

Aus der Klinik für Urologie
Direktor: Prof. Dr. med. D. Jocham

und dem Institut für Pathologie
Direktor: Prof. Dr. med. A. C. Feller

der Universität Lübeck

**Prognosefaktoren beim muskelinvasiven
Transitionalzellkarzinom der Harnblase –
eine multivariate Analyse**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von
Tim Marquardt
aus Lübeck

Lübeck 2003

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Böhle
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Merz

Tag der mündlichen Prüfung: 07.06.2004

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 07.06.2004

gez. Prof. Dr. med. Eberhard Schwinger
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

1. Einleitung

1.1. Das Harnblasenkarzinom

1.1.1. Histologische Klassifizierung

1.2. Das Transitionalzellkarzinom

1.2.1. Ätiologie

1.2.1.1. Molekulare Aspekte der Karzinogenese

1.2.2. Staging

1.2.3. Histologische Architektur des invasiven Tumoranteils und Lymphangiosis carcinomatosa

1.2.4. Grading

1.2.5. Therapie

1.2.5.1. Operative Therapie

1.2.5.2. Adjuvante Therapie und Alternativen

1.2.6. Prognoserelevante Parameter

1.3. Problemstellung der vorliegenden Arbeit

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

2.1.1. Ersterfassung der Patientendaten

2.1.2. Erhebung der Follow-up Daten

2.2. Sichtung der histologischen Tumorschnitte

2.3. Statistische Analyse

3. Analyse und Darstellung der Ergebnisse

3.1. Alter und Geschlecht der Patienten

3.2. Tumorstadieneinteilung

- 3.3. Das Tumorinvasionsmuster
- 3.4. Der Nodalstatus
 - 3.4.1. Lymphangiosis carcinomatosa
- 3.5. WHO-Grading
- 3.6. Applikation von Chemotherapie

4. Diskussion

- 4.1. Alter und Geschlecht
- 4.2. Tumorstadieneinteilung
- 4.3. Tumorinvasionsmuster
- 4.4. Nodalstatus und Lymphangiosis carcinomatosa
- 4.5. Grading
- 4.6. Chemotherapie

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Anhänge

- 7.1. Prä-OP Erfassungsbogen
- 7.2. Follow-up Erfassungsbogen
- 7.3. Übersicht univariate Analysen
- 7.4. Übersicht multivariate Analyse
- 7.5. Veröffentlichungen

8. Danksagung

9. Lebenslauf

1. Einführung

1. 1. Das Harnblasenkarzinom

Das Harnblasenkarzinom ist die Ursache für 3,5% aller Krebstodesfälle in Europa⁵⁷. An den malignen Neoplasien insgesamt hat es einen Anteil von 2%²¹ und stellt den zweithäufigsten Tumor des Urogenitaltrakts dar²⁵. Beim Mann ist es der vierthäufigste Tumor (nach Lunge, Prostata und Kolon) und der neunthäufigste bei der Frau⁴⁴. Eine familiäre Häufung ist nicht bekannt. Die Inzidenz wird für das Jahr 1998 beim Mann mit 10546 und bei der Frau mit 5190 neuen Fällen angegeben⁵¹. Somit sind Männer etwa zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Frauen, wobei der Unterschied mit wachsendem Alter ansteigt⁵¹. Das mittlere Alter der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom beträgt 65-70 Jahre²¹ und nur 1% der Erkrankten ist jünger als 40 Jahre. Bei der Erstdiagnose haben 75% der Patienten lediglich ein oberflächliches Harnblasenkarzinom. Ein invasiver Tumor wird bei 20% diagnostiziert und bei weiteren 5% ist bereits eine Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose nachweisbar⁶.

1. 1. 1. Histologische Klassifizierung

Den überwiegenden Anteil unter den verschiedenen Karzinomtypen die in der Harnblase vorkommen, hat das Transitionalzellkarzinom (Urothelkarzinom) mit über 95%⁵³ (siehe Tabelle 1). Die selten vorkommenden sekundären Blasentumoren (<1% der Neoplasien) entstehen durch Infiltration von Tumoren der Nachbarorgane (weibliche Geschlechtsorgane, Prostata, Kolon) oder durch Metastasierung in die

Harnblase (Mamma-, Magen-, Bronchialkarzinom, Melanom). Sehr selten findet man mesenchymale Tumoren in der Harnblase⁵³.

Tabelle 1: Histopathologische Klassifikation der häufigsten Harnblasentumoren⁵³

Karzinomtyp	Häufigkeit in %
nicht klassifizierbar	0,4
undifferenzierte Karzinome	0,8
Adenokarzinome	1,1
Plattenepithelkarzinome	1,6
Transitionalzellkarzinom	88,4
- mit Plattenepithelmetaplasie	5,5
- mit drüsiger Metaplasie	1,4
- mit plattenepithelialer und drüsiger Metaplasie	0,7
Summe der Transitionalzellkarzinome	96,0

1. 2. Das Transitionalzellkarzinom

Man unterteilt Transitionalzellkarzinome (=Urothelkarzinome) in die bereits makroskopisch erkennbaren Formen papillär und solide. Die Transitionalzellkarzinome vom papillären Typ bilden den Hauptanteil der vesikalen Neoplasien (80-95%). Typisch für diese Form ist eine hohe Rezidiv- und eine niedrige Progressionsrate.

Das mit einer Häufigkeit von 10-20% vorkommende solide Transitionalzellkarzinom wächst in die vesikale Wand hinein und

exulzeriert häufig. Es handelt sich histologisch um invasiv wachsende Karzinome der Grade 2 und 3 (siehe folgendes Kapitel)⁶.

Das Carcinoma in situ (Cis) gilt als präinvasives Karzinom, da es die Basalmembran noch nicht durchbrochen hat und somit nicht in die Lamina propria infiltriert. Histologisch gleicht es einem nicht-invasivem Karzinom und kann als einzige Tumorentität auch mit einem anderen Blasenkarzinom kombiniert sein (assoziiertes Cis). Innerhalb von 5 Jahren entwickelt sich aus einem Carcinoma in situ in 38-83% der Fälle ein invasives Karzinom⁶. 60-70% dieser Blasentumoren treten multifokal auf. Hauptlokalisationen sind die Seiten- und Hinterwand und der Trigonumbereich. Selten sind Tumoren an der Vorderwand und dem Blasendach²⁴.

1. 2. 1. Ätiologie

Wie bei kaum einem anderen urologischen Tumor sind Noxen im Hinblick auf die Kanzerogenese studiert und erkannt worden: schon 1938 gelang im Tierexperiment der Nachweis, dass aromatische Amine Blasentumoren verursachen können²¹. Heute ist bekannt, dass 25% dieser Tumoren durch Karzinogene in Form von industriellen aromatischen Aminen am Arbeitsplatz entstehen⁴⁴. Dieser Zusammenhang findet bis heute versicherungsrechtlich Anerkennung²¹: In der Liste M1301 der Berufskrankheitenverordnung (BeKV) findet man die mit dem Harnblasenkarzinom in Verbindung gebrachten aromatischen Amine aufgeführt (unter anderem 2-Naphthylamin, Benzidin und 4-Amino-Diphenol)^{37,38}.

Die Latenzzeit zwischen Einwirkung der Noxe und Entwicklung eines Urothelkarzinoms beträgt durchschnittlich 10 bis 40 Jahre. Zu den bedeutendsten kanzerogenen Faktoren beim Transitionalzellkarzinom gehören^{10,46}:

- Farbstoffe, z. B. 2-β-Naphthylamin, Fuchsin und Benzidin
- Zigarettenkonsum
- Chronische Harnwegsinfekte
- Bilharziose
- Endemische Balkannephropathie
- Medikamente, z. B. Phenacetin, Chlornaphazin und Cyclophosphamid
- Radiatio

Anilin, Kaffee und Süßstoffe stehen unter Verdacht der Karzinogenese, doch bisher wurde kein definitiver Beweis beigebracht²¹.

1. 2. 1. 1. Molekulare Aspekte der Karzinogenese

Die Transformation in eine maligne Zelle erfolgt über einen Mehr-Schritt-Mechanismus, der verschiedene molekulare und genetische Veränderungen beinhaltet. Diese molekularen Veränderungen entstehen spontan oder werden durch die in Kapitel 1.2.4. erwähnten Karzinogene ausgelöst. Durch Mutation oder chromosomale Aberration kommt es zur veränderten Expression von Onkogenen (ras, erbB-2 und EGF-Rezeptor), Tumor-Supressor-Genen (Rb, p53), Zell-Zyklus-Genen (p15, p16) und DNA-Reparatur-Genen. Drei Onkogene sind beim Harnblasenkarzinom von größerer Bedeutung: ras, erbB-2 und Epidermal-Growth-Factor Receptor. Nur bei ras kommt es durch

Mutation des Proteins zu einer transformierenden Eigenschaft. EGFR und erbB-2 erlangen durch Überexpression transformierendes Potenzial¹¹.

1. 2. 2. Staging

Die Transitionalzellkarzinome der Harnblase werden durch die 1950 entwickelte und ständig revidierte Nomenklatur der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) klassifiziert²¹. Für die so ermittelten Stadien gelten unterschiedliche Therapieempfehlungen und Prognosen.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Definitionen der TNM-Klassifikation aus dem Jahr 1997 für das Urothelkarzinom der Harnblase²⁰, auf die sich diese Arbeit bezieht.

Tabelle 2: T-Klassifikation für das Malignom der Harnblase

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
TA	papilläres, nicht invasives Karzinom
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
T2b	Tumor infiltriert äußere Muskulatur (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
T3a	- mikroskopisch
T3b	- makroskopisch
T4	Infiltration der Nachbarorgane
T4a	Infiltration in Prostata, Uterus oder Vagina
T4b	Infiltration der Bauchdecke oder der Beckenwand

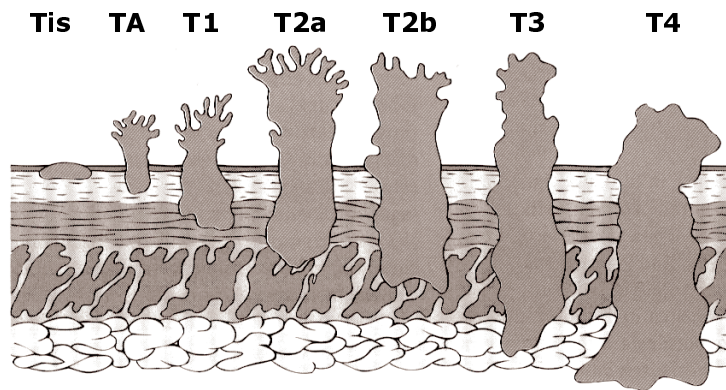


Abb. 1: Schematische Darstellung der Tumorstadien des Harnblasenkarzinoms

Tabelle 3: N-Klassifikation für das Malignom der Harnblase

Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphmetastasen
N1	Metastase in solitärem Lymphknoten 2 cm oder weniger im größten Durchmesser
N2	solitäre Lymphknotenmetastase zwischen 2 und 5 cm oder multiple Lymphknotenmetastasen kleiner 5 cm Durchmesser
N3	Lymphknotenmetastasen mit mehr als 5 cm Durchmesser

Tabelle 4: M-Klassifikation für das Malignom der Harnblase

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Zwei Drittel der am invasiven Urothelkarzinom erkrankten Patienten entwickeln im Laufe ihrer Krankheit Metastasen. Durch die reichliche Versorgung der Harnblasenwand mit Blut- und Lymphgefäßen ist eine günstige Voraussetzung für Streuung von Tumorzellen gegeben²⁴. Ein Drittel der Patienten weist Metastasen in mehreren Organen auf. Die Gefahr der Absiedlung des Tumors in andere Organe steigt proportional mit dem Grad der Malignität. In 78% der Fälle von Metastasierung erfolgt eine Absiedelung in die regionären Lymphknoten, Fernmetastasierung erfolgt hauptsächlich in Leber, Lunge und Knochen³.

1. 2. 3. Histologische Architektur des invasiven Tumoranteils und Lymphangiosis carcinomatosa

Im invasiven Tumoranteil wurden drei verschiedene architektonische Muster beobachtet²³: das noduläre (gut abgegrenzte, runde Tumorzellnester), das trabekuläre (infiltrative breite Trabekel, gewöhnlich durch Anastomosen untereinander verbunden und gelegentlich mit ausgedehnten Nekrosen vergesellschaftet) und das infiltrative architektonische Muster im invasiven Tumoranteil. Das infiltrative Wachstumsmuster ist das häufigste und ist zusammengesetzt aus infiltrierenden schmalen Strängen oder einzelnen

Zellen, Nekrosen wurden häufig beobachtet²³. Das architektonische Muster im invasiven Tumoranteil findet bisher beim Staging der Erkrankung keine Verwendung.

Unter Lymphangiosis carcinomatosa versteht man die kontinuierliche Ausbreitung des Karzinoms innerhalb der vorgegebenen regionären Lymphbahnen. Auch die Lymphangiosis carcinomatosa findet bisher beim Staging des muskelinvasiven Transitionalzellkarzinoms der Harnblase keine Anwendung²¹.

