

**Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar**

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

**Risikofaktoren für eine iatrogene Perforation bei der Durchführung der
ersten transurethralen Resektion der Blase bei Verdacht auf ein
Harnblasenkarzinom**

Maria Magdalena Weidinger

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. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend
2. Priv. Doz. Dr. U. R. Treiber

Die Dissertation wurde am 10.07.2009 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.11.2009 angenommen.

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Fragestellung	16
2. Material und Methode	17
2.1. Datenmaterial und Patientengut	17
2.2. Erfasste Parameter	17
2.2.1. Patientendaten	19
2.2.1.1. Patientenalter	19
2.2.1.2. Geschlecht der Patienten	19
2.2.1.3. Body-Maß-Index der Patienten	19
2.2.1.4. Nikotinkonsum der Patienten	20
2.2.1.5. Makrohämaturie bei Diagnosestellung	20
2.2.1.6. Blasensteine bei Diagnosestellung	20
2.2.1.7. Katheterträger bei Diagnosestellung	21
2.2.2. Tumorcharakteristika	22
2.2.2.1. Tumorstadium	22
2.2.2.2. Tumorinfiltrationstiefe	24
2.2.2.3. Tumordifferenzierung	24
2.2.2.4. Anzahl der Tumorherde	25
2.2.2.5. Gewicht des resezierten Tumors	25
2.3. Statistische Auswertung	26
2.3.1. Chi-Quadrat-Test	26
2.3.2. Wilcoxon-Rangsummentest	26

3. Ergebnisse	27
3.1. Patientendaten	28
3.1.1. Patientenalter	28
3.1.2. Geschlecht der Patienten	29
3.1.3. Body-Maß-Index der Patienten	30
3.1.4. Nikotinkonsum der Patienten	32
3.1.5. Makrohämaturie bei Diagnosestellung	33
3.1.6. Blasensteine bei Diagnosestellung	33
3.1.7. Katheterträger bei Diagnosestellung	34
3.2. Tumorcharakteristika	34
3.2.1. Tumorstadium	34
3.2.2. Tumorinfiltrationstiefe	35
3.2.3. Tumordifferenzierung	36
3.2.4. Anzahl der Tumorherde	37
3.2.5. Gewicht des resezierten Tumors	37
4. Diskussion	39
5. Zusammenfassung	53
6. Literaturverzeichnis	55
7. Danksagung	61

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
Cis	Carcinoma in situ
CT.....	Computertomographie
DGU.....	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DK.....	Dauerkatheter
G.....	Grading
ISUP.....	International Society of Urological Pathology
M	Männlich
MRT.....	Magnetresonanztomographie
n.a.....	not available
rez.	rezidivierend
T-Stadium	Tumorstadium
TUR	Transurethrale Resektion
TURB	Transurethrale Resektion der Blase
TURBT.....	Transurethrale Resektion eines Blasetumors
UICC.....	Union International Contre le Cancer
W	Weiblich
WHO.....	World Health Organisation
YAG-Laser.....	Yttrium-Aluminium-Granat-Laser

1. Einleitung

Harnblasentumoren sind die zweithäufigsten Tumoren des urogenitalen Systems und machen insgesamt 2% aller bösartigen Tumore aus. Blasentumoren treten bei der männlichen Bevölkerung im Vergleich zur weiblichen mit einem Verhältnis von 2,7 : 1 knapp dreimal so häufig auf. Als Tumor des höheren Alters liegt das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose bei Männern bei 71 Jahren, bei Frauen bei 74 Jahren. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an Harnblasenkrebs wird in Deutschland auf 28.750 geschätzt (Bertz et al., 2008).

Für die Entstehung des Blasenkarzinoms werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht. Neben Alter, Geschlecht und geographischen Gesichtspunkten gelten einige exogene und umweltbedingte Faktoren als risikoassoziiert.

Hier sind vor allem aromatische Amine zu nennen. Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmender Dauer und Intensität der Exposition. Bei nachweislicher Belastung mit aromatischen Aminen wie z.B. β -Naphthylamin, Benzidin sowie bestimmten Azofarbstoffe am Arbeitsplatz, welche besonders in der Textil-, Leder-, Kunststoff- und Farbindustrie verarbeitet werden, wird die Blasentumorerkrankung nach Nr.1301 der Berufskrankheitenverordnung als Berufskrankheit anerkannt (Golka et al., 2006; Liedl et al., 2003). Die Entstehung des Harnblasenkarzinoms scheint in bis zu einem Drittel der Fälle mit einer solchen beruflichen Belastung assoziiert zu sein. Die Latenzzeit zwischen Karzinogenexposition und Tumormanifestation beträgt etwa 24 Jahre.

Zigarettenraucher haben ein 2-6fach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Nikotinkonsum scheint bei 30-40% der Blasentumoren als Kofaktor ursächlich zu sein, wobei hier 2-Naphthylamin als Karzinogen eine wichtige Rolle einnimmt (Otto et al., 2004).

Des Weiteren konnten die Medikamente Chlornaphazin, Phenacetin und Cyclophosphamid als Karzinogene identifiziert werden. Hiervon stellen Chlornaphazin, welches bis 1963 als Polyzythämietherapeutikum eingesetzt wurde, und das bis 1986 erhältliche Phenacetin historische Beispiele dar (Golka et al., 2006). Phenacetin wird vor allem mit der Entstehung von Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes in Zusammenhang gebracht. Cyclophosphamid hingegen

führt über eine Zystitis zu einem erhöhten Blasentumorrisiko. Dieses erhöhte Risiko kann durch die Gabe von Mesna (2-mercaptoethane sodium sulfonate) als Zystitisprophylaxe verringert werden.

Auch chronische Blasenirritationen spielen u.a. durch eine infektbedingte Nitrosaminbildung ätiologisch eine gesicherte Rolle. Bei chronischen Harnwegsinfekten vor allem in Kombination mit Blasensteinleiden oder bei Dauerkatheterableitung zeigt sich ein vermehrtes Auftreten von Blasenkarzinomen. Ebenso begünstigt eine chronische Infektion mit *Schistosoma hämatobium* im Rahmen einer Bilharziose, welche in Teilen Afrikas und in arabischen Ländern endemisch auftritt, die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms (Otto et al., 2004).

92% der Tumoren der ableitenden Harnwege sind in der Harnblase, 6% im Nierenbecken und 2% im Bereich der Harnleiter lokalisiert (Riede et al., 2004).

In über 50% findet sich ein multifokales Tumorwachstum und in 1-5% eine panurotheliale Ausbreitung (Harnblase, Harnleiter und Nierenbecken) (Jocham et al., 2003).

In über 90% der Fälle findet sich ein Urothelkarzinom, welches aus dem Übergangsepithel der Blase hervorgeht. Seltener sind Plattenepithelkarzinome, welche ca. 7% und Adenokarzinome, welche ca. 1-2% ausmachen. Raritäten sind sowohl benigne als auch maligne Blasentumoren mesenchymalen Ursprungs, neuroendokrine Karzinome und primäre Lymphome (Liedl et al., 2003). In weniger als 1% der Fälle treten sekundäre Blasentumoren als Metastasen z.B. eines Mamma-, Magen- oder Bronchialkarzinoms oder durch Infiltration von Tumoren benachbarter Organe auf.

Bei Diagnosestellung handelt es sich in 75-85% der Fälle um oberflächlich wachsende Tumoren (Oosterlinck et al., 2006). Eine Sonderform des Blasenkarzinoms stellt hier das Carcinoma in situ als schwergradige intraepitheliale Dysplasie jedoch ohne exophytisches oder infiltratives Wachstum dar. 12% der Patienten weisen bei Diagnosestellung ein muskelinfiltrierendes Harnblasenkarzinom ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen auf (Rübben et al., 2001). Bereits lymphogen oder hämatogen metastasierte Harnblasentumoren finden sich in bis zu 25% der Patienten (Konety et al., 2007).

Klinisch findet sich als klassisches Erst-, aber nicht immer Frühsymptom des Harnblasenkarzinoms bei 75% der Patienten eine schmerzlose Hämaturie. In 25% führt das Harnblasenkarzinom zu irritativen Miktionsbeschwerden wie Pollakisurie, Urge-Symptomatik und Dysurie. Begleitende Harnwegsinfekte sind oft mit Tumornekrosen assoziiert und weisen eine hohe Therapieresistenz auf (Jocham et al., 2003). Meist erst im Spätstadium auftretende Flankenschmerzen sind auf eine Harnstauungsniere aufgrund einer Harnleiterobstruktion oder auf retroperitoneale Metastasen zurückzuführen. Des Weiteren können Knochenschmerzen, verursacht durch ossäre Metastasen, auftreten.

Bei V.a. einen Blasentumor werden nach eingehender Anamnese zur Erfassung der o.g. Symptomatik folgende Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose durchgeführt:

Mit Hilfe einer Harnanalyse können pathologische Bestandteile im Urin identifiziert werden, ein Urinstatus dient dem Ausschluss eines Harnwegsinfektes. Die exfoliative Urinzytologie ist ein sensitives Verfahren zur Detektion niedrig differenzierter Tumorzellen und eines Carcinoma in situ.

Im Rahmen der Tumordiagnostik obligate bildgebende Verfahren sind das Ausscheidungsurogramm, welches Aufschluss über in bis zu 5% vorhandene synchrone Tumoren im oberen Harntrakt gibt, und die Abdomensonographie zur Erfassung einer Harnstauungsniere. Bei muskelinvasiven Tumoren wird ein Staging mittels Oberbauchsonographie, Röntgenthoraxaufnahme und Skelettszintigraphie zum Ausschluss von Fernmetastasen in Leber, Lunge und Knochen empfohlen (DGU, 1998). Eine MRT oder CT kann bei fortgeschrittenem Tumorstadium einer Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung dienen.

Der „Goldstandard“ der präoperativen Blasentumordiagnostik ist die diagnostische Urethrozystoskopie mit einem starren oder flexiblen Endoskop. Die Inspektion der Harnblase gibt Aufschluss über Tumorgröße, Tumorzahl, Tumorlokalisierung und -konfiguration. Eine endoskopische Beurteilung der gesamten Blase ist erforderlich, da das Harnblasenkarzinom oft ein multifokales Wachstum aufweist. Der Befund sollte möglichst exakt kartographiert werden.

Die endgültige Diagnosesicherung erfolgt dann durch eine transurethrale Resektion (TUR) des Tumors. Diese erfolgt in hoher Steinschnittlage in Spinalanästhesie oder Allgemeinnarkose unter Sichtkontrolle (Traxer et al., 2004). Es wird mittels Diathermieschneideschlinge mit hochfrequentem Strom in möglichst bogenförmigem, retrogradem Schnittverlauf reseziert. Hier ist ein horizontales Vorgehen bei kleinen exophytischen Tumoren, eine vertikale Resektionstechnik bei großen soliden Tumoren oder ein Abtrennen am Stiel bei gestielten exophytischen Tumoren möglich (Wieland et al., 2005).

Es werden dabei wie in nachfolgender Skizze veranschaulicht fraktioniert der Tumor, die Tumorbasis inklusive Blasenwandmuskulatur und die Tumorränder reseziert und getrennt eingeschickt. Dadurch ist eine exakte histopathologische Beurteilung des Tumors und der benachbarten Areale und somit eine Festlegung der Tumorart, des Tumorstadiums und des Differenzierungsgrades möglich.



Abb.1: Fraktionierte transurethrale Tumorsektion (aus Bichler et al., 1988)

In Assoziation zum Blasenkarzinom finden sich häufig multifokale Schleimhautveränderungen. Um diese zu identifizieren, können zusätzlich multiple Biopsien im Rahmen eines sogenannten „Mapping“ aus allen Arealen der Blasenschleimhaut (Blasenboden, -dach, -hinterwand und -seitenwände) und ggf. der prostatistischen Harnröhre gewonnen werden (DGU, 1998). Ein solches Mapping sollte insbesondere bei positiver Spülzytologie ohne makroskopischen Anhalt für einen Blasentumor, bei suspekten Schleimhautarealen und bei multifokalem oder rezidivierendem Blasenkarzinom durchgeführt werden.

Da makroskopisch die Beurteilung des Harnblasenkarzinoms insbesondere im Falle eines Carcinoma in situ manchmal nicht eindeutig ist, sollte im Anschluss an die Resektion ergänzend eine Urinzytologie in Form einer Spülzytologie gewonnen werden (Rübben et al., 2001).

Die Erfassung vor allem flacher, schlecht differenzierter urothelialer Läsionen kann durch eine Aminolävulinsäure induzierte Fluoreszenzendoskopie, auch bezeichnet als PDD ("photodynamic diagnosis"), optimiert und das Rezidivrisiko verringert werden (Zaak et al., 2005; Zaak et al., 2007). Jocham et al. konnten eine Verbesserung der Detektionsrate mittels Fluoreszenzendoskopie im Vergleich zur konventionellen Weißlichtzystoskopie um 19% nachweisen (Jocham et al., 2005). Die Fluoreszenzendoskopie ist derzeit jedoch kein Standardverfahren der Blasentumordiagnostik.

Die transurethrale Resektion ist bei oberflächlichen, exophytisch wachsenden Tumoren als organerhaltende Standardtherapie neben diagnostischer auch von therapeutischer Bedeutung und erfolgt mit kurativer Zielsetzung. Es wird eine vollständige Resektion des Tumors im Gesunden angestrebt, bei bestehendem Verdacht auf eine unvollständig durchgeführte Tumorresektion sollte eine Nachresektion erfolgen. Eine erneute Intervention innerhalb der folgenden 6 bis 8 Wochen ist ebenso sowohl bei multifokalen und rezidivierenden Tumoren als auch bei Tumoren mit hohem Risiko hinsichtlich der Tumordifferenzierung und des Tumorstadiums indiziert (Schulze et al., 2007).

Es besteht auch die Möglichkeit einer transurethralen Tumorablation mittels Laser, welche auf einer thermischen Zerstörung des Tumorgewebes beruht. Es werden derzeit vorwiegend Neodym-YAG-, Holmium-YAG- oder Argonlaser eingesetzt. Bei einer Neodym-YAG-Laserbehandlung werden Lymph- und Blutgefäße umgehend verschlossen und so das Risiko einer Tumorzellaussaat vermieden (Hofstetter, 1995) mit dem Nachteil der fehlenden Möglichkeit einer histologischen Beurteilung (Traxer et al, 2004).

Um die hohe Rezidiv- und Progressrate oberflächlicher Tumoren zu beeinflussen, werden nach einer TURB risikoadaptiert Zytostatika wie Doxorubicin und Mitomycin oder der Immunmodulator BCG (Bacillus Calmette-Guerin) intravesikal als adjuvante Instillationstherapie eingesetzt (DGU, 1998).

Obwohl die TURB eine Standardprozedur der Urologie darstellt und trotz kontinuierlicher technischer Fortschritte des Verfahrens kann es hierbei neben allgemeinen Operations- und Narkoserisiken zu intra- und postoperativen Komplikationen kommen. Die mit einer TURB assoziierte Mortalitätsrate ist niedrig und variiert in der Literatur zwischen 0,8% und 1,3% (Kondas et al., 1992; Dick et al., 1980). Zu Komplikationen kommt es in Abhängigkeit der Studiendaten in 5,1% bis 9,9% der Fälle. Hiervon wird die Blutung meist als häufigste Komplikation mit einer Inzidenz von 2,3% bis zu 4,6% beschrieben. Die Inzidenz der Blasenperforation, als zweithäufigste und meist schwerwiegendste Komplikation der TURB, liegt nach Literaturangaben bei 0,9% bis 5% (Kondas et al., 1992; Nieder et al., 2005; Collado et al., 2000; Chepurov et al., 1996).

Collado et al. verzeichneten in einem beobachteten Kollektiv von 2821 Patienten eine Komplikationsrate von insgesamt 5,1%. Neben Harnröhrenverletzungen, Infektionen und internistischen Komplikationen fand sich eine Blutung mit 2,8% am häufigsten und eine Perforation mit 1,3% am zweithäufigsten (Collado et al., 2000).

Bei einer Analyse von 824 transurethralen Resektionen eines Harnblasentumors durch Chepurov et al. wurde eine Blutung in 4,6% und eine Perforation in 1,2% beobachtet. Als postoperative Komplikation fand sich ein vesikoureteraler Reflux in 2,8% und eine Enuresis in 1,2% der Fälle (Chepurov et al., 1996).

Nieder et al. beschrieben bei einer Gesamtkomplikationsrate von 5,8% eine transfusionspflichtige Blutung in 2,3% und eine Perforation in 3,5% der insgesamt 173 durchgeführten TURBTs (Nieder et al., 2005).

Eine Studie von Kondas et al. ergab bei 1250 TURBTs eine Perforationsrate von 3,8% bei einer Komplikationsrate von 9,9% (Kondas et al., 1992).

Über das Auftreten eines Harnwegsinfektes nach TURBT finden sich sehr unterschiedliche Literaturangaben mit einer Inzidenz von 2% bis 39% (Upton et al., 1986; Dick et al., 1980; Kondas et al., 1992; Appell et al., 1980; Badenoch et al., 1990; Goldwasser et al., 1983).

Tab.1: Übersicht der Literaturangaben bzgl. der Komplikationsrate, der Inzidenz einer Blutung und der Perforationshäufigkeit bei einer transurethralen Blasenresektion

Autor, Jahreszahl	Anzahl der TURBTs	Komplikationsrate gesamt	Blutung	Perforation
Nieder et al. 2005	173	5,8%	2,3%	3,5%
Collado et al. 2000	2821	5,1%	2,8%	1,3%
Kondas et al. 1992	1250	9,9%	n.a.	3,8%
Chepurov et al. 1996	824	9,8%	4,6%	1,2%

Bei einer Perforation wird zwischen extra- und intraperitonealer Lokalisation differenziert.

Eine Perforation weist nach Literaturangaben in 67% bis 88% eine extraperitoneale Lage auf (Skolarikos et al., 2005; Collado et al., 2000; Nieder et al., 2005; Dick et al., 1980). Die extraperitoneale Perforation lässt sich vorwiegend konservativ durch eine adäquate Blasendrainage mittels Dauerkatheter beherrschen, eine chirurgische Intervention ist nur selten erforderlich (Skolarikos et al., 2005; Collado et al., 2000).

Eine intraperitoneale Lokalisation der Perforation findet sich als ernstzunehmende Situation in 11% bis 17% (Skolarikos et al., 2005; Collado et al., 2000; Nieder et al., 2005; Dick et al., 1980) und kann eine Darmverletzung, eine zunehmende Leckage in den intraperitonealen Raum oder eine systemische Absorption der Spülflüssigkeit mit sich bringen. Die herkömmliche Therapie einer intraoperativen Perforation stellt eine offene Revision im Sinne einer Blasenübernähung dar (Mydlo et al., 1999). Neueste Studienbeobachtungen zeigen jedoch, dass auch bei intraperitonealen Blasenwandverletzungen bei fehlenden Kontraindikationen ein konservativer oder minimalinvasiver Therapieversuch einer offen chirurgischen Intervention vorzuziehen ist (Skolarios et al., 2005; Collado et al., 2000; Manikandan et al., 2003; Golab et al., 2003; Pansadoro et al., 2002).

Ursächlich für eine Perforation ist meist eine zu tief durchgeführte Resektion durch alle Blasenwandschichten, seltener kommt es zur Perforation beim Einführen des Resektoskopes oder durch eine Blasenüberdehnung. Zeichen einer Perforation sind eine Bauchumfangszunahme, Schwierigkeiten die Blase ausreichend zu füllen, ein reduzierter Rückfluss der Spülflüssigkeit und die endoskopische Sicht auf Darmschlingen oder perivesikales Fettgewebe (Pansadoro et al., 2002; Traxer et al., 2004).

Für die Vermeidung einer Blasenperforation ist eine vorsichtige und akkurate Resektionstechnik von größter Bedeutung (Collado et al., 2000). Wichtig sind gute Sichtverhältnisse, es sollte daher eine Provokation von Spasmen und Blutungen aufgrund einer Überdehnung der Blase durch Spülflüssigkeit vermieden werden (Kurth, 2001). Auch kann die Blase bei Überdehnung dem Schnitt aufgrund der Wandspannung nicht mehr ausweichen, die Blasenwanddicke ist in Abhängigkeit vom Füllungszustand reduziert (Wieland et al., 2005).

Bei einer Tumorresektion am Blasendach kann die Sicht und der Zugang durch manuelle suprapubische Kompression des Blasendaches bei geringer Blasenfüllung verbessert werden. Bei Divertikeltumoren sollte aufgrund der hohen Perforationsgefahr großzügig die Indikation für eine offen-operative Divertikelresektion bzw. Blasenteilresektion gestellt werden (Traxer et al., 2004; Yu et al., 1993).

Des Weiteren kann das Risiko einer Blasenperforation durch eine ausreichende Muskelrelaxation oder eine Obturatoriusblockade reduziert werden, da eine Adduktorenkontraktion durch eine elektrische Stimulation des N. obturatorius bei einer Resektion im Bereich der Blasenseitenwand zu einer Perforation führen kann (Hartung et al., 2006; Wen Ming Chen et al., 2008). Das Risiko einer Adduktorenkontraktion, und somit einer Blasenperforation, kann möglicherweise auch durch die Resektion in leitender Spülflüssigkeit verringert werden (Rose et al., 2007).

Das Auftreten einer Blasenperforation bei Durchführung einer Tumorresektion ist eine vom Operateur gefürchtete Komplikation. Hierbei kann es durch eine inadäquate Resorption von hypotoner Spülflüssigkeit zu einem TUR-Syndrom mit Elektrolytentgleisung, Hypervolämie und hämodynamischer Instabilität kommen (Traxer et al., 2004).

Des Weiteren wird als Folge einer Blasenperforation ein vermehrtes Auftreten von Blutungen und Infektionen beschrieben (Lümmen et al., 2005). Dick et al. berichteten sogar über eine Verdoppelung des Risikos für eine transfusionsbedürftige Blutung, einen postinterventionellen Harnwegsinfekt und die Entwicklung einer Sepsis nach erfolgter Perforation in dem beobachteten Patientenkollektiv (Dick et al., 1980).

Neben diesen möglichen unmittelbaren Konsequenzen einer Perforation existieren in der Literatur Berichte über das Auftreten von Metastasen als Langzeitfolge der Perforation durch eine Tumorzellaussaat in den Extra- und Intraperitonealraum (Chakravarti et al., 2000; Mydlo et al., 1999; de la Cruz et al., 1999). Yap et al. berichteten beispielsweise von einer Metastase im Bereich der Psoasmuskulatur, welche sechs Wochen nach einer Blasentumorresektion mit erfolgter Blasenperforation entdeckt wurde (Yap et al., 1989). Ohguchi et al. beschrieben das Auffinden eines paravesikalen Tumorzellnestes bei Durchführung einer Zystektomie ein Jahr nachdem im Rahmen einer transurethralen Tumorresektion perforiert worden war (Ohguchi et al., 1997).

Bemerkenswerterweise haben all diese erwähnten Fälle ein offen operatives Therapiemanagement der Perforation gemeinsam. Skolarikos et al. untersuchten retrospektiv an 34 während einer transurethralen Blasentumorresektion perforierten Patienten potentielle Risikofaktoren für das Auftreten eines extravasikalen Rezidives nach erfolgter Perforation. Hier zeigte die Behandlungsmodalität der Perforation (chirurgisches versus konservatives Management) den höchsten prädiktiven Stellenwert, gefolgt von der Lokalisation (intraperitoneal versus extraperitoneal) und der Tumorgöße. Eine Perforation sollte daher nach Möglichkeit konservativ behandelt werden, da eine chirurgische Intervention möglicherweise das Risiko für ein extravasikales Tumorrezidiv erhöht und die Prognose des Patienten negativ beeinflusst (Skolarikos et al., 2005).

Aufgrund der erwähnten potentiellen Folgen, die eine Verschlechterung der Prognose des Patienten mit sich bringen, ist eine Vermeidung der Perforation von größter Bedeutung. Zur Prävention einer Blasenperforation ist die Kenntnis und Beachtung von Risikofaktoren bei der Therapieevaluation und Durchführung der Resektion wichtig. Es finden sich allerdings in der Literatur nur wenige und teilweise konträre Berichte, welche Faktoren das Auftreten einer Blasenperforation

bzw. von Komplikationen bei Durchführung der TURBT im Allgemeinen begünstigen.

In einer Studie von Collado et al. wurde beispielsweise eine Abhängigkeit der Komplikationsrate von Tumorgröße und -anzahl beobachtet (Collado et al., 2000). Balbay et al. konnten einen Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Perforationshäufigkeit feststellen, jedoch schien hier die Tumoranzahl nicht mit dem Perforationsrisiko assoziiert zu sein (Balbay et al., 2005).

1.1. Fragestellung

Die transurethrale Resektion (TUR) stellt bei initial oberflächlich wachsenden Harnblasentumoren, welche sich bei etwa 80% der Patienten finden, die Therapie der Wahl mit kurativer Zielsetzung dar. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien erfolgt die TURBT mit diagnostischer oder palliativer Intention.

Obwohl die TUR als sicheres und effektives Standardverfahren gilt, kann es hierbei zu verschiedenen Komplikationen kommen. Die Blasenwandperforation stellt eine gefürchtete Komplikation der TURBT dar und ist assoziiert mit einer erhöhten Morbiditätsrate. Neben dem erhöhten Risiko für eine transfusionsbedürftige Blutung, der Entwicklung eines postinterventionellen Harnwegsinfektes bzw. einer Sepsis als unmittelbare Folge der Blasenperforation wird eine erhöhte Metastasierungswahrscheinlichkeit als mögliche Langzeitfolge der Perforation in der Literatur beschrieben.

Aufgrund dieser möglichen Auswirkungen einer Perforation ist das Ziel vorliegender Arbeit herauszufinden, bei welchen Patienten das Risiko für eine Perforation erhöht ist, damit dies bei der Planung und Durchführung der TURBT berücksichtigt und eine Perforation in manchen Fällen möglicherweise vermieden werden kann.

In der Literatur existieren nur wenige und teilweise konträre Meinungen über potentielle Risikofaktoren für eine Perforation. An dem untersuchten Patientenkollektiv wurden verschiedene Parameter auf eine mögliche Assoziation mit der Perforationshäufigkeit untersucht.

Besteht eine Prädisposition für eine iatrogene Perforation in Abhängigkeit von Tumorcharakteristika wie Tumorstadium, Infiltrationstiefe (oberflächlich versus muskelinfiltrativ), Tumorzelldifferenzierung, dem Gewicht des resezierten Tumorgewebes oder der Anzahl der Blasentumore?

Beeinflusst das Alter, das Geschlecht, der Body-Mass-Index, der Nikotinkonsum des Patienten oder die Prävalenz von Blasensteinen, eines Dauerkatheters oder einer Makrohämaturie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung das Risiko für eine Perforation?

2. Material und Methode

2.1. Datenmaterial und Patientengut

Es wurde das Datenmaterial von allen Patienten des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München verwendet, die sich dort in der Urologischen Klinik und Poliklinik im Zeitraum von Januar 1986 bis Dezember 2004 erstmals einer transurethralen Resektion eines Harnblasentumors (TURBT) unterzogen haben.

Das Datenmaterial, bestehend aus Patientenstammdaten, prä- und postoperativen Untersuchungsergebnissen, Operationsberichten und histologischen Befunden, wurde retrospektiv gesammelt.

2.2. Erfasste Parameter

In vorliegender Arbeit wurde die Anzahl der Patienten erfasst, bei denen erstmalig die TUR eines Harnblasenkarzinoms durchgeführt wurde, und die Anzahl der hierbei erfolgten iatrogenen Perforationen. Hinsichtlich der gesammelten Daten wurden die Patienten mit Blasenperforation mit der nicht-perforierten Patientengruppe verglichen. Die im folgenden Abschnitt aufgeführten Merkmale wurden auf einen Zusammenhang mit der Perforationshäufigkeit untersucht, um potentielle Risikofaktoren für eine Perforation zu definieren.

Bei den Perforationen wurde hinsichtlich der Lage zum Peritoneum differenziert zwischen:

- extraperitonealer Perforation
- intraperitonealer Perforation

Eine extraperitoneale Perforation findet sich beispielsweise häufig im Bereich des Blasengrundes (fundus vesicae) und der Blasen hinter- und seitenwand, welche ohne peritonealen Überzug von der Tunica adventitia umgeben und in das Bindegewebe des kleinen Beckens eingebettet sind.

Zu einer intraperitonealen Perforation hingegen kann es im Bereich des Blasendaches kommen. Das Peritoneum schlägt hier von der vorderen

Bauchwand auf den Blasenscheitel (apex vesicae) um und überzieht die gesamte obere Fläche der Harnblase. Dorsal der Blase wird durch einen Peritonealumschlag von der Blasen hinterwand auf das Rektum beim Mann bzw. die Uterusvorderfläche bei der Frau eine Bauchfelltasche (excavatio rectovesicalis bzw. excavatio vesicouterina) gebildet. Zur Veranschaulichung der Peritonealverhältnisse im kleinen Becken folgende Abbildungen:

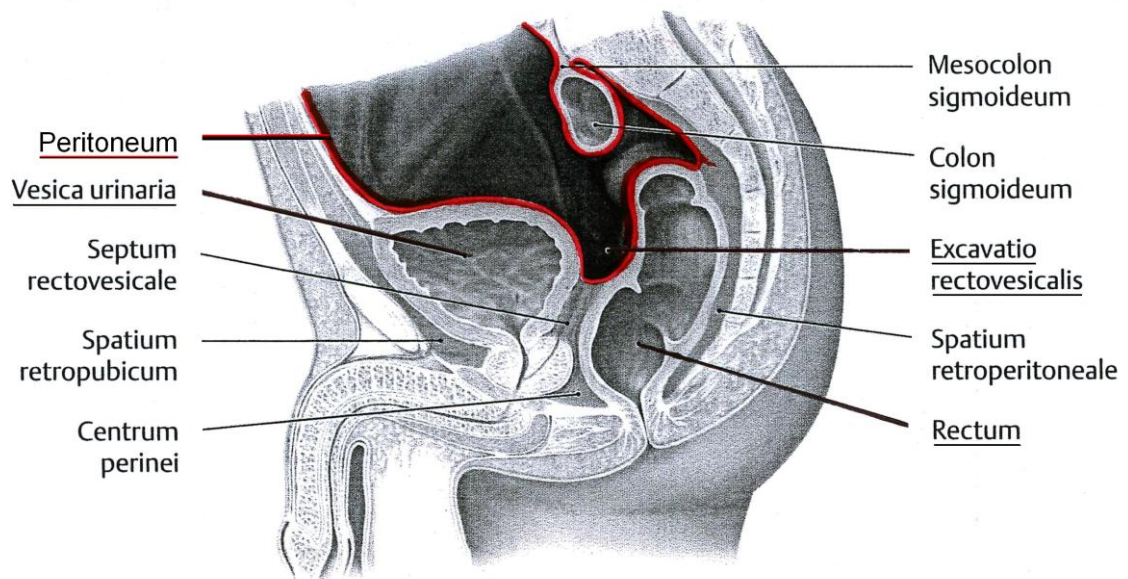


Abb.2: Peritonealverhältnisse im männlichen Becken, Sagittalebene (aus Schünke et al., 2005)

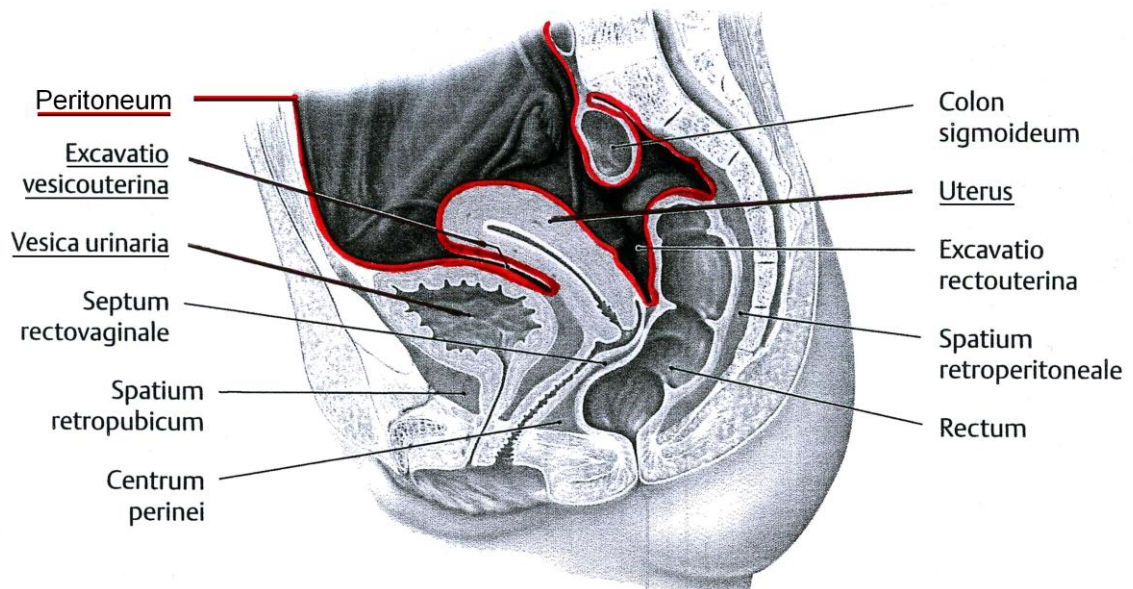


Abb.3: Peritonealverhältnisse im weiblichen Becken, Sagittalebene (aus Schünke et al., 2005)

2.2.1. Patientendaten

2.2.1.1. Patientenalter

Es erfolgt der Vergleich des Durchschnittsalters (Mittelwert), des Medians (Zentralwert) und der Range (Minimum bis Maximum) der perforierten und nicht-perforierten Patienten zum Zeitpunkt der Intervention in Jahren:

- Durchschnittsalter in Jahren
- Median in Jahren
- Range in Jahren

2.2.1.2. Geschlecht der Patienten

Des Weiteren wird differenziert zwischen der Anzahl der Perforationen bei den männlichen Patienten (m) und den weiblichen Patientinnen (w):

- männlich
- weiblich

2.2.1.3. Body-Maß-Index der Patienten

Der Body-Maß-Index setzt das Körpergewicht in Bezug zur Körpergröße und beschreibt somit den Ernährungszustand (EZ) des Patienten. Er wird durch folgende Formel errechnet:

$$\frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

Patienten mit einem BMI kleiner 25 kg/m² gelten als normalgewichtig, mit einem BMI von 25 bis 30 kg/m² als präadipös und mit einem BMI größer 30 kg/m² als adipös. Zur Vereinfachung erfolgt eine Einteilung des Patientenkollektives in drei Kategorien:

- BMI < 25 kg/m²
- BMI 25-30 kg/m²
- BMI >30 kg/m²

2.2.1.4. Nikotinkonsum der Patienten

Ob ein Nikotinkonsum des Patienten Auswirkungen auf die Perforationshäufigkeit hat wird durch Unterscheidung zwischen aktiven Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nichtrauchern in Abhängigkeit von der Perforation geprüft.

- aktiver Raucher
- ehemaliger Raucher
- Nichtraucher

2.2.1.5. Makrohämaturie bei Diagnosestellung

Eine Makrohämaturie findet sich als klassisches Leitsymptom bei etwa 75% der Patienten mit Harnblasentumor.

Bzgl. der Frage, ob die Prävalenz einer Makrohämaturie bei Diagnosestellung aufgrund evtl. erschwerter Sichtverhältnisse bei der TURBT das Perforationsrisiko erhöht, wird differenziert zwischen:

- Patienten mit Makrohämaturie bei Diagnosestellung
- Patienten ohne Makrohämaturie bei Diagnosestellung

2.2.1.6. Blasensteine bei Diagnosestellung

Des Weiteren wurde das Vorhandensein von Blasensteinen bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Perforationshäufigkeit untersucht.

- Patienten mit Blasenstein/-en bei Diagnosestellung
- Patienten ohne Blasenstein/-e bei Diagnosestellung

2.2.1.7. Katheterträger bei Diagnosestellung

Auch der Einfluss eines Dauerkatheters in situ bei Diagnosestellung auf die Perforationsrate wurde untersucht.

- Patienten mit Dauerkatheter bei Diagnosestellung
- Patienten ohne Dauerkatheter bei Diagnosestellung

2.2.2. Tumorcharakteristika

2.2.2.1. Tumorstadium

Eine Beschreibung der Tumorausbreitung erfolgt nach den Richtlinien der Union International Contre le Cancer (UICC). Die Stadieneinteilung erfolgt hierbei anhand wesentlicher Beurteilungskriterien wie Infiltrationstiefe (T), Lymphknotenbefall (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Ein Zusatz „p-“ steht für die histologische Sicherung des Stadiums.

Das T-Stadium bezieht sich wie nachfolgend ersichtlich auf die lokale Ausbreitung des Blasen Tumors.

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Tumorausdehnung gemäss UICC 2002

T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Papillär, nicht infiltrativ
T1	Invasion der Basalmembran
T2	Invasion der Blasenmuskulatur
T2a	Infiltration der oberflächlichen Muskulatur
T2b	Infiltration der tiefen Muskulatur
T3	Infiltration des perivesikalen Gewebes
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch
T4	Infiltration von Prostata oder Uterus, Vagina, Becken- oder Bauchwand
T4a	Infiltration von Prostata, Uterus oder Vagina
T4b	Infiltration von Becken- und Bauchwand

Folgende Skizze veranschaulicht die o.g. Einteilung des Tumors anhand der Invasionstiefe in verschiedene T-Stadien.

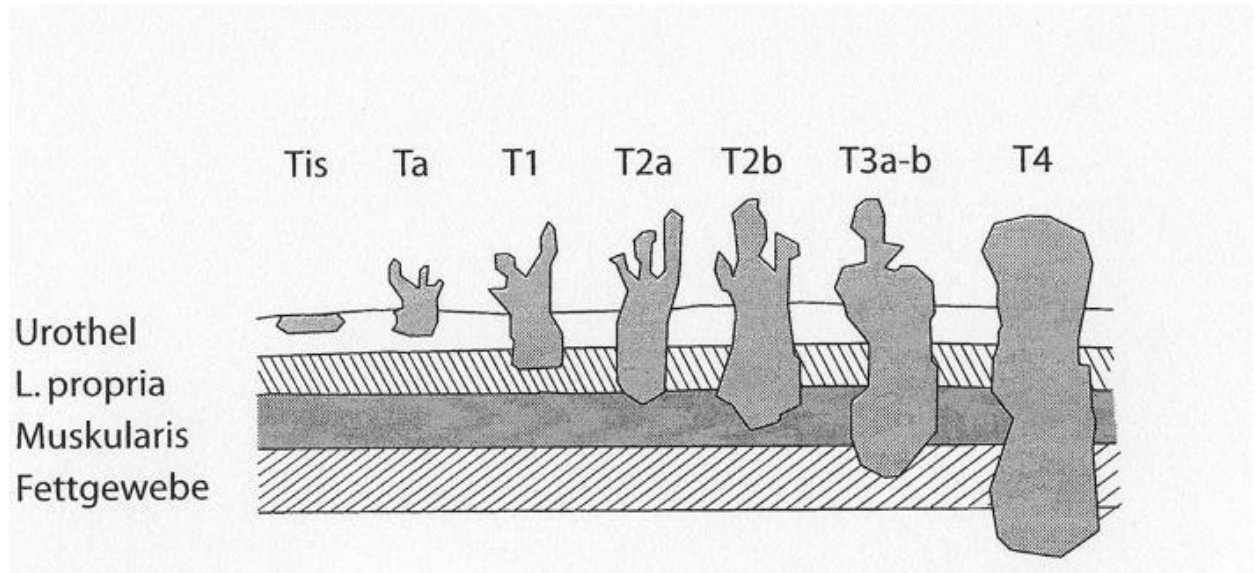


Abb.4: T-Stadieneinteilung der Tumorausdehnung (aus <http://www.uroonkologen.de>)

Die Klassifikation des Harnblasenkarzinoms nach den Richtlinien der Union International Contre le Cancer (UICC) wurde letztmalig 2002 aktualisiert. Die Tumoren des untersuchten Patientenkollektivs wurden jeweils gemäß den zum Erhebungszeitpunkt gültigen Richtlinien der UICC klassifiziert. Modifikationen im Rahmen der Neuauflagen betrafen seither die Zuordnung zu den Tumorkategorien T2 und T3.

Es wurden keine Änderungen der für diese Arbeit relevanten T-Stadien vorgenommen, es finden sich somit diesbezüglich keine Differenzen innerhalb der Patientendaten. Unterschieden wird bei der Auswertung der vorliegenden Arbeit zwischen folgenden Stadien:

- pT0 (Kein Anhalt für Primärtumor)
- pTis (Carcinoma in situ)
- pTa (Papillär, nicht infiltrativ)
- pT1 (Invasion der Basalmembran)
- \geq pT2 (Invasion der Blasenmuskulatur)

2.2.2.2. Tumordinfiltrationstiefe

Klinisch erfolgt die Einteilung des Harnblasenkarzinoms in die beiden Kategorien oberflächlich versus muskelinvasiv.

Bisher wurden auf die Mucosa (pTa, pTis) und Submucosa (pT1) beschränkte Karzinome als oberflächliche Harnblasenkarzinome zusammengefasst, während Tumoren \geq pT2 als muskelinvasiv bezeichnet wurden.

Es existiert eine neue, 2004 veröffentlichte, aber noch nicht gültige Einteilung der World Health Organisation und International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP). Hier werden Tumoren, sobald sie die Lamina propria infiltrieren, der Kategorie der invasiven Karzinome zugeordnet, da sich auf die Mukosa begrenzt wachsende Ta-Tumoren deutlich von den T1-Tumoren bezüglich der Rezidivhäufigkeit, Progressions- und Überlebensrate unterscheiden.

In dieser Arbeit wird nach der bisher gebräuchlichen Einteilung differenziert zwischen:

- oberflächlich (pTis, pTa, pT1)
- muskelinvasiv (pT2, pT3, pT4)

2.2.2.3. Tumordifferenzierung

Die WHO-Klassifikation gibt in der bisherigen histopathologischen Einteilung ein drei- oder vierstufiges Gradsystem (Grading) an, welches auf dem Differenzierungsgrad der Tumorzellen beruht.

Der Differenzierungsgrad ist ein wichtiger Faktor, um die Malignität der Tumorzellen zu beurteilen. Histologische Malignitätskriterien, die in diese Beurteilung eingehen, sind ein mehr als sieben Zelllagen dickes Epithel, ein Schichtungsverlust des Epithels, ein Verlust der Zellpolarität, Zellkernanomalien, ein erhöhtes Zellkern-Zytoplasmaverhältnis, prominente Nukleoli, abnormales Chromatin und eine erhöhte Mitoserate.

Die bereits o.g. Aktualisierung der bisherigen WHO-Klassifikation durch die World Health Organisation und die International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) ergab auch Veränderungen bzgl. der histopathologischen Einteilung.

Es werden hier nur noch die zwei Differenzierungsgrade „low grade“ und „high grade“ unterschieden. Bis diese Veränderungen gültig sein werden wird empfohlen, von beiden, sowohl der bisherigen als auch der neuen WHO-Klassifikation, Gebrauch zu machen (Oosterlinck et al., 2006). Unter www.pathology.jhu.edu/bladder wird die neue Klassifikation anhand von Bildbeispielen und dazugehörigen Erklärungen veranschaulicht. Da die meisten Studien und Veröffentlichungen auf der bisher gültigen WHO-Klassifikation beruhen, erfolgt auch in vorliegender Arbeit, wie bisher üblich, eine Einteilung in die vier Kategorien:

- G1 (gut differenziert)
- G2 (mäßig differenziert)
- G3 (schlecht differenziert)
- G4 (entdifferenziert)

2.2.2.4. Anzahl der Tumorherde

Die in der Blase aufgefundenen Tumorherde werden nach der Anzahl (n) unterteilt in die drei Gruppen:

- n=1 (ein Tumorherd)
- n=2 (zwei Tumorherde)
- n>2 (>zwei Tumorherde)

2.2.2.5. Gewicht des resezierten Tumors

Das resezierte Tumorgewebe wurde nach Gewicht (in Gramm, g) in die fünf Kategorien unterteilt:

- <2,5g
- >2,5-5,0g
- >5,0-10,0g
- >10-20g
- >20g

2.3. Statistische Auswertung

2.3.1. Chi-Quadrat-Test

Ziel der statistischen Auswertung ist, die Merkmalsverteilung bei den beiden Patientengruppen perforiert versus nicht-perforiert, zu analysieren.

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests können durch den Vergleich der Verteilungseigenschaften bestimmter Merkmale die beiden Gruppen auf einen statistisch belegbaren Unterschied hin untersucht werden. Dieser Unterschied wird anhand des p-Wertes (p) bemessen, welcher eine Maßzahl für die Irrtumswahrscheinlichkeit darstellt.

Sind die Ergebnisse einer Studie vom reinen Zufallswert abweichend, so wird dies durch einen entsprechenden p-Wert bestätigt. Für diese Untersuchung wurde wie allgemein übliche die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ als Signifikanzschwelle festgelegt. Ein $p\text{-Wert} < 0,05$ beweist hier die Abhängigkeit der Verteilungseigenschaften von einem bestimmten Merkmal. P-Werte zwischen 0,05 und 0,1 weisen auf einen statistischen Trend hin.

Der Chi-Quadrat-Test gilt erst ab einer Stichprobengröße von mindestens fünf Beobachtungen pro Feld einer Kontingenztafel als zuverlässig. Dem Anwendungsgebiet des Chi-Quadrat-Testes entsprechend, kann hier bei geringerer Fallzahl der Exakte Fisher-Test als Signifikanztest angewendet werden, welcher auch bei wenigen Beobachtungen zuverlässige Resultate liefert.

2.3.2. Wilcoxon-Rangsummentest

Der Wilcoxon-Rangsummentest dient als nichtparametrischer Test dem Vergleich der Mediane zweier Stichproben. Hierfür werden die Originalmesswerte durch Rangplätze ersetzt, welche nach der Größe geordnet sind.

Dieser Test kann auch angewendet werden, wenn die Messwerte nicht normal verteilt sind oder stark variieren.

Graphisch können die Daten durch einen Box- bzw. Box-Whisker-Plot dargestellt werden. Hier wird die zentrale Tendenz, Streuung und Schiefe in einem Diagramm durch Darstellung des Medians, der unteren und oberen Quartile und der Extremwerte veranschaulicht.

3. Ergebnisse

Es wurden 1284 Patienten in dem Beobachtungszeitraum vom Januar des Jahres 1986 bis zum Dezember des Jahres 2004 in der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar erstmals aufgrund eines Blasen Tumors transurethral reseziert.

Im Verhältnis 2,8 : 1 waren 949 der Patienten männlich und 335 der Patienten weiblich. Bei 49 der 1284 durchgeführten Resektionen, also in 3,8% der Fälle, kam es zu einer iatrogenen Harnblasenperforation. Hiervon fanden sich 89,8% (n=44) extraperitoneal, welche sich konservativ mit dem längeren Verbleiben eines Dauerkatheter behandeln ließen, und 10,2% (n=5) intraperitoneal, welche operativ versorgt werden mussten.

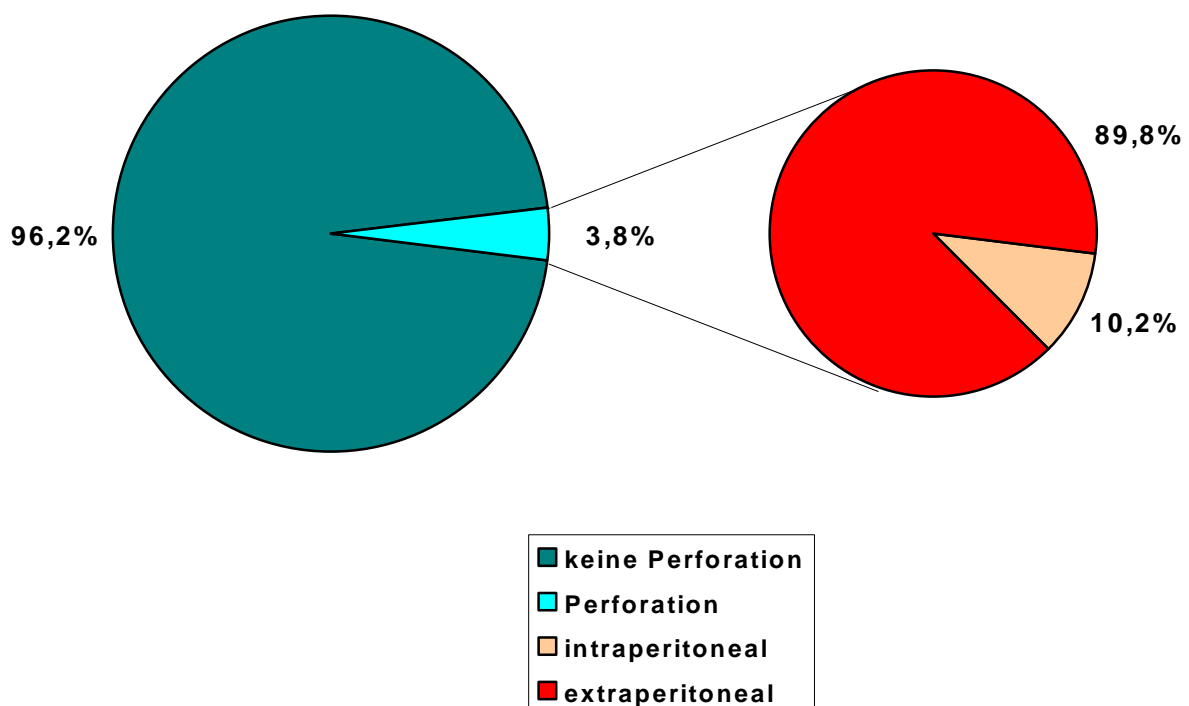


Abb.5: Perforationsrate des Gesamtkollektivs: Verhältnis extra-/intraperitoneale Perforation

3.1. Patientendaten

3.1.1. Patientenalter

Im Gesamtkollektiv findet sich ein Durchschnittsalter von 68,2 Jahren und ein Median von 69,3 Jahren.

Das Durchschnittsalter der Patienten, die nicht perforiert wurden, liegt bei 68,2 Jahren und der Median bei 69,2 Jahren während das Alter der perforierten Patienten im Durchschnitt bei 69,3 Jahren und der Median bei 71,4 Jahren liegt.

Die folgende graphische Darstellung der Daten mittels Box-Plot veranschaulicht die ähnliche Altersverteilung in den beiden Vergleichsgruppen.

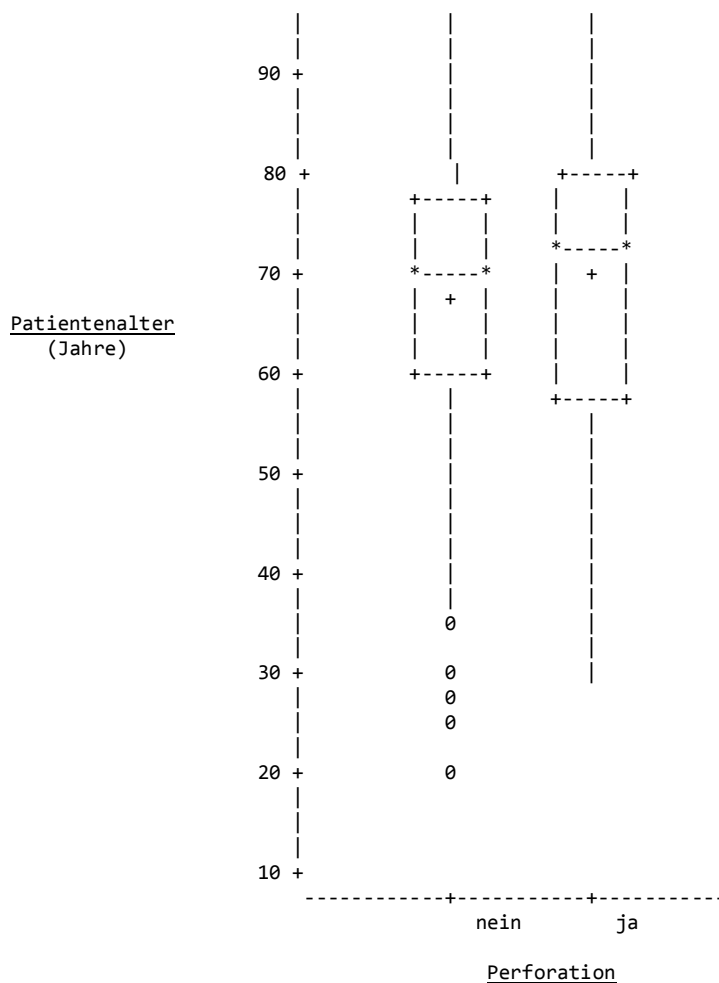


Abb.6: Altersverteilung der Patienten bei der ersten TURB in Jahren: nicht-perforierte versus perforierte Patienten

Der Wilcoxon-Rangsummentest ergibt hier bzgl. der Altersverteilung keinen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen der nicht-perforierten und perforierten Patientengruppe ($p=0,384$).

Tab.3.: Alter aller Patienten mit Blasen-tumor bei der ersten TURB in Abhängigkeit von der Perforation in Jahren

	Patientenkollektiv: Alter bei TURB 01 in Jahren		
	Gesamt	ohne Perforation	mit Perforation
Durchschnitt	68,21	68,17	69,30
Range	18,90 – 94,50	18,90 - 94,50	30,60 - 93,80
Median	69,25	69,20	71,40

3.1.2. Geschlecht der Patienten

Von den transurethral resezierten Patienten sind 73,9% ($n=949$) männlich und 26,1% ($n=235$) weiblich, das Verhältnis Männer : Frauen in dem Patientenkollektiv liegt somit bei 2,8 : 1.

Von insgesamt 949 männlichen Patienten wurde bei 924 Patienten nicht perforiert, bei 25, also 2,6% der männlichen Patienten, wurde perforiert.

Bei den insgesamt 335 weiblichen Patientinnen wurden 311 nicht perforiert, bei 24 Patientinnen hingegen, also 7,2% der weiblichen Patientinnen, wurde perforiert.

Somit ist die Perforationsrate innerhalb des weiblichen Patientenguts mit 7,2% (24 von 335) fast dreimal so hoch wie die der männlichen Patienten mit 2,6% (25 von 949).

Es zeigt sich eine eindeutige Abhängigkeit der Perforationshäufigkeit vom Geschlecht der Patienten, was der p-Wert von 0,0002 bestätigt.

Tab.4: Geschlechtsverteilung aller Patienten in Abhängigkeit von der Perforation

	Patientenkollektiv: Geschlecht der Patienten (m/w)			Chi- Quadrat- Test
	Gesamt	ohne Perforation	mit Perforation	
männlich	73,9% (949)	97,4% (924)	2,6% (25)	p=0,0002
weiblich	26,1% (335)	92,8% (311)	7,2% (24)	

3.1.3. Body-Mass-Index der Patienten

Im Gesamtkollektiv liegt der BMI im Durchschnitt bei 25,5 kg/m² und der Median bei 25,1 kg/m². Bei den Patienten, welche nicht perforiert wurden, findet sich ein Durchschnitts-BMI von 25,6 kg/m² und ein Median von 25,2 kg/m², bei den perforierten Patienten hingegen ein Durchschnitts-BMI von nur 23,6 kg/m² und ein Median von 23,9 kg/m².

Tab.5: Body-Mass-Index der Patienten bei der ersten TURB in Abhängigkeit von der Perforation in kg/m²

	Patientenkollektiv: BMI der Patienten in kg/m ²		
	Gesamt	ohne Perforation	mit Perforation
Durchschnitt	25,47	25.55	23,60
Range	14,03-39,92	14,03-39.92	14.48-30.42
Median	25,09	25.16	23.88

Die folgende graphische Darstellung der Werte durch einen Box-Plot dient der Veranschaulichung der Verteilung des BMI in den beiden Patientengruppen.

Der Zentralwert (Median) als horizontale Linie in der Box liegt, wie bereits erwähnt, bei den nicht-perforierten höher als bei den perforierten Patienten (25,2 kg/m² versus 23,9 kg/m²).

In der Abbildung fällt eine unterschiedliche Begrenzung der Box an der 75. Perzentile, der oberen Quartile, auf, welche sich bei den nicht-perforierten bei einem BMI von 27,8 kg/m² und bei den perforierten Patienten bei einem BMI von 25,7 kg/m² findet.

Auch die obere Spannweite bei der Patientengruppe ohne Perforation ist durch einen deutlich höheren Extremwert definiert. Während die Range der Werte bei den perforierten Patienten auf einen BMI von maximal 30,4 kg/m² begrenzt ist, findet sich in der nicht-perforierten Vergleichsgruppe eine Streuung nach oben mit Ausreißern bis zu 39,9 kg/m².

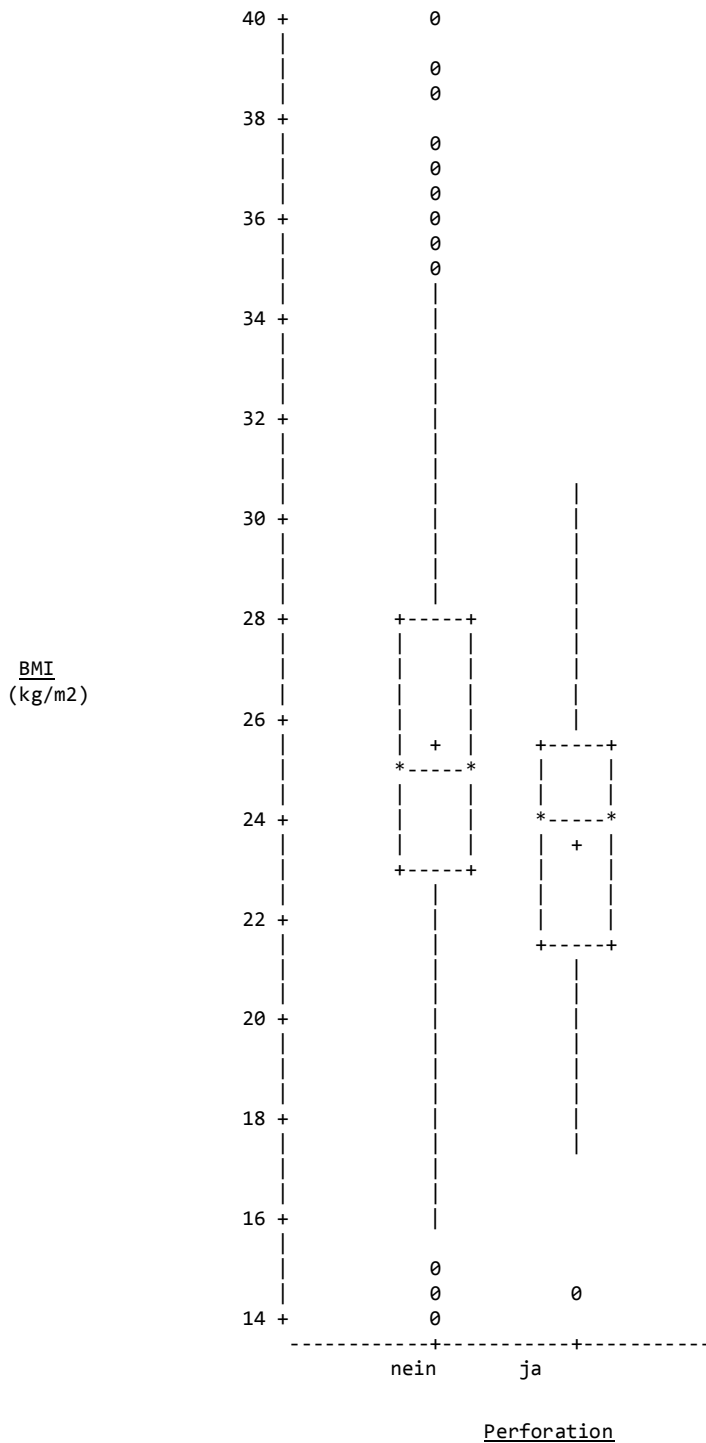


Abb.7: BMI der Patienten bei der ersten TURB in kg/m²: nicht-perforierte versus perforierte Patienten

Nach Unterteilung der Patienten anhand des BMI in drei Kategorien finden sich in unserem gesamten Patientenkollektiv 48,2% (n=582) normalgewichtige (BMI<25 kg/m²), 39,0% (n=470) präadipöse (BMI 25-30 kg/m²) und 12,8% (n=154) adipöse (BMI>30 kg/m²) Patienten.

Innerhalb der Normalgewichtigen liegt der Prozentsatz der perforierten Patienten bei 5,5% (32 von 582 Patienten), bei den Präadipösen bei 3,4% (16 von 470 Patienten) und bei den Adipösen bei nur 0,6% (einer von 154 Patienten).

Bei einer mit fallendem BMI-Wert zunehmenden Perforationshäufigkeit scheint nach erhobener Datenlage das Perforationsrisiko bei schlankem Ernährungszustand deutlich erhöht zu sein. Der mittels Chi-Square-Test ermittelte Wert $p=0,016$ bestätigt dies.

Tab.6: Body-Mass-Index der Patienten in Abhängigkeit von der Perforation in kg/m^2

	Patientenkollektiv: Body-Mass-Index der Patienten in kg/m^2 bei TURB 01			
	Gesamt	ohne Perforation	mit Perforation	Chi-Quadrat-Test
BMI < 25	48,2% (582)	94,5% (550)	5,5% (32)	$p=0,016$
BMI 25 - 30	39,0% (470)	96,6% (454)	3,4% (16)	
BMI > 30	12,8% (154)	99,4% (153)	0,6% (1)	

3.1.4. Nikotinkonsum der Patienten

30,0% ($n=371$) der Patienten des Kollektives gelten als aktive Raucher, 13,9% ($n=171$) als ehemalige Raucher und 56,1% ($n=693$) als Nichtraucher.

Von den aktiven Rauchern wurden 4% ($n=15$) perforiert, von den ehemaligen Rauchern 2,3% ($n=4$) und von den Nichtrauchern 4,3% ($n=30$).

Es zeigt sich hier kein Zusammenhang zwischen der Perforationshäufigkeit und dem Nikotinkonsum ($p=0,488$).

Tab.7: Nikotinkonsum der Patienten in Abhängigkeit von der Perforation

	Patientenkollektiv: Nikotinkonsum der Patienten			
	Gesamt	ohne Perforation	mit Perforation	Chi-Quadrat-Test
aktiver Raucher	30,0% (371)	96,0% (356)	4,0% (15)	$p=0,488$
ehemaliger Raucher	3,9% (171)	97,7% (167)	2,3% (4)	
Nichtraucher	56,1% (693)	95,7% (663)	4,3% (30)	

3.1.5. Makrohämaturie bei Diagnosestellung

Insgesamt wiesen 75,5% (n=857) der Patienten bei Diagnosestellung als klassisches Symptom des Harnblasenkarzinoms eine Makrohämaturie auf. Bei Patienten mit bestehender Makrohämaturie wurde bei 4,7% (n=40) perforiert, bei Patienten ohne Makrohämaturie hingegen kam es bei nur 2,5% (n=7) zu einer Perforation. Die Perforationsrate liegt bei bestehender Makrohämaturie höher, ein eindeutiger statistischer Unterschied ließ sich rechnerisch jedoch nicht feststellen (p=0,118).

Tab.8: Makrohämaturie der Patienten bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Perforation

	Patientenkollektiv: Makrohämaturie bei Diagnosestellung			
	Gesamt	ohne Perforation	mit Perforation	Chi-Quadrat-Test
Makrohämaturie	75,5% (857)	95,3% (817)	4,7% (40)	p=0,118
keine Makrohämaturie	24,5% (278)	97,5% (271)	2,5% (7)	

3.1.6. Blasensteine bei Diagnosestellung

Es findet sich mit 2,1% der Fälle nur eine geringe Anzahl der Patienten (27 von 1275) mit Blasensteinen bei Diagnose eines Harnblasentumors. Von den 27 Patienten mit Blasensteinen wurde keiner perforiert. Für die Auswertung dieser Daten wird aufgrund der geringen Anzahl von Beobachtungen der Exakte Test nach Fisher angewendet. Es ergibt sich hier kein statistisch berechenbarer Unterschied (p=0,622).

Tab.9: Blasensteine der Patienten bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Perforation

	Patientenkollektiv: Blasensteine bei Diagnosestellung			
	Gesamt	ohne Perforation	mit Perforation	Exakter Test nach Fisher
Blasensteine	2,1% (27)	100% (27)	0% (0)	p=0,622
keine Blasensteine	97,9% (1248)	96,1% (1199)	3,9% (49)	

3.1.7. Katheterträger bei Diagnosestellung

Zur Prüfung des Zusammenhanges zwischen der Prävalenz eines Dauerkatheters bei Diagnosestellung und der Perforationshäufigkeit wird hier ebenso bei niedriger Fallzahl mittels Exaktem Test nach Fisher ermittelt ($p=1,000$).

Von den 17 behandelten Dauerkatheterträgern (1,3% der Patienten) wurde keiner perforiert.

Tab.10: Katheterträger bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Perforation

	Patientenkollektiv: Blasensteine bei Diagnosestellung			Exakter Test nach Fisher
	Gesamt	ohne Perforation	mit Perforation	
Katheterträger	1,3% (17)	100% (17)	0% (0)	$p=1,000$
kein Katheterträger	98,7% (1254)	96,1% (1205)	3,9% (49)	

3.2. Tumorcharakteristika

3.2.1. Tumorstadium

Das Tumorstadium pTis findet sich in 2,2% ($n=27$), das Stadium pTa in 49,2% ($n=609$), das Stadium pT1 in 21,4% ($n=264$) und ein Stadium größer gleich pT2 in 21,8% ($n=270$) der untersuchten Fälle.

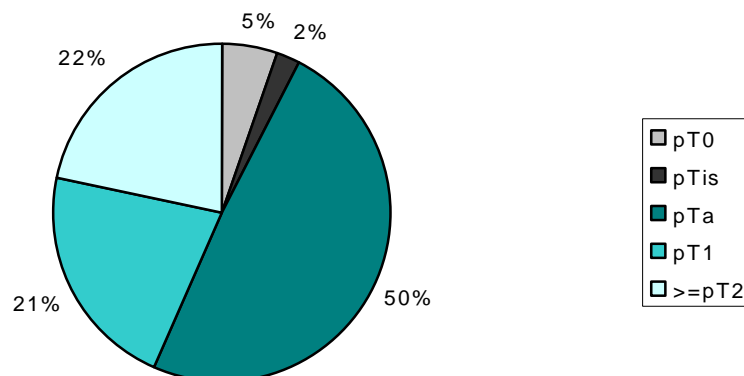


Abb.8: Verteilung der Tumorstadien im beobachteten Patientenkollektiv

Es zeigt sich eine mit dem Tumorstadium ansteigende Perforationshäufigkeit: bei Tumoren des Stadiums pTis wurde bei der Resektion in 3,7%, bei Tumoren des Stadiums pTa in 2,6%, bei Tumoren des Stadiums pT1 in 4,5% und bei Tumoren des Stadiums größer gleich pT2 in 6,7% der Fälle perforiert.

Der anhand des Chi-Square-Tests ermittelte Wert $p=0,049$ bestätigt eine Abhängigkeit der Perforationshäufigkeit vom Tumorstadium.

Tab.11: Tumorstadium (pT-Stadium) bei der ersten TURB in Abhängigkeit von der Perforation

	Patientenkollektiv: Tumorstadium (pT-Stadium) bei TURB01			Chi-Quadrat-Test
	Gesamt	ohne Perforation	mit Perforation	
pT0	5,4% (67)	98,5% (66)	1,5% (1)	p=0,049
pTis	2,2% (27)	96,3% (26)	3,7% (1)	
pTa	49,2% (609)	97,4% (593)	2,6% (16)	
pT1	21,4% (264)	95,5% (252)	4,5% (12)	
≥pT2	21,8% (270)	93,3% (252)	6,7% (18)	

3.2.2. Tumorinfiltrationstiefe

Bei 23,2% (n=272) der Patienten findet sich bei der Resektion ein muskelinvasiver Tumor (pT2-4), bei 76,8% (n=900) ein oberflächlich wachsender Tumor (pTis, pTa, pT1). Bei den oberflächlichen Tumoren wurde in 3,2% (n=29) der Fälle perforiert, bei den muskelinvasiven Tumoren hingegen fand eine Perforation in 6,6% (n=18) der Fälle statt. Somit ist die Perforationsrate bei muskelinvasiven Tumoren doppelt so hoch als bei oberflächlichen Tumoren.

Die statistische Berechnung belegt mit einem p-Wert von 0,023 eine Abhängigkeit der Perforationshäufigkeit von der Tumorinfiltrationstiefe.

Tab.12: Infiltrationstiefe des Tumors bei der ersten TURB in Abhängigkeit von der Perforation

	Patientenkollektiv: Infiltrationstiefe des Tumors bei TURB01			Chi-Quadrat-Test
	Gesamt	ohne Perforation	mit Perforation	
muskelinvasiv	23,2% (272)	93,4% (254)	6,6% (18)	p=0,023
oberflächlich	76,8% (900)	96,8% (871)	3,2% (29)	

3.2.3. Tumordifferenzierung

Der Anteil der resezierten Tumoren mit dem Differenzierungsgrad G1 liegt bei 25,4% (n=299), mit dem Differenzierungsgrad G2 bei 40,5% (n=478), mit G3 bei 32,8% (n=387) und mit G4 bei 1,3% (n=15).

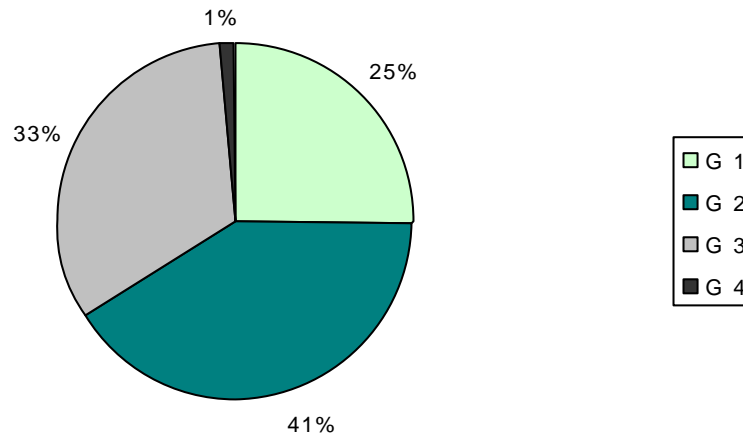


Abb.9: Verteilung des Differenzierungsgrades der Tumoren im beobachteten Patientenkollektiv

Bei gut differenzierten Karzinomen (G1) kam es in 3% der Fälle (n=9) zu einer Perforation, bei G2-Tumoren in 4,0% (n=19) und bei G3-Tumoren in 2% (n=20). Bei einer Perforationsrate von 3,0% bei G1-Tumoren bis hin zu einer Perforationsrate von 5,2% bei G3-Tumoren findet sich eine tendenziell mit dem Differenzierungsgrad ansteigende Perforationshäufigkeit. Mittels Chi-Quadrat-Test zeigt sich kein statistisch belegbarer Unterschied bei einem p-Wert von 0,418.

Tab.13: Differenzierung (Grading) des Blasentumors bei der ersten TURB in Abhängigkeit von der Perforation

	Patientenkollektiv: Grading (G) des Tumors bei TURB01			Chi-Quadrat-Test
	Gesamt	ohne Perforation	mit Perforation	
G 1	25,4% (299)	97,0% (290)	3,0% (9)	p=0,418
G 2	40,5% (478)	96,0% (459)	4,0% (19)	
G 3	32,8% (387)	94,8% (367)	5,2% (20)	
G 4	1,3% (15)	100% (15)	0% (0)	

3.2.4. Anzahl der Tumorherde

Bei 55,0% (n=653) der Patienten wurde ein Tumorherd reseziert, bei 15,7% (n=186) waren es zwei Tumorherde und bei 29,3% (n=348) mehr als zwei Tumorherde.

Bei der Resektion eines Tumorherdes wurde bei 4,4% der Patienten perforiert, bei zwei Tumorherden bei 4,8% der Patienten und bei mehr als zwei Tumorherden waren es 3,2% der Patienten. Statistisch findet sich keine Abhängigkeit der Perforationshäufigkeit von der Anzahl der Tumorherde (p=0,543).

Tab.14: Anzahl der Tumorherde bei der ersten TURB in Abhängigkeit von der Perforation

	Patientenkollektiv: Anzahl (n) der resezierten Tumorherde bei TURB01			
	Gesamt	ohne Perforation	mit Perforation	Chi-Quadrat-Test
n=1	55,0% (653)	95,6% (624)	4,4% (29)	p=0,543
n=2	15,7% (186)	95,2% (177)	4,8% (9)	
n> 2	29,3% (348)	96,8% (337)	3,2% (11)	

3.2.5. Gewicht des resezierten Tumors

Im Hinblick auf das Gewicht des resezierten Tumors liegt der Median des gesamten Kollektivs bei 3,0g. Bei den nicht-perforierten Patienten liegt der Median ebenso bei 3,0g, während dieser bei den perforierten Patienten bei 8,0g liegt. Im Gesamten beträgt das Durchschnittsgewicht 8,4g. Bei den transurethralen Resektionen ohne Perforation beträgt das durchschnittliche Gewicht 8,3g, bei den Resektionen mit Perforation hingegen 11,0g.

Tab.15: Gewicht des Tumorresektats bei der ersten TURB in Abhängigkeit von der Perforation in Gramm

	Patientenkollektiv: Gewicht des resezierten Tumors in Gramm		
	Gesamt	ohne Perforation	mit Perforation
Durchschnitt	8,38	8,26	11,02
Range	0,00-300,00	0,00-300,00	0,50-45,00
Median	3,00	3,00	8,00

Nach der Einteilung in fünf Gewichtsklassen findet sich ein Gewicht unter 2,5g in 38,1% (n=418), ein Gewicht von 2,5g bis 5,0g in 18,9% (n=208), ein Gewicht von 5,0g bis 10,0g in 19,4% (n=213), ein Gewicht von 10,0g bis 20,0g in 12,8% (n=140) und ein Gewicht über 20,0g in 10,8% (n=119) der Fälle.

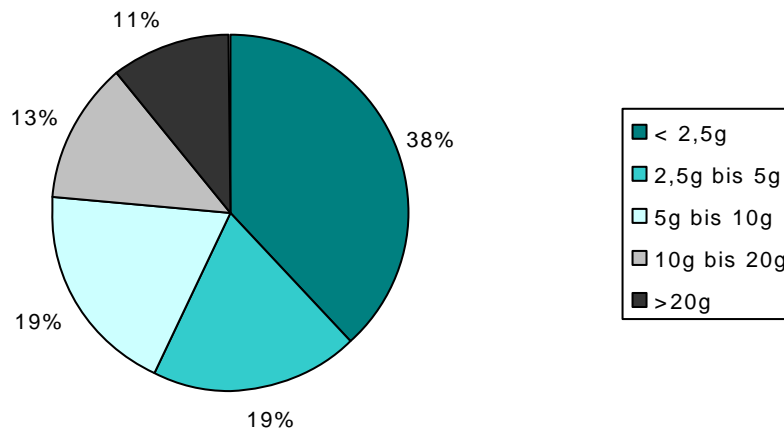


Abb.10: Verteilung des Tumorresektionsgewichtes im beobachteten Patientenkollektiv

Die Perforationshäufigkeit liegt bei einem Gewicht unter 5,0g bei 2,6% und ist bei einem Resektionsgewicht ab 5g mit einer Perforationsrate von 5,2% bereits doppelt so hoch. Die Perforationsrate steigt weiter an mit dem Resektionsgewicht über 7,9% bei einem Gewicht ab 10,0g bis hin zu einer Rate von 9,2% bei Resektionen größeren Ausmaßes über 20g. Durch den Chi-Quadrat-Test ($p=0,003$) wird ein deutlicher Unterschied bzgl. der Tumorgewichtverteilung in den beiden Vergleichsgruppen belegt.

Tab.16: Gewicht des resezierten Tumors bei der ersten TURB in Abhängigkeit von der Perforation in Gramm

	Patientenkollektiv: Gewicht des resezierten Tumors in Gramm			Chi-Quadrat-Test
	Gesamt	ohne Perforation	mit Perforation	
< 2,5	38,1% (418)	97,6% (408)	2,4% (10)	p=0,003
2,5 - < 5,0	18,9% (208)	97,1% (202)	2,9% (6)	
5,0 - < 10,0	19,4% (213)	94,8% (202)	5,2% (11)	
10,0 - <20,0	12,8% (140)	92,1% (129)	7,9% (11)	
≥20,0	10,8% (119)	90,8% (108)	9,2% (11)	

4. Diskussion

Die transurethrale Blasentumorresektion, als Standardverfahren der Urologie, gilt als sicheres Verfahren, ist aber mit gewissen Risiken verbunden. Die Blasenwandperforation stellt hier eine gefürchtete Komplikation der TURB mit potentiell schwerwiegenden Folgen dar.

In der Literatur existieren nur wenig Berichte über die Inzidenz der Perforation und über Faktoren, die das Auftreten einer Perforation begünstigen. An unserem Patientenkollektiv wurden daher verschiedene Parameter analysiert, die möglicherweise zum Auftreten einer iatrogenen Perforation beitragen.

Hierfür wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 1284 Patienten gesammelt, die sich in dem Zeitraum von 1986 bis 2004 erstmalig der Resektion eines Harnblasentumors unterzogen haben. In dem beobachteten Patientenkollektiv kam es in 49 Fällen (3,8%) zu einer Blasenperforation, welche zu 89,8% extraperitoneal und zu 10,2% intraperitoneal lokalisiert war.

Durch die Analyse verschiedener Faktoren in Abhängigkeit von der Perforation konnten einige Parameter als Risikofaktoren für eine Perforation detektiert werden. Innerhalb des weiblichen Patientengeschlechts fand sich deutlich häufiger eine Perforation mit einer fast dreimal so hohen Inzidenz von 7,2% im Vergleich zum männlichen Patientenkollektiv mit einer Perforationsrate von 2,6% ($p=0,0002$).

Neben dem weiblichen Geschlecht konnte des Weiteren ein geringer bzw. normwertiger Body-Mass-Index als Risikofaktor für eine Perforation identifiziert werden mit einer Perforationsrate von 0,6% bei adipösem ansteigend bis hin zu 5,5% bei schlankem Ernährungszustand ($p=0,016$).

Es zeigte sich außerdem eine Assoziation des Perforationsrisikos mit dem Tumorstadium bei einer mit dem T-Stadium ansteigenden Perforationshäufigkeit von 2,6% bei pTa-, 4,5% bei pT1-Tumoren bis hin zu 6,7% bei Tumorstadien größer gleich pT2 ($p=0,049$).

Auch bei einer Differenzierung zwischen oberflächlichen und muskelinvasiven Tumoren konnte ein signifikanter Einfluss der Infiltrationstiefe auf das Perforationsrisiko festgestellt werden ($p=0,023$) bei einer mehr als doppelt so

hohen Perforationsrate innerhalb der muskelinvasiven Tumoren (6,6%) im Vergleich zu den oberflächlichen Tumoren (3,2%).

Ein hohes Resektionsgewicht wurde ebenfalls als Risikofaktor identifiziert ($p=0,003$) bei einer kontinuierlich mit dem Gewicht ansteigenden Perforationshäufigkeit von 2,4% bei einem Gewicht unter 2,5g bis hin zu einer Rate von 9,2% bei Resektionen größeren Ausmaßes über 20g.

Patienten mit einer bei Diagnosestellung bestehenden Makrohämaturie wurden mit einer Häufigkeit von 4,7% fast doppelt so häufig perforiert verglichen mit Patienten ohne Makrohämaturie (2,5%), es ließ sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied berechnen ($p=0,118$). Ebenso zeigte sich eine tendenziell mit dem Differenzierungsgrad ansteigende Perforationsrate von 3,0% bei G1-Tumoren bis hin zu einer Perforationsrate von 5,2% bei G3-Tumoren mit einem nicht signifikantem p-Wert von 0,418.

Keine Assoziation mit einem erhöhten Perforationsrisiko fand sich im Hinblick auf das Patientenalter, das Rauchverhalten des Patienten, die Anzahl der Tumorherde, die Prävalenz eines Dauerkatheters oder von Blasensteinen bei Diagnosestellung.

Die Angaben bzgl. der Perforationsinzidenz variieren in der Literatur deutlich in Abhängigkeit von der jeweiligen Studie.

Bei einem Kollektiv von 2821 transurethral tumorresezierten Patienten wurde von Collado et al. beispielsweise eine Perforation bei 1,3% beobachtet, welche sich in 83% der Fälle extraperitoneal und in 17% der Fälle intraperitoneal fand (Collado et al., 2000). Skolarikos et al. berichteten über eine Perforationsrate von 1,1% bei 3410 durchgeführten Resektionen. Hier erfolgten 85,3% der Perforationen extraperitoneal und 14,7% intraperitoneal (Skolarikos et al., 2005). Nieder et al. beobachteten bei 173 TURBTs in 3,5% eine Perforation, wovon 66,7% extraperitoneal und 33,3% intraperitoneal lagen (Nieder et al., 2005).

Eine Analyse von 834 transurethraler Blasentumorresektionen durch Dick et al. hingegen ergab eine Perforationsrate von 5,5% mit einem Anteil von 88,4% extraperitoneal und 11,6% intraperitoneal gelegener Perforationen (Dick et al., 1980).

Wie in folgender Abbildung ersichtlich, liegt die in unserem Patientenkollektiv erhobene Perforationsrate, verglichen mit den oben genannten veröffentlichten Studien, mit 3,8% im mittleren Bereich.

Der Anteil an intraperitonealen Perforationen ist mit 10,2% in unserer Studie ausgesprochen niedrig. Einen kurzen Überblick über die genannten Studiendaten verschafft folgende Tabelle:

Tab.17: Übersicht über Literaturangaben bzgl. der Perforationsrate bei einer transurethralen Blasen-tumoresektion, Verhältnis intra-/extraperitoneale Lokalisation der Perforation.

Autor, Jahreszahl	Anzahl der TURBTs	Anzahl der Perforationen	Perforationsrate in %	intraperitoneal	extraperitoneal
Skolarikos et al. 2005	3410	40	1,1%	14,7%	85,3%
Collado et al. 2000	2821	36	1,3%	17%	83%
Nieder et al. 2005	173	6	3,5%	33,3%	66,7%
Dick et al. 1980	834	43	5,2%	11,6%	88,4%
Vorliegende Studie	1284	49	3,8%	10,2%	89,8%

Bei dem Vergleich der Perforationsraten muss berücksichtigt werden, dass die Studie sowohl von Skolarikos et al. als auch von Collado et al. mit den jeweils vergleichsweise niedrigen Perforationsraten auf ausschließlich oberflächliche Tumoren beschränkt war. Ein Vergleich der o.g. Studienergebnisse ist somit nur bedingt sinnvoll, da nach Datenlage der vorliegenden Studie die Resektion von oberflächlich begrenzten Tumoren mit einem geringeren Perforationsrisiko verbunden ist. Denn während die Perforationshäufigkeit bei der Resektion von oberflächlichen Tumoren in unserer Studie bei 3,2% lag, war diese bei muskelinvasiven Tumoren mit 6,6% mehr als doppelt so hoch.

Die durch Dick et al. erhobene Perforationsrate fällt mit 5,2% überdurchschnittlich hoch aus. Ursächlich liegt hier die Vermutung nahe, dass seit Veröffentlichung der Studie im Jahre 1980 deutliche Fortschritte bzgl. der Resektionstechnik erzielt

werden konnten mit konsekutiv niedrigeren Komplikationsraten in den nachfolgenden Vergleichsdaten.

Eine exakte Erfassung der Inzidenz einer Blasenperforation im Rahmen der TURBT ist schwierig (Mydlo et al., 1999). Denn zur korrekten Beurteilung des Tumorstadiums hinsichtlich der Infiltrationstiefe ist, auch bei oberflächlichen Tumoren zum Ausschluss einer Muskelinvasion, nach jeder Tumorabtragung eine tiefe Probebiopsie aus dem Tumorgrund, bis in das perivesikale Fettgewebe reichend, erforderlich. Demnach erfolgt bei jeder leitliniengerecht durchgeführten Diagnostik ein Perforation im Sinne einer Verletzung aller Blasenwandschichten. In der Literatur fand der Begriff Perforation bisher Anwendung bei einer endoskopisch ersichtlichen Perforation und bei klinischer Relevanz der Perforation mit intra- und postoperativen Symptomen (Collado et al., 2000). Klinisch asymptomatische Perforationen von kleinem Ausmaß im Sinne eines Extravasates bleiben häufig unbemerkt, da sie ohne Beschwerden spontan ausheilen können.

So untersuchten Sigler et al. 26 Patienten nach erfolgter diagnostischer Blasenbiopsie mittels Zystogramm und fanden in 36% der Fälle eine asymptomatische Blasenwandperforation (Sigler et al., 1985).

Balbay et al. analysierten in einer prospektiven Studie an 36 Patienten die Perforationsinzidenz und mögliche Risikofaktoren für eine Perforation während einer transurethralen Blasentumorresektion (Balbay et al., 2005). Nach erfolgter TURB wurde postinterventionell bei jedem Patienten die Blase nach Kontrastmittelinstitution zum Ausschluss eines Extravasates im Sinne einer Blasenperforation geröntgt. Bei 58,3% der untersuchten Patienten konnte im ursprünglichen Resektionsbereich bei endoskopisch unauffälligem Aspekt und klinischer Beschwerdefreiheit ein Kontrastmittelextravasat unterschiedlichen Ausmaßes festgestellt werden. Auch postinterventionell waren alle Patienten beschwerdefrei und konnten suffizient konservativ mit einer Kathetereinlage für 24 bis 48 Stunden behandelt werden.

Es wurden Patientenalter, Tumorstadium, -differenzierung, -größe, -lokalisation und -anzahl auf eine Assoziation mit der Perforationshäufigkeit untersucht.

Von diesen Parametern ließ sich nur die Tumorgöße mit einem p-Wert von 0,030 als Risikofaktor für eine Perforation ausmachen. Bei einer

Gesamtdurchschnittsgröße von 20,3mm lag bei den nicht-perforierten Patienten die Durchschnittsgröße bei 18,0mm, bei den perforierten hingegen bei 25,1mm. Während das Ausmaß der Tumorresektion bei Balbay et al. nach der Größe (in mm) bemessen wurde, erfolgte die Beurteilung in unserer Studie anhand des Gewichtes (in Gramm) bei einem Gesamtdurchschnittsgewicht von 8,4g, einem Durchschnittsgewicht von 8,3g bei den Patienten ohne und einem Durchschnittsgewicht von 11,0g bei den Patienten mit Perforation. Auch hier konnte hinsichtlich des Tumorgewichtes als Korrelat zur Tumorgöße ein deutlicher Unterschied mit einem $p=0,003$ statistisch belegt werden.

Während Patientenalter, Tumordifferenzierung, und -anzahl bei Balbay et al. gleich unseren Daten keinen Einfluss auf die Perforationsrate zeigten, erwiesen sich in unserer Studie neben dem Tumorgewicht auch das Tumorstadium ($p=0,049$) und die Infiltrationstiefe ($p=0,023$) als Risikofaktor für eine Perforation. Die Tumorlokalisierung wurde in unserer Studie nicht auf einen Zusammenhang mit der Perforationshäufigkeit geprüft. Nachfolgend eine Tabelle zum Vergleich der Ergebnisse.

Tab.18: Risikofaktoren (+/-) für eine Perforation bei der TURBT: Vergleich der Ergebnisse von Balbay et al. mit vorliegenden Studienergebnissen

Autor, Jahreszahl	Tumorgöße/ Tumorgewicht	Tumor- stadium	Differen- zierung	Anzahl der Tumorherde	Tumor- lokalisierung	Infiltrations- tiefe
Balbay et al., 2005	+	-	-	-	-	n.a.
Vorliegende Studie	+	+	-	-	n.a.	+

Aufgrund der großen Diskrepanz zwischen den bisher in der Literatur beschriebenen Perforationsraten von 1,1% bis 5,2% und den Ergebnissen der eben genannten Studie mit einer Inzidenz von 58,3% stellt sich die Frage, wie der Begriff Perforation klinisch definiert wird und inwieweit Perforationen im klinischen Alltag vollständig erfasst werden.

Tab.19: Übersicht über Literaturangaben bzgl. der Perforationsrate bei einer transurethralen Blasen tumorresektion.

Autor, Jahreszahl	Anzahl der TURBTs	Anzahl der Perforationen	Perforationsrate in %
Skolarikos et al. 2005	3410	40	1,1%
Collado et al. 2000	2821	36	1,3%
Nieder et al. 2005	173	6	3,5%
Dick et al. 1980	834	43	5,2%
Vorliegende Studie	1284	49	3,8%
<u>Balbay et al. 2005</u>	36	21	<u>58,3%</u>

Zu diskutieren ist, ob postinterventionell obligatorisch die Durchführung eines Zystogramms zum Nachweis eines möglichen Extravasates auch bei klinischer Beschwerdefreiheit und endoskopisch unauffälligem Aspekt erfolgen sollte.

Möglicherweise geht ein nach erfolgter Perforation durchgeführtes Zystogramm durch die hiermit verbundene Dehnung der Blasenwand mit dem Risiko einher, den Blasenwanddefekt zu vergrößern. Auch die Konsequenz der Detektion eines asymptomatischen Extravasates erscheint fraglich. Denn zum einen konnten in dem von Balbay et al. beobachteten Kollektiv die Patienten nach erfolgter Perforation gleich den nicht-perforierten Patienten erfolgreich mit einer DK-Einlage konservativ behandelt werden. Zum anderen ist ein Benefit durch die Änderung der Tumortherapie als Konsequenz der Perforation derzeit nicht gesichert, da bisher eine präventive Wirkung hinsichtlich einer extravasikalen Tumorzellaussaat durch eine systemische Chemotherapie nicht nachgewiesen werden konnte (Mydlo et al., 1999).

Bei klinischem Verdacht auf eine Perforation ist jedoch die Erstellung eines Zystogramms zur Differenzierung zwischen extraperitonealer und intraperitonealer Lokalisation aufgrund einer möglicherweise notwendigen chirurgischen Intervention bei einer intraperitonealen Perforation sinnvoll (Traxer et al., 2004).

Dick et al. beispielsweise betonten, dass die Durchführung eines Zystogramms zur Verifizierung einer Perforation nicht notwendig sei, da die Diagnose auf endoskopisch sichtbaren Gegebenheiten beruhe.

Dick et al. untersuchten die Daten von 373 Patienten, die sich einer TURBT unterzogen und analysierten die damit verbundenen Komplikationen. Es wurden insgesamt 834 Erst- und Folgeresektionen bei einem Durchschnitt von 2,2 Resektionen pro Patient erfasst. Eine transfusionsbedürftige Blutung fand sich in 13%, eine Infektion in 24% und eine Perforation in 5% der Fälle, welche in 88,4% extraperitoneal und in 11,6% intraperitoneal lag.

Hiervon erwies sich die Perforation als klinisch bedeutendste Komplikation assoziiert mit einem Anstieg der Harnwegsinfekte von 12% auf 25%, der Sepsisrate von 3% auf 11% und der Blutungsinzidenz von 13% auf 24%. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag innerhalb der perforierten Patienten bei nur 47% im Vergleich zu dem Gesamtdurchschnitt aller behandelten Patienten von 62%.

Tumorstadium und –differenzierung wurden von Dick et al. auf eine Assoziation mit der Perforationsrate untersucht. Unseren Studienergebnissen entsprechend fand sich der Grad der Differenzierung unabhängig von der Perforationshäufigkeit.

Als diskrepant erwiesen sich die Ergebnisse bzgl. des Tumorstadiums, denn Dick et al. konnten, ebenso wie Balbay et al., im Gegensatz zu unseren Daten keine Korrelation des Tumorstadiums mit dem Perforationsrisiko feststellen.

Es fand sich jedoch bei Dick et al. eine höhere Perforationsrate bei den Erstresektionen im Vergleich zu den Folgeresektionen, was am ehesten auf eine größere Tumormasse bei Erstresektion zurückgeführt werden kann (Dick et al., 1980). Das Resektionsausmaß kann somit hier ebenfalls als möglicher Risikofaktor interpretiert und dem Tumorgewicht als Risikofaktor in unserem Patientenkollektiv gleichgesetzt werden.

Collado et al. untersuchten an einem Patientenkollektiv retrospektiv intraoperative und unmittelbar postoperative Komplikationen der TURBT und evaluierten die Korrelation der Komplikationsrate mit verschiedenen Tumorcharakteristika.

Es wurden die Daten von 2821 Patienten mit oberflächlichem Harnblasentumor, die erstmalig transurethral reseziert wurden, untersucht. Nach den Blutungen mit einer Inzidenz von 2,8% fand sich eine Perforation mit einem Prozentsatz von

1,3% als zweithäufigste Komplikation. Von den Perforationen waren 17% intraperitoneal und 83% extraperitoneal gelegen.

In dieser Studie konnte eine Abhängigkeit der Komplikationsrate von der Tumorgröße und -anzahl beobachtet werden, während eine Abhängigkeit im Hinblick auf Tumorstadium, -differenzierung und -lokalisierung nicht festgestellt werden konnte. Diese Ergebnisse beziehen sich auf Komplikationen bei Durchführung der TURBT im Allgemeinen, ein Vergleich mit unserer Analyse der Risikofaktoren ausschließlich hinsichtlich der Perforation ist daher nur bedingt möglich.

Die von Collado et al. beobachtete signifikante Korrelation des Ausmaßes der Tumorresektion mit dem Komplikationsrisiko ($p < 0,05$) konnte in unserer Studie auch hinsichtlich des Perforationsrisikos festgestellt werden ($p = 0,003$). Auch bei Collado et al. erfolgte gleich Balbay et al. die Beurteilung des Resektionsausmaßes nach der Größe (in cm), in unserer Studie hingegen nach dem Gewicht (in Gramm). Bei Collado et al. wurden die Subgruppen $< 1,5\text{cm}$, $1,5\text{cm bis } 3\text{cm}$ und $> 3\text{cm}$ nach der Größe unterschieden, während in unserem Kollektiv nach dem Gewicht in $< 2,5\text{g}$, $2,5\text{g bis } 5\text{g}$, $5\text{g bis } 10\text{g}$, $10\text{g bis } 20\text{g}$ und $> 20,0\text{g}$ unterteilt wurde. Während oberflächliche Tumoren möglicherweise adäquat anhand der Größe beurteilt werden können, erscheint bei Erfassung aller Tumorstadien eine Beurteilung anhand des Resektionsgewichtes sinnvoller, um eine exakte Angabe des Resektionsausmaßes zu ermöglichen.

Hinsichtlich des Tumorstadiums konnten Collado et al. keinen Einfluss auf die Komplikationsrate feststellen. An dieser Stelle ist anzumerken, dass in die Studie von Collado et al. nur Patienten mit oberflächlichen Tumoren des Stadiums Tis, Ta, T1 eingeschlossen wurden. Daher ist anhand dieser Studiendaten die Assoziation des Tumorstadiums mit der Komplikationsrate nur eingeschränkt beurteilbar.

Chepurov et al. hingegen analysierten die Komplikationen von insgesamt 824 durchgeführten TURBTs und verzeichneten eine Abhängigkeit der Komplikationsrate vom Tumorstadium und der Infiltrationstiefe. Es fand sich eine Komplikation bei 9,8%, eine Blutung bei 4,6% und eine Perforation bei 1,2% der behandelten Patienten (Chepurov et al., 1996). Auch bei der Auswertung unserer Patientendaten fand sich, wie bereits erwähnt, eine statistisch signifikante Korrelation der Perforationsrate mit dem Tumorstadium.

Im Gegensatz zu der Studie von Collado et al. besteht unserer Datenauswertung zufolge keine Abhängigkeit der Perforationshäufigkeit von der Anzahl der resezierten Tumorherde. Ein Zusammenhang zwischen der Tumordifferenzierung und dem Komplikations- bzw. Perforationsrisiko konnte weder bei dem von Collado et al. noch bei dem von uns beobachteten Patientenkollektiv erhoben werden. Auf einen Zusammenhang der Tumorlokalisation mit dem Perforationsrisiko wurden unsere Daten nicht geprüft.

Während die bisher beschriebene Analyse der Risikofaktoren durch Collado et al. den allgemeinen Komplikationen einer TURB galt, konnte ein Parameter speziell als Risikofaktor für die Perforation identifiziert werden: Bei 2461 untersuchten Männern und 360 Frauen mit einem Verhältnis von 6,8 : 1 konnte eine Abhängigkeit der Perforationshäufigkeit vom Patientengeschlecht festgestellt werden. Während bei insgesamt 1,1% (n=26) der männlichen Patienten perforiert wurde, lag der Anteil der perforierten Patientinnen bei 2,7% (n=10).

Auch in unserem Patientenkollektiv konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientengeschlecht und der Perforationshäufigkeit festgestellt werden (p=0,0002). Innerhalb des weiblichen Patientenkollektivs fand sich mit 7,2% eine fast dreimal so hohe Perforationsrate verglichen mit 2,6% bei den Männern. Als Grund für die erhöhte Perforationsgefahr ist am ehesten die dünnere Struktur der Harnblasenwand bei Frauen anzunehmen.

Auch bei älteren Patienten gehen manche Autoren in der Literatur von einer dünneren Blasenwand, einhergehend mit einer erhöhten Perforationswahrscheinlichkeit, aus (Balbay et al., 2005). Manikandan et al. schreiben von einem höheren Perforationsrisiko bei älteren Menschen aufgrund der dünner strukturierten Blasenwand, so dass eine nur kleine Bewegung mit der Resektionsschlinge den Unterschied zwischen einer gelungenen Resektion und einer perforierten Blase schaffen kann (Manikandan et al., 2003).

Diese These ließ sich jedoch in bisherigen Studien nicht bestätigen. Bei Balbay et al. fand sich keine Assoziation zwischen dem Patientenalter und der Perforationshäufigkeit bei ähnlicher Altersverteilung der beiden Vergleichsgruppen. Hier lag bei einem Durchschnittsalter des gesamten Patientenkollektivs von 65,6 Jahren das Durchschnittsalter der perforierten Patienten bei 65,8 Jahren und das der nicht-perforierten Patienten bei 65,3 Jahren (p=0,380).

In unserem Patientenkollektiv lag das Durchschnittsalter bei den perforierten Patienten mit 69,3 Jahren nur geringfügig höher als das Durchschnittsalter der nicht-perforierten Patienten mit 68,2 Jahren, ebenso der Median mit 71,4 Jahren bei den perforierten verglichen mit 69,2 Jahren bei den nicht-perforierten Patienten. Das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektives fand sich mit 68,2 Jahren unter dem mittleren Erkrankungsalter der an Blasenkrebs erkrankten Patienten in Deutschland, welches nach Angaben des Robert-Koch-Instituts in Deutschland für Männer bei 71 Jahren und für Frauen bei 74 Jahren liegt (Bertz et al., 2008). Auch bei den von uns analysierten Daten zeigte sich das Patientenalter als ein vom Perforationsrisiko unabhängiger Parameter ($p=0,384$).

Ebenso ergab weder das Vorhandensein von Blasensteinen, noch das Tragen eines Dauerkatheters bei Diagnosestellung eine Korrelation mit der Perforationsrate. Hier muss allerdings die geringe Fallzahl der Blasensteinprävalenz bzw. der Dauerkatheterträger berücksichtigt werden, welche die statistische Aussagekraft mindert. Der Einfluss dieser Faktoren auf die Komplikations- bzw. Perforationsrate sollte in einem größeren Patientenkollektiv evaluiert werden.

Ein bisher nicht beschriebener Risikofaktor für eine Perforation im Rahmen der transurethralen Resektion konnte jedoch in vorliegender Studie detektiert werden. Unsere Datenanalyse ergab eine signifikante Assoziation des Body-Mass-Indexes der Patienten mit der Perforationshäufigkeit.

Während der durchschnittliche BMI-Wert der nicht-perforierten Patienten bei $25,6 \text{ kg/m}^2$ lag, fand sich bei den perforierten Patienten ein durchschnittlicher BMI-Wert von nur $23,6 \text{ kg/m}^2$. Ein Vergleich der BMI-Verteilung innerhalb der beiden Patientengruppen zeigte deutlich höhere Extremwerte bei der nicht-perforierten Patientengruppe mit einer Streuung nach oben bis zu einem maximalen BMI-Wert von $39,9 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zu den perforierten Patienten mit einem maximalen BMI-Wert von $30,4 \text{ kg/m}^2$.

Die Assoziation des Body-Mass-Indexes mit dem Perforationsrisiko verdeutlichte sich nach Unterteilung der Patienten anhand des BMI in drei Subgruppen. Es fand sich hier eine mit fallendem BMI-Wert ansteigende Perforationsrate von 0,6% innerhalb der adipösen, 3,4% innerhalb der präadipösen bis hin zu 5,5% innerhalb der normalgewichtigen Patienten. Ein signifikant erhöhtes Perforationsrisiko bei

normalgewichtigem und schlankem Ernährungszustand ließ sich statistisch mit einem p-Wert von 0,016 nachweisen.

Eine mögliche Abhängigkeit des Perforationsrisikos bei Durchführung einer TURBT von dem BMI des behandelten Patienten wurde bisher in anderen Studien nicht evaluiert. Eine ausgiebige Literaturrecherche ergab in diesem Zusammenhang lediglich eine Untersuchung des Einflusses verschiedener Faktoren auf den postoperativen Verlauf nach TURBT durch Hollenbeck et al. Hierfür wurden durch das National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) insgesamt 21.515 TURBTs an verschiedenen medizinischen Zentren prospektiv analysiert. Neben diversen Parametern wie beispielsweise einer disseminierten Tumorerkrankung, einem erniedrigten Serumalbumin- oder einem erhöhten Kreatininwert konnte hier ein präoperativer Gewichtsverlust des Patienten als Risikofaktor für einen ungünstigen postinterventionellen Verlauf ermittelt werden.

Der Gewichtsverlust wurde in der Studie von Hollenbeck et al. definiert als Reduktion des Körpergewichtes um mehr als 10% innerhalb von sechs Monaten vor Durchführung der TURBT. Eine solche präoperative Gewichtsreduktion fand sich bei 2,4% der Patienten und war assoziiert mit einem ungünstigen postoperativen Verlauf im Sinne einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate und einer vergleichsweise langen postinterventionellen Krankenhausaufenthaltsdauer (Hollenbeck et al., 2006).

Ein interessanter Aspekt für zukünftige Studien ist also sicherlich auch, eine mögliche Auswirkung des präoperativen Gewichtsverlaufes des Patienten auf das Perforationsrisiko zu überprüfen. Möglicherweise stellt nicht der niedrige BMI an sich einen Risikofaktor dar, sondern ist dieser als Folge eines Gewichtverlustes aufgrund einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung einhergehend mit einem schlechten Allgemeinzustandes des Patienten zu interpretieren und somit der präoperative Gewichtsverlauf ausschlaggebend.

Nieder et al. konnten in einer prospektiven Studie mit insgesamt 173 Patienten, welche sich einer TURB aufgrund eines Harnblasentumors unterzogen, keine Patienten- oder Tumorcharakteristika identifizieren, die das intra- und postoperative Komplikationsrisiko erhöhen. Als wichtiges Kriterium für eine sichere, komplikationslose Resektion wurde hier die Erfahrung und Vorsicht des Operateurs angegeben. Eine Perforation fand sich hier in 2,3% der Fälle bei einer Gesamtkomplikationsrate von 5,8% (Nieder et al., 2005).

Auch Chepurov et al. betonen die Bedeutung der Technik und Fertigkeit des Chirurgen für eine risikoarmes Gelingen der TURBT (Chepurov et al., 1996). Pycha et al. beobachteten ebenfalls in einer prospektiven Studie eine vergleichsweise hohe Komplikationsrate bei TURBTs durch auszubildende Urologen. Reseziert wurden nur leicht zugängliche, oberflächlich begrenzt erscheinende Tumoren mit einem maximalen Ausmaß von 25mm. Dennoch kam es bei 16% der insgesamt 417 durchgeführten Resektionen zu einer Komplikation. Am häufigsten fand sich eine Blutung in 8%, gefolgt von einer Perforation in 4% der TURBTs (Pycha et al., 2003).

Die fachliche Kompetenz und operative Erfahrung des durchführenden Urologen stellt somit durchaus auch einen potentiellen Einflussfaktor auf das Perforationsrisiko dar.

Abschließend kann festgehalten werden, dass, den vorliegenden Ergebnissen zufolge, bei weiblichen Patienten und schlanken Patienten das Perforationsrisiko erhöht ist. Weitere Risikofaktoren für eine Perforation stellen ein fortgeschrittenes Tumorstadium, eine Muskelinvasion des Tumors und ein hohes Resektionsgewicht dar.

Keine signifikante Assoziation mit einem erhöhten Perforationsrisiko hingegen besteht nach unserer Datenlage im Hinblick auf das Patientenalter, den Nikotinkonsum des Patienten, die Anzahl der Tumorherde, die Tumordifferenzierung, die Prävalenz einer Makrohämaturie, eines Dauerkatheters oder von Blasensteinen bei Diagnosestellung.

Erstmalig wurde in vorliegender Arbeit der Body-Mass-Index auf einen Zusammenhang mit der Perforationsrate untersucht und dieser als Risikofaktor für eine Perforation identifiziert. Die Assoziation eines niedrigen BMI mit einer

erhöhten Perforationsrate wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Diesbezüglich wären weitere Analysen interessant, um zu differenzieren, ob für ein erhöhtes Perforationsrisiko der niedrige BMI an sich oder der BMI als Endpunkt eines vorangegangenen Gewichtsverlustes beispielsweise als Folge einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung ausschlaggebend ist.

Durch den langen Beobachtungszeitraum von 1986 bis 2004 konnten Daten vieler Patienten, welche erstmalig transurethral reseziert wurden, eingeschlossen werden. Interessant wäre auch eine Analyse der Nachresektionen, um zu klären, ob hier das Perforationsrisiko beispielsweise aufgrund der dann meist geringeren Tumormasse niedriger ist oder höher wegen Vernarbungen und Gewebsdefekten. Ebenso sollte in nachfolgenden Studien überprüft werden, ob die Tumorlokalisierung bzgl. des Perforationsrisikos eine Rolle spielt und beispielsweise schwer erreichbare oder schwer einsehbare Areale mit einer erhöhten Perforationswahrscheinlichkeit einhergehen.

Eine weitere in der Literatur beschriebene Einflussgröße hinsichtlich der Komplikationsrate stellt die Erfahrung des durchführenden Operateurs dar (Nieder et al., 2005; Chepurov et al., 1996; Pycha et al., 2003). In vorliegender Datenerhebung und –auswertung wurde der Ausbildungsstatus des Operateurs nicht erfasst, auch diese Information sollte in nachfolgenden Studien integriert werden.

Die TURBT gilt als bewährte Standardtherapie des Harnblasenkarzinoms und stellt ein minimal-invasives Verfahren dar. Es sollte auch hier analog allen anderen chirurgischen Eingriffen eine Analyse der Komplikationen erfolgen, um eine Prävention der Komplikationen zu ermöglichen.

In der Literatur existieren diesbezüglich jedoch nur vereinzelte Berichte. Während es beispielsweise über Komplikationen bei einer laparoskopischen Nephrektomie eine beachtliche Anzahl von 377 Literaturstellen gibt, welche zwischen 2000 und 2005 publiziert wurden, finden sich im Kontrast hierzu bei einer Literaturrecherche über Komplikationen der TURBT des selben Zeitraumes nur 10 Literaturstellen (Balbay et al., 2005).

Die Evaluation der Risikofaktoren für eine Komplikation bei Durchführung der TURBT, insbesondere für eine iatrogene Perforation als potentiell

schwerwiegende Komplikation, sollte daher Gegenstand weiterführender Untersuchungen sein.

Die Kenntnis der Risikofaktoren erlaubt es, das individuelle Risiko zu quantifizieren, und durch Berücksichtigung des Risikoprofils bei der Entscheidung für ein Behandlungskonzept und bei Durchführung der Resektion eine Reduktion der Komplikations- und Perforationsrate zu erzielen.

5. Zusammenfassung

Harnblasentumoren finden sich als zweithäufigste Tumoren des urogenitalen Systems. Die Diagnosestellung erfolgt durch eine transurethrale Resektion des Tumors (TURBT), welche bei oberflächlich wachsenden Harnblasentumoren gleichzeitig die Therapie der Wahl mit kurativer Zielsetzung darstellt.

Obwohl die transurethrale Resektion als sicheres und effektives Standardverfahren gilt, kann es hierbei zu verschiedenen Komplikationen kommen. Die Blasenperforation, welche sich nach der Blutung als zweithäufigste Komplikation der TURBT findet, stellt ein gefürchtetes Ereignis mit potentiell schwerwiegenden Folgen dar.

An unserem Patientenkollektiv wurden verschiedene Parameter analysiert, die möglicherweise das Risiko einer iatrogenen Perforation vermehren. Hierfür konnten die Daten von insgesamt 1284 Patienten evaluiert werden, die sich in dem Zeitraum von 1986 bis 2004 in der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar erstmalig der Resektion eines Harnblasentumors unterzogen haben. In dem beobachteten Patientenkollektiv kam es in 3,8% der Fälle zu einer Blasenperforation, welche zu 89,8% extraperitoneal und zu 10,2% intraperitoneal lokalisiert war.

Unseren Untersuchungsergebnissen zufolge stellen ein fortgeschrittenes Tumorstadium, eine Muskelinvasion des Tumors und ein hohes Resektionsgewicht Risikofaktoren für eine Blasenperforation dar.

Des Weiteren fand sich eine erhöhte Perforationshäufigkeit bei weiblichen Patienten und bei schlanken Patienten. Ein niedriger Body-Mass-Index ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) konnte in vorliegender Arbeit erstmalig als signifikanter Risikofaktor für eine Perforation identifiziert werden. Interessant wäre neben dem BMI als Absolutwert auch die Einbeziehung eines eventuell nachweisbaren präoperativen Gewichtsverlustes.

Keine signifikante Assoziation mit einem erhöhten Perforationsrisiko hingegen besteht nach unserer Datenlage im Hinblick auf das Patientenalter, den Nikotinkonsum des Patienten, die Anzahl der Tumorherde und die Tumordifferenzierung. Ebenso zeigte die Prävalenz einer Makrohämaturie, eines

Dauerkatheters oder von Blasensteinen bei Diagnosestellung keinen Einfluss auf die Perforationsrate.

Auch Nachresektionen sollten in zukünftigen Studien erfasst werden, um zu evaluieren, ob hier das Perforationsrisiko im Vergleich zur Erstresektion aufgrund der dann bereits reduzierten Tumormasse niedriger oder wegen Gewebsdefekten eher höher ist. Des Weiteren wäre es sinnvoll, den Stellenwert der Tumorlokalisierung hinsichtlich des Perforationsrisikos zu überprüfen. Auch der Einfluss des Ausbildungsstatus des Operateurs wurde in vorliegender Arbeit nicht erfasst und sollte in nachfolgende Studien integriert werden.

Die Identifikation der Risikofaktoren ermöglicht es, das individuelle Risiko des Patienten zu quantifizieren. Das Risikoprofil sollte bei Erstellung des Therapiekonzeptes und bei der Durchführung der TURBT berücksichtigt werden mit dem Ziel einer möglichst hohen Sicherheit der Prozedur und Reduktion der Perforationsrate. In der Literatur existieren nur wenige und teilweise konträre Berichte, welche Faktoren das Auftreten der Blasenperforation bei Durchführung einer TURBT begünstigen, es sind deshalb diesbezüglich noch umfassende Untersuchungen erforderlich.

6. Literaturverzeichnis

Appell RA, Flynn JT, Paris AM, Blandy JP. Occult bacterial colonization of bladder tumors. *J Urol* 1980;124:345-6.

Badenoch DF, Murdoch DA, Tiptaft RC. Microbiological study of bladder tumors, their histology and infective complications. *Urology* 1990;35:5-8.

Balbay MD, Cimentepe E, Unsal A, Bayrak O, Koc A, Akbulut Z. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. *J Urol* 2005;174:2260-3.

Bertz J, Haberland J, Wolf U. Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeit und Trends. Robert-Koch-Institut, 6. Auflage, Berlin 2008, 82-85 (82).

Bichler KH, Flüchter SH, Strohmaier WL. Therapie des Harnblasenkarzinoms. Springer-Verlag Berlin. 1988.

Chakravarti A, Day DW, MacDermott S. Extravesical transitional cell carcinoma as a result of implantation after perforation of the bladder. *BJU Int* 2000;85:1150-1.

Chepurov AK, Nemenova AA. The complications of transurethral resection of the bladder for tumor. *Urol Nefrol (Mosk)* 1996:21-3.

Collado A, Chechile GE, Salvador J, Vicente J. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol* 2000;164:1529-32 (1529).

De la Cruz Ruiz M, Rivero Martinez MD, Fernandez Dominguez L, Egea Camacho J, Cortinas Gonzalez JR, Rivera Ferro J, Fernandez del Busto E. Intestinal obstruction secondary to peritoneal carcinomatosis after iatrogenic perforation during TUR for transitional cell carcinoma of the bladder. *Arch Esp Urol* 1999;52:1079-82.

DGU. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Urologe A 1998, 37: 440-457 (443, 444, 445, 450).

Dick A, Barnes R, Hadley H, Bergman RT, Ninan CA. Complications of transurethral resection of bladder tumors: prevention, recognition and treatment. J Urol 1980;124:810-1.

Gesellschaft zur Förderung der ambulanten Uro-Onkologie in Berlin-Brandenburg e. V. Was ist Harnblasenkrebs? Aus <http://www.uroonkologen.de/21.0.html>. 2009.

Golab A, Slojewski M, Gliniewicz B, Sikorski A. Laparoscopy as a treatment for intraperitoneal bladder injury. Scand J Urol Nephrol 2003;37:339-41.

Goldwasser B, Bogokowsky B, Nativ O, Sidi AA, Jonas P, Many M. Urinary infections following transurethral resection of bladder tumors-rate and source. J Urol 1983;129:1123-4.

Golka K, Rettenmeier AW, Goebell PJ. The causes of urinary bladder cancer and possibilities of prevention. Urologe A 2006;45:361-7.

Hartung R, Leyh H. Die transurethrale Elektroresektion der Harnblase (TURB). Aktuel Urol 2006; 37: 69-86 (79).

Hofstetter AG. Harnblase.

In „Laser in der Urologie“,

Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1.Auflage, 1995, 68-78 (69).

Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, Dunn RL, Khuri SF, Henderson WG, Montie JE, Underwood W, Wei JT. Risk factors for adverse outcomes after transurethral resection of bladder tumors. Cancer. 2006;106(7):1527-35.

Jocham D: Maligne Tumoren der Harnblase

In „Praxis der Urologie“

Jocham D, Miller K, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 2. Auflage, 2003, 105-164 (112, 129).

Jocham D, Witjes F, Wagner S, Zeylemaker B, van Moorselaar J, Grimm MO, Muschter R, Popken G, König F, Knuchel R, Kurth KH. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. J Urol 2005;174:862-6.

Kondas J, Szentgyorgyi E. Transurethral resection of 1250 bladder tumours. Int Urol Nephrol 1992;24:35-42

Konety BR, Carroll PR: Urothelial Carcinoma: Cancers of the Bladder, Ureter and Renal Pelvis.

In “Smith’s General Urology”.

Tanagho EA, McAninch JW, Lange Medical Book/ McGraw Hill New York Chicago San Francisco Lisbon London Madrid Mexico City Milan New Delhi San Juan Seoul Singapore Sydney Toronto, 17. Auflage, 2007, 308-327.

Kurth KH. Transurethrale Resektion von Blasentumoren. Urologe B 2001, 41: 501-511 (503).

Liedl B, Zaak D, Schweibold H, Hungerhuber E, Zimmermann F, Treiber U, Weiss M: Harnblasenkarzinom

In „Manual Urogenitale Tumoren“

Tumorzentrum München u. W. Zuckschwerdt Verlag München, 2003, 43-59 (43, 44).

Lümmen G, Rübber H. Komplikationen bei der transurethralen und offenen Blasentumorchirurgie

In „Komplikationen der Urologie“, Band II

Steffens J, Langen PH, Steinkopff Verlag Darmstadt, 2005, 65-69 (65).

- Manikandan R, Lynch N, Grills RJ. Percutaneous peritoneal drainage for intraperitoneal bladder perforations during transurethral resection of bladder tumors. *J Endourol* 2003;17:945-7.
- Mydlo JH, Weinstein R, Shah S, Solliday M, Macchia RJ. Long-term consequences from bladder perforation and/or violation in the presence of transitional cell carcinoma: results of a small series and a review of the literature. *J Urol* 1999;161:1128-32.
- Nieder AM, Meinbach DS, Kim SS, Soloway MS. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. *J Urol* 2005;174:2307-9.
- Ohguchi N, Sakaida N, Okamura A, Kawakita S, Kawamura H, Matsuda T. Extravesical tumor implantation caused by perforation during transurethral resection of a bladder tumor: a case report. *Int J Urol* 1997;4:516-8.
- Oosterlinck W, van der Meijden A, Sylvester R, Böhle A, Rintala E, Solsona Narvon E, Lobel B. EAU-Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer. *European Association of Urology*, 2006, 1-17 (3).
- Otto T, Rübber H: Prävention des Harnblasenkarzinoms. *Urologe A*, 2004, 43: 562-564 (564).
- Pansadoro A, Franco G, Laurenti C, Pansadoro V. Conservative treatment of intraperitoneal bladder perforation during transurethral resection of bladder tumor. *Urology* 2002;60:682-4.
- Pycha A, Lodde M, Lusuardi L, Palermo S, Signorello D, Galantini A, Mian C, Hohenfellner R. Teaching transurethral resection of the bladder: still a challenge? *Urology* 2003;62:46-8.

Riede UN, Rumpelt HJ, Sauter G, Schmid O, Störkel S: Uropoetisches System

In „Allgemeine und spezielle Pathologie“

Riede UN, Werner M, Schäfer HE, Georg-Thieme-Verlag, 5.Auflage, 2004, 809-858 (854).

Rose A, Suttor S, Goebell PJ, Rossi R, Rübben H. Transurethrale Resektion von Blasentumoren und Prostataadenomen in physiologischer Kochsalzlösung. Urologe 2007; 46:1148-1150 (1150).

Rübben H, Otto T. Locally advanced or metastatic bladder carcinoma. Current aspects of therapy. Urologe A 2001;40:464-7.

Rübben H, Otto T: Harnblasenkarzinom

In „Uroonkologie“

Rübben, H., Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Barcelona Hongkong London Mailand Paris Singapur Tokio, 3. Auflage, 2001, 85-158 (130, 105).

Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Abdomen und Becken

In „PROMETHEUS Lernatlas der Anatomie. Hals und Innere Organe.“

Georg Thieme-Verlag Stuttgart, 1. Auflage, 2005, 168-74.

Schulze M, Stotz N, Rassweiler J. Retrospective analysis of transurethral resection, second-look resection, and long-term chemo-metaphylaxis for superficial bladder cancer: indications and efficacy of a differentiated approach. J Endourol 2007;21:1533-41.

Sigler LJ, Addonizio JC, Fernandez R, Schutte H. Incidence and treatment of bladder perforation following bladder biopsy. Urology 1985;26:10-1.

Skolarikos A, Chrisofos M, Ferakis N, Papatsoris A, Dellis A, Deliveliotis C. Does the management of bladder perforation during transurethral resection of superficial bladder tumors predispose to extravesical tumor recurrence? J Urol 2005;173:1908-11.

Traxer O, Pasqui F, Gattegno B, Pearle MS. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours. *BJU Int* 2004;94:492-6 (492, 493, 494).

Upton JD, Das S. Prophylactic antibiotics in transurethral resection of bladder tumors: are they necessary? *Urology* 1986;27:421-3.

Wen Ming Chen, Chen Li Cheng, Chi Rei Yang, Vernoryn Chung. Surgical tip to prevent bladder perforation during transurethral resection of bladder tumors. *Urology* 2008; 72: 667-668 (668).

Wieland W, Filbeck T: Transurethrale Resektion der Blase
In „Endoskopische Urologie“
Hofmann, R., Springer- Verlag Heidelberg, 1. Auflage, 2005, 123-133 (125).

Yap WT, Richie JP. Metastases from transitional cell carcinoma of the bladder masquerading as psoas abscess. *J Urol* 1980;123:959-60.

Yu CC, Huang JK, Lee YH, Chen KK, Chen MT, Chang LS. Intradiverticular tumors of the bladder: surgical implications-an eleven-year review. *Eur Urol* 1993;24:190-6.

Zaak D, Karl A, Stepp H, Tritschler S, Tilki D, Burger M, Knuechel R, Stief C. Fluorescence cystoscopy at bladder cancer: present trials. *Urologe A* 2007;46:1519-27.

Zaak D, Karl A, Knuchel R, Stepp H, Hartmann A, Reich O, Bachmann A, Siebels M, Popken G, Stief C. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int* 2005;96:217-22.

7. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Gschwend meinen besten Dank aussprechen für die Möglichkeit in seiner Klinik zu promovieren, die Bereitstellung der Patientendaten und für die Überlassung der Aufgabenstellung.

Besten Dank an Herrn PD Dr. Treiber für die Initiierung der Arbeit und die umfassende und sehr engagierte Hilfestellung und Beratung bei der Erstellung der Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Frau Dr. Herkommer bedanken für die großartige Unterstützung und die äußerst zeitintensive persönliche Betreuung mit der es mir gelungen ist, die Arbeit zu erstellen und abzuschließen.

Für die Hilfestellung der statistische Berechnungen und Ausarbeitungen möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Kron bedanken.

Außerdem danke ich allen Patienten, die mit Hilfe der Fragebögen zur Erweiterung der Daten beigetragen haben.

Zuletzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und mir in allen schwierigen Situationen zur Seite stehen. Herzlichen Dank auch an Florian Koburger für das große Verständnis und die vielseitige Unterstützung während dieser Arbeit.