

Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

**Der Einfluss des Geschlechts bei der radikalen Zystektomie
aufgrund eines Harnblasenkarzinoms**

Elke Holz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. R. Paul
2. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 17.03.2008 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.06.2008 angenommen.

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anaesthesiologists
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BMI	Body Mass Index
BTU	Blasentumor
CT	Computertomographie
EK	Erythrozytenkonzentrat
IMSE	Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie
MRT	Magnetresonanztomographie
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin
PET	Positronenemissionstomographie
TNM	Tumor-, Lymphknoten- und Metastastensystem
TURB	Transurethrale Resektion der Blase
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	Weltgesundheitsorganisation
YAG	Yttrium-Aluminium-Garnat

1. Einleitung

1.1 Inzidenz und Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom ist der vierthäufigste Tumor beim Mann und der zehnthäufigste bei der Frau. Insgesamt macht das Harnblasenkarzinom 2% aller bösartigen Neubildungen aus (Liedl et al. 2003, S.43). Jedes Jahr erkranken etwa 26 000 Menschen in Deutschland an einer malignen Neubildung der Harnblase. Dabei sind Männer etwa zweieinhalb Mal so häufig betroffen wie Frauen. Die Inzidenz wird für Männer mit 47,3 neuen Fällen pro Jahr pro 100 000 Einwohner und für Frauen mit 17,1 neuen Fällen pro Jahr pro 100 000 Einwohner angegeben (Bertz et al. 2006, S.83).

Das Urothelkarzinom ist ein Tumor des höheren Lebensalters. Betrachtet man die Altersabhängigkeit, so steigt die Inzidenz von 0,2/100 000 bei den unter 20jährigen bis auf 200/100 000 bei den über 80jährigen Männern bzw. 60/100 000 bei den über 80jährigen Frauen (Rübben et Otto 2001, S.85). Das mittlere Erkrankungsalter für Männer liegt bei 70 Jahren, für Frauen bei 73 Jahren (Bertz et al. 2006, S.83). Mit der demographischen Entwicklung und dem wachsenden Anteil älterer Menschen in der Gesellschaft der hoch industrialisierten westlichen Länder muss angenommen werden, dass die Zahl der Patienten mit Urothelkarzinomen weiter zunehmen wird (Zöller et Ringert 2004, S.1204). Die Inzidenz ist in industrialisierten Ländern höher als in ländlichen Regionen (Huland et Friedrich 2006, S.202).

1.2 Ätiologie

Da das Urothelkarzinom ein Tumor des höheren Lebensalters ist, liegt der Schluss nahe, dass zumindest teilweise exogene Faktoren das Tumorgeschehen induzieren oder fördern können. Eine lange Latenzzeit von bis zu 40 Jahren zwischen Kanzerogenexposition und Tumormanifestation erschwert die Kanzerogenidentifikation (Boyko et al. 1985, S.803; Vineis et Magnani 1985, S. 599). Zigarettenrauch, chemische Kanzerogene und chronische Infektionen gelten als gesicherte Risikofaktoren.

Das relative Risiko für Raucher ist im Vergleich zu Nichtrauchern gesteigert (Kunze et al. 1992, S.1778; Cole 1971, S. 1335). Man nimmt an, dass etwa ein Drittel aller Urothelkarzinome auf Zigarettenkonsum zurückgeführt werden können (Wynder et al. 1977, S.1261). Das spezifische Kanzerogen im Zigarettenrauch konnte bisher nicht eindeutig identifiziert werden. Nitrosamine,

2-Naphthylamin und erhöhte Tryptophanabbauprodukte im Urin werden als Ursache diskutiert (Zöller et Ringert 2004, S.1204).

Als gesichert für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms gelten chemische Kanzerogene aus der Farbindustrie aus der Gruppe der aromatischen Amine, sowie die Medikamente Phenacetin, Cyclophosphamid und Chlornaphazin (Vineis et Pirastu 1997, S. 353).

Eine erhöhte Inzidenz vor allem des Plattenepithelkarzinoms liegt bei der Kombination von chronischen Harnwegsinfekten mit einer Blasenschleimhautirritation durch Blasensteine oder Dauerkatheterableitung vor. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms stellen die Bilharziose und die Balkanephropathie dar (Rübben et Otto 2001, S.91).

1.3 Pathologie

Tumoren der ableitenden Harnwege sind in 92% der Fälle in der Harnblase lokalisiert, 6% betreffen das Nierenbecken und 2% aller Neubildungen finden sich im Bereich der Harnleiter (Riede et al. 2001, S.854). Innerhalb der Blase befinden sich die Tumoren bevorzugt an der Seiten- und Hinterwand sowie im Trigonumbereich. Tumoren am Blasendach und der Vorderwand treten relativ selten auf und werden aufgrund ihrer Lokalisation bei der Endoskopie leicht übersehen. Ein multifokales Auftreten wird häufig beobachtet. Der Großteil der Blasentumoren ist papillär strukturiert. Solide wachsende oder exulzierende Tumoren stellen die Ausnahme dar (Jocham 2003, S.111).

Lymphknotenmetastasen treten am häufigsten in der Fossa obturatoria auf (74%), gefolgt von Lymphknotenfiliae im Bereich der Vasa iliaca externa (65%). Paravesikale Lymphknoten sind in 16% der Fälle betroffen (Smith et Whitmore 1981, S.592). Bei Befall des perivesikalen Fettgewebes ist eine hämatogene Fernmetastasierung meist in Leber, Lunge, Skelettsystem und Nebennieren in >60% zu beobachten (Zöller et Ringert 2004, S.1209; Jocham 2003, S.113).

Urothel- oder Transitionalzellkarzinome repräsentieren 80-90% aller Harnblasenkarzinome. Deutlich seltener finden sich in etwa 10% der Fälle Plattenepithelkarzinome und in 0,5-2% Adenokarzinome der Blase (Zöller et Ringert 2004, S.1209).

Das normale Blasenurothel ist ein Übergangsepithel mit drei bis sieben Zelllagen. Typisch sind die großen polygonalen Deckzellen, die sich den Intermediärzellen lumenwärts schirmartig auflagern. Epithelveränderungen treten in Form von z.B. Hyperplasie, Metaplasie, Dysplasie und Karzinom auf.

Eine Sonderform stellt das Carcinoma in situ dar, das einen niedrigen Differenzierungsgrad und einen Verlust der Epithelschichtung aufweist. Obwohl die Läsion auf die Blasenmukosa beschränkt ist und damit den oberflächlich wachsenden Tumoren zuzurechnen ist, handelt es sich um eine Tumormanifestation mit einem Progressionsrisiko von 80% und schlechter Prognose (Zöller et Ringert 2004, S.1210; Jocham 2003, S.119).

1.4 Pathologische Klassifikation

Die Stadieneinteilung der Blasentumoren wird gemäß den Richtlinien der Union International Contre le Cancer (UICC) vorgenommen. Die vorliegende 5. überarbeitete Version von 1997 bezieht sich sowohl auf die klinische Einteilung (TNM) als auch auf die postoperative pathologische Einteilung (pTNM). Das T-Stadium beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors und die Infiltrationstiefe. Von besonderer Bedeutung für die Therapieentscheidung ist die Unterscheidung in oberflächliche (Tis, Ta, T1) und invasiv wachsende Tumoren ($\geq T2$), die die Blasenmuskulatur infiltrieren (Jocham 2003, S.109). 70% der Urothelkarzinome liegen oberflächlich und sind meist niedriggradig und gut differenziert (Bichler et al. 2000, S.4).

Die meist hochdifferenzierten (G1) pTa-Tumoren sind auf die Blasenmukosa beschränkt. Die Fünfjahresüberlebensrate beträgt 95% mit einer Progressionsrate von 5%. Tumorrezidive sind jedoch mit 65-85% häufig.

Die Fünfjahresüberlebensrate der pT1-Tumoren, die das subepitheliale Bindegewebe infiltrieren, liegt bei 70%. In 60% treten Tumorrezidive auf. Die Tumorprogressionsrate beträgt bei pT1-Tumoren durchschnittlich 30% und erreicht bei G3-Tumoren 50% (Zöller et Ringert 2004, S.1210).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms (UICC 1997)

Tx	Angaben zur Infiltration können nicht gemacht werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: „flacher Tumor“, d.h. nicht exophytisch, nicht infiltrativ
Ta	Exophytisch, nicht infiltrativ
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 Fettgewebe
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch
T4	Invasion in Nachbarorgane
T4a	Prostata, Uterus, Vagina
T4b	Bauch- oder Beckenwand

Ab Stadium T1 wird das subepitheliale Bindegewebe infiltriert. Da hier bereits Lymphgefäße erreicht werden, ist das Auftreten von Lymphknotenmetastasen möglich, obwohl klinisch ein oberflächlicher Tumor vorliegt. Lymphknotenmetastasen werden im Stadium pT1 bei 5%, im Stadium pT2/pT3a bei ca. 30% und im Stadium pT3b bei >60% der Patienten beobachtet (Jocham 2003, S.113).

Tabelle 2: N-Status, regionäre Lymphknoten

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitären Lymphknoten ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
N2	Metastase in solitären Lymphknoten > 2 cm, aber ≤ 5 cm in größter Ausdehnung oder multiple Lymphknoten, keiner mehr als 5cm
N3	Metastasen in Lymphknoten > 5 cm in größter Ausdehnung

Fernmetastasen finden sich vor allem in Lunge, Leber und Knochen (Rübben et Otto 2001, S. 95). Das Auftreten von Fernmetastasen wird mit dem M-Status klassifiziert.

Tabelle 3: M-Status, Fernmetastasen

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation wird ein histopathologisches Grading gemäß den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vorgenommen. Der Differenzierungsgrad der Tumorzellen wird unter anderem anhand der Faktoren erhöhte Zellzahl, Veränderungen der Kerngestalt, Verlust der Differenzierung von basalen hin zu oberflächlichen Zellschichten, Häufung von Mitosefiguren und Riesenzellen in vier Stadien eingeteilt (Korman et al. 1997, S.257).

Tabelle 4: histopathologisches Grading

Gx	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
G0	Gut differenziert
G1	Mäßig differenziert
G2	Schlecht differenziert
G3	Undifferenziert

1.5 Klinische Symptomatik

Blutbeimengungen zum Urin in Form einer Makro- oder Mikrohämaturie treten bei 80% der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom auf. Bei 15% der Patienten mit einer Makrohämaturie und 2-22% der Patienten mit einer Mikrohämaturie wird ein Harnblasenkarzinom diagnostiziert (Simon et Gschwend 2006, S.179). Eine irritative Harnblasensymptomatik (Dysurie, Pollakisurie) kann mit dem Vorliegen eines Carcinoma in situ oder eines primär intramural wachsenden Blasentumors assoziiert sein (Zöller et Ringert 2004, S.1211). Flanken- und Abdominalschmerzen, Abnahme der Blasenkapazität, Stuhlnunregelmäßigkeiten, Lymphödem der unteren Extremitäten, Anämie, Gewichtsverlust und Knochenschmerzen, Husten, Veränderung der Leberenzyme stellen Spätsymptome der Erkrankung des Harnblasenkarzinoms dar (Jocham 2003, S.129).

1.6 Diagnostik

Bei oberflächlichen Tumoren steht in der Regel eine organerhaltende Therapie im Vordergrund. Bei fortgeschrittenen Tumoren ist für die Planung der Therapie die Beurteilung des organüberschreitenden Wachstums oder der metastatischen Ausbreitung erforderlich. Daher steht zunächst die Diagnostik des lokalen Tumorwachstums im Vordergrund. Abhängig von der

Ausbreitung des Tumors schließen sich entsprechende diagnostische Schritte zur Therapieentscheidung an (Liedl et al. 2003, S.47).

1.6.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Die Anamnese beinhaltet Fragen nach der klinischen Symptomatik wie Pollakisurie, Dysurie, Hämaturie und Schmerzen über der Blasenregion. Risikofaktoren wie Nikotin- oder Schmerzmittelabusus, chronische Infektionen des Harntrakts, Therapien mit Cyclophosphamid, sowie eine berufsbedingte Karzinogenexposition müssen abgeklärt werden. Des Weiteren ist das Auftreten eines früheren Blasentumors oder eines Zweittumors von Bedeutung (Rübben et Otto 2001, S.103).

Die klinische Untersuchung beinhaltet die Palpation des Nierenlagers, des Unterbauchs, der Harnblase und des äußeren Genitale und dient der Erfassung einer Hydronephrose, eines Unterbauchtumors oder einer Infiltration der Beckenorgane. Beim Mann werden Ampulla recti und Prostata rektal palpiert, bei der Frau wird eine bimanuelle Palpation des inneren Genitale durchgeführt (Bichler et al. 2000, S.5).

1.6.2 Symptomatik

Das Leitsymptom des Harnblasenkarzinoms ist in ca. 75% der Fälle die schmerzlose Makrohämaturie. In 30% stellen irritative Harnblasensymptome wie Dysurie, Pollakisurie und Urgesymptomatik das Erstsymptom dar, welche häufig auf ein Carcinoma in situ oder einen intramural wachsenden Tumor hinweisen. Die Abklärung einer zufällig entdeckten Mikrohämaturie führt in 20% der Fälle zur Diagnose. Grundsätzlich gilt, dass jede Hämaturie bis zum Beweis des Gegenteils als tumorverdächtig betrachtet werden muss.

Zeichen eines fortgeschrittenen Blasentumors sind Flankenschmerzen infolge Obstruktion der ableitenden Harnwege, Darmentleerungsstörungen durch Rektuminfiltration, Lymphödeme der unteren Extremitäten und Knochenschmerzen, Husten mit Auswurf und Veränderung der Leberenzyme bei hämatogener Metastasierung (Jocham 2003, S.129; Bichler et al. 2000, S.4).

1.6.3 Urin- und Laboruntersuchungen

Der Nativurin wird durch Mikroskopie des Sediments und mittels Urinteststreifen auf pathologische Bestandteile untersucht. Zur genauen Keim- und Resistenzbestimmung bei Verdacht auf eine Harnwegsinfektion sollte eine Urinkultur angelegt werden. Verschiedene Urintestverfahren (z.B. BTA, Stat, BTA Trak, NMP2, MUC7) konnten nicht die notwendige Sensitivität und Spezifität für eine Routinediagnostik nachweisen.

Zur Überprüfung der Nierenfunktion wird das Serumkreatinin bestimmt. Zur Vorbereitung einer transurethralen Resektion muss ein Blutbild mit Gerinnungsprofil durchgeführt werden (Jocham 2003, S.129; Bichler et al. 2000, S.5).

1.6.4 Zystoskopie

Die Zystoskopie stellt den Referenzstandard in der Diagnostik und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms dar. Die Untersuchung kann entweder mit einem starren Endoskop, das den Vorteil der effektiveren Blasenspülung bei Hämaturie und Blutkoageln bietet, oder einem flexiblen Endoskop, welches eine bessere Darstellbarkeit des Harnblasenhalses gewährleistet, erfolgen. Blasenboden, Blasenseitenwände, Blasen hinterwand und Blasendach, sowie beim Mann prostatistische Harnröhre müssen systematisch inspiziert werden, um alle vorhandenen Tumoren zu erfassen.

Zur Verbesserung der endoskopischen Diagnostik der Harnblase wurde in den letzten Jahren die 5-Aminolävulinsäure-induzierte Fluoreszenzzystoskopie als ein hochsensitives Verfahren zur Detektion flacher urothelialer Läsionen, die unter Weißlichtbedingungen schlecht oder überhaupt nicht sichtbar sind, zunehmend eingesetzt (Simon et Gschwend 2006, S.180; Zöller et Ringert 2004, S.1212; Bichler et al. 2000, S. 14).

1.6.5 Urinzytologie

Da das Bild des Harnblasenkarzinoms insbesondere des Carcinoma in situ nicht immer eindeutig ist, sollte die Zystoskopie durch eine Urinzytologie ergänzt werden. In der Blasenspülflüssigkeit werden Zellen aufgrund ihrer Zell- und Zellkernveränderungen beurteilt. Bei schlecht differenzierten Ta, T1 oder Tis wird eine Sensitivität von bis zu 90% erzielt, bei besser differenzierten Tumoren liegt die Sensitivität deutlich darunter. Der besondere

Stellenwert der Spülzytologie liegt in der Erkennung einer zusätzlichen schweren Epitheldysplasie oder eines Carcinoma in situ bei vorhandenem hochdifferenzierten Tumor (Simon et Gschwend 2006, S.180; Zöller et Ringert 2004, S.1212).

1.6.6 Bildgebende Diagnostik

Zur Abklärung einer Hämaturie ermöglicht die Sonographie die Beurteilung des Nierenparenchyms in Bezug auf solide Raumforderungen oder Zysten. Zur Diagnosestellung des Harnblasenkarzinoms spielt die Sonographie eine untergeordnete Rolle. Sie dient dem Ausschluss von Harnstauungsniere, die auf ein fortgeschrittenes Tumorgeschehen hinweisen (Zöller et Ringert 2004, S.1213; Jocham 2003, S.133).

Ein Ausscheidungsurogramm gibt Auskunft über Funktion und Morphologie der harnableitenden Wege und stellt eine obligate Untersuchung zum Ausschluss einer panurothelialen Erkrankung dar. Harnblasenkarzinome sind in 3% mit Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes vergesellschaftet (Zöller et Ringert 2004, S.1213).

Das Computertomogramm (CT) kann mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität (80%) die Tumordinvasion in andere Organe ($\geq T3$) diagnostizieren. Ein korrektes Tumorstaging ist jedoch nicht möglich. Lymphknoten können ab einer Größe von 1cm als potentiell metastasenverdächtig klassifiziert werden. Es ist in 30% der Fälle mit falsch-negativen Ergebnissen zu rechnen.

Die Ergebnisse der Kernspintomographie (MRT) sind in der Staginguntersuchung dem CT nicht überlegen. Auch die Positronenemissionstomographie (PET) hat zu keiner diagnostischen Verbesserung geführt. Zum Ausschluss pulmonaler Metastasen eignet sich die Röntgenthoraxaufnahme. Bei Verdacht auf Knochenmetastasen kommt die Ganzkörperszintigraphie zum Einsatz (Zöller et Ringert 2004, S.1214; Jocham 2003, S.133; Bichler et al. 2000, S.6).

1.7 Therapie

Die Therapieentscheidung des Harnblasenkarzinoms ist individuell zu treffen. Sie orientiert sich an Ausdehnung und Differenzierung des Tumors, an Vorgeschichte, Nachweis einer lokalen Progression, lokaler Begrenztheit des Tumors und Vorhandensein von Metastasen, Rezidivrate

und -intervalle, uni- oder multifokalem Wachstum, Alter und Allgemeinzustand des Patienten und seiner Kooperation. Die unterschiedlichen Verfahren werden als Monotherapie oder kombiniert eingesetzt (Jocham 2003, S.136).

1.7.1 Transurethrale Tumorresektion der Blase (TURB)

Zunächst wird jeder Blasentumor im Rahmen einer transurethralen Resektion histologisch untersucht. Die Tatsache, dass der Tumorgrund häufig ungünstiger differenziert ist als der exophytische Anteil, und in der Umgebung des Tumors nicht selten Carcinoma-in-situ-Herde oder Dysplasien zu finden sind, macht eine fraktionierte Gewebegewinnung zur Erfassung der Infiltrationstiefe und des Gradings erforderlich (Jocham 2003, S. 133).

Bei gut differenzierten, die Lamina propria nicht infiltrierenden Tumoren stellt dieser Eingriff gleichzeitig eine therapeutische Intervention dar. Eine Nachresektion nach ein bis sechs Wochen muss bei T1-Tumoren erfolgen. Ta-Tumoren werden fakultativ nachreseziert. Zusätzlich wird bei Patienten mit positiver Zytologie ohne sichtbaren Tumornachweis, bei Carcinom-in-situ-Tumoren, und bei T1/G3-Tumoren eine Quadrantenbiopsie mit einer standardisierten Gewebegewinnung aus den verschiedenen Blasenabschnitten durchgeführt (Jocham 2003, S.135). Bei schlecht differenzierten, die Lamina propria infiltrierenden Tumoren ist eine alleinige TURB nicht ausreichend. Es sind zusätzliche Therapiemaßnahmen erforderlich (Simon et Gschwend 2006, S.183; Rübber et Otto 2001, S.109).

1.7.2 Intravesikale Chemo- und Immuntherapie

Die Bedeutung der intravesikalen Therapie liegt in der Vermeidung eines Tumorrezidivs und der Tumorprogression. Gegenwärtig werden die Zytostatika Mitomycin C, Doxorubicin, Thiotepa, Ethoglucid und Epirubicin, sowie der Immunmodulator Bacillus Calmette-Guérin (BCG) eingesetzt. Bei Tumoren mit niedrigem Progressionsrisiko sind die Chemo- und Immuntherapie als gleichwertig anzusehen. Bei hohem Progressionsrisiko (G3-Tumoren, Rezidivtumoren) wird die intravesikale Behandlung mit BCG vorgezogen (Andreesen et al. 2006, S. 262; Jocham 2003, S.138).

Für das Carcinoma in situ und alle oberflächlichen G3-Tumoren hat sich die Kombination einer transurethralen Resektion mit einer topischen Instillationstherapie mit BCG zur

Rezidivprophylaxe etabliert. Es werden Vollremissionen von bis zu 80% über 4-5 Jahre erreicht (Jocham 2003, S.141; Bichler et al. 2000, S.11). Die Nebenwirkungsrate ist jedoch höher als bei der topischen Therapie mit Chemotherapeutika. Am häufigsten sind Dysurie, grippeähnliche Symptome, Hämaturie, Fieber und Übelkeit zu beobachten (Zöller et Ringert 2004, S.1220).

1.7.3 Thermische Lasertherapie

Zur thermischen Zerstörung von Tumorgeweben werden derzeit in Ergänzung zur TURB der Neodym-YAG-Laser und der Holmium-YAG-Laser angewandt. Es ist eine relevante Reduzierung der Lokalrezidivrate gegenüber einer alleinigen einmaligen TURB zu verzeichnen. Bei der Hälfte der Patienten mit invasivem Blasen tumor und Kontraindikation zur radikalen Zystektomie kann mit der Laserbehandlung eine lokale Beherrschung des Tumorgeschehens erreicht werden (Jocham 2003, S.137).

1.7.4 Photodynamische Therapie

Zur photodynamischen Therapie wird parenteral ein lichtempfindlicher Farbstoff injiziert, der sich idealerweise nur im rasch proliferierenden Tumorgewebe anreichert. Durch intravesikale Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge entsteht reaktionsstarker Singuletsauerstoff, der zu einer lokalen Gewebedestruktion führt.

Beim diffus verteilten Carcinoma in situ werden Ansprechraten bei 80-100% der Patienten beobachtet. Aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen in Form von irritativen Blasensymptomen ist ein breiter klinischer Einsatz dieses Verfahrens noch nicht möglich (Zöller et Ringert 2004, S.1219).

1.7.5 Radikale Zystektomie

Die radikale Zystektomie stellt das Vorgehen der Wahl beim muskelinvasiven, organbegrenzten Urothelkarzinom dar. Zunächst wird zur exakten Bestimmung des lokalen Lymphknotenstatus eine pelvine Lymphadenektomie im Bereich der Fossa obturatoria und der externen und internen Iliakalgefäße beidseits mit Schnellschnittuntersuchung durchgeführt.

Beim Mann schließt die radikale Zystektomie die Entfernung der Prostata und der Samenblasen ein. Bei positivem Harnröhrenabsetzungsrand oder multifokalem Carcinoma in situ muss eine Urethrektomie vorgenommen werden. Ein potenzieller Eingriff unter Schonung der neurovaskulären Bündel ist möglich. Jedoch bestehen Bedenken ob dadurch die notwendige Radikalität gewährleistet werden kann, da durch die Präparationstechnik perivesikales Bindegewebe mit darin enthaltenen Lymphknoten zurückgelassen wird (Zöller et Ringert 2004, S.1215; Jocham 2003, S.150; Rübber et Otto 2001, S.132). Eine erhöhte lokale Rezidivrate nach einem nervenschonenden Eingriff eines organbegrenzten Harnblasenkarzinoms wurde nicht festgestellt (Brendler et al. 1996, S.493).

Bei der radikalen Zystektomie der Frau wird eine vordere Exenteration unter Entfernung der Blase und der Urethra sowie der vorderen Scheidenmanschette und des Uterus vorgenommen. Ovarien und Tuben werden bei jüngeren Patientinnen belassen, bei Patientinnen in der Postmenopause entfernt (Zöller et Ringert 2004, S.1215; Jocham 2003, S.150; Rübber et Otto 2001, S.132). Bei ausreichendem Sicherheitsabstand des Tumors von Blasenhalshals und Urethra kann ein orthotoper Blasenersatz mit Erhalt der Harnröhre und dem externen Sphinkter angestrebt werden (de Petriconi et al. 1996, S. 284).

Durch Verbesserung der operativen, intensivmedizinischen und anästhesiologischen Techniken konnte die operationsbedingte Mortalitätsrate dieses großen tumorchirurgischen Eingriffs auf ca. 2% gesenkt werden. Die perioperative Komplikationsrate liegt bei ca. 20-30% (Frazier et al. 1993, S.3994; Skinner et al. 1980, S.640).

1.7.6 Harnblasenteilresektion

Die Blasenteilresektion kann für eine kleine hochselektierte Patientengruppe eine Therapiealternative darstellen, bei der Blasen- und Sexualfunktion beim Mann erhalten bleiben. Sie wird bei Divertikeltumoren, beim Urachuskarzinom, bei umschriebenen Tumoren im Bereich des Ostiums mit Stauung des oberen Harnwegs, sowie bei oberflächlichen Tumoren, bei denen eine transurethrale Resektion aus technischen Gründen nicht möglich ist, durchgeführt. Ausgeschlossen ist dieser Eingriff bei Beteiligung des Blasenhalshalses und multifokalem Tumorgeschehen. Das Hauptproblem stellt die hohe Lokalrezidivrate von 40-80% und das Auftreten von Impfmastasen dar (Zöller et Ringert 2004, S.1218; Jocham 2003, S.149).

1.7.7 Radiotherapie

Die alleinige Strahlentherapie wird derzeit vor allem bei Patienten in höherem Alter (>80 Jahre) oder mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand durchgeführt. Sie stellt bei fehlender Indikation zu einer radikalen Zystektomie eine Therapiealternative dar. Die Fünfjahresüberlebensraten nach alleiniger Strahlentherapie liegen jedoch deutlich unter den Ergebnissen nach radikaler Zystektomie bei vergleichbaren Tumorstadien. Die alleinige Strahlentherapie erzielt umso bessere Ergebnisse, je vollständiger die vorherige Entfernung des Tumors durch eine transurethrale Resektion erfolgt ist (Zöller et Ringert 2004, S.1219; Rübben et Otto 2001, S.137). Der wesentliche Vorteil der Strahlentherapie ist der Organerhalt. Nachteilige Folgen sind rezidivierende Zystitiden, Schrumpfblassen und Kolitiden. Eine prä- oder postoperative Strahlentherapie hat keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate und stellt kein Standardverfahren dar (Bichler et al. 2000, S.15).

1.7.8 Chemotherapie

Die systemische Chemotherapie kommt bei muskelinvasiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren zum Einsatz und wird je nach klinischer Situation neoadjuvant, adjuvant oder palliativ eingesetzt.

Als wirksamste Einzelsubstanzen erreichen Cisplatin und Methotrexat Remissionsraten von ca. 25-35% mit einem Anteil an kompletten Remissionen von ca. 5%. Zu den neueren Zytostatika zählen Gemcitabine und Paclitaxel mit Ansprechraten von 30 bzw. 40% (Bokemeyer et al. 1998, S.156; Miller et Torti 1992, S.100). Mit der Polychemotherapie nach dem MVAC-Schema (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin) konnten Ansprechraten von 45-72% bei kompletter Remission von 36% erreicht werden (Jocham 2003, S.157). Eine große Studie verglich das MVAC-Schema mit der Kombination aus Cisplatin und Gemcitabine und zeigte identische Ansprechraten und Überlebenszeiten, bei einer höheren Rate an nichthämatologischer Toxizität, toxizitätsbedingten Therapieabbrüchen und einer tendenziell schlechteren Lebensqualität für MVAC. In der klinischen Praxis hat sich die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabine über vier bis sechs Zyklen quasi als Standard etabliert (Andreesen et al. 2006, S.264).

Bis zu 50% der Patienten erleiden in den ersten zwei Jahren nach radikaler Zystektomie Rezidive, wobei Fernmetastasen gegenüber Lokalrezidiven deutlich häufiger auftreten. Die

Vermutung liegt nahe, dass bei einem Großteil der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Operation Fernmetastasen bestanden haben, die der konventionellen Diagnostik verborgen geblieben sind. Daher sollte ein möglichst frühzeitiger Einsatz einer systemischen Chemotherapie erfolgen (Liedl et al. 2003, S.64).

Eine 2005 veröffentlichte Metaanalyse zur neoadjuvanten Chemotherapie wies einen Fünfjahresüberlebensvorteil von 5% bei einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie vor definitiver Zystektomie oder Strahlentherapie gegenüber einer alleinigen lokalen Therapie nach (45% versus 50%) (Andreesen et al. 2006, S.264).

Eine adjuvante Chemotherapie wird nach radikaler Zystektomie bei positivem Lymphknotenbefund oder bei Verdacht auf einen verbliebenen Resttumor eingesetzt. Eine 2005 publizierte Metaanalyse zur adjuvanten Chemotherapie konnte einen Fünfjahresüberlebensvorteil von 8-9% bei einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie nach definitiver Zystektomie gegenüber alleiniger lokaler Therapie zeigen (43% versus 51%). Insbesondere bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall sollte eine adjuvante Chemotherapie eingesetzt werden, da eine progressionsfreie Fünfjahresüberlebensrate von über 40% gezeigt werden konnte (Andreesen et al. 2006, S.264; Jocham 2003, S.159).

Die palliative Chemotherapie mit dem Standardschema MVAC beim metastasierten Harnblasenkarzinom führt zu einer Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von sechs auf zwölf Monate, ist aber mit einer relativ hohen Toxizität verbunden. Die Kombination aus Gemcitabine und Cisplatin liefert vergleichbare onkologische Daten bei verbesserter Verträglichkeit (Bichler et al. 2000, S.19).

1.7.9 Radiochemotherapie

Ein multimodaler Therapieansatz aus transurethraler Resektion, Strahlentherapie und systemischer Chemotherapie zeigt gegenüber der radikalen Zystektomie vergleichbare Überlebensraten (Simon et Gschwend 2006, S.192). Ein wesentlicher Prognosefaktor stellt hier die Resttumormasse nach transurethraler Resektion dar (Bichler et al. 2000, S.14).

Diese Therapieform sollte jedoch Patienten vorbehalten bleiben, die aufgrund des Alters oder schwerwiegender Komorbiditäten nicht für eine Zystektomie in Frage kommen (Jocham 2003, S.156).

1.8 Harnableitung

Nach radikaler Zystektomie ist eine Harnableitung zur Umgehung der entfernten Harnblase erforderlich. Die Wahl eines bestimmten Verfahrens richtet sich nach Tumorprogress, Alter, Bedürfnissen und Compliance des Patienten. Grundsätzlich wird zwischen einer nassen und einer kontinenten Harnableitung unterschieden.

Bei einem nicht kontinenten Verfahren wird der Urin nach außen in ein externes Reservoir abgeleitet. Folgende operative Techniken stehen hierfür zur Verfügung:

- Perkutane Nephrostomie
- Ureterokutaneostomie
- Ileumconduit
- Kolonconduit

Um eine kontinente Harnableitung zu erreichen, wird die Reservoirfunktion der Blase nachgebildet. Das Reservoir kann an die erhaltene Urethra anastomosiert oder mit einem kontinenten Stoma ausgestattet werden. Eine weitere Möglichkeit stellt die Implantation der Ureteren in das augmentierte Sigma dar. Zur kontinenten Harnableitung zählen folgende Verfahren:

- Orthotoper Blasenersatz (Darmersatzblase, Ileumneoblase, Ileale Ersatzblase nach Studer, W-Blase)
- Darpouch mit kontinentem Stoma (Kock-, W-, Indiana-Pouch, Mainz-Pouch I)
- Ureterosigmoideostomie
- Rektumblase, Mainz-Pouch II

(Jocham 2003, S.385; Hautmann et Kleinschmidt 2001, S.89; Bichler et al. 2000, S.14)

1.8.1 Ileumconduit

Das Ileumconduit galt lange Zeit als Goldstandard der supravvesikalen Harnableitung. Aus dem terminalen Ileum wird ein ca. 10-15cm langes Dünndarmsegment aus der Kontinuität ausgeschaltet, in das die Ureteren am proximalen Ende eingeleitet werden. Das distale Ende wird als Ileostoma im rechten Unterbauch implantiert und mit einem Auffangbeutel versorgt (Hautmann et Kleinschmidt 2001, S.593).

Indiziert ist ein Ileumconduit bei älteren, unkooperativen Patienten, bei gleichzeitiger Urethrektomie, nach vorderer Exenteration bei der Frau und bei lokal weit fortgeschrittenen oder inoperablen Urothelkarzinomen mit Harnstauungsniere und vorbestehender oder geplanter Bestrahlung des kleinen Beckens.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie eine Vorbestrahlung des Dünndarms gelten als Kontraindikation. (Simon et Gschwend 2006, S.197; Jocham 2003, S.399).

Das Ileumconduit zeichnet sich durch kurze Operationszeiten und eine geringe Komplikationsrate aus. Am häufigsten werden ein mechanischer oder paralytischer Ileus, Fistelbildung, Anastomosenleckage, Wundinfektion und -dehiszenz und eine Pyelonephritis beobachtet (Simon et Gschwend 2006, S.197; Bichler et al. 2000, S.14).

1.8.2 Orthotoper Blasenersatz

Bei Fehlen von Kontraindikationen wird das Verfahren des orthotoper Blasenersatzes gegenwärtig favorisiert. Die Darmersatzblase mit Anschluss an die Urethra stellt eine komfortable Lösung der Harnableitung dar, indem sie der natürlichen Speicher- und Entleerungsform am nächsten kommt. Die Neoblase liegt orthotop im kleinen Becken und wird über Bauchpresse entleert. Der intakte Sphinkter urethrae externus gewährleistet die Kontinenz. Seit sich in den 90er Jahren gezeigt hat, dass bei tumorfreiem Blasenhalss kein Tumorrezidiv in der Harnröhre auftritt, wird die Darmersatzblase auch bei Frauen angewendet (Jocham 2003, S. 401). Es stehen verschiedene Verfahren zur Rekonstruktion einer Neoblase zur Verfügung. Bevorzugt wird ein Blasenersatz aus Ileum, da gegenüber der Verwendung von Dickdarmsegmenten geringere Komplikations- und Inkontinenzraten nachgewiesen wurden.

Darmersatzblasen aus Ileum:

- Ileumneoblase
- Kock-Pouch
- T-Pouch
- Ileale Ersatzblase nach Studer
- W-Blase

Darmersatzblasen aus Kolon:

- Mainz-Pouch I
- Ileokolische Neoblase,

- Kolon-Neoblase

Als Kontraindikation für einen orthotopen Blasenersatz gilt der Tumorbefall der Harnröhre, entzündliche Darmerkrankungen, vorausgegangene größere Dünndarmresektionen und eine deutlich reduzierte Nierenfunktion (Kreatinin >200mmol/l). Ebenfalls wird eine ausreichende Compliance des Patienten im Umgang mit der Neoblase gefordert, um Komplikationen in Form von Stoffwechselstörungen rechtzeitig zu erkennen.

Die Kontinenzrate der Darmersatzblasen aus Ileum beträgt tagsüber ca. 90%, die nächtliche Kontinenzrate liegt bei 60-90%. Durch die große Resorptionsfläche besteht die Gefahr einer Azidose durch Aufnahme von Protonen und Chlorid-Ionen aus dem Urin. Eine milde Azidose mit Notwendigkeit einer alkalisierenden Therapie tritt bei 30-50% der Patienten auf. Größere Dünndarmresektionen können zu Störungen der Gallensäurerückresorption und einem Vitamin-B12-Mangel führen, welcher aber aufgrund der langen Speicherzeit des Vitamin-B12 erst nach ca. drei bis fünf Jahren erkennbar wird. Schleimtamponaden durch gesteigerte Schleimproduktion stellen kein großes Problem dar, da sie leicht durch eine Spülung zu beseitigen sind (Hautmann et Kleinschmidt 2001, S.623).

1.8.3 Darmpouche mit kontinentem Stoma

Die Ersatzbase mit kontinentem Stoma hat heute durch die Alternative des orthotopen Blasenersatzes an Bedeutung verloren. Das Prinzip des Pouch-Systems ist die Anlage eines großvolumigen Niederdruckreservoirs, das über ein kontinentes Stoma durch Einmalkatheterismus entleert wird. Der kritische Punkt dieser Operationstechnik ist die Konstruktion des Kontinenzmechanismus, da bereits eine geringe Leckage ein inkontinentes Stoma mit allen Konsequenzen der Stomaversorgung zur Folge hat. Als Indikation gilt bei der Frau das Fehlen eines suffizienten Sphinkters, beim Mann die Urethrektomie.

Die Schwierigkeit der Stomakonstruktion zieht beträchtliche Revisionsraten von deutlich über 20% nach sich. Stomastenosen, Stenosen an der ureterointestinalen Anastomose, Steinbildung im Pouch und Diarrhöen bei Resektion der Bauhinklappe stellen weitere Komplikationen dar (Simon et Gschwend 2006, S.198; Hautmann et Kleinschmidt 2001, S.615).

2. Patienten und Methoden

2.1 Ziel der Arbeit

Das Harnblasenkarzinom stellt eine Tumorentität mit bezeichnenden geschlechtsspezifischen Merkmalen dar, die in dieser Studie eingehend untersucht werden sollen. Zu diesem Zweck wurden zwei Vergleichskollektive bestehend aus den männlichen und den weiblichen Patienten dieser Studie einander gegenübergestellt. Sämtliche prä-, intra- und postoperativ erhobenen Patientendaten wurden evaluiert. Die Analyse der verschiedenen Merkmale beinhaltet epidemiologische, klinische, operationstechnische, onkologische und prognostische Aspekte.

2.2 Datenmaterial und Patientengut

Für die vorliegende Arbeit wurden die Patientendaten der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München verwendet. Ausgewertet wurden die Daten eines Patientenkollektivs von 127 Frauen und 325 Männern, die sich im Zeitraum von 1986 bis 2004 wegen eines primären Harnblasentumors einer radikalen Zystektomie unterzogen. Anschließend wurden die Patienten von niedergelassenen Urologen oder der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar betreut. Patienten, die einen sekundär in die Harnblase eingebrochen Tumor aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Daten der Studie stammen aus den präoperativen Untersuchungsbefunden, den Operationsprotokollen, den pathologischen Befunden und den Krankenakten. Postoperativ wurden die Patienten per Fragebogen hinsichtlich des Tumorprogresses, der postoperativen Kontinenz, des Umgangs mit der jeweiligen Harnableitung und ihrer Zufriedenheit befragt. Bei einigen der untersuchten Parameter standen nicht die Daten aller Patienten zu Verfügung. Die Tests wurden dementsprechend auf Anwendbarkeit bei geringerer Fallzahl geprüft.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mit dem Programm SPSS 13.0 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München. Alle Daten wurden vor der Berechnung auf Vollständigkeit, Plausibilität und systematische Fehler überprüft. Das Patientenkollektiv wurde in männliche und weibliche Patienten unterteilt, die einander gegenübergestellt wurden. Die deskriptive Statistik beschreibt das Patientenkollektiv mit den statistischen Kenngrößen Häufigkeitsauszählungen, Mittelwert, Median, Minimal- und Maximalwert. Die induktive Statistik vergleicht die männlichen mit den weiblichen Patienten bezüglich verschiedener Merkmale unter Verwendung von statistischen Tests, die im Folgenden aufgeführt werden. Alle Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ kann von einem signifikanten, bei $p < 0,01$ von einem hoch signifikanten Unterschied ausgegangen werden.

2.3.1 Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test dient dazu, die Häufigkeit eines Merkmals in zwei statistisch unabhängigen Gruppen zu vergleichen und zugleich die Frage nach der Signifikanz des Tests zu beantworten. Es werden kategoriale Variablen miteinander verglichen und auf Unabhängigkeit überprüft. Unabhängigkeit bedeutet, dass das männliche oder weibliche Geschlecht keinen Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter hat. Errechnet sich ein p-Wert von $< 0,05$, kann von einem signifikanten Unterschied der beiden Variablen ausgegangen werden.

2.3.2 Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test ist ein Rangsummentest zum nichtparametrischen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben. Es werden nicht die Messwerte selbst, sondern deren Rangplätze verarbeitet. Der Test vergleicht die männlichen und weiblichen Patienten und dient der Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung beider Verteilungen. Der Mann-Whitney-U-Test wird ab einem ordinalen Skalenniveau angewandt.

2.3.3 Kaplan-Meier-Überlebensraten und Log-Rank-Test

Die Kaplan-Meier-Methode ist ein spezielles Schätzverfahren, das die Berechnung von Überlebenswahrscheinlichkeiten ermöglicht. Mit Hilfe dieser Methode kann die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Versuchsobjekt ein bestimmtes Ereignis innerhalb eines Zeitintervalls eintritt, geschätzt werden.

Es wird die kumulative Wahrscheinlichkeit in den Progress zu geraten dargestellt. Die Abszisse trägt die Bezeichnung „Eventzeit in Monaten“ und stellt den Zeitraum zwischen Operationsdatum und Eintritt eines Ereignisses dar. Dieses Ereignis kann entweder „zensiert“ sein, d.h. der Patient ist zu diesem Zeitpunkt „progressfrei“, oder einen „Event“ darstellen, was bedeutet, dass der Patient in den Progress kam. Auf der Ordinate ist die Progressrate aufgetragen, die den Anteil der sich zu diesem Zeitpunkt im Progress befindlichen Patienten in Prozent angibt.

Mit Hilfe des Log-Rank-Tests können die gewonnenen Werte für beide Geschlechter verglichen werden. Zeigen die Ergebnisse einen p-Wert $<0,05$, so wird von einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichskollektiven ausgegangen.

3. Ergebnisteil

3.1 Präoperativ erfasste Daten

3.1.1 Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Das beobachtete Kollektiv umfasst 452 Patienten, die aufgrund eines Harnblasentumors zystektomiert wurden. Das durchschnittliche Alter der an der Studie beteiligten männlichen Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Blasentumors 64,4 Jahre mit einem Median von 66,0 Jahren. Das Alter der weiblichen Patienten lag mit einem Mittelwert von 68,9 Jahren und einem Median von 72,0 Jahren deutlich darüber.

Für die Altersverteilung in beiden Gruppen errechnet sich ein hochsignifikanter Unterschied mit einem p-Wert unter 0,01. Die Diagnose eines Blasentumors wurde bei den Männern im Durchschnitt bereits 4,5 Jahre früher gestellt als bei den Frauen.

Tabelle 5: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Jahren

		Diagnosealter					
		Anzahl	Prozent	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	Frau	127	28,1%	68,9	72,0	30,0	82,0
	Mann	325	71,9%	64,4	66,0	26,0	85,0
	Gesamt	452	100,0%	65,6	67,5	26,0	85,0

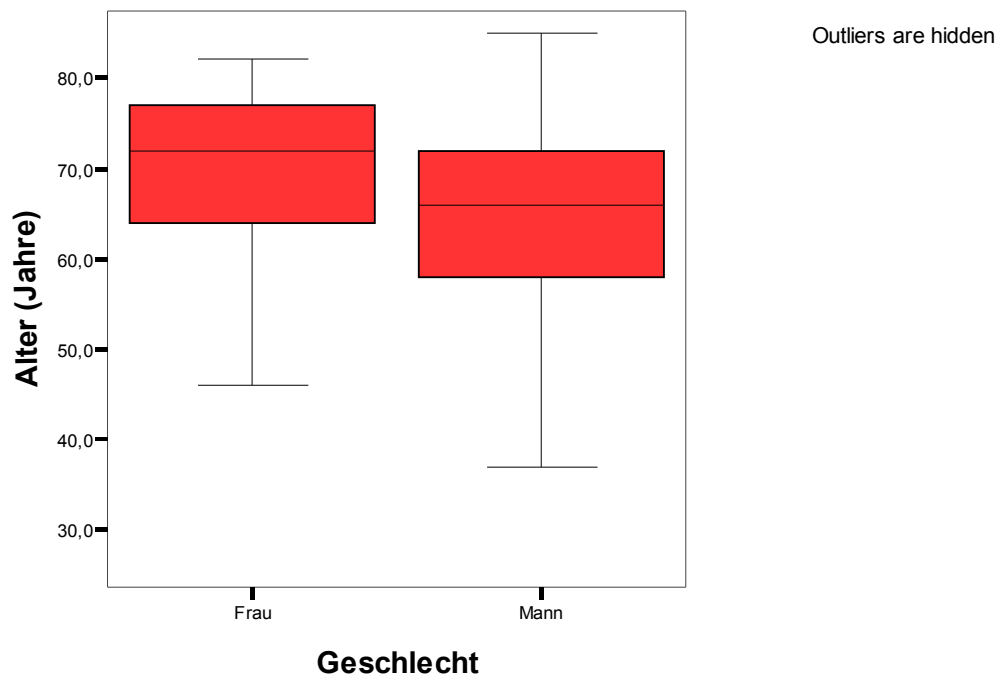


Abb. 1: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Jahren

3.1.2 Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Zystektomie

Zum Zeitpunkt der Zystektomie lag das Alter der Männer im Mittel bei 65,6 Jahren und somit 1,2 Jahre höher als bei der Diagnosestellung des Blasen Tumors. Die Frauen wurden schon ein halbes Jahr nach Diagnosestellung mit durchschnittlich 69,4 zystektomiert.

Es besteht ein hochsignifikanter Unterschied mit einem p-Wert von unter 0,01. Zum Zeitpunkt der Zystektomie waren die weiblichen Patienten 3,8 Jahre älter als die männlichen.

Tabelle 6: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Zystektomie in Jahren

		Zystektomiealter				
		Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	Frau	127	69,4	71,0	31,0	86,0
	Mann	325	65,6	67,0	27,0	87,0
	Gesamt	452	66,6	68,0	27,0	87,0

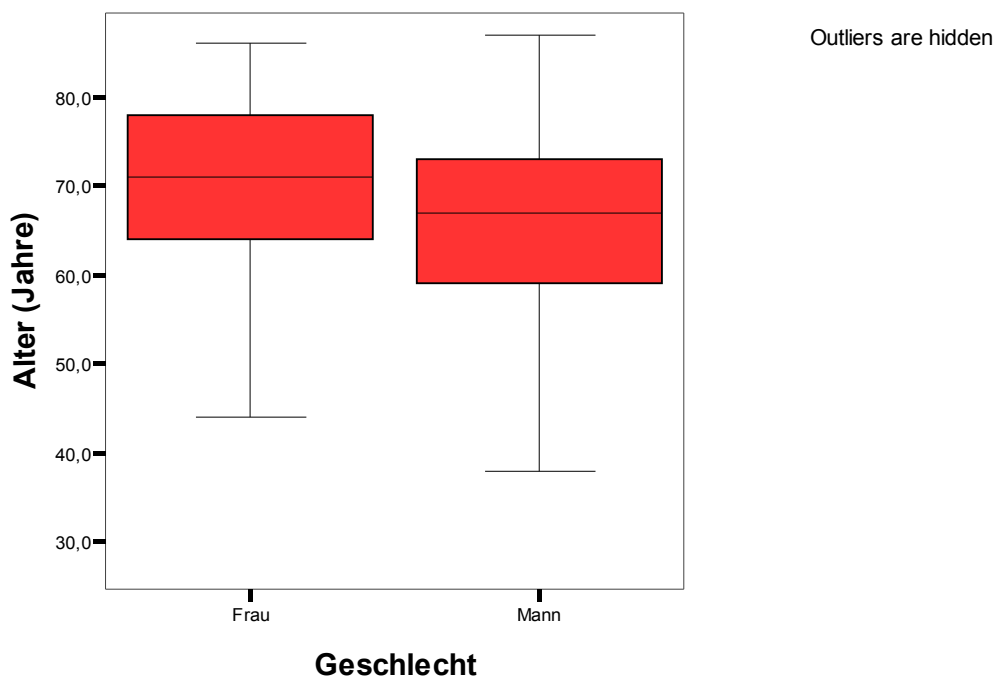


Abb. 2: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Zystektomie in Jahren

3.1.3 Body Mass Index (BMI)

Der Body Mass Index (BMI) beschreibt das Verhältnis von Gewicht zu Körpergröße und berechnet sich aus der Formel Masse (kg)/ Körpergröße zum Quadrat (m^2). Entsprechend der WHO-Klassifikation waren die Frauen mit einem BMI von durchschnittlich $23,9\text{kg}/m^2$ normalgewichtig. Der BMI der Männer von $25,7\text{kg}/m^2$ wurde bereits als Präadipositas klassifiziert.

Die Verteilung zeigt einen hochsignifikanten Unterschied mit einem p-Wert von unter 0,01. Das bedeutet, dass die Männer des Kollektivs signifikant übergewichtiger waren als die Frauen.

Tabelle 7: Body Mass Index (kg/m^2)

		BMI				
		Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	Frau	127	23,9	23,7	16,1	34,8
	Mann	325	25,7	25,5	14,0	38,3
	Gesamt	452	25,2	25,0	14,0	38,3

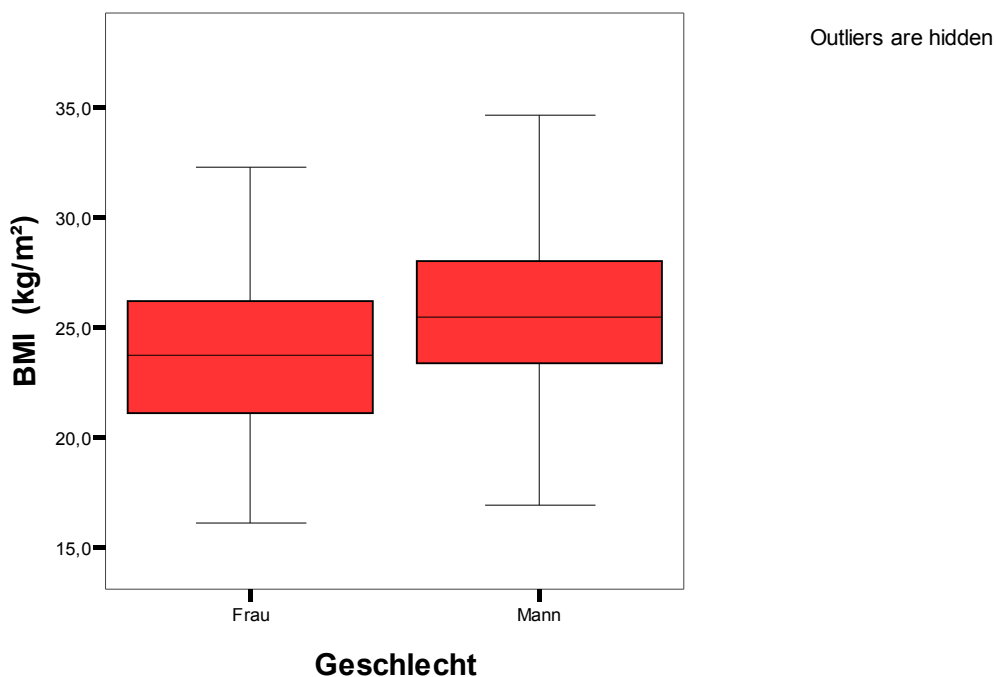
Abb. 3: Body Mass Index (kg/m²)

Tabelle 8: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO 2007)

Classification	BMI (kg/m ²)	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
Underweight	<18.50	<18.50
Severe thinness	<16.00	<16.00
Moderate thinness	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Mild thinness	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal range	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Overweight	≥25.00	≥25.00
Pre-obese	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obese	≥30.00	≥30.00
Obese class I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obese class III	≥40.00	≥40.00

3.1.4 Zigarettenkonsum

Die Patientinnen der Studie waren zu 65,9% hauptsächlich Nichtraucher gegenüber 51,6% der männlichen Patienten. Sowohl unter den aktiven, als auch unter den ehemaligen Rauchern waren die männlichen Patienten wesentlich stärker repräsentiert. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen. Der p-Wert liegt bei 0,019. Die Männer waren dem Risikofaktor Zigarettenrauchen stärker exponiert.

Tabelle 9: Zigarettenkonsum

		Zigarettenkonsum					
		Nichtraucher		ehemaliger Raucher		aktiver Raucher	
		N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	81	65,9%	10	8,1%	32	26,0%
	Mann	162	51,6%	47	15,0%	105	33,4%
	Gesamt	243	55,6%	57	13,0%	137	31,4%

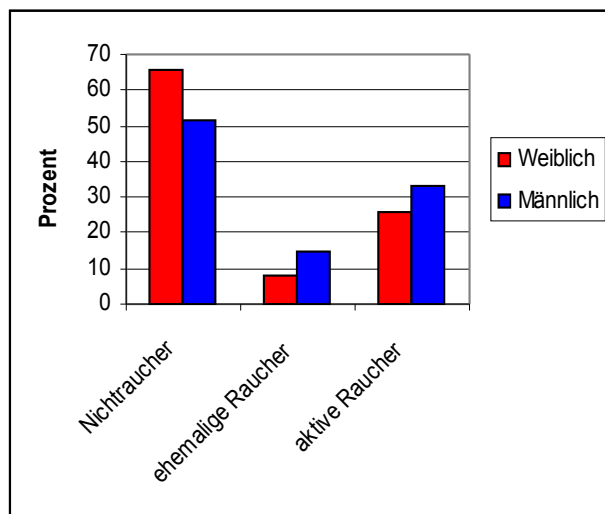


Abb. 4: Zigarettenkonsum

3.1.5 Berufliche Exposition

4,5% der Männer hatten am Arbeitsplatz Kontakt mit exogenen Karzinogenen. Nur eine Patientin entsprechend 0,8% der beobachteten Frauen wies eine berufliche Exposition auf. Bei dieser geringen Fallzahl ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,060$).

Tabelle 10: berufliche Exposition mit Karzinogenen

		berufliche Exposition			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	1	,8%	122	99,2%
	Mann	14	4,5%	300	95,5%
	Gesamt	15	3,4%	422	96,6%

3.1.6 Blasensteine

Blasensteine fanden sich lediglich bei 2,4% der Frauen und 0,9% der Männer. Ein signifikanter Unterschied besteht bei einem p-Wert von 0,227 nicht.

3.1.7 Katheterträger

Nur 2,4% der Frauen und 1,6% der Männer waren präoperativ Dauerkatheterträger. Es ist kein signifikanter Unterschied nachweisbar ($p=0,552$).

3.1.8 Begleiterkrankungen

Im Rahmen der präoperativen Anamnese wurden bestehende Begleiterkrankungen der Patienten erfasst und folgenden Kategorien zugeordnet:

1. kardiovaskuläre Erkrankungen
2. gastrointestinale Erkrankungen
3. pulmonale Erkrankungen
4. Stoffwechselerkrankungen
5. Allergien

Eine Komorbidität mit mehreren Begleiterkrankungen war ebenfalls möglich. Sowohl Männer als auch Frauen litten etwa mit der gleichen Häufigkeit unter Begleiterkrankungen im Allgemeinen ($p=0,913$). Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten sich in den einzelnen Kategorien.

Tabelle 11: Begleiterkrankungen

		Begleiterkrankungen			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	95	74,8%	32	25,2%
	Mann	240	74,3%	83	25,7%
	Gesamt	335	74,4%	115	25,6%

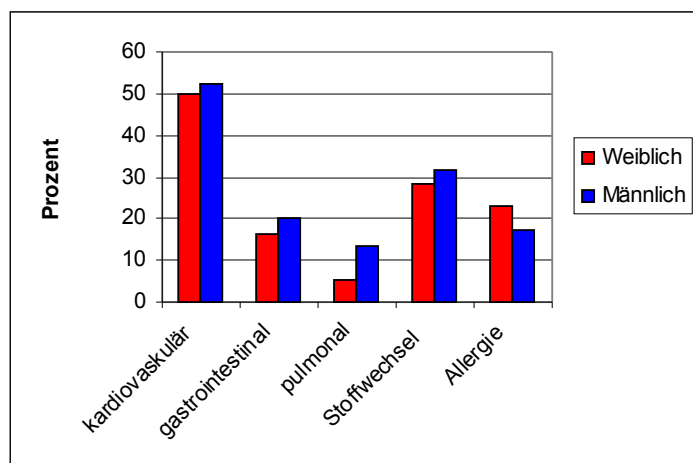


Abb. 5: Begleiterkrankungen

Unter den kardiovaskulären Begleiterkrankungen wurden Hypertonus, KHK, Zustand nach Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen und periphere arterielle Verschlusskrankheit zusammengefasst. Die männlichen Patienten litten mit 52,3% etwas häufiger unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen als die Frauen (50,0%). Ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht.

Tabelle 12: Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen

		Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	63	50,0%	63	50,0%
	Mann	169	52,3%	154	47,7%
	Gesamt	232	51,7%	217	48,3%

Auch in der Kategorie der gastrointestinalen Erkrankungen waren die männlichen Patienten etwas stärker repräsentiert. Der p-Wert von 0,384 zeigt keinen signifikanten Unterschied auf.

Tabelle 13: Gastrointestinale Begleiterkrankungen

		Gastrointestinale Begleiterkrankungen			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	21	16,5%	106	83,5%
	Mann	65	20,1%	258	79,9%
	Gesamt	86	19,1%	364	80,9%

Pulmonale Begleiterkrankungen, vor allem eine chronische Bronchitis aufgrund von Nikotinabusus, waren unter den männlichen Patienten mit 13,3% gegenüber 5,5% bei den weiblichen Patienten deutlich häufiger. Der Chi²-Test ($p=0,018$) ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 14: Pulmonale Begleiterkrankungen

		Pulmonale Begleiterkrankungen			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	7	5,5%	120	94,5%
	Mann	43	13,3%	281	86,7%
	Gesamt	50	11,1%	401	88,9%

Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Schilddrüsenerkrankungen und Gicht, fanden sich bei den männlichen Patienten geringfügig häufiger. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht ($p=0,516$).

Tabelle 15: Stoffwechselerkrankungen

		Stoffwechselerkrankungen			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	36	28,3%	91	71,7%
	Mann	102	31,5%	222	68,5%
	Gesamt	138	30,6%	313	69,4%

Einzig in der Gruppe der Allergien wiesen die Patientinnen eine höhere Rate an Begleiterkrankungen auf. Ein signifikanter Unterschied errechnet sich jedoch nicht ($p=0,180$).

Tabelle 16: Allergien

		Allergie			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	29	22,8%	98	77,2%
	Mann	56	17,3%	267	82,7%
	Gesamt	85	18,9%	365	81,1%

3.1.9 Zweittumore

Neben dem Urothelkarzinom wiesen 27,6% der Frauen und 26,5% der Männer einen weiteren Tumor auf. Besonders häufig waren bei den Männern Prostatakarzinome (22,5%). Bei den Frauen fand sich in 21,8% der Fälle ein epithelialer Zweittumor, darunter vor allem Mamma-Tumoren. Urothelkarzinome als Zweittumor, gastrointestinale und hämatologische Tumoren sowie Sarkome traten im beobachteten Kollektiv selten auf.

Tabelle 17: Urothelkarzinom als Zweittumor

		Zweittumor Urothelkarzinom			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	4	3,2%	120	96,8%
	Mann	16	4,9%	309	95,1%
	Gesamt	20	4,5%	429	95,5%

3.1.10 Präoperative Einteilung nach ASA

Entsprechend der Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists (ASA) wurde präoperativ eine Einteilung des Gesundheitszustandes gemäß nachfolgendem Schema vorgenommen:

ASA 1: gesunder Patient

ASA 2: leichte Allgemeinerkrankung

ASA 3: schwere Allgemeinerkrankung und Leistungsminderung

ASA 4: schwerste inaktivierende Allgemeinerkrankung, ständige Lebensbedrohung

ASA 5: moribund, geringe Überlebenschancen

Während die männlichen Patienten eine breitere Streuung des präoperativen ASA-Status aufwiesen, wurden die weiblichen Patienten gehäuft mit ASA 2 und 3 kategorisiert. Bei

Klassifizierung mit ASA 5 ist eine Operation ausgeschlossen und somit im untersuchten Kollektiv nicht repräsentiert. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen besteht nicht. Im Chi-Quadrat-Test errechnet sich ein p-Wert von 0,280.

Tabelle 18: Einteilung des präoperativen Gesundheitszustands nach der ASA-Klassifikation

		ASA							
		1		2		3		4	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	5	6,1%	45	54,9%	32	39,0%	0	,0%
	Mann	22	10,1%	124	57,1%	67	30,9%	4	1,8%
	Gesamt	27	9,0%	169	56,5%	99	33,1%	4	1,3%

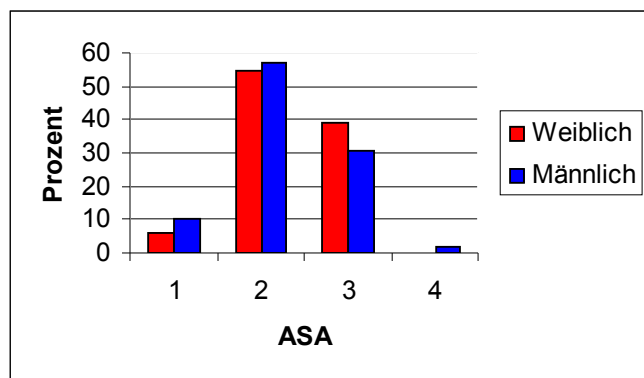


Abb. 6: Einteilung der Frauen und Männer nach ASA-Klassifikation

3.1.11 Symptome

Das Patientenkollektiv wurde in der Anamnese gezielt nach dem Auftreten von blasentumorspezifischen Symptomen befragt. Hierzu zählen insbesondere eine Makro- oder Mikrohämaturie, Pollakisurie, dysurische Beschwerden, Flankenschmerzen und Gewichtsverlust.

Sowohl 95,9% der Frauen, als auch 94,3% der Männer gaben Symptome an, die auf einen Blasentumor hinweisen.

Ein signifikanter Unterschied mit $p=0,013$ liegt bezüglich der Hämaturie vor. Eine Makrohämaturie trat verstärkt bei den männlichen Patienten auf, während die Mikrohämaturie bei den Frauen etwas häufiger war.

Tabelle 19: Hämaturie

		Hämaturie					
		Makrohämaturie		Mikrohämaturie		Keine Hämaturie	
		N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	69	56,1%	6	4,9%	48	39,0%
	Mann	225	70,8%	12	3,8%	81	25,5%
	Gesamt	294	66,7%	18	4,1%	129	29,3%

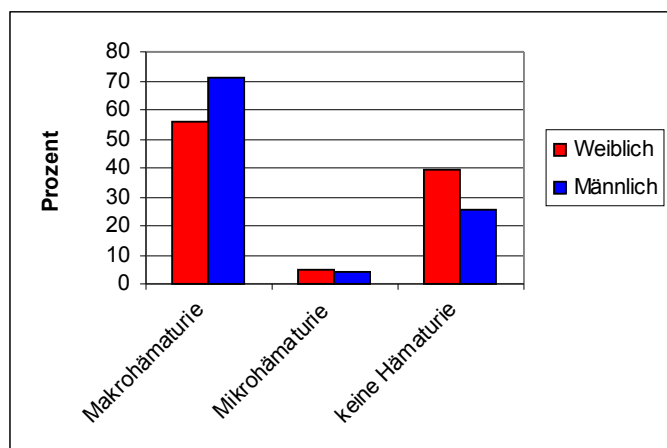


Abb. 7: Hämaturie

Hinsichtlich Pollakisurie, Dysurie, obstruktiven Miktionsstörungen, Flankenschmerzen und Gewichtsverlust ergab sich in beiden Gruppen jeweils eine ähnliche Verteilung. Ein signifikanter Unterschied lässt sich in keiner der folgenden Kategorien nachweisen.

Tabelle 20: Pollakisurie

		Pollakisurie (p=0,887)			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	54	43,9%	69	56,1%
	Mann	142	44,7%	176	55,3%
	Gesamt	196	44,4%	245	55,6%

Tabelle 21: Dysurie

		Dysurie (p=0,336)			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	42	34,1%	81	65,9%
	Mann	94	29,5%	225	70,5%
	Gesamt	136	30,8%	306	69,2%

Tabelle 22: Obstruktive Miktionsstörung

		obstruktive Miktionsstörung (p=0,141)			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	10	8,1%	113	91,9%
	Mann	42	13,2%	277	86,8%
	Gesamt	52	11,8%	390	88,2%

Tabelle 23: Flanken- und Abdominalschmerzen

		Schmerzen (Flanke, Abdominal) (p=0,978)			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	13	10,6%	110	89,4%
	Mann	34	10,7%	285	89,3%
	Gesamt	47	10,6%	395	89,4%

Tabelle 24: Gewichtsverlust

		Gewichtsverlust (p=0,568)			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	10	8,1%	113	91,9%
	Mann	21	6,6%	298	93,4%
	Gesamt	31	7,0%	411	93,0%

3.1.12 Oberer Harntrakt

Sowohl das Auftreten einer Ektasie als auch eines Tumors im oberen Harntrakt ist bei den Frauen häufiger. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen (p=0,085).

Tabelle 25: Präoperativer Zustand des oberen Harntrakts

		Oberer Harntrakt					
		Unauffällig		Ektasie		Tumor	
		N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	77	63,1%	42	34,4%	3	2,5%
	Mann	222	73,3%	78	25,7%	3	1,0%
	Gesamt	299	70,4%	120	28,2%	6	1,4%

3.1.13 Symptombdauer

Im Mittel litten die weiblichen Patienten acht Wochen unter ihren Symptomen bevor sie einen Arzt aufsuchten, die männlichen Patienten hingegen nur sechs Wochen. Der Median zeigt auf, dass die Hälfte der Patienten sich schon nach zwei bis drei Wochen nach Auftreten der Symptome in ärztliche Behandlung begab. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Vergleichskollektiven ergab sich nicht ($p=0,672$).

Tabelle 26: Symptombdauer vor Aufsuchen eines Arztes in Wochen

		Symptombdauer (Wochen)				
		Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	Frau	127	8	3	0	156
	Mann	325	6	2	0	120
	Gesamt	452	6	2	0	156

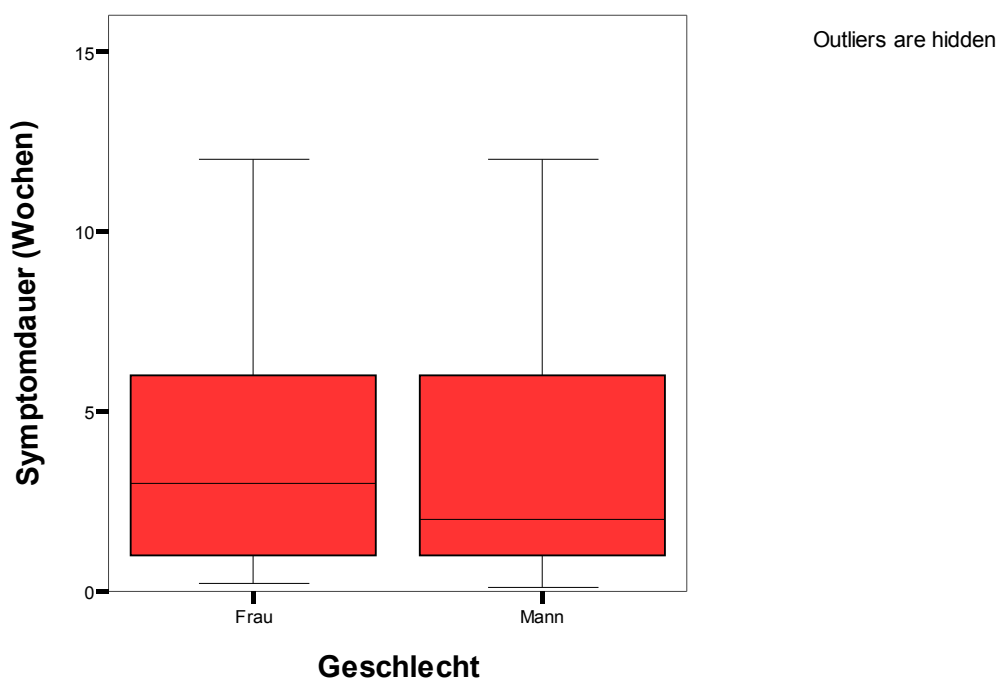


Abb. 8: Symptombdauer vor Aufsuchen eines Arztes in Wochen

3.1.14 Transurethrale Resektion

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik unterzogen sich die Patienten einer oder mehrerer transurethraler Resektionen der Blase, die histopathologisch untersucht und gemäß dem TNM-System der UICC von 1997 klassifiziert wurden. Zusätzlich wurde ein Grading des histologischen Präparates nach den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO)

vorgenommen. Von Bedeutung für diese Studie ist das Ergebnis der letzten Resektion vor der Zystektomie.

Histologisch fand sich bei beiden Geschlechtern überwiegend ein Urothelkarzinom. Das seltenere Plattenepithelkarzinom trat häufiger bei den weiblichen Patienten auf. Die Kategorie „sonstige Tumoren“ beinhaltet Adenokarzinome, siegelringzellhaltige Karzinome, kleinzellige Urothelkarzinome, Leiomyosarkome und entdifferenzierte Karzinome, die im gesamten Kollektiv mit jeweils unter 2% auftraten. Der p-Wert liegt bei 0,178.

Tabelle 27: Histologie der letzten TURB vor der Zystektomie

		Histologie der letzten TURB							
		Urothelkarzinom		Plattenepithelkarzinom		sonstige Tumoren		kein Tumor	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	61	80,3%	6	7,9%	5	6,6%	4	5,3%
	Mann	187	85,8%	6	2,8%	9	4,1%	16	7,3%
	Gesamt	248	84,4%	12	4,1%	14	4,8%	20	6,8%

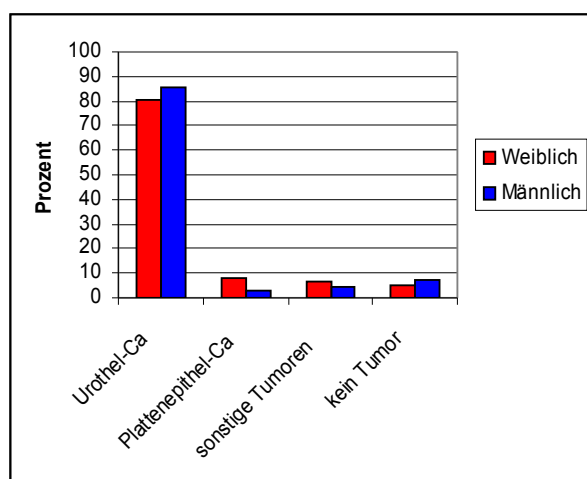


Abb. 9: Histologie der letzten TURB vor der Zystektomie

Während die oberflächlichen Tumoren des Stadiums Tis, Ta und T1 häufiger bei den männlichen Patienten zu finden waren, betrafen die invasiveren Tumoren des Stadiums T2 und T3 stärker die weiblichen Patienten. Es errechnete sich ein p-Wert von 0,093.

Tabelle 28: T-Stadium der letzten TURB vor der Zystektomie

		T-Stadium der letzten TURB											
		kein Tumor		Tis		Ta		T1		T2		T3	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Frau		5	6,7%	3	4,0%	2	2,7%	12	16,0%	50	66,7%	3	4,0%
Mann		14	6,6%	10	4,7%	16	7,5%	49	23,1%	115	54,2%	8	3,8%
Gesamt		19	6,6%	13	4,5%	18	6,3%	61	21,3%	165	57,5%	11	3,8%

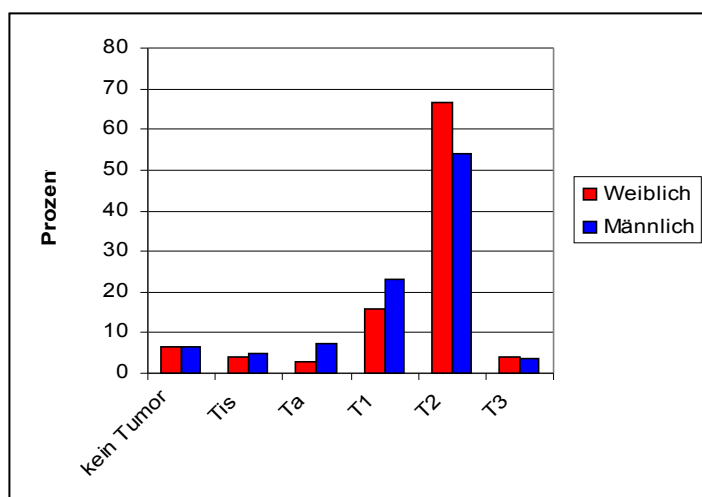


Abb. 10: T-Stadium der letzten TURB vor der Zystektomie

Zur Vereinfachung wurde eine Einteilung in oberflächliche (Tumorstadium Tis, Ta, T1) und muskelinvasive (Tumorstadium T2, T3, T4) Tumoren vorgenommen. Auch hier zeigt sich, dass bei den Frauen gehäuft muskelinvasive Tumoren vorkommen, während die oberflächlichen Tumoren häufiger bei den Männern zur Indikation zur Zystektomie geführt haben. Hier wurde der Chi²-Test angewendet. Der p-Wert von 0,120 zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 29: Vereinfachte Darstellung der Invasivität der letzten TURB vor der Zystektomie

		Oberflächliches vs. invasives Stadium bei der letzten TURB					
		kein Tumor		oberflächlich		muskelinvasiv	
		N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	5	6,7%	17	22,7%	53	70,7%
	Mann	14	6,6%	75	35,4%	123	58,0%
	Gesamt	19	6,6%	92	32,1%	176	61,3%

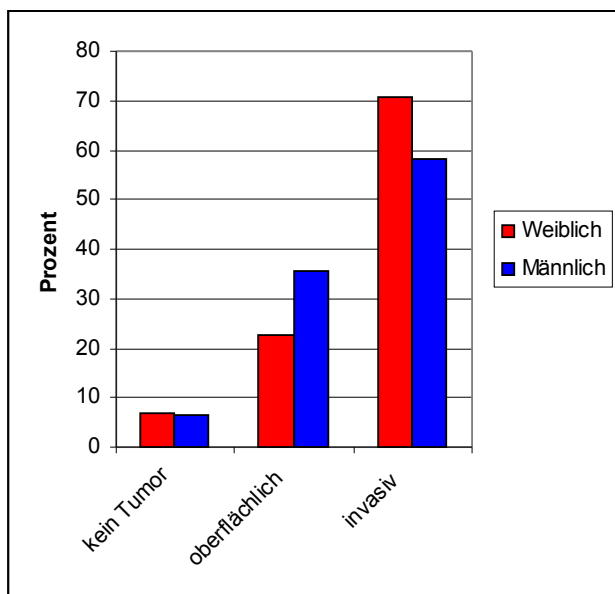


Abb. 11: vereinfachte Darstellung der Invasivität der letzten TURB vor der Zystektomie

Während sich das G-Stadium bei den Männern eher im mittleren Bereich von G1-G3 gruppierte, zeigte sich bei den Frauen eine breitere Verteilung mit relativ stärkerem Auftreten von G0 und G4. Ein signifikanter Unterschied errechnet sich nicht ($p=0,080$).

Tabelle 30: Grading der letzten TURB vor der Zystektomie

		Grading der letzten TURB									
		0		1		2		3		4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	3	3,8%	1	1,3%	13	16,7%	52	66,7%	9	11,5%
	Mann	2	,9%	8	3,8%	37	17,5%	155	73,1%	10	4,7%
	Gesamt	5	1,7%	9	3,1%	50	17,2%	207	71,4%	19	6,6%

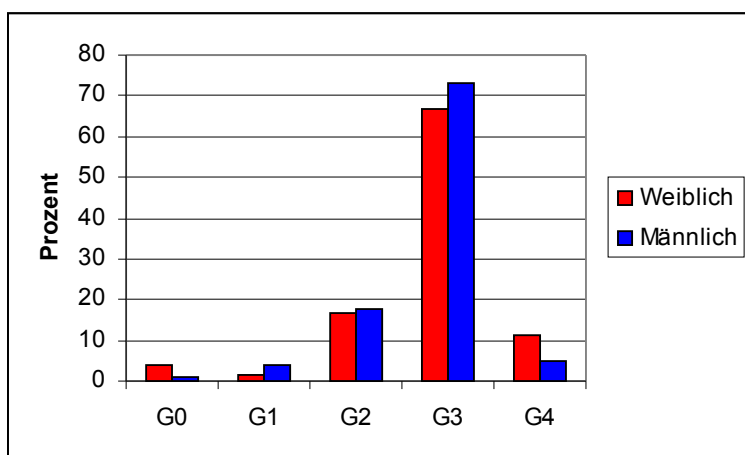


Abb. 12: Grading der letzten TURB vor der Zystektomie

3.1.15 Tumorrezidive nach Erstdiagnose durch TURB

Rezidive traten bei beiden Geschlechtern annähernd gleich häufig auf. In etwa 26% der Fälle kam es im Verlauf zu einem Tumorrezidiv.

Tabelle 31: Vorkommen eines Rezidivs nach TURB

		Rezidiv			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	31	26,5%	86	73,5%
	Mann	84	26,9%	228	73,1%
	Gesamt	115	26,8%	314	73,2%

3.1.16 Anzahl der Rezidive nach Erstdiagnose durch TURB

In 15,1% der Fälle trat bei den Männern nach der ersten transurethralen Resektion ein Rezidiv auf, in 10,8% der Fälle mehr als ein Rezidiv. Die Frauen hatten in 12,6% der Fälle ein Rezidiv und in 11,0% der Fälle mehr als ein Rezidiv. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,796$).

Tabelle 32: Anzahl der Rezidive nach Erstdiagnose

		Anzahl der Rezidive					
		kein Rezidiv		1 Rezidiv		>1 Rezidiv	
		N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	97	76,4%	16	12,6%	14	11,0%
	Mann	241	74,2%	49	15,1%	35	10,8%
	Gesamt	338	74,8%	65	14,4%	49	10,8%

3.1.17 Zeitraum von Indikationsstellung bis Zystektomie

Beobachtet wurde das Intervall vom Zeitpunkt der Indikationsstellung im Rahmen der letzten transurethralen Resektion bis zur Zystektomie. Durchschnittlich wurden die Männer bereits nach 1,5 Monaten operiert, die Frauen nach 1,9 Monaten. Im Mann-Whitney-U-Test errechnet sich ein p-Wert von 0,712.

Tabelle 33: Zeitraum von der letzten TURB bis zur Zystektomie in Monaten

		Zeitraum bis zur Zystektomie (Monate)				
		Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	Frau	127	1,9	1,0	,1	36,0
	Mann	325	1,5	1,0	,1	39,0
	Gesamt	452	1,6	1,0	,1	39,0

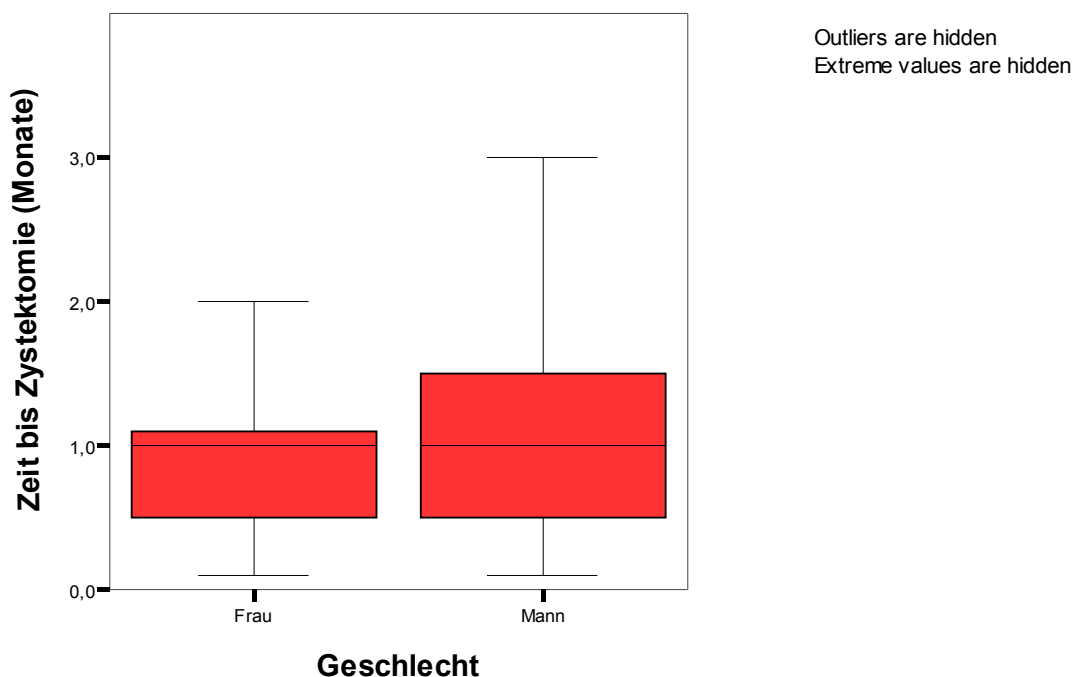


Abb. 13: Zeitraum von der letzten TURB bis zur Zystektomie in Monaten

3.1.18 Indikation

Unter Berücksichtigung der lokalen und systemischen Tumorausdehnung, des Ausmaßes der Metastasierung und des Allgemeinzustandes konnten die Patienten einer der drei folgenden Indikationsgruppen zugeordnet werden:

- Kurative Indikation zur Operation: Bei lokal begrenzter Tumorausdehnung ohne Fernmetastasierung mit dem Ziel der Heilung.
- Palliative Indikation zur Operation: Bei bestehender Fernmetastasierung zur Linderung einer durch den Tumor verursachten Symptomatik.
- Salvage: Bei Auftreten bedrohlicher Komplikationen durch den Tumor (z.B. Blutung).

Obwohl die Frauen etwas häufiger mit palliativer Zielsetzung operiert wurden als die Männer, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern ($p=0,158$).

Tabelle 34: Art der Indikation zur Zystektomie

		Indikation					
		kurativ		palliativ		Salvage	
		N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	81	81,0%	18	18,0%	1	1,0%
	Mann	219	83,9%	32	12,3%	10	3,8%
	Gesamt	300	83,1%	50	13,9%	11	3,0%

3.2 Perioperativ erfasste Daten

3.2.1 Operationsdauer

Die Operationsdauer ist gekennzeichnet durch die Zeitspanne von Hautschnitt bis Hautnaht. Für die Zystektomie der männlichen Patienten wurde eine Operationszeit von 366min benötigt. Die Operationsdauer der Frauen betrug 336min. Mit dem Mann-Whitney-U-Test errechnet sich einen hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen mit einem p-Wert von 0,01. Die Operationsdauer der Frauen ist um 30min kürzer.

Tabelle 35: Operationsdauer in Minuten

		Operationsdauer (Minuten)					
		Anzahl	Anzahl der Spalten (%)	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	Frau	127	28,1%	336	330	90	680
	Mann	325	71,9%	366	360	60	750
	Gesamt	452	100,0%	358	343	60	750

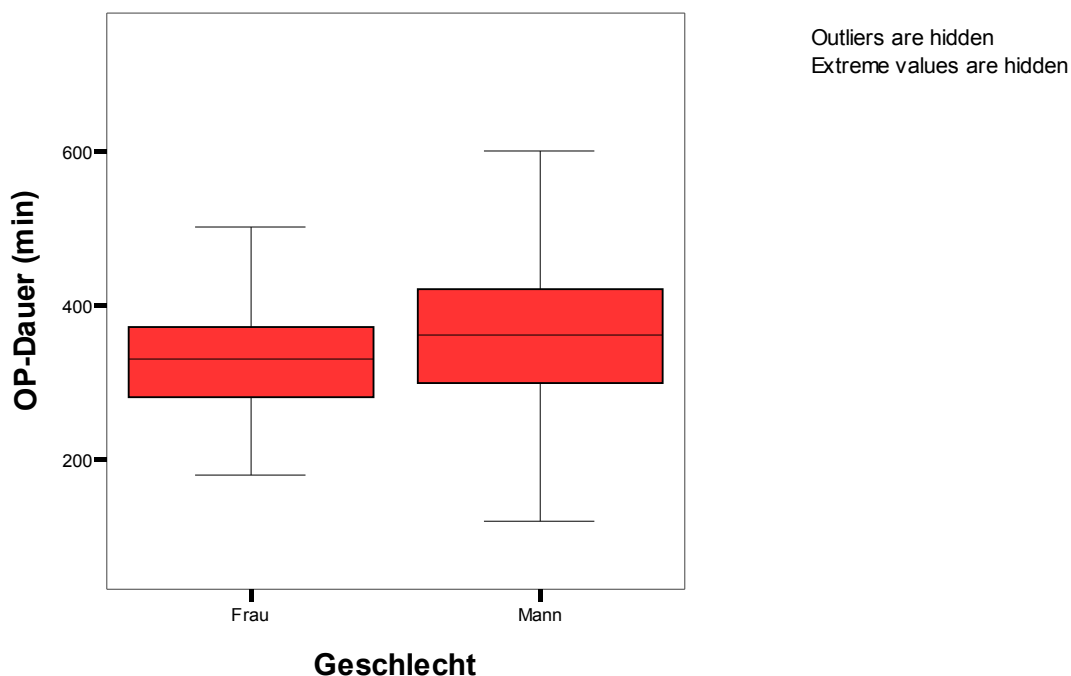


Abb. 14: Operationsdauer in Minuten

3.2.2 Intra- und postoperativer Blutverlust

Der Blutverlust lässt sich anhand der Anzahl der Erythrozytenkonzentrate (EK) abschätzen, die während und nach einer Operation benötigt werden. Ihr Verbrauch wurde im Operationsprotokoll bzw. in der Patientenakte dokumentiert. Intraoperativ wurden den Frauen durchschnittlich vier, den Männern drei Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht. Postoperativ erhielten alle Patienten im Mittel ein Erythrozytenkonzentrat.

Tabelle 36: Intraoperativ benötigte Erythrozytenkonzentrate in Anzahl der Konserven

		Intraoperativ verabreichte Erythrozytenkonzentrate				
		Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	Frau	127	4	3	0	28
	Mann	325	3	2	0	31
	Gesamt	452	3	2	0	31

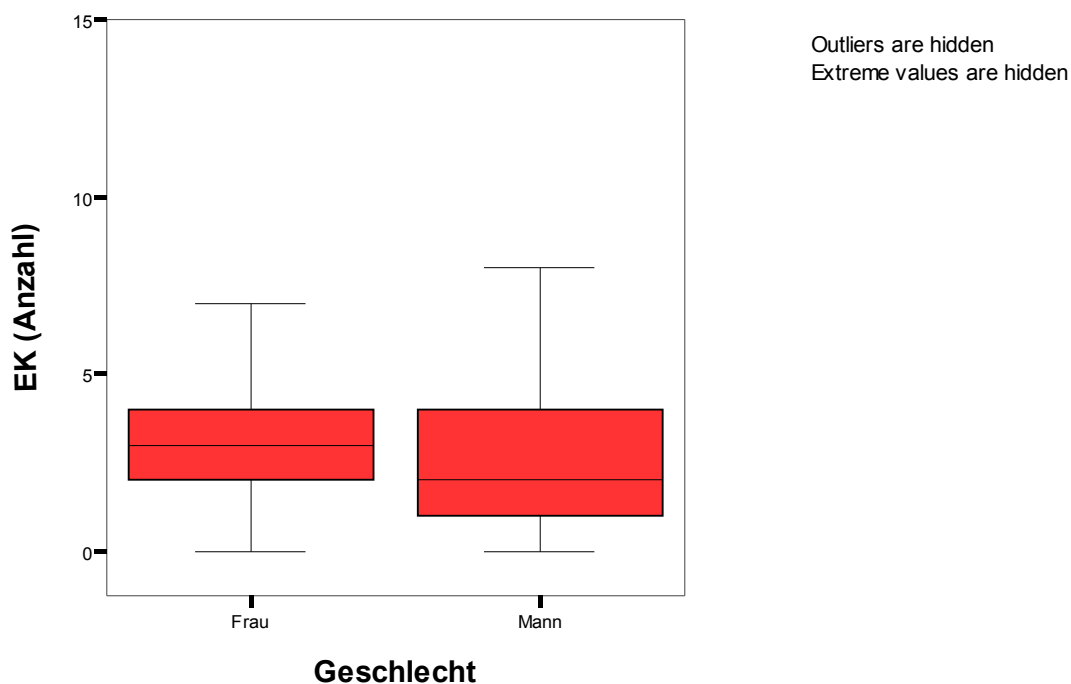


Abb. 15: Intraoperativ benötigte Erythrozytenkonzentrate in Anzahl der Konserven

Tabelle 37: Postoperativ benötigte Erythrozytenkonzentrate in Anzahl der Konserven

		Postoperativ verabreichte Erythrozytenkonzentrate				
		Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	Frau	127	1	0	0	10
	Mann	325	1	0	0	26
	Gesamt	452	1	0	0	26

3.2.3 Stationäre Aufenthaltsdauer

Die postoperative Aufenthaltsdauer betrug bei allen Patienten der vorliegenden Studie im Durchschnitt 26 Tage. Präoperativ hatten die weiblichen Patienten eine um drei Tage längere Aufenthaltsdauer gegenüber den männlichen Patienten und somit einen stationären Aufenthalt von insgesamt 38 Tagen gegenüber den Männern mit 35 Tagen. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

Tabelle 38: Gesamte stationäre Aufenthaltsdauer

		Aufenthaltsdauer gesamt				
		Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	Frau	127	38	35	15	116
	Mann	325	35	32	5	230
	Gesamt	452	36	33	5	230

Tabelle 39: Postoperative stationäre Aufenthaltsdauer

		Aufenthaltsdauer postoperativ				
		Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	Frau	127	26	23	6	97
	Mann	325	26	23	0	217
	Gesamt	452	26	23	0	217

3.2.4 Histologie

Das intraoperativ gewonnene Präparat der Blase wurde im Pathologischen Institut des Klinikums rechts der Isar histopathologisch beurteilt. Im Rahmen der Studie wurden die Tumorarten in folgenden Kategorien eingeteilt:

- Urothelkarzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Sonstige Tumoren (Adenokarzinom, siegelringzellhaltiges Karzinom, kleinzelliges Urothelkarzinom, Leiomyosarkom und entdifferenziertes Karzinom)

Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen fand sich am häufigsten ein Urothelkarzinom. Das seltenere Plattenepithelkarzinom trat bei den Frauen häufiger auf. In 6,5% der Fälle bei den Frauen und in 8,9% bei den Männern war intraoperativ kein Tumorgewebe mehr nachweisbar. Für die Verteilung der Tumorarten in beiden Vergleichsgruppen besteht ein hochsignifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,002.

Tabelle 40: Histologie des Zystektomiepräparats

		Histologieart							
		Urothelkarzinom		Plattenepithelkarzinom		sonstige Tumoren		Kein Tumor	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	95	77,2%	16	13,0%	4	3,3%	8	6,5%
	Mann	254	80,4%	12	3,8%	22	7,0%	28	8,9%
	Gesamt	349	79,5%	28	6,4%	26	5,9%	36	8,2%

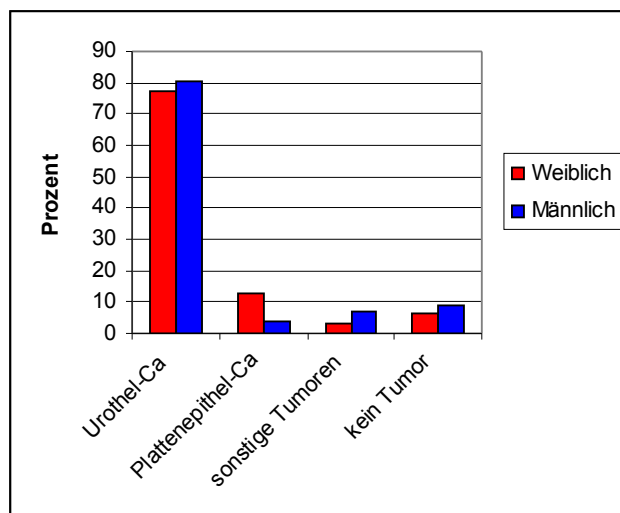


Abb. 16: Histologie des Zystektomiepräparats

Im Vergleich zum präoperativen Histologiebefund im Rahmen der letzten TURB wurde im Zystektomiepräparat bei beiden Geschlechtern seltener ein Urothelkarzinom festgestellt. Stattdessen trat bei den Frauen ein Plattenepithelkarzinom etwas häufiger auf, bei den Männern waren die unter „sonstige Tumoren“ klassifizierten Tumorarten etwas häufiger oder es ließ sich kein malignes Gewebe mehr nachweisen.

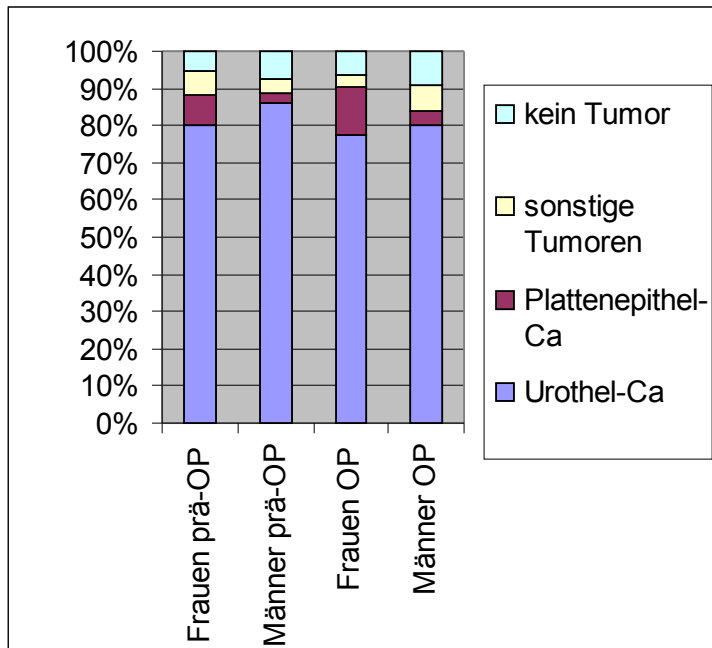


Abb. 17: Vergleich der Histologie der letzten TURB und des Zystektomiepräparats

3.2.5 pT-Stadium

Nach Entnahme des Operations-Präparats erfolgte die mikroskopische Beurteilung durch den Pathologen gemäß dem TNM-System. Zur Vereinfachung wurde auf eine Unterteilung der Stadien T2, T3 und T4 in die Untergruppen a und b verzichtet.

Bei den männlichen Patienten fand sich insgesamt ein oberflächlicheres Tumorstadium. Die Präparate der weiblichen Patienten wiesen gehäuft Tumoren im Stadium T3 und T4 auf. Es liegt ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich der Tumorinvasivität vor ($p=0,039$). Die Frauen hatten demzufolge einen invasiveren Tumor als die Männer des Kollektivs.

Tabelle 41: pT-Stadium des Zystektomiepräparats

	pT-Stadium															
	kein Tumor		Tis		Ta		T1		T2		T3		T4			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Geschlecht	Frau		7	5,8%	1	,8%	3	2,5%	8	6,6%	32	26,4%	49	40,5%	21	17,4%
	Mann		23	7,3%	13	4,1%	5	1,6%	41	13,0%	85	27,0%	99	31,4%	49	15,6%
	Gesamt		30	6,9%	14	3,2%	8	1,8%	49	11,2%	117	26,8%	148	33,9%	70	16,1%

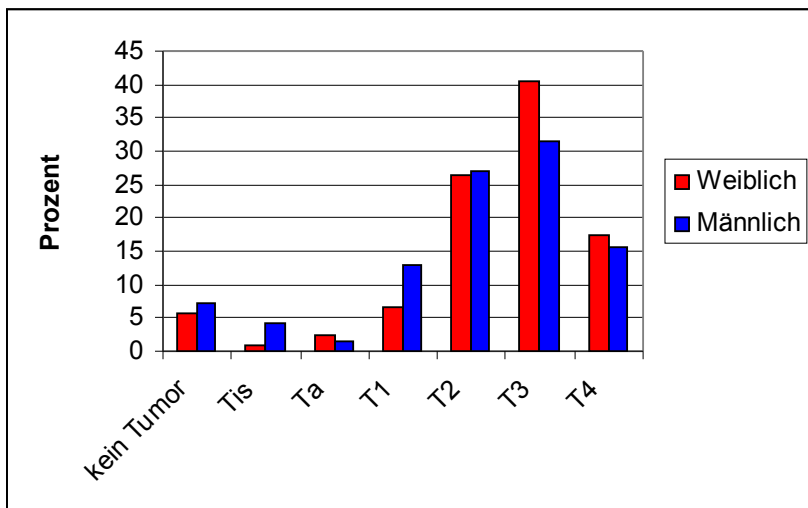


Abb. 18: pT-Stadium des Zystektomiepräparats

Sowohl im präoperativen Befund des T-Stadiums als auch im Zystektomiepräparat wiesen die Frauen die invasiveren Tumoren auf. Es fanden sich im Operationspräparat bei beiden Geschlechtern vor allem invasivere Tumoren vom Stadium T3, während präoperativ hauptsächlich noch Tumoren im Stadium T2 festgestellt wurden.

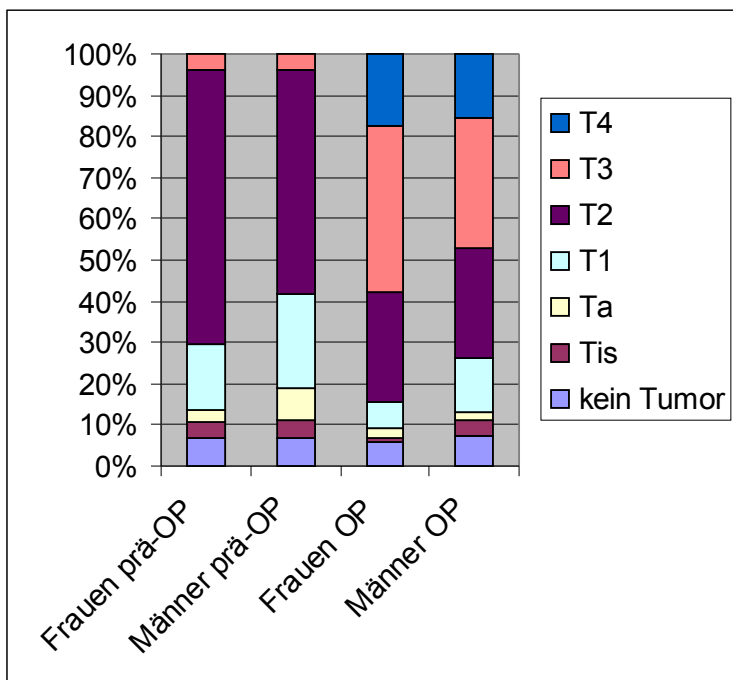


Abb. 19: Vergleich des pT-Stadiums der letzten TURB und des Zystektomiepräparats

Die folgende Tabelle fasst oberflächliche (Tis, Ta, T1) und muskelinvasive Tumoren (T2, T3, T4) zusammen. Ebenfalls wiesen die Frauen eher muskelinvasive und die Männer oberflächliche Tumoren auf. Das Signifikanzniveau wurde mit einem p-Wert von 0,059 knapp verfehlt.

Tabelle 42: Vereinfachte Darstellung der Invasivität im Zystektomiepräparat

		pT-Stadium oberflächlich vs. invasiv					
		kein Tumor		oberflächlich		muskelinvasiv	
		N	%	N	%	%	N
Geschlecht	Frau	7	5,8%	12	9,9%	102	84,3%
	Mann	23	7,3%	59	18,7%	233	74,0%
	Gesamt	30	6,9%	71	16,3%	335	76,8%

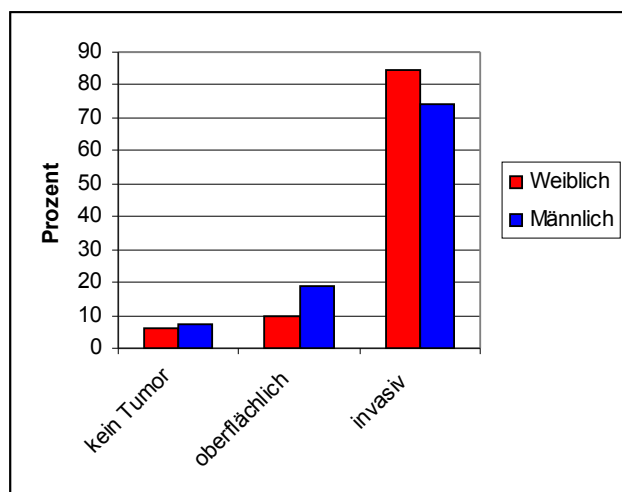


Abb. 20: Vereinfachte Darstellung der Invasivität im Zystektomiepräparat

Die folgende Abbildung verdeutlicht die Tatsache, dass bei den Frauen die invasiveren Tumoren vorgefunden werden. Darüberhinaus wurde bei beiden Geschlechtern im Zystektomiepräparat ein fortgeschritteneres T-Stadium gegenüber der letzten präoperativen TURB festgestellt.

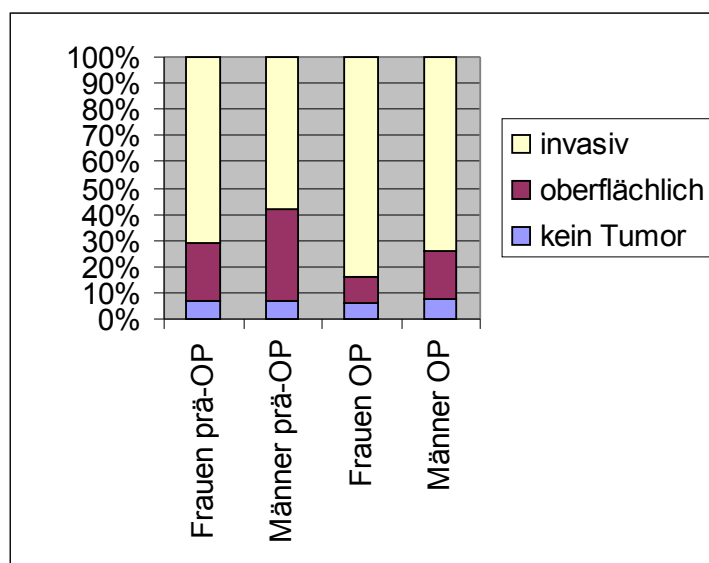


Abb. 21: Vergleich der vereinfachten Darstellung der Invasivität prä- und intraoperativ

3.2.6 N-Status

Das pN-Stadium ergibt sich aus der Anzahl der befallenen Lymphknoten und basiert ebenfalls auf der TNM- Klassifikation.

- N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1: Solitär; größte Ausdehnung befallener Lymphknoten: 2cm oder kleiner
- N2: Multipel; größte Ausdehnung: größer 2cm, aber nicht mehr als 5cm
- Nx: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

Das Stadium N0 und N1 trat bei den Männern häufiger auf, während sich das Stadium N2 und Nx bei den Frauen etwas häufiger fand. Ein signifikanter Unterschied liegt bei einem p-Wert von 0,046 vor.

Tabelle 43: N-Status des Zystektomiepräparats

		N-Status							
		N0		N1		N2		Nx	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	82	67,8%	9	7,4%	19	15,7%	11	9,1%
	Mann	232	73,7%	27	8,6%	47	14,9%	9	2,9%
	Gesamt	314	72,0%	36	8,3%	66	15,1%	20	4,6%

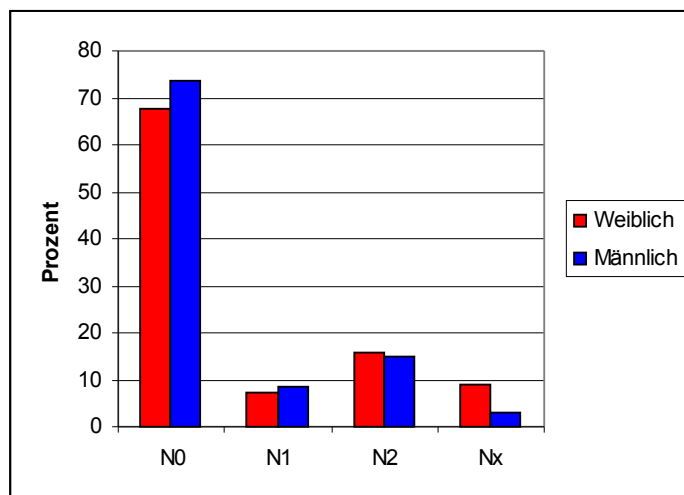


Abb. 22: N-Status des Zystektomiepräparats

Im Mittel wurden bei den Männern elf und bei den Frauen zehn Lymphknoten entnommen, wovon durchschnittlich jeweils einer befallen war.

3.2.7 M-Status

Das M-Stadium gibt Auskunft über das Vorhandensein von Fernmetastasen und wird im Rahmen des Tumorstaging mit Hilfe der bildgebenden Diagnostik festgestellt. Es gilt folgende Einteilung:

- M0: Keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen
- Mx: Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

Die Frauen wiesen eine etwas häufigere Fernmetastasierung auf. Ebenso waren sie in der Kategorie Mx stärker repräsentiert als die Männer. Ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht ($p=0,141$).

Tabelle 44: M-Status

		M-Status					
		M0		M1		Mx	
		Anzahl	Anzahl der Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl der Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl der Zeilen (%)
Geschlecht	Frau	41	34,2%	6	5,0%	73	60,8%
	Mann	134	43,1%	8	2,6%	169	54,3%
	Gesamt	175	40,6%	14	3,2%	242	56,1%

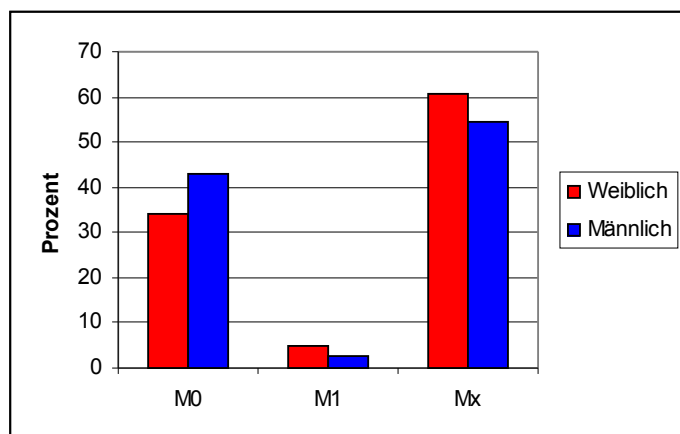


Abb. 23: M-Status

3.2.8 R-Status

Die Schnittränder des Operationspräparates wurden in der Pathologie entsprechend folgender Einteilung histologisch beurteilt:

- R0: Resektion im Gesunden
- R1: Mikroskopische Tumorresiduen
- R2: Makroskopische Tumorresiduen
- Rx: Tumorresiduen können nicht beurteilt werden

Bei den weiblichen Patienten fand sich häufiger ein mikroskopischer Rest im Tumorsektat, während die männlichen Patienten häufiger im Gesunden reseziert wurden. Der p-Wert mit 0,038 weist einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf.

Tabelle 45: R-Status

		R-Status							
		R0		R1		R2		Rx	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	96	79,3%	16	13,2%	0	,0%	9	7,4%
	Mann	271	86,6%	28	8,9%	5	1,6%	9	2,9%
	Gesamt	367	84,6%	44	10,1%	5	1,2%	18	4,1%

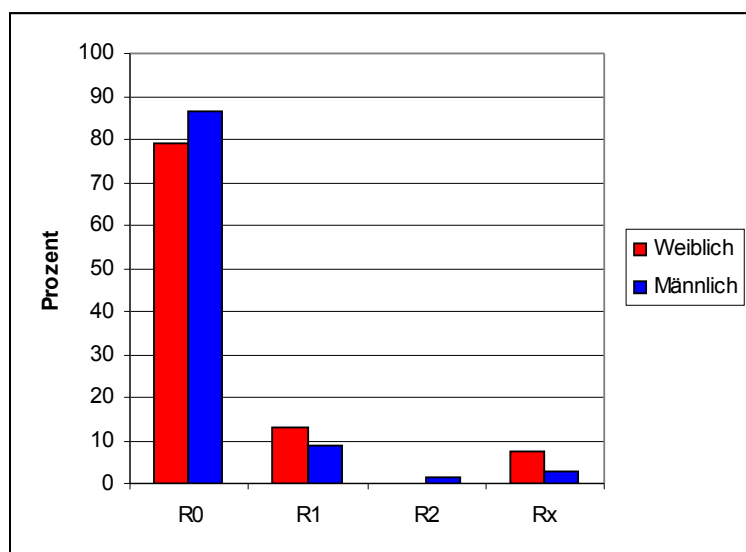


Abb. 24: R-Status

3.2.9 Grading

Wie bei der TURB wurde auch beim Operationspräparat der Malignitätsgrad des Tumors bestimmt und ein Grading entsprechend der WHO durchgeführt.

Am häufigsten wurde bei beiden Geschlechtern der Malignitätsgrad G3 festgestellt. Die Verteilung ist in beiden Gruppen annähernd gleich. Es errechnet sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,801$).

Tabelle 46: Grading des Zystektomiepräparats

		Grading											
		0		1		2		3		4		Gx	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	4	3,4%	2	1,7%	17	14,3%	83	69,7%	10	8,4%	3	2,5%
	Mann	13	4,3%	2	,7%	50	16,4%	216	70,8%	21	6,9%	3	1,0%
	Gesamt	17	4,0%	4	,9%	67	15,8%	299	70,5%	31	7,3%	6	1,4%

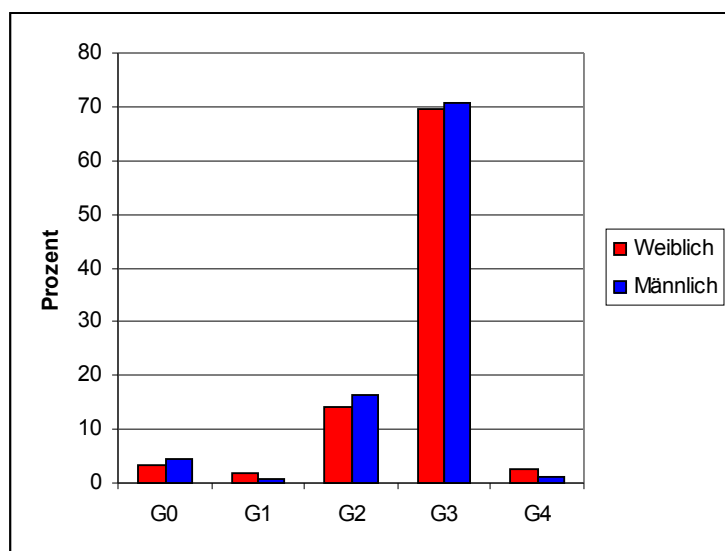


Abb. 25: Grading des Zystektomiepräparats

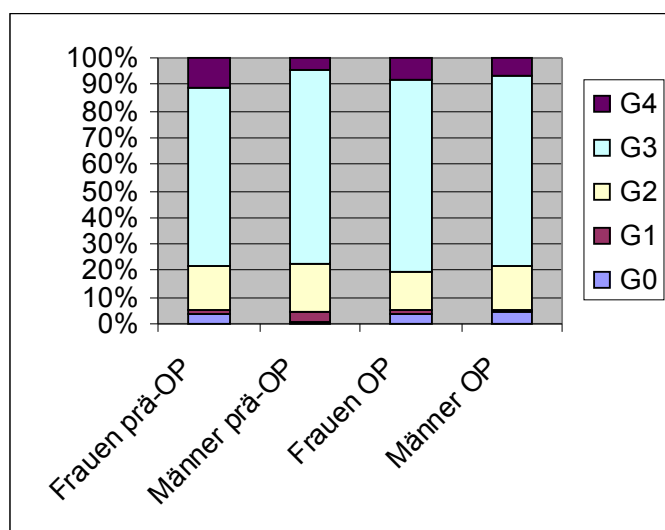


Abb. 26: Vergleich des Gradings des letzten TURB Befunds und des Zystektomiepräparats

3.2.10 Operationszugang

Der operative Zugang zur Blase kann über zwei verschiedene Wege erfolgen:

- Primär transperitoneales Vorgehen: Dies stellt den gängigen Zugangsweg bei Männern und Frauen dar. Das Peritoneum wird zu Beginn der Operation eröffnet.
- Primär extraperitoneales Vorgehen: Diese operative Technik ist nur beim Mann möglich. Das Peritoneum wird zunächst unversehrt belassen und erst zu einem späteren Zeitraum eröffnet. Dieses OP-Verfahren wurde im Klinikum rechts der Isar ab Februar 2001 angewandt.

18,5% der 287 Männer wurden nach dem extraperitonealen Vorgehen operiert.

Tabelle 47: Operationszugang

		Operationszugang			
		Transperitoneal		Extraperitoneal	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	122	100,0%	0	,0%
	Mann	234	81,5%	53	18,5%
	Gesamt	356	87,0%	53	13,0%

3.2.11 Harnableitung

Nach Entfernung der Harnblase im Rahmen der Zystektomie stehen unterschiedliche Möglichkeiten zur Harnableitung zu Verfügung:

Ableitung des Harns nach außen in ein externes Reservoir:

- Perkutane Nephrostomie
- Ureterokutaneostomie
- Ileumconduit
- Kolonconduit

Kontinente Harnableitung:

- Orthotoper Blasenersatz (Darmersatzblase)
- Darpouch mit kontinentem Stoma (Kock-, W-, Mainz-, Indiana-Pouch)
- Ureterosigmoideostomie
- Rektumblase

Bei den Frauen wurde deutlich häufiger ein Conduit zur Harnableitung verwendet, bei den Männern eine Neoblase. Der Unterschied zwischen beiden Geschlechtern hinsichtlich der gewählten Harnableitung ist hochsignifikant ($p < 0,01$).

Tabelle 48: Harnableitung

		Harnableitung							
		Ileum-/Colonconduit		Ileum-Neoblase		Darpouch		Sonstige	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	93	74,4%	17	13,6%	12	9,6%	3	2,4%
	Mann	133	42,0%	147	46,4%	28	8,8%	9	2,8%
	Gesamt	226	51,1%	164	37,1%	40	9,0%	12	2,7%

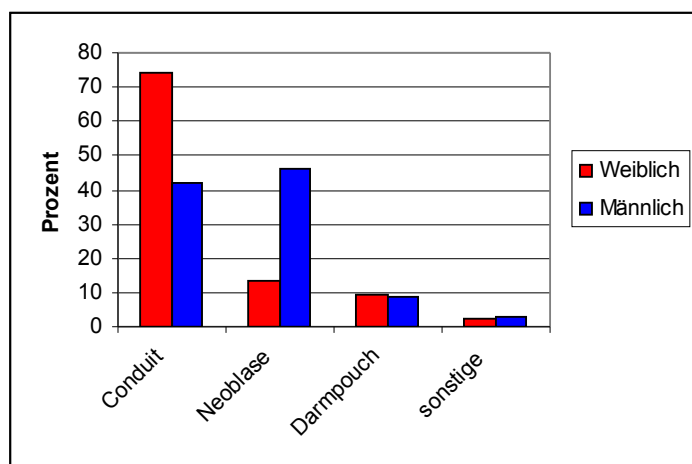


Abb. 27: Harnableitungsart

3.3 Postoperativ erfasste Daten

3.3.1 Frühkomplikationen

Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich postoperativ auftretender Komplikationen beobachtet. Insgesamt litten 96,2% der weiblichen und 99,3% der männlichen Patienten in den ersten drei Monaten nach der Zystektomie unter Komplikationen der Behandlung. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,104$).

Tabelle 49: Auftreten von Frühkomplikationen innerhalb von drei Monaten

		Frühkomplikationen insgesamt			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	50	96,2%	2	3,8%
	Mann	148	99,3%	1	,7%
	Gesamt	198	98,5%	3	1,5%

3.3.2 Hernien

Bei 36,6% der Patienten trat als Folge des Eingriffs eine Bauchwandhernie auf. Die männlichen Patienten waren mit 37,9% etwas stärker von dieser Komplikation betroffen. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht ($p=0,545$).

Tabelle 50: Auftreten von Hernien als Frühkomplikation

		Hernie			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	12	32,4%	25	67,6%
	Mann	44	37,9%	72	62,1%
	Gesamt	56	36,6%	97	63,4%

3.3.3 Harnwegsinfekt

Symptomatische oder asymptomatische Harnwegsinfekte fanden sich bei 44,7% der Operierten. Die männlichen Patienten waren von dieser Komplikation etwas häufiger betroffen. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichskollektiven ($p=0,600$).

Tabelle 51: Auftreten von Harnwegsinfekt als Frühkomplikation

		Harnwegsinfekt			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	16	41,0%	23	59,0%
	Mann	55	45,8%	65	54,2%
	Gesamt	71	44,7%	88	55,3%

3.3.4 Obstruktion

35,1% der männlichen Patienten litten unter einer Obstruktion des Harntrakts gegenüber 22,9% der Frauen. Es errechnet sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,175$).

Tabelle 52: Auftreten von Harnwegsobstruktionen als Frühkomplikation

		Harnwegsobstruktion			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	8	22,9%	27	77,1%
	Mann	39	35,1%	72	64,9%
	Gesamt	47	32,2%	99	67,8%

3.3.5 Steine

Als eine relativ seltene Komplikation fanden sich bei 13,1% der Männer und bei 9,7% der Frauen Steine im Urogenitaltrakt. Der p-Wert von 0,611 zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen auf.

Tabelle 53: Auftreten von Steinen im Harntrakt als Frühkomplikation

		Stein im Harntrakt			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	3	9,7%	28	90,3%
	Mann	14	13,1%	93	86,9%
	Gesamt	17	12,3%	121	87,7%

3.3.6 Azidose

Während 33,0% der Männer unter einer Azidose litten, trat diese Komplikation bei den Frauen nicht auf. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Auftretens einer Azidose ($p=0,001$).

Tabelle 54: Auftreten einer Azidose als Frühkomplikation

		Azidose			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	0	0,0%	23	100,0%
	Mann	33	33,0%	67	67,0%
	Gesamt	33	26,8%	90	73,2%

3.3.7 Harnentleerung

Die Patienten des Kollektivs mit orthotoper Darmersatzblase wurden bezüglich der Häufigkeit der Harnentleerung am Tag befragt. Die weiblichen Patienten hatten durchschnittlich sieben, die männlichen Patienten fünf Harnentleerungen am Tag. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,352$).

Tabelle 55: Anzahl der Harnentleerungen tagsüber

		Harnentleerungen tagsüber				
		Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	Frau	127	7	6	3	15
	Mann	325	5	5	2	10
	Gesamt	452	6	5	2	15

3.3.8 Kontinenz

Die Patienten des Kollektivs, die einen orthotopen Blasenersatz erhalten hatten, wurden zu ihrem Kontinenzstatus befragt und wie folgt kategorisiert:

- kontinent
- Urinverlust beim Husten und/oder Pressen
- Urinverlust beim Gehen und/oder Stehen

Bei den männlichen Patienten zeigte sich eine annähernd gleiche Verteilung in allen drei Kategorien. Die weiblichen Patienten gaben hauptsächlich einen Urinverlust beim Stehen/

Gehen an oder waren kontinent. Mit dem Chi²-Test errechnet sich ein Signifikanzwert von $p=0,170$.

Tabelle 56: Kontinenzstatus tagsüber

		Kontinenzstatus tagsüber					
		kontinent		Urinverlust beim Stehen/ Gehen		Urinverlust beim Husten/ Pressen	
		N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Frau	6	46,2%	6	46,2%	1	7,7%
	Mann	19	32,2%	20	33,9%	20	33,9%
	Gesamt	25	34,7%	26	36,1%	21	29,2%

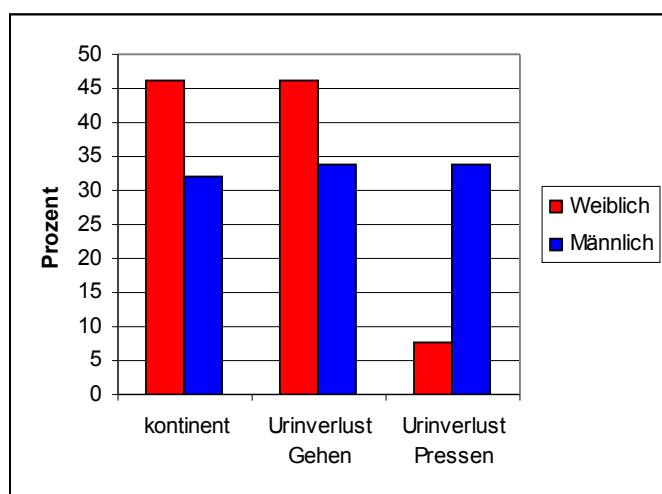


Abb. 28: Kontinenzstatus

3.3.9 Zufriedenheit

Die Zufriedenheit mit der jeweiligen Harnableitung lag bei den Frauen bei 96,4% und bei den Männern bei 95,0%.

Tabelle 57: Zufriedenheit mit der Harnableitung

		Zufriedenheit			
		ja		nein	
		N	%	N	%
Geschlecht	Frau	27	96,4%	1	3,6%
	Mann	76	95,0%	4	5,0%
	Gesamt	103	95,4%	5	4,6%

3.4 Prognose

3.4.1 Progressfreies Überleben

Die Frauen waren zu 61,5% progresssfrei, die Männer zu 56,5%. Der Tarone-Ware-Test errechnet keinen signifikanten Unterschied für die Wahrscheinlichkeit eines Tumorprogresses für beide Vergleichsgruppen ($p=0,616$). Dies bedeutet, dass die Geschlechtszugehörigkeit der Patienten nicht ausschlaggebend dafür ist, mit einer höheren kumulativen Wahrscheinlichkeit in den Progress zu kommen.

Tabelle 58: Progresswahrscheinlichkeit

Geschlecht	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Frau	52	20	32	61,5%
Mann	154	67	87	56,5%
Gesamt	206	87	119	57,8%

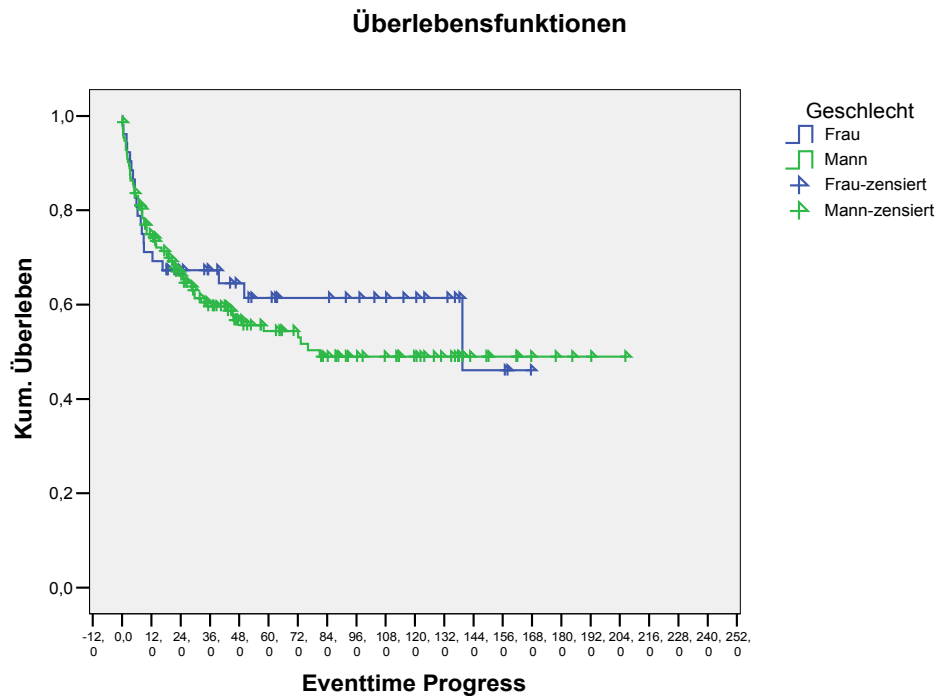


Abb. 29: Progresswahrscheinlichkeit

3.4.2 Lokalrezidivfreies Überleben

Die Männer kamen etwas häufiger in den Progress als die Frauen und entwickelten ein Lokalrezidiv. Es besteht aber kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen ($p=0,260$).

Tabelle 59: Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs

Geschlecht	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Frau	47	3	44	93,6%
Mann	140	16	124	88,6%
Gesamt	187	19	168	89,8%

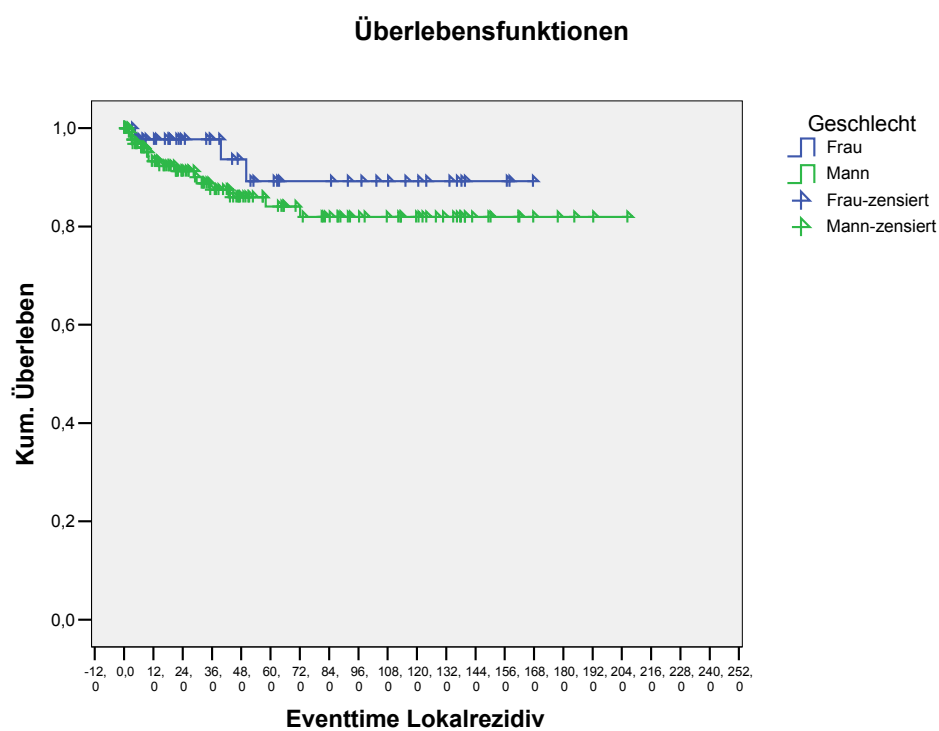


Abb. 30: Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs

3.4.3 Metastatenfreies Überleben

Hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ($p=0,800$).

Tabelle 60: Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen

Geschlecht	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Frau	47	13	34	72,3%
Mann	140	38	102	72,9%
Gesamt	187	51	136	72,7%

Überlebensfunktionen

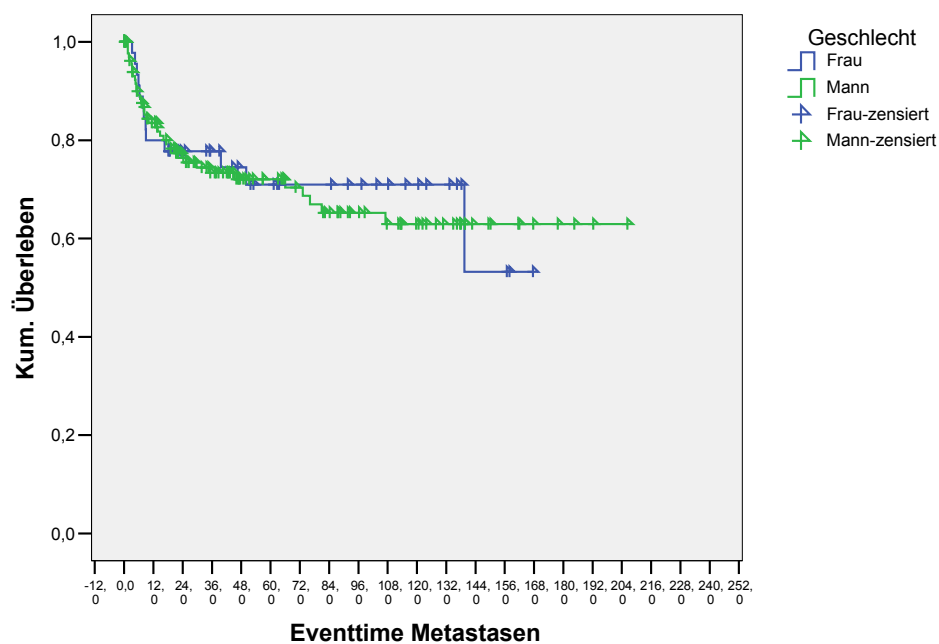


Abb. 31: Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen

3.4.4 Gesamtüberleben

Bei der Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen ($p=0,751$).

Tabelle 61: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit

Geschlecht	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Frau	58	22	36	62,1%
Mann	165	58	107	64,8%
Gesamt	223	80	143	64,1%

Überlebensfunktionen

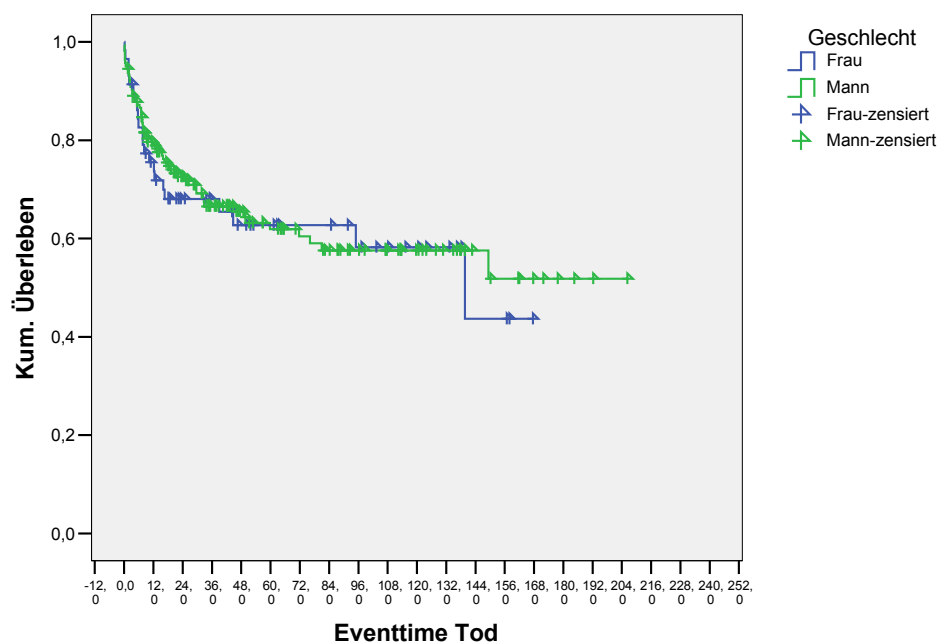


Abb. 32: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit

3.4.5 Tumorspezifisches Überleben

Die Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens beschreibt die Patienten, die an den unmittelbaren Folgen des Blasen Tumors verstorben sind. Der Tarone-Ware-Test errechnet eine Signifikanz von $p=0,980$. Die kumulative Wahrscheinlichkeit, an den Folgen des Blasen Tumors zu versterben verhält sich in beiden Vergleichsgruppen annähernd gleich.

Tabelle 62: Tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit

Geschlecht	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Frau	52	16	36	69,2%
Mann	156	47	109	69,9%
Gesamt	208	63	145	69,7%

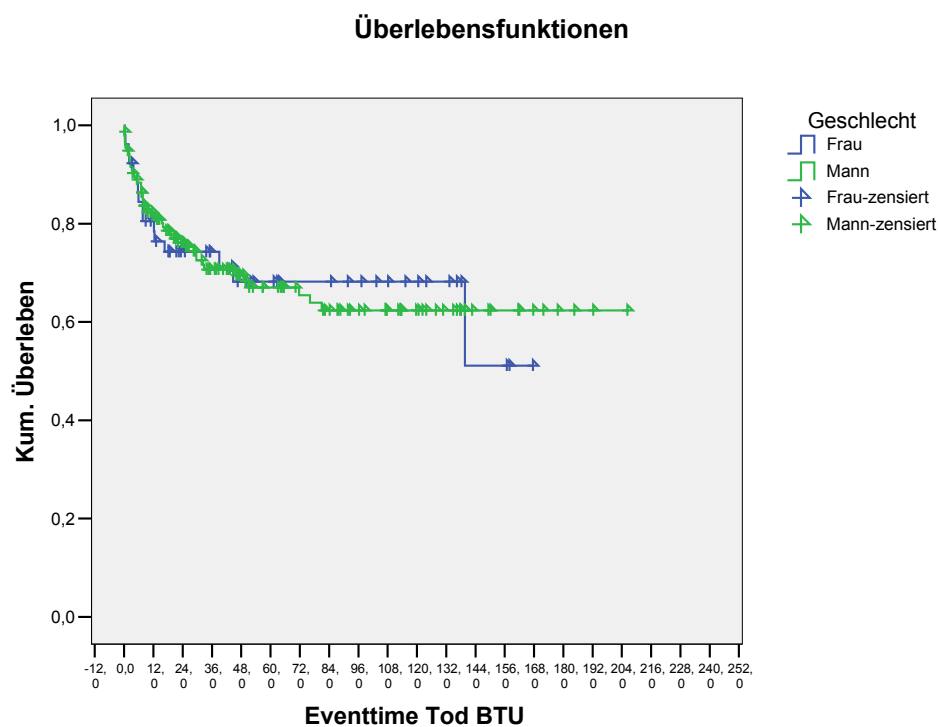


Abb. 33: Tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit

4. Diskussion

Das Harnblasenkarzinom steht an achter Stelle der Krebsstatistik der Bundesrepublik Deutschland. Mit der demographischen Entwicklung der Bevölkerung und dem damit verbundenen Anstieg der Lebenserwartung nimmt die Häufigkeit des Tumors weiter zu. Der Krankheitsverlauf wird maßgeblich von der Invasivität des Harnblasenkarzinoms beeinflusst. Dabei kommt der Frühzeitigen Entdeckung des Tumors eine große Bedeutung zu.

Das Harnblasenkarzinom weist verschiedene geschlechtsspezifische Merkmale auf, die auch die Prognose mitbeeinflussen. Die Therapiemaßnahmen orientieren sich hauptsächlich am Tumorstadium. Die radikale Zystektomie stellt die Therapie der Wahl beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom dar und wird bei sinkender perioperativer Mortalität in den letzten Jahren zunehmend häufiger angewandt.

Das Durchschnittsalter des beobachteten Kollektivs betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Harnblasenkarzinoms bei den Frauen 68,9 Jahre und bei den Männern 64,4 Jahre. Damit liegt der Altersdurchschnitt deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter in Deutschland, das für Frauen mit 73 Jahren und für Männer mit 70 Jahren angegeben wird (Bertz et al. 2006, S. 80). Die Indikation zur radikalen Zystektomie beim muskelinvasivem Blasenkarzinom wird bei Patienten im Alter über 75 Jahren zurückhaltender gestellt als bei jüngeren Patienten (Prout et al. 2005, S.1645). Auch in dieser Studie ist eine Selektion zugunsten jüngerer Patienten, die ein geringeres Operationsrisiko aufweisen, anzunehmen. Bezüglich des signifikant höheren Erkrankungsalters der Frauen müssen genetische und endogene Protektionsfaktoren, sowie die höhere Lebenserwartung der Frauen in Betracht gezogen werden. Letztendlich konnte die Ursache für die Diskrepanz des Erkrankungsalters zwischen Männern und Frauen bisher nicht geklärt werden (Puente et al. 2003, S.59).

Männer erkranken nicht nur früher, sondern auch deutlich häufiger an einem Harnblasenkarzinom als Frauen. Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug im Gesamtkollektiv dieser Studie 2,6:1. Dies entspricht den Angaben des Robert-Koch-Instituts mit einer Relation von 2,5:1 (Bertz et al. 2006, S.80). Teilweise lässt sich das höhere Risiko der Männer, ein Harnblasenkarzinom zu entwickeln, durch vermehrten Zigarettenkonsum und stärkere berufliche Exposition mit Risikofaktoren erklären. Dennoch bleibt auch in Abwesenheit dieser Faktoren ein erhöhtes Risiko für Männer bestehen. Mögliche Erklärungsansätze bieten Umweltfaktoren, Ernährungsgewohnheiten, hormonelle Einflussfaktoren, Unterschiede in Anatomie und Miktionsverhalten (Hartge et al. 1990, S.1636).

Im untersuchten Kollektiv waren 33,4% der Männer aktive und 15,0% ehemalige Raucher, gegenüber 26,0% bzw. 8,1% der Frauen. Erwiesenermaßen ist das Risiko sowohl für aktive als auch für ehemalige Raucher gegenüber Nichtrauchern signifikant erhöht, einen Blasen tumor zu entwickeln (Castelao et al. 2001, S.542; Kunze et al. 1992, S.1785). Castelao et al. fanden in ihrer Studie einen Anhalt dafür, dass bei vergleichbarem Rauchverhalten weibliche gegenüber männlichen Rauchern ein relativ höheres Risiko für ein Harnblasenkarzinom aufweisen (Castelao et al. 2001, S.544). Puente et al. kamen aber nach Durchsicht der Literatur zu dem Schluss, dass keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Risikos für ein durch Zigarettenrauchen hervorgerufenes Harnblasenkarzinom bestehen (Puente et al. 2006, S.78).

Im Rahmen der präoperativen Untersuchung gaben 74,4% der Patienten eine oder mehrere Begleiterkrankungen an. Dabei bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Vergleichskollektiven ($p=0,913$) trotz des deutlich höheren Durchschnittsalters der weiblichen Patienten. Dies lässt eine strenge Indikationsstellung für den Eingriff einer radikalen Zystektomie bei älteren Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und bestehender Komorbidität vermuten.

Zur Einschätzung des präoperativen Gesundheitszustandes wurde eine Einteilung entsprechend der Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists (ASA) vorgenommen. Tendenziell wiesen die weiblichen Patienten präoperativ einen höheren ASA-Wert auf als die männlichen Patienten. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Malavaud et al. fanden in ihrer Studie, dass ein ASA-Wert ≥ 3 in Zusammenhang mit einer höheren Komplikationsrate bezüglich der Harnableitung steht (Malavaud et al. 2001, S.82). Zuzufolge einer Studie von Miller et al. lässt sich auch ein schlechteres tumorspezifisches Überleben auf eine erhöhte Komorbidität zurückführen (Miller et al. 2003, S.107). Chang et al. sind der Ansicht, dass nur wenigen Patienten eine radikale Zystektomie aufgrund von Begleiterkrankungen oder höheren Alters verweigert werden sollte. Sie führten diesen Eingriff bei über 75jährigen Patienten mit einem ASA-Wert ≥ 3 mit vergleichsweise geringer perioperativer Morbidität und Mortalität durch (Chang et al. 2001, S.940).

Die schmerzlose Markohämaturie als Leitsymptom des Harnblasenkarzinoms fand sich bei den Männern in 70,8% und bei den Frauen in 56,1%. Dieses Symptom wird häufig als Begleiterscheinung der bei den Frauen weit verbreiteten Zystitis fehlgedeutet. Statt der Ursache nachzugehen werden häufig großzügig Antibiotika verabreicht. Dies trägt zu einer verzögerten Diagnosestellung bei den weiblichen Patienten bei. Darüber hinaus findet das Harnblasenkarzinom aufgrund seiner geringeren Inzidenz beim weiblichen Geschlecht als Differentialdiagnose der Hämaturie weniger Beachtung. Diese Umstände können mitunter in

Zusammenhang mit dem fortgeschritteneren Tumorstadium der Frauen bei Diagnosestellung stehen (Madeb et al. 2004, S.88; Hickey et al. 1988, S.185; Mommsen et al. 1983, S.163).

Eine Verzögerung der chirurgischen Therapie, nachdem bereits die Diagnose eines muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms gestellt wurde, wird ebenfalls in der Literatur diskutiert. Fahmy et al. stellten nach der Gegenüberstellung von 13 Studien zu diesem Thema fest, dass eine Verzögerung von mehr als drei Monaten von Indikationsstellung bis zur radikalen Zystektomie mit einer signifikanten Verschlechterung der Prognose einhergeht. (Fahmy et al. 2006, S.1182). In unserem Kollektiv erfolgte die radikale Zystektomie bei den Frauen durchschnittlich 1,9 Monate, bei den Männern 1,5 Monate nach Indikationsstellung zur radikalen Zystektomie im Rahmen der letzten TURB vor dem chirurgischen Eingriff. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Vergleichskollektiven.

In der histologischen Aufarbeitung der letzten TURB vor der radikalen Zystektomie wurde bei den Frauen in 80,3% und bei den Männern in 85,8% ein Urothelkarzinom gefunden. Ein Plattenepithelkarzinom als zweithäufigster Tumor lag mit 7,9% häufiger bei den Frauen als bei den Männern (2,8%) vor. Als Erklärung dieser Ergebnisse kann das häufigere Auftreten rezidivierender Harnwegsinfektionen beim weiblichen Geschlecht angenommen werden, da eine chronische Zystitis als Risikofaktor für das Plattenepithelkarzinom gilt (Hickey et al. 1988, S.184; Kantor et al. 1988, S.3855).

Wie der gegenwärtigen Literatur zu entnehmen ist, werden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei den Frauen bereits fortgeschrittenere Tumorstadien festgestellt als bei den Männern (Mungan et al. 2000b, S.370; van der Poel et al. 1999, S.209; Fleshner et al. 1996, S.1507). Auch in dieser Studie weisen 70,7% der Frauen bereits ein muskelinvasives Stadium auf im Gegensatz zu 58,0% der Männer. Ein oberflächliches Stadium wird nur bei 22,7% der Frauen, aber bei 35,4% der Männer gefunden. Der Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,120 nicht signifikant. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Ergebnisse den Stand der letzten TURB vor der Operation reflektieren, und somit bei primär oberflächlichen Tumoren möglicherweise bereits ein Progress seit der Diagnosestellung stattgefunden hat. Madeb et al. bieten mehrere Erklärungsansätze für das fortgeschrittenere Primärstadium bei den Frauen. Es konnten geschlechtsspezifische Unterschiede zu Ungunsten der Frauen beobachtet werden in Hinblick auf eine Verzögerung der Diagnosestellung, kulturelle Unterschiede in der Inanspruchnahme medizinischer Einrichtungen, unterschiedliche Karzinogenexposition und deren Metabolisierung und anatomische Unterschiede in der Dicke der Blasenmuskulatur (Madeb et al. 2004, S.88).

Eine uni- bzw. bilaterale Obstruktion der Ureteren, insbesondere in Abwesenheit einer Tumorlokalisation an den Uretereinmündungsstellen, wurde in mehreren Studien als Zeichen

eines fortgeschrittenen Tumorstadiums mit schlechteren Überlebensraten beschrieben (Bartsch et al. 2007, S.697; Haleblan et al. 1998, S.2011; Leibovitch et al. 1993, S.31). In der vorliegenden Studie wiesen die Patientinnen präoperativ häufiger sowohl eine Ektasie (34,4%) als auch einen Tumor (2,5%) des oberen Harntraktes auf als die männlichen Patienten (25,7% bzw. 1,0%). Diese Ergebnisse lassen sich mit dem durchschnittlich fortgeschritteneren Tumorstadium der Frauen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vereinbaren.

Die durchschnittliche Operationsdauer der Männer (366 min) des untersuchten Kollektivs war 30 min länger als die der Frauen (336 min). Schwierigere Operationsbedingungen im engeren Becken der Männer sowie die häufigere Wahl einer orthotopen Neoblase als Harnableitungsverfahren verursachte vermutlich die längere Operationsdauer. Es konnte nachgewiesen werden, dass ein höherer BMI mit einer längeren Operationsdauer korreliert (Lee et al. 2005, S.1281; Chang et al. 2004, S.1078). Der BMI der Männer in der vorliegenden Studie wird mit 25,7 bereits als Präadipositas klassifiziert und weist einen signifikanten Unterschied zum BMI der Frauen auf (23,9). Bei den Patientinnen wirkte sich möglicherweise in einigen Fällen ein Verzicht auf die Lymphadenektomie aufgrund des fortgeschritteneren Tumorstadiums und des höheren Lebensalters verkürzend auf die Operationsdauer aus.

Der intraoperative Bedarf an Erythrozytenkonzentraten belief sich bei den Frauen auf vier Einheiten gegenüber drei Einheiten bei den Männern. Lee et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls einen höheren intraoperativen Blutverlust bei den Frauen feststellen. Die stärkere Blutung bei den Frauen ergibt sich durch den Zystektomieanteil des Eingriffs und ist somit unabhängig von der gewählten Harnableitungsform (Lee et al. 2004, S.1096). In zwei weiteren Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und erhöhtem intraoperativem Blutverlust festgestellt werden (Lee et al. 2005, S.1281; Chang et al. 2004, S. 1078). Auch in der vorliegenden Studie ist der BMI der Männer signifikant höher als der BMI der Frauen. Ausschlaggebend für den höheren Erythrozytenkonzentratbedarf der Frauen ist vermutlich die stärkere Blutung bei der Dissektion der vorderen Vaginalwand ebenso wie ein sehr wahrscheinlich niedrigerer präoperativer Ausgangshämatokrit (Lee et al. 2004, S.1098).

Bei der pathologischen Auswertung der Operationspräparate des untersuchten Kollektivs wurde am häufigsten das Stadium pT3 festgestellt, das bei den Frauen in 40,5% und bei den Männern in 31,4% der Fälle vorlag. Ein oberflächliches Stadium war bei den Männern mit 18,7% noch etwas häufiger als bei den Frauen mit 9,9%. Unter den Operationspräparaten wurden bei beiden Vergleichskollektiven ca. 15% mehr Fälle mit einem muskelinvasiven Tumorstadium gefunden als noch bei der letzten präoperativen TURB. Mit einem Progress des Tumors ist in den wenigsten Fällen zu rechnen, da ein Zeitrahmen von durchschnittlich 1,6 Monaten von der

letzten TURB bis zur Operation eingehalten wurde. Vielmehr liegt der Verdacht nahe, dass wegen der Schwierigkeit der klinischen Stadieneinteilung durch die TURB ein Understaging bei der Festlegung der Tumorausdehnung stattgefunden hat. In einigen Studien wird diese Diskrepanz zwischen klinischem und pathologischem Staging beschrieben. In 30-50% der Fälle wird im Operationspräparat ein fortgeschritteneres Stadium festgestellt als beim klinischen Staging (Hollenbeck et al. 2005, S.78; Dutta et al. 2001, S.492; Stein et al. 2001, S.667).

Mungan et al. stellten in ihrer Studie fest, dass Frauen häufiger einen positiven Lymphknotenstatus aufweisen als Männer (Mungan et al. 2000b, S.370). In der vorliegenden Studie wurden männliche Patienten häufiger mit dem Status N0 und N1 klassifiziert als weibliche. Die Frauen wiesen mit 15,7% etwas häufiger den Status N2 auf als die Männer (14,9%). Allerdings konnte bei den Frauen auch deutlich häufiger keine Aussage über den Lymphknotenstatus getroffen werden (Nx: 9,1% gegenüber 2,9%). Im gesamten Kollektiv fand sich in 23,4% der Fälle ein positiver Lymphknotenstatus. Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen von Stein et al. überein, die in ihrer Studie über 1054 Patienten ebenfalls in 23% einen positiven Lymphknotenstatus feststellten (Stein et al. 2001, S.673). Eine Erklärung für die fortgeschritteneren Tumorstadien sowie das häufigere Auftreten von lymphogener Metastasierung bei Frauen bieten Maralani et al. in ihrer Studie. Sie fanden in ihren Untersuchungen bei den Frauen Tumorgewebe in lymphatischen und vaskulären Kanälen im periurethralen Gewebe ohne eine Beteiligung der Mucosa. Diese angiolymphatische Ausbreitung, die bei Frauen beobachtet wurde, wird bei den Männern durch die Prostata und deren Kapsel unterbunden. (Maralani et al. 1997, S. 540) Madeb et al. sehen in der ausgeprägteren Detrusormuskulatur der Männer den Grund für eine Verzögerung der extravasikalen Tumorausbreitung gegenüber den Frauen (Madeb et al. 2004, S.88).

Die Tatsache, dass bei den Frauen signifikant häufiger ein mikroskopisches Tumorresiduum am Absetzungsrand gefunden wurde, geht wahrscheinlich ebenfalls auf die von Maralani et al. beschriebenen anatomischen Unterschiede im Bereich des Harnblasenhalses zurück (Maralani et al. 1997, S.540). Bei 13,2% der Frauen gegenüber 8,9% der Männer der vorliegenden Studie zeigte sich ein R1-Status in der pathologischen Untersuchung des Operationspräparates.

Bei der Wahl des Harnableitungsverfahrens wurde eine signifikante Geschlechtsabhängigkeit deutlich. 74,4% der Frauen erhielten ein Ileum- oder Kolonconduit gegenüber 42,0% der Männer. Mit einem orthotopen Blasenersatz wurden nur 13,6% der Frauen versorgt, aber 46,4% der Männer. Maßgeblich für diese Verteilung der Harnableitungsverfahrenswahl ist die Tatsache, dass ein orthotoper Blasenersatz bei den Frauen des untersuchten Kollektivs erst ab 2001 durchgeführt wurde. Ein weiterer Grund ist das höhere Durchschnittsalter der Frauen, das

eine Versorgung mit einem Conduit angebracht erscheinen lässt. Aufgrund der hohen Rate an Fällen mit Harnverhalt nach Versorgung mit einer Neoblase, entschieden sich einige Frauen dennoch für die Versorgung mit einem Conduit trotz fehlender Kontraindikationen für eine Neoblase. Parekh et al. konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Harnableitungsformen bezüglich Morbidität und perioperativer Komplikationen feststellen (Parekh et al. 2000, S.852). Dies mag der Grund dafür sein, dass in aktuellen Untersuchungen festgestellt wurde, dass gegenwärtig 47% der Patienten nach radikaler Zystektomie eine Neoblase erhalten (Hautmann et al. 2007, S.17).

Postoperativ traten bei 98,5% der beobachteten Patienten Komplikationen innerhalb der ersten drei Monate auf. Dabei bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Vergleichskollektiven. Zu berücksichtigen ist, dass das Follow-up-Ergebnis nicht vom gesamten Kollektiv vorliegt. Eine Negativselektion bezüglich der Patienten, die sich aufgrund einer Komplikation in Nachbehandlung begaben, ist anzunehmen. Die in der vorliegenden Studie untersuchten Frühkomplikationen umfassten Wundheilungsstörungen, Harnwegsinfektionen, Obstruktionen des Harntrakts und metabolische Störungen. Einzig im Hinblick auf die Azidose ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Vergleichskollektiven. Bei den männlichen Patienten trat in 33% der Fälle postoperativ eine Azidose auf, während sich bei den Frauen diese Komplikation nicht ereignete. Dies steht im Zusammenhang mit dem bei den Männern häufiger gewählten orthotopen Blasenersatz, da die lange Kontaktzeit des Urins mit dem ausgeschalteten Darmstück zu einer Resorption von Elektrolyten führt und die Entstehung einer Azidose begünstigt.

Das Follow-up dieser Studie umfasst die Ergebnisse von 187 bis 223 Patienten in den verschiedenen Kategorien. Anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven wird der Verlauf beider Vergleichskollektive gegenübergestellt. Untersucht wurde progressfreies, lokalrezidivfreies, metastasenfreies und tumorspezifisches Überleben sowie das Gesamtüberleben. In keiner der Kategorien ergab sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechtszugehörigkeit.

Tabelle 63: Mittleres Überleben

	Progress- freies Überleben	Lokalrezidiv- freies Überleben	Metastasen- freies Überleben	Tumor- spezifisches Überleben	Gesamt- überleben
Frauen	61,5%	93,6%	72,3%	69,2%	62,1%
Männer	56,5%	88,6%	72,9%	69,9%	64,8%

Durchschnittlich gerieten 42,2% der Patienten in einen Tumorprogress, der sich in beiden Kollektiven vor allem in den ersten drei Jahren nach der radikalen Zystektomie ereignete. Dabei war die Wahrscheinlichkeit der Männer in den Progress zu kommen etwas höher als die der Frauen und auch noch nach zehn Jahren festzustellen.

Tabelle 64: Progressfreies Überleben

	3-Jahres-Rate	5-Jahres-Rate	10-Jahres-Rate
Frauen	67,3%	61,4%	61,4%
Männer	59,7%	54,4%	49,0%

Die Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit verläuft bei beiden Vergleichskollektiven sehr ähnlich. Die 3-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten der Frauen sind jeweils etwas günstiger als die der Männer. Das mittlere Gesamtüberleben der Frauen liegt jedoch 2,7% unter dem der Männer.

Tabelle 65: Gesamtüberlebensraten

	3-Jahres- Überlebensrate	5-Jahres- Überlebensrate	10-Jahres- Überlebensrate
Frauen	68,1%	62,7%	58,2%
Männer	66,6%	61,9%	57,6%

Auch der Verlauf der tumorspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeit ist bei beiden Geschlechtern annähernd gleich ($p=0,980$) mit jeweils etwas günstigeren Ergebnissen der Frauen. Die meisten tumorassoziierten Todesfälle sind in den ersten drei Jahren nach der radikalen Zystektomie zu verzeichnen. Insgesamt ist die tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit bei beiden Vergleichskollektiven etwas besser als die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass nicht in allen Fällen die Todesursache genau geklärt werden konnte.

Tabelle 66: Tumorspezifisches Überleben

	3-Jahres- Überlebensrate	5-Jahres- Überlebensrate	10-Jahres- Überlebensrate
Frauen	74,3%	68,2%	68,2%
Männer	70,7%	67,0%	62,4%

Bei durchschnittlich 89,8% der Patienten verlief das Follow-up nach der radikalen Zystektomie lokalrezidivfrei. Ein Lokalrezidiv stellt somit eine eher seltenere Form des Tumorprogresses beim Harnblasenkarzinom dar.

Tabelle 67: Lokalrezidiv

	3-Jahres- Überlebensrate	5-Jahres- Überlebensrate	10-Jahres- Überlebensrate
Frauen	97,7%	89,2%	89,2%
Männer	87,2%	84,1%	81,9%

Fernmetastasen traten im untersuchten Kollektiv deutlich häufiger auf als ein Lokalrezidiv. Das durchschnittliche metastasenfreie Überleben für Männer und Frauen lag bei 72,7%.

Tabelle 68: Fernmetastasen

	3-Jahres- Überlebensrate	5-Jahres- Überlebensrate	10-Jahres- Überlebensrate
Frauen	77,8%	71,0%	71,0%
Männer	73,4%	72,1%	62,9%

Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen der Studie von Stein et al. überein. Demnach versterben die meisten Patienten mit Harnblasenkarzinom innerhalb der ersten drei Jahre nach der radikalen Zystektomie. Spätere Todesfälle stehen eher in Zusammenhang mit altersentsprechenden Begleiterkrankungen als mit der Tumorerkrankung. Dem Auftreten von Rezidiven liegen in 75% der Fälle Fernmetastasen und in 25% Lokalrezidive zugrunde (Stein et al. 2001, S.669).

In der Literatur finden sich einige Studien, die die Überlebensraten von Männern und Frauen, die an einem Harnblasenkarzinom erkrankt sind, einander gegenüberstellen (Mungan et al. 2000a, S.877; Micheli et al. 1998, S.2273; Fleshner et al. 1996, S.1511). Die Ergebnisse der einzelnen Studien können aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien oder unterschiedlicher Stratifizierung nicht direkt miteinander verglichen werden. Es wird jedoch deutlich, dass Frauen eine ungünstigere Fünfjahresüberlebensrate aufweisen als Männer. In der vorliegenden Studie belief sich die Fünfjahresüberlebensrate der Männer auf 61,9%, diejenige der Frauen war mit 62,7% etwas günstiger.

Tabelle 69: Überlebensraten (Gesamtüberleben)

	Geschlecht	5-Jahres-Überlebensrate
Mungan 2000 (US data)	Frauen	73,1%
	Männer	79,5%
Mungan 2000 (Netherlands data)	Frauen	47,5%
	Männer	58,3%
Micheli 1998	Frauen	60%
	Männer	65%

(Mungan et al. 2000a, S.877; Micheli et al. 1998, S.2273)

Ziel zahlreicher Studien ist es, Prognosefaktoren für das Outcome nach radikaler Zystektomie zu erkennen, um Patienten, die von einer adjuvanten Therapie profitieren können, zu identifizieren. Tumorstadium, Lymphknotenbeteiligung und Alter werden von den meisten Autoren als wichtigste Faktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit erachtet (Gschwend et al. 2000, S.128; Stein et al. 2001, S.669; Frazier et al. 1993, S.4000). Chahal et al. fanden in ihrer Studie, dass Geschlecht, ASA-Status und klinischer T-Status die einzigen unabhängigen Vorhersagewerte für die Fünfjahresüberlebensrate darstellen (Chahal et al. 2003, S. 251)

Micheli et al. führten in ihrer Studie das fortgeschrittenere Tumorstadium der Frauen bei Diagnosestellung als Ursache für deren schlechtere Überlebensraten gegenüber den Männern an (Micheli et al. 1998, S.2276). Madeb et al. sind ebenfalls der Auffassung, dass das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose entscheidenden Einfluss auf die Prognose ausübt und für die geschlechtsspezifische Differenz ausschlaggebend ist (Madeb et al. 2004, S.88). Mungan et al. untersuchten in ihrer Studie die Geschlechtsunterschiede bezüglich der Prognose nach Stratifizierung nach Tumorstadien zum Zeitpunkt der Diagnose. Es zeigte sich in jedem Tumorstadium eine schlechtere Überlebensrate für Frauen als für Männer (Mungan et al. 2000a, S.878). Auch Fleshner et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Frauen unabhängig vom Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt schlechtere Überlebensraten aufweisen als Männer (Fleshner et al. 1996, S.1511). May et al. verglichen Patienten mit oberflächlichen Tumoren in Gruppe 1, zunächst oberflächlichen Tumoren, die sich unter konservativer Therapie zu muskelinvasiven Tumoren entwickelten, in Gruppe 2 und primär muskelinvasiven Tumoren in Gruppe 3. Ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3 in Hinblick auf das progressfreie Überleben und das Gesamtüberleben konnte nicht festgestellt werden. Jedoch wiesen beide Gruppen ein signifikant schlechteres Überleben auf als Patienten der Gruppe 1 (May et al. 2007, S.917).

In der vorliegenden Studie wurde keine Stratifizierung der Überlebensraten nach Tumorstadium vorgenommen. Die geschlechtsspezifischen Überlebensraten bezüglich der einzelnen

Tumorstadien können daher mit vielen Ergebnissen in der Literatur nicht verglichen werden. Die Ursache für die etwas günstigeren Überlebensraten der Frauen gegenüber den Männern kann in dieser Studie daher nicht geklärt werden. Möglicherweise trägt eine Selektion zugunsten von Patienten mit von vornherein besserer Prognose zu diesen Ergebnissen bei, da die Therapieentscheidung maßgeblich vom Allgemeinzustand und bestehender Komorbidität beeinflusst wird. Die Indikation zur radikalen Zystektomie wurde bei Patienten, bei denen ein schlechteres Outcome zu erwarten war, zurückhaltender gestellt, und führte somit zum Ausschluss aus dieser Studie. Dies wirkte sich unter Umständen zugunsten der durchschnittlich älteren weiblichen Patienten aus. Andererseits wurden Patienten mit oberflächlichen Hochrisikotumoren in die Studie eingeschlossen, von denen häufiger das männliche Geschlecht betroffen war. Um eine potentielle Prognoseverschlechterung bei den weiblichen Patienten, bei denen invasivere Tumore diagnostiziert werden, abzuschätzen, sind weitere Studien mit Stratifizierung nach Tumorstadium notwendig.

5. Zusammenfassung

Im Zeitraum von 1986 bis 2004 wurde an der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar bei 452 Patienten eine radikale Zystektomie auf Grund eines Harnblasenkarzinoms durchgeführt. Retrospektiv wurden prä-, intra- und postoperative Patientendaten erfasst. Patienten mit einer Invasion der Harnblase eines anderen Primärtumors wurden von der Studie ausgeschlossen.

Männliche und weibliche Patienten wurden in zwei Vergleichskollektiven einander gegenübergestellt. Das Durchschnittsalter des untersuchten Kollektivs betrug zum Zeitpunkt der Operation 67 Jahre. Die männlichen Patienten waren durchschnittlich vier Jahre jünger als die weiblichen. Es unterzogen sich innerhalb dieses Zeitraums zweieinhalb Mal so viele Männer einer radikalen Zystektomie wie Frauen.

Die Exposition mit dem Risikofaktor „Zigarettenrauchen“ lag bei den Männern signifikant höher als bei den Frauen. Begleiterkrankungen fanden sich in beiden Kollektiven mit vergleichbarer Häufigkeit. Bei den weiblichen Patienten zeichnete sich ein Trend hin zu höheren ASA-Werten ab. Das Leitsymptom der schmerzlosen Makrohämaturie trat signifikant häufiger bei den Männern auf. Dennoch ergab sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Symptombdauer bevor ärztliche Hilfe in Anspruch genommen wurde.

Bei den weiblichen Patienten wurde häufiger ein fortgeschrittener Tumor sowie eine Lymphknotenbeteiligung diagnostiziert als bei den männlichen Patienten. Durchschnittlich wurde das Harnblasenkarzinom bei den Männern bereits 1,5 Monate, bei den Frauen 1,9 Monate nach Diagnosestellung operiert. Eine Therapieverzögerung liegt somit bei beiden Vergleichskollektiven nicht vor.

Die erschwerten Operationsbedingungen im engen Becken der Männer sowie die häufigere Wahl einer orthotopen Ersatzblase trugen sehr wahrscheinlich zu der längeren Operationszeit der männlichen Patienten bei. Des Weiteren steht ein erhöhter BMI, der bei den männlichen Patienten dieser Studie vorlag, in Zusammenhang mit einer Verlängerung der Operationszeit. Bezüglich der Komplikationsraten zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Vergleichskollektiven.

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen in Bezug auf die Prognose festgestellt werden. Es besteht jedoch ein Trend hin zu etwas günstigeren Überlebensraten bei den weiblichen Patienten. Dieser ist möglicherweise auf eine strenge Selektion zugunsten von Patientinnen mit günstigerem Risikoprofil zurückzuführen.

Um einen Prognosevorteil der Frauen bei frühzeitiger radikaler Zystektomie nachzuweisen, ist eine Betrachtung der Überlebensraten unter Berücksichtigung des Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Erstdiagnose notwendig, die im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt worden ist. Darüber hinaus liegt die Bedeutung in der Sensibilisierung für die Leitsymptome des Harnblasenkarzinoms, um eine frühzeitige Diagnosestellung zu ermöglichen. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um aussagekräftige Prognosefaktoren zu identifizieren.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studie und der Datenlage in der Literatur ist die radikale Zystektomie nach wie vor die Therapie der Wahl beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom, die bei geringerer perioperativer Mortalität und Morbidität immer mehr Patienten zugänglich ist. Die Operationsindikation muss unter strenger Patientenselektion und Abwägung des Risikoprofils erfolgen. Der mögliche Prognosevorteil eines frühzeitigen Eingriffs bei Tumoren mit hohem Risikoprofil bedarf weiterführender Untersuchungen.

6. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms (UICC 1997)**
- Tabelle 2: N-Status, regionäre Lymphknoten**
- Tabelle 3: M-Status, Fernmetastasen**
- Tabelle 4: Histopathologisches Grading**
- Tabelle 5: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Jahren**
- Tabelle 6: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Zystektomie in Jahren**
- Tabelle 7: Body Mass Index (kg/m²)**
- Tabelle 8: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI nach WHO 2007**
- Tabelle 9: Zigarettenkonsum**
- Tabelle 10: Berufliche Exposition mit Karzinogenen**
- Tabelle 11: Begleiterkrankungen**
- Tabelle 12: Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen**
- Tabelle 13: Gastrointestinale Begleiterkrankungen**
- Tabelle 14: Pulmonale Begleiterkrankungen**
- Tabelle 15: Stoffwechselerkrankungen**
- Tabelle 16: Allergien**
- Tabelle 17: Urothelkarzinom als Zweittumor**
- Tabelle 18: Einteilung des präoperativen Gesundheitszustands nach der ASA-Klassifikation**
- Tabelle 19: Hämaturie**
- Tabelle 20: Pollakisurie**
- Tabelle 21: Dysurie**
- Tabelle 22: Obstruktive Miktionsstörung**
- Tabelle 23: Flanken- und Abdominalschmerzen**
- Tabelle 24: Gewichtsverlust**
- Tabelle 25: Präoperativer Zustand des oberen Harntrakts**
- Tabelle 26: Symptombdauer vor Aufsuchen eines Arztes in Wochen**
- Tabelle 27: Histologie der letzten TURB vor der Zystektomie**
- Tabelle 28: T-Stadium der letzten TURB vor der Zystektomie**
- Tabelle 29: Vereinfachte Darstellung der Invasivität der letzten TURB vor der Zystektomie**
- Tabelle 30: Grading der letzten TURB vor der Zystektomie**

- Tabelle 31: Vorkommen eines Rezidivs nach TURB**
- Tabelle 32: Anzahl der Rezidive nach Erstdiagnose**
- Tabelle 33: Zeitraum von der letzten TURB bis zur Zystektomie in Monaten**
- Tabelle 34: Art der Indikation zur Zystektomie**
- Tabelle 35: Operationsdauer in Minuten**
- Tabelle 36: Intraoperativ benötigte Erythrozytenkonzentrate in Anzahl der Konserven**
- Tabelle 37: Postoperativ benötigte Erythrozytenkonzentrate in Anzahl der Konserven**
- Tabelle 38: Gesamte stationäre Aufenthaltsdauer**
- Tabelle 39: Postoperative stationäre Aufenthaltsdauer**
- Tabelle 40: Histologie des Zystektomiepräparats**
- Tabelle 41: pT-Stadium des Zystektomiepräparats**
- Tabelle 42: Vereinfachte Darstellung der Invasivität des Zystektomiepräparats**
- Tabelle 43: N-Status des Zystektomiepräparats**
- Tabelle 44: M-Status**
- Tabelle 45: R-Status**
- Tabelle 46: Grading des Zystektomiepräparats**
- Tabelle 47: Operationszugang**
- Tabelle 48: Harnableitung**
- Tabelle 49: Auftreten von Frühkomplikationen innerhalb von drei Monaten**
- Tabelle 50: Auftreten von Hernien als Frühkomplikation**
- Tabelle 51: Auftreten von Harnwegsinfektionen als Frühkomplikation**
- Tabelle 52: Auftreten von Harnwegsobstruktionen als Frühkomplikation**
- Tabelle 53: Auftreten von Steinen im Harntrakt als Frühkomplikation**
- Tabelle 54: Auftreten einer Azidose als Frühkomplikation**
- Tabelle 55: Anzahl der Harnentleerungen tagsüber**
- Tabelle 56: Kontinenzstatus tagsüber**
- Tabelle 57: Zufriedenheit mit der Harnableitung**
- Tabelle 58: Progresswahrscheinlichkeit bei Frauen und Männern**
- Tabelle 59: Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs**
- Tabelle 60: Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen**
- Tabelle 61: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit**
- Tabelle 62: Tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit**
- Tabelle 63: Mittleres Überleben**
- Tabelle 64: Progressfreies Überleben**

Tabelle 65: Gesamtüberlebensraten

Tabelle 66: Tumorspezifisches Überleben

Tabelle 67: Lokalrezidiv

Tabelle 68: Fernmetastasen

Tabelle 69: Überlebensraten

7. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Jahren**
- Abb. 2: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Zystektomie in Jahren**
- Abb. 3: Body Mass Index (kg/m²)**
- Abb. 4: Zigarettenkonsum**
- Abb. 5: Begleiterkrankungen**
- Abb. 6: Einteilung der Frauen und Männer nach ASA-Klassifikation**
- Abb. 7: Hämaturie**
- Abb. 8: Symptombdauer vor Aufsuchen eines Arztes in Wochen**
- Abb. 9: Histologie der letzten TURB vor der Zystektomie**
- Abb. 10: T-Stadium der letzten TURB vor der Zystektomie**
- Abb. 11: Vereinfachte Darstellung der Invasivität der letzten TURB vor der Zystektomie**
- Abb. 12: Grading der letzten TURB vor der Zystektomie**
- Abb. 13: Zeitraum von der letzten TURB bis zur Zystektomie in Monaten**
- Abb. 14: Operationsdauer in Minuten**
- Abb. 15: Intraoperativ benötigte Erythrozytenkonzentrate in Anzahl der Konserven**
- Abb. 16: Histologie des Zystektomiepräparats**
- Abb. 17: Vergleich der Histologie der letzten TURB und des Zystektomiepräparats**
- Abb. 18: pT-Stadium des Zystektomiepräparats**
- Abb. 19: Vergleich des pT-Stadiums der letzten TURB und des Zystektomiepräparats**
- Abb. 20: Vereinfachte Darstellung der Invasivität im Zystektomiepräparat**
- Abb. 21: Vergleich der vereinfachten Darstellung der Invasivität prä- und intraoperativ**
- Abb. 22: N-Status des Zystektomiepräparats**
- Abb. 23: M-Status**
- Abb. 24: R-Status**
- Abb. 25: Grading des Zystektomiepräparats**
- Abb. 26: Vergleich des Gradings des letzten TURB Befunds und des Zystektomiepräparats**
- Abb. 27: Harnableitungsart**
- Abb. 28: Kontinenzstatus**
- Abb. 29: Progresswahrscheinlichkeit**
- Abb. 30: Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs**
- Abb. 31: Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen**

Abb. 32: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit

Abb. 33: Tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit

8. Literaturverzeichnis

Andreesen, R., Böhle, A., Bokemeyer, C., Delbrück, H., Dunst, J., Fischer, C., Gschwend, J., Lehmann, J., Müller, M., Otto, T. Sauer, H., Stöckle, M.
F 4 Harnblasenkarzinom.

In: „Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2006“
Deutsche Krebsgesellschaft e.V. - Garbe, C. et al. (Hrsg.)
Zuckschwerdt Verlag, 2006, 5. Auflage, 259-265

Bartsch, G.C., Kuefer, R., Gschwend, J.E., de Petriconi, R., Hautmann, R.E., Vokmer, B.G.
Hydronephrosis as a prognostic marker in bladder cancer in a cystectomy-only series
Eur Urol. 51 (2007) 697-698

Bertz, J., Giersiepen, K., Haberland, J., Hentschel, S., Kaatsch, P., Katalinic, A., Stabenow, R., Stegmaier, C., Ziegler, H.

Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends
Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut (Hrsg.) 2006
(<http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/kid2006.pdf>)
Stand: 20.08.2007

Bichler, K.-H., Becker, G., Bokemeyer, C., Braunwald, H., Buck, G., Damman, F., Feil, G., Krause, F.S., Lahme, S., Nelde, H.J., Preßler, H., Strohmaier, W.L., Zumbärgel, A. (2000)
Harnblasenkarzinom, Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge,
Interdisziplinäres Tumorzentrum Universität Tübingen
(<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/pdfinhal/harnbl.pdf>)
Stand: 20.08.2007

Bokemeyer, C., Hartmann, J.T., Kuczyk, M.A., Truss, M.C., Kollmansberger, C., Beyer, J., Jonas, U., Kanz, L.
Recent strategies for the use of paclitaxel in the treatment of urological malignancies
World J Urol 16 (1998) 155-162

Boyko, R.W., Cartwright, R.A., Glashan, R.W.
Bladder cancer in dye manufacturing workers
J Occup Med 27 (1985) 799-803

Brendler, C.B., Steinberg, G.D., Marshall, F.F., Mostwin, J.L., Walsh, P.C.
Local recurrence and survival following nerve-sparing radical cystoprostatectomy
J Urol 155 (1996) 1137-1140

Castelao, J.E., Yuan, J.-M., Skipper, P.L., Tannenbaum, S.R., Gago-Dominguez, M., Crowder, J.S., Ross, R.K., Yu, M.C.
Gender- and smoking-related bladder cancer risk
J Natl Cancer Inst. 93 (2001) 538-545

Chahal, R., Sundaram, S.K., Iddenden, R., Forman, D.F., Weston, P.M.T., Harrison, S.C.
A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire
Eur Urol 43 (2003) 246-257

Chang, S.S., Alberts, G., Cookson, M.S., Smith, J.A.
Radical cystectomy is safe in elderly patients at high risk
J Urol 166 (2001) 938-941

Chang, S.S., Jacobs, B., Wells, N., Smith Jr., J.A., Cookson, M.S.
Increased body mass index predicts increased blood loss during radical cystectomy
J Urol 171 (2004) 1077-1079

Cole, P.
Coffee drinking and cancer of the lower urinary tract
Lancet 1 (1971) 1335-1337

Dutta, S.C., Smith, J.A., Shappell, S.B., Coffey, C.S., Chang, S.S., Cookson, M.S.
Clinical understaging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy
J Urol 166 (2001) 490-493

Fahmy, N.M., Mahmud, S., Aprikian, A.G.
Delay in the surgical treatment of bladder cancer and survival: systematic review of the literature
Eur Urol 50 (2006) 1151-1152

Fleshner, N.E., Herr, H.W., Stewart, A.K., Murphy, G.P., Mettlin, C., Menck, H.R.
The national cancer data base report on bladder carcinoma
Cancer 78 (1996) 1505-1513

Frazier, H.A., Robertson, J.E., Dodge, R.K., Paulson, D.F.
The value of pathologic factors in predicting cancer specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate
Cancer 71 (1993) 3993-4001

Gschwend, J.E., Fair, W.R., Vieweg, J.
Radical cystectomy for invasive bladder cancer: contemporary results and remaining controversies
Eur Urol 38 (2000) 121-130

Gschwend, J.E., Hautmann, R.E., Volkmer, B.G.
Radical cystectomy and urinary diversion in elderly patients with increased comorbidity
Urologe A 43 (2004) 930-934

Haleblian, G.E., Skinner, E.C., Dickinson, M.G., Lieskovsky, G., Boyd, S., Skinner, D.G.
Hydronephrosis as a prognostic indicator in bladder cancer patients
J Urol. 160 (1998) 2011-2014

Hartge, P., Harvey, E.B., Linehan, W.M., Silverman, D.T., Sullivan, J.W., Hoover, R.N., Fraumeni, J.F.
Unexplained excess risk of bladder cancer in men
J Natl Cancer Inst 82 (1990) 1636-1640

Hautmann, R.E., Abol-Enein, H., Hafez, K., Haro, I., Mansson, W., Mills, R.D., Montie, J.D., Sagalowsky, A.I., Stein, J.P., Stenzl, A., Studer, U.E., Volkmer, B.G.

Urinary Diversion

Urology 69 (2007) 17-49

Hautmann, R., Kleinschmidt, K.

Harnableitung bei onkologischen Patienten.

In: "Uroonkologie" Rübgen, H. (Hrsg.)

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 2001, 3. Auflage, 589-639

Hickey, D., Soloway, M.

Does invasive bladder cancer differ between women and men?

Urology 32 (1988) 183-185

Hoffman, D., Masuda, Y., Wynder, E.L.

Alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigarette smoke

Nature 221 (1969) 255-256

Hollenbeck, B.K., Miller, D.C., Dunn, R.L., Montie, J.E., Wei, J.T.

The effects of stage divergence on survival after radical cystectomy for urothelial cancer

Urol Oncol 23 (2005) 77-81

Huland, H., Friedrich, M. G.

Harnblasenkarzinom.

In: „Urologie“, Hautmann, R., Huland, H. (Hrsg.)

Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006,

3. Auflage, 202-212

Jocham, D.

Maligne Tumoren der Harnblase.

In: „Praxis der Urologie“, Jocham, D., Miller, K. (Hrsg.)

Georg Thieme Verlag, 2003, 2. Auflage, 105-166

Kantor, A.F., Hartge, P., Hoover, R.N., Fraumeni, J.F.

Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder

Cancer Res 48 (1988) 3853-3855

Korman, H., Watson, R., Soloway, M.

Superficial transitional cell carcinoma of the bladder.

In: "Urologic Oncology" Oesterling, R. (Hrsg.),

W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997, 256-271

Kunze, E., Chang-Claude, J., Frentzel-Beyme, R.

Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany

Cancer 69 (1992) 1776-1790

Lee, C.T., Dunn, R.L., Chen, B.T., Joshi, D.P., Sheffield, J., Montie, J.E.

Impact of body mass index on radical cystectomy

J Urol. 172 (2005) 1281-1285

Lee, K.L., Freiha, F., Presti Jr., J.C., Gill, H.S.

Gender differences in radical cystectomy: complications and blood loss
Urology 63 (2004) 1095-1099

Leibovitch, I., Ben-Chaim, J., Ramon, J. Madjar, I. Engelberg, I.S., Goldwasser, B.
The significance of ureteral obstruction in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder
J Surg Oncol. 52 (1993) 31-35

Liedl, B., Zaak, D., Schwaibold, H., Hungerhuber, E., Zimmermann, F., Treiber, U., Weiss, M.
Harnblasenkarzinom.
Manual Urogenitale Tumoren
Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 2003, 43-78

Madeb, R., Messing, E.M.
Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality
Urol Oncol. 22 (2004) 86-92

Malavaud, B., Vaessen, C., Mouzin, M., Rischmann, P., Sarramon, J.P., Schulman, C.
Complications for radical cystectomy: Impact of the American Society of Anesthesiologists Score
Eur Urol 39 (2001) 79-84

Maralani, S., Wood, D.P., Grignon, D., Banerjee, M., Sakr, W., Pontes, J.E.
Incidence of urethral involvement in female bladder cancer: an anatomic pathologic study
Urology 50 (1997) 537-541

May, M., Braun, K.-P., Richter, W., Helke, C., Vogler, H., Hoschke, B., Siegsmond, M.
Stellen wir die Indikation zur radikalen Zystektomie immer zeitgerecht?
Urologe 46 (2007) 913-919

Micheli, A., Mariotto, A., Rossi, A.G., Gatta, G., Muti, P., EUROCCARE Working Group
The prognostic role of gender in survival of adult cancer patients
Eur J Cancer 34 (1998) 2271-2278

Miller, D.C., Taub, D.A., Dunn, R.L., Montie, J.E., Wei, J.T.
The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy
J Urol 169 (2003) 105-109

Miller, R.S., Torti, F.M.
Chemotherapy of advanced transitional cell carcinoma of the bladder
Cancer Chemother Pharmacol 30 (1992) 99-110

Mommsen, S., Aagaard, J., Sell, A.
Presenting symptoms, treatment delay and survival in bladder cancer
Scand J Urol Nephrol. 17 (1983) 163-167

Mungan, N.A., Aben, K.K., Schoenberg, M.P., Visser, O., Coebergh, J.-W., Witjes, J.A., Kiemeney, L.A.

Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival

Urology 55 (2000a) 876-880

Mungan, N.A., Kiemeney, L.A., van Dijck, J.A., van der Poel, H.G., Witjes, J.A.

Gender differences in stage distribution of bladder cancer

Urology 55 (2000b) 368-371

Parekh, D.J., Gilbert, W.B., Koch, M.O., Smith, J.A.

Continent urinary reconstruction versus ileal conduit: a contemporary single-institution comparison of perioperative morbidity and mortality

Urology 55 (2000) 852-855

De Petriconi, R., Kleinschmidt, K., Flohr, P., Paiss, T., Hautmann, R.

Ileal neobladder with anastomosis to the female urethra

Urologe A 35 (1996) 284-90

Van der Poel, H.G., Mungan, N.A., Witjes, J.A.

Bladder cancer in women

Int Urogynecol J 10 (1999) 207-212

Prout Jr., G.R., Wesley, M.N., Yancik, R., Ries, L.A., Havlik, R.J., Edwards, B.K.

Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients. A population-based study

Cancer 104 (2005) 1638-1647

Puente, D., Hartge, P., Greiser, E., Cantor, K.P., King, W.D., González, C.A., Cordier, S., Vineis, P., Lynge, E., Chang-Claude, J., Porru, S., Tzonou, A., Jöckel, K.-H., Serra, C., Hours, M., Lynch, C.F., Ranft, U., Wahrendorf, J., Silverman, D., Fernandez, F., Boffetta, P., Kogevinas, M.

A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women

Cancer Causes Control 17 (2006) 71-79

Puente, D., Malats, N., Cecchini, L., Tardón, A., García-Closas, R., Serra, C., Carrato, A., Sala, M., Boixeda, R., Dosemeci, M., Real, F.X., Kogevinas, M., for the EPICURO Study Group Investigators

Gender-related differences in clinical and pathological characteristics and therapy of bladder cancer

Eur Urol 43 (2003) 53-62

Riede, R.-N., Rumpelt, H.-J., Sauter, G., Schmid, O., Störkel, St.

Uropoetisches System.

In: „Allgemeine und spezielle Pathologie“

Riede, U.-N., Werner, M., Schäfer, H.-E. (Hrsg.)

Georg Thieme Verlag, 2001, 5. Auflage, 810-859

Rübber, H., Otto, T.

Harnblasenkarzinom.

In: "Uroonkologie" Rübgen, H. (Hrsg.)

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 2001, 3. Auflage, 85-168

Simon, J., Gschwend, J.E.

Urothelkarzinom der Harnblase.

In: „Facharztwissen Urologie“, Schmelz, H.U., Sparwasser, C., Weidner W. (Hrsg.)

Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, 175-203

Skinner, D.G., Crawford, E.D., Kaufman, J.J.

Complications of radical cystectomy for carcinoma of the bladder

J Urol 123 (1980) 640-643

Skinner, D.G., Lieskovsky, G., Boyd, S.D.

Continent urinary diversion. A 5 ½ year experience.

Ann Surg. 208 (1988) 337-344

Smith, J.A., Whitmore, W.F.

Regional lymph node metastases from bladder cancer

J Urol 126 (1981) 591-593

Stein, J.P., Lieskovsky, G., Cote, R. Groshen, S., Feng, A.-C., Boyd, S., Skinner, E., Bochner, B., Thangathurai, D., Mikhail, M., Raghavan, D., Skinner, D.G.

Radical Cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients

J Clin Oncol 19 (2001) 666-675

Stein, J.P., Skinner, D.G.

Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure

World J Urol 24 (2006) 296-304

Sternberg, C.N., Yagoda, A., Scher, H.I., Watson, R.C., Ahmed, T., Weiselberg, L.R., Geller, N., Hollander, P.S., Herr, H.W., Sogani, P.C., et al.

Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium

J Urol 133 (1985) 403-407

Vineis, P., Magnani, C.

Occupation and bladder cancer in males: a case control study

Int J Cancer 35 (1985) 599-606

Vineis, P., Pirastu, R.

Aromatic amines and cancer

Cancer Causes Control 8 (1997) 346-355

Wynder, E.L., Goldsmith, R.

The epidemiology of bladder cancer: a second look

Cancer 40 (1977) 1246-1268

Zöller G., Ringert R.-H.

Harnblasenkarzinome und andere Urothelkarzinome.
In: „Die Onkologie“, Hiddeman, W., Huber, H., Bartram, C. (Hrsg.)
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2004, 1203-1231

9. Anhang

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Elke Holz
Geburtsdatum und -ort	02. April 1980 in Ulm
Wohnort	Wilhelmstr. 18, 80801 München

Schulbildung

09/1986-07/1990	Adalbert-Stifter-Grundschule Ulm
09/1990-06/2000	Humboldt-Gymnasium Ulm
	Abschluss: allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

10/2000-09/2002	Westfälische Wilhelms-Universität Münster, vorklinischer Studienabschnitt
10/2002-04/2007	Technische Universität München, klinischer Studienabschnitt
04/2006-03/2007	Praktisches Jahr:
Augenheilkunde	Klinikum rechts der Isar, München
Chirurgie	Mount Sinai Hospital, New York, NY, USA
Chirurgie	Klinikum rechts der Isar, München
Innere Medizin	Groote Schuur Hospital, Kapstadt, Südafrika

Famulaturen

02/2003	Kardiologie, Deutsches Herzzentrum, München
03/2004	Gynäkologie, Praxis Dr. Schmidt, München
09/2004	Chirurgie, Hospital Geral, Caxias do Sul, Brasilien
03/2005	Orthopädie, Charité, Berlin
06/2005	Augenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, München

Beruflicher Werdegang

seit 10/2007	Assistenzärztin an der Augenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, München
--------------	---

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn PD Dr. Roger Paul, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, seine hervorragende Betreuung und Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Jürgen Gschwend, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, danke ich für die Möglichkeit mit den Patientendaten seiner Klinik zu arbeiten.

Für die freundliche Beratung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit möchte ich mich bei Frau Hollweck vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München bedanken.

Ich danke den Patienten, die mit dem Ausfüllen der Fragebögen zur Vollständigkeit der Studiendaten beigetragen haben.

Meinen Eltern danke ich für ihre beständige Unterstützung nicht nur während der Ausarbeitungsphase dieser Arbeit.