1. 2. 4. Grading

Das Grading eines malignen Tumors beschreibt seine histopathologische Differenzierung. Je höher die Stufe des Grading, desto höher sollte seine Malignität einzustufen sein und desto schneller breitet sich der Tumor aus. Beim Transitionalzellkarzinom hat sich in Deutschland die Einteilung nach der gemeinsamen Klassifikation der World Health Organization und der International Society of Urologic Pathology (WHO/ISUP)¹⁴ durchgesetzt:

- *Grad 1*: deutlich mehr als sieben Zellreihen, zellreiches kerndichtes Epithel mit Schichtungsverlust, häufig leichte Kernatypien, Verlust der Umbrellazellen
- *Grad 2*: es kann sich um invasive oder um nicht-invasive Formen handeln, zunehmender Reihungsverlust, mäßige Zellatypien
- *Grad 3*: ein Verlust der Epithelreihung, hochgradige Kernpolymorphie und vermehrte mitotische Aktivität werden beobachtet¹⁵

Schwerpunkt bei der Gestaltung dieses Systems war das Bestreben, für die superfiziell-papillären und flachen präinvasiven Läsionen ein genaueres Grading zu ermöglichen²³. In diesem Sinn basiert das Gradingssystem zu Gunsten der papillären Tumoren größtenteils auf dem als Malmström-, modifizierten Bergkvist- oder skandinavischen Gradingssystem bekannten Schema^{6,13}. Ob dieses Gradingssystem für muskelinvasive Tumoren (und insbesondere für den muskelinvasiven Anteil eines Tumors) erfolgreich angewendet werden kann, erscheint zweifelhaft^{31,36}. Trotzdem empfiehlt die WHO/ISUP, dass invasive Tumoren analog zum Schema für nichtinvasive Läsionen eingeteilt werden sollen^{14,S.1446}.

1. 2. 5. Therapie

Die Behandlung orientiert sich an Stadium und Grad. Beim infiltrierenden Karzinom der Harnblase (T2 – T4) ist die transurethrale Resektion (TUR) ein Eingriff mit diagnostischer Zielsetzung: eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes im Gesunden wird nicht angestrebt, sondern repräsentatives Gewebe für die pathologisch-histologische Beurteilung gewonnen. Lediglich beim nicht infiltrierend wachsenden Karzinom wird die TUR mit therapeutischer Zielsetzung angewendet. In diesem Fall stehen zur intravesikalen Rezidivprophylaxe Zytostatika (Doxorubicin, Mitomycin C) und der Immunmodulator BCG (Bacillus Calmette-Guérin) zur Verfügung^{10,16}. BCG ruft eine lokale Entzündungsreaktion hervor, die eine Elimination von Tumorzellen beinhaltet.

1. 2. 5. 1. Operative Therapie

Beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (T2-T4, Nx, M0) wird die radikale Zystektomie als Standardtherapie angesehen^{40,41}. In Ausnahmefällen, zum Beispiel mit palliativer Zielsetzung bei multimorbiden Patienten, kommt die TUR zur Anwendung¹⁰.

Die radikale Zystektomie beinhaltet die totale Entfernung der Harnblase und die pelvine Lymphadenektomie. Bei der Frau umfasst die Operation die Entfernung der Harnblase, der vorderen Vaginalwand, der Urethra, der Adnexen und des Uterus (vordere Exenteration). Beim Mann werden neben der Harnblase auch die Prostata, die Vesiculae seminales und Abschnitte der Urethra mitentfernt²¹. Die pelvine Lymphadenektomie beinhaltet die Entfernung der Lymphknoten aus der Fossa obturatoria und entlang der Arteria iliaca externa. Fakultativ können die Lymphknoten bis in Höhe der Aortenbifurkation entfernt werden⁵⁷. Die Zystektomie hatte ursprünglich eine sehr hohe perioperative Mortalität. 1923 verstarben noch 53,5% der zystektomierten Patienten. Heute ist die Mortalitätsrate auf 2-3% zurückgegangen. Patienten mit einem T4-klassifizierten Tumorstadium können palliativ mit einer Zystektomie behandelt werden, um die lokale tumorinduzierte Symptomatik zu mindern⁵⁷. Tabelle 5 zeigt die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate bei zystektomierten Patienten⁵⁶. Abbildung 2 zeigt diese Entwicklung graphisch über einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren auf.

Tabelle 5: 5- und 10-Jahres-Überlebensrate nach radikaler Zystektomie (nach Stein et al., 2001)⁵⁶

Tumorstadium	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate
pT2	89%	87%
pT3a	78%	76%
pT3b	62%	61%
pT4	50%	45%
N+	35%	34%

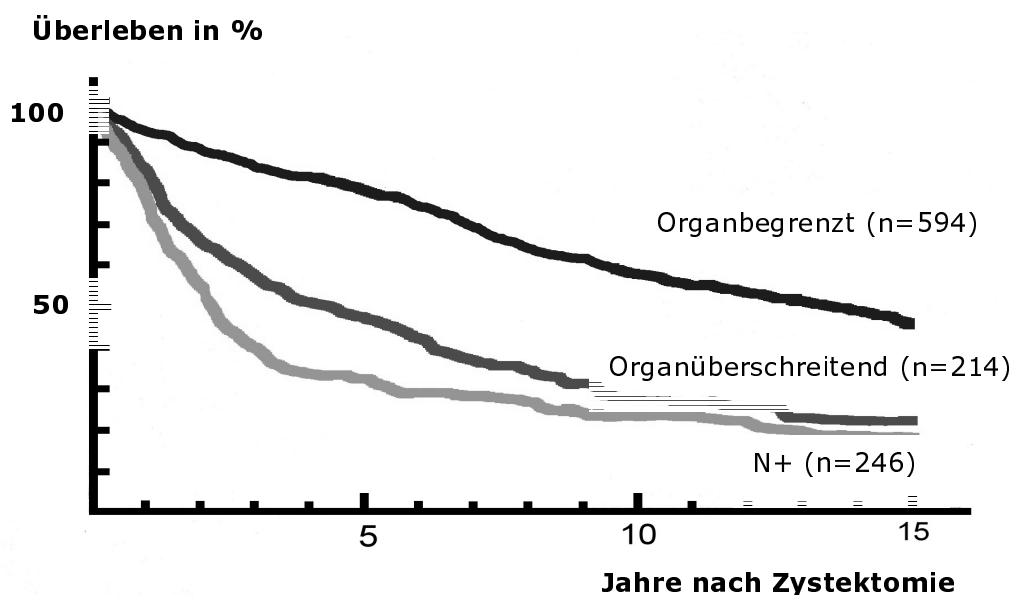


Abb. 2: Gesamtüberleben nach radikaler Zystektomie (n = 1054 Patienten, nach Stein et al., 2001)⁵⁶

Die Entfernung der Harnblase macht die Anlage einer Harnableitung erforderlich. Bei der Harnableitung nach Zystektomie unterscheidet man inkontinente von kontinenten Ableitungstypen. Zu den inkontinenten zählen das Ureterhautstoma und die Harnableitung über ein intestinales Conduit. Zur Gruppe der kontinenten Harnableitungen zählt die Ileum-Neoblase als orthotoper Blasenersatz, ein an die Harnröhre anastomosiertes Darmreservoir. Ein solches Darmreservoir kann auch als Pouch über ein kontinentes Stoma an die Bauchdecke angeschlossen werden. Eine weitere, heute allerdings nur noch selten angewendete Möglichkeit der kontinenten Harnableitung ist die Harnleiterdarmimplantation (Ureterosigmoideostomie)^{10,39}. Sie ist nicht unproblematisch wegen der Gefahr rezidivierender ascendierender Infektionen, der Ausbildung einer hyperchlorämischen Azidose und dem Auftreten maligner Tumoren (in 5%) an der Anastomosenregion nach einer Latenzzeit von etwa 10 Jahren²¹.

1. 2. 5. 2. Adjuvante Therapie und Alternativen

Zur Chemotherapie wurde im Beobachtungszeitraum am häufigsten eine Polychemotherapie mit Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC) eingesetzt – es sei an dieser Stelle erwähnt, dass seit 2000 eine Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin als Therapie der ersten Wahl gilt³³. Die adjuvante Chemotherapie nach radikaler Zystektomie soll den Erfolg der vorangegangenen lokalen Maßnahmen konsolidieren. Allerdings sind die so erzielten Remissionen von einer hohen Toxizität begleitet: die durch Chemotherapie verursachte Knochenmarkdepression limitiert häufig die Behandlung¹⁰.

Eine Indikation zur neoadjuvanten Polychemotherapie lässt sich aus den derzeit vorliegenden Ergebnissen nicht ableiten^{10,39}.

Die Indikation zur definitiven Radiotherapie besteht bei Patienten, die für eine radikale Zystektomie nicht geeignet sind beziehungsweise diese ablehnen, nach Meinung der Radioonkologen auch generell bei T4-Tumoren. Eine prä- oder postoperative Strahlentherapie in Kombination mit radikaler Zystektomie kann zwar die lokale Tumorkontrolle verbessern, ein signifikanter Einfluss auf die Überlebensraten besteht jedoch nicht¹⁰.

1. 2. 6. Prognoserelevante Parameter

Im Gegensatz zu den oberflächlichen Blasentumoren mit sehr günstiger Prognose^{16,25,39,47} ist die Prognose für Patienten mit muskelinvasivem Transitionalzellkarzinom der Harnblase schlecht. Je weiter fortgeschritten die Tumorerkrankung ist, desto ungünstiger ist die Prognose: Patienten mit Fernmetastasen haben die kürzeste Überlebenszeit¹⁶. Die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ist nicht zuletzt abhängig von der Infiltrationstiefe des Tumors und beträgt für den auf die Muskulatur begrenzten Tumor (pT2) 65-89%^{34,40,56}, für den über die Muskulatur hinaus infiltrierenden Tumor je nach Ausmaß 61-78% (pT3a)^{40,50,56}, beziehungsweise ca. 36-62% (pT3b)^{40,50,56}.

Zahlreiche Faktoren wie das Alter des Patienten, Infiltrationstiefe, Differenzierungsgrad, Lymphknotenstatus, Metastasen, Tumorgroße, Tumorlokalisation, Multifokalität, Tumortyp, Wuchsform des Tumors und Harnstauungsniere können eine unterschiedliche Prognose bedingen, wenn sie einzeln und ohne Bezug zu den anderen Faktoren untersucht werden. Neben der Stratifikation der Tumoren nach Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad sind jedoch nur noch wenig Faktoren bekannt,

die die Prognose des Harnblasenkarzinoms beeinflussen könnten^{24,47}. Außerdem ist mittels des Differenzierungsgrades zwar bei oberflächlichen Tumoren eine prognoserelevante Aussage möglich³², bei muskelinvasiven Tumoren ist dies jedoch zweifelhaft (siehe Kap. 1.2.3.). Ihren Niederschlag in den stadienbezogenen Therapieschemata finden demzufolge das Ausmaß der Infiltration, z.B. Muskelinvasion und Lymphknotenbefall, der histologische Bautyp (papillär/nicht papillär)³⁰ und der Differenzierungsgrad der Tumorzellen.

Auch die Zellmorphologie, deren DNA-Gehalt (Ploidie), der Mitoseaktivitätsindex²⁸ sowie weitere Parameter (Antigenität der Tumorzelle, Rezeptoren, Onkogene, Änderung von Bestandteilen der extrazellulären Matrix, Auftreten von Motilitätsfaktoren) wurden untersucht²⁴. Die Beurteilung dieser sogenannten Markersysteme setzt eine Korrelation zu allen histopathologischen und klinischen Risikofaktoren voraus. Eine solche Korrelation wurde jedoch für kaum eines der Markersysteme erarbeitet, so dass ihr Stellenwert in der urologischen Routine unklar ist⁴⁷.

1. 3. Problemstellung der vorliegenden Arbeit

Das muskelinvasive Urothelkarzinom der Harnblase ist trotz Verbesserungen in der Therapie durch eine ungünstige Prognose gekennzeichnet. Nach wie vor fehlt es an einfachen prognostischen Parametern, die eine objektive Einschätzung der malignen Potenz des Tumors erlauben.

Generell gilt, dass sich Prognosen aus der relativen Bedeutung klinischer und histologischer Faktoren bezogen auf das krankheitsbezogene Überleben generieren, dabei wird jeder Faktor einzeln analysiert. Das klinische und histologische Erscheinungsbild von muskelinvasiven

Transitionalzellkarzinomen der Harnblase ist divers und die zu seiner Prognose herangezogenen Faktoren können einander gegenseitig beeinflussen³⁵. Folglich ist die simultane Betrachtung dieser Faktoren wichtig, um zu einer genaueren Prognose und einer präziseren Bewertung der relativen Bedeutung der einzelnen Faktoren zu kommen. Die multivariate Analyse ermöglicht eine anschauliche Beurteilung der relativen Bedeutung von mehreren, sich gegenseitig beeinflussenden Faktoren und die Auswirkungen dieser Interaktionen. In dieser Arbeit wird die relative Bedeutung einer Reihe klinischer und histopathologischer Parameter (siehe Kap. 2.3.) als Prognosefaktoren bei Fällen von muskelinvasiven Transitionalzellkarzinomen der Harnblase untersucht, die mittels radikaler Zystektomie in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, behandelt wurden.

2. Material und Methoden

2. 1. Patientenkollektiv

Von den im Zeitraum von 1988 bis 1999 wegen der Diagnose eines muskelinvasiven Transitionalzellkarzinoms der Harnblase (mindestens Tumorstadium pT2) in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, durch eine radikale Zystektomie behandelten Patienten konnten 166 Patienten für diese retrospektive Analyse herangezogen werden. 24 weitere Fälle konnten nicht berücksichtigt werden aufgrund eines frühzeitigen Verlustes des Follow-up, zum Beispiel auf Grund mangelnder Kooperativität der nachsorgenden Ärzte oder durch Umzug der Patienten mit nicht ermittelbarer neuer Anschrift. Die Patienten stammen zum größten Teil aus dem Raum Lübeck, doch auch das restliche Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern, Hamburg und Niedersachsen gehören zum Einzugsgebiet.

2.1.1. Ersterfassung der Patientendaten

Basierend auf der klinischen Dokumentation wurden mittels Erhebungsbögen (siehe Anhang) verschiedene personenbezogene und klinische Parameter erfaßt:

Zu den personenbezogenen gehören Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum und der Hausarzt beziehungsweise der behandelnde Urologe.

Die klinischen Parameter umfassen das Datum der Erstdiagnose mit Histologie und TNM-Klassifikation, der dafür notwendigen transurethralen Resektion der Blase (TUR-B), bereits vorher stattgefundenen TUR der Blase, Begleitdiagnosen und insbesondere das Bestehen anderer maligner Erkrankungen. Bezüglich der Zystektomie wurden die präoperative sonographische Untersuchung der Nieren und der ableitenden Harnwege, präoperative Laborwerte, die durch Computertomographie, Röntgenaufnahmen oder Skelettszintigraphie erkannten Lokalisationen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen sowie die Applikation von neoadjuvanter Chemotherapie beziehungsweise Radiatio dokumentiert.

Ferner wurden das Datum der Zystektomie, das Auftreten von perioperativen Komplikationen und Komplikationen im weiteren Verlauf, der operativ geschaffene Harnableitungstyp, der durch das Zystektomiepräparat ermittelte TNM-Status, die postoperativ histologisch ermittelte Vollständigkeit der Tumorresektion und die eventuelle adjuvante Applikation von Chemotherapeutika beziehungsweise Radiatio erfaßt.

2.1.2. Erhebung von Follow-up-Daten

Mit einem Follow-up-Erhebungsbogen (siehe Anhang), der in Anlehnung an den Erhebungsbogen zur Erfassung der Primärdaten gestaltet wurde, erfolgte die Dokumentation der im Rahmen der Nachsorge ermittelten klinischen Daten:

Ein möglicher Progreß der Erkrankung, Laborwerte, sonographische Untersuchung der Nieren und der ableitenden Harnwege, Ergebnisse der durch Computertomographie, Röntgenaufnahmen oder Skelettszintigraphie erkannten Lokalisationen von Lymphknoten- oder

Fernmetastasen, die Art der im Verlauf angewandten Tumortherapie und daraus resultierende Nebenwirkungen. Außerdem wurde die Beurteilung des weiteren Krankheitsverlaufs, das letzte Beobachtungsdatum, beziehungsweise Todesdatum und -ursache des Patienten erfaßt. Nur Patienten mit bekanntem Todeszeitpunkt oder mit einer minimalen Follow-up-Zeit von sechs Monaten wurden in das Register aufgenommen.

Ergänzt wurden diese anhand der Krankenunterlagen der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, erhobenen Daten durch eine entsprechende Befragung der die Nachsorge durchführenden niedergelassenen Fachärzte für Urologie, der behandelnden Hausärzte und der Patienten selbst, sofern ein Ableben der Patienten nicht bereits dokumentiert wurde.

Die so gewonnenen Angaben beziehen sich auf einen möglichen Progreß, das Todesdatum des Patienten oder das Datum der letzten Beobachtung durch den niedergelassenen Kollegen. Für den Fall des Versterbens wurden Daten zur Tumorassoziiierung des Todes erfaßt. Bei jedem Patienten der verstarb, wurde die Todesursache unter Verwendung von Autopsieberichten, Krankenakten und Angaben der Hausärzte sowie der behandelnden niedergelassenen Fachärzte für Urologie so genau wie möglich dokumentiert.

Es ergibt sich ein Beobachtungszeitraum von der Erstdiagnosestellung bis zum 30. September 2001.

2.2. Sichtung der histologischen Tumorschnitte

Die im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, ermittelten Daten ergänzen die klinischen

Angaben und ermöglichen so die prognostische Bewertung weiterer Faktoren.

Dafür wurden sämtliche Hämatoxylin-Eosin gefärbten histologischen Originalpräparate der Tumoren lichtmikroskopisch neu untersucht. Dies erfolgte durch Dr. med. S. Krüger aus dem Institut für Pathologie. Ermittelt wurde so neben dem exakten Grading und dem Staging der Tumoren auch die architektonische Struktur des invasiven Tumoranteils. Ferner konnte dadurch festgestellt werden, ob es zu einem Einbruch des Tumorgewebes in das Lymphgefäßsystem im Sinne einer Lymphangiosis carcinomatosa kam, auch wenn noch keine Absiedelung in die Lymphknoten nachweisbar war.

2.3. Statistische Analyse

Um eine Aussage bezüglich des krankheitsbezogenen Überlebens treffen zu können, wurden die betrachteten Parameter verschiedenen Analysen unterzogen, die postoperative Überlebenszeit wurde dafür in monatlichen Abständen dokumentiert.

Die Auswertung erfolgte zuerst univariat. Die einzelnen Faktoren wurden mittels des Log-Rank-Tests auf einen signifikanten Zusammenhang mit der postoperativen Überlebenszeit untersucht. Bei einigen der untersuchten Parameter waren verschiedene Strukturierungen denkbar, so dass diese Faktoren mehrfach analysiert wurden, um die aussagekräftigste Klassifizierung zu ermitteln.

- Das Alter wurde anhand des Medians von 64 Jahren unterteilt: in einer Gruppe sind die Individuen jünger als 64 Jahre und in der anderen älter als der Median.

- Für das Geschlecht ergab sich naturgemäß die Aufteilungsmöglichkeit männlich – weiblich.
- Das Tumorstadium wurde zum einen in einer Aufteilung entsprechend der TNM-Klassifikation der UICC von 1997 analysiert: pT2a, pT2b, pT3a, pT3b, pT4a und pT4b. Allerdings schränkt die niedrige Fallzahl insbesondere in den letzten beiden Gruppen die Aussagekraft der Analyse ein, so dass zum anderen noch eine weitere Analyse in lediglich zweiklassiger Aufteilung (organbegrenzt vs. organüberschreitend) durchgeführt wurde. Im pT-Schema lag die Grenze dieser beiden Gruppen zwischen pT2b und pT3a.
- Das histologische Architekturmuster im invasiven Tumoranteil wurde als drei- und als zweiklassiger Faktor analysiert. Die drei beschriebenen Typen infiltrativ, nodulär und trabekulär stellen einzelne Gruppen dar. Weil sich die Fälle asymmetrisch auf die Gruppen verteilen, wurden in einer zweiten Kalkulation die nodulären und trabekulären Invasionstypen zu einer Gruppe zusammengefasst und den infiltrativen gegenübergestellt.
- Der Lymphknotenstatus erfuhr eine zweiklassige Gliederung, bei der die Patienten ohne Lymphknotenbefall der einen Gruppe und die mit nachgewiesenen Tumorabsiedelungen in die regionären Lymphknoten der anderen Gruppe zugeteilt wurden.
- Das Teilkollektiv ohne Lymphknotenbefall wurde nochmals analysiert, unterteilt in solche Fälle ohne und solche mit Lymphangiosis carcinomatosa.

- Für das WHO-Grading erfolgte eine Verteilung auf die Klassen G2 und G3; G1 war nicht vertreten.
- Für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nach dem M-VAC-Schema ergab sich die Aufteilung Applikation erfolgt – Applikation nicht erfolgt.

Zur Auswertung der unterschiedlichen Überlebensraten bezogen auf die betrachteten Parameter wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Die statistische Signifikanz wurde anhand des Log-Rank-Tests überprüft ($p < 0,05$ signifikant).

In die Multivariatanalyse wurden jene Faktoren aufgenommen, die univariat das doppelte Signifikanzniveau von $p \leq 0,1$ erreichten. Es wurden das Geschlecht, Chemotherapie, das Invasionsmuster, das Tumorstadium und der Nodalstatus als zweiklassige Faktoren multivariat untersucht. Die Analyse der klinisch-pathologischen Parameter wurde unter Anwendung des Cox's Proportional Regression Hazard Model ermittelt.

Für die Analyse der krankheitsassoziierten Überlebensrate wurden die Angaben zu Patienten, die ohne Beweis für ein Wiederauftreten des Tumors verstarben, ebenso wie Patienten mit einem Verlust des Follow-up, als zensierte Daten behandelt. In den Kaplan-Meier-Kurven werden die zensierten Fälle als Kästchen auf den Graphen dargestellt. Zum Zwecke einer möglichst übersichtlichen Darstellung sind diese Kästchen auf jeweils einem der abgebildeten Graphen schwarz, auf dem anderen transparent. Alle Analysen wurden unter Verwendung von SPSS statistical calculation program (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt.

3. Analyse und Darstellung der Ergebnisse

Von den beobachteten 166 Patienten waren 68 (41%) zum Zeitpunkt des Studienendes noch am Leben. Das Follow-up von 26 Patienten (16%) ging nach einem mittleren Zeitraum von 37 Monaten (6-101 Monate) aus den in Kapitel 2.1. bereits erwähnten Gründen verloren. 73 Patienten (44%) verstarben nach einer mittleren Follow-up-Periode von 21 Monaten (1-112 Monate). In 36 Fällen (22%) hatte die Todesursache keinen Zusammenhang mit dem Tumorleiden: 18 Patienten (11%) erlagen innerhalb von zwei Monaten nach der Operation den typischen Komplikationen (meistens Lungenembolien und Pneumonien) und 19 Patienten (11%) verstarben während des weiteren Beobachtungszeitraums (am Myokardinfarkt als häufigste Todesursache). 36 Patienten (22%) des Kollektivs starben an einem Fortschreiten des Tumorleidens nach einer mittleren Überlebenszeit von 13 Monaten (2-67 Monate). Die verbleibenden 130 Kasuistiken wurden folglich als zensierte Fälle behandelt und bis zum Studienende, Verlust des Follow-up oder Eintritt des nicht tumorbedingten Todes berücksichtigt. Die durchschnittliche Überlebenszeit des Gesamtkollektivs betrug 102 Monate.

3. 1. Alter und Geschlecht der Patienten

Das Patientenkollektiv besteht aus 130 Männern und 36 Frauen, das Verhältnis Männer : Frauen beträgt 3,5 : 1. Der Median des Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beträgt bei den Männern 62 Jahre, bei den Frauen 65 Jahre und im Gesamtkollektiv 63 Jahre. Er liegt bei den Frauen also geringfügig höher als bei den Männern.

Der jüngste männliche Patient war 29 Jahre, die jüngste Patientin 41 Jahre, und die ältesten Patienten waren bei den Männern 78 Jahre und bei den Frauen 79 Jahre alt.

Zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie betrug das durchschnittliche Alter 64 Jahre. Fast 92 % (n = 152) der Patienten des Gesamtkollektivs waren bei der Diagnosestellung älter als 50 Jahre. Der Unterschied zum Durchschnittsalter, bei dem zum ersten Mal ein Karzinom der Harnblase diagnostiziert wurde, erklärt sich wesentlich durch vordiagnostizierte und -behandelte Harnblasenkarzinome, die einem Progress aufwiesen (siehe auch Kapitel 1.1. und 1.2.).

Anzahl der Patienten

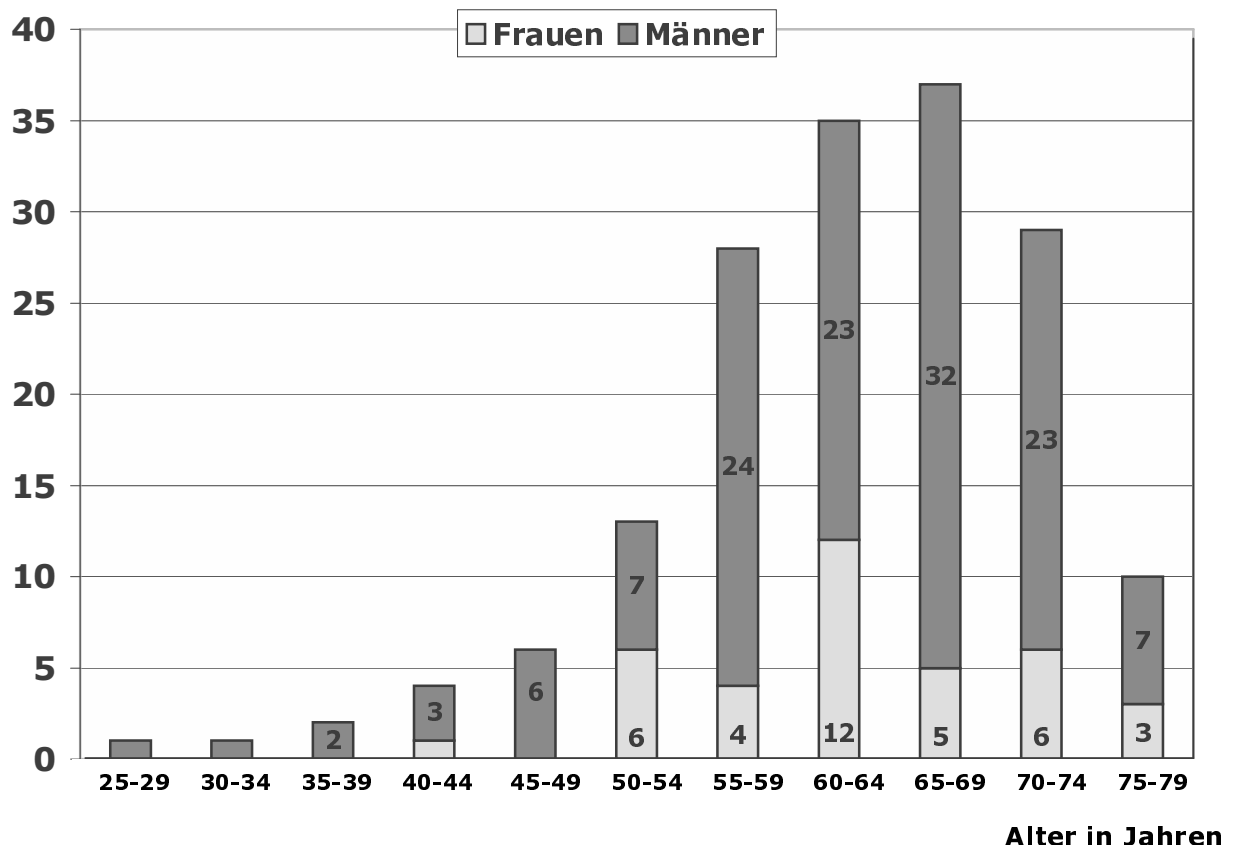
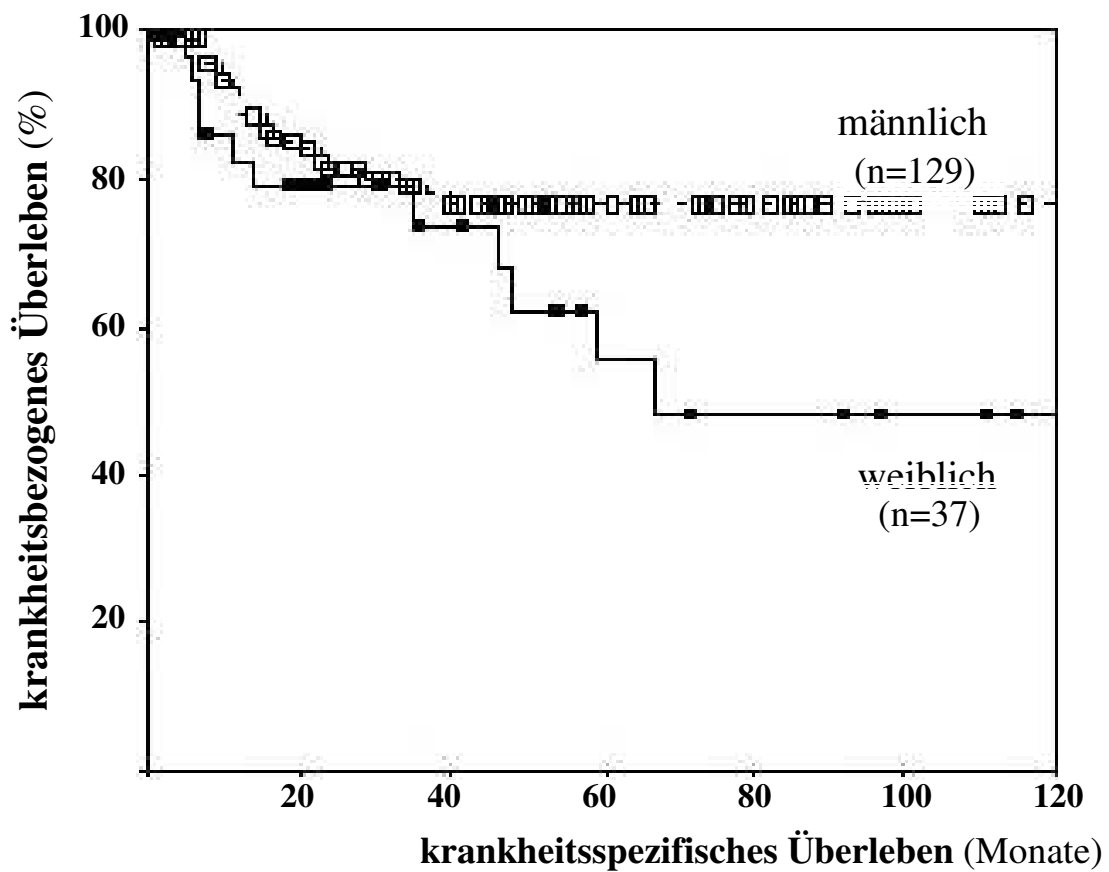


Abb. 3: Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Altersstufen

Der Häufigkeitsgipfel liegt bei den Frauen in der Altersstufe von 60-64 Jahren mit 12 Fällen (33%). Bei den Männern gibt es keine so eindeutige Dominanz in einer Altersstufe, hier sind die meisten Patienten mit 25% (n = 32) in der Altersstufe zwischen 65 und 69 Jahren zu finden.

Die Patienten der Gruppe, die bei der Diagnosestellung jünger als 64 Jahre waren (n=93), hatten eine durchschnittliche postoperative Überlebenszeit von 105 Monaten. Diejenigen Patienten, die der Gruppe "Älter als der Durchschnitt" zuzurechnen waren (n=73), hatten eine durchschnittliche Überlebensspanne von 90 Monaten. Im Log-Rank-Test zeigt sich keine Signifikanz ($p=0,3576$), es ergibt sich damit auch keine Indikation zur multivariaten Analyse.

Männer hatten eine durchschnittliche Überlebensspanne von 107, die Frauen nur 82 Monate. Von den 129 männlichen Patienten des Kollektivs verstarben 25 (19%), von den 37 Frauen jedoch 11, was 30% entspricht. In der Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven der beiden Geschlechter werden diese Zusammenhänge deutlich. Das Ergebnis im Log-Rank-Test in der univariaten Analyse ist signifikant ($p=0,0508$). Multivariat analysiert ergab sich jedoch ein Wert von $p=0,108$. Da dieser Wert unterhalb vom Signifikanzniveau liegt, ist das Geschlecht nicht geeignet, eine unabhängige Aussage über die Prognose der Patienten zu machen.



p=0,0508

Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Einfluss des Geschlechts auf das krankheitsbezogene Überleben von 166 Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen

3. 2. Tumorstadieneinteilung

Das Kollektiv verteilt sich auf die sechs Gruppen pT2a, pT2b, pT3a, pT3b, pT4a und pT4b. Bei den meisten Patienten (33%) war der Tumor auf den inneren Anteil der Lamina muscularis propria begrenzt, repräsentiert durch pT2a, bezogen auf die Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC)¹⁴ aus dem Jahr 1997. In dieser Patientengruppe war auch die durchschnittliche postoperative Überlebenszeit am längsten (siehe Tab. 6).

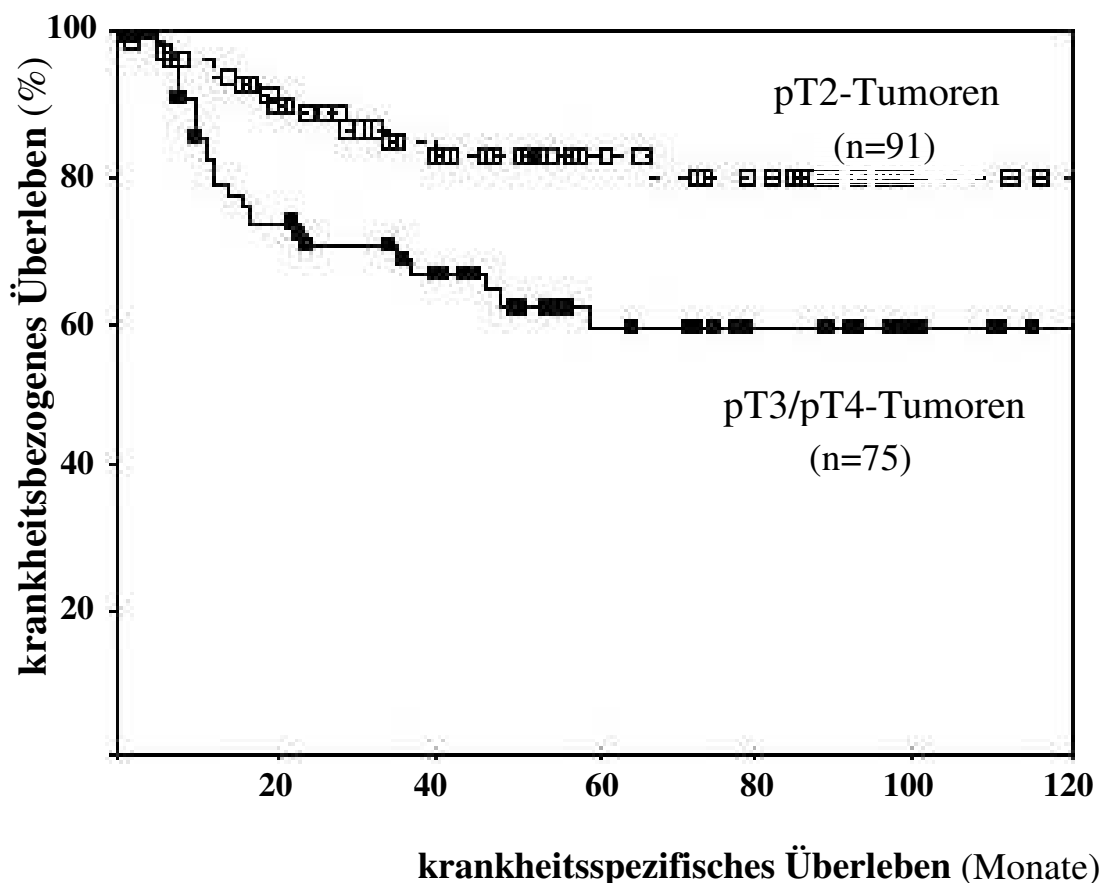
Tabelle 6: Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Tumorklassen

pT	n	%	Verstorben n	95%- Konfidenzintervall	Überleben (Monate)
2a	53	32	5	111-132	122
2b	37	22	8	65-100	82
3a	22	13	6	65-111	88
3b	35	21	9	77-117	97
4	19	11	8	23-69	46
Gesamt	166	100	36	93-111	102

Um diese Zahlen anschaulicher zu machen, wurden sie ein weiteres Mal analysiert, jedoch lediglich in zwei Klassen eingeteilt. Eine Gruppe umfaßt die Fälle im Stadium pT2, die andere beinhaltet alle Tumorkranken in den Stadien pT3 sowie pT4 (organbegrenzt vs. organüberschreitend). Hier ergibt sich für die erste Gruppe eine durchschnittliche Überlebenszeit von 113 Monaten, 13 der 91 Patienten

(14%) verstarben an der Krankheit im Beobachtungszeitraum. Die zweite Gruppe (pT3 + pT4) umfasst 75 Fälle, von denen 23 tumorassoziiert verstarben (31%). Die postoperative Überlebenszeit beträgt hier 88 Monate im Durchschnitt.

Diese Klassifizierung erweist sich im Log-Rank-Test als signifikant ($p=0,0069$). Auch in der multivariaten Analyse bleibt die Signifikanz der Aussage erhalten ($p=0,030$).



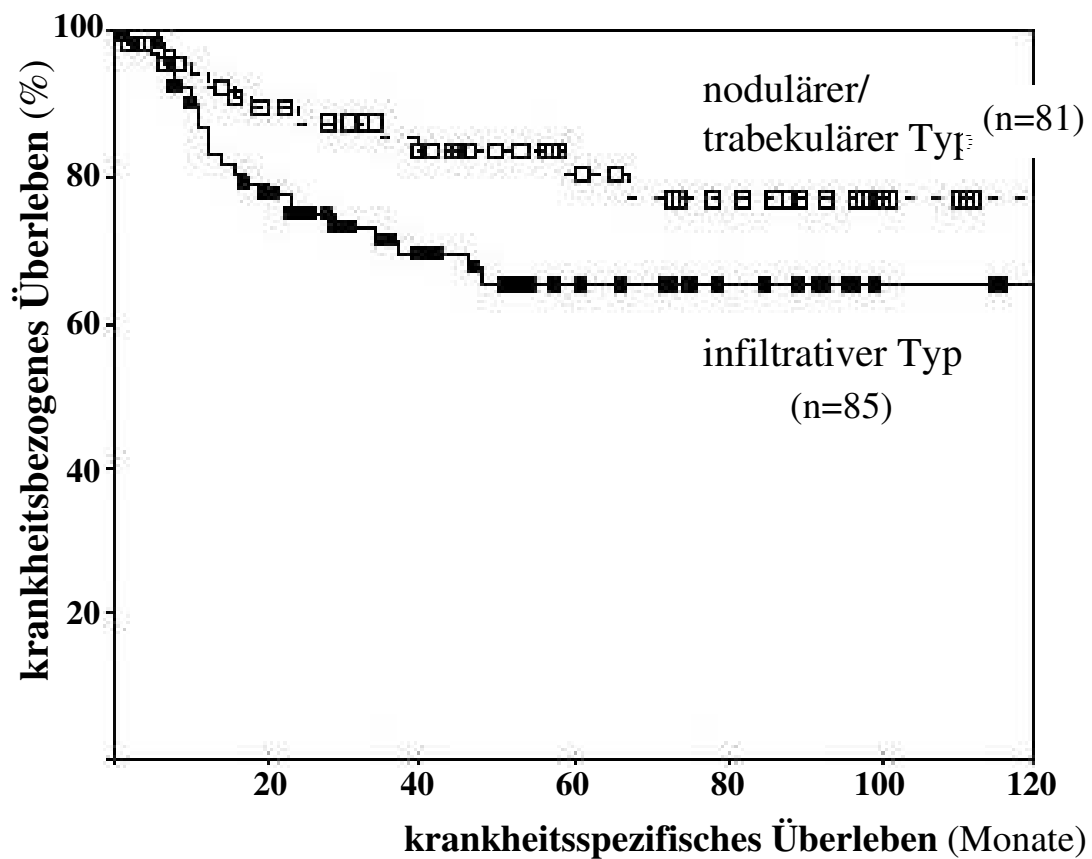
$p=0,0069$

Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Einfluss des Tumorstadiums auf das krankheitsbezogene Überleben von 166 Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen

3. 3. Das Tumorinvasionsmuster

Stellt man das am häufigsten beobachtete Wachstumsmuster im invasiven Tumoranteil, den infiltrativen Typ in einer Größenordnung von 51% (n=85) am Patientenkollektiv, den anderen beiden Invasionsformen (nodulärer Typ, n=18 und trabekulärer Typ, n=63) gegenüber, so ergibt sich im Log-Rank-Test für diese dreiklassige Kalkulation kein Unterschied ($p=0,1638$). Eine relevante Aussage scheint somit bezüglich des postoperativen Überlebens nicht möglich, das Signifikanzniveau wird nicht erreicht. Fasst man aber die beiden selteneren Invasionsformen zu einer Gruppe zusammen und stellt sie dem infiltrativen Wachstumsmuster gegenüber, werden die Unterschiede deutlicher:

Von den 81 Patienten mit nicht-infiltrativem Wachstumsmuster verstarben 15% (n=12) an ihrem Leiden, während 28% (n=24) aus der Gruppe des invasiven Wachstumstyps tumorassoziiert verstarben. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 110 Monate für Patienten mit nicht-infiltrativem Wachstumsmuster, gegenüber 94 Monaten für Patienten mit Tumoren vom infiltrativen Wachstumstyp. Im Log-Rank-Test ($p=0,0658$) wird auch in dieser Aufteilung keine Signifikanz erreicht, allerdings ist das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt. Dieser Parameter konnte somit auch in die multivariate Analyse aufgenommen werden.



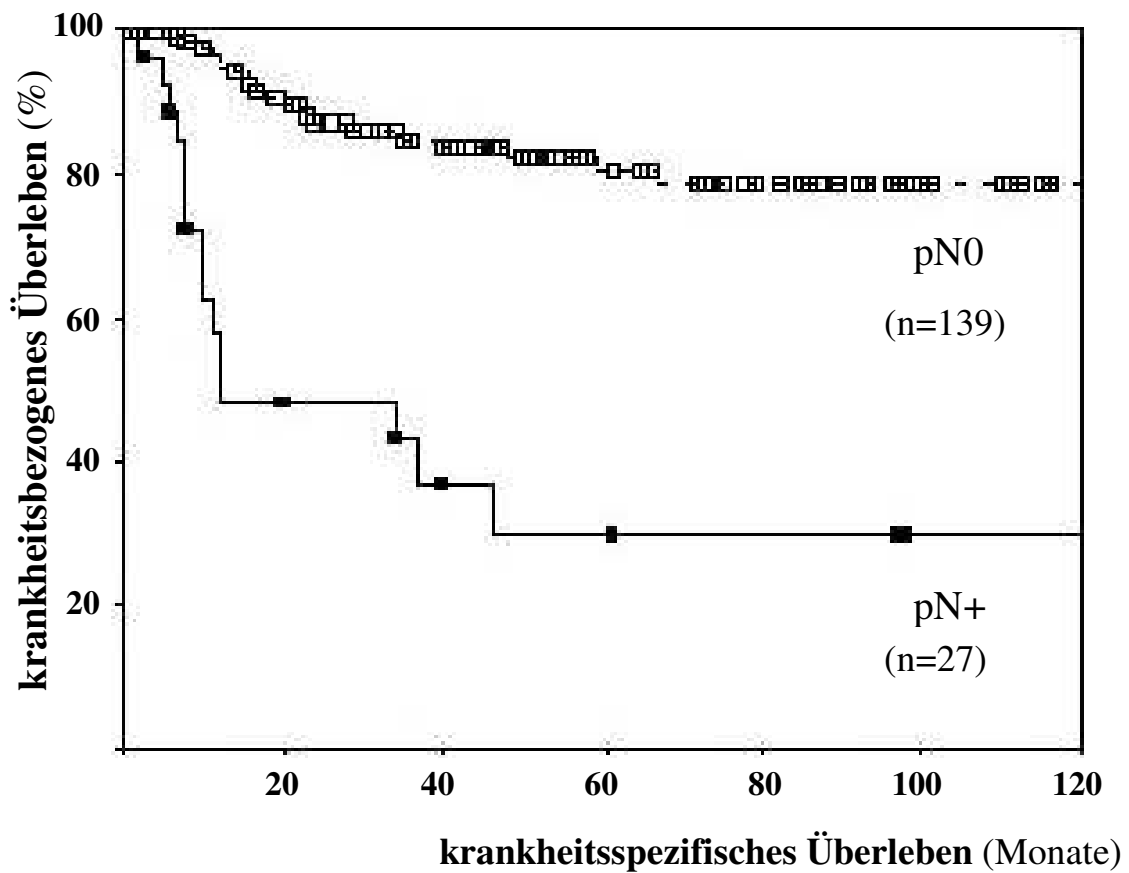
p=0,0658

Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Einfluss der Infiltrationsarchitektur des invasiven Tumoranteils auf das krankheitsbezogene Überleben von 166 Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen

3. 4. Der Nodalstatus

Ein positiver pathologischer Lymphknotenstatus (entsprechend pN1 oder pN2) wurde bei 27 Patienten (16%) festgestellt, 139 Patienten (84%) wiesen keinen Befall der Lymphknoten auf. Bezüglich der postoperativen Überlebenszeit ergaben sich für diese Gruppen folgende Durchschnittswerte: 51 Monate für die 27 Patienten mit dem Befund pN+ (pN1 oder pN2), 111 Monate für die 139 Patienten mit dem Befund pN0 (mit und ohne Lymphangiosis carcinomatosa). Von den Fällen mit Lymphknotenbefall verstarben 57% (n=15) im Verlauf an ihrer Krankheit. Unter den 139 Kranken ohne positiven Nodalstatus starben jedoch nur 15% (n=21) im Beobachtungszeitraum. Vergleicht man nun die beiden Gruppen (pN+ und pN0) im Log-Rank-Test, so ergibt sich ein mit $p=0,00001$ hochsignifikanter Unterschied. Dies wird auch in der Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven deutlich (siehe Abb. 7).

Auch in den mit Cox-Regressionen ermittelten Aussagen in der multivariaten Analyse bleibt die Aussagekraft des Lymphknotenstatus hoch signifikant ($p=0,0001$), es ist der deutlichste in dieser Arbeit ermittelte Wert.

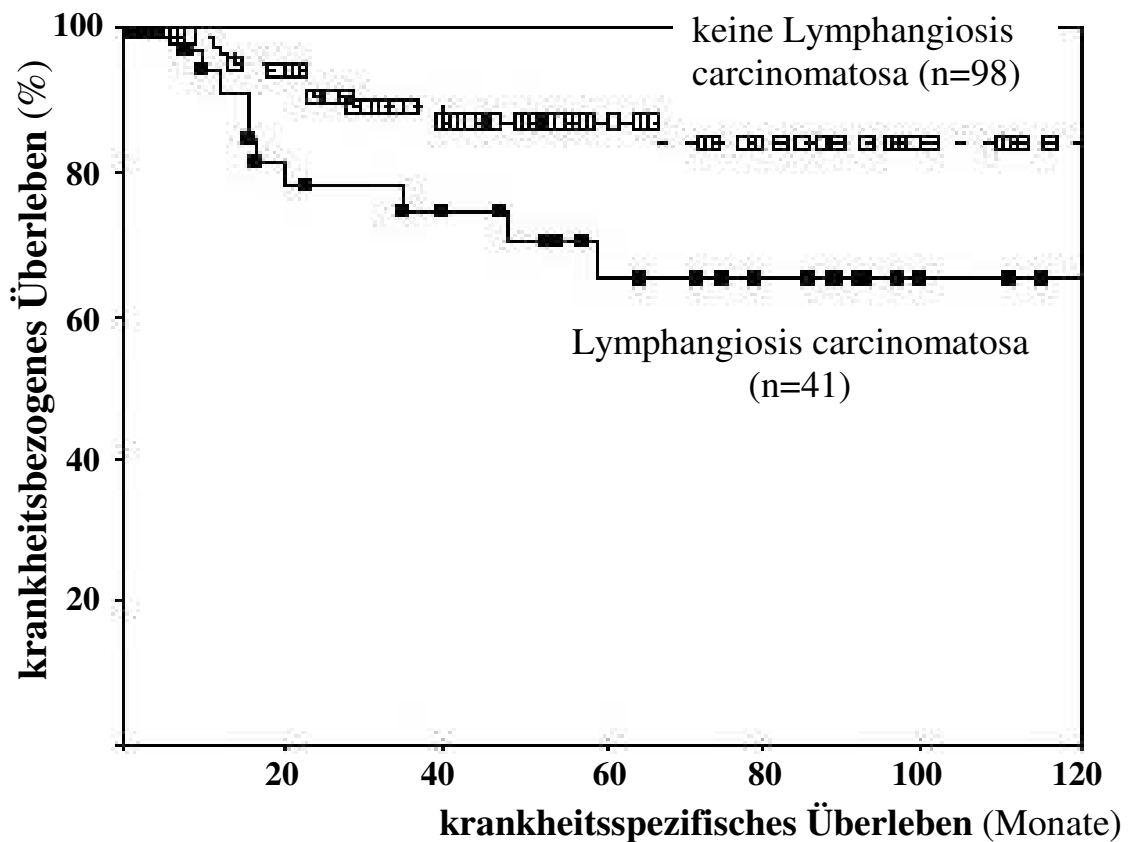


p=0,00001

Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Einfluss des Lymphknotenbefalls auf das krankheitsbezogene Überleben von 166 Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen

3. 4. 1. Lymphangiosis carcinomatosa

Die 139 Patienten des Kollektivs (84%) ohne Befall der Lymphknoten ließen sich in zwei Gruppen unterteilen: eine umfasst alle Fälle ohne Aussaat in die Lymphknoten, allerdings mit einem Einbruch des Tumors in das Lymphgefäßsystem (41 Patienten, 25%). Die zweite Gruppe (98 Patienten, 59% des Gesamtkollektivs) zeigt weder Lymphknotenbefall noch Lymphangiosis carcinomatosa. Von den 41 Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa verstarben 24% (n=10). Die Patienten dieser Gruppe hatten eine durchschnittliche postoperative Überlebenszeit von 97 Monaten. Patienten, deren lymphatisches Gewebe sich in der Histologie zur Gänze frei von Tumorzellen zeigte, hatten postoperativ eine durchschnittliche Lebenserwartung von 117 Monaten und lediglich 11% (n=11) verstarben im Beobachtungszeitraum an der Krankheit. Diese Unterschiede erweisen sich im Log-Rank-Test ($p=0,0271$) als signifikant. Es ergibt sich also ein zusätzlicher Informationsgewinn durch die Aufteilung der pN0-Fälle in solche ohne und solche mit Lymphangiosis carcinomatosa.



p=0,0271

Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Einfluss der Lymphangiosis carcinomatosa auf das krankheitsbezogene Überleben von 166 Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen im Stadium pN0

3. 5. WHO – Grading

Die Patienten des Kollektivs verteilen sich ausschließlich auf die beiden Klassen 2 und 3 des WHO-Schemas zum Grading von muskelinvasiven Transitionalzellkarzinomen der Harnblase (siehe Kapitel 1.2.1.). In die Klasse 2 sind lediglich 6 Fälle einzuordnen, während das Gros, nämlich

160 Patienten (96%), dem Grad 3 entspricht. Von den 6 Patienten der Gruppe "WHO-Grad 2" ist einer während des Beobachtungszeitraumes verstorben, was 17% entspricht. 35 Patienten (22%) der Gruppe "WHO-Grad 3" verstarben ebenfalls. Auch die durchschnittliche Überlebenszeit in den beiden Gruppen zeigt keine deutliche Diskrepanz: in der Klasse 2 betrug sie 96 Monate, gegenüber 101 Monaten in der Klasse 3.

Univariat analysiert ergibt sich im Log-Rank-Test lediglich ein p von 0,623. Das WHO-Grading erreicht also nicht das Signifikanzniveau und ist auch von der multivariaten Analyse ausgeschlossen.

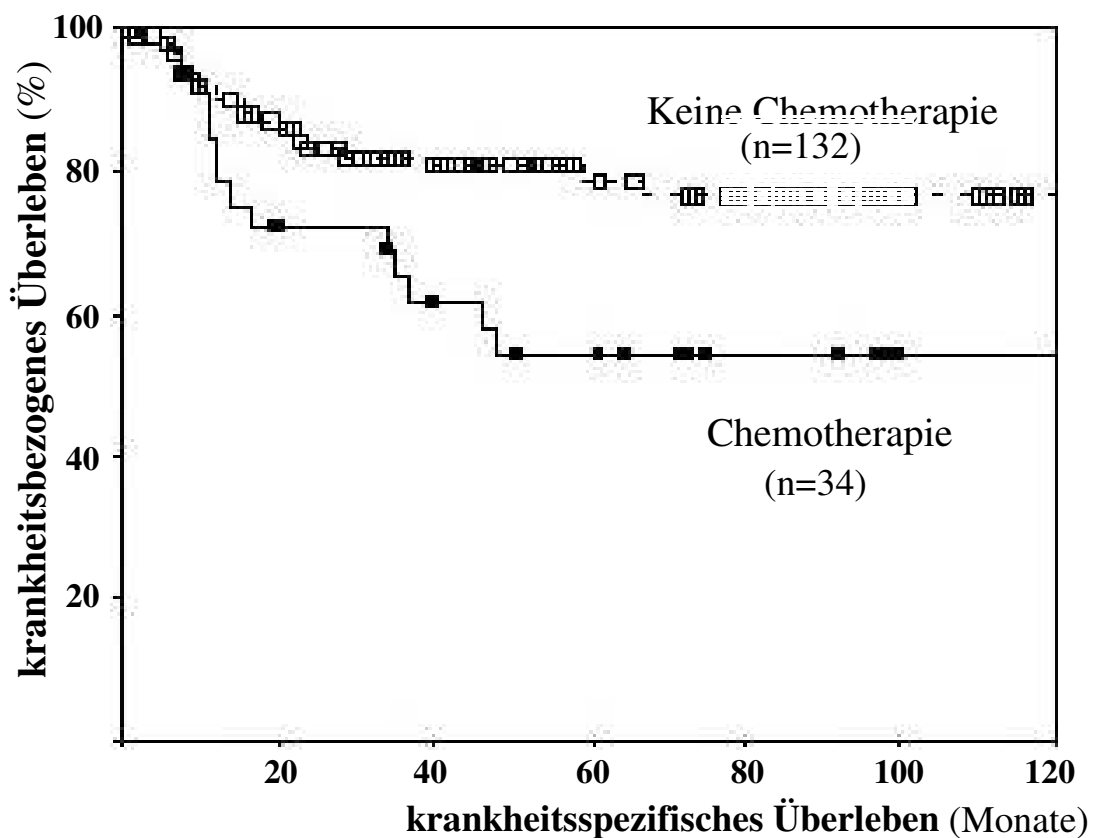
3. 6. Applikation von Chemotherapie

Eine Chemotherapie wurde in 34 Fällen (20%) nach dem M-VAC-Schema (Methotrexat, Vinblastin, Doxyrubizin und Cisplatin) verabreicht. Von den 132 beobachteten Patienten, deren Leiden ohne Anwendung der M-VAC-Therapie behandelt wurde, verstarben im Beobachtungszeitraum 17% (n=22) tumorbedingt. Aus der Gruppe der Patienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen, verstarben durch den Tumor 41% (n=14). Der hier zu beobachtende Unterschied in der Mortalität wird bei der Betrachtung der durchschnittlichen Überlebenszeit in den beiden Gruppen durch eine gleichsinnige Entwicklung untermauert: Die chemotherapierten Patienten hatten postoperativ eine Überlebensspanne von 83 Monaten, im Gegensatz zu den nicht nach dem M-VAC-Protokoll behandelten, sie lebten nach der Operation 108 Monate.

Allerdings ist zu beachten, dass fast alle chemotherapierten Patienten sich in einem besonders weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium befanden: lediglich drei (<9%) von 34 Patienten hatten zum Zeitpunkt

der Indikationsstellung für eine adjuvante M-VAC-Therapie weder einen positiven pathologischen Lymphknotenstatus, noch einen Primärtumor kleiner als das Stadium pT3.

In der Überlebensanalyse mittels Log-Rank-Test erweisen sich die Unterschiede zwischen den adjuvant chemotherapierten Patienten und den lediglich operativ versorgten als signifikant ($p=0,0151$). Multivariat ergibt sich jedoch für diesen Faktor keine Signifikanz ($p=0,134$).



$p= 0,0151$

Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Einfluss der Chemotherapie auf das krankheitsbezogene Überleben von 166 Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen

4. Diskussion

4. 1. Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter bei der Diagnosestellung des muskelinvasiven Transitionalzellkarzinoms der Harnblase stellt sich mit 64 Jahren in dieser Studie erwartungsgemäß dar⁵². In den bisher veröffentlichten Arbeiten wird dem Patientenalter kein Einfluss auf die Prognose zugeschrieben^{4,35,47}, selbst bei einer detaillierten Unterteilung des Patientenguts auf drei Klassen konnte keine statistische Signifikanz ermittelt werden³⁵. Das wird durch die vorliegende Arbeit bestätigt, auch wenn die Unterteilung nur in zwei Klassen (jünger vs. älter Median) erfolgte.

Bei der Betrachtung eines nach Geschlecht aufgeteilten Kollektivs aus Patienten mit Harnblasenkarzinomen stellten bereits frühere Untersuchungen eine niedrigere postoperative Überlebenszeit für Frauen fest³⁵, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Auch in dieser Studie konnte ein solcher Unterschied festgestellt werden, der sich im Log-Rank-Test sogar als signifikant erwies ($p=0,0508$). Der Einfluss des Geschlechts auf die postoperative Überlebenszeit erwies sich jedoch nicht als unabhängiger Prognosefaktor in der multivariaten Analyse.

Man kann man in der Zusammenschau der genannten Zahlen erkennen, dass Frauen insgesamt seltener und in höherem Lebensalter erkranken, dann allerdings mit einer geringeren postoperativen Überlebenszeit und einer wesentlich höheren Mortalität. Dennoch bleibt festzustellen, dass weder Alter noch Geschlecht einen Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben der Erkrankten ausüben.

4. 2. Tumorstadieneinteilung

Über einen Zusammenhang zwischen schlechter Prognose sowie Größe und Ausdehnung des Primärtumors ist bereits häufig berichtet worden^{4,9,45}. Das T-Stadium hat sich in den allermeisten Beobachtungen als ein unabhängiger Prognosefaktor erwiesen: univariat als auch multivariat analysiert zeigt das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oft den größten Effekt auf die Prognose^{2,7,17,18,23,26,29,31,32,35,36,50}. Der Tumorstatus zum Zeitpunkt der Operation scheint also geeignet, eine valide Aussage über das krankheitsspezifische Überleben eines Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom zu treffen.

Diese Feststellung wird durch die vorliegenden Ergebnisse zweifelsfrei bestätigt: sowohl univariat ($p=0,0069$) als auch multivariat ($p=0,030$) analysiert zeigt die Stratifizierung des Primärtumors zum Zeitpunkt der definitiven Diagnosestellung ihre Bedeutung für die Prognose der postoperativen Überlebenszeit. Der T-Status ist in dem hier untersuchten Patientenkollektiv ein unabhängiger Prognosefaktor. Allerdings ist der Tumorstatus nicht der bedeutendste Faktor, wie oft beobachtet wurde^{2,7,17,18,26,29,31}, sondern steht hier hinter der Aussagekraft des Nodalstatus zurück.

4. 3. Tumorinvasionsmuster

Das architektonische Muster des invasiven Tumoranteils fand bisher wenig Beachtung in der Literatur. Es wurden allerdings andere Einteilungen aufgrund des Erscheinungsbildes des invasiven Tumoranteils gemacht, bei denen ebenfalls ein infiltrativer Typ

beschrieben wurde^{36,42}: eine Assoziation mit einer schlechteren Prognose wurde postuliert⁴², konnte allerdings nicht bestätigt werden³⁶. Nach der hier angewendeten Einteilung können drei verschiedene Invasionsmuster beobachtet werden²³: nodulär, trabekulär und infiltrativ. Wenn man diese drei Gruppen einzeln analysiert, so ergibt sich keine signifikante Aussage. Fasst man jedoch die nodulär und trabekulär wachsenden Tumoren zu den nicht-infiltrativ wachsenden zusammen, so zeigt sich, dass sie gegenüber den infiltrativen eine deutlich höhere postoperative Überlebenszeit haben, die das Signifikanzniveau knapp nicht erreicht ($p=0,0658$). Eine unabhängige Aussage mittels des Invasionsmusters ist jedoch nicht möglich, multivariat analysiert erwiesen sich nur pT und pN als aussagekräftige Faktoren. Dennoch ist eine deutliche Tendenz zu einer prognoserelevanten Aussage nicht von der Hand zu weisen und es erscheint durchaus lohnenswert, in zukünftigen Studien mit der hier verfolgten Zielsetzung dem Invasionsmuster weiterhin Aufmerksamkeit zu widmen.

4. 4. Nodalstatus und Lymphangiosis carcinomatosa

Tumorabsiedelungen in die regionären Lymphknoten können beim muskelinvasiven Transitionalzellkarzinom der Harnblase als Indikator für eine ungünstige Prognose angesehen werden^{9,19,54} und die prognostische Relevanz von Lymphknotenmetastasen wird in anderen Studien immer wieder bestätigt^{4,32,35,50}. Auch wenn der Stratifikation des Primärtumors häufig die größte Aussagekraft zugeschrieben wird (siehe Kap. 4. 2.), wurde einem positiven Nodalstatus bereits eine von der Tumorinfiltrationstiefe unabhängige Bedeutung bezüglich der Prognose bescheinigt⁵⁰.

Die hier vorgestellten Ergebnisse unterstützen diese Beobachtung: der Nodalstatus ist der gewichtigste unabhängige Prognosefaktor, univariat ($p=0,00001$) als auch in der multivariaten Analyse ($p=0,0001$) erweist er sich als das zuverlässigste Einzelkriterium und zeigt sich hoch signifikant.

Die Lymphangiosis carcinomatosa findet insgesamt weniger Beachtung in der Literatur und sie wird bisher nicht zum histopathologischen Staging in der Praxis herangezogen. Das aber histologische Anzeichen für eine Lymphgefäßinvasion mit der Tumorstratifikation, dem Nodalstatus und der Überlebenszeit korrelieren können, ist seit Jahren bekannt^{1,19,22,36}, Untersuchungen zur Einschätzung der möglichen Aussagekraft bezüglich der postoperativen Prognose sind jedoch selten. Vor kurzem wurde dennoch eine Gruppe von Blasenkarzinompatienten mit pT2 und pT3 Tumoren, die weder Fern- noch Lymphknotenmetastasen aufwiesen und mittels radikaler Zystektomie therapiert wurden⁵², auf die prognostische Relevanz der angiolymphatischen Invasion untersucht. Hier zeigte sich für die Lymphangiosis eine grenzwertige Signifikanz. Allerdings ist ein definitiver Ausschluss als unabhängiger Prognosefaktor nicht überzeugend ob der Grenzwertigkeit der Signifikanz, der geringen Größe des untersuchten Kollektivs (44 Fälle) und der begrenzten Länge des Follow-up (39 Monate). In einer anderen Studie³⁵ mit einem Kollektiv doppelten Umfangs zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Prognose zwischen den drei Gruppen pN+, pN0 mit Lymphangiosis und pN0 ohne Lymphangiosis carcinomatosa.

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Analysen zeigen ebenfalls, dass eine Auftrennung der Fälle mit tumorfreien regionären Lymphknoten in eine Gruppe ohne und eine Gruppe mit angiolymphatischem Tumornachweis einen zusätzlichen Informationsgewinn bringt: der Unterschied in der Prognose zwischen

den Patienten mit negativem Lymphknotenstatus aber Nachweis von Lymphangiosis carcinomatosa und denen, die weder einen Befall der regionären Lymphknoten noch eine angiolymphatische Invasion durch den Tumor zeigen, ist signifikant ($p=0,0271$).

Der immer wieder aufgestellten Forderung nach einem detaillierteren TNM-Klassifikationssystem zu Gunsten einer exakteren Prognose für Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom⁵⁰ könnte demzufolge vielleicht mit der Aufnahme der Lymphangiosis carcinomatosa in die histopathologische Diagnose nachgekommen werden.

4. 5. Grading

Im Unterschied zu anderen Neoplasien, wie zum Beispiel den kolorektalen oder den gynäkologischen Tumoren, zeigt das Grading von Transitionalzellkarzinomen keine signifikante Aussage über das postoperative Überleben auf, sofern sich Staging und Grading parallel entwickeln: invasive Karzinome sind oft hochgradig entdifferenziert³⁶.

Wenn das Grading nach der WHO/ISUP-Klassifikation eingeteilt wird, findet man fast alle muskelinvasiven Karzinome der Harnblase mit Regelmäßigkeit in lediglich einer Kategorie^{23,26,36,45}. Auch bei der Anwendung der Malmström-Klassifikation sind die meisten Tumoren in der höchsten Kategorie (G3) zu finden und nur ein Bruchteil in einer anderen (G2)²³. Abgesehen davon, dass kein signifikanter Unterschied in der Prognose zwischen diesen beiden Klassen festgestellt werden konnte², ist der hauptsächlich limitierende Faktor in der Aussagekraft der etablierten Gradingssysteme, dass überproportional viele Fälle in die höchste Kategorie eingestuft werden, was eine Verteilung in vergleichbar große Gruppen ausschließt. Hierin sind die Gründe zu

sehen, warum diese Gradingssysteme und insbesondere das WHO-Grading⁴³ darin versagen, eine unabhängige prognoserelevante Aussage über den muskelinvasiven Tumor zu treffen^{23,36}. Wenn jedoch das Grading eine signifikante Aussage zulässt, so ist dies oft damit zu erklären, dass in den untersuchten Gruppen nicht ausschließlich muskelinvasive Tumoren zu finden waren, sondern auch Tumoren in weniger fortgeschrittenen Stadien, die sich oft weniger entdifferenziert zeigen^{32,35}. So wird dem WHO-Grading in superfiziellen Tumoren der Blase sogar eine unabhängige prognostische Aussagekraft zugesprochen³².

Es wurde oft versucht, das muskelinvasive Transitionalzellkarzinom der Harnblase zu Gunsten einer zuverlässigen prognostischen Aussage zu klassifizieren^{12,23}. Histologische Analysetechniken¹³, flußzytometrische DNA-Analysen²⁷ oder Zellproliferationsindices kamen dabei zur Anwendung^{8,48,55}. Diese Techniken werden jedoch oft als bisher nicht ausgereift eingestuft²³ und befreien damit nicht von der Notwendigkeit, ein einfaches aber zuverlässiges histopathologisches Gradingssystem zu entwickeln²³ oder die Rolle der molekularen Marker weiter aufzuklären: Auch wenn beim Blasen-tumor eine klare Korrelation zwischen p53 Mutation und Tumorstadium bzw. -Grad bekannt ist⁴⁹, scheint eine genauere Kenntnis der molekularen Veränderungen bei der Pathogenese des Blasenkarzinoms notwendig, um gezielte Verbesserungen bei Diagnose und Behandlung in der Praxis zu erreichen¹¹. Bis ein neues zuverlässiges Gradingssystem tatsächlich zur Verfügung steht, kann dem Grading nur eine untergeordnete Rolle in der Beurteilung der Prognose zugewiesen werden²³.

Die in dieser Studie erhobenen Daten stützen die Feststellung, dass das Grading in der bisherigen Form keine signifikante Aussage über das postoperative Überleben zulässt: Von den 166 untersuchten Fällen wurden lediglich sechs nicht als G3-, sondern als G2-Tumoren eingestuft und im Log-Rank-Test konnte keine Signifikanz ermittelt

werden ($p=0,623$). Folglich erscheint die bereits postulierte Forderung nach einer Vernachlässigung des Gradings und einer Prognose aufgrund des Tumor- und des Nodalstatus²³ überaus sinnvoll, ergänzend jedoch legen die hier dargestellten Daten noch einen nicht unerheblichen Informationsgewinn durch die Lymphangiosis carcinomatosa nahe (siehe Kap. 4. 4.).

4. 6. Chemotherapie

Generell gilt, dass zystektomierte Patienten nur dann eine adjuvante Chemotherapie erhalten, wenn alleinig durch die Operation nicht die optimale Versorgung gewährleistet ist, ergo der begründete Verdacht auf ein Verbleiben von Tumorzellen im Körper des Patienten besteht. Wenn jedoch Tumormaterial zurück bleibt, wäre ein Progress beziehungsweise Rezidiv der Erkrankung überaus wahrscheinlich, würde nicht adjuvant chemotherapiert werden.

Dieses Zusammenspiel kann erklären, warum frühere Untersuchungen^{35,50} für die Chemotherapie keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose ermitteln konnten und die Rolle von adjuvanter Chemotherapie diesbezüglich als unklar bezeichnet⁵⁰ wird.

Im Vergleich dieser Ergebnisse mit den eigenen Daten fällt auf, dass in der vorliegenden Analyse der Faktor Chemotherapie als Prognosekriterium ermittelt wurde (Log-Rank-Test: $p=0,0151$). Chemotherapierte Patienten hatten postoperativ eine Lebenserwartung von 83 Monaten, die lediglich zystektomierten Patienten jedoch 108 Monate. In der multivariaten Analyse ließ sich der im Log-Rank-Test ermittelte Zusammenhang allerdings nicht bestätigen. Diese Ergebnisse können dadurch zu erklären sein, dass die Chemotherapie einen

günstigen Einfluss auf die Prognose nehmen soll, allerdings nur bei eher ungünstigen Verläufen angewendet wird (siehe Kap. 3.6.).

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch univariate und multivariate Analyse die Bedeutung klinischer und histopathologischer Parameter als Prognosefaktoren bei muskelinvasiven Transitionalzellkarzinomen der Harnblase zu ermitteln.

In der retrospektiven Studie wurden 166 Patienten der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, erfasst, bei denen zwischen 1988 und 1999 die Diagnose eines muskelinvasiven Transitionalzellkarzinoms der Harnblase gestellt werden musste und die operativ durch eine radikale Zystektomie behandelt wurden. Durch Studium der Krankenakten aus der Klinik für Urologie, Befragung der nachsorgenden Urologen, Hausärzte und der Patienten selbst, sowie der erneuten Sichtung und Beurteilung der histologischen Schnitte der Tumoren im Institut für Pathologie wurden die Daten gewonnen. Endpunkt des Beobachtungszeitraumes war der 30.10.2001. Die untersuchten Parameter waren: Alter bei Diagnosestellung, Geschlecht, Tumorstadium, architektonisches Muster des invasiven Tumoranteils, Lymphknotenstatus, Lymphangiosis carcinomatosa, WHO-Grading und Chemotherapie. Ihre statistische Analyse erfolgte unter Anwendung des Programms SPSS.

Weibliche Patienten hatten in der univariaten Analyse eine signifikant schlechtere Prognose als männliche. Das T-Stadium erwies sich als unabhängiger Prognosefaktor. Im Log-Rank-Test zeigte das Tumordinvasionsmuster eine grenzwertige Signifikanz. Als ebenfalls unabhängiger Prognosefaktor stellte sich der Nodalstatus dar. Der

Zusammenhang mit dem postoperativen Überleben war für Lymphangiosis carcinomatosa im Log-Rank-Test signifikant. Das WHO-Grading erreichte in der univariaten Analyse nicht das Signifikanzniveau. Chemotherapierte Patienten hatten laut Log-Rank-Test eine signifikant kürzere Lebenserwartung.

Weder Alter noch Geschlecht hatten einen relevanten Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben. Der T-Status war ein unabhängiger Prognostikator, allerdings nicht wie oft beschrieben der wichtigste. Das bisher wenig beachtete Invasionsmuster ließ eine deutliche Tendenz zu einer prognoserelevanten Aussage erkennen. Als der gewichtigste unabhängige Prognosefaktor und als das zuverlässigste Einzelkriterium erwies sich der Lymphknotenstatus und zeigte sich hoch signifikant. Allerdings kann ein weiterer Informationsgewinn durch Beachtung der tumorösen Lymphgefäßinvasion erzielt werden. Die in dieser Studie erhobenen Daten stützen die Feststellung, dass das Grading in der bisherigen Form bei infiltrativen Tumoren keine signifikante Aussage über das postoperative Überleben zulässt.

6. Literaturverzeichnis

1. Anderström C, Johansson S, Nilsson S: The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. *J Urol* (1980) 124: 23-25.
2. Angulo JC, Lopez JI, Flores N, Toledo JD: The value of tumour spread, grading and growth pattern as morphological predictive parameters in bladder carcinoma. A critical revision of the 1987 TNM classification. *J Cancer Res Clin Oncol* (1993) 119: 578-593.
3. Ayala AG, Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L: Metastases from transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* (1980) 166: 142-144.
4. Babiker A, Shearer RJ, Chilvers CED: Prognostic factors in a T3 bladder cancer trial. *Br J Cancer* (1989) 59: 441-444.
5. Bergkvist A, Ljungqvist A, Moberger G: Classification of bladder tumours based on the cellular pattern. Preliminary report of a clinical-pathological study of 300 cases with a minimum follow-up of eight years. *Acta Chir Scand* (1965) 130: 371-378.
6. Block T, Busch M, Kriegmair M, Weiß M: Harnblasenkarzinom. Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität München, München 1997, URL: <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/uro/S37.HTM>
7. Blomjous ECM, Schipper NW, Baak JPA, Vos W, De Voogt HJ, Meijer CJ: The value of morphometry and DNA flow cytometry in

addition to classic prognosticators in superficial urinary bladder carcinoma. *Amer J Clin Path* (1989) 91: 243-248.

8. Blomjous ECM, Vos W, Schipper NW, Uyterlinde AM, Baak JP, De Voogt HJ, Meijer CJ: The prognostic significance of selective nuclear morphometry in urinary bladder carcinoma. *Hum Pathol* (1990) 21: 409-413.
9. Bloom HJG, Hendry WF, Wallace DM, Skeet RG: Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of preoperative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. *Br J Urol* (1982) 54: 136-141.
10. Böhle A: Spezielle Empfehlungen zur operativen Therapie. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms, *Der Urologe* (1998) 37: 440-457.
11. Brandau S, Böhle A: Molekulare Aspekte des Harnblasenkarzinoms Teil 1. *Aktuelle Urologie* (2000) 31: 149-156.
12. Carbin BE, Ekman P, Gustafson H, Christensen NJ, Silfversward C, Sandstedt B: Grading of human urothelial carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency. II. Prognostic importance. *J Urol* (1991) 145: 972-975.
13. Choi HK, Vasko J, Bengtsson E, Jarkrans T, Malmstrom PU, Wester K, Busch C: Grading of transitional cell bladder carcinoma by texture analysis of histological sections. *Anal Cell Pathol* (1994) 6: 327-343.

14. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK and the Bladder Consensus Committee: The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Path* (1998) 22: 1435-1448.
15. Freudenberg N, Riede UN, Wehner H: Uropoetisches System – ableitende Harnwege; In Riede UN, Schaefer HE (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pathologie*, 4. Auflage, Stuttgart 1995, Thieme Verlag, 834-844.
16. Graff HJ: Harnblasentumoren; In: Merkle W (Hrsg.): *Urologie*, Stuttgart 1997, Hippokrates Verlag, 159-168.
17. Greven KM , Solin LJ, Hanks GE: Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. *Cancer* (1990) 65: 908-912.
18. Hendry WF , Rawson NSB, Turley L, Dunlop A, Whitfield HN: Computerisation of urothelial carcinoma records: 16 years experience with the TNM system. *Br J Urol* (1990) 65: 583-588.
19. Heney NM, Proppe K, Prout GR, Griffin PP, Shipley WU: Invasive bladder cancer: tumor configuration, lymphatic invasion and survival. *J Urol* (1983) 130: 895-897.
20. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind C: *TNM atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumours*. Berlin-Heidelberg-New York 1997, Springer Verlag, 309-314.

21. Huland H: Tumoren; In: Hautmann E, Huland H (Hrsg.): Urologie, 2.Auflage, Berlin 2001, Springer Verlag, 204-217.
22. Jewett HJ, King LR, Shelley WM: A study of 365 cases of infiltrating bladder cancer: relation of certain pathological characteristics to prognosis after extirpation. J Urol (1964) 92: 668-678.
23. Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, Tiguert R, Sakr W, Wood DP, Pontes JE, Grignon DJ: Grading the Invasive Component of Urothelial Carcinoma of the Bladder and Its Relationship With Progression-Free Survival. Am J Surg Pathol (2000) 24 (7): 980-987.
24. Jocham D: Maligne Tumoren der Harnblase; In: Jocham D, Miller K (Hrsg.): Praxis der Urologie, Band II, Stuttgart 1994, Thieme Verlag, 49-116.
25. Johnson DE: Tumoren des Urogenitaltraktes; In: McAninch J, Tanagho E (Hrsg.): Smiths Urologie, 1. Auflage, Berlin 1992, Springer Verlag, 398-535.
26. Kern WH: The grade and pathologic stage of bladder cancer. Cancer (1984) 53: 1185-1189.
27. Liedl T: Flußzytometrische DNA/Cytokeratin-Analyse von Blasenspülflüssigkeiten. In: Otto U, Bach F (Hrsg.): Aktuelle Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. München 1994, Zuckschwerdt Verlag, 14ff.

28. Lipponen P: Expression of c-erbB-2 oncoprotein in transitional cell bladder cancer. *Eur J Cancer* (1993) 29: 749-753.
29. Lipponen PK, Collan Y, Eskelinen MJ, Pesonen E, Sotarauta M, Nordling S: Comparison of morphometry and DNA flow cytometry with standard prognostic factors in bladder cancer. *Br J Urol* (1990) 65: 589-597.
30. Lipponen P, Eskelinen M, Syrjanen S, Tervahauta A, Syrjanen K: Use of immunohistochemically demonstrated c-erb B-2 oncoprotein expression as a prognostic factor in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol* (1991) 20: 238-242.
31. Lipponen PK, Eskelinen MJ, Kiviranta J, Pesonen E: Prognosis of transitional cell bladder cancer: a multivariate prognostic score for improved prediction. *J Urol* (1991) 146: 1535-1540.
32. Lipponen PK, Eskelinen M, Jauhiainen K, Terho R, Harju E: Clinical Prognostic Factors in Transitional Cell Cancer of the Bladder. *Urol Int* (1993) 50: 192-197.
33. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF: Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *J Clin Oncol* (2000) 17: 3068-3077.

34. Malkowicz SB, Nichols P, Lieskovsky G, Boyd SD, Huffmann J, Skinner DG: The role of cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (pA, p1, pIS and p2). J Urol (1990) 144: 641-645.
35. Matsuoka K, Ueda S, Ohyabu Y, Noda S: Survival of Patients with Bladder Cancer –Analysis of Prognostic Factors-. Kurume Medical Journal (1991) 38: 281-286.
36. Mazzucchelli L, Bacchi M, Struder UE, Markwalder R, Sonntag RW, Kraft R: Invasion depth is the most important prognostic factor for transitional-cell carcinoma in a prospective trial of radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. Int J Cancer (1994) 57: 15-20.
37. Mehrtens G, Perlebach E: Erkrankungen durch aromatische Amine; In: Mehrtens G, Perlebach E: Die Berufskrankheitenverordnung (BeKV), Berlin 1977, Erich Schmidt Verlag GmbH & Co, Kapitel M 1301, 1-5.
38. Mehrtens G, Schönberger A, Valentin H: Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine (BK-Nr. 1301); In: Mehrtens G, Schönberger A, Valentin H: Arbeitsunfall und Berufskrankheit – Rechtliche und Medizinische Grundlagen für Gutachter, Sozialverwaltung, Berater und Gerichte, 6. Auflage, Berlin 1998, Erich Schmidt Verlag GmbH & Co. KG, 1102-10.

39. Mickisch G, Alken P: Urologische Onkologie; In: Alken P, Walz PH (Hrsg.): Urologie, Weinheim 1998, Chapman & Hall, 221-229.
40. Miller K: Ergebnisse der radikalen Zystektomie beim Harnblasenkarzinom. In: Otto U, Bach F (Hrsg.): Aktuelle Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. München 1994, Zuckschwerdt Verlag, 94ff.
41. Miller K, Hautmann R: Operative Therapie des invasiven Harnblasenkarzinoms. 1989, ZFA 65: 805-808.
42. Mostofi FK: Pathology and spread of carcinoma of the urinary bladder. In: Johnson DE, Samuels ML (eds), Cancer of the genitourinary tract, New York 1979, Raven, 303-308.
43. Mostofi FK, Sorbin LH, Torloni H: Histological typing of urinary bladder tumors. In: WHO International Classification of Tumors. No.10. Geneva: World Health Organization, 1973: 15-19.
44. Motzer RJ und Scher HI: Harnblasen- und Nierenzellkarzinom; In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttrop N (Hrsg.): Harrisons Innere Medizin, 15. Auflage, Frankfurt am Main 2002, McGraw-Hill, 667-671.
45. Narayana AS, Loening SA, Slymen DJ, Culp DA: Bladder cancer: factors affecting survival. J Urol (1983) 130: 56-60.
46. Norpoth K: Grundlagen der Prävention bösartiger Urotheltumoren; In: Bichler K-H, Harzmann R (Hrsg.): Das Harnblasenkarzinom, Berlin 1984, Springer Verlag, 1-13.

47. Otto T , Rübgen H: Prognostische Faktoren beim Harnblasenkarzinom. In: Otto U, Bach F (Hrsg.): Aktuelle Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. München 1994, Zuckschwerdt Verlag, 1ff.
48. Portillo JA, Val-Bernal JF, Garijo MF, Bueta L, Gutierrez JL: Prognostic correlation of morphometric values with survival in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Br J Urol (1992) 70: 628-33.
49. Reznikoff CA, Belair CD, Yeager TR, Savelieva E, Blelloch RH, Puthenveetil JA, Cuthill S: A molecular genetic model of human bladder cancer pathogenesis. Sem Oncol (1996) 23 (5): 571-579.
50. Roehrborn CG, Sagalowsky AI, Peters PC: Long-term patient survival after cystectomy for regional metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol (1991) 146: 36-39.
51. Schön D: Dachdokumentation Krebs, Robert Koch Institut. URL:www.rki.de/GBE/KREBS/KREBS.HTM
52. Schrier BPH, Speel T, Hulsbergen-Van De Kaa CA, Witjes JA: The prognostic Value of Perineural and Angiolymphatic Invasion in Non-metastasised Invasive Bladder Carcinoma. UroOncology (2002) 2: 71-75.
53. Schubert GE: Pathologische Anatomie des Harnblasenkarzinoms; In Bichler KH, Flüchter SH, Strohmaier WL (Hrsg.): Therapie des Harnblasenkarzinoms, Berlin 1988, Springer Verlag, 5-21.

54. Smith JA, Whitmore WF: Regional lymph node metastasis from bladder cancer. J Urol (1981) 126: 591-597.
55. Sowter C, Sowter G, Slavin G, Rosen D: Morphometry of bladder carcinoma: definition of a new variable. Anal Cell Pathol (1990) 2: 205-213.
56. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skin E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner D: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol (2001) 19: 666-675.
57. Weber A, Alken P, Herwart OF, Wenz F, Wiesel M: Die bösartigen Tumoren der ableitenden Harnwege, Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim 2000, URL: <http://www.dkfz-heidelberg.de/tzdma/reihe/tr16.htm>

7. Anhänge

7. 1. Prä-OP-Erfassungsbogen

PRÄ-OP-ERFASSUNGSBOGEN		
<u>Laufende Nummer:</u>		<u>Patientennummer:</u>
<u>Patienteninitialien:</u>	<u>Sex:</u>	<u>Geburtsdatum:</u>
<u>Name, Vorname:</u>	<u>Anschrift (Telefon):</u>	<u>Urologe / Hausarzt:</u>
<u>ED-Datum:</u>	<u>TUR-B´s:</u>	<u>Diagn durch TUR-B</u>
		TNM G Entität
<u>Begleitdiagnosen:</u> <u>Nikotinabusus:</u> <u>Andere Malignome:</u>	<u>Prä-OP-Labor</u>	
	<u>Kreatinin:</u>	<u>Hb:</u>
	<u>CRP:</u>	<u>Leukozyten:</u>
	<u>Calcium:</u>	<u>Kalium:</u>
<u>Sonographie (Stauung rechts, links, bds):</u>		
<u>Prä-OP(CT, Rö-Th, Szinti):</u> <u>Lokalisation M´s:</u> <u>Lokalisation LK´s:</u>	<u>Neoadjuv. Radiatio/Chemo:</u>	<u>Ableitungstyp:</u>
<u>Zystektomie-Datum:</u>	<u>TNM G-Status:</u>	<u>Tumorfreiheit:</u>
<u>Adjuvante Radiatio/Chemo:</u>	<u>Peri-OP-Komplikationen:</u>	<u>Weitere Komplikationen:</u>

7. 2. Follow-up-Erfassungsbogen

FOLLOW-UP-ERFASSUNGSBOGEN		
<u>Laufende Follow-up Nummer:</u>		<u>Patientennummer:</u>
<u>Patienteninitialien:</u>	<u>Datum Follow-up:</u>	<u>Geburtsdatum:</u>
<u>Evidence of Disease:</u>	<u>Progress:</u>	<u>Art der Tumorthherapie (Radiatio, Chemo, OP):</u>
<u>Nebenwirkung der Therapie (j/n):</u> <u>Welche Nebenwirkungen?</u>	<u>Labor</u>	
	<u>Kreatinin:</u>	<u>Hb:</u>
	<u>CRP:</u>	<u>Leukozyten:</u>
	<u>Calcium:</u>	<u>Kalium:</u>
		<u>Sonographie (Stauung rechts, links, bds):</u>
<u>CT, Rö-Th, Szinti:</u> <u>Lokalisation M´ s:</u> <u>Lokalisation LK´ s:</u>	<u>Beurteilung des weiteren Krankheitsverlaufs:</u>	<u>Patient Verstorben j/n?</u>
<u>Todesdatum:</u>	<u>Todesursache:</u>	<u>Letztes Beobachtungsdatum:</u>

7. 3. Übersicht univariate Analysen

Zusammenstellung der mittels Log-Rank-Test analysierten Faktoren.

Parameter/Faktoren	FZ	ÜL	AZF	SE	95%-KI	P
Alter	166					nicht signifikant 0,3576
Jünger 64 Jahre	93	105	74	6	94-116	
Älter 64 Jahre	73	90	56	7	77-104	
Geschlecht	166					signifikant 0,0508
Männlich	129	107	104	5	97-116	
Weiblich	37	82	26	11	60-104	
T-Status	166					signifikant 0,0069
pT2	91	113	78	5	102-123	
pT3/pT4	75	88	52	8	73-103	
Invasionsmuster	166					nicht signifikant 0,0658
Nodulär/trabekulär	81	110	69	6	98-122	
Infiltrativ	85	94	61	7	81-107	
N-Status	166					signifikant 0,00001
Negativ	139	111	118	4	103-120	
Positiv	27	51	12	12	27-76	
Lymphangiosis	139					signifikant 0,0271
keine L.c.	98	117	87	5	108-126	
Lymphangiosis	41	97	31	10	78-116	
WHO-Grading	166					nicht signifikant 0,6234
G2	6	96	5	13	70-123	
G3	160	101	125	5	92-111	
Chemotherapie	166					signifikant 0,0151
keine Chemotherapie	132	108	110	5	99-118	
Chemotherapie	34	83	20	10	63-103	

FZ = Fallzahl; ÜL = Überleben postoperativ (Monate); AZF = Anzahl zensierter Fälle; SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

7. 4. Übersicht multivariate Analyse

Zusammenstellung von Details der multivariaten Analyse mittels Cox-Regressionen.

Parameter	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	KM
Geschlecht	.596	.372	2.577	1	.108	1.816	.208
Chemotherapie	-.711	.475	2.244	1	.134	.491	.221
Inv.-muster	.187	.189	.975	1	.323	1.205	2.052
T-Status	.812	.347	4.710	1	.030	2.253	1.442
N-Status	1.034	.231	19.959	1	.000	2.812	.351

B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler; Wald = Teststatistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; Exp(B) = B im Exponenten der Eulerschen Zahl; KM = Kovariaten-Mittelwerte

7. 5. Veröffentlichungen

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten wurden auch für Publikationen, die hier erwähnt sein sollen, verwendet:

1. Krüger S, Weitsch G, Büttner H, Matthiensen A, Böhmer T, Marquardt T, Sayk F, Feller AC, Böhle A: HER2 Overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic implications. *Int J Cancer* (2002) 102: 514-518.
2. Krüger S, Weitsch G, Büttner H, Matthiensen A, Böhmer T, Marquardt T, Sayk F, Feller AC, Böhle A: Overexpression of c-erbB-2 oncoprotein in muscle-invasive bladder carcinoma: relationship with gene amplification, clinicopathological parameters and prognostic outcome. *Int J Oncology* (2002) 21: 981-987.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Andreas Böhle für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Dr. med Arne Matthiensen und Torsten Böhmer danke ich für die stete und freundschaftliche Betreuung und Beratung sowie ihre freundliche Hilfsbereitschaft bei der Datenauswertung.

Dr. med Stefan Krüger danke ich für die konsequente Beratung und Hilfe, insbesondere bei der statistischen Auswertung.

9 . Lebenslauf

persönliche Daten

Name: Tim Marquardt
Geburtsdatum: 03.05.1973
Geburtsort: Lübeck
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Wohnort: Fasanenring 41
23627 Groß Grönau
Familie: Vater: Dr. med. Rainer Marquardt, † 13.05.2003
Mutter: Angelika Marquardt
1 Bruder, 2 Schwestern

Schulbildung

August 1979 – Juni 1983 Grundschole Groß Grönau, Kreis Herzogtum
Lauenburg
August 1983 – Juni 1989 Alte-Stadt-Schule, Realschule zu Lübeck
August 1989 – Juni 1992 Friedrich-List-Schule, Fachgymnasium
(wirtschaftlicher Zweig), Lübeck
Juni 1992 Abitur
Zivildienst: 01.02.1993 – 30.04.1994, Station 7, Klinik für
Psychiatrie, MUL

Medizinstudium

An der Medizinischen Universität zu Lübeck
Oktober 1996 – März 1999 Vorklinikum
März 1999 Physikum
April 1999 – März 2001 erster klinischer Abschnitt
Oktober 1999 – August 2000 Auslandsstudium an der Universität de Barcelona,
Spanien
März 2001 erstes Staatsexamen
April 2001 – August 2002 zweiter klinischer Abschnitt
August 2002 zweites Staatsexamen