

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universitätsmedizin Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. O. Hakenberg

Untersuchung prognostischer Faktoren bei zystektomierten Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase mit und ohne adjuvante Chemotherapie

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der
Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Philipp Ahrenstorf, geb. am 04.07.1989 in Flensburg
aus Hamburg

Rostock, 22.03.2024 (1. Version vom 20.07.2022)

Gutachter:

Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg, Universitätsmedizin Rostock, Poliklinik und Klinik für Urologie

Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel, Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Urologie und Urochirurgie

PD Dr. med. Annette Zimpfer, Universitätsmedizin Rostock, Institut für Pathologie

Jahr der Einreichung: 1. Version 2022, 2. Version nach Revision 2024

Jahr der Verteidigung: 2025

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
1 Einleitung	7
1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Harnblasenkarzinoms	7
1.2 Anatomie der Harnblase	7
1.3 Onkologische Kennzeichen des Harnblasenkarzinoms	10
1.3.1 Histologie	10
1.3.2 Klassifikation des Harnblasenkarzinoms	11
1.3.3 Graduierung	12
1.4 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms	13
1.4.1 Allgemeines	13
1.4.2 Bildgebung	14
1.4.3 Urinzytologie	15
1.4.4 Zystoskopie (Harnblasenspiegelung)	15
1.4.5 Transurethrale Resektion	16
1.4.6 Blasenbiopsie	16
1.5 Therapie des Harnblasenkarzinoms	16
1.5.1 Oberflächliches Harnblasenkarzinom	16
1.5.2 Carcinoma in situ	18
1.5.3 Muskelinvasives Harnblasenkarzinom	18
1.5.4 Metastasiertes Harnblasenkarzinom	19
1.6 Zielsetzung	20
2 Material und Methoden	21
2.1 Patientenkollektiv	21
2.2 Beobachtungszeiträume	21
2.3 Statistische Analysen	22
2.3.1 Kaplan-Meier-Schätzer	22
2.3.2 Cox-Regression	23
2.3.3 Anwendung	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Allgemein	25
3.2 Geschlecht	28
3.3 Alter bei Diagnose	30
3.4 Lokales Tumorstadium	34

3.4.1	Tumorwachstum – nicht-muskelinvasiv vs. muskelinvasiv	37
3.4.2	Tumorwachstum – organbegrenzt vs. organüberschreitend	42
3.5	Nodalstatus	47
3.6	Metastasenstatus	51
3.7	Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate	55
3.8	Chemotherapie	59
3.9	Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen	64
3.10	Second-Line-Chemotherapie	69
3.11	Organüberschreitendes Tumorwachstum mit positivem oder negativem Nodalstatus	72
3.11.1	positiver Nodalstatus	72
3.11.2	negativer Nodalstatus	77
3.12	Multivariate Analyse	81
4	Diskussion	84
4.1	Methodendiskussion	84
4.2	Ergebnisdiskussion	84
5	Zusammenfassung	92
6	Thesen zur Dissertation	93
7	Abkürzungverzeichnis	95
8	Literaturverzeichnis	97
9	Abbildungsverzeichnis	102
10	Tabellenverzeichnis	103
11	Danksagung	108
12	Selbständigkeitserklärung	109

Zusammenfassung

Laut der WHO (World Health Organization) ist das Harnblasenkarzinom der neunthäufigste Tumor weltweit mit einer Mortalität von 165 000 Todesfällen pro Jahr. Bei Männern ist es der vierthäufigste Tumor und damit nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste Tumor des Urogenitaltrakts.

Als Risikofaktoren für die Tumorerkrankung gelten das passive und aktive Rauchen, chemische Stoffe wie aromatische Amine sowie Chemo- und Strahlentherapie im Bereich der Harnblase. Auch chronische Entzündungen der Harnblase erhöhen das Entartungsrisiko.

Der größte Teil der Harnblasenkarzinome sind Urothelkarzinome, ein kleiner Anteil umfasst Platten- und Adenokarzinome. Neben der möglichen regionären Lymphknotenmetastasierung finden sich Fernmetastasen hauptsächlich in der Lunge, der Leber und in den Knochen.

Das Leitsymptom stellt die schmerzlose Makrohämaturie dar. Die Diagnostik umfasst Urinuntersuchungen, die Zystoskopie (Harnblasenspiegelung) mit möglicher Biopsie, sowie bildgebende Verfahren (Sonographie, Computertomographie und Kernspintomographie).

Die Möglichkeiten der Therapie unterscheiden sich je nach lokalem Tumorstadium. Sie umfassen die transurethrale Resektion mit anschließender Instillationstherapie, die radikale Zystektomie mit Lymphadenektomie sowie neoadjuvante und adjuvante Chemotherapien.

In dieser Arbeit sollten prognostische Faktoren für das Urothelkarzinom der Harnblase nach radikaler Zystektomie mit oder ohne adjuvante Chemotherapie identifiziert werden.

Hierzu wurden retrospektiv Überlebenszeitanalysen mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers und der Cox-Regression durchgeführt. Als Endpunkte wurden das Auftreten eines Rezidivs bzw. das Versterben an der Tumorerkrankung gewählt. Es sind ausschließlich Patienten untersucht worden, welche an der Urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock zystektomiert wurden und wenn nötig dort auch eine adjuvante Chemotherapie erhielten.

Als unabhängige prognostische Faktoren zeigten sich im Rahmen der Untersuchung das lokale Tumorstadium, insbesondere ein organüberschreitendes Tumorwachstum, sowie das Vorhandensein von lokalen Lymphknotenmetastasen. Die Durchführung

einer adjuvanten Chemotherapie hat insbesondere bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und gleichzeitig bestehendem lokalem Lymphknotenbefall einen positiven Effekt auf das rezidivfreie und tumorspezifische Gesamtüberleben.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Harnblasenkarzinoms

Laut der World Health Organization (WHO) ist das Harnblasenkarzinom der neunthäufigste Tumor weltweit mit einer Inzidenz von 430 000 jährlichen Fällen und einer Mortalität von 165 000 Toten pro Jahr (Stewart und Wild 2014). Bei Männern ist das Harnblasenkarzinom der vierthäufigste Tumor und damit nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste Tumor des Urogenitaltraktes (Stewart und Kleihues 2003).

Laut Robert Koch-Institut (RKI) erkrankten im Jahr 2016 in Deutschland ca. 30 000 Menschen an einem Tumor in der Harnblase. Davon waren 16 470 Menschen von einem invasiven und 13 500 von einem nicht invasiven Harnblasenkarzinom betroffen. Im selben Jahr verstarben 4049 Männer bzw. (beziehungsweise) 1897 Frauen an einem Tumor in der Harnblase. Die Inzidenz- und die Mortalitätsraten zeigen sich seit den 1990er Jahren bei den Männern rückläufig. Bei Frauen bleiben sie dagegen auf einem niedrigeren Niveau konstant (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2019).

Risikofaktoren für die Erkrankung an einem Harnblasenkarzinom stellen insbesondere das aktive und passive Rauchen dar. Weiterhin kanzerogen sind chemische Stoffe wie aromatische Amine und Chlor im Trinkwasser, sowie Chemo- und Strahlentherapie im Bereich der Harnblase. Auch chronische Entzündungen der Blasenschleimhaut erhöhen das Entartungsrisiko. Zusätzlich wird eine familiäre Häufung beobachtet (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2019; Stewart und Wild 2014).

1.2 Anatomie der Harnblase

Die Harnblase ist ein Bestandteil der ableitenden Harnwege und für die Zwischenspeicherung und Miktion (Blasenentleerung) des aus den Nieren kommenden Urins zuständig. Die Harnblase liegt extra- bzw. präperitoneal im kleinen Becken hinter den Schambeinbögen und der Symphyse. Die kraniale Fläche der Harnblase ist vom Peritoneum überzogen (Lippert und Deller 2006; Schiebler und Korf 2007; Schünke et al. 2009).

Die Harnblase gliedert sich in verschiedene Abschnitte: Die Apex vesicae (Blasenspitze) ist der ventrale und kraniale Anteil der Harnblase. Hier ist der obliterierte

Urachus (Urharngang) befestigt. Der Corpus vesicae (Blasenkörper) bildet den Hauptanteil. Kaudal liegt der Fundus vesicae (Blasengrund) mit dem Trigonum vesicae. Hier treten dorsal die Harnleiter durch die Muskelwand ein. Weiter kaudal bildet die Cervix vesicae (Blasenhals) den Übergang in die Urethra (Harnröhre) (Schiebler und Korf 2007; Lippert und Deller 2006).

Die Harnblase ist insgesamt gut verschieblich. Seitlich ist sie durch die Fascia vesicalis und die Fascia diaphragmatis pelvis superior aufgehängt. Außerdem ist sie vor allem am Blasen Hals befestigt, welcher in den Levatorspalt hineinragt. Hier wird der Blasen Hals durch einen Muskelbindegewebsapparat eingefasst. Nach ventral geschieht dies durch das Lig. (Ligamentum) puboprostaticum beim Mann bzw. durch das Lig. pubovesicale bei der Frau (bestehend aus kollagenen Fasern und glatter Muskulatur). Dorsal bestehen Verbindungen zum Rektum bzw. zur Vagina und zum Rektum (Schiebler und Korf 2007).

Die Wand der Harnblase besteht aus drei Schichten: Tunica mucosa, Tunica muscularis und Tunica serosa (Lippert und Deller 2006).

Die Wanddicke verändert sich je nach Füllungsgrad der Harnblase. Im leeren Zustand beträgt die Dicke ca. 5-7 mm, während sie sich bei voller Blase auf ca. 1,5-2 mm verringert (Schiebler und Korf 2007).

Die Tunica mucosa besteht aus einem speziellen Oberflächenepithel (Urothel), welches auch Übergangsepithel genannt wird. Das Besondere an diesem Epithel ist, dass es sich je nach Dehnungszustand der Harnblase anpassen bzw. verändern kann. Im leeren Zustand der Harnblase besteht das Epithel aus fünf bis sieben Zelllagen. Sobald es zur Füllung der Harnblase kommt, verringert sich die Anzahl der Zelllagen. Die oberflächlichen Zellen des Epithels sind die Deckzellen. Diese sind im ungedehnten Zustand hochprismatisch und werden bei Füllung der Harnblase zunehmend platter. Zusätzlich weisen die Deckzellen unter der lumenwärtigen Plasmamembran dichte Filamentbündel auf. Diese lassen sich lichtmikroskopisch als sogenannte Crusta darstellen. Die Tunica mucosa ist, mit Ausnahme des Trigonum vesicae, gegen die Tunica muscularis verschieblich und bildet daher im ungefüllten Zustand der Blase ein typisches Schleimhautfaltenrelief (Schiebler und Korf 2007; Schünke et al. 2009).

Die Tunica muscularis bildet insgesamt den M. (Musculus) detrusor vesicae. Dieser wird aus drei ineinander verflochtenen Schichten glatter Muskulatur gebildet. Die äußere und die innere Schicht bestehen aus longitudinalen Fasern, während die

mittlere Schicht aus zirkulär verlaufenden Fasern aufgebaut ist (Lippert und Deller 2006; Schiebler und Korf 2007).

Aus der dorsal außen verlaufenden Längsmuskulatur gehen der M. vesicoprostaticus bzw. der M. vesicovaginalis hervor, welche zwischen der Blase und der Prostata bzw. der Vagina verlaufen. Aus der ventralen Längsmuskulatur geht der M. pubovesicalis, der im Lig. pubovesicale zwischen Blasen Hals und Symphyse verläuft, hervor. Im Trigonum vesicae liegt ein Sonderfall vor. Das Trigonum vesicae ist ein dreieckiger Bereich zwischen den Einmündungen der Ureteren (Harnleiter) und dem Beginn der Urethra (Harnröhre). Hier ist die Tunica muscularis einschichtig und unverschieblich mit der Tunica mucosa verwoben. Dies ist der Grund, dass in diesem Bereich keine Faltenbildung zu finden ist. Im Bereich des Collum vesicae finden sich drei Muskeln: M. sphincter urethrae internus (Längsmuskulatur) und M. sphincter urethrae externus (Quermuskulatur). Das Zusammenspiel der Muskulatur ermöglicht die Kontinenz (Harnblasenverschluss) bzw. die Miktion (Blasenentleerung) (Schiebler und Korf 2007; Schünke et al. 2009).

Die Tunica serosa ist der Peritonealüberzug im oberen und hinteren Bereich des Corpus vesicae. Das Peritoneum bildet zwischen der Facies superior und der Facies posterior die Plicae vesicales transversae, welche sich seitlich in die Plica rectovesicalis fortsetzen (Schiebler und Korf 2007). Hieraus bilden sich dorsal beim Mann die Excavatio rectovesicalis bzw. bei der Frau die Excavatio vesicouterina, sowie lateral der Harnblase die Fossae paravesicales (Schiebler und Korf 2007; Lippert und Deller 2006).

Die Harnblase wird arteriell durch Äste der A. (Arteria) iliaca interna versorgt. Dies sind hauptsächlich die A. vesicalis superior, welche die laterale Blasenwand und die Blasenoberfläche versorgt und die A. vesicalis inferior, welche zum Blasengrund zieht. Diese entspringt bei der Frau aus der A. vaginalis. Kleinere Blutgefäße stammen aus der A. obturatoria, der A. rectalis media und der A. pudenda interna (Schiebler und Korf 2007).

Der venöse Abfluss verläuft über den Plexus venosus vesicalis, der das Blut aus submukösen und intramuskulären Venennetzen am Fundus der Harnblase sammelt und direkt zu den Vv. (Venae) iliacae internae, die Vv. rectales, Vv. obturatoriae und Vv. pudendae internae ableitet (Schiebler und Korf 2007; Lippert und Deller 2006).

Die Lymphe aus dem Bereich der oberen und unteren Blasenwand fließt über die Nodi lymphoidei iliaci externi ab. Lymphe aus dem Bereich der Blasenvorderwand, dem

Blasenfundus und dem Trigonum vesicae werden über die Nodi lymphoidei iliaci interni bzw. den Nodi lymphoidei sacrales abgeleitet (Schiebler und Korf 2007).

Eine normale Harnblase kann maximal ca. 1500 ml Volumen aufnehmen. Der Harndrang stellt sich bei ca. 250-500 ml Füllung ein. Bei Füllung der Blase tritt sie entlang der vorderen Bauchwand aus dem kleinen Becken hinaus und schiebt dabei das Peritoneum von der vorderen Bauchwand ab. Bei maximaler Füllung überragt der obere Rand der Harnblase die Symphysenlinie (Schiebler und Korf 2007).

1.3 Onkologische Kennzeichen des Harnblasenkarzinoms

1.3.1 Histologie

Es wird bei dem Harnblasenkarzinom generell zwischen einem soliden und einem papillären Tumorwachstum unterschieden. Der größte Teil der Harnblasenkarzinome sind Urothelkarzinome, welche in etwa 95% ausmachen. Ein kleiner Anteil von ca. 5% entfällt auf die Platten- bzw. Adenokarzinome (Riede und Werner 2017).

Das Adenokarzinom ist mit dem kleinsten Anteil von ca. 0,2-2% selten (Anderström et al. 1983). Es entsteht vor allem im Bereich des Blasendaches aus Resten des Urachus als sog. Urachuskarzinom oder von einer Harnblasenektrophie aus (Riede und Werner 2017).

Das Adenokarzinom der Harnblase ist meist ein solitärer Tumor. Das Urothelkarzinom dagegen wächst panurothelial und kann multipel verteilt auftreten. Die Prognose beider Tumore wird maßgeblich durch die Infiltrationstiefe und den Differenzierungsgrad bestimmt (Rübben 2014). Das Adenokarzinom hat eine niedrige Fünf-Jahres-Überlebensrate von 18-33%, da es meist erst im fortgeschrittenen Stadium, in dem es schon zum invasiven Wachstum gekommen ist, entdeckt wird (Anderström et al. 1983).

Auch das Plattenepithelkarzinom gehört mit ca. 5% zu den selteneren Harnblasenkarzinomen (Dunst und Rdel 2005). Für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms in der Harnblase sind vor allem chronische Entzündungen, Harnröhrenstrikturen, eine langfristige Einlage von Fremdkörpern wie z.B. Dauerkatheter und Blasensteine Risikofaktoren. Außerdem besteht ein Zusammenhang mit der Harnblasenbilharziose (Riede und Werner 2017). Der größte Teil der Plattenepithelkarzinome mit 80% wächst zum Diagnosezeitpunkt bereits invasiv, sodass hier die Fünf-Jahres-Überlebensrate nur bei 5-26% liegt (Quilty und Duncan 1986).

Bei dem Urothelkarzinom können zwei verschiedene Verlaufsformen unterschieden werden. 80% der Tumore zeigen bei Erstdiagnose ein nichtinvasives Wachstum. In 10-15% der Fälle kommt es hier allerdings zur Progression und zu einem muskelinvasiven Wachstum. Die zweite Gruppe ist bereits zum Zeitpunkt der Diagnose weit fortgeschritten und wächst muskelinfiltrierend und hat daher auch eine schlechtere Prognose (Riede und Werner 2017; Vom Dorp et al. 2014).

1.3.2 Klassifikation des Harnblasenkarzinoms

Das Harnblasenkarzinom wird nach der TNM-Klassifikation (T=Tumor, N=Nodus, lat. Nodus lymphoideus = Lymphknoten, M=Metastasen) der Union International Contre le Cancer (UICC) klassifiziert. Diese Klassifikation von 2002 unterscheidet sich von den TNM-Klassifikationen aus den Jahren 1992 bzw. 1997 hinsichtlich der neuen Mitberücksichtigung der Infiltrationstiefe des Tumors in die Blasenwand im Stadium T2 (Karl et al. 2008). Eine histologische Sicherung soll immer erfolgen (S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom).

T – Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Tumor
pTa	Nicht invasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ, „flacher Tumor“
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert oberflächliches Muskelgewebe (innere Hälfte)
T2b	Tumor infiltriert tiefe Muskelschichten (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Gewebe
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (extravesikaler Tumor)
T4	Einwachsen in Nachbarorgane wie Prostata, Uterus, Vagina, Beckenwand
T4a	Tumor infiltriert Prostata, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor infiltriert die Beckenwand oder Bauchwand
N – Lymphknoten	
Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in einem einzigen Lymphknoten <2 cm
N2	Metastasen in einem Lymphknoten >2 cm und <5 cm oder mehreren Lymphknoten <5 cm
N3	Metastasen in einem Lymphknoten oder mehreren >5 cm
M – Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms der UICC von 2002 (Karl et al. 2008; Cheng et al. 2009; Greene et al. 2002)

Im Rahmen der regionären Lymphknotenmetastasierung sind vor allem die iliakalen und pelvinen Lymphknoten unter der Bifurkation des A. iliaca communis betroffen. Bei einer Fernmetastasierung sind die Metastasen vornehmlich in der Lunge, der Leber und in den Knochen zu finden (Vom Dorp et al. 2014).

1.3.3 Graduierung

Im Jahr 2004 wurde eine neue Klassifikation zur Graduierung (Grading) des Harnblasenkarzinoms durch die World Health Organization (WHO) und die International Society of Urological Pathology (ISUP) veröffentlicht. Diese neue Klassifikation berücksichtigt insbesondere eine histologisch genaue Beschreibung mit besonderem Augenmerk auf zytologischen und architektonischen Kriterien. Es wird zwischen urothelialen Papillomen, papillären urothelialen Neoplasien niedrig malignen Potenzials (PUNLMP) sowie urothelialen Karzinomen mit niedrigem Tumorgad (low-

grade) und hohem Tumorgrad (high-grade) unterschieden (Karl et al. 2008; Eble et al. 2004).

WHO-Graduierung 1973
Urotheliales Papillom
Grad 1: gut differenziert
Grad 2: mäßig differenziert
Grad 3: undifferenziert
WHO-Graduierung 2004
Urotheliales Papillom
Papilläre urotheliale Neoplasie niedrig malignen Potenzials (PUNLMP)
Papilläres urotheliales Karzinom mit niedrigem Tumorgrad (low-grade)
Papilläres urotheliales Karzinom mit hohem Tumorgrad (high-grade)

Tabelle 2: WHO-Graduierung aus dem Jahr 1973 und dem Jahr 2004 (Karl et al. 2008; Eble et al. 2004; Mostofi et al. 1973)

PUNLMP sind Läsionen ohne maligne zytologische Eigenschaften mit normalen urothelialen Zellen, die in papillären Formationen angeordnet sind. Obwohl sie ein sehr niedriges Progressionsrisiko haben, werden sie nicht als rein benigne eingestuft und haben das Potential zu rezidivieren (Karl et al. 2008).

Zurzeit wird der Gebrauch sowohl der WHO-Klassifikation von 1973, als auch der neueren von 2004 empfohlen. Die neuere Klassifikation soll einheitliche Diagnoseergebnisse gewährleisten, um mit Hilfe dieser zuverlässige Risikoprofile erstellen zu können (Karl et al. 2008; Lopez-Beltran und Montironi 2004).

1.4 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms

1.4.1 Allgemeines

Das Leitsymptom sowohl bei nichtinvasiven als auch bei invasiven Harnblasenkarzinomen stellt die schmerzlose Makrohämaturie dar. Nichtinvasive Tumore führen nur selten zu Schmerzen. Sollte eine Dysurie (schmerzhafte Miktion) vorliegen, muss an das Vorliegen eines Carcinoma in situ gedacht werden. Weiter fortgeschrittene Tumore können zu Strangurie (erschwerter, gewollter Blasenentleerung) oder einer anderen Abflussstörung führen, die sich auch in einer Hydronephrose (Erweiterung des Nierenbeckens) äußern können.

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung (digital rektale Untersuchung, bimanuelle vaginale Palpation) können nur weit fortgeschrittene Tumore diagnostiziert werden. Als Goldstandard der Diagnostik gilt die Kombination aus Zytologie und Zystoskopie

(Harnblasenspiegelung). Bei positiven Befunden folgt dann eine Blasenbiopsie oder eine transurethrale Resektion des Blasentumors (Karl et al. 2008).

1.4.2 Bildgebung

Sonographie: Die Sonographie ist eine schnell verfügbare bildgebende Untersuchung und dient der Detektion von intra- und extraluminalen Raumforderungen in der Harnblase sowie Raumforderungen in der Niere. Außerdem gelingt mit ihr der eventuelle Nachweis einer Hydronephrose im Rahmen einer Abflussstörung (Karl et al. 2008).

Computertomographie: Die Computertomographie (CT) wird zur Ausbreitungsdiagnostik hinsichtlich des Vorhandenseins von Organmetastasen genutzt (Karl et al. 2008). Die Computertomographie kann allerdings nicht genau zwischen vesikalen oder extravesikalen Tumorwachstum unterscheiden (Herr 1996). Untersuchungen haben gezeigt, dass die Computertomographie und die pathologische Untersuchung des Zystektomiepräparats in nur 65-80% übereinstimmen. Die Computertomographie kann mit einer Spezifität von 70% und einer Sensitivität von 46% eine Lymphknotenmetastasierung detektieren. Dagegen zeigt sie ebenfalls eine Spezifität von 70% bzw. eine Sensitivität von 46% bezüglich einer pelvinen Lymphknotenmetastasierung und einer perivesikalen Fettinfiltration (Mehrsai et al. 2004).

Magnetresonanztomographie: Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird ähnlich wie die Computertomographie für die Ausbreitungsdiagnostik genutzt. Nach dem Staging mit der MRT kann es durch die histopathologische Untersuchung in 51% der Fälle zu einem Down-Staging bzw. in 87% zu einem Up-Staging kommen. Schuld hierfür sind wahrscheinlich postoperative Veränderungen nach einer stattgefundenen transurethralen Tumoresektion, welche das lokale Tumorstaging beeinträchtigen (Liedberg et al. 2013, zitiert nach Maurer et al. 2013). Neuere Spezialsequenzen der MRT, u.a. die diffusionsgewichtete MRT und die Messung des ADC-Werts (apparent diffusion coefficient), können die Diffusionsfähigkeit von Wassermolekülen messen, welche typischerweise im Tumorgewebe herabgesetzt ist (Maurer et al. 2013). In zwei Studien konnten anhand des ADC-Werts Blasentumore mit einer Sensitivität von über 90% detektiert werden. Außerdem konnte man zwischen nicht-muskelinvasiven und muskelinvasiven Karzinomen mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 85% unterscheiden. Allerdings zeigten auch gutartige Blasentumore einen

herabgesetzten ADC-Wert, sodass man nicht zwischen diesen und malignen Tumoren unterscheiden konnte. Ein Nachteil der Studien war, dass die MRT-Untersuchungen vor einer transurethralen Resektion stattfanden und so keine postoperativen Veränderungen vorlagen, welche die Beurteilung eventuell weiter eingeschränkt hätten (Dağgüllü et al. 2011; Kobayashi et al. 2011; Maurer et al. 2013).

Im Vergleich zur CT zeigt die MRT eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 48%, wenn es um die lokale Tumorausbreitung und die lokale Lymphknotenmetastasierung geht (Daneshmand et al. 2012). Vor allem bei kleinen Lymphknotenmetastasen scheint die MRT gegenüber der CT Vorteile zu haben (Saokar et al. 2010; Maurer et al. 2013).

1.4.3 Urinzytologie

Die Urinzytologie dient der Detektion maligner Zellen. Dabei kann nicht zwischen Tumoren der Harnblase oder des oberen Harntrakts unterschieden werden. Entzündungen, Harnsteine oder andere Veränderungen können das Ergebnis beeinflussen (Karl et al. 2008).

Eine Urinzytologie kann aus Spontanurin gewonnen werden oder als Spülzytologie durchgeführt werden. Bei G2- und G3-Karzinomen zeigt die Urinzytologie eine Sensitivität von 75-95% (Rübben et al. 1979). Beim Carcinoma in situ hat die Urinzytologie eine Treffsicherheit von 95% (Karl et al. 2008).

1.4.4 Zystoskopie (Harnblasenspiegelung)

Die Zystoskopie stellt den Goldstandard in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms dar. Sie wird mit einem Endoskop durchgeführt und kann ambulant durchgeführt werden (Karl et al. 2008).

Neuere Zystoskopieuntersuchungen nutzen die Fluoreszenz, um vor allem flache Urothelläsionen, wie z.B. das Carcinoma in situ besser detektieren zu können. Dabei werden Farbstoffe (Photosensibilisatoren) appliziert, die in Verbindung mit einer bestimmten Wellenlänge des Lichtes eine charakteristische Fluoreszenz erzeugen. In einer Studie, in der Hexylaminolevulinsäure (HAL) als Farbstoff genutzt wurde, konnte für das Carcinoma in situ eine Sensitivität von 97% mit der neuen Methode gegenüber von 68% mit der normalen Weißlichtzystoskopie nachgewiesen werden (Fradet et al. 2007).

1.4.5 Transurethrale Resektion

Mit Hilfe der transurethralen Resektion (TUR) können kleinere, oberflächlich gelegene Tumore komplett abgetragen werden und danach histologisch untersucht werden. Dabei ist zu gewährleisten, dass bis in die Tunica muscularis reseziert wird, da die Pathologin oder der Pathologe ansonsten nicht zwischen Ta-, T1- oder T2-Tumoren unterscheiden kann. Die vollständige Resektion und die korrekte Durchführung sind für die Prognose des Patienten ausschlaggebend (Karl et al. 2008). Die transurethrale Resektion ist somit Diagnostik und gleichzeitig Therapie in einem Schritt. Eine Nachresektion wird in aller Regel innerhalb von zwei bis sechs Wochen durchgeführt. Gründe hierfür können sein, dass kein Muskelgewebe im ersten Resektat vorhanden war oder ein High-grade-Ta- oder -T1-Tumor nachgewiesen wurde. Oft sind nach der ersten TUR Residualtumore vorhanden (Miladi et al. 2003; S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom). Eine Nachresektion senkt die Rezidivrate und verbessert die Prognose (Vom Dorp et al. 2014).

1.4.6 Blasenbiopsie

Blasenbiopsien sollten durchgeführt werden, wenn eine positive Urinzytologie vorliegt bzw. in der Zystoskopie auffällige Bereiche zu sehen sind. Auffällige Bereiche können als samtartige, rötliche Areale an der Blasenwand in Erscheinung treten. In diesen Bereichen sollten dann gestielte Biopsien entnommen und untersucht werden. Bei positiver Zytologie oder dem Vorhandensein eines Tumors im Trigonum vesicae oder am Blasenauslass sollten auch Biopsien aus der prostatistischen Urethra entnommen werden (Karl et al. 2008).

1.5 Therapie des Harnblasenkarzinoms

1.5.1 Oberflächliches Harnblasenkarzinom

Oberflächliche Harnblasenkarzinome umfassen Tumore im Stadium Ta/T1 N0 M0. Das Ziel bei der Therapie eines oberflächlichen Harnblasenkarzinoms ist das tumorfreie Überleben und der Erhalt einer funktionsfähigen Blase. Die verschiedenen Therapiemöglichkeiten sind dabei maßgeblich vom Tumorstadium und vom Differenzierungsgrad des Tumors abhängig. Die Primärtherapie stellt die transurethrale Resektion (TUR) der Harnblase dar. Bei der TUR der Harnblase werden der exophytische Tumor, die Tumorbasis unter Mitnahme von Blasenwandmuskulatur und die Ränder des Tumors getrennt reseziert und histopathologisch untersucht.

Sollte der Verdacht auf eine inkomplette Resektion bestehen oder in der histologischen Untersuchung ein High-grade-Tumor oder ein T1-Tumor auffällig sein, wird eine Nachresektion nach zwei bis sechs Wochen empfohlen (Vom Dorp et al. 2014, S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom).

Als adjuvante Therapie folgt auf eine stattgefundene TUR die Instillationstherapie. Hierbei werden Chemotherapeutika oder immunmodulierende Substanzen lokal in die Harnblase eingebracht. Ziel dieser Therapie ist es, die Wahrscheinlichkeit für ein Tumorrezidiv und für eine Tumorprogression zu senken.

Patienten mit einem histopathologischen Low-grade-Tumor erhalten eine intravesikale Chemotherapie mit z.B. Mitomycin C oder Doxorubicin. Es wird empfohlen, die Instillationstherapie als sog. Frühinstillation durchzuführen. Dies bedeutet, dass die Applikation des Chemotherapeutikums innerhalb von 24 Stunden nach der TUR erfolgen sollte. Die Frühinstillation senkt die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv bzw. verlängert den Zeitpunkt bis zu einem Rezidiv im Vergleich zu einer alleinigen TUR der Harnblase (Okamura et al. 2002; Sylvester et al. 2004).

Sollte ein High-grade-Tumor vorliegen, kann neben der intravesikalen Chemotherapie eine Immuntherapie durchgeführt werden. Diese erfolgt in Form einer BCG-Instillation (Bacillus-Calmette-Guérin). Bei dieser Therapie werden attenuierte Mykobakterien in die Blase gebracht, die eine Immunantwort in Form einer Entzündung in der Blase hervorrufen. Hierdurch erfolgen eine Reduktion der Tumorproliferation und eine Aktivierung von immunkompetenten Zellen, die antitumoral wirksam sind (Vom Dorp et al. 2014; Böhle et al. 2006).

Die BCG-Therapie wird als Induktionstherapie mit anschließender Erhaltungstherapie durchgeführt. Ziel ist es das Rezidivrisiko und die Progressionsrate zu reduzieren. Insbesondere bei der Behandlung von High-grade-Tumoren besteht ein Vorteil gegenüber der Behandlung mit einer intravesikalen Chemotherapie, jedoch ist die BCG-Therapie mit einer höheren Nebenwirkungsrate verbunden (Sylvester 2011).

Sollte es nach einer sechswöchigen BCG-Therapie nicht zu einer Remission gekommen sein, muss die radikale Zystektomie (Entfernung der Harnblase) angestrebt werden. (Vom Dorp et al. 2014) Die Nachsorge hängt individuell vom Risiko des Patienten ab. Grundsätzlich sollte jeder Patient nach drei Monaten eine Zystoskopie erhalten, da hier der aktuelle Tumorstatus den stärksten Prognosefaktor für ein Rezidiv und für die Progression darstellt (Mariappan und Smith 2005).

Patienten mit einem High-grade-Tumor müssen dagegen dreimonatlich zystoskopiert werden und zusätzlich sollte eine Urinzytologie durchgeführt werden, da bei diesen Patienten die Wahrscheinlichkeit, zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv bzw. eine Progression des Tumors zu erleiden, größer ist (Kakiashvili et al. 2011).

1.5.2 Carcinoma in situ

Patienten mit einem Carcinoma in situ haben eine höhere Tumorprogressionsrate. Bei einem sichtbaren Carcinoma in situ sollte eine TUR der Blase mit anschließender BCG-Therapie erfolgen. Die adjuvante BCG-Therapie kann die Rezidivrate senken und die Progression verhindern oder hinauszögern (Herr et al. 1986). Die BCG-Therapie sollte dabei sechs Instillationen umfassen und kann um weitere sechs ergänzt werden. Weitere Empfehlungen sind die Instillationen in drei- bzw. sechsmonatigen Abständen für insgesamt drei Jahre zu wiederholen (Lamm et al. 2000). Im Vergleich zu einer intravesikalen Chemotherapie ist die alleinige BCG-Therapie im Vorteil. Die intravesikale Chemotherapie sollte daher nur bei Kontraindikationen für eine BCG-Therapie erwogen werden (Sylvester et al. 2005; Kaasinen et al. 2003).

Die radikale Zystektomie ist empfohlen sowohl bei aus High-grade-T1-Tumoren und Carcinoma in situ kombinierten multifokal auftretenden Tumoren, als auch, wenn das Carcinoma in situ nach erfolgter BCG-Therapie persistiert. Eine Nachsorge sollte, insbesondere wenn die Patienten konservativ mit einer BCG-Therapie behandelt wurden, lebenslang erfolgen. Die Nachsorge umfasst Zystoskopie, Urinzytologie, sowie eine Bildgebung des oberen Harntrakts. Sie sollte in zunächst dreimonatlichen und dann größer werdenden Abständen durchgeführt werden (Retz et al. 2017, Vom Dorp et al. 2014, S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom).

1.5.3 Muskelinvasives Harnblasenkarzinom

Muskelinvasive Harnblasenkarzinome umfassen Tumore im Stadium pT2 bis pT4. Das Ziel der Behandlung ist kurativ, solange es nicht zu einer ausgedehnten Metastasierung gekommen ist (S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom).

Laut der aktuellen S3-Leitlinie kann eine neoadjuvante Chemotherapie unabhängig vom Lymphknotenstatus vor geplanter radikaler Zystektomie verabreicht werden. Hierbei handelt es sich meist um eine cisplatinbasierte Polychemotherapie. Für die Erstellung des Kapitels der S3-Leitlinie erfolgte eine Metaanalyse von insgesamt 16

Studien. Durch eine neoadjuvