnis der Nachresektion als prognostischer Parameter für die Entstehung eines Rezidives herangezogen werden. Ein prädiktiver Wert des Ergebnisses der Nachresektion auf einen möglichen Progress, wie von Herr et al. beschrieben, konnte in unseren Daten nicht nachvollzogen werden [74].

4.3.8 Muskulatur in Nachresektion erfasst

Einer der Gründe eine Nachresektion durchzuführen ist es Muskulatur im Resektat zu erfassen um einen muskelinvasiven Tumor auszuschließen [72]. Im untersuchten Patientengut wurde in 65 Prozent der Nachresektate Muskulatur nachgewiesen. Somit ließ sich vergleichen ob das Erreichen der Muscularis propria im Rahmen der Nachresektion einen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf hat. Obwohl in der Gruppe ohne Muskulatur erwartungsgemäß 30 Prozent mehr Rezidive auftraten als in der Gruppe mit einer suffizienten Nachresektion wurde das Signifikanzniveau im exakten Fisher-Test knapp verfehlt (p=0,051). Eventuell war die in dieser Analyse untersuchte Zahl an Patienten zu klein für ein statistisch signifikantes Ergebnis. Es konnte aber nachgewiesen werden, dass die Rate sekundärer Cystektomien durch eine Nachresektion mit Erfassung der Blasenmuskulatur um den Faktor vier reduziert wird. Die Notwendigkeit eine Nachresektion bis in die Muskulatur durchzuführen wird durch diese Ergebnisse unterstrichen.

4.3.9 CIS im Nachresektat

In der Literatur werden für Patienten mit CIS im Nachresektat Rezidivraten von bis zu 75 Prozent genannt [72]. Dieser Prozentsatz konnte im untersuchten Patientenkollektiv nicht bestätigt werden. Die Rezidivraten lagen mit und ohne CIS im Nachresektat mit etwa 40 Prozent im gleichen Bereich. Allerdings war der Prozentsatz der Frühcystektomien in der Gruppe mit CIS im Nachresektat mit 30 Prozent dreimal so hoch wie in der anderen Gruppe, was die Frage nach der Rezidivrate bezüglich dieser Variable etwas relativiert und keine klare Aussage diesbezüglich zulässt. Auch die anderen untersuchten Parameter wurden durch diese Variable nicht in signifikantem Maße beeinflusst.

4.4 Rezidivspezifische Faktoren

4.4.1 Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs

Abhängig von der Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs veränderte sich im untersuchten Datensatz auch die Überlebenszeit. Frühere Rezidive waren mit deutlich kürzerem Überleben vergesellschaftet. Allerdings zeigte die multivariate Analyse, dass diese Variable abhängig von anderen war, womit die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach den hier analysierten Daten nicht als unabhängiger Prognoseparameter für das Überleben empfohlen werden kann. Dennoch wurde das Signifikanzniveau in der Cox-Regression nur knapp verfehlt (p=0,059). Möglicherweise wäre in einem größeren Patientenkollektiv diesbezüglich ein signifikantes Ergebnis erzielt worden, wie das auch in anderen Studien der Fall war [75]. Diese Vermutung wird auch dadurch bestätigt,

dass die 5-JÜR analog zur Überlebenszeit bei frühen Rezidiven 60 Prozent niedriger lag als bei Rezidiven drei Jahre nach Primärtherapie.

4.4.2 Ergebnis der Resektion bei Verdacht auf Rezidiv

Nach erfolgter Primärtherapie mit TUR-B und Nachresektion wurde bei 94 Patienten eine erneute Resektion bei Verdacht auf ein Tumorrezidiv im Rahmen der ersten Kontrollcystoskopie durchgeführt. Insgesamt bestätigte sich der Rezidivverdacht in fast 65% der Fälle was den Zahlen für T1G3-Tumoren in der Literatur entspricht [40]. In dieser Rechnung sind jedoch nur die Patienten einbezogen bei denen bereits der Verdacht auf ein Rezidiv bestand. Bezieht man alle untersuchten Patienten mit ein, errechnet sich eine Rezidivrate die mit 41,7% unter den Zahlen in der Literatur liegt. Dies kann damit erklärt werden, daß etwa die Hälfte des Patientenkollektivs unter Einsatz der PDD behandelt wurde und somit - wie bereits oben diskutiert - eine niedrigere Rezidivwahrscheinlichkeit hat. Patienten die beim ersten Rezidivverdacht tatsächlich ein histologisch gesichertes Rezidiv hatten, zeigten im weiteren Verlauf in 42,6% der Fälle eine Progression in ein höheres Tumorstadium, wohingegen Patienten die erst in einer späteren Kontrolle ein Rezidiv zeigten nur in 8,8% der Fälle tumorprogredient wurden. Signifikant mehr Patienten (52,4%) mit einem Frührezidiv verglichen mit späteren Rezidiven (8,8%) mussten im weiteren Verlauf sekundär cystektomiert werden.

Daraus lässt sich schließen, dass ein frühes Rezidiv durchaus als Prognosekriterium in Frage kommt. Allerdings ist es anhand unserer Daten nicht möglich eine genaue Aussage darüber zu treffen ab welchem Zeitpunkt des Auftretens sich die prognostisch ungünstige Rolle eines Rezidivs relativiert.

Die angegebenen Progressionsraten liegen unter der von Herr et al. beschriebenen Rate von 52%, die allerdings durch ein langes Follow-Up von 15 Jahren an einem kleinen Patientenkollektiv (n=48) ermittelt wurde. Die in der gleichen Studie ermittelte Progressionsrate für die ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose lag bei 35% und damit ebenfalls über der Gesamt-Progressionsrate unserer Daten (25,5%) [48].

4.5 Cystektomiespezifische Faktoren

4.5.1 Durchführung einer Cystektomie

Eine Cystektomie wurde bei 43% der Patienten durchgeführt. Vor Durchführung der Cystektomie trat im Mittel nach 23 Monaten ein Rezidiv auf. Patienten die nicht cystektomiert wurden entwickelten ein Rezidiv im Mittel in 73 Monaten. Die Zeit bis zum ersten Rezidiv lag in der Gruppe die nicht organerhaltend behandelt werden konnte signifikant unter der derer die konservativ behandelt wurden. Hierin spiegelt sich erneut die Problematik der frühen Rezidive wieder. Offensichtlich war es bei späteren Rezidiven nicht so häufig notwendig das konservative Therapieregime zu verlassen. Das die Rate an progredienten Tumoren in der Gruppe der cystektomierten Patienten signifikant höher lag als bei den anderen Patienten erklärt sich dadurch, dass die Cystektomie meist aufgrund einer Progression, die eine klare Indikation zum Verlassen des organerhaltenden Vorgehens darstellt, durchgeführt wurde.

4.5.2 Resektionsränder bei der Cystektomie

Aufgrund des lebenslang hohen Progressionsrisikos von T1G3-Tumoren wird eine strenge und engmaschige Nachbetreuung der betroffenen Patienten empfohlen [48, 76]. Dadurch soll erreicht werden, dass eine Tumorprogression rechtzeitig erkannt wird und zeitnah eine Cystektomie durchgeführt werden kann. Durch die rechtzeitige Operation kann die Entstehung einer organüberschreitenden Tumorerkrankung vermieden werden. Natürlich trifft das nicht für alle Fälle zu da durch Understaging des Tumors im Befund nach TUR-B eine notwendige Cystektomie verzögert werden kann. Daraus lässt sich ableiten, dass im Cystektomiepräparat bei T1G3-Patienten selten tumortragende Resektionsränder auftreten dürften. Von den 63 Patienten die eine Cystektomie erhielten zeigte sich in zwei Fällen ein R1-Befund. Diese beiden Patienten zeigten beide auch einen Befall der regionären Lymphknoten und damit ein weit fortgeschrittenes Erkrankungsstadium. Das mittlere Überleben dieser Patienten lag signifikant unter dem derer die einen R0-Befund hatten. Dennoch bestätigte die multivariate Analyse die Signifikanz nicht, da das Überleben durch die bereits lymphogen metastasierte Erkrankung in höherem Maße beeinflusst wird als durch den positiven Schnittrand.

4.5.3 Art der Harnableitung

Die Entscheidung ob ein Patient mit einem Ileum-Conduit oder einer Neoblase versorgt wird hängt von mehreren Faktoren ab. Wenn möglich wird versucht dem Patienten eine orthotope Neoblase anzulegen um eine orthograde Harnableitung ohne Notwendigkeit zur Beutelversorgung oder Katheterisierung zu schaffen. Bisher konnte jedoch nicht valide gezeigt werden, dass die eine

Form der Harnableitung bezüglich der Lebensqualität der Patienten der anderen überlegen ist [77]. Natürlich setzt eine so komplexe Rekonstruktion des Harntaktes wie eine Neoblase ein Mindestmaß an Patienten-Compliance vorraus. Ist diese nicht gegeben wird die Wahl der Harnableitung meist auf ein einfach zu handhabendes Ileum-Conduit fallen. Ein Tumorbefall der Harnröhre würde einen orthotopen Blasenersatz ebenfalls ausschließen ebenso wie die technische Unmöglichkeit einer Neoblasenkonstruktion. Bei palliativer Situation und schwerkranken Patienten wird das Ileum-Conduit ebenfalls bevorzugt um einerseits den Heilungsprozess zu verkürzen und die für den Patienten körperlich belastende Operationszeit so gering wie möglich zu halten. Im untersuchten Patientenkollektiv ließ sich univariat ein Übelebensvorteil der Patienten mit Neoblase feststellen. Da Patienten die eine Neoblase bekommen, wie eingangs bereits angedeutet, häufig jung und gesund sind erklärt sich der Überlebensvorteil am ehesten mit dem höheren Lebensalter und den begleitenden Nebenerkrankungen der mit Ileum-Conduit versorgten Patienten. Die multivariate Analyse bestätigte die Signifikanz bezüglich des Überlebesvorteils bei Versorgung mit Neoblase erwartungsgemäß nicht.

4.5.4 Frühcystektomie

Eine Cystektomie wird dann als Frühcystektomie bezeichnet wenn sie innerhalb von sechs Wochen nach der Erstdiagnose erfolgt [47]. Indikationen für dieses Vorgehen sind tiefe T1b-Tumoren insbesondere bei jungen Patienten, die mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine schlechte Prognose haben. Solche Faktoren sind Multifokalität, begleitendes CIS, Infiltration der prostatischen Harnröhre und große, konservativ nicht beherrschbare Tumorlast

[47, 78]. Eine neuere Studie, die Frühcystektomie und spätere Cystektomie an T1G3-Patienten verglich, konnte einen signifikanten Überlebensvorteil für die Frühcystektomie-Gruppe zeigen [47]. Die vorliegende Analyse konnte diese Daten nicht bestätigen. Vielmehr lag die mittlere Überlebenszeit der untersuchten Patienten mit Frühcystektomie 92,6 Monate unter der der erst später cystektomierten Patienten. Allerdings fällt auf, dass die Patienten die nach PDD eine Frühcystektomie erhielten und in der Folge am Urothelkarzinom verstarben bis auf einen Fall alle bereits eine lymphogen metastasierte Erkrankung hatten. Diese Patienten verstarben im Verlauf des ersten Jahres nach der Frühcystektomie. Lässt man die Patienten mit lymphogen metastasierter Erkrankung bei der statistischen Analyse unbeachtet, so zeigt sich in der Kaplan-Meier Kurve ein Überlebensvorteil durch die Frühcystektomie, bei den Patienten, die bei Erstdiagnose eine PDD erhielten, der allerdings nicht signifikant ist. Patienten die ohne PDD erstbehandelt wurden und ebenfalls eine Frühcystektomie erhielten überlebten im Vergleich deutlich kürzer. Wieder zeigt sich also ein Einfluss der PDD auf den Verlauf der Erkrankung. Dass die Rezidivrate nach Frühcystektomie niedrig war erklärt sich dadurch, dass die Harnblase entfernt wurde noch bevor ein Rezidiv auftreten konnte.

4.5.5 Sekundäre Cystektomie

Wird eine Cystektomie später als sechs Wochen nach Erstdiagnose durchgeführt gilt sie als sekundäre Cystektomie. Indikation für dieses Vorgehen ist ein erneuter T1G3-Befund nach erfolgter BCG-Therapie oder eine Progression in ein muskelinvasives Karzinom. Damit erklärt sich auch die

signifikant höhere Rezidiv- und Progressionsrate in der Gruppe der sekundär cystektomierten Patienten. Ein signifikanter Vor- oder Nachteil bezüglich des Überlebens konnte im Gegensatz zu anderen Studien nicht gezeigt werden [47].

5. ZUSAMMENFASSUNG

In Deutschland erkranken nach Angaben des Robert-Koch-Instituts jährlich über 25000 Menschen an einem Urothelkarzinom. Bei Erstdiagnose werden in 75-80% der Fälle Tumoren nachgewiesen die die Muskulatur der Harnblase noch nicht infiltriert haben. Es treten sowohl flache urotheliale Läsionen wie das Carcinoma in situ auf, als auch papilläre und solide Tumoren, die auf das Urothel (Ta) oder auf das submuköse Stroma (T1) beschränkt bleiben. In den meisten dieser Fälle kann den Patienten eine organerhaltende Therapie angeboten werden. Die Rezidivhäufigkeit ist mit 50% in den ersten zwei Jahren sehr hoch, wirkt sich aber nicht negativ auf die Prognose der Patienten aus.
Eine Sonderstellung in der Gruppe der nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinome nehmen aufgrund ihrer biologischen Instabilität die T1G3-Tumoren ein. Dieses Tumorstadium geht neben der hohen Rezidivrate mit einer hohen Progressionsrate von über 30% einher. In der urologischen Fachliteratur werden die verschiedenen Therapieansätze für derartige Tumoren sehr kontrovers diskutiert. Einige Autoren sehen in T1G3-Tumoren eine klare Indikation für eine radikale Cystektomie, wohingegen andere einen

konservativen Therapieansatz mit transurethraler Tumorresektion und anschließender intravesikaler Immuntherapie favorisieren.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, anhand eines Langzeit-Follow-Ups an Patienten die an einem T1G3-Urothelkarzinom leiden, Prognoseparameter zu identifizieren und eventuelle Vorteile oder Nachteile der verschieden Therapieregime für den Patienten aufzuzeigen.

Hierzu wurden 157 Patienten die zwischen 1995 und 2006 an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität aufgrund eines T1G3-Harnblasenkarzinoms behandelt wurden nachuntersucht.

Einen wesentlichen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und das weitere therapeutische Vorgehen hatte der Einsatz der Photodynamischen Diagnostik (PDD) die in der Urologischen Klinik und Poliklinik seit über zehn Jahren Inhalt intensiver Forschung ist. Gerade bei der Entscheidung ob eine Frühcystektomie notwendig ist oder nicht, konnte die PDD dadurch wertvolle Hilfe leisten, dass das Ausmaß der Erkrankung und die damit verbundene Prognose des Patienten besser eingeschätzt werden konnte. In Folge dessen konnte die Rezidivhäufigkeit durch Einsatz der PDD signifikant gesenkt werden.

Als negative Prognoseparameter bezüglich des Überlebens wurden das Rauchen, ein Harnaufstau der Nieren bei Erstdiagnose und eine Tumorgröße von über drei Zentimetern identifiziert. Das Risiko am Urothelkarzinom zu versterben wurde durch diese Parameter um den Faktor drei bis zehn gesteigert.

Das rezidivfreie Überleben wurde durch ein Carcinoma in situ bei Erstdiagnose und durch Nachweis von Tumor im Rahmen der ersten Nachresektion signifikant verkürzt.

Desweiteren zeigte sich eine gesteigerte Progressionsrate beim weiblichen Geschlecht und bei frühem Auftreten eines ersten Rezidivtumors.

Die Ergebnisse das insbesondere ein Carcinoma in situ bei Erstdiagnose und ein Residualtumor nach transurethraler Resektion sich negativ auf das rezidivfreie Überleben auswirken unterstreichen den hohen Stellenwert der PDD. Die Überlegenheit der PDD bei der Detektion von Carcinomata in situ und die Senkung der Residualtumorrate nach erfolgter Resektion um über 20% sind maßgeblich für die Senkung der Rezidivrate.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse erscheint es sinnvoll jedem Patienten mit Verdacht auf ein Urothelkarzinom den Einsatz der PDD zu empfehlen, von dem selbst Patienten mit einem biologisch instabilen T1G3-Tumor nachweißlich profitieren.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Literatur

1. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E. et al.: Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin, **57:** 43, 2007

2. Stöckle, M.: Therapie und Prognose des lymphogen metastasierten Harnblasenkarzinoms. Dtsch Arztebl, **104:** 959, 2007

3. Rübben, H.: Harnblasenkarzinom. Dtsch Arztebl, **104:** 718, 2007

4. Bedwani, R., Renganathan, E., El Kwhsky, F. et al.: Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. Br J Cancer, **77:** 1186, 1998

5. Marshall, G., Ferreccio, C., Yuan, Y. et al.: Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. J Natl Cancer Inst, **99:** 920, 2007

6. Steinmaus, C., Moore, L., Hopenhayn-Rich, C. et al.: Arsenic in drinking water and bladder cancer. Cancer Invest, **18:** 174, 2000

7. Steinmaus, C., Yuan, Y., Bates, M. N. et al.: Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the western United States. Am J Epidemiol, **158:** 1193, 2003

8. Cantor, K. P., Hoover, R., Hartge, P. et al.: Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study. J Natl Cancer Inst, **79:** 1269, 1987

9. Cantor, K. P., Lynch, C. F., Hildesheim, M. E. et al.: Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer. Epidemiology, **9:** 21, 1998

10. Howe, H. L., Wu, X., Ries, L. A. et al.: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. Cancer, **107:** 1711, 2006

11. Rabbani, F., Perrotti, M., Russo, P. et al.: Upper-tract tumors after an initial diagnosis of bladder cancer: argument for long-term surveillance. J Clin Oncol, **19:** 94, 2001

12. Case, R. A., Pearson, J. T.: Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff

intermediates in the British chemical industry. II. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. Br J Ind Med, **11:** 213, 1954

13. Levin, M. L., Lilienfeld, A. M., Moore, G. E.: The association of smoking with cancer of the urinary bladder in humans. AMA Arch Intern Med, **98:** 129, 1956

14. Alberg, A. J., Kouzis, A., Genkinger, J. M. et al.: A prospective cohort study of bladder cancer risk in relation to active cigarette smoking and household exposure to secondhand cigarette smoke. Am J Epidemiol, **165:** 660, 2007

15. Bjerregaard, B. K., Raaschou-Nielsen, O., Sorensen, M. et al.: Tobacco smoke and bladder cancer--in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer, **119:** 2412, 2006

16. Augustine, A., Hebert, J. R., Kabat, G. C. et al.: Bladder cancer in relation to cigarette smoking. Cancer Res, **48:** 4405, 1988

17. Sontag, J. M.: Experimental identification of genitourinary carcinogens. Urol Clin North Am, **7:** 803, 1980

18. Armstrong, B. K.: Saccharin/cyclamates: epidemiological evidence. IARC Sci Publ**:** 129, 1985

19. Viscoli, C. M., Lachs, M. S., Horwitz, R. I.: Bladder cancer and coffee drinking: a summary of case-control research. Lancet, **341:** 1432, 1993

20. Sala, M., Cordier, S., Chang-Claude, J. et al.: Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries. Cancer Causes Control, **11:** 925, 2000

21. Plna, K., Hemminki, K.: Familial bladder cancer in the National Swedish Family Cancer Database. J Urol, **166:** 2129, 2001

22. Lin, J., Spitz, M. R., Dinney, C. P. et al.: Bladder cancer risk as modified by family history and smoking. Cancer, **107:** 705, 2006

23. Aben, K. K., Witjes, J. A., Schoenberg, M. P. et al.: Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. Int J Cancer, **98:** 274, 2002

24. Sella, A., Dexeus, F. H., Chong, C. et al.: Radiation therapy-associated invasive bladder tumors. Urology, **33:** 185, 1989

25. Sandhu, J. S., Vickers, A. J., Bochner, B. et al.: Clinical characteristics of bladder cancer in patients previously treated with radiation for prostate cancer. BJU Int, **98:** 59, 2006

26. Murta-Nascimento, C., Schmitz-Drager, B. J., Zeegers, M. P. et al.: Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. World J Urol, **25:** 285, 2007

27. Seitz, M., Zaak, D., Knuchel-Clarke, R. et al.: [Urinary bladder tumours. The new 2004 WHO classification]. Urologe A, **44:** 1073, 2005

28. Hofmann, T.: Clinical Implications pf the 2004 WHO Histological Classification on Non-Invasive Tumours of the Urinary Bladder. EAU-EBU Update Series **4:** 83, 2006

29. Wawroschek, F., Roth, S.: [Hematuria in cases of bladder cancer]. Urologe A, **42:** 902, 2003

30. Zaak, D., Karl, A., Knuchel, R. et al.: Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. BJU Int, **96:** 217, 2005

31. Murphy, W.: Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasms. Hum Pathol, **21:** 886, 1990

32. Tritschler, S., Scharf, S., Karl, A. et al.: Validation of the diagnostic value of NMP22 BladderChek test as a marker for bladder cancer by photodynamic diagnosis. Eur Urol, **51:** 403, 2007

33. Nielsen, E., Schaeffer, E., Veltri, R. et al.: Urinary markers in the detection of bladder cancer: what's new? Curr Opin Urol, **16:** 350, 2006

34. Glas, A., Roos, D., Deutekom, M. et al.: Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. J Urol, **169:** 1975, 2003

35. Fernandez-Gomez, J., Rodriguez-Martinez, J. J., Barmadah, S. E. et al.: Urinary CYFRA 21.1 Is Not a Useful Marker for the Detection of Recurrences in the Follow-Up of Superficial Bladder Cancer. Eur Urol, **51:** 1267, 2007

36. Oosterlinck, W.: Guidelines on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. Minerva Urol Nefrol, **56:** 65, 2004

37. Sylvester, R. J., Oosterlinck, W., van der Meijden, A. P.: A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol, **171:** 2186, 2004

38. Morales, A., Eidinger, D., Bruce, A. W.: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol, **116:** 180, 1976

39. Sylvester, R. J., van der Meijden, A. P., Witjes, J. A. et al.: Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol, **174:** 86, 2005

40. Divrik, R. T., Yildirim, U., Zorlu, F. et al.: The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. J Urol, **175:** 1641, 2006

41. Haukaas, S.: The long-term outcome in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a single-institutional experience. BJU Int, **83:** 957, 1999

42. Soloway, M. S., M. Vaidya, A. : Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol, **167:** 1573, 2002

43. Cheng, L. W., A. Neumann, R. Scherer, B. Bostwick, D.: Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: A new proposal. Cancer, **86:** 1035, 1999

44. Sriprasad, S. H., D. Muir, G., :. The biological characteristics of pT1G3 bladder tumours are the same as muscle invasive cancer: a study of cell proliferation and molecular markers of aggressiveness. J Urol, **165:** 190, 2001

45. Sylvester, R. J., van der, M. A., Lamm, D. L.: Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol, **168:** 1964, 2002

46. Herr, H. W., Dalbagni, G.: Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. J Urol, **169:** 1706, 2003

47. Denzinger, S., Fritsche, H. M., Otto, W. et al.: Early Versus Deferred Cystectomy for Initial High-Risk pT1G3 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Do Risk Factors Define Feasibility of Bladder-Sparing Approach? Eur Urol, 2007

48. Herr, H. W.: Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. Br J Urol, **80:** 762, 1997

49. Masood, S., Sriprasad, S., Palmer, J. H. et al.: T1G3 bladder cancer--indications for early cystectomy. Int Urol Nephrol, **36:** 41, 2004

50. Patard, J., Moudouni, S., Saint, F. et al.: Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: multicentric retrospective

study comparing 94 patients treated during 17 years. Urology, **58:** 551, 2001

51. Marcelli, G., Bottanelli, A., Scattoni, V. et al.: [T1G3 transitional bladder neoplasms: what to do?]. Arch Ital Urol Androl, **68:** 67, 1996

52. Peyromaure, M., Zerbib, M.: T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival. BJU Int, **93:** 60, 2004

53. Yossepowitch, O., Dalbagni, G.: Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults: presentation, natural history and outcome. J Urol, **168:** 61, 2002

54. Bartsch, G. C., Kuefer, R., Gschwend, J. E. et al.: Hydronephrosis as a prognostic marker in bladder cancer in a cystectomy-only series. Eur Urol, **51:** 690, 2007

55. van der Meijden, A. P., Sylvester, R., Oosterlinck, W. et al.: EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. Eur Urol, **48:** 363, 2005

56. Zaak, D., Hungerhuber, E., Schneede, P. et al.: Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. Cancer, **95:** 1234, 2002

57. Hungerhuber, E., Stepp, H., Kriegmair, M. et al.: Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. Urology, **69:** 260, 2007

58. Jocham, D.: Improved Detection and Treatment of Blader Cancer using Hexaminolevulinate Imaging:a prospective, Phase III Multicenter Study. J Urol, **174:** 862, 2006

59. Zaak, D.: [Fluorescent endoscopy superior to white light endoscopy. Detecting cancers of the urinary bladder earlier]. MMW Fortschr Med, **144:** 24, 2002

60. Denzinger, S., Burger, M., Walter, B. et al.: Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. Urology, **69:** 675, 2007

61. Filbeck, T., Pichlmeier, U., Knuechel, R. et al.: Clinically relevant improvement of recurrence-free survival with 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in patients with superficial bladder tumors. J Urol, **168:** 67, 2002

62. Jakse, G., Hall, R., Bono, A. et al.: Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. Eur Urol, **40:** 144, 2001

63. Herr, H. W., Badalament, R. A., Amato, D. A. et al.: Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. J Urol, **141:** 22, 1989

64. Herr, H. W.: Age and outcome of superficial bladder cancer treated with bacille Calmette-Guerin therapy. Urology, **70:** 65, 2007

65. Coplen, D. E., Marcus, M. D., Myers, J. A. et al.: Long-term followup of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: analysis of possible predictors of response free of tumor. J Urol, **144:** 652, 1990

66. Lamm, D. L., Blumenstein, B. A., Crissman, J. D. et al.: Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol, **163:** 1124, 2000

67. Herr, H. W.: Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. J Urol, **163:** 60, 2000

68. Divrik, T., Yildirim, U., Eroglu, A. S. et al.: Is a second transurethral resection necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer? J Urol, **175:** 1258, 2006

69. Soloway, M. S., Jordan, A. M., Murphy, W. M.: Rationale for intravesical chemotherapy in the treatement and prophylaxis of superficial transitional cell carcinoma. Prog Clin Biol Res**:** 215, 1989

70. Oddens, J. R., van der Meijden, A. P., Sylvester, R.: One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? Eur Urol, **46:** 336, 2004

71. Oosterlinck, W., Lobel, B., Jakse, G. et al.: Guidelines on bladder cancer. Eur Urol, **41:** 105, 2002

72. Brauers, A., Buettner, R., Jakse, G.: Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? J Urol, **165:** 808, 2001

73. Herr, H. W.: Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. J Urol, **174:** 2134, 2005

74. Herr, H. W., Donat, S. M.: A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. BJU Int, **97:** 1194, 2006

75. Dalesio, O., Schulman, C. C., Sylvester, R. et al.: Prognostic

factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. J Urol, **129:** 730, 1983

76. Hurle, R., Losa, A., Manzetti, A. et al.: Intravesical bacille Calmette-Guerin in Stage T1 grade 3 bladder cancer therapy: a 7-year follow-up. Urology, **54:** 258, 1999

77. Gerharz, E. W., Mansson, A., Hunt, S. et al.: Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. J Urol, **174:** 1729, 2005

78. Malavaud, B.: T1G3 bladder tumours: the case for radical cystectomy. Eur Urol, **45:** 406, 2004

79. Catanzaro, F., Torelli, F., Catanzaro, M. et al.: [Conservative treatment of high-risk (T1G3) transitional carcinoma]. Arch Ital Urol Androl, **68:** 21, 1996

80. Bono, A. V., Lovisolo, J. A., Saredi, G.: Transurethral resection and sequential chemo-immunoprophylaxis in primary T1G3 bladder cancer. Eur Urol, **37:** 478, 2000

7. ANHANG

7.1 Übersichtstabellen der Ergebnisse der statistischen Auswertung

TCC T1G3 - Survival

Überleben (Werte aus Kaplan-Meier-Überlebensstatistik)

146 auswertbare Patienten

Nachbeobachtungszeit:

53,5 Monate (Mittelwert)
1-348 Monate (Range)

	N gesamt	**N**	%	Schätzer mittleres Überleben	Standard fehler	Log-Rank Signifikanz **p-Wert**
Allgemeines:						
Alle Patienten	146	**146**	100,00%	155	21,3	
Patientenspezifische Faktoren:						
Geschlecht						
männlich	146	**122**	83,56%	161,4	22,5	
weiblich	146	**24**	16,44%	106,9	15,5	0,921
Rauchen						
Ja	125	**73**	58,40%	129	13	
Nein	125	**52**	41,60%	120,4	13	0,366
Familienanamnese						
positiv	119	**2**	1,68%	zens		
negativ	119	**117**	98,32%	zens		0,417
Berufliche Exposition						
nein	104	**100**	96,15%	115,6	11,1	
ja	104	**4**	3,85%	48,6	10,8	0,849
Alter bei ED						
bis 60 Jahre	146	**42**	28,77%	217,6	33,3	
> 60 Jahre	146	**104**	71,23%	89,6	7,7	0,008
Tumorspezifische Faktoren:						
Leitsymptom bei ED						
keine	146	**9**	6,16%	91,5	19,2	
Mikrohämaturie	146	**7**	4,79%	96,6	29,7	
Makrohämaturie	146	**121**	82,88%	146	22,4	
Urge	146	**9**	6,16%	100,8	18	0,959
Harnaufstau der Nieren						
ja	146	**6**	4,11%	24,1	9,2	
nein	146	**140**	95,89%	160,9	22,1	>0,001
T-Stadium bei ED						

Ta	146	**17**	11,64%	141	27	
T1	146	**126**	86,30%	187,4	22,7	
Tis	146	**3**	2,05%	88,5	20,8	0,932
G-Stadium bei ED						
G1	146	**6**	4,11%	214	50,2	
G2	146	**18**	12,33%	120,6	14,5	
G3	146	**122**	83,56%	151,4	25	0,280
Cis bei ED						
kein Cis	146	**105**	71,92%	155,5	22,6	
Cis	146	**41**	28,08%	107,1	9,4	0,116
mindestens T1 G3						
T1 G3	146	**90**	61,64%	175,2	24,1	
mind. T1 G3	146	**56**	38,36%	84,6	10,4	0,015
Tumorgröße bei ED						
< 3 cm	73	**61**	83,56%	110	11,6	
> 3 cm	73	**12**	16,44%	46,3	16,5	0,009
Therapiespezifische Faktoren:						
Ort Primärtherapie						
Großhadern	146	**72**	49,32%	190,3	25,9	
auswärts	146	**74**	50,68%	143	16,7	0,148
TUR-B alone/+BCG						
TUR-B alone	146	**92**	63,01%	149,5	23,4	
TUR-B + BCG	146	**54**	36,99%	102,2	8	0,111
PDD bei ED						
PDD	146	**75**	51,37%	86,9	8,4	
keine PDD	146	**71**	48,63%	164,6	25	0,099
Muskulatur erfasst bei ED						
keine Muskulatur	60	**34**	56,67%	84,5	10	
Muskulatur	60	**26**	43,33%	55,2	10,2	0,281
Frühinstillation mit MMC bei ED						
keine Frühinstillation	146	**141**	96,58%	zens		
Frühinstillation	146	**5**	3,42%	zens		0,535
PDT bei ED						
keine PDT	146	**141**	96,58%	zens		
PDT	146	**5**	3,42%	zens		0,073
BCG-Instillation bei ED						
kein BCG	146	**92**	63,01%	149,5	23,4	
BCG	146	**54**	36,99%	102,2	8	0,111
Nachresektion ja/nein						
keine Nachresektion	146	**33**	22,60%	147,7	25,1	

Nachresektion	146	**113**	77,40%	161,7	26,9	0,676
Ergebnis Nachresektion						
tumorfrei	113	**70**	61,95%	101,7	9,2	
nicht tumorfrei	113	**43**	38,05%	200,3	31,2	0,923
Nachresektion Muskulatur erfasst						
keine Muskulatur	55	**21**	38,18%	98,3	12,5	
Muskulatur	55	**34**	61,82%	85,1	11,5	0,432
CIS bei Nachresektion						
kein CIS	114	**93**	81,58%	98,4	8,2	
CIS	114	**21**	18,42%	263,6	41,1	0,126
Rezidivspezifische Faktoren:						
Time to Rezidiv						
first year	88	**42**	47,73%	72,4	8,9	
1st to 3rd year	88	**21**	23,86%	95,6	9,7	
after 3rd year	88	**25**	28,41%	195,5	21,7	0,003
erneute Resektion						
kein Rezidiv	115	**33**	28,70%	127,8	11,7	
Rezidiv	115	**56**	48,70%	148,9	18,8	
Cystektomie	115	**26**	22,61%	193,4	43,8	0,076
CIS bei erneuter Resektion						
kein CIS	88	**68**	77,27%	148,1	17,3	
CIS	88	**20**	22,73%	133,8	14,8	0,270
Rezidiv bei Follow-Up						
kein Rezidiv	135	**117**	86,67%	214,2	23,2	
Rezidiv	135	**16**	11,85%	73,4	20,8	
mehrere Rezidive	135	**2**	1,48%	65	33	0,001
Cystektomiespezifische Faktoren:						
Cystektomie						
nein	145	**82**	56,55%	139,3	17,1	
ja	145	**63**	43,45%	181,5	25,7	0,399
T-Stadium Cystektomie						
T0	62	**10**	16,13%	zens		
T1	62	**14**	22,58%	zens		
T2	62	**10**	16,13%	zens		
T3	62	**14**	22,58%	zens		
T4	62	**7**	11,29%	zens		
Tis	62	**7**	11,29%	zens		0,018
CIS bei Cystektomie						
kein CIS	62	**45**	72,58%	110,2	14	
CIS	62	**17**	27,42%	234	63,7	0,236
R-Status Cystektomie						

R0	62	**60**	96,77%	204,3	26,1	
R1	62	**2**	3,23%	22,5	6,5	0,002
LK-Status bei Cystektomie						
kein LK-Befall	66	**51**	77,27%	241,2	28,8	
LK-Befall	66	**13**	19,70%	47	10,6	
keine LAE durchgeführt	66	**2**	3,03%	24,5	15,5	<0,001
Harnableitung bei Cystektomie						
Ileum-Conduit	64	**29**	45,31%	58,2	8,6	
Neoblase	64	**35**	54,69%	240,3	3,3	0,012
Time to Cystektomie						
first year	65	**44**	67,69%	73,8	9,2	
1st to 3rd year	65	**10**	15,38%	70,1	12,4	
after 3rd year	65	**11**	16,92%	269,2	44,3	0,139
Frühcystektomie						
nein	146	**116**	79,45%	161,3	22,4	
ja	146	**30**	20,55%	68,7	10,9	0,046
sekundäre Cystektomie						
nein	146	**112**	76,71%	132,2	15,8	
ja	146	**34**	23,29%	204,4	31,8	0,508

TCC T1G3 - Cox-Regression Survival

Multivariate Analyse (Werte aus Log-Rank und Cox-Regression)

Variablen in der Gleichung: Geschlecht, Tumorgrösse bei ED, CIS bei ED, BCG

Status-Variable: Survival

	Log-Rank Signifikanz **p-Wert**	Cox-Reg Signifikanz **p-Wert**	Hazard Ratio	95% CI
Allgemeines:				
Alle Patienten				
Patientenspezifische Faktoren:				
Alter bei ED / Survival				
bis 60 Jahre				
> 60 Jahre	0,008	0,183	2,1	0,701 - 6,451
Tumorspezifische Faktoren:				
Harnaufstau der Nieren / Survival				
ja				
nein	>0,001	0,004	10,1	2,092 - 49,673

mindestens T1 G3 / Survival				
T1 G3				
mind. T1 G3	0,015	0,377	1,5	0,608 - 3,724
Tumorgröße bei ED / Survival				
< 3 cm				
> 3 cm	0,009	0,034	3,09	1,090 - 8,796
Therapiespezifische Faktoren:				
Rezidivspezifische Faktoren:				
Time to Rezidiv / Survival				
first year				
1st to 3rd year				
after 3rd year	0,003	0,059	0,4	0,162 - 1,035
Rezidiv bei Follow-Up / Survival				
kein Rezidiv				
Rezidiv				
mehrere Rezidive	0,001	0,002	2,8	1,447 - 5,543
Cystektomiespezifische Faktoren:				
T-Stadium Cystektomie / Survival				
T0				
T1				
T2				
T3				
T4				
Tis	0,018	0,463	1,1	0,781 - 1,721
R-Status Cystektomie / Survival				
R0				
R1	0,002	0,168	3,5	0,588 - 21,083
LK-Status bei Cystektomie / Survival				
kein LK-Befall				
LK-Befall				
keine LAE durchgeführt	<0,001	0,001	8,4	2,489 - 28,423
Harnableitung bei Cystektomie / Survival				
Ileum-Conduit				
Neoblase	0,012	0,104	0,3	0,080 - 1,266
Frühcystektomie				
nein				
ja	0,046	0,091	2,3	0,870 - 6,535

TCC T1G3 - Rezidiv

Überleben (Werte aus Kaplan-Meier-Rezidivstatistik)

94 auswertbare Patienten mit Rezidiv

Nachbeobachtungszeit:

48,1 Monate (Mittelwert)
1-192 Monate (Range)

	N gesamt	**N**	%	Schätzer Mittel bis Rezidiv	Standard fehler	Log-Rank Signifikanz **p-Wert**
Allgemeines:						
Alle Patienten	94	**94**	100,00%	48,1	7,2	
Patientenspezifische Faktoren:						
Geschlecht						
männlich	94	**78**	82,98%	49	7,7	
weiblich	94	**16**	17,02%	35,4	12,4	0,397
Rauchen						
Ja	80	**47**	58,75%	51,5	10,9	
Nein	80	**33**	41,25%	51,2	10,4	0,951
Familienanamnese						
positiv	78	**2**	2,56%	76	0	
negativ	78	**76**	97,44%	46,4	6,7	0,591
Berufliche Exposition						
nein	68	**66**	97,06%	46	6,7	
ja	68	**2**	2,94%	1,5	1	0,001
Alter bei ED						
bis 60 Jahre	94	**28**	29,79%	62,4	14,3	
> 60 Jahre	94	**66**	70,21%	36,9	5,7	0,211
Tumorspezifische Faktoren:						
Leitsymptom bei ED						
keine	94	**8**	8,51%	55,8	16,6	
Mikrohämaturie	94	**2**	2,13%	144	0	
Makrohämaturie	94	**76**	80,85%	46,7	7,9	
Urge	94	**8**	8,51%	13,7	4	0,044
Harnaufstau der Nieren						
ja	94	**2**	2,13%	9,5	2,4	
nein	94	**92**	97,87%	48,2	7,3	0,728
T-Stadium bei ED						
Ta	94	**14**	14,89%	77,1	18,2	
T1	94	**78**	82,98%	38,2	5,5	
Tis	94	**2**	2,13%	7,5	3,5	0,016
G-Stadium bei ED						

G1	94	**6**	6,38%	77,4	29,3	
G2	94	**15**	15,96%	50,2	14,7	
G3	94	**73**	77,66%	39,1	5,9	0,242
Cis bei ED						
kein Cis	94	**68**	72,34%	43	7,3	
Cis	94	**26**	27,66%	49,6	10,9	0,286
mindestens T1 G3						
T1 G3	94	**71**	75,53%	53,1	8,3	
mind. T1 G3	94	**23**	24,47%	23,3	7,2	0,009
Tumorgröße bei ED						
< 3 cm	37	**35**	94,59%	44,4	11,6	
> 3 cm	37	**2**	5,41%	11,5	5,5	0,353
Therapiespezifische Faktoren:						
Ort Primärtherapie						
Großhadern	94	**28**	29,79%	32,4	9,1	
auswärts	94	**66**	70,21%	50,4	8,1	0,264
TUR-B alone/+BCG						
TUR-B alone	94	**48**	51,06%	42,3	8,9	
TUR-B + BCG	94	**46**	48,94%	46,3	7,1	0,269
PDD bei ED						
PDD	94	**33**	35,11%	31,4	8,1	
keine PDD	94	**61**	64,89%	51,7	8,5	0,219
Muskulatur erfasst bei ED						
keine Muskulatur	24	**16**	66,67%	18,5	3,6	
Muskulatur	24	**8**	33,33%	8,1	1,8	0,079
Frühinstillation mit MMC bei ED						
keine Frühinstillation	94	**89**	94,68%	48,1	7,2	
Frühinstillation	94	**5**	5,32%	8	0,8	0,984
PDT bei ED						
keine PDT	94	**89**	94,68%	46,3	7,2	
PDT	94	**5**	5,32%	49,4	18,2	0,490
BCG-Instillation bei ED						
kein BCG	94	**48**	51,06%	42,3	8,9	
BCG	94	**46**	48,94%	46,3	7,1	0,269
Nachresektion ja/nein						
keine Nachresektion	94	**14**	14,89%	58	15,3	
Nachresektion	94	**80**	85,11%	40,9	5,8	0,455
Ergebnis Nachresektion						
tumorfrei	80	**56**	70,00%	50,2	7,6	
nicht tumorfrei	80	**24**	30,00%	20,4	5,8	0,002

Nachresektion Muskulatur erfasst						
keine Muskulatur	31	**16**	51,61%	29,4	7,5	
Muskulatur	31	**15**	48,39%	19,1	4,8	0,425
CIS bei Nachresektion						
kein CIS	80	**69**	86,25%	44	6,6	
CIS	80	**11**	13,75%	28,2	10,7	0,149
Rezidivspezifische Faktoren: Time to Rezidiv						
first year	94	**45**	47,87%	7,2	0,5	
1st to 3rd year	94	**23**	24,47%	25,1	1,9	
after 3rd year	94	**26**	27,66%	100,7	13,5	<0,001
erneute Resektion						
kein Rezidiv	94	**33**	35,11%	111,1	8,6	
Rezidiv	94	**61**	64,89%	27,1	4,6	<0,001
CIS bei erneuter Resektion						
kein CIS	94	**71**	75,53%	61,6	10,9	
CIS	94	**23**	24,47%	26,3	6,8	0,014
Rezidiv bei Follow-Up						
kein Rezidiv	86	**73**	84,88%	51,1	7,2	
Rezidiv	86	**11**	12,79%	43,9	17,7	
mehrere Rezidive	86	**2**	2,33%	18	6	0,479
Cystektomiespezifische Faktoren:						
Cystektomie						
nein	93	**58**	62,37%	73,4	12,5	
ja	93	**35**	37,63%	23,1	4,3	<0,001
Frühcystektomie						
nein	94	**93**	98,94%	48,6	7,3	
ja	94	**1**	1,06%	0	0	<0,001
sekundäre Cystektomie						
nein	94	**59**	62,77%	72,1	12,3	
ja	94	**35**	37,23%	23,4	4,3	<0,001

TCC T1G3 - Cox-Regression Rezidiv

Multivariate Analyse (Werte aus Log-Rank und Cox-Regression)

Variablen in der Gleichung: Geschlecht, Tumorgrösse bei ED, CIS bei ED, BCG

Status-Variable: Rezidiv

	Log-Rank Signifikanz **p-Wert**	Cox-Reg Signifikanz **p-Wert**	Hazard Ratio	95% CI
Allgemeines:				
Alle Patienten				
Patientenspezifische Faktoren:				
Berufliche Exposition / Rezidiv				
nein				
ja	0,001	1,000	1	0 - 35174,5
Tumorspezifische Faktoren:				
Leitsymptom bei ED / Rezidiv				
keine				
Mikrohämaturie				
Makrohämaturie				
Urge	0,044	0,090	2,2	0,879 - 5,981
T-Stadium bei ED / Rezidiv				
Ta				
T1				
Tis	0,016	0,038	1,5	1,024 - 2,357
mindestens T1 G3 / Rezidiv				
T1 G3				
mind. T1 G3	0,009	0,092	2,1	0,879 - 5,454
Therapiespezifische Faktoren:				
Ergebnis Nachresektion / Rezidiv				
tumorfrei				
nicht tumorfrei	0,002	<0,001	10,2	2,964 - 35,558
Cystektomiespezifische Faktoren:				
Cystektomie / Rezidiv				
nein				
ja	<0,001	0,029	2,6	1,107 - 6,301
Frühcystektomie / Rezidiv				
nein				
ja	<0,001	1,000	1	0 - 195513,1
sekundäre Cystektomie / Rezidiv				
nein				
ja	<0,001	0,076	2,1	0,921 - 5,239

TCC T1G3 - Rezidiv / Kreutztabellen

Rezidivhäufigkeit (Werte aus exaktem Fisher-

Test)

	N ges.	**N**	% von N gesamt	N Rezidiv ja	N Rezidiv nein	Rezidiv ja in % von N	Chi-Quadrat Signifikanz 2-seitig (1-seitig) **p-Wert**	exactFisher Signifikanz 2-seitig (1-seitig) **p-Wert**
Allgemeines:								
Alle Patienten	153	**153**	100,00%					
Patientenspezifische Faktoren:								
Geschlecht								
männlich	153	**127**	83,01%	54	73	42,52%		
weiblich	153	**26**	16,99%	12	14	46,15%	0,829	0,829
Rauchen								
Ja	130	**78**	60,00%	31	47	39,74%		
Nein	130	**52**	40,00%	23	29	44,23%	0,717	0,717
Familienanamnese								
positiv	123	**3**	2,44%	1	2	33,33%		
negativ	123	**120**	97,56%	51	69	42,50%	1,000	1,000
Berufliche Exposition								
nein	107	**103**	96,26%	43	60	41,75%		
ja	107	**4**	3,74%	1	3	25,00%	0,642	0,642
Alter bei ED								
bis 60 Jahre	153	**44**	28,76%	22	22	50,00%		
> 60 Jahre	153	**109**	71,24%	44	65	40,37%	0,286	0,286
Tumorspezifische Faktoren:								
Leitsymptom bei ED								
keine	153	**10**	6,54%	5	5	50,00%		
Mikrohämaturie	153	**7**	4,58%	1	6	14,29%		
Makrohämaturie	153	**125**	81,70%	55	70	44,00%		
Urge	153	**11**	7,19%	5	6	45,45%	0,481	0,487
Harnaufstau der Nieren								
ja	153	**7**	4,58%	2	5	28,57%		
nein	153	**146**	95,42%	64	82	43,84%	0,474	0,699
T-Stadium bei ED								
Ta	153	**17**	11,11%	11	6	64,71%		
T1	153	**133**	86,93%	53	80	39,85%		
Tis	153	**3**	1,96%	2	1	66,67%	0,092	0,092
G-Stadium bei ED								
G1	153	**6**	3,92%	5	1	83,33%		
G2	153	**20**	13,07%	11	9	55,00%		

G3	153	**127**	83,01%	50	77	39,37%	0,048	0,052
Cis bei ED								
kein Cis	153	**110**	71,90%	52	58	47,27%		
Cis	153	**43**	28,10%	14	29	32,56%	0,106	0,106
mindestens T1 G3								
T1 G3	153	**96**	62,75%	48	48	50,00%		
mind. T1 G3	153	**57**	37,25%	19	38	33,33%	0,063	0,063
							0,032	0,032
Tumorgröße bei ED								
< 3 cm	77	**65**	84,42%	24	41	36,92%		
> 3 cm	77	**12**	15,58%	3	9	25,00%	0,524	0,524
Therapiespezifische Faktoren:								
Ort Primärtherapie								
Großhadern	153	**73**	47,71%	20	53	27,40%		
auswärts	153	**80**	52,29%	46	34	57,50%	<0,001	<0,001
TUR-B alone/+BCG								
TUR-B alone	153	**96**	62,75%	39	57	40,63%		
TUR-B + BCG	153	**57**	37,25%	27	30	47,37%	0,500	0,500
PDD bei ED								
PDD	153	**77**	50,33%	23	54	29,87%		
keine PDD	153	**76**	49,67%	43	33	56,58%	<0,001	<0,001
Muskulatur erfasst bei ED								
keine Muskulatur	61	**33**	54,10%	13	20	39,39%		
Muskulatur	61	**28**	45,90%	6	22	21,43%	0,170	0,170
Frühinstillation mit MMC bei ED								
keine Frühinstillation	153	**148**	96,73%	65	83	43,92%		
Frühinstillation	153	**5**	3,27%	1	4	20,00%	0,391	0,391
PDT bei ED								
keine PDT	153	**148**	96,73%	63	85	42,57%		
PDT	153	**5**	3,27%	3	2	60,00%	0,652	0,652
BCG-Instillation bei ED								
kein BCG	153	**96**	62,75%	39	57	40,63%		
BCG	153	**57**	37,25%	27	30	47,37%	0,500	0,500
Nachresektion ja/nein								
keine Nachresektion	153	**35**	22,88%	15	20	42,86%		
Nachresektion	153	**118**	77,12%	51	67	43,22%	1,000	1,000
Ergebnis Nachresektion								

tumorfrei	118	**72**	61,02%	32	40	44,44%		
nicht tumorfrei	118	**46**	38,98%	19	27	41,30%	0,849	0,849
Nachresektion Muskul. erfasst								
keine Muskulatur	58	**20**	34,48%	12	8	60,00%		
Muskulatur	58	**38**	65,52%	12	26	31,58%	0,051	0,051
							0,035	0,035
CIS bei Nachresektion								
kein CIS	119	**96**	80,67%	42	54	43,75%		
CIS	119	**23**	19,33%	9	14	39,13%	0,816	0,816
Rezidivspezifische Faktoren:								
Time to Rezidiv								
first year	94	**45**	47,87%	32	13	71,11%		
1st to 3rd year	94	**23**	24,47%	16	7	69,57%		
after 3rd year	94	**26**	27,66%	15	11	57,69%	0,554	0,554
erneute Resektion								
kein Rezidiv	121	**34**	28,10%	2	32	5,88%		
Rezidiv	121	**61**	50,41%	61	0	100,00%		
Cystektomie	121	**26**	21,49%	1	25	3,85%	<0,001	<0,001
CIS bei erneuter Resektion								
kein CIS	94	**71**	75,53%	40	31	56,34%		
CIS	94	**23**	24,47%	23	0	100,00%	<0,001	<0,001
Rezidiv bei Follow-Up								
kein Rezidiv	138	**120**	86,96%	43	77	35,83%		
Rezidiv	138	**16**	11,59%	14	2	87,50%		
mehrere Rezidive	138	**2**	1,45%	2	0	100,00%	<0,001	<0,001
Cystektomiespez. Faktoren:								
Cystektomie								
nein	152	**87**	57,24%	31	56	35,63%		
ja	152	**65**	42,76%	34	31	52,31%	0,047	0,047
T-Stadium Cystektomie								
T0	64	**11**	17,19%	5	6	45,45%		
T1	64	**15**	23,44%	6	9	40,00%		
T2	64	**10**	15,63%	5	5	50,00%		
T3	64	**14**	21,88%	10	4	71,43%		
T4	64	**7**	10,94%	4	3	57,14%		
Tis	64	**7**	10,94%	4	3	57,14%	0,669	0,660
CIS bei Cystektomie								
kein CIS	64	**46**	71,88%	23	23	50,00%		
CIS	64	**18**	28,13%	11	7	61,11%	0,579	0,579

R-Status Cystektomie								
R0	64	**62**	96,88%	32	30	51,61%		
R1	64	**2**	3,13%	2	0	100,00%	0,494	0,494
LK-Status bei Cystektomie								
kein LK-Befall	68	**53**	77,94%	27	26	50,94%		
LK-Befall	68	**13**	19,12%	10	3	76,92%		
keine LAE durchgeführt	68	**2**	2,94%	1	1	50,00%	0,272	0,169
Harnableitung bei Cystektomie								
Ileum-Conduit	66	**30**	45,45%	15	15	50,00%		
Neoblase	66	**36**	54,55%	20	16	55,56%	0,805	0,805
Time to Cystektomie								
first year	67	**45**	67,16%	16	29	35,56%		
1st to 3rd year	67	**11**	16,42%	10	1	90,91%		
after 3rd year	67	**11**	16,42%	10	1	90,91%	<0,001	<0,001
Frühcystektomie								
nein	153	**123**	80,39%	64	59	52,03%		
ja	153	**30**	19,61%	2	28	6,67%	<0,001	<0,001
sekundäre Cystektomie								
nein	153	**117**	76,47%	33	84	28,21%		
ja	153	**36**	23,53%	33	3	91,67%	<0,001	<0,001

TCC T1G3 - Progress / Kreutztabellen

Tumorprogression (Werte aus exaktem Fisher-Test)

	N ges.	**N**	% von N gesamt	N Progress ja	N Progress nein	Progress ja in % von N	Chi-Quadrat Signifikanz 2-seitig (1-seitig) **p-Wert**	exactFisher Signifikanz 2-seitig (1-seitig) **p-Wert**
Allgemeines:								
Alle Patienten	155	**155**	100,00%					
Patientenspezifische Faktoren:								
Geschlecht								
männlich	155	**129**	83,23%	29	100	22,48%		
weiblich	155	**26**	16,77%	11	15	42,31%	0,048	0,048

Rauchen								
Ja	131	**79**	60,31%	23	56	29,11%		
Nein	131	**52**	39,69%	9	43	17,31%	0,148	0,148
Familienanamnese								
positiv	124	**3**	2,42%	1	2	33,33%		
negativ	124	**121**	97,58%	30	91	24,79%	1,000	1,000
Berufliche Exposition								
nein	108	**104**	96,30%	29	75	27,88%		
ja	108	**4**	3,70%	1	3	25,00%	1,000	1,000
Alter bei ED								
bis 60 Jahre	155	**45**	29,03%	11	34	24,44%		
> 60 Jahre	155	**110**	70,97%	29	81	26,36%	0,843	0,843
Tumorspezifische Faktoren:								
Leitsymptom bei ED								
keine	155	**10**	6,45%	1	9	10,00%		
Mikrohämaturie	155	**7**	4,52%	1	6	14,29%		
Makrohämaturie	155	**127**	81,94%	35	92	27,56%		
Urge	155	**11**	7,10%	3	8	27,27%	0,599	0,714
Harnaufstau der Nieren								
ja	155	**7**	4,52%	3	4	42,86%		
nein	155	**148**	95,48%	37	111	25,00%	0,375	0,375
T-Stadium bei ED								
Ta	155	**17**	10,97%	2	15	11,76%		
T1	155	**134**	86,45%	37	97	27,61%		
Tis	155	**4**	2,58%	1	3	25,00%	0,406	0,310
G-Stadium bei ED								
G1	155	**6**	3,87%	1	5	16,67%		
G2	155	**20**	12,90%	4	16	20,00%		
G3	155	**129**	83,23%	35	94	27,13%	0,674	0,790
Cis bei ED								
kein Cis	155	**111**	71,61%	33	78	29,73%		
Cis	155	**44**	28,39%	7	37	15,91%	0,103	0,103
mindestens T1 G3								
T1 G3	155	**97**	62,75%	23	74	50,00%		
mind. T1 G3	155	**58**	37,25%	17	41	33,33%	0,454	0,454
Tumorgröße bei ED								
< 3 cm	78	**66**	84,62%	15	51	22,73%		
> 3 cm	78	**12**	15,38%	2	10	16,67%	0,728	1,000
Therapiespezifische Faktoren:								
Ort Primärtherapie								
Großhadern	155	**74**	47,74%	17	57	22,97%		
auswärts	155	**81**	52,26%	23	58	28,40%	0,468	0,468

TUR-B alone/+BCG								
TUR-B alone	155	**98**	63,23%	27	71	27,55%		
TUR-B + BCG	155	**57**	36,77%	13	44	22,81%	0,572	0,572
PDD bei ED								
PDD	155	**78**	50,32%	17	61	21,79%		
keine PDD	155	**77**	49,68%	23	54	29,87%	0,275	0,275
Muskulatur erfasst bei ED								
keine Muskulatur	62	**34**	54,84%	9	25	26,47%		
Muskulatur	62	**28**	45,16%	6	22	21,43%	0,769	0,769
Frühinstillation mit MMC bei ED								
keine Frühinstillation	155	**150**	96,77%	40	110	26,67%		
Frühinstillation	155	**5**	3,23%	0	5	0,00%	0,328	0,328
PDT bei ED								
keine PDT	155	**149**	96,13%	40	109	26,85%		
PDT	155	**6**	3,87%	0	6	0,00%	0,200	0,340
BCG-Instillation bei ED								
kein BCG	155	**98**	63,23%	27	71	27,55%		
BCG	155	**57**	36,77%	13	44	22,81%	0,572	0,572
Nachresektion ja/nein								
keine Nachresektion	155	**36**	23,23%	13	23	36,11%		
Nachresektion	155	**119**	76,77%	27	92	22,69%	0,129	0,129
Ergebnis Nachresektion								
tumorfrei	119	**73**	61,34%	16	57	21,92%		
nicht tumorfrei	119	**46**	38,66%	11	35	23,91%	0,825	0,825
Nachresektion Muskulatur erfasst								
keine Muskulatur	59	**21**	35,59%	8	13	38,10%		
Muskulatur	59	**38**	64,41%	8	30	21,05%	0,223	0,223
CIS bei Nachresektion								
kein CIS	120	**97**	80,83%	24	73	24,74%		
CIS	120	**23**	19,17%	3	20	13,04%	0,278	0,278
Rezidivspezifische Faktoren:								
Time to Rezidiv								
first year	94	**45**	47,87%	16	29	35,56%		
1st to 3rd year	94	**23**	24,47%	7	16	30,43%		
after 3rd year	94	**26**	27,66%	6	20	23,08%	0,526	0,550
erneute Resektion								
kein Rezidiv	121	**34**	28,10%	3	31	8,82%		
Rezidiv	121	**61**	50,41%	26	35	42,62%		
Cystektomie	121	**26**	21,49%	11	15	42,31%	0,002	0,001

CIS bei erneuter Resektion								
kein CIS	94	**71**	75,53%	24	47	33,80%		
CIS	94	**23**	24,47%	5	18	21,74%	0,313	0,313
Rezidiv bei Follow-Up								
kein Rezidiv	138	**120**	86,96%	30	90	25,00%		
Rezidiv	138	**16**	11,59%	6	10	37,50%		
mehrere Rezidive	138	**2**	1,45%	1	1	50,00%	0,414	0,288
Cystektomiespezifische Faktoren:								
Cystektomie								
nein	154	**89**	57,79%	8	81	8,99%		
ja	154	**65**	42,21%	31	34	47,69%	<0,001	<0,001
T-Stadium Cystektomie								
T0	64	**11**	17,19%	1	10	9,09%		
T1	64	**15**	23,44%	0	15	0,00%		
T2	64	**10**	15,63%	10	0	100,00%		
T3	64	**14**	21,88%	14	0	100,00%		
T4	64	**7**	10,94%	7	0	100,00%		
Tis	64	**7**	10,94%	0	7	0,00%	<0,001	<0,001
CIS bei Cystektomie								
kein CIS	64	**46**	71,88%	28	18	60,87%		
CIS	64	**18**	28,13%	4	14	22,22%	0,011	0,011
R-Status Cystektomie								
R0	64	**62**	96,88%	30	32	48,39%		
R1	64	**2**	3,13%	2	0	100,00%	0,492	0,492
LK-Status bei Cystektomie								
kein LK-Befall	68	**53**	77,94%	20	33	37,74%		
LK-Befall	68	**13**	19,12%	12	1	92,31%		
keine LAE durchgeführt	68	**2**	2,94%	2	0	100,00%	<0,001	<0,001
Harnableitung bei Cystektomie								
Ileum-Conduit	66	**30**	45,45%	16	14	53,33%		
Neoblase	66	**36**	54,55%	16	20	44,44%	0,621	0,621
Time to Cystektomie								
first year	67	**45**	67,16%	20	25	44,44%		
1st to 3rd year	67	**11**	16,42%	5	6	45,45%		
after 3rd year	67	**11**	16,42%	7	4	63,64%	0,577	0,577
Frühcystektomie								
nein	155	**125**	80,65%	28	97	22,40%		
ja	155	**30**	19,35%	12	18	40,00%	0,063	0,063
							0,044	0,044
sekundäre Cystektomie								

nein	155	**119**	76,77%	20	99	16,81%		
ja	155	**36**	23,23%	20	16	55,56%	<0,001	<0,001

TCC T1G3 - 5-Jahresüberlebensrate / Kreutztabellen

5-JÜR (Werte aus exaktem Fisher-Test)

	N ges	**N**	% von N gesamt	N 5-JÜR ja	N 5-JÜR nein	5-JÜR ja in % von N	Chi-Quadrat Signifikanz 2-seitig (1-seitig) **p-Wert**	exactFisher Signifikanz 2-seitig (1-seitig) **p-Wert**
Allgemeines:								
Alle Patienten	96	**96**	100,00%					
Patientenspezifische Faktoren:								
Alter bei ED								
bis 60 Jahre	96	**26**	27,08%	20	6	76,92%		
> 60 Jahre	96	**70**	72,92%	34	36	48,57%	0,020	0,020
Tumorspezifische Faktoren:								
Harnaufstau der Nieren								
ja	96	**5**	5,21%	0	5	0,00%		
nein	96	**91**	94,79%	54	37	59,34%	0,014	0,014
G-Stadium bei ED								
G1	96	**5**	5,21%	5	0	100,00%		
G2	96	**18**	18,75%	13	5	72,22%		
G3	96	**73**	76,04%	36	37	49,32%	0,026	0,030
mindestens T1 G3								
T1 G3	96	**69**	62,75%	45	24	50,00%		
mind. T1 G3	96	**27**	37,25%	9	18	33,33%	0,006	0,006
Therapiespezifische Faktoren:								
Rezidivspezifische Faktoren:								
Time to Rezidiv								
first year	61	**17**	27,87%	5	12	29,41%		
1st to 3rd year	61	**18**	29,51%	11	7	61,11%		
after 3rd year	61	**26**	42,62%	24	2	92,31%	<0,001	<0,001
Rezidiv bei Follow-Up								
kein Rezidiv	88	**71**	80,68%	44	27	61,97%		
Rezidiv	88	**15**	17,05%	4	11	26,67%		
mehrere Rezidive	88	**2**	2,27%	1	1	50,00%	0,040	0,021

Cystektomiespezifische Faktoren:								
LK-Status bei Cystektomie								
kein LK-Befall	43	**28**	65,12%	18	10	64,29%		
LK-Befall	43	**13**	30,23%	3	10	23,08%		
keine LAE durchgeführt	43	**2**	4,65%	0	2	0,00%	0,012	0,012
Time to Cystektomie								
first year	42	**21**	50,00%	7	14	33,33%		
1st to 3rd year	42	**10**	23,81%	4	6	40,00%		
after 3rd year	42	**11**	26,19%	10	1	90,91%	0,007	0,007

TCC T1G3 - sekundäre Cystektomie / Kreutztabellen

Prognostische Parameter für sek. Cystektomie (Werte aus exaktem Fisher-Test)

	N ges	**N**	% von N gesamt	N sek. rCx ja	N sek. rCx nein	rCx ja in % von N	Chi-Quadrat Signifikanz 2-seitig (1-seitig) **p-Wert**	exactFisher Signifikanz 2-seitig (1-seitig) **p-Wert**
Allgemeines:								
Alle Patienten	156	**156**	100,00%					
Patientenspezifische Faktoren:								
Geschlecht								
männlich	156	**130**	83,33%	30	100	23,08%		
weiblich	156	**26**	16,67%	6	20	23,08%	1,000	1,000
Rauchen								
Ja	132	**79**	59,85%	18	61	22,78%		
Nein	132	**53**	40,15%	9	44	16,98%	0,511	0,511
Familienanamnese								
positiv	125	**3**	2,40%	1	2	33,33%		
negativ	125	**122**	97,60%	26	96	21,31%	1,000	0,521
Berufliche Exposition								
nein	109	**105**	96,33%	25	80	23,81%		
ja	109	**4**	3,67%	0	4	0,00%	0,572	0,572
Alter bei ED								
bis 60 Jahre	156	**45**	28,85%	14	31	31,11%		
> 60 Jahre	156	**111**	71,15%	22	89	19,82%	0,145	0,145
Tumorspezifische Faktoren:								
Leitsymptom bei ED								
keine	156	**10**	6,41%	2	8	20,00%		
Mikrohämaturie	156	**7**	4,49%	0	7	0,00%		

Makrohämaturie	156	**128**	82,05%	31	97	24,22%		
Urge	156	**11**	7,05%	3	8	27,27%	0,519	0,590
Harnaufstau der Nieren								
ja	156	**7**	4,49%	1	6	14,29%		
nein	156	**149**	95,51%	35	114	23,49%	0,691	1,000
T-Stadium bei ED								
Ta	156	**18**	11,54%	4	14	22,22%		
T1	156	**134**	85,90%	32	102	23,88%		
Tis	156	**4**	2,56%	0	4	0,00%	0,680	0,731
G-Stadium bei ED								
G1	156	**6**	3,85%	3	3	50,00%		
G2	156	**20**	12,82%	6	14	30,00%		
G3	156	**130**	83,33%	27	103	20,77%	0,176	0,156
Cis bei ED								
kein Cis	156	**112**	71,79%	28	84	25,00%		
Cis	156	**44**	28,21%	8	36	18,18%	0,406	0,406
mindestens T1G3								
T1 G3	156	**98**	62,82%	30	68	30,61%		
mind. T1 G3	156	**58**	37,18%	6	52	10,34%	0,005	0,003
Tumorgröße bei ED								
< 3 cm	78	**66**	84,62%	11	55	16,67%		
> 3 cm	78	**12**	15,38%	1	11	8,33%	0,679	0,679
Therapiespezifische Faktoren:								
Ort Primärtherapie								
Großhadern	156	**74**	47,44%	12	62	16,22%		
auswärts	156	**82**	52,56%	24	58	29,27%	0,059	0,059
							0,040	0,040
TUR-B alone/+BCG								
TUR-B alone	156	**98**	62,82%	18	80	18,37%		
TUR-B + BCG	156	**58**	37,18%	18	40	31,03%	0,079	0,079
PDD bei ED								
PDD	156	**78**	50,00%	12	66	15,38%		
keine PDD	156	**78**	50,00%	24	54	30,77%	0,036	0,036
Muskulatur erfasst bei ED								
keine Muskulatur	62	**34**	54,84%	6	28	17,65%		
Muskulatur	62	**28**	45,16%	4	24	14,29%	0,746	1,000
Frühinstillation mit MMC bei ED								
keine Frühinstillation	156	**151**	96,79%	35	116	23,18%		
Frühinstillation	156	**5**	3,21%	1	4	20,00%	1,000	1,000
PDT bei ED								
keine PDT	156	**150**	96,15%	35	115	23,33%		
PDT	156	**6**	3,85%	1	5	16,67%	1,000	1,000

BCG-Instillation bei ED								
kein BCG	156	**98**	62,82%	18	80	18,37%		
BCG	156	**58**	37,18%	18	40	31,03%	0,079	0,079
Nachresektion ja/nein								
keine Nachresektion	156	**36**	23,08%	7	29	19,44%		
Nachresektion	156	**120**	76,92%	29	91	24,17%	0,656	0,656
Ergebnis Nachresektion								
tumorfrei	120	**74**	61,67%	18	56	24,32%		
nicht tumorfrei	120	**46**	38,33%	11	35	23,91%	1,000	1,000
Nachresektion Muskulatur erfasst								
keine Muskulatur	59	**21**	35,59%	9	12	42,86%		
Muskulatur	59	**38**	64,41%	4	34	10,53%	0,007	0,007
CIS bei Nachresektion								
kein CIS	121	**98**	80,99%	24	74	24,49%		
CIS	121	**23**	19,01%	5	18	21,74%	0,798	1,000
Rezidivspezifische Faktoren:								
Time to Rezidiv								
first year	94	**45**	47,87%	20	25	44,44%		
1st to 3rd year	94	**23**	24,47%	7	16	30,43%		
after 3rd year	94	**26**	27,66%	8	18	30,77%	0,373	0,388
erneute Resektion								
kein Rezidiv	121	**34**	28,10%	3	31	8,82%		
Rezidiv	121	**61**	50,41%	32	29	52,46%		
Cystektomie	121	**26**	21,49%	1	25	3,85%	<0,001	<0,001
CIS bei erneuter Resektion								
kein CIS	94	**71**	75,53%	20	51	28,17%		
CIS	94	**23**	24,47%	15	8	65,22%	0,002	0,002

DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich bei Herrn **Professor Dr. med. Christian G. Stief**, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU-München, für die Möglichkeit an seiner Klinik diese Arbeit durchführen zu dürfen.

Bei Herrn **Privatdozent Dr. med. Dirk Zaak** bedanke ich mich für die hervorragende Betreuung und die stets schnellen und hilfreichen Antworten auf meine Anfragen und Anliegen.

Bei Herrn **Dr. med. Alexander Karl** bedanke ich mich für die vielen guten Ratschläge und sein stets offenes Ohr für die Belange dieser Arbeit.

Insbesondere danke ich meiner lieben Frau **Christina Stanislaus** für die viele Geduld und die stete Ermutigung zum Erstellen dieser Arbeit.

CURRICULUM VITAE

Peter Boris Stanislaus

geboren: 22.02.1975 in Würzburg

Schullaufbahn:

1981 - 1993	Grundschule und Gymnasium der Wilhelm-Löhe-Schule Nürnberg
1993 - 1995	Kollegstufe des Johannes-Scharrer-Gymnasiums Nürnberg
1995	Abitur

Zivildienst:

1995-1996	Rettungsdienst der Johanniter-Unfall-Hilfe Schwabach

Studium:

WS 1996	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
1998	Physikum
2000	erstes Staatsexamen
2002	zweites Staatsexamen
2003	drittes Staatsexamen

Studienbegleitende Tätigkeit:

von 1996 bis 2001	Halbtagesstelle im Rettungsdienst der Johanniter-Unfall-Hilfe Nürnberg

Ärztliche Tätigkeit:

06/2003 bis 10/2004	Arzt im Praktikum an der Urologischen Abteilung am Klinikum Traunstein
10/2004 bis 10/2006	Assistenzarzt an der Urologischen Abteilung am Klinikum Traunstein
seit 10/2006	Assistenzarzt an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians Universität München