

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Urologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. M. Schrader

**Rezidivtumore im verbliebenen Harntrakt
nach radikaler Zystektomie beim Blasenkarzinom**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Andreas Al Ghazal

Delmenhorst

2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Björn Volkmer

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Claus-M. Muth

Tag der Promotion: 10.05.2012

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| | Abkürzungsverzeichnis..... | II |
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 1.1 | Epidemiologie des Urothelkarzinoms | 1 |
| 1.2 | Risikofaktoren | 2 |
| 1.3 | Symptome und Diagnostik | 3 |
| 1.4 | Pathologische Klassifikation | 3 |
| 1.5 | Therapie | 6 |
| 1.6 | Prognose | 7 |
| 1.7 | Tumornachsorge | 8 |
| 1.8 | Harntaktrezidive nach radikaler Zystektomie | 9 |
| | 1.8.1 Rezidivtumoren des oberen Harntakts | 9 |
| | 1.8.2 Urethrale Rezidive | 10 |
| 1.9 | Ziele dieser Arbeit | 10 |
| 2 | Material und Methodik..... | 11 |
| 2.1 | Patientenkollektiv | 11 |
| 2.2 | Nachsorgeuntersuchungen | 11 |
| 2.3 | Datenerfassung | 12 |
| 2.4 | Statistik | 13 |
| 3 | Ergebnisse..... | 14 |
| 3.1 | Rezidivtumoren des oberen Harntakts | 14 |
| 3.2 | Urethrale Rezidivtumoren | 21 |
| 4 | Diskussion..... | 30 |
| 4.1 | Rezidivtumoren des oberen Harntakts | 30 |
| 4.2 | Urethrale Rezidive | 36 |
| 4.3 | Fazit der Diskussion | 43 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 46 |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 48 |
| 7 | Danksagung..... | 54 |
| 9 | Lebenslauf..... | 55 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| Abb. | Abbildung |
| AUG | Ausscheidungsurogramm |
| BCG | Bacillus Calmet-Guérin |
| BTA | Bladder-Tumor-Antigen |
| CIS/cis | carcinoma-in-Situ |
| dl | Deziliter |
| DNA | desoxy-ribonucleic-acid |
| EAU | European Association of Urology |
| G | Grading |
| HNPCC | Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer Syndrome |
| ISUP | International Society of Urological Pathology |
| mg | Milligramm |
| MSKCC | Memorial Sloan-Kettering Cancer Center |
| NMP-22 | Nuclear-Matrix-Protein 22 |
| PUNLMP | Papillary Urethelial Neoplasm of low-malignant Potential |
| RR | relatives Risiko |
| SIU | Société Internationale d'Urologie |
| Tab. | Tabelle |
| TNM | Tumorklassifizierung |
| TUUC | Transureteroureterocutaneostomie |
| TUR-B | Transurethrale Resektion der Harnblase |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| USC | University of Southern California |
| vs. | versus |
| WHO | World Health Organisation |

1. Einleitung

Das gesamte harnableitende System ist mit dem sogenannten Übergangsepithel (auch Urothel oder Transitionalzell-Epithel genannt) ausgekleidet und steht mit den Bestandteilen des Urins permanent im direkten Kontakt. Es erfüllt eine Art Barrierefunktion zwischen dem sauren, hypertonen Urin und dem unter dem Übergangsepithel liegenden Gewebe. Histologisch gesehen ist das Urothel ein mehrschichtig aufgebautes Epithel, welches zwischen zwei und sechs Schichten aufweisen kann. Die basalen und mittleren Zellen (Basal- und Intermediärzellen) sind platt bis kubisch, die oberste Zellreihe besteht aus großen, oft zweikernigen Deckzellen, von denen sich jede schirmartig (*umbrella cells*) über mehrere Zellen der tieferen Reihen legt (Junquiera L.C., 2001).

Das Urothelkarzinom stellt eine potentiell multifokale Erkrankung dar, die das gesamte Urothel des Nierenbeckens bis hin zur Harnröhre befallen kann. Die relative Häufigkeit der Tumoren in Nierenbecken, Harnleiter und Blase entspricht dem Anteil der urothelialen Oberfläche des gesamten Harntraktes. Da etwa 90% des Epithels des Harntraktes in der Harnblase lokalisiert sind, übersteigt die Inzidenz des urothelialen Harnblasentumors die des oberen Harntraktes bei weitem. In Bezug auf die Gesamtheit urothelialer Tumoren treten Nierenbecken- und Harnleitertumoren mit einer relativen Häufigkeit von ca. 7% auf (Volkmer et al., 2009).

1.1 Epidemiologie des Urothelkarzinoms

Die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms beträgt in Europa insgesamt etwa 20, die Mortalität etwa 8,2 pro 100000 Einwohner/Jahr (Jost, 2003). Laut dem Robert-Koch-Institut erkrankten im Jahre 2002 etwa 25950 Menschen in Deutschland an einer bösartigen Neubildung der Harnblase. Mehr als zwei Drittel der Betroffenen waren Männer (Inzidenz: 18850 männliche, 7100 weibliche Patienten). Somit sind Männer insgesamt etwa 3-mal häufiger betroffen als Frauen. Im Jahre 2002 verstarben 3432, sowie 2019 Frauen, also insgesamt 5451 Personen an einem Urothelkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei etwa 70 Jahren, für Frauen bei etwa 73 Jahren. Ein Auftreten vor dem 40. Lebensjahr ist dabei eher selten (Bertz J et al., 2006, Jost, 2003). Im Jahre 2002 wurden weltweit ca. 357000 Neuerkrankungen und 145000 Todesfälle registriert. Es zeigt sich auch hier, dass Männer etwa zwei bis vier Mal häufiger betroffen sind als Frauen (Parkin et al., 2005).

Somit ist das Urothelkarzinom der Harnblase mit insgesamt 8% aller bösartigen Tumorerkrankung das vierthäufigste maligne Tumorleiden des Mannes, bei Frauen dagegen mit ca. 2 bis 3% aller bösartigen Tumoren der etwa siebthäufigste maligne Tumor.

1.2 Risikofaktoren

Aus zurzeit noch ungeklärten Gründen scheinen die ethnische Zugehörigkeit und genetische Faktoren eine ätiologische Rolle in der Entwicklung des Harnblasenkarzinoms zu spielen. So erkranken beispielsweise Afroamerikaner nur halb so oft an einem Urothelkarzinom wie Amerikaner mitteleuropäischer Herkunft (Kirkali et al., 2005).

Neben Geschlecht und dem ethnischen Hintergrund spielen Umweltgifte eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Urothelkarzinoms, da diese häufig primär über den Harn ausgeschieden werden. Urothelkarzinome sind somit auf verschiedene Weisen exogen induzierbar.

Etwa ein Drittel der Blasen Tumoren sind mit einem Nikotinabusus des betroffenen Patienten assoziiert. Studien zufolge gehen 50-66% der Blasenkarzinome bei Männern und 25% bei Frauen auf die Inhalation von karzinogenen Stoffen im Zigarettenrauch zurück. Dabei scheinen sogenannte Schnellacetylierer unter den Rauchern (gemeint ist damit die Enzymaktivität der Acetyltransferase aufgrund des genetischen Enzym polymorphismus) seltener an einem Urothelkarzinom zu erkranken. Sie scheinen in der Lage zu sein, die im Rauch enthaltenen Karzinogene schneller in ungiftige Metabolite umzuwandeln (Marcus et al., 2000). Weiterhin ist bekannt, dass bestimmte Polymorphismen der Cytochrom-p450-Enzyme und der Glutathion-S-Transferasen mit einer verlangsamten Detoxifikation der im Zigarettenrauch enthaltenen Karzinogene assoziiert sind (Cohen et al., 2000).

In etwa 25% aller Blasenkarzinomerkrankungen spielt die berufliche Exposition gegenüber aromatischen Aminen, insbesondere β -Naphthylamin und Benzidin, welche vor allem in der Chemie- und Farbindustrie Verwendung fanden, eine wichtige Rolle in ihrer Entstehung (Sadetzki et al., 2000). Mittlerweile sind jedoch die meisten der in Verdacht stehenden Chemikalien aus den Arbeitsprozessen der chemischen Industrie und auch der Gummi-, Textil- und Lederverarbeitung entfernt oder spezielle Schutzmaßnahmen gegen ihre Exposition ergriffen worden. Berufsbedingte Blasenkarzinome kommen jedoch wegen der langen Latenzzeiten von teilweise bis zu 40 Jahren dennoch gelegentlich vor. Zwischen 1978 und 2003 wurden über 1200 Fälle von Harnblasenkarzinomerkrankungen in Deutschland als Berufskrankheit anerkannt (Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, 2005).

Risikofaktoren mit einer eher geringeren Bedeutung in Mitteleuropa sind zudem chronische Infektionen des harnableitenden Systems, eine Strahlentherapie, bestimmte Chemotherapeutika oder eine Infektion mit *Schistosoma haematobium* (*Bilharziose*) (Kirkali et al., 2005). Bei den Bilharziose assoziierten Karzinomen handelt es sich histologisch hierbei häufiger um Plattenepithelkarzinome. Für medikamentös induzierte Urothelkarzinome scheinen

insbesondere Phenacetin (ursächlich v.a. für Urothelkarzinome des oberen Harntraktes), sowie Cyclophosphamid und Azathioprin als Risikofaktoren bedeutsam zu sein.

Hereditäre und familiär gehäufte Urothelkarzinome sind selten. Das mit Kolonkarzinomen assoziierte HNPCC-Syndrom (*Hereditary Non-Polyposis Colon-Cancer Syndrome*) führt durch einen Defekt der DNA-Reparaturmechanismen zu einer genetischen Instabilität und ist das bisher einzig mit dem Vorkommen von extravasikalen Urothelkarzinomen assoziierte Syndrom. (Jost, 2003).

1.3 Symptome und Diagnostik

Das Urothelkarzinom der Harnblase äußert sich in 80-90% der Fälle mit dem Leitsymptom einer schmerzlosen Makrohämaturie. Irritative Miktionsbeschwerden wie Dysurie und Pollakisurie können ein Hinweis auf ein muskelinvasives Tumorwachstum sein. Im fortgeschrittenen Tumorleiden können zudem eine obstruktive Miktions symptomatik oder Beckenschmerzen bei lokaler Tumordinvasion als Erstsymptome auftreten. Neben der Anamnese und der eingehenden körperlichen Untersuchung (inklusive rektaler und vaginaler Palpation) erfolgt die weitere Abklärung der Befunde insbesondere mittels Sonographie, der Urethrozystoskopie, dem Ausscheidungsurogramm, bzw. einer Computertomographie des Abdomens, sowie der Urinzytologie als geeignete diagnostische Verfahren. In der Urinzytologie werden Urothelzellen mikroskopisch beurteilt und das Vorliegen von Dysplasien geringer Differenzierung oder Entdifferenzierung bestimmt. Ferner existieren immunologische Blasentumormarkersysteme (u.a. Bladder Tumor Antigens/*BTA*; Nuclear Matrix Protein 22/*NMP 22*), die auf ein Harnblasenkarzinom hinweisen können. Während einer Zystoskopie werden suspekta Befunde vollständig abgetragen. Zudem sollten Mehrfachbiopsien aus unauffälligen Arealen der Harnblase entnommen werden. Besteht der Verdacht auf einen lokal fortgeschrittenen Tumor, kann eine Computertomographie des Beckens als Entscheidungshilfe für das weitere Vorgehen dienen. Röntgen- oder Computertomographieuntersuchungen des Thorax dienen der Suche nach pulmonalen Fernmetastasen.

1.4 Pathologische Klassifikation

Die TNM-Klassifikation der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) von 2002 berücksichtigt die Ausdehnung des Primärtumors, sowie das Vorhandensein von Lymphknoten- oder Fernmetastasen. „T“ beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors, „N“

beschreibt den Lymphknotenbefall und „M“ die Fernmetastasierung. Die aktuelle Klassifikation der histologischen Einteilung des Blasenkarzinoms sieht folgendermaßen aus:

Tab. 1: Auflistung des T-Stadiums der TNM-Klassifikation des Urothelkarzinoms der UICC von 2002. In der linken Spalte ist das T-Stadium mit der in der rechten Spalte erläuterten Tumorausbreitung angegeben.

| | |
|-----|---|
| T0 | Kein Anhalt für einen Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ: "flacher Tumor", d.h. nicht exophytisch, nicht infiltrativ |
| Ta | exophytisches, nicht infiltratives Wachstum |
| T1 | Invasion in die Lamina propria |
| T2 | Tumor infiltriert Muskulatur |
| T2a | Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte) |
| T2b | Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äußere Hälfte) |
| T3 | Tumor infiltriert perivesikales Gewebe |
| T3a | mikroskopisch |
| T3b | makroskopisch |
| T4 | Invasion in Nachbarorgane |
| T4a | Prostata, Uterus, Vagina |
| T4b | Bauch- oder Beckenwand |
| TX | Angaben zur Infiltration können nicht gemacht werden |

Tab. 2: Auflistung des N-Stadiums der TNM-Klassifikation des Urothelkarzinoms der UICC von 2002. In der linken Spalte ist das N-Stadium mit der in der rechten Spalte erläuterten Beschreibung des Lymphknotenbefalls angegeben. Die regionären Lymphknoten sind die iliakalen und pelvinen Lymphknoten unterhalb der Bifurkation der Arteria iliaca communis.

| | |
|----|--|
| NX | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastase in solitärem Lymphknoten ≤ 2 cm in größter Ausdehnung |
| N2 | Metastase in solitärem Lymphknoten > 2 cm, aber ≤ 5 cm in größter Ausdehnung oder multiple Lymphknoten < 5 cm |
| N3 | Metastasen in Lymphknoten > 5 cm in größter Ausdehnung |

Tab. 3: Auflistung des M-Stadiums der TNM-Klassifikation des Urothelkarzinoms der UICC von 2002. In der linken Spalte ist das M-Stadium mit der in der rechten Spalte erläuterten Beschreibung der Fernmetastasierung angegeben.

| | |
|----|--|
| MX | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden |
| M0 | Kein Anhalt für das Vorhandensein von Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen vorhanden |

Um die Aggressivität und die Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors abschätzen zu können, wird histopathologisch die Zelldifferenzierung und die Kernaplasie beurteilt.

Die Differenzierungsgrade der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1973 für die Übergangszellkarzinome sehen folgendermaßen aus:

Tab. 4: Differenzierungsgrade der Weltgesundheitsorganisation von 1973 für die Übergangszellkarzinome. In der linken Spalte ist das G-Stadium mit der in der rechten Spalte stehenden Erläuterung des Entdifferenzierungsgrades angegeben.

| | |
|----|--|
| GX | Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden |
| G1 | Gut differenziert |
| G2 | Mäßig differenziert |
| G3 | Schlecht differenziert |
| G4 | Undifferenziert, anaplastisch |

2004 wurde von der WHO und der International Society of Urological Pathology (ISUP) eine neue Klassifikation der nicht-invasiven Urothelkarzinome vorgestellt (Sauter G, 2004). Die WHO/ISUP- Klassifikation unterscheidet zwischen papillären Urothelkarzinomen niedrigen malignen Potentials (*papillary urothelial neoplasms of low malignant potential*, PUNLMP), sowie *low-grade* und *high-grade* Karzinomen. PUNLMP-Läsionen verfügen nicht über die zellulären Merkmale eines malignen Tumors, jedoch ordnen sich in ihnen die Urothelzellen in papillärer Formation an. Sie gelten als nicht sicher benigne und neigen zu Rezidiven.

Tab. 5: Klassifikation der nicht-invasiven Urothelkarzinome der WHO und ISUP von 2004. Drei Klassifikationsstadien für das nicht-invasive Urothelkarzinom werden unterschieden.

| | |
|------------|--|
| PUNLMP | Papilläres urotheliales Neoplasma mit niedrigem malignem Potential |
| low-grade | papilläres Urothelkarzinom mit niedrigmalignem Potential |
| high-grade | papilläres Urothelkarzinom mit hochmalignem Potential |

1.5 Therapie

Die Therapieoptionen eines Urothelkarzinoms sind vom jeweiligen Tumorstadium abhängig. Je früher ein Harnblasenkarzinom erkannt wird und je weniger invasiv das Wachstum aus der oberflächlichen Urothelschicht in die tieferen Schichten der Harnblasenwand ist, umso günstiger ist die Prognose des Patienten. Als Therapie kommen die transurethrale Resektion des Harnblasentumors, die operative Entfernung der Harnblase und ggf. der Harnröhre mit Rekonstruktion des Harntraktes, die Chemotherapie, die Strahlentherapie oder eine Kombination dieser Therapien in Frage.

1.5.1 Oberflächliche Harnblasenkarzinome

Bei den oberflächlichen Neoplasien der Stadien *Ta G1-3*, *T1 G1-2*, *T1 G3* und *Tis* hat die transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B) die größte therapeutische Bedeutung. Gelingt die Resektion zystoskopisch, bzw. makroskopisch nur fraglich vollständig, sollte die Nachresektion des Befundes nach 1-4 Wochen erfolgen, wenn nicht ohnehin die Indikation zur Blasenentfernung (Zystektomie) anhand des Tumorstadiums gegeben ist. Zeigt die histologische Begutachtung eine oberflächliche Invasion (T1 oder Tis) erfolgt eine Nachresektion nach 6 Wochen (Han et al., 2008). Bei rezidivierenden oberflächlichen Harnblasenkarzinomen kann unmittelbar nach der TUR-B ein Chemotherapeutikum (z. B. Mitomycin-C oder Doxorubicin) in die Harnblase instilliert werden. Eine einmalige Instillation eines Zytostatikums unmittelbar nach der TUR-B soll die Implantation von Tumorzellen verhindern und das Zeitintervall bis zum Auftreten eines möglichen Rezidivs verlängern. Als Rezidivprophylaxe bei oberflächlichen Harnblasenkarzinomen können Chemotherapeutika (z.B. Mitomycin-C) oder Immuntherapeutika (z.B. *Bacillus Calmet-Guérin*, BCG) als Kurzzeit- (6-8 Wochen) oder als Langzeittherapie (12-36 Monate) instilliert werden. Ziel dieser Therapie ist ebenfalls das Rezidivintervall und die Progressionszeit zu verlängern (Oosterlink et al., 2002; Margel et al., 2007).

1.5.2 Muskelinvasive Harnblasenkarzinome

Die Standardtherapie organbegrenzter, muskelinvasiver Harnblasenkarzinome ist zurzeit die radikale Zystektomie in Kombination mit einer bilateralen pelvinen Lymphadenektomie und Anlage einer kontinenten oder inkontinenten Harnableitung. Die Lymphadenektomie beinhaltet die Lymphknoten entlang der externen iliacaalen Gefäße und der *Fossa obturatoria*. Eine radikale Zystektomie beim Mann beinhaltet die Entfernung von Harnblase, Prostata

sowie der Samenblasen. Bei der Frau wird die Zystektomie mit einer Hysterektomie und Ovarektomie unter Mitnahme der vorderen Scheidenmanschette kombiniert (Stenzl et al., 2005; Hautmann et al., 2005).

Eine Indikation zur simultanen Urethrektomie bei Durchführung einer Zystektomie ist gegeben bei Vorliegen eines infiltrativen Wachstums des Tumors in die prostatische Harnröhre, bei Infiltration des Blasenhalsses und/oder der Vagina bei Frauen, sowie ein diffuses carcinoma-in-situ oder ein multifokales Urothelkarzinom in der Vorgeschichte. Auch bei einem positiven Harnröhrenabsetzungsrand im intraoperativen Schnellschnitt ist eine Indikation zur Urethrektomie gegeben (Chang S., 2005).

Bei Vorliegen einer Palliativsituation (z.B. T4-Tumor oder Fernmetastasen) kann eine palliative Zystektomie erforderlich werden, um lokale Probleme wie Schmerzen, Harnstauungsnieren oder starke Blutungen aus der Harnblase zu beseitigen. Ziel der palliativen Zystektomie ist die Besserung des Allgemeinzustandes, die lokale Tumorkontrolle und die Beseitigung, bzw. Verhinderung von tumorbedingten Komplikationen. Die Rekonstruktion des unteren Harntraktes erfolgt hierbei meist als künstlicher Ausgang. Nur selten kann eine Darm-Ersatzblase (Ileum-Neoblase) angelegt werden (Nagele et al., 2007)

Bei Patienten, bei denen aufgrund des Tumorstadiums oder aufgrund von Nebenerkrankungen die Entfernung der Harnblase nicht durchgeführt werden kann, erfolgt eine möglichst umfangreiche transurethrale Resektion des Blasentumors, die eine lokale Tumorkontrolle und Blutstillung zum Ziel hat (Ok et al. 2005).

Je nach Therapiesituation und Tumorstadium kann eine systemische Chemotherapie vor einer Blasenentfernung (neoadjuvante/induktive Therapie), nach einer Blasenentfernung (adjuvante Chemotherapie) oder aber z.B. bei Auftreten von Rezidiven als alleinige Therapieform (palliative Chemotherapie) durchgeführt werden. Das am häufigsten verwendete Therapieschema ist zurzeit das Gemcitabine-Cisplatin-Schema. Eine Indikation zur alleinigen Strahlentherapie besteht bei Patienten, die für eine radikale Zystektomie nicht geeignet sind, diese ablehnen oder einen Organerhalt wünschen. Günstige Voraussetzung für eine Strahlentherapie oder Radiochemotherapie ist die vorausgegangene komplette transurethrale Tumorresektion des Primärtumors (Andreesen et al., 2008).

1.6 Prognose

70-80% der Betroffenen Patienten leiden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an einem oberflächlichen Blasenkarzinom. Das Risiko eines Tumorrezidivs nach TUR-B liegt je nach

Differenzierungsgrad der Tumorzellen zwischen 50 und 75%, das Risiko eines Progresses zu einem muskelinvasiven Tumor zwischen 2 und 50% (Pashos et al., 2002).

Wichtige Prognosefaktoren sind hierbei u.a. die Infiltrationstiefe, der Differenzierungsgrad, die Größe und der Rezidivstatus des Tumors. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit pT2 Harnblasenkarzinomen und fehlendem Befall der Lymphknoten (N0) beträgt etwa 90%. Bei Blasenwand überschreitenden Tumoren (\geq pT3b) ist die Langzeitüberlebensrate erheblich eingeschränkt. Hier sinken die relativen 5-Jahres-Überlebensraten auf ca. 60% ab.

Bei Lymphknotenbefall sinken diese auf nur noch ca. 20% ab. (Goebell et al., 2006; Bertz J et al., 2006).

Die radikale Zystektomie bildet derzeit den „Goldstandard“ der Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen nach erfolgreicher Operation und Vorliegen eines organbeschränkten Tumorwachstums bei 75-80% (Malkowicz et al., 2007).

1.7 Tumornachsorge

Insbesondere nach Zystektomie ist eine lebenslange Tumornachsorge wegen möglicher nicht-onkologischer Komplikationen der Harnableitung, Rezidivbildungen und Auftreten von Fernmetastasen notwendig. Bei bis zu 50% der aufgrund eines Urothelkarzinoms zystektomierten Patienten lassen sich in einem Zeitraum der ersten 24 Monate nach Operation Fernmetastasen (v.a. zu suchen in der Leber, Lunge und im Skelett) nachweisen (Bochner et al., 2003).

Am höchsten ist das Rezidiv-, bzw. Progressionsrisiko ebenfalls innerhalb der ersten 24 Monate nach erfolgter Blasenentfernung. Wobei die Mehrzahl der Tumorrezidive in den ersten 6-18 Monaten nach Operation auftreten. Auch Spät-Rezidive, die in einem Zeitraum von über 5 Jahren nach erfolgter Zystektomie auftreten, sind bekannt (Bochner et al., 2003; Sanderson et al., 2007).

Ein nachgewiesener Nutzen einer systematischen Nachsorge ist bisher durch Studien nicht erbracht worden. Alle Empfehlungen basieren derzeit eher auf Expertenmeinungen. Als mögliches Nachsorgeschema empfiehlt die *EAU* (European Association of Urology) derzeit die Vorstellung des Patienten zur Nachsorgeuntersuchung im 1. und 2. Jahr nach Operation alle drei Monate, im 3. und 4. Jahr alle sechs Monate und ab dem 5. Jahr nach Operation eine einmal jährliche Vorstellung.

Als Untersuchungen sollten durchgeführt: Anamnese und körperliche Untersuchung, ein Röntgen-Thorax, sonographische Untersuchungen der Nieren, Harnblase, sowie einmal jährlich ein Ausscheidungsurogramm. Weitere Untersuchungen wie z.B. eine Computertomographie des Abdomens und Beckens zur Beurteilung des oberen Harntrakts, bzw. zur Suche eines Lokalrezidivs, sowie ein Knochenszintigramm zur Suche ossärer Metastasen sollten nur bei entsprechender Symptomatik erfolgen (Liedl et al. 2003; Oosterlinck et al. 2000). Prinzipiell gilt dabei: je höher sich das initiale Tumorstadium darstellt, desto höher ist die Gefahr eines Tumorrezidivs. In solchen Fällen sollten somit engmaschigere Nachsorgeintervalle die Zahl der identifizierten Tumorrezidive erhöhen. Insgesamt empfiehlt die *EAU* nach etwa 5 Jahren die onkologischen Nachsorgeuntersuchungen zu beenden. Vielmehr sollten nach diesem Zeitraum nur noch nicht-onkologische, funktionelle Nachsorgeuntersuchungen erfolgen (Andreesen et al., 2008).

1.8 Harntraktrezidive nach radikaler Zystektomie

Wie bereits erwähnt ist das Urothelkarzinom eine Erkrankung, die das Übergangsepithel des gesamten Harntraktes, also vom Bereich des Nierenbeckens, bis hin zur Urethra befallen kann.

Patienten, die an einem Urothelkarzinom erkranken zeigen dabei ein lebenslanges Gesamtrisiko ein Tumorrezidiv im oberen Harntrakt, bzw. im Bereich der verbliebenen Harnröhre zu entwickeln.

Es ergeben sich somit in Bezug auf die Lokalisation des Primärtumors unterschiedliche Risikoprofile bei der Entwicklung eines Tumorrezidivs:

1.8.1 Rezidivtumoren des oberen Harntrakts

Patienten, die an einem primären Karzinom der Harnblase erkrankt sind, besitzen ein Risiko nach einer radikalen Zystektomie ein Tumorrezidiv im oberen Harntrakt zu entwickeln von weniger als 4%. Ist der Primärtumor hingegen im oberen Harntrakt lokalisiert, liegt das Rezidivrisiko bei bis zu 50% (Kang et al. 2003; Koga et al. 2001). Insgesamt ist die Prognose für Patienten mit einem Rezidivtumor im Bereich des oberen Harntraktes eher schlecht. Die Lebenserwartung nach Diagnosestellung liegt je nach Autor bei etwa 10-19 Monaten (Sved et al.; 2004; Sanderson et al.; 2008). Nicht selten werden Rezidivtumoren des oberen Harntrakts trotz der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen erst dann detektiert, wenn sie symptomatisch werden.

Als Zeichen für ein Rezidiv im oberen Harntrakt sind häufig Symptome wie eine schmerzlose Makrohämaturie, unspezifische Flankenschmerzen, sowie eine Harnstauung zu werten (Hastie et al.; 1991).

1.8.2 Urethrale Rezidive

Die Inzidenz von primären Urothelkarzinomen oder auch Tumorrezidiven im Bereich der Harnröhre wird insgesamt als niedrig angesehen. Sie liegt der aktuellen Literatur nach bei Männern bei ungefähr 6%, bei Frauen in etwa bei 2% (Stenzl et al.; 2002). Für einen Rezidivtumor im Bereich der Urethra nach Zystektomie liegt die Inzidenz der aktuellen Literatur nach je nach Autor bei etwa 5-17%. Die Mehrzahl der Rezidivtumoren im Bereich der Harnröhre treten dabei in einem Zeitraum von 12-36 Monaten nach erfolgter Zystektomie auf. Bei Männern scheint der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Tumorrezidivs im Bereich der Harnröhre die Infiltration des Primärtumors in das Prostatagewebe zu sein. Die Inzidenz liegt hier bei 21-64%. Der wichtigste Risikofaktor für ein Tumorrezidiv im Bereich der Harnröhre bei Frauen scheint eine Infiltration des Primärtumors in den Blasenhal, sowie in die Vaginalwand, oder auch ein diffuses *carcinoma-in-situ* zu sein (Stenzl et al.; 1995; Chang S.; 2005).

Die Prognose bei Vorliegen eines Tumorrezidivs im Bereich der Harnröhre ist insgesamt eher schlecht. Das mediane Überleben liegt insgesamt bei etwa 2 Jahren (Boorjian et al., 2011; Chang S.; 2005).

1.9 Ziele dieser Arbeit

Insgesamt scheint das Risiko eines Tumorrezidives im Bereich des oberen Harntraktes, bzw. der Harnröhre eher gering zu sein. Nur anhand eines großen Patientenkollektivs mit zudem langen *follow-up*-Intervallen ist es möglich, verlässliche Daten zu erheben, die eine weitere Analyse der bekannten Risikofaktoren oder auch die Bestimmung von Risikofaktoren eines Tumorrezidivs erlauben.

Ziel dieser Arbeit ist es somit mit Hilfe einer großen Population an aufgrund eines Urothelkarzinoms der Harnblase zystektomierten Patienten jene Risikofaktoren zu identifizieren, die bei einem betroffenen Patienten ein erhöhtes Risiko eines Tumorrezidivs im oberen Harntrakt, bzw. im Bereich der Harnröhre vorhersagen könnten und somit die Nachsorge dieser Patienten zu optimieren.

2. Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 1420 aufgrund eines Blasenkarzinoms radikal zystektomierte und lymphadenektomierte Patienten, die in einem Zeitraum zwischen 01/1986 bis 10/2008 an einer einzelnen Institution (Urologische Universitätsklinik Ulm) behandelt wurden, in dieser Arbeit berücksichtigt.

Die Geschlechterverteilung der behandelten Patienten liegt mit 1138 Männern und 282 Frauen bei einem Verhältnis von 4:1.

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der durchgeführten Zystektomie betrug 63,9 +/- 9,9 Jahre (Spannweite: 23 - 91 Jahre). Nach histopathologischer Aufarbeitung der Operationspräparate handelte es sich dabei in einem Großteil der Fälle um Karzinome des Übergangsepithels (93,5%), während Adenokarzinome (1,0%), Plattenepithelkarzinome (3,9%) und kleinzellige, bzw. neuroendokrine Tumoren (1,2%) oder Siegelringzellkarzinome (0,5%) weniger vertreten waren.

Das Standardvorgehen bei der Zystektomie beinhaltete Schnellschnittuntersuchungen der ureteralen und urethralen Absetzungsränder. Ergab der intraoperative Schnellschnitt einen nicht tumorfreien Absetzungsrand, erfolgte die weitere Resektion des ureteralen Segments so weit, bis negative Absetzungsränder nachgewiesen wurden. Selbiges Vorgehen galt auch für den urethralen Absetzungsrand. War der urethrale Absetzungsrand befallen, wurde in gleicher Sitzung eine Urethrektomie durchgeführt.

Die Art der Harnableitung (Ileum-Neoblase, bzw. Ileum-Conduit oder Ureterocutaneostomie) wurde in Berücksichtigung des initialen Tumorstadiums, der Komorbidität, des intraoperativen Befundes und der Schnellschnittdiagnostik, sowie in Berücksichtigung der individuellen Präferenzen des Patienten gewählt. Allgemeine Vorbedingungen für die Anlage einer Ileum-Neoblase waren ein Kreatininwert ≤ 2.0 mg/dl, Kontinenz, ein intakter Darm (beispielsweise keine vorherige Darmoperationen oder Ausschluss von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Vorfeld), sowie ein tumorfreies kleines Becken und die fehlende Indikation zur Urethrektomie.

2.2 Nachsorgeuntersuchungen

In allen berücksichtigten Fällen beinhaltete das postoperative Beobachtungsintervall einen Zeitraum bis hin zum Tode des Patienten, bzw. bis 10/2008. Das mittlere Beobachtungsintervall in dieser Gruppe betrug 58 Monate (Spannweite: 0 – 271 Monate).

Allen Patienten wurden regelmäßige onkologische Nachsorgeuntersuchungen für einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren empfohlen. Diese regelmäßigen onkologischen Nachsorgeuntersuchungen beinhalteten eine Vorstellung des Patienten in 3-monatigen Abständen zur Durchführung einer ausführlichen körperlichen Untersuchung, einer sonographischen Untersuchung des Abdomens und einer Röntgenuntersuchung des Thorax. Zur Abklärung des oberen Harntrakts wurde in sechsmonatigen Abständen zudem eine computertomographische Untersuchung des Abdomens durchgeführt. Einmal jährlich wurde ein Ausscheidungsurogramm (AUG) angefertigt. Abhängig von der Symptomatik des Patienten wurde die Diagnostik um zusätzliche bildgebende Verfahren oder Urethrocystoskopien ergänzt.

Zusätzlich wurde bei Patienten, welche mit einer Ileum-Neoblase versorgt wurden ($n = 969$) im Rahmen der 3-monatigen Nachsorgeuntersuchungen ein Urinstatus erhoben, eine Urinzytologie abgenommen und einmal jährliche Kontroll-Urethrocystoskopien durchgeführt, bzw. bei positivem Befunde der Urinzytologie oder des Urinstatus zusätzlich eine Urethrocystoskopie im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung ergänzt.

Bei Patienten mit einer inkontinenten Harnableitung mit belassener Harnröhre ($n = 265$) wurden Urin-Spülzytologien der Harnröhre in 3-monatigen Intervallen, sowie jährliche Kontroll-Urethroskopien, bzw. symptomatikorientierte Urethroskopien durchgeführt.

Nach diesem Zeitraum von 5 Jahren wurden alle Patienten angehalten wegen möglicher Langzeitkomplikationen und insbesondere in Rücksicht auf die funktionellen Aspekte der Harnableitung weitere lebenslange regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen durchführen zu lassen.

2.3 Datenerfassung

Die in den Nachsorgenuntersuchungen erhobenen Daten wurden unter besonderer Berücksichtigung eines Tumorrezidivs im Bereich des oberen Harntraktes, bzw. im Bereich der Harnröhre gesammelt und archiviert. Zudem wurden alle Patienten durch Telefoninterviews und per Post zugesandten Fragebögen nach ihren regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen befragt. Daten bezüglich des Gesamtüberlebens wurden dem Deutschen Einwohnerregister entnommen. Zur Datenanalyse wurden die präoperativen Tumorbefunde, die histopathologischen Ergebnisse des Operationspräparates und die Befunde der Nachsorgeuntersuchungen herangezogen.

2.4 Statistik

Um die Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs im oberen Harntrakt, bzw. eines Rezidivs im Bereich der Harnröhre und des Gesamtüberlebens zu berechnen, wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Ein Vergleich der Überlebensraten wurde mit Hilfe des Log Rank-Tests durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Rezidivtumoren des oberen Harntrakts

In einem Beobachtungszeitraum von 01/1986 bis 10/2008 wurden in der Gesamtpopulation von 1420 Patienten insgesamt 25 Rezidivtumoren (1,8%) im oberen Harntrakt diagnostiziert. Dabei lag der mittlere Zeitintervall vom Zeitpunkt der radikalen Zystektomie bis zur Diagnose des Rezidivtumors des oberen Harntraktes bei 39 Monaten (Spannweite: 5 – 142 Monate).

Die Gesamtwahrscheinlichkeit eines Rezidivs im oberen Harntrakt lag fünf Jahre nach Zystektomie bei 2,4%, nach zehn Jahren bei 3,9% und nach 15 Jahren bei 4,9% (siehe Abbildung 1).

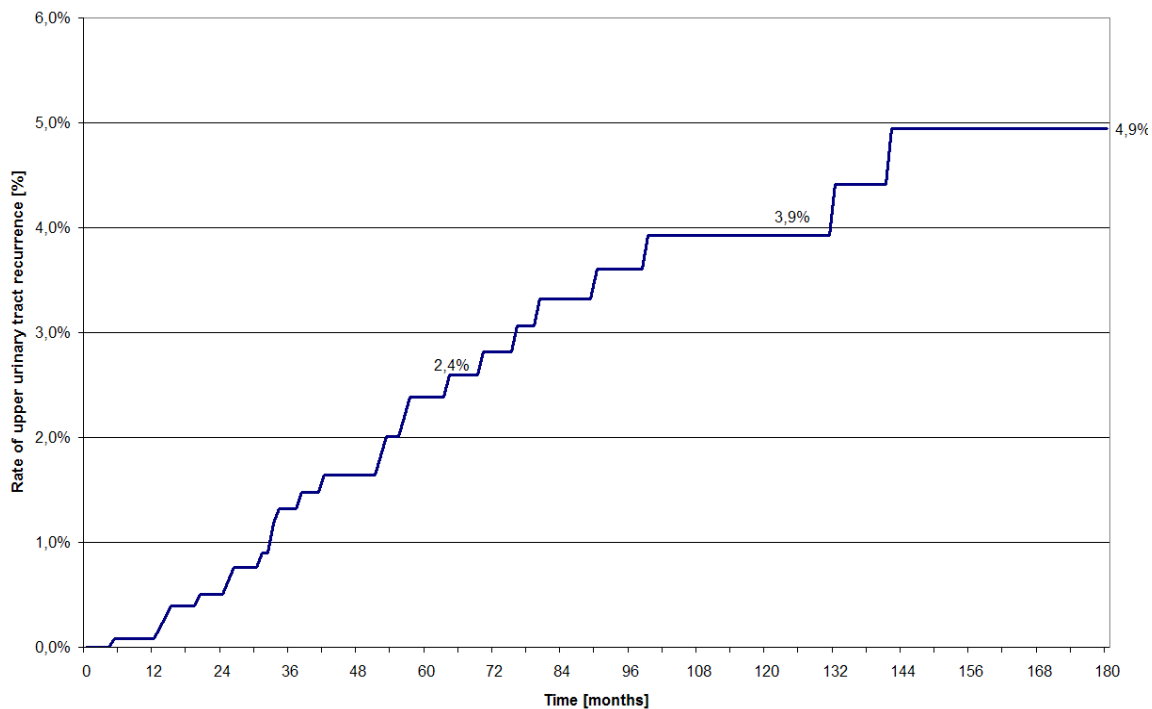


Abb. 1: Tumorrezidivrate des oberen Harntrakts nach Zystektomie aufgrund eines Harnblasenkarzinoms, Universitätsklinikum Ulm, 01/1986 bis 10/2008, n = 1420, Kaplan-Meier Methode.

Die y-Achse gibt die Rate der Rezidivtumoren in Prozent (%) nach erfolgter Zystektomie in Korrelation zu der Zeit eines Beobachtungsintervalls von 180 Monaten (x-Achse) an. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs im oberen Harntrakt nach Zystektomie lag nach fünf Jahren bei 2,4%, nach zehn Jahren bei 3,9% und nach 15 Jahren bei 4,9%.

Tab. 6: Anzahl der berücksichtigten Patienten des Beobachtungskollektivs zum Zeitpunkt der Beobachtung, Universitätsklinikum Ulm, 01/1986 bis 10/2008, n = 1420. Die Tabelle zeigt die Anzahl der noch berücksichtigten Patienten jeweils zu Beginn eines Jahres in einem Beobachtungszeitraum von insgesamt 180 Monaten. Es wurden jeweils jene Patienten ausgeschlossen, welche an einer Metastasierung oder an einer anderen Ursache als ein Rezidivtumor des oberen Harntraktes erkrankten oder starben.

| Monate | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 | 180 |
|-----------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Patienten | 1420 | 1006 | 798 | 670 | 561 | 491 | 422 | 361 | 310 | 282 | 230 | 198 | 173 | 150 | 132 | 102 |

Nur in drei Fällen handelte es sich bei dem Rezidivtumor des oberen Harntrakts um ein nicht-invasives Urothelkarzinom. In zwei dieser drei Fälle handelte es sich zudem um einen inzidentellen Befund in der histopathologischen Aufarbeitung des Operationspräparates nach Nephroureterektomie aufgrund einer sekundären Hydronephrose. Im dritten Kasus litt der Patient an einer schon vorbestehenden panurothelialen Erkrankung. Der eigentlichen Zystektomie ging in diesem Falle eine rechtsseitige Nephroureterektomie voraus. Zusätzlich zur Zystektomie wurde bei diesem Patienten der linke Ureter und das linke Nierenbecken entfernt, sowie eine Urethrektomie durchgeführt. Die Harnableitung erfolgte durch Anlage eines Ileum-Conduits mit Anschluss an die Nierenkelche. Mehrere rezidivierende papilläre Tumoren (*Ta*) des verbleibenden Urothels machten im weiteren Verlauf eine Therapie durch Laserkoagulation notwendig.

In den übrigen 22 Fällen handelte es sich um invasive Tumorrezidive. In acht Fällen konnte ein Urothelkarzinom des Ureters, bei den verbleibenden 14 Patienten ein Urothelkarzinom des Nierenbeckens nachgewiesen werden.

Insgesamt 16 dieser Patienten verstarben an einem metastasierenden oder rezidivierenden Urothelkarzinom des oberen Harntraktes nach primär kurativer Behandlung des initialen Blasenkarzinoms.

Die krankheitsspezifische Überlebensrate nach der Diagnose eines Rezidivs im oberen Harntrakt lag nach einem Jahr bei 60,8%, nach zwei Jahren bei 44,2% und nach fünf und zehn Jahren bei 22,7% (siehe Abbildung 2).

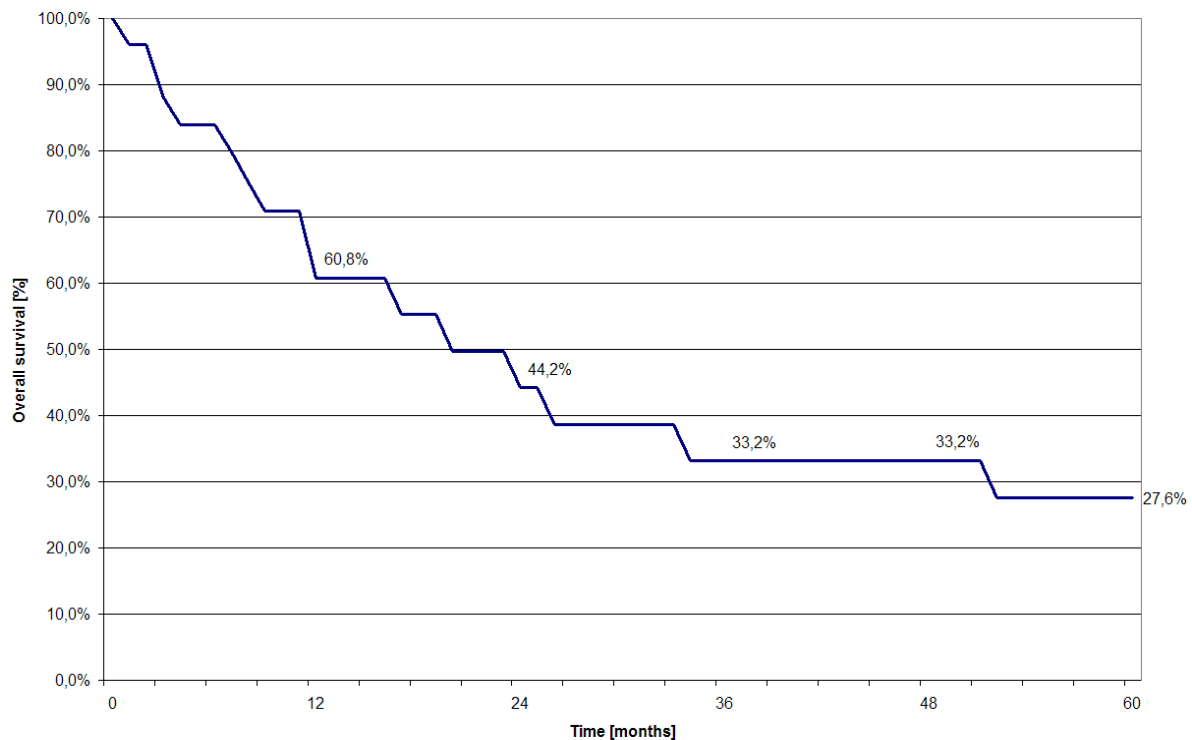


Abb. 2: Krankheitsspezifische Überlebensrate nach Diagnose eines Rezidivtumors im oberen Harntrakt nach Zystektomie bei Harnblasenkarzinom, Universitätsklinikum Ulm, 01/1986 bis 10/2008, n = 1420, Kaplan-Meier Methode. Die y-Achse gibt die krankheitsspezifische Überlebensrate (overall survival) in Prozent (%) nach Diagnose eines Rezidivtumors im oberen Harntrakt aufgetragen auf die Zeit in Jahren (x-Achse) an. Die krankheitsspezifische Überlebensrate lag nach einem Jahr bei 60,8%, nach zwei Jahren bei 44,2% und nach fünf und zehn Jahren bei 27,6%.

Der Anteil diagnostizierter nicht invasiver Urothelkarzinome des oberen Harntrakts nahm auch nach 5 Jahren, wenn die routinemäßigen Nachsorgeuntersuchungen durch symptomorientierte Untersuchungen abgelöst wurden, nicht ab.

Alle acht Rezidivtumoren im Bereich des Harnleiters wurden durch das Auftreten einer Hydronephrose entdeckt. Von den 17 Rezidivtumoren im Bereich des Nierenbeckens wurden einer im Rahmen einer routinemäßig durchgeführten Pyeloskopie, zwei durch einen positiven Befund einer Urinzytologie, sowie zwei Rezidivtumoren durch die weitere Abklärung einer Hydronephrose, bzw. zehn der Rezidivtumoren durch die Abklärung einer Makrohämaturie diagnostiziert. Bei den verbliebenen zwei Fällen handelte es sich um einen inzidentellen Befund in der histopathologischen Aufarbeitung des Operationspräparates nach erfolgter sekundärer Nephroureterektomie.

Patienten, bei denen es sich bei dem primären Harnblasenkarzinom nicht um ein Urothelkarzinom handelte, entwickelten zu keinem Zeitpunkt ein Rezidiv im oberen Harntrakt.

Kein Patient, der im Verlauf ein Karzinomrezidiv im oberen Harntrakt entwickelte, wies im Zystektomiepräparat eine Infiltration in die Prostata oder ein Karzinom der Harnröhre auf.

Bei den im Beobachtungsintervall berücksichtigten 970 Patienten mit orthotopem Blasenersatz (Ileum-Neoblase) konnte in 18 Fällen ein Rezidivtumor des oberen Harntrakts nachgewiesen werden.

Bei 377 Patienten wurden die Ureteren mit einer nicht-refluxiven uretero-neovesikalen Anastomose in der Technik nach LeDuc in die Neoblase implantiert, bei 593 Patienten erfolgte die Anastomose in der frei refluxiven uretero-neovesikalen Anastomose nach Wallace II. In der LeDuc-Gruppe traten 11 Rezidive im oberen Harntrakt nach im Mittel 57 Monaten (Spannweite: 5-142 Monate) auf, in der Wallace-Gruppe 7 Rezidive nach im Mittel 59 Monaten (Spannweite: 26-132 Monate).

Es wurden alle Faktoren analysiert, die einen potenziellen Einfluss auf das Auftreten von Harnblasenkarzinom-Rezidiven im oberen Harntrakt haben könnten:

- Ein *carcinoma in situ* in der Vorgeschichte,
- rezidivierende Harnblasenkarzinome (als Hinweis auf eine panurotheliale Erkrankung) in der Vorgeschichte,
- die Durchführung der Zystektomie aufgrund eines nicht-invasiven Harnblasenkarzinoms *pTis*, *pTa* oder *pT1* (ebenfalls als Hinweis auf eine parurotheliale Erkrankung),
- eine Tumordinfiltration des distalen Ureters,
- die histologische Differenzierung des Harnblasenkarzinoms,
- das Tumorgrading und
- eine Anamnese vorangegangener urothelialer Tumoren im oberen Harntrakt (auch hier als Hinweis auf eine panurotheliale Erkrankung).

Hierzu wurden jeweils die absoluten Rezidivraten (Anzahl der Rezidive / Anzahl der Patienten), aber auch die 15-Jahres-Rezidivraten, die mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt wurden, analysiert (siehe Tabelle 7).

Tab. 7: Mögliche prognostische Faktoren für das auftreten eines Rezidivs im oberen Harntrakt nach Zystektomie beim Harnblasenkarzinom, Universitätsklinikum Ulm, 01/1986 bis 10/2008, n = 1420. Die Tabelle zeigt in der linken Spalte den wesentlichen Befund in der Anamnese des Patienten oder in der pathohistologischen Untersuchung des Zystektomiepräparates. Die rechten Spalten zeigen das Vorkommen des Befundes in dem beobachteten Kollektiv und die entsprechende Rate eines Rezidivtumors im oberen Harntrakt in Prozent (%) nach 15 Jahren. RR steht für das berechnete relative Risiko des jeweiligen Faktors.

| | Ja | Nein | Total |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Carcinoma-in-situ in der Vorgeschichte | 292 | 1128 | 1420 |
| - Rezidiv im oberen Harntrakt (%) | 10 (3,4%) | 15 (1,3%) | 25 (1,8%) |
| - Rezidivrate nach 15 Jahren | 9,1% | 3,9% | 4,9% |
| | | | RR: 2,6 |
| Rezidivierende Blasentumoren in der Vorgeschichte | 360 | 1060 | |
| - Rezidiv im oberen Harntrakt (%) | 11 (3,1%) | 14 (1,3%) | RR: 2,3 |
| - Rezidivrate nach 15 Jahren | 9,2% | 4,2% | |
| Zystektomie aufgrund eines nicht-invasiven Blasentumors | 294 | 1126 | |
| - Rezidiv im oberen Harntrakt (%) | 13 (4,4%) | 12 (1,0%) | RR: 4,1 |
| - Rezidivrate nach 15 Jahren | 10,0% | 2,6% | |
| Tumorinfiltration des distalen Ureters im Zystektomiepräparat | 64 | 1356 | |
| - Rezidiv im oberen Harntrakt (%) | 2 (3,1%) | 23 (1,7%) | RR: 1,8 |
| - Rezidivrate nach 15 Jahren | 12,6% | 4,7% | |
| Nicht-Urothelialer Blasentumor | 95 | 1325 | |
| - Rezidiv im oberen Harntrakt (%) | 0 (0,0%) | 25 (1,9%) | |
| - Rezidivrate nach 15 Jahren | 0,0% | 5,1% | |
| Tumor im Bereich des oberen Harntraktes in der Vorgeschichte | 19 | 1401 | |
| - Rezidiv im oberen Harntrakt (%) | 1 (5,3%) | 24 (1,7%) | RR: 3,0 |
| - Rezidivrate nach 15 Jahren | 20,0% | 4,8% | |
| GI/GII-Tumor im Zystektomiepräparat | 216 | 1204 | |
| - Rezidiv im oberen Harntrakt (%) | 6 (2,8%) | 19 (1,6%) | RR: 1,8 |
| - Rezidivrate nach 15 Jahren | 5,2% | 5,0% | |

Anhand der in der Tabelle 7 aufgestellten Daten ließen sich somit zusammenfassend Risikofaktoren identifizieren, welche in Zusammenhang für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Tumorrezidivs im Bereich des oberen Harntrakts stehen.

In einer univariaten Analyse (Log-Rank-Test) korrelierten dabei die folgende Faktoren signifikant mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv im oberen Harntrakt ($p < 0,05$):

1. Differenzierung des Harnblasenkarzinoms als Urothelkarzinom
2. Rezidivierende Urothelkarzinome in der Vorgeschichte (Relatives Risiko 2,3).
3. *carcinoma-in-situ (cis)* der Harnblase präoperativ oder im Zystektomiepräparat (Relatives Risiko 2,6).
4. Durchführung der Zystektomie aufgrund eines nicht-invasiven Harnblasenkarzinoms (Relatives Risiko 4,1).
5. Tumordinfiltration des distalen Ureters im Zystektomiepräparat, jedoch tumorfreier Harnleiterabsetzungsrand (Relatives Risiko 1,8).

Das *Tumor-Grading (G)* zeigte keinen relevanten Einfluss auf die Rezidivrate.

19 Patienten wiesen ein Urothelkarzinom des oberen Harntrakts bereits vor dem Zeitpunkt der Zystektomie auf. Bei diesen Patienten wurde in allen Fällen eine Nephroureterektomie oder aber eine partielle Ureterektomie durchgeführt. Ein Tumorrezidiv im oberen Harntrakt der Gegenseite trat nur bei einem einzigen dieser 19 Patienten auf. Aufgrund der Seltenheit dieses Ereignisses, wurde dies statistisch in den Auswertungen nicht weiter berücksichtigt.

Durch ein routinemäßig durchgeführtes AUG in den Nachsorgeuntersuchungen im Jahr 1,2,3,4 und 5 nach Zystektomie lag die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv des oberen Harntrakts diagnostizieren zu können bei Patienten ohne einen der o.g. Risikofaktoren bei 1:432, bei Patienten mit 1 oder 2 Risikofaktoren bei 1:93 und bei Patienten mit 3 oder 4 Risikofaktoren bei 1:53.

Patienten, bei denen keiner der oben definierten Risikofaktoren nachgewiesen wurde, hatten ein geringes Risiko an einem Tumorezidiv des oberen Harntrakts zu erkranken.

Sie zeigten somit eine 15-Jahres-Rate an Rezidivtumoren des oberen Harntraktes von 0,8%, während Patienten mit einem oder zwei dieser Risikofaktoren eine 15-Jahresrate von

8,2%, bzw. bei drei oder vier Risikofaktoren 13,1% aufwiesen (siehe Tabelle 8 und Abbildung 3).

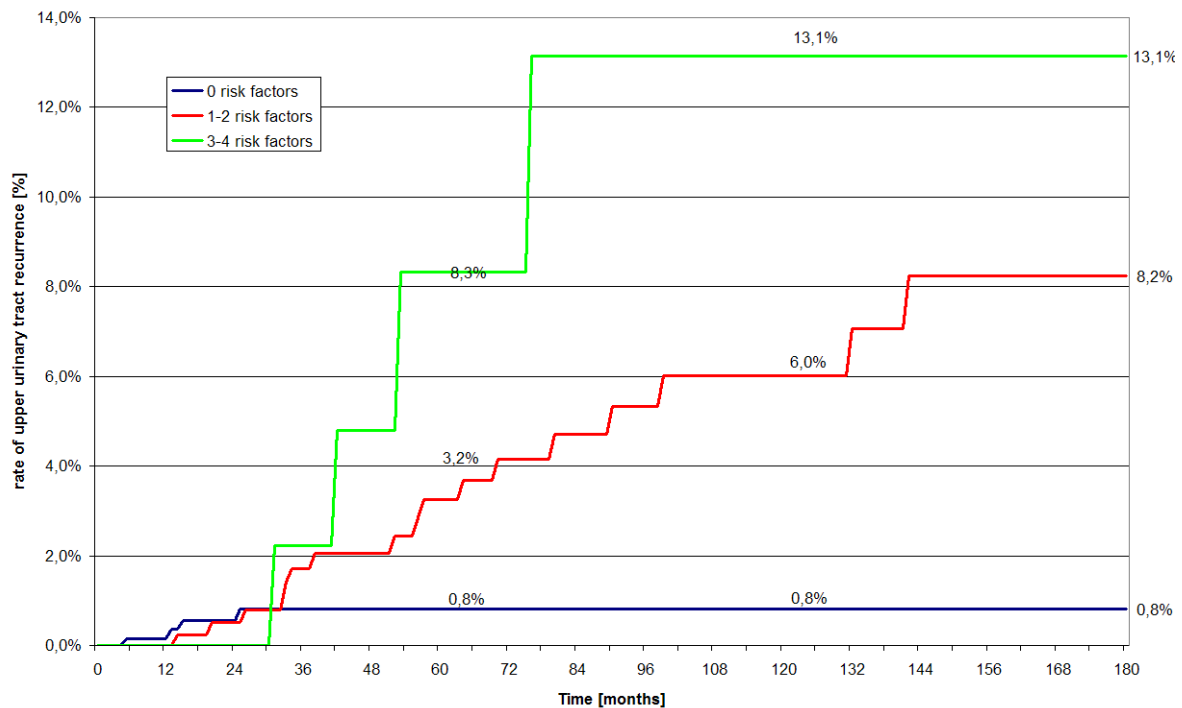


Abb. 3: Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs im oberen Harntrakt nach Zystektomie aufgrund eines Harnblasenkarzinoms in Abhängigkeit von der Anzahl der definierten Risikofaktoren, Universitätsklinikum Ulm, 01/1986 bis 10/2008, n = 1420, Kaplan-Meier Methode. Die y-Achse gibt die Rate an Rezidivtumoren im oberen Harntrakt in Prozent (%) aufgetragen auf die Zeit in Monaten (x-Achse) an. Patienten ohne einen der o.g. Risikofaktoren (blaue Kurve, n=770) zeigten somit eine 15-Jahres-Rate an Rezidivtumoren des oberen Harntraktes von 0,8%, während Patienten mit einem oder zwei dieser Risikofaktoren (rote Kurve, n= 573) eine 15-Jahresrate von 8,2%, bzw. bei drei oder vier Risikofaktoren (grüne Kurve, n=77) 13,1% aufwiesen

Tab. 8: Anzahl der berücksichtigten Patienten des Beobachtungskollektivs mit den entsprechenden identifizierten Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Beobachtung, Universitätsklinikum Ulm, 01/1986 bis 10/2008, n = 1420. Die Tabelle zeigt die Anzahl der noch berücksichtigten Patienten mit keinem, bzw. ein bis zwei, bzw. drei bis vier Risikofaktoren jeweils zu Beginn eines Jahres in einem Beobachtungszeitraum von insgesamt 180 Monaten.

| Monate | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 | 180 |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 0 Risiko-faktoren | 770 | 516 | 388 | 323 | 271 | 233 | 206 | 179 | 154 | 138 | 115 | 102 | 92 | 81 | 74 | 57 |
| 1-2 Risiko-faktoren | 573 | 425 | 359 | 306 | 259 | 233 | 196 | 166 | 141 | 130 | 108 | 90 | 76 | 64 | 55 | 43 |
| 3-4 Risiko-faktoren | 77 | 65 | 51 | 41 | 31 | 25 | 20 | 16 | 15 | 14 | 7 | 6 | 5 | 5 | 3 | 2 |

3.2 Urethrale Rezidivtumoren

Zur Beurteilung der Rezidivtumoren im Bereich der Harnröhre wurden aus der bereits oben beschriebenen Gesamtpopulation von 1420 Patienten nur diejenigen berücksichtigt, bei denen im Rahmen der Zystektomie die Harnröhre belassen wurde. Bei 151 Patienten erfolgte im Rahmen der Zystektomie eine simultane Urethrektomie entweder aufgrund eines Tumorbefalls der prostatistischen Harnröhre, bzw. der Prostata ($n = 30$), eines Nachweises eines *carcinoma-in-situ* im Harnröhrenabsetzungsrand im intraoperativen Schnellschnitt ($n = 1$), oder aufgrund eines primären Karzinombefalls der Harnröhre ($n = 2$). Zudem erfolgte bei allen Frauen, welche nicht mit einer Ileum-Neoblase versorgt wurden eine simultane Urethrektomie ($n = 118$). Insgesamt konnten so 1269 Patienten identifiziert werden. Weiterhin wurden jene 25 Patienten ausgeschlossen, die einen Rezidivtumor des oberen Harntrakts entwickelten, sowie weitere zehn Patienten mit sehr seltenen Tumorentitäten (Siegelringzellkarzinom, neuroendokrine Karzinome, Sarkom). Alle weiteren Analysen beruhen daher auf den verbleibenden 1234 Patienten mit einer Aufteilung von $n = 1111$ Männer und $n = 123$ Frauen.

Die genaue Aufteilung mit Berücksichtigung der Harnableitung zeigt Tabelle 9.

Tab. 9: Vierfeldertafel zur Beschreibung des beobachteten Kollektivs, Universitätsklinikum Ulm, 01/1986 bis 10/2008, $n = 1234$. Die Tabelle zeigt die Verteilung Mann zu Frau, sowie ob eine Versorgung mit einer Ileum-Neoblase oder einer anderen Harnableitung erfolgte.

| | ohne Neoblase | mit Neoblase | Gesamt |
|--------|------------------|-----------------|--------|
| Männer | 265 | 846 | 1111 |
| Frauen | 0 | 123 | 123 |
| Gesamt | 265 | 969 | 1234 |

In einem Beobachtungszeitraum von 01/1986 bis 10/2008 wurden aus o.g. Kollektiv von 1234 Patienten insgesamt 14 urethrale Rezidivtumoren (1,1%) diagnostiziert. Dabei 11 bei den 1111 männlichen Patienten (1%) und 3 Rezidive bei 123 weiblichen Patienten (2,4%).

Analog zum oberen Harntrakt wurden Faktoren analysiert, die einen potenziellen Einfluss auf das Auftreten von urethralen Rezidivtumoren haben könnten:

- Beteiligung der prostatistischen Harnröhre, bzw. der Prostata im endgültigen Zystektomiepräparat,
- Nachweis eines *carcinoma-in-situ (cis)* im Zytktomiepräparat,
- ein positiver urethraler Absetzungsrand (R1) im endgültigen Zystektomiepräparat,
- eine erfolgte Zystektomie aufgrund rezidivierender Blasenkarzinome,
- erfolgte Zystektomie aufgrund eines nicht-urothelialen Tumors.

Hierzu wurden ebenfalls die absoluten Rezidivraten (Anzahl der Rezidive / Anzahl der Patienten) analysiert (siehe Tabelle 10).

Anhand der in der Tabelle 10 aufgestellten Daten ließen sich somit zusammenfassend folgende Risikofaktoren identifizieren, welche in Zusammenhang für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Tumorrezidivs im Bereich der Harnröhre stehen:

1. Beteiligung der prostatistischen Harnröhre/Prostata (Relatives Risiko 2,98)
2. *carcinoma-in-situ (cis)* der Harnblase (Relatives Risiko 2,06)
3. positiver urethraler Absetzungsrand (R1) im Zystektomiepräparat (Relatives Risiko 23,65)

Rezidivierende Blasenkarzinome in der Anamnese zeigten keinen relevanten Einfluss auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Harnröhrenrezidivs.

Während bei den Rezidivtumoren des oberen Harntrakts keine Rezidive bei Nicht-Urothelkarzinomen beobachtet wurden, konnte ein Harnröhrenrezidiv bei einem Plattenepithelkarzinom der Harnblase beobachtet werden. Ein Urothelkarzinom wurde hier zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen.

Tab. 10: Mögliche prognostische Faktoren für das Auftreten eines Rezidivs im Bereich der Harnröhre nach Zystektomie. Die Tabelle zeigt in der linken Spalte den wesentlichen Befund in der Anamnese des Patienten oder in der pathohistologischen Untersuchung des Zystektomiepräparates. Die rechten Spalten zeigen das Vorkommen des Befundes in dem beobachteten Kollektiv. RR steht für das berechnete relative Risiko des jeweiligen Faktors.

| | urethrales Rezidiv | kein urethrales Rezidiv | Total (RR) |
|--|-------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Beteiligung der prostatichen Harnröhre/Prostata | 3 (2,4%) | 121 | 124 |
| Keine Beteiligung der prostatichen Harnröhre/Prostata | 8 (0,8%) | 979 | 987 (RR = 2,98) |
| <i>cis</i> im Zystektomiepräparat | 5 (1,9%) | 257 | 262 |
| kein <i>cis</i> im Zystektomiepräparat | 9 (0,9%) | 963 | 972 (RR: 2,06) |
| positiver urethraler Absetzungsrand (R1) | 1 (25%) | 3 | 4 |
| kein positiver urethraler Absetzungsrand (R0) | 12 (1,1%) | 1217 | 1230 (RR = 23.65) |
| rezidivierende Blasenkarzinome | 2 (1,3%) | 311 | 313 |
| keine rezidivierenden Blasenkarzinome | 12 (0,6%) | 909 | 921 (RR = 0,49) |
| urothelialer Tumor | 13 (1.1%) | 1142 | 1155 |
| kein Urothelialer Tumor | 1 (1,3%) | 78 | 79 (RR = 1.12) |

In 10 von 14 Fällen zeigte der histopathologische Befund des Zystektomiepräparates ein reines Urothelkarzinom. In drei Fällen wurde histopathologisch zusätzlich zum Urothelkarzinom eine plattenepitheliale Differenzierung im Zystektomiepräparat nachgewiesen.

In einem Fall war der urethrale Absetzungsrand zwar in der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik, nicht aber im endgültigen Operationspräparat tumorfrei.

Bei 3 der 11 männlichen Patienten mit einem Rezidivtumor im Bereich der Harnröhre konnte im Zystektomiepräparat eine Infiltration des Harnblasenkarzinoms in die Prostata oder die prostatiche Harnröhre nachgewiesen werden.

In 5 Fällen zeigte der histopathologische Befund des Zystektomiepräparates das Vorliegen eines multifokalen, bzw. flächenhaften *carcinoma-in-situ*.

Neben den oben beschriebenen 4 Fällen mit Plattenepithelkarzinom oder Urothelkarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung im Zystektomiepräparat fanden sich 3 weitere Patienten, bei denen im urethralen Rezidiv eine plattenepitheliale Differenzierung eines Urothelkarzinoms nachgewiesen werden konnte, während das Zystektomiepräparat ein reines Urothelkarzinom aufwies.

Insgesamt wurde somit in 14 Fällen ein Rezidivtumor im Bereich der Harnröhre diagnostiziert (1,1%). Dabei lag der mittlere Zeitintervall von radikaler Zystektomie bis zur Diagnose des Rezidivtumors im Bereich der Harnröhre bei 60,4 Monaten (Spannweite: 4 – 151 Monate). Das Verhältnis von Mann zu Frau beträgt etwa 4:1.

Tab. 11: Anzahl der berücksichtigten Patienten des Beobachtungskollektivs für die Beurteilung der Rate eines Rezidivtumors im Bereich der Harnröhre, Universitätsklinikum Ulm, 01/1986 bis 10/2008, n = 1234 .

Die Tabelle zeigt die Anzahl der noch berücksichtigten Patienten jeweils zu Beginn eines Jahres in einem Beobachtungszeitraum von insgesamt 180 Monaten. Es wurden jeweils jene Patienten ausgeschlossen, welche an einer Metastasierung oder an einer anderen Ursache als ein Rezidivtumor im Bereich der Harnröhre erkrankten oder starben.

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Monate | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 | 180 |
| Patienten | 1234 | 819 | 658 | 552 | 480 | 426 | 362 | 304 | 261 | 236 | 192 | 160 | 142 | 120 | 107 | 87 |

Die Gesamtwahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs im Bereich der Harnröhre lag fünf Jahre nach Zystektomie bei 1,5%, nach zehn Jahren bei 2,0% und nach 15 Jahren bei 4,0% (siehe Abbildung 4).

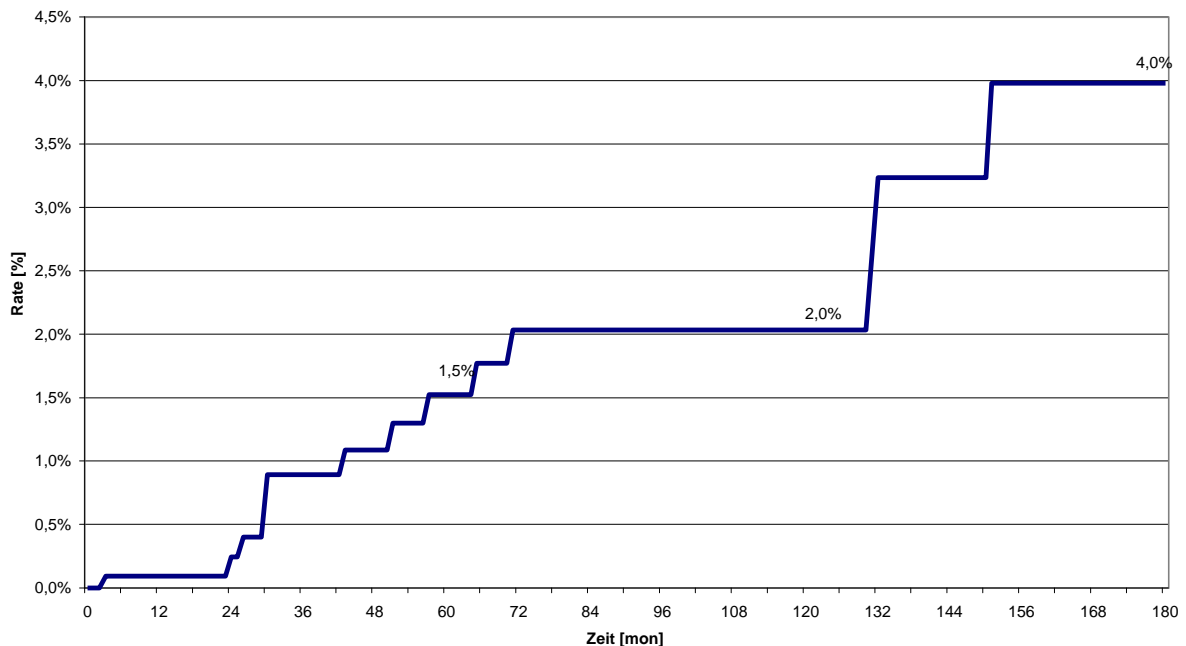


Abb. 4: Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs im Bereich der Harnröhre nach Zystektomie bei Harnblasenkarzinom, Universitätsklinikum Ulm, 01/1986 bis 10/2008, n = 1234, Kaplan-Meier Methode.

Die y-Achse gibt die Rate an Rezidivtumoren im Bereich der Harnröhre in Prozent (%) aufgetragen auf die Zeit in Monaten (x-Achse) an. Die Gesamtwahrscheinlichkeit einen Rezidivtumor im Bereich der Harnröhre zu entwickeln liegt hier fünf Jahre nach Zystektomie bei 1,5%, nach zehn Jahren bei 2,0% und nach 15 Jahren bei 4,0%.

Von diesen 14 Patienten mit nachgewiesenem Harnröhrenrezidiv waren 11 mit einer Ileum-Neoblase, zwei Patienten mit einem Ileum-Conduit und einer mit einer Ureterocutaneostomie als primäre Harnableitung nach erfolgter Zystektomie versorgt worden.

Alle Frauen, bei denen die Harnröhre belassen wurde, erhielten eine Ileum-Neoblase als Harnableitung (n = 123), während dies nur bei 77% (n = 846/1111) der Männer der Fall war.

Abbildung 5 ist zu entnehmen, dass bei Frauen das Risiko eines Rezidivtumors im Bereich der Harnröhre nach 5 und 10 Jahren bei 2,8%, bei Männern hingegen nur bei 1,3%, bzw. 1,9% lag.

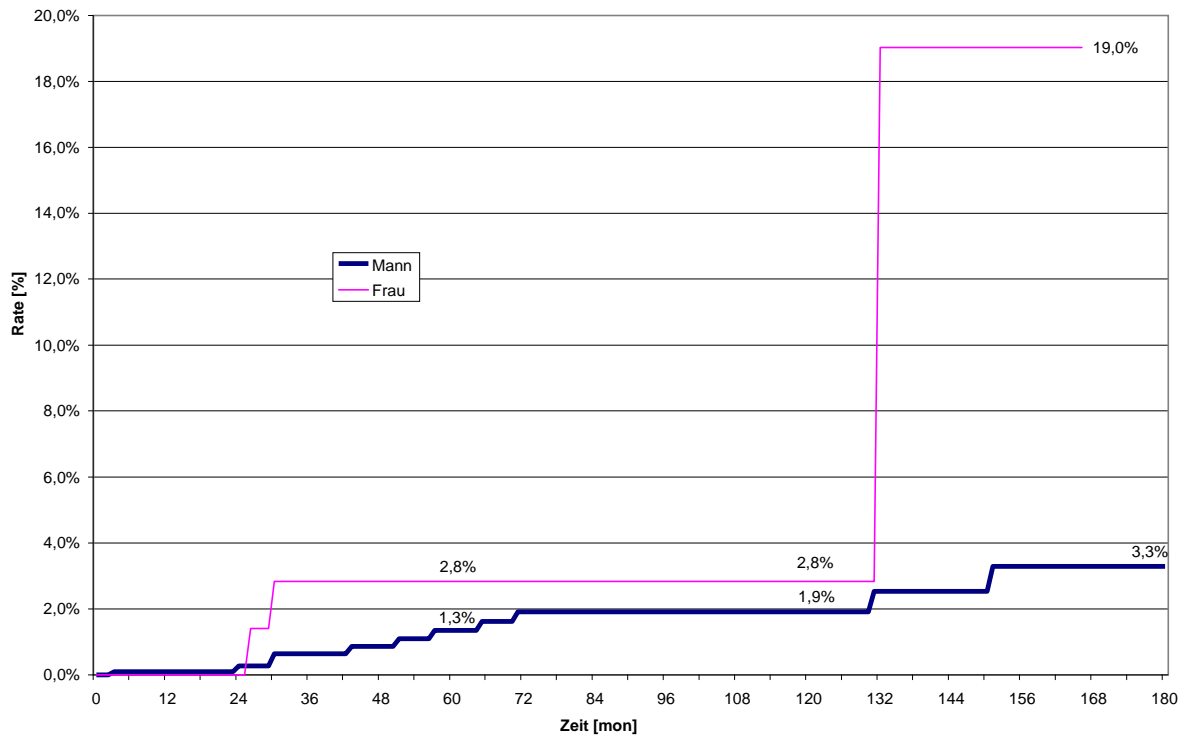


Abb. 5: Tumorrezidivrate im Bereich der Harnröhre nach Zystektomie bei Harnblasenkarzinom in Abhängigkeit vom Geschlecht, Universitätsklinikum Ulm, 01/1986 bis 10/2008, n = 1234 , Kaplan-Meier-Methode. Die y-Achse gibt die Rate an Rezidivtumoren im Bereich der Harnröhre in Prozent (%) aufgetragen auf die Zeit in Monaten (x-Achse) an. Dabei zeigt die blaue Kurve die Tumorrezidivrate im Laufe der Zeit bei männlichen (n= 1111), die rosa Kurve bei weiblichen Patienten an (n=123). Bei Frauen liegt das Risiko eines Rezidivtumors in Bereich der Harnröhre nach 5 und 10 Jahren bei 2,8%. Für Männer liegt das Risiko nach 5 Jahren bei 1,3%, nach 10 Jahren bei 1,9%.

Unter den 14 Tumorrezidiven in der Harnröhre handelte es sich bei Diagnosestellung um 6 oberflächliche und 8 invasive Urothelkarzinome. In 5 Fällen bestand bereits eine Metastasierung bei Diagnose. Davon in 2 Fällen in die inguinalen Lymphknoten, in 4 Fällen in Leber, Lunge oder Knochen. Unter den Patienten mit oberflächlichen Tumoren entwickelten im weiteren Verlauf 4 Patienten (66,7%) eine lymphogene (n=2) oder pulmonale (n=2) Metastasierung.

Während des Untersuchungszeitraums verstarben 8 Patienten im Mittel 26 Monate nach Diagnose des Rezidivs (Spannweite: 4-65 Monate). 6 Patienten lebten im Mittel 61 Monate nach Diagnose des Rezidivs (Spannweite: 24-121 Monate), davon 1 Patient im Progress bei Lungenmetastasen. 5 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Untersuchung in kompletter Remission.

In allen Fällen mit oberflächlichem Rezidiv im Bereich der Harnröhre wurde zunächst eine transurethrale Resektion oder Laserkoagulation des Tumors vorgenommen. Hierdurch konnte jedoch nur in einem Fall eine langfristige komplette Remission von zuletzt 61 Monaten erreicht werden. In 4 von 6 Fällen kam zum erneuten urethralen Rezidiv, welches bei zwei Patienten eine sekundäre Urethrektomie erforderlich machte. Bei 4 Patienten traten im Verlauf Fern- und/oder Lymphknotenmetastasen auf, so dass eine systemische Therapie durchgeführt werden musste.

Einer der Patienten entwickelte zunächst ein invasives Harnröhrenrezidiv, so dass eine Urethrektomie durchgeführt wurde. Anschließend kam es zu einer inguinalen Lymphknotenmetastase, welche ebenfalls reseziert wurde.

Mit zusätzlicher adjuvanter systemischer Therapie lebte dieser Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung seit 58 Monaten rezidivfrei.

Bei 3 Patienten mit einem primär invasiven Urothelkarzinomrezidiv der Harnröhre wurde eine Urethrektomie durchgeführt. In einem Fall erfolgte in gleicher Sitzung die inguinale Lymphadenektomie bei Lymphknotenmetastasen (pN2) mit anschließender adjuvanter Systemtherapie. Dieser Patient lebte zum Zeitpunkt der Untersuchung seit 121 Monaten rezidivfrei.

Unter den 4 Patienten, welche sekundär urethrektomiert wurden, hatten 3 als Harnableitung eine Ileum-Neoblase. In 2 dieser Fälle wurde die hintere bulbäre Harnröhre zunächst belassen und eine Boutonnière angelegt. In einem dieser beiden Fälle musste im Verlauf bei erneutem Rezidiv letztendlich die hintere Harnröhre ebenfalls reseziert werden. Dieser Patient erhielt eine Harnableitung über eine Trokarneozystostomie.

Im dritten Fall wurde die Harnröhre komplett entfernt und die Neoblase in ein Ileum-Conduit umgewandelt.

Zur Überprüfung, ob das Risiko von urethralen Rezidiven eines Harnblasenkarzinoms geringer ist, wenn die Harnröhre nach Zystektomie noch von Urin durchflossen ist, wurden die verschiedenen Formen der Harnableitung miteinander verglichen.

Insgesamt 969 Patienten wurden mit einer Ileum-Neoblase als Harnableitung versorgt. In dieser Gruppe konnte bei 11 Patienten ein Rezidivtumor im Bereich der Harnröhre

nachgewiesen werden. Das Risiko betrug hier nach 5 Jahren 1,3% und nach 10 Jahren 1,9%. 265 Patienten wurden mit einer inkontinenten Harnableitung (Ileum-Conduit, Trans-uretero-/Ureterocutaneostomie) versorgt. Hier konnten insgesamt 3 Rezidivtumoren im Bereich der Harnröhre nachgewiesen werden. Das Rezidivrisiko nach 5 und 10 Jahren lag hier bei 3,3% (siehe Abbildung 6).

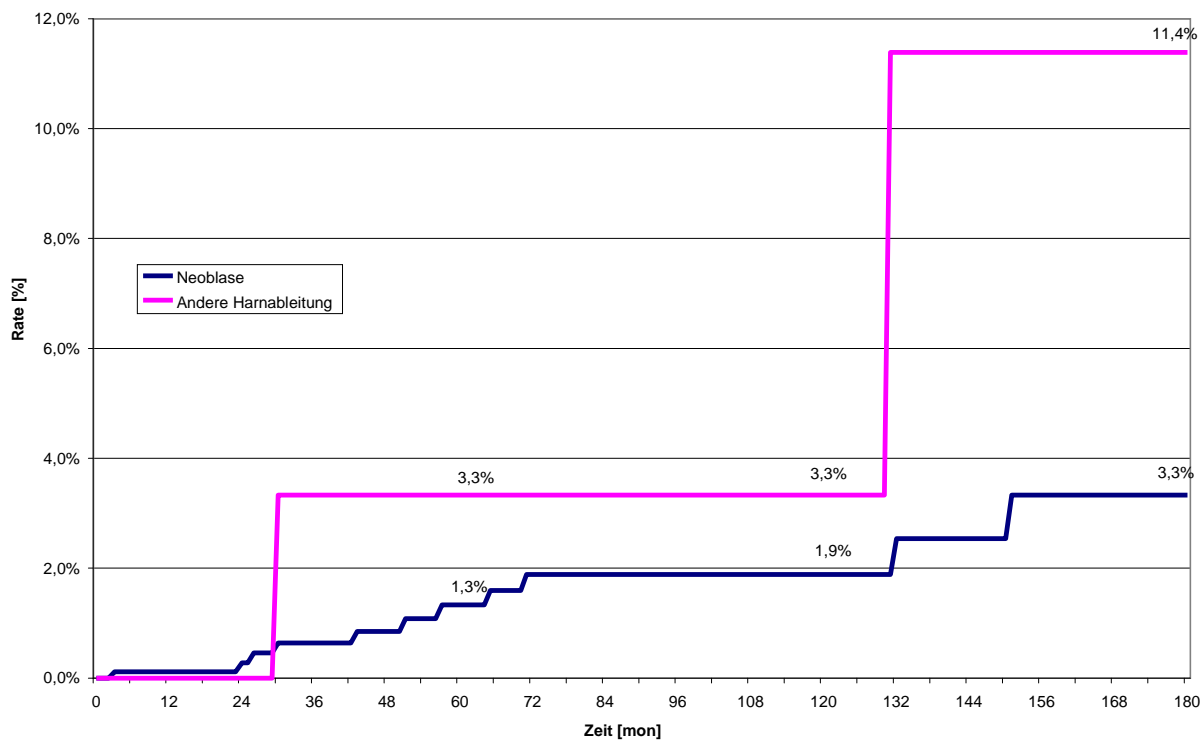


Abb. 6: Rate der Harnröhrenrezidive nach Zystektomie beim Harnblasenkarzinom in Abhängigkeit von der Harnableitung (Ileum-Neoblase n = 969 versus inkontinente Harnableitung n = 265) Universitätsklinikum Ulm, 01/1986 bis 10/2008, Kaplan-Meier-Methode. Die y-Achse gibt die Rate an Rezidivtumoren im Bereich der Harnröhre in Prozent (%) aufgetragen auf die Zeit in Monaten (x-Achse) an. Die blaue Kurve zeigt die Tumorrezidivrate im Bereich der Harnröhre bei Patienten, die mit einer Ileum-Neoblase versorgt wurden (n=969). Das Risiko beträgt hier nach 5 Jahren 1,3% und nach 10 Jahren 1,9%. Die rosa Kurve zeigt die Tumorrezidivrate nach Versorgung mit einer anderen Harnableitungsform (n=265). Das Rezidivrisiko beträgt hier nach 5 und 10 Jahren 3,3%.

Da bekanntermaßen vorwiegend Männer an einem Harnblasenkarzinom erkranken, wurde explizit die Rate der Harnröhrenrezidive nach Zystektomie bei Männern nach Harnableitung mittels Ileum-Neoblase bestimmt. Diese lag nach 5 Jahren bei 1,3% und nach 10 Jahren bei 1,9%; im Vergleich dazu bei männlichen Patienten mit einer inkontinenten Harnableitung nach 5 Jahren und 10 Jahren bei 1,7% (siehe Abbildung 7).

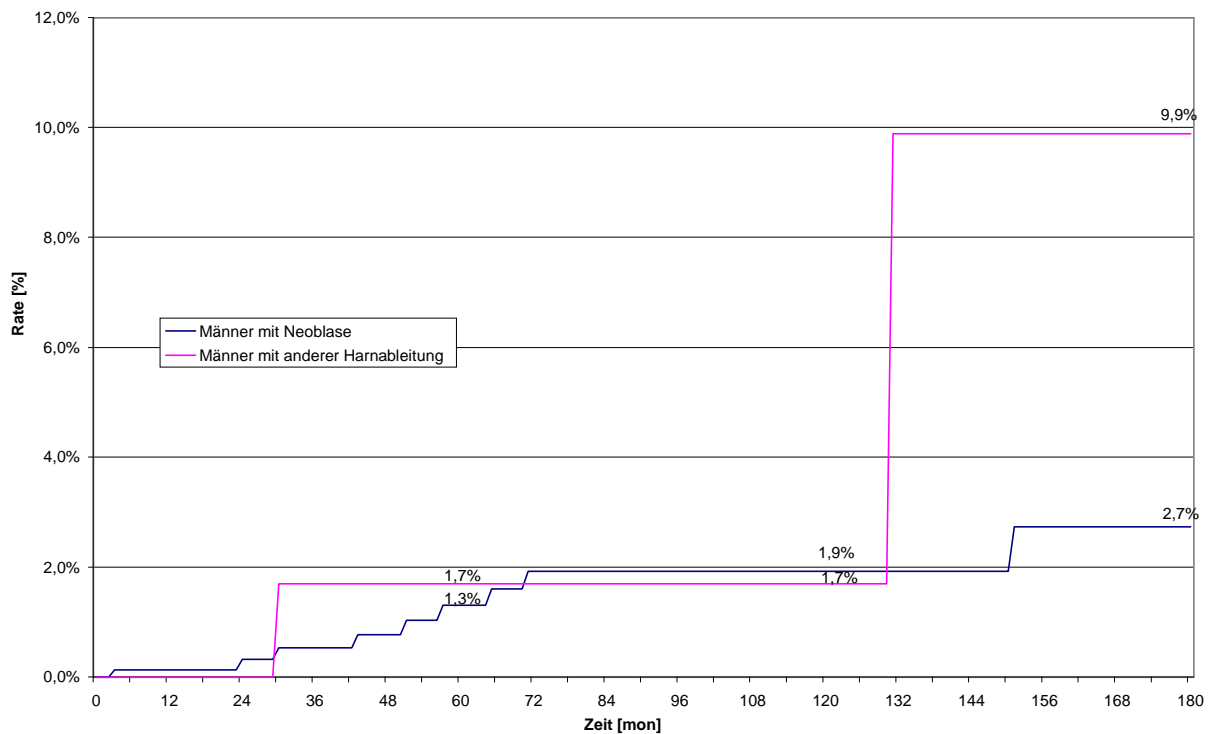


Abb. 7: Rate der Harnröhrenrezidive nach Zystektomie bei Harnblasenkarzinom in Abhängigkeit von der Harnableitung (Ileum-Neoblase n= 846 versus inkontinente Harnableitung n= 265) bei Männern, Universitätsklinikum Ulm, 01/1986 bis 10/2008, Kaplan-Meier-Methode. Die y-Achse gibt die Rate an Rezidivtumoren im Bereich der Harnröhre in Prozent (%) aufgetragen auf die Zeit in Monaten (x-Achse) an. Die blaue Kurve zeigt die Tumorrezidivrate im Bereich der Harnröhre nach Anlage einer Ileum-Neoblase (n=846) an. Diese liegt nach 5 Jahren bei 1,3% und nach 10 Jahren bei 1,9%. Die rosa Kurve zeigt die Tumorrezidivrate bei männlichen Patienten nach Anlage einer anderen Harnableitungsform (Ileum-Conduit, Trans-uretero-/Ureterocutaneostomie, n=265) an. Diese liegt nach 5 Jahren und 10 Jahren bei 1,7%.

4. Diskussion

4.1. Rezidivtumoren des oberen Harntrakts

Die Entwicklung eines Urothelkarzinomrezidivs ist zeitabhängig. Das Risiko ein Lokalrezidiv eines Tumors oder eine Metastase zu entwickeln sinkt mit fortschreitender Zeit. Mehr als 50% der beschriebenen Rezidive können innerhalb der ersten 12 postoperativen Monate beobachtet werden. Die meisten Rezidive treten hierbei in einem Zeitraum von etwa 22 bis 40 Monaten nach erfolgter Operation auf (Malkowicz et al., 2007, Tran et al., 2008; Sanderson et al. 2007; Stenzl et al., 2002; Huguet-Pérez et al. 2001). Im Gegensatz zu Rezidiven im Sinne eines lokalen Progresses des Primärtumors scheint es sich bei Rezidivtumoren des oberen Harntrakts, welche im Verlauf nach einer vorhergehenden radikalen Zystektomie auftreten, um *de-novo* Neoplasien zu handeln, welche sich unabhängig von der Therapie des primären Blasentumors im Rahmen einer panurothelialen Erkrankung entwickeln. Es bestehen Hinweise darauf, dass diese Tumorrezidive aus Zellen des Übergangsepithels des Nierenbeckens, oder des Harnleiters entstehen, welche genetische Instabilitäten aufweisen, die denen des initialen Blasentumors ähnlich sind (Balaji et al.; 1999).

In einer Studie von Palou et al. aus dem Jahre 1992 konnte bei 30 Patienten eine erhöhte Rezidivrate eines Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt nach transurethraler Resektion eines Blasentumors und Vorliegen eines zusätzlichen vesikoureteralen Reflux nachgewiesen werden.

Somit lässt sich vermuten, dass eine Implantation frei flottierender Tumorzellen möglich ist und somit auch bei der Entstehung von Tumorrezidiven des oberen Harntrakts von Bedeutung sein kann. Diese Erkenntnis wurde im Rahmen der Untersuchung eines Patientenkollektivs nach Zystektomie niemals berücksichtigt.

Es ist jedoch anzunehmen, dass nach einer radikalen Zystektomie keine frei flottierenden Tumorzellen aus der Harnblase mehr vorhanden sein können. Somit ist auch nicht zu erwarten, dass die Harnleiterimplantationstechnik im Rahmen der Zystektomie (refluxive versus nicht-refluxive Implantationstechnik) eine Bedeutung bei der Rate an Rezidivtumoren des oberen Harntrakts haben könnte.

Unterstützt wird diese Annahme durch die in dieser Arbeit berücksichtigten Daten aus einem Kollektiv von 970 Patienten mit orthotopen Blasenersatz, bei denen unterschiedliche Techniken der Harnleiterimplantation angewandt wurden. Hier zeigten sich sogar niedrigere

Rezidivraten bei Patienten, bei denen refluxive uretero-neovesikale Anastomosen angelegt wurden.

In Zusammenschau der Literatur, die sich mit dem Thema der Tumorrezidive im oberen Harntrakt nach Zystektomie beschäftigt, stehen insbesondere 8 größere Studien folgender Zentren im Vordergrund:

1. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), New York , New York USA (Tran et al., 2008),
2. USC/Norris Cancer Center Los Angeles , California USA (Sanderson et al., 2008),
3. University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston Texas, USA (Kenworthy et al., 1999),
4. University of Miami, Miami, Florida, USA (Sved et al., 2004),
5. Universität Bern, Bern, Schweiz (Meissner et al., 2007),
6. Fundacio Puigvert, Barcelona, Spanien (Huguet-Pérez et al, 2001),
7. Universität Kobe, Kobe, Japan (Furukawa et al., 2007) und
8. Mayo-Clinic, Rochester, Minnesota, USA (Zincke et al., 1984).

Zusammengenommen mit dem Patientenkollektiv dieser Arbeit wurde durch diese 9 Gruppen eine Gesamtzahl von 6381 zystektomierten Patienten über einen längeren Zeitraum untersucht. Insgesamt 205 dieser Patienten (also 3,2%) entwickelten ein Tumorrezidiv im oberen Harntrakt (Volkmer et al., 2009).

Da die *follow-up* Intervalle der o.g. Studien unterschiedlich lang sind, sind die Gesamtraten der Rezidivtumoren im oberen Harntrakt insgesamt nur eingeschränkt vergleichbar. Bei Zentren, mit kleineren Patientenkollektiven oder kürzeren durchschnittlichen *follow-up* Intervallen ist die Inzidenz der Rezidivtumoren geringer, als bei Zentren mit größeren Kollektiven oder längeren *follow-up* Intervallen. Somit ist zu erwarten, dass die Gesamtrate an Rezidivtumoren von 3,2% bei dem Kollektiv mit den von allen 9 Zentren berücksichtigten 6381 Patienten im Laufe der Zeit zunehmen wird (Volkmer et al., 2009).

Bei dem in dieser Arbeit berücksichtigten Patientenkollektiv von 1420 Patienten lies sich eine lineare Zunahme der Rate an Rezidivtumoren im oberen Harntrakt mit einer Gesamtkumulativrate von 1% in 3 Jahren beobachten (siehe Abbildung 1). In den Gruppen von Tran et al. (MSKCC) und Sanderson et al. (USC) ist ein vergleichbarer linearer Anstieg

der Rezidivtumorrates zu beobachten. Jedoch liegt hier im Vergleich zu den Ergebnissen in dieser Arbeit die Kumulativrate nach 3 Jahren bei 1,5 - 2% (Sanderson et al., 2008), bzw. 4 - 6% (Tran et al., 2008), wobei die im Falle von Tran et al. angegebenen Raten im Vergleich eindeutig höher liegen, als die in den anderen Studien.

Zwei wesentliche Punkte sind bei der Studie von Tran et al. zu berücksichtigen. Beträgt zum einen der durchschnittliche Zeitintervall zwischen der Zystektomie und der Diagnose eines Rezidivtumors bei den anderen der oben genannten Studien 32 – 40 Monate, werden hier bereits nach durchschnittlich 25 Monaten, das erste beschriebene Rezidiv sogar bereits nach einem Monat beobachtet (Tran et al., 2008).

Es lässt sich hierbei vermuten, dass in einigen Fällen ein unentdeckter Tumor im oberen Harntrakt bereits zum Zeitpunkt der Zystektomie vorlag.

Zum anderen ist die Rate an Patienten mit einem langzeitigen *follow-up* von über 5 Jahren eher gering. Lag diese bei den anderen Studien bei durchschnittlich 35%, liegt sie bei Tran et al. bei nur ca. 20%.

Ebenso wie in dieser Arbeit war das Ziel der zum Vergleich herangezogenen Arbeiten Risikofaktoren für ein Rezidiv im oberen Harntrakt nach erfolgter Zystektomie zu identifizieren. Da die Mehrzahl der Studien eine nur geringe Zahl an Fällen mit einem Rezidivtumor des oberen Harntrakts aufweist, ist die statistische Aussagefähigkeit der einzelnen Studien für sich genommen eher begrenzt.

Dennoch lassen sich auch in diesen Studien Gemeinsamkeiten mit den in dieser Arbeit identifizierten Risikofaktoren, die im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Tumorrezidivs im oberen Harntrakt stehen, feststellen.

Auch in den Gruppen von Tran et al., Meissner et al., Kenworthy et al., sowie Zincke et al. wurde ein Tumorbefall der Ureteren als ein Risikofaktor für ein erhöhtes Risiko ein Tumorrezidiv zu entwickeln identifiziert. Zudem konnten hier vermehrt Rezidive auf der ipsilateralen Seite des befallenen Harnleiters beobachtet werden.

In den beobachteten Kollektiven von Meissner et al. und Sanderson et al. konnten außerdem eine erhöhte Rate von Rezidivtumoren des oberen Harntrakts bei Befall der prostatistischen, bzw. der weiblichen Harnröhre nachgewiesen werden. Andere Risikofaktoren wurden in diesen Studien nicht weiter eruiert. In der hier vorliegenden Arbeit wurde ein Tumorbefall der Harnröhre in Bezug auf die Rezidivtumoren im oberen Harntrakt ebenfalls nicht berücksichtigt.

In den zum Vergleich herangezogenen Studien waren weitere berücksichtigte Faktoren zudem das Auftreten von multifokalen Tumoren und rezidivierenden Tumoren in der Vorgeschichte, die Durchführung einer Zystektomie aufgrund oberflächlicher Blasentumoren und das Vorliegen eines *carcinoma-in-situ* in der Vorgeschichte (Huguet-Pérez et al., 2001; Furukawa et al., 2007; Zincke et al., 1984).

Eine Multifokalität von Blasentumoren als Risikofaktor konnte in dieser Arbeit nicht eindeutig beurteilt werden, da hierzu keine ausreichenden Daten in den berücksichtigten Fällen vorlagen.

Zur Beurteilung des Vorliegens eines *carcinoma-in-situ* (CIS) in der Vorgeschichte als Risikofaktor wurden in dieser Arbeit nicht nur die Fälle berücksichtigt, bei denen ein CIS im eigentlichen Zystektomiepräparat beschrieben wurde, sondern auch jene Fälle, die in der Vorgeschichte ein *carcinoma-in-situ* im histopathologischen Befund der im Vorfeld durchgeführten transurethralen Resektion der Harnblase aufwiesen.

Insgesamt lassen sich die in dieser Arbeit identifizierten Ergebnisse für mögliche Risikofaktoren eines Tumorrezidivs im oberen Harntrakt nicht vollständig mit den Daten der zum Vergleich herangezogenen Studien korrelieren, da jene teilweise nur den Tumorbefall der Ureteren, oder nur das Vorliegen eines *carcinoma-in-situ* berücksichtigen. Dennoch lässt sich in Zusammenschau der Daten feststellen, dass mehr als 80% der Patienten mit einem Tumorrezidiv des oberen Harntrakts zumindest einen der in dieser Arbeit beschriebenen Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Zystektomie aufwiesen.

Die Rate an Patienten, die zu keinem Zeitpunkt einen dieser beschriebenen Risikofaktoren aufwiesen und somit nur ein geringes Risiko besitzen, ein Rezidiv im oberen Harntrakt zu entwickeln, ist relativ hoch und liegt zwischen 30% bei Tran et al. bis zu 54% der Patienten in dieser Arbeit.

Trotz aller therapeutischen Optionen und Bemühungen in der Therapie des Blasenkarzinoms ist die Gesamtprognose im Falle eines Rezidivtumors eher schlecht. Unglücklicherweise liegt in den meisten Fällen bei der Diagnose ein bereits fortgeschrittenes, oder gar metastasiertes Stadium vor. Diese Tatsache spiegelt sich in den schlechten Überlebensraten bei einem Rezidivtumor im Bereich des oberen Harntraktes wider.

Auch mit einer Poly-Chemotherapie liegt die mittlere Überlebensrate in einem Bereich von 8 – 14 Monaten (Sternberg et al. 2001; von der Maase et al. 2000; Loehrer et al. 1992; Logethis et al. 1990; Bamias et al. 2004).

Zusätzlich besteht bei den betroffenen Patienten in den meisten Fällen eine eingeschränkte Therapiefähigkeit aufgrund des fortgeschrittenen Alters oder eines reduzierten Allgemeinzustandes, sodass aggressivere Therapieregime häufig nicht durchführbar sind. In diesen Fällen besteht leider meist nur noch die Option, eine palliative Therapie im Sinne einer *best-supportive-care* anzubieten.

Nach Empfehlungen der „*International Consultation on Bladder Tumors*“, von 2004, sind Nachsorgeuntersuchungen in kurzen Zeitabständen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Zystektomie durchzuführen. Bei diesen Untersuchungsterminen sollten biochemische Laboruntersuchungen, eine Bildgebung des Thorax, Abdomens und des Beckens, sowie Kontrolluntersuchungen der verbleibenden Harnröhre durchgeführt werden (Malkowicz et al. 2007).

Die Mehrzahl der Rezidivtumoren im oberen Harntrakt wird dabei jedoch durch symptomorientierte Untersuchungen des Patienten und nicht durch die in den regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen durchgeführte Bildgebung diagnostiziert.

Bei Auftreten einer Symptomatik sollten eingehende Untersuchungen auch außerhalb der üblichen planmäßigen Nachsorgeuntersuchungen nach Zystektomie erfolgen. Insbesondere bildgebende Verfahren wie die Computertomographie, oder das Ausscheidungsurogramm zur Beurteilung des oberen Harntrakts sind hier von Bedeutung. Eine regelmäßige Bildgebung des oberen Harntrakts im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen soll hierbei die Detektionsrate eines Rezidivs in einem frühen, einer kurativen Therapie noch zugänglichen Stadium erhöhen (Malkowicz et al.; 1990; Zinke et al.; 1984). Andere Studien hingegen berichten, dass nur etwa 20-30% der Rezidivtumoren im oberen Harntrakt im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Bildgebung detektiert werden können (Balaji et al.; 1999; Sved et al.; 2004). Zudem ist bekannt, dass Rezidivtumoren des oberen Harntrakts, auch wenn sie durch eine im Rahmen der regelmäßigen Nachsorge routinemäßig durchgeführte Bildgebung in einem früheren Tumorstadium entdeckt wurden als Rezidivtumoren, welche durch symptomorientierte Untersuchungen detektiert wurden, insgesamt keine verbesserten Überlebensraten aufweisen (Huguet-Perez et al.; 2001). Insgesamt wird geschätzt, dass in Anbetracht der schlechten Prognose und der Notwendigkeit der langen

Überwachungszeiträume etwa 3000 Röntgenuntersuchungen durchgeführt werden müssen, um einen Patienten bei Auftreten eines Rezidivs im oberen Harntrakt von seiner Erkrankung zu heilen (Sved et al.; 2004).

Eine Alternative bietet die Urinzytologie als günstige Methode, den oberen Harntrakt auf ein Rezidiv eines Urothelkarzinoms zu überwachen. Da die Mehrzahl der Rezidivtumoren im oberen Harntrakt nach Zystektomie in einem *high-grade* Stadium vorliegt, wird die Sensitivität der Urinzytologie insgesamt als hoch eingestuft, wohingegen die Sensitivität der Urinzytologie bei *low-grade* Tumoren eher als gering einzuschätzen ist. So konnte in verschiedenen Studien bei Patienten mit einer positiven Urinzytologie auch mittels Bildgebung ein Rezidivtumor im oberen Harntrakt nachgewiesen werden (Malkowicz und Skinner; 1990).

Andere Studien hingegen berichten von einer Sensitivität der Urinzytologie von weniger als 38-55% (Zincke et al.; 1984; Balaji et al.; 1999).

Beispielsweise ist die Wertigkeit einer Urinzytologie bei Patienten mit einem orthotopen Blasenersatz (Ileum-Neoblase), bzw. einem Ileum-Conduit aufgrund der Anwesenheit von interstinalen Zellen, aber auch aufgrund von chronischen Harnwegsinfektionen als eingeschränkt anzusehen (Sherwood T.; 1971, Volkmer et al., 2009).

Insgesamt muss betont werden, dass die Aussagekraft der diagnostischen Verfahren insbesondere bei Patienten nach erfolgter Zystektomie aufgrund der angelegten Harnableitungsformen wesentlich eingeschränkter ist, als es bei Vorliegen einer intakten Harnblase der Fall ist. Zudem sind bestimmte Symptome wie eine Hämaturie oder eine Hydronephrose, welche bei Patienten mit einem bekannten Urothelkarzinom ohne Zystektomie umgehend zu einer weiteren Diagnostik führen würden, bei Patienten nach erfolgter Zystektomie weitaus häufiger vorhanden und in vielen Fällen, wie beispielsweise eine Hydronephrose, durch die Form der Harnableitung bedingt. Als Konsequenz scheinen diese damit auch zunächst nicht zwingend weiter abklärungsbedürftig. Diese Tatsache führt zum Teil dazu, dass eine weitere Diagnostik erst weitaus später veranlasst wird.

Während die retrograde Urographie und die Ureterorenoskopie als Standarddiagnostikverfahren zur weiteren Abklärung des oberen Harntrakts bei Tumorverdacht bei Patienten mit vorhandener Harnblase angewandt werden, gestalten sich diese Verfahren bei Patienten mit einer Harnableitung nach Zystektomie aufgrund der Harnleiterimplantationsform als weitaus aufwändiger, oder sind häufig technisch gar nicht möglich.

In Anbetracht der oben erörterten Erkenntnisse lässt sich behaupten, dass kein generelles Nachsorgeschema für ein Tumorrezidiv im oberen Harntrakt für alle Patienten empfohlen werden kann.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko sollte das Nachsorgeregime für Rezidive des oberen Harntrakts nicht nur auf die ersten fünf postoperativen Jahre beschränkt bleiben, da hier das Risiko an einem Rezidivtumor zu erkranken über die Zeit gleich bleibend, bzw. erhöht ist (siehe Abbildung 3). Speziell bei diesen Patienten erscheinen die Routineintervalle zur Untersuchung des oberen Harntrakts mittels Ausscheidungsurogramm, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie in Anbetracht der oben genannten Erkenntnisse zu lang.

Patienten, die keinen Risikofaktor für ein Tumorrezidiv im oberen Harntrakt aufweisen, besitzen eine 15-Jahres-Rate an Rezidivtumoren des oberen Harntraktes von 0,8%. Es gelingt auch durch die regulären Nachsorgeuntersuchungen mittels radiologischer Verfahren wie Computertomographie oder Ausscheidungsurogramm nur eine geringe Zahl an Rezidiven im oberen Harntrakt zu diagnostizieren (siehe Abbildung 3). In diesen Fällen könnten möglicherweise insbesondere regelmäßige Urinalysen, Urinzytologien und Ultraschalluntersuchungen ein ausreichend sicheres Nachsorgeregime darstellen.

4.2 Urethrale Rezidive

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Tumorrezidivs im Bereich der Harnröhre scheint bei Männern die Infiltration des Primärtumors in das Prostatagewebe zu sein. Die Inzidenz liegt hier in Abhängigkeit vom Autor bei 21-64% (Hardeman und Soloway, 1990; Freeman et al., 1999). Wichtigster Risikofaktor eines Tumorrezidivs im Bereich der Harnröhre bei Frauen scheint eine Infiltration des Primärtumors in den Blasenhal, sowie in die Vaginalwand, oder auch ein diffuses *carcinoma-in-situ* der Harnblase zu sein (Stenzl et al.; 1995; Chang S.; 2005).

Bei Vorliegen dieser Risikofaktoren wird je nach Autor empfohlen eine prophylaktische Urethrektomie zusätzlich zur durchgeführten Zystektomie in Betracht zu ziehen. Bei Patienten ohne diese Risikofaktoren scheint eine zusätzliche prophylaktische Urethrektomie nicht zwingend erforderlich zu sein (Hardeman und Soloway, 1990).

Bei Auftreten eines urethralen Rezidivs eines Urothelkarzinoms nach Zystektomie ist die Behandlung vom lokal vorliegenden Stadium und der Invasivität des Rezidivs abhängig. Während sich die Behandlung eines Rezidivs im Bereich des oberen Harntraktes mit der

Durchführung einer Nephroureterektomie verhältnismäßig einfach gestaltet, gestaltet sich diese bei Rezidivtumoren der Harnröhre wesentlich schwieriger.

Bei Vorliegen eines *carcinoma-in-situ* konnte gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit BCG-Instillationen Heilungsraten bis 83% erreicht werden können (Varol et al.; 2004). Oberflächliche Tumoren können transurethral reseziert werden (Huguet et al.; 2003). Bei einer organerhaltenden Therapie besteht jedoch stets das Risiko einer unvollständigen Tumorentfernung, bzw. einer der möglichen Invasivität des Tumors nicht ausreichend angepassten lokalen Therapie.

Bei rezidivierendem Auftreten, bzw. einem invasiven Wachstum ist derzeit die sekundäre Urethrektomie die Therapie der Wahl, solange keine weitere Metastasierung nachzuweisen ist (Varol et al.; 2004). Gegebenenfalls ist die Urethrektomie durch eine zusätzliche Entfernung der regionären, im Falle der Harnröhre somit inguinalen Lymphknoten, zu ergänzen.

Abhängig von der primär angelegten Harnableitungsform sind bei einer sekundären Urethrektomie jedoch auch an die nachfolgenden Konsequenzen für die Harnableitung zu bedenken. Während sich bei Vorliegen einer inkontinenten Harnableitungsform wie einer Harnleiterhautimplantation oder eines Ileum-Conduits keine Änderungen für die Harnableitung ergeben, so kommt es bei Patienten nach Anlage einer Ileum-Neoblase zu einschneidenden Änderungen.

Kann bei männlichen Patienten ein Teil der bulbären Harnröhre erhalten werden, so ist es gegebenenfalls möglich die Funktion der Ileum-Neoblase als kontinenten Harnblasenersatz durch die Anlage einer Boutonnière (perineale Ausleitung der bulbären Harnröhre) zu erhalten. Bei Notwendigkeit einer kompletten Urethrektomie besteht die Option nach Entfernung der Harnröhre eine suprapubische Harnableitung anzulegen. Die Ileum-Neoblase bleibt in diesem Falle als Reservoir erhalten, ist jedoch als kontinente Harnableitung defunktionalisiert.

Alternativ muss insbesondere bei weiblichen Patienten, bei welchen eine Urethrektomie aufgrund der kurzen Harnröhre immer eine komplette Entfernung dieser bedingt, eine Umwandlung der Ileum-Neoblase in eine inkontinente Harnableitungsform wie das Ileum-Conduit, oder eine Harnleiterhautimplantation erfolgen.

Bei Vorliegen von zusätzlichen Fernmetastasen besteht die Indikation zur Systemtherapie (Bochner et al.; 2003).

Berücksichtigt wurde in dieser Arbeit ein Kollektiv von 1234 Patienten, bei welchen aufgrund eines primären Harnblasenkarzinoms eine radikale Zystektomie mit entsprechender Harnableitung unter Belassung der Harnröhre durchgeführt wurde.

Als Grundlage für die Auswertung wurden für das Nachsorgeintervall von 15 Jahren (01/1986 bis 10/2008) Patienten, welche durch ein bestimmtes Ereignis wie z.B. eine sekundäre Urethrektomie, bzw. Auftreten eines Lokalrezidivs, bzw. eine Metastasierung, aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen und somit auch in den weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt.

Insgesamt wurden 14 Patienten (n=14/1234, 1,1%) mit einem urethralen Rezidivtumor identifiziert.

Der Zeitpunkt bis zum Auftreten eines urethralen Rezidivs lag im Mittel bei 60,4 Monaten (4-151 Monate) nach erfolgter Zystektomie.

Die Gesamtwahrscheinlichkeit eines Rezidivs im Bereich der Harnröhre lag in dieser Arbeit fünf Jahre nach erfolgter Zystektomie bei 1,5%, nach zehn Jahren bei 2,0% und nach 15 Jahren bei 4,0%.

Bei Frauen lag das Risiko eines Rezidivtumors im Bereich der Harnröhre nach 5 und 10 Jahren gleichbleibend bei 2,8%. Für Männer lag das Risiko nach 5 Jahren bei 1,3%, nach 10 Jahren bei 1,9%.

Insgesamt wird die Inzidenz von primären Urothelkarzinomen oder auch Tumorrezidiven im Bereich der Harnröhre als niedrig angesehen. Sie liegt der aktuellen Literatur nach bei Männern bei ungefähr 6%, bei Frauen bei 2% (Stenzl et al.; 2002). Für einen Rezidivtumor im Bereich der Urethra nach Zystektomie liegt die Inzidenz je nach Autor bei etwa 5-17%. Die Mehrzahl der Rezidivtumoren im Bereich der Harnröhre trat hier in einem Zeitraum von 12-36 Monaten nach erfolgter Zystektomie auf.

Die in dieser Arbeit beobachteten Rezidivraten liegen in Durchschau der bisher vorliegenden einschlägigen Literatur insgesamt unter den oben genannten Raten.

Boorjian et al. berichteten in einer vergleichbaren Studie von 2011 zur Beurteilung der Risikofaktoren von urethralen Rezidiven nach erfolgter Zystektomie von einer Rezidivrate

von 5,6% (85 von 1506 Patienten). Hierbei lag der Zeitpunkt bis zum Auftreten eines urethralen Rezidivs im Mittel bei 13,3 Monaten (6-23 Monate) nach erfolgter Zystektomie.

Im Vergleich zu dieser Arbeit zeigen sich also eine höhere Rezidivrate (1,1% vs. 5,6%) und das Auftreten von urethralen Rezidivtumoren zu einem früheren Zeitpunkt (13,3 Monate vs. 60,4 Monate).

Eine mögliche Erklärung hierfür ist in der unterschiedlichen Zusammensetzung der Kollektive bezüglich der Verteilung der Harnableitung zu sehen.

Während bei Boorjian et al. von den insgesamt 1506 Patienten 242 Patienten mit einem orthotopen Blasenersatz (ca. 20%) und 1243 Patienten mit einer cutanen Harnableitung (ca. 80%) versorgt wurden, besteht eine Verteilung in dem Kollektiv dieser Arbeit bei insgesamt 1234 Patienten von 969 Patienten mit einem orthotopen Blasenersatz (ca. 80%) zu 265 Patienten mit einer cutanen Harnableitung (ca. 20%).

Diese Verteilung kann wie bereits durch Huguet et al. 2008 untersucht zu einer möglichen Patientenselektion in jenem Sinne führen, dass bei geplanter Anlage einer Ileum-Neoblase eine ausführlichere präoperative Diagnostik bezüglich bekannter Risikofaktoren für einen urethralen Rezidivtumor erfolgt, bzw. Patienten mit günstigeren prognostischen Faktoren oder Tumorstadien selektioniert werden. Im Umkehrschluss liegen bei Patienten mit einer geplanten cutanen Harnableitung zumeist prognostisch weniger günstige Tumorstadien vor, bzw. erfolgt hier eine möglicherweise weniger ausführliche präoperative Diagnostik bezüglich möglicher Risikofaktoren für ein urethrales Rezidiv.

Die von Boorjian et al. beobachteten höheren Rezidivraten zu einem früheren Zeitpunkt könnten somit durch den größeren Anteil an Patienten mit einer cutanen Harnableitung als in dem Kollektiv der hier vorliegenden Arbeit erklärt werden.

Mehrere bislang durchgeführte Studien zeigten zudem, dass das Risiko eines urethralen Rezidivs bei Patienten, welche einen orthotopen Blasenersatz (Ileum-Neoblase) als Harnableitung nach Zystektomie erhalten haben deutlich geringer ist (0,9-4%), als bei Patienten mit einer anderen Harnableitungsform (6,4-11,1%) (Freeman et al; 1999; Varol et al. 2004). Auch Boorjian et al. berichten in ihrer Studie von 2011 von einer geringeren Rezidivrate von 2,1% nach orthotopen Blasenersatz im Vergleich zu 6,4% bei Patienten mit einer cutanen Harnableitung.

Es wird vermutet, dass durch den kontinuierlichen Urinfluss durch die Harnröhre, wie es bei Anlage einer Ileum-Neoblase der Fall ist, die Anfälligkeit zur Tumorbildung geringer ist, als in einer defunktionalisierten Harnröhre (Hautmann et al.; 1993). Außerdem besteht die

Hypothese, dass die Nähe der Harnröhre zum Ileum protektive Auswirkungen haben soll, da insbesondere in ilealen Segmenten hohe Konzentrationen von antimutagenen Reparaturenzymen nachgewiesen werden konnten (Hassan et al.; 2004).

Letztendlich ist hierbei jedoch auch der bereits oben erwähnte Selektions-Bias in Abhängigkeit von der gewählten Harnableitung zu berücksichtigen (Boorjian et al.; 2011).

Diese Hypothese wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls untersucht.

Von insgesamt 969 Patienten, welche mit einer Ileum-Neoblase als Harnableitung versorgt wurden konnte bei 11 Patienten ein Rezidivtumor im Bereich der Harnröhre nachgewiesen werden ($n=11/969$, 1.1%). Das Risiko betrug hier nach 5 Jahren 1,3% und nach 10 Jahren 1,9%.

Von 265 Patienten mit einer anderen Harnableitungsform als einer Ileum-Neoblase (Ileum-Conduit, bzw. Ureterocutaneostomie) konnten insgesamt 3 Rezidivtumoren im Bereich der Harnröhre nachgewiesen werden ($n=3/265$, 1,1%). Das berechnete Rezidivrisiko nach 5 und 10 Jahren lag hier gleichbleibend bei 3.3%.

Die Gesamtwahrscheinlichkeit eines urethralen Rezidivtumors lag also unabhängig von der Harnableitungsform gleichbleibend bei 1,1%. Ein Unterschied der Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Harnableitung lies sich nicht nachvollziehen.

Aufgrund der Prävalenz einer Erkrankung an einem Urothelkarzinom bei Männern wurden zudem explizit die Raten eines urethralen Rezidivs nach Versorgung mit einer Ileum-Neoblase im Vergleich zu männlichen Patienten nach Versorgung mit einer cutanen Harnableitungsform bestimmt. Diese lagen nach 5 Jahren bei 1,3% und nach 10 Jahren bei 1,9%. Im Vergleich dazu bei männlichen Patienten mit einer anderen Harnableitung nach 5 Jahren und 10 Jahren gleichbleibend bei 1,7%. Insbesondere nach einem Nachsorgeintervall von etwa 5 Jahren konnten hier keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der bestimmten Rezidivraten, bzw. deren Wahrscheinlichkeit im Vergleich von Patienten mit einer Ileum-Neoblase zu einer anderen Harnableitung beobachtet werden.

Zu beachten ist, dass bei allen durchgeführten Berechnungen bezüglich der urethralen Rezidivtumoren nach einem Beobachtungszeitraum von mehr als 120 Monaten starke

Kurvensprünge durch Einzelfälle entstanden sind. Begründet wird diese Tatsache dadurch, dass die Kaplan-Meier-Methode bei längeren Nachbeobachtungsintervallen jenseits der Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten aufgrund der stark abfallenden Fallzahl zunehmend an Aussagekraft verliert.

Analog zu den Untersuchungen bezüglich eines Tumorrezidivs im oberen Harntrakt wurden Faktoren analysiert, bzw. bekannte Risikofaktoren reevaluiert, die einen potenziellen Einfluss auf das Auftreten von urethralen Rezidivtumoren haben könnten:

- Beteiligung der prostatistischen Harnröhre, bzw. der Prostata im endgültigen Zystektomiepräparat,
- Nachweis eines *carcinoma-in-situ (cis)* im Zystektomiepräparat,
- ein positiver urethraler Absetzungsrand (R1) im endgültigen Zystektomiepräparat,
- eine erfolgte Zystektomie aufgrund rezidivierender Blasenkarzinome,
- erfolgte Zystektomie aufgrund eines nicht-urothelialen Tumors.

Es konnten 124 von den insgesamt 1111 männlichen Patienten mit dem Nachweis einer Tumordinfiltration im Bereich prostatistischen Harnröhre, bzw. der Prostata im endgültigen Zystektomiepräparat identifiziert werden. Von diesen entwickelten 3 (2,4%) ein urethrales Rezidiv. Im Vergleich hierzu kam es bei 8 (0,8%) der restlichen 987 Patienten ohne entsprechenden Befund im Zystektomiepräparat zum urethralen Rezidiv. Bei einem relativen Risiko 2,98 lies sich eine Beteiligung der prostatistischen Harnröhre, bzw. der Prostata als Risikofaktor mit einem nahezu dreifach erhöhten Risiko bei Vorhandensein bestätigen.

Weiterhin konnten 262 Patienten mit dem Nachweis eines *carcinoma-in-situ* im endgültigen Zystektomiepräparat identifiziert werden, von denen 5 Patienten (1,9%) ein urethrales Rezidiv entwickelten. Im Vergleich hierzu kam es bei 9 (0,9%) der restlichen 972 Patienten ohne entsprechenden Befund im Zystektomiepräparat zum urethralen Rezidiv. Das berechnete relative Risiko betrug hier 2,06 und zeigt, dass sich das *carcinom-in-situ* als Risikofaktor für ein urethrales Rezidiv ebenfalls in dieser Arbeit bestätigen lässt.

Von den 4 Patienten mit einem positiven urethralen Absetzungsrand (R1) im endgültigen Zystektomiepräparat kam es bei einem Patienten (25%) zum urethralen Rezidiv. Im Vergleich zu den übrigen 1230 Patienten mit negativem Harnröhrenabsetzungsrand im

Zystektomiepräparat kam es hierbei bei 12 (1,1%) zu einem urethralen Rezidiv. Das berechnete relative Risiko betrug hier 22,36. Insgesamt ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Untersuchung eine Bestätigung des Risikofaktors nur mäßig aussagekräftig.

Bezüglich der Anamnese rezidivierender Blasenkarzinome, welche zur Zystektomie führten als Risikofaktor zeigte 2 (1,3%) Patienten von 313 mit entsprechendem Befund gegenüber 12 Patienten (0,6%) von 921 ohne diesen Befund ein urethrales Rezidiv. Mit einem berechneten relativen Risiko von 0,49 lässt sich dieser Faktor in der vorliegenden Arbeit nicht als Risikofaktor bestätigen. Rezidivierende Blasenkarzinome in der Anamnese zeigten in dieser Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Harnröhrenrezidivs.

Während im oberen Harntrakt keine Rezidive bei Nicht-Urothelkarzinomen beobachtet werden konnten, zeigte sich bei den Untersuchungen zu den urethralen Rezidiven ein Rezidiv (1,3%) nach Zystektomie aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms der Harnblase bei insgesamt 79 Patienten mit Nachweis eines nicht-urothelialen Tumors im Zystektomiepräparat. Gegenüber den 13 Rezidiven (1,1%) bei den 1155 Patienten mit einem urothelialen Tumor der Harnblase ergibt sich hier ein relatives Risiko von 1,12. Als eindeutiger Risikofaktor konnte dieser Befund somit nicht bestätigt werden.

Bezüglich der Nachsorgeuntersuchungen der Urethra existiert ähnlich zu den Nachsorgeuntersuchungen des oberen Harntrakts derzeit keine eindeutige Datenlage.

Einige Autoren empfehlen eine Überwachung der Harnröhre mittels routinemäßiger Durchführung von Auswaschzytologien und Urethrocystoskopien, insbesondere bei Auftreten von Harnröhren-, oder Miktionsbeschwerden (Huguet et al. 2003; Clark und Hall; 2005).

Aus den in den vorliegenden Krankenakten enthaltenden Anamnesen bei Diagnose des urethralen Rezidivs war zu entnehmen, dass sämtliche Rezidivtumoren vor allem durch eine weitere symptomorientierte Diagnostik wie Urethrocystoskopien und Entnahme von Probenbiopsien aus dem Bereich der Harnröhre nach Angabe von Beschwerden von Seiten des Patienten wie Makrohämaturie, Miktionsbeschwerden oder Schmerzen detektiert wurden. In der Mehrzahl der Fälle wurde auch trotz regelmäßig durchgeführter Urethrocystoskopien das urethrale Rezidiv erst bei Auftreten tatsächlicher Symptome diagnostiziert. Die durch einige Autoren empfohlenen Auswaschzytologien im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen

(Huguet et al. 2003; Clark und Hall; 2005) wurden zwar standardmäßig durchgeführt, führten aber nicht zur Diagnose eines urethralen Rezidivtumors.

Einige Autoren stellen im Falle der urethralen Rezidivtumoren nach Zystektomie regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen generell in Frage. So konnten z.B. Lin et al. 2003 keinen signifikanten Überlebensbenefit bei Patienten nachweisen, welche durch regelmäßige Auswaschzytologien der Harnröhre im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen überwacht wurden. Auch durch regelmäßig durchgeführte urinzytologische Untersuchungen zeigten sich keine positiven Auswirkungen auf das Gesamtüberleben (Erckert et al.; 1996, Chang S; 2005).

4.3 Fazit der Diskussion

Es stellt sich schlussfolgernd die Frage, ob regelmäßig durchgeführte Nachsorgeuntersuchungen zu einem relevanten Benefit der untersuchten Patienten führen. Zurzeit existieren keine veröffentlichten Daten, die diesbezüglich einen Benefit in einer größeren, homogenen Gruppe an zystektomierten Patienten zeigen konnten.

Nachsorgeuntersuchungen nach einer radikalen Zystektomie verfolgen grundsätzlich drei Ziele:

1. Die Diagnose eines Tumorrezidivs in einem noch frühen Tumorstadium,
2. die Möglichkeit einer besseren Prognose für Patienten, bei denen in diesem Stadium bereits ein Rezidiv entdeckt wurde und
3. Vermeidung von Langzeitkomplikationen wie beispielsweise einer Reflux-Nephropathie (funktionelle Nachsorgeuntersuchung).

Zusätzlich sollten die Untersuchungen in einem akzeptablen Kosten-Nutzen-Verhältnis stehen.

In Anbetracht der Ergebnisse dieser Arbeit und deren Diskussion lässt sich somit folgende Schlussfolgerung aufstellen:

Bei Patienten ohne einen der genannten Risikofaktoren für ein Tumorrezidiv im Bereich des oberen Harntrakts oder der Harnröhre ist eine spezifische Nachsorge nur bei neu aufgetretenen Symptomen wie einer Hämaturie, oder einer neu aufgefallenen Hydronephrose erforderlich.

Regelmäßige uroonkologische Nachsorgenuntersuchungen sollten wie generell empfohlen im 1. und 2. Jahr nach Operation alle drei Monate, im 3. und 4. Jahr alle sechs Monate und ab dem 5. Jahr nach Operation als eine einmal jährliche Vorstellung erfolgen.

Bei diesen Terminen sollte insbesondere aus oben genannten Gründen auf Schmerzangaben des Patienten Rücksicht genommen werden, da Rezidivtumoren im oberen Harntrakt oder urethrale Rezidive gehäuft durch symptomorientierte Untersuchungen diagnostiziert werden. Eine gründliche körperliche Untersuchung, Ultraschalluntersuchungen des Abdomens und transrektale Ultraschalluntersuchungen, sowie funktionelle Untersuchungen der Harnausscheidung sollten hierbei durchgeführt werden. Bei Angabe von Miktionsbeschwerden oder Makrohämaturie sollte die Untersuchung gegebenenfalls durch eine Urethrocystoskopie ergänzt werden.

Insgesamt ist das Risiko eines urethralen Rezidivtumors gering (1,1% nach 5 Jahren, bzw. 2,0% nach 10 Jahren), jedoch sollten insbesondere bei Kenntnis der o.g. und bestätigten Risikofaktoren eines urethralen Rezidivtumors (Beteiligung der prostatistischen Harnröhre, bzw. der Prostata, *carcinoma-in-situ*, urethrale R1-Resektion) regelmäßige Urethrocystoskopien im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen erfolgen, um auffällige Veränderungen der Harnröhre früher zu detektieren, bzw. unklare Befunde in den nachfolgenden Nachsorgeuntersuchungen besser kontrollieren und ihnen gegebenenfalls durch eine weiterführende Diagnostik nachgehen zu können

Die Form der Harnableitung (Ileum-Neoblase vs. andere Harnableitung) scheint dabei aufgrund der in dieser Arbeit erhobenen Daten insbesondere in den ersten 5 Jahren nach Zystektomie keine Rolle bzgl. des Rezidivrisikos urethraler Tumorrezidive zu spielen (Neoblase 1,7% nach 5 Jahren vs. andere Harnableitung 1,9% nach 5 Jahren).

Ob sich durch o.g. Empfehlungen letztendlich die insgesamt schlechte Prognose und damit die geringe Überlebensrate bei Vorliegen eines Tumorrezidivs im Bereich der Harnröhre ändern werden, ist jedoch eher fraglich.

Zusätzliche Untersuchungen sollten auch Fällen vorbehalten sein, bei denen spezielle Symptome beschrieben werden. Hierbei sollten Schmerzen der Gluteal- und Coccygealregion als hoch prediktive Symptome eines Lokalrezidivs angesehen werden (Hautmann und Simon 1999).

Sind die in dieser Arbeit eruierten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Tumorrezidivs, vor allem im Bereich des oberen Harntrakts (carcinoma-in-situ, rezidivierende Blasen Tumoren in der Vorgeschichte, nicht-invasive Blasen Tumoren und Tumorinfiltration des distalen Ureters) bekannt, so sollten auch nach dem fünften postoperativen Jahr lebenslange onkologische Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt werden.

Diese sollten vor allem sonographische Kontrollen, anfangs alle drei Monate, im Anschluss in sechsmonatigen Intervallen, sowie eine bildgebende Diagnostik wie ein Ausscheidungsurogramm, bzw. alternativ ein Magnet-Resonanz-Urogramm in 12-monatigen Intervallen beinhalten.

Sollten im Falle der Nachsorgeuntersuchungen nach Anlage einer Ileum-Neoblase bildgebende Verfahren wie die Computertomographie, oder die Magnetresonanztomographie zum Einsatz kommen, so ist hierbei auf eine gute Füllung der Neoblase zu achten, da tubuläre Anteile der Ileum-Neoblase fälschlicherweise als ein Harnleitertumor oder Lokalrezidiv interpretiert werden können. Im Falle von refluxiv implantierten Harnleitern kann gegebenenfalls durch eine Kontrastmitteldarstellung der Harnableitung der obere Harntrakt retrograd dargestellt und beurteilt werden.

Bei dringendem Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidivtumors im oberen Harntrakt sollte eine ureterorenoskopische Abklärung angestrebt werden. Ist diese aufgrund der Harnableitung technisch nicht durchführbar, ist im Zweifelsfall eine offen-operative Freilegung des Befundes anzustreben.

5. Zusammenfassung

Das Urothelkarzinom stellt eine panurotheliale Erkrankung dar. Patienten, die an einem Urothelkarzinom erkrankt sind, zeigen ein lebenslanges Risiko ein Tumorrezidiv im Bereich des oberen Harntrakts, bzw. im Bereich der Harnröhre zu entwickeln. Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer großen, homogenen Zystektomieserie bei Harnblasenkarzinom jene Risikofaktoren zu identifizieren, welche ein erhöhtes Risiko eines Tumorrezidivs im oberen Harntrakt, bzw. im Bereich der Harnröhre vorhersagen könnten und somit die Tumornachsorgeuntersuchungen dieser Patienten zu optimieren. Insgesamt wurden 1420 aufgrund eines Blasenkarzinoms zystektomierte Patienten, die in einem Zeitraum zwischen 01/1986 bis 10/2008 an einer einzelnen Institution behandelt wurden, berücksichtigt. Allen Patienten wurden regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen für einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren nach erfolgter Zystektomie empfohlen. Die hier erhobenen Daten wurden unter besonderer Berücksichtigung eines Tumorrezidivs im Bereich des oberen Harntraktes, bzw. in der Harnröhre untersucht. In dem beschriebenen Beobachtungszeitraum wurden in der Gesamtpopulation von 1420 Patienten insgesamt 25 Urothelkarzinome (1,8%) im oberen Harntrakt, sowie 14 urethrale Karzinome (1,1%, bei 1234 Patienten mit Zystektomie unter Belassung der Harnröhre) diagnostiziert. Dabei lag der mittlere Zeitintervall bis zur Diagnose eines Rezidivtumors im oberen Harntrakt bei 39 Monaten, in der Harnröhre bei 60,4 Monaten. Die Gesamtwahrscheinlichkeit der untersuchten Population ein Tumorrezidiv im Bereich des oberen Harntrakts zu entwickeln lag fünf Jahre nach Zystektomie bei 2,4%, nach zehn Jahren bei 3,9% und nach 15 Jahren bei 4,9%. Die Gesamtwahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs der Harnröhre lag fünf Jahre nach Zystektomie bei 1,5%, nach zehn Jahren bei 2,0% und nach 15 Jahren bei 4,0%.

Ziel war es, das tatsächliche Risiko zu ermitteln und Risikofaktoren zu identifizieren.

Anhand der gesammelten Daten konnten insgesamt vier Risikofaktoren identifiziert werden, die für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Tumorrezidivs im oberen Harntrakt stehen:

1. Ein *carcinoma-in-situ (cis)* in der Vorgeschichte,
2. Rezidivierende Blasentumoren in der Vorgeschichte,
3. Durchführung einer Zystektomie aufgrund eines nicht-invasiven Blasentumors und die
4. Tumordinfiltration des distalen Ureters im Zystektomiepräparat.

Die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv des oberen Harntrakts zu entwickeln lag bei Patienten ohne einen der o.g. Risikofaktoren bei 1:432, bei Patienten mit 1 oder 2 Risikofaktoren bei 1:93 und bei Patienten mit 3 oder 4 Risikofaktoren bei 1:53. Somit zeigten Patienten ohne einen der o.g. Risikofaktoren eine 15-Jahres-Rate an Rezidivtumoren des oberen Harntraktes

von 0,8%, während Patienten mit einem oder zwei dieser Risikofaktoren eine 15-Jahresrate von 8,2%, bzw. bei drei oder vier Risikofaktoren 13,1% aufwiesen.

Bei den Patienten mit einem urethralen Rezidiv wurden analog zu den Untersuchungen bezüglich eines Tumorrezidivs im oberen Harntrakt Faktoren analysiert, welche einen Einfluss auf das Auftreten von urethralen Rezidivtumoren haben könnten. Letztendlich konnten hier drei Risikofaktoren bestätigt werden:

1. Beteiligung der prostatistischen Harnröhre, bzw. der Prostata im endgültigen Zystektomiepräparat,
2. Nachweis eines *carcinoma-in-situ (cis)* im Zytktomiepräparat,
3. ein positiver urethraler Absetzungsrand (R1) im endgültigen Zystektomiepräparat.

Die Ergebnisse der Rezidivtumoren im oberen Harntrakt wurden mit den Ergebnissen von 8 größeren Studien verschiedener Zentren verglichen. Eine Gesamtzahl von 6381 zystektomierten und über einen längeren Zeitraum beobachteten Patienten wurde untersucht. Insgesamt entwickelten 205 dieser Patienten (3,2%) ein Tumorrezidiv im oberen Harntrakt. In diesen Studien ließen sich Gemeinsamkeiten mit den in dieser Arbeit identifizierten Risikofaktoren, die im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Tumorrezidivs im Bereich des oberen Harntrakts stehen, feststellen. Es konnte nachgewiesen werden, dass mehr als 80% der Patienten mit einem Rezidivtumor zumindest einen der in dieser Arbeit beschriebenen Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Zystektomie aufwiesen. Da die Zahl der Patienten ohne einen der Risikofaktoren relativ hoch und somit das Risiko ein Rezidiv im oberen Harntrakt oder der Harnröhre zu entwickeln eher gering war, stellte sich schlussfolgernd die Frage, im welchen Rahmen regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen zu einem relevanten Benefit führen. Da die Mehrzahl der Rezidivtumoren durch symptomorientierte Untersuchungen diagnostiziert wurde, konnte kein generelles Nachsorgeschema für alle Patienten empfohlen werden.

Bei Kenntnis einer der eruierten Risikofaktoren sollte im Gegensatz zu Patienten ohne einen jener Risikofaktoren eine lebenslange onkologische Nachsorge erfolgen, die sich nicht nur auf die ersten 5 postoperativen Jahre beschränkt, da hier das Risiko an einem Rezidivtumor zu erkranken auch über längere Zeit gleich bleibend, bzw. erhöht ist. Zudem sollte die Routinediagnostik risikoadaptiert und symptomorientiert ergänzt werden.

Literaturverzeichnis

1. Andreesen R., Böhle A. Bokemeyer C., Delbrück H., Dunst J., Fischer C., Gschwend J., Lehmann J., Müller M., Otto T., Sauer H., Stöckle M. : Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. Harnblasenkarzinom. Deutsche Krebsgesellschaft. 2008
2. Balaji KC, McGuire M, Grotas J, Grimaldi G, Russo P: Upper tract recurrences following radical cystectomy: An analysis of prognostic factors, recurrence pattern and stage at presentation. *J Urol*; 162: 1603-1606 (1999)
3. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, Bafaloukos D, Kalofonos C, Xiros N, et al.: Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus M-VAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*; 22: 220 – 228 (2004)
4. Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic A, Stabenow R, Stegmaier C, Ziegler H. Harnblase. In: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut (RKI), Hrsg., Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Auflage. Saarbrücken, Robert Koch Institut: 2006: 80
5. Bochner BH, Montie JE, Lee CT: Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology bladder cancer: Invasive bladder cancer. *Urol Clin N Am*; 30: 777 – 789 (2003)
6. Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Cheville JC, Thapa P, Frank I.: Risk Factors and Outcomes of Urethral Recurrence Following Radical Cystectomy. *Eur Urol.*; 60:1266-1272 (2011)
7. Canales BK, Anderson JK, Premoli J, Slaton JW: Risk factors for upper tract recurrence in patients undergoing long-term surveillance for stage Ta bladder cancer. *J Urol*; 175: 74-77 (2006)
8. Chang S: Short- and long-term issues regarding urethral management in male radical-cystektomy patients. *Current Opinion in Urology*; 15: 332-335 (2005)
9. Chou ECL, Lin AT, Chen KK, Chang LS: Superficial transitional cell carcinoma of the ureteral orifice: Higher risk of developing subsequent upper urinary tract tumors. *International Journal of Urology*; 13: 682-685 (2006)
10. Clark PE, Hall MC. Contemporary management of the urethra in patients after radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Clin North Am.*; 32: 199-206 (2005)

11. Cohen SM, Shirai T, Steineck G. Epidemiology and etiology of premalignant and malignant urothelial changes. *Scand.J.Urol.Nephrol.Suppl*; 105-115 (2000)
12. Erckert M, Stenzl A, Falk M, Bartsch G: Incidence of urethral tumor involvement in 910 men with bladder cancer. *World J Urol*; 14: 3 – 8 (1996)
13. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Skinner DG: Management of the patient with bladder cancer. Urethral recurrence. *Urol Clin North Am*; 21(4): 645-651 (1994)
14. Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, Stein JP, Elmajian DA, Chen SC, et al: Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol*; 156: 1615 – 1619 (1996)
15. Furukawa J, Miyake H, Hara I, Takaneka A, Fujisawa M: Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer. *International Journal of Urology*; 14: 496-499 (2007)
16. Han KS, Joung JY, Cho KS, Seo HK, Chung J, Park WS, Lee KHJ: Results of repeated transurethral resection for a second opinion in patients referred for nonmuscle invasive bladder cancer: the referral cancer center experience and review of the literature. *Journal of Endourology* 22: 2699-704 (2008)
17. Hardeman SW, Soloway MS: Urethral recurrence following radical cystectomy. *J Urol*; 144(3): 666-669 (1990)
18. Hassan JM, Cookson MS, Smith JA Jr, Chang SS: Urethral recurrence in patients following orthotopic urinary diversion. *J Urol.*; 172:1338-1341 (2004)
19. Hastie KJ, Hamdy FC, Collins MC, Williams JL: Upper tract tumours following cystectomy for bladder cancer. Is routine intravenous urography worthwhile? *Br J Urol*; 67: 29-32 (1991)
20. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol*; 176: 486-92 (2006).
21. Hautmann RE, Miller K, Steiner U, Wenderoth U: The ileal neobladder: 6 years of experience with more than 200 patients. *J Urol*; 150: 40 (1993)
22. Hautmann RE, Simon J: Ileal neobladder and local recurrence of bladder cancer: patterns of failure and impact on function in men. *J Urol*; 162: 1963 – 1966 (1999)
23. Huguet J, Monllau V, Sabaté S, Rodriguez-Faba O, Algaba F, Palou J, Villavicencio H. Diagnosis, risk factors, and outcome of urethral recurrences following radical cystectomy for bladder cancer in 729 male patients. *Eur Urol.* 53: 785-792 (2008)

24. Huguet-Pérez J, Palou J, Millán-Rodríguez F, Salvador-Bayarri J, Villavicencio-Mavrich H, Vicente-Rodríguez J: Upper tract transitional cell carcinoma following cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*; 40: 318-323 (2001)
25. Huguet J, Palou J, Serrallach M, Sole Balcells FJ, Salvador J, Villavicencio H. Management of urethral recurrence in patients with Studer ileal neobladder. *Eur Urol*; 43: 495-498 (2003)
26. Jost L: Das Urothelkarzinom. *Schweiz Med Forum*; 25: 585-591 (2003)
27. Junquiera L.C., Carneiro J., Kelley R.O., Herausgeber Gratzl M.: *Histologie*. 5. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York Barcelona Hongkong London Mailand Paris Tokio, S. 343-346 (2002)
28. Kang CH, Yu TJ, Hsieh HH, Yang JW, Shu K, Huang CC, Chiang PH, Shiue YL: The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer*; 98: 1620-1626 (2003)
29. Kenworthy P, Tanguay S, Dinney CPN: The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the distal ureter. *J Urol*; 155: 501-503 (1996)
30. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemenev L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M, Weider J. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*; 66:4-34 (2005)
31. Koga F, Nagamatsu H, Ishimaru H, Mizuo T, Yoshida KI: Risk factors for the development of bladder transitional cell carcinoma following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Int*; 67: 135-141 (2001)
32. Lee SE, Byun SS, Hong SK, Chang IH, Kim YJ, Gill MC, Song SH, Kim KT: Significance of cancer involvement at the ureteral margin detected on routine frozen section analysis during radical cystectomy. *Urol int*; 77: 13-17 (2006)
33. Liedl B, Treiber U, Zaak D: Tumornachsorge Harnblasenkarzinom. *Tumormanual Tumorzentrum München*. (2003)
34. Lin DW, Herr HW, Dalbagni G. Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. *J Urol*; 169: 961-963 (2003)
35. Loehrer P, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al: A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate,

- vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*; 10: 1066 – 1073 (1992)
36. Logothetis CJ, Dexeus F, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG: A prospective randomized trial comparing CISCA to MVAC chemotherapy in advanced metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol*; 8: 1050 – 1055 (1990)
37. von der Maase H, Hansen SW, Roberts TJ, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexat, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*; 18: 3068 – 3077 (2000)
38. Malkowicz SB, van Poppel H, Mikisch G, Pansadoro V, Thüroff J, Soloway MS, et al.: Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*; 69: 3 – 16 (2007)
39. Malkowicz SB, Skinner DG: Development of upper tract carcinoma after cystectomy for bladder carcinoma. *Urology*; 36: 20-22 (1990)
40. Marcus PM, Hayes RB, Vineis P, Garcia-Closas M, Caporaso NE, Autrup H, Branch RA, Brockmoller J, Ishizaki T, Karakaya AE, Ladero JM, Mommsen S, Okkels H, Romkes M, Roots I, Rothman N. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 acetylation status, and bladder cancer risk: a case-series meta-analysis of a gene-environment interaction. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*; 9:461-467 (2000)
41. Margel D, Tal R, Golan S, Kedar D, Engelstein D, Baniel J. Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *Urology*; 69:78-82 (2007)
42. Meissner C, Giannarini G, Schumacher MC, Thoeny H, Studer UE, Burkhard FC: The efficiency of excretory urography to detect upper urinary tract tumors after cystectomy for urothelial cancer. *J Urol*; 178: 2287-2290 (2007)
43. Nagele U., Anastasiadis A.G., Merseburger A.S., Corvin S., Hennenlotter J., Adam M., Sievert K.D., Stenzl A., Kuczyk M.A.: The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol*; 25:401-405 (2007)
44. Novara G, De Marco V, Gottardo F, Dalpiaz O, Bouygues V, Galfano A, Martignoni G, Patard JJ, Artibani W, Ficarra V: Independent predictors of cancer-specific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer*; 110: 1715-1722 (2007)
45. Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol*; 174:1177-1182 (2005)

46. Oosterlinck W, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C, Neal D, Calais da Silva F: Guidelines on bladder cancer European Association of Urology (2000).
47. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C
The EAU Working Group on Oncological Urology: Guidelines on Bladder Cancer
Eur Urol; 41: 105–112 (2002)
48. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J.Clin.; 55: 74-108 (2005)
49. Robert M, Burgel JS, Serre I, Guiter J, Grasset D: Urethral recurrence after cystoprostatectomy for bladder tumor. Prog Urol.; 6(4):558-563 (1996)
50. Sadetzki S, Bensal D, Blumstein T, Novikov I, Modan B. Selected risk factors for transitional cell bladder cancer. Med.Oncol.; 17:179-182 (2000)
51. Sanderson KM, Cai J, Miranda G, Skinner DG, Stein JP: Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: An analysis of 1069 Patients with 10-year follow-up. J Urol; 177: 2088-2094 (2007)
52. Sanderson KM, Rouprêt M: Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. BJU Int; 100: 11-16 (2007)
53. Sherwood T.: Upper urinary tract tumours following on bladder carcinoma: Natural history urothelial neoplastic disease. Br J Rad; 44: 137-141 (1974)
54. Slaton JW, Swanson DA, Grossman HB, Dinney CP: A stage specific approach to tumor surveillance after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol; 162: 710 – 714 (1999)
55. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1.054 patients. J Clin Oncol; 19: 666 – 675 (2001)
56. Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H.: The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. Eur. Urol; 41(2): 124-131 (2002)
57. Stenzl A, Draxl H, Posch B, Colleselli K, Falk M, Bartsch G.: The risk of urethral tumors in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? J Urol; 153(3 Pt 2): 950-955 (1995)
58. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, Sievert K, Anastasiadis A, Seibold J, Corvin S. Cystectomy: Technical Considerations in Male and Female Patients. EAU Update Series 3:138-46 (2005)

-
59. Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group: Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol*; 19: 2638 – 2646 (2001)
 60. Sved PD, Gomez P, Nieder AM, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS: Upper tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: incidence and risk factors. *BJU International*; 94: 785–789 (2004)
 61. Tran W, Serio AM, Ray GV, Dalbagni G, Vickers AJ, Bochner BH, Herr H, Donat SM: Longitudinal risk of upper tract recurrence following radical cystectomy for urothelial cancer and the potential implications for long-term surveillance. *J Urol*; 179: 96-100 (2008)
 62. Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, Studer UE.: Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol*; 172: 937-942 (2004)
 63. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC Jr, Gust K, Hautmann RE: Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer- is there any benefit? *J Urol.*; 181: 1587-1593 (2009)
 64. Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, Gust K, Finter F, Hautmann RE: Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer: who is at risk? *J Urol.*; 182: 2632-2637 (2009)
 65. Wang P, Luo JD, Wu WF, Wang S, Cai SL, Shen BH, Shi SF, Wei KX, Zhang ZG, Chen ZD: Multiple factor analysis of metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after radical cystektomy. *Braz J Med Biol Res.*; 40:979-984 (2007)
 66. Zincke H, Garbeff PJ, Beahrs JR: Upper urinary tract transitional cell cancer after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol.*; 131: 50-52 (1984)

7 Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Professor Dr. med. B. Volkmer für die unkomplizierte und schnelle Vergabe des Promotionsthemas, die niemals versiegende Quelle an Daten und Informationen für diese Arbeit und die unermüdlichen Bemühungen mir diese (auch über die letztendlich nicht unerhebliche Entfernung) verständlich näher zu bringen.

Ich danke ich meinen Eltern, die mir mit allem was sie jemals taten meinen eigenen Weg ermöglicht haben.

Den größten Dank verdient meine Sabrina für die unendliche Motivation und den immerwährenden Beistand...auch dann, wenn ich selber nicht mehr daran geglaubt habe.

Danke!

8 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Version entfernt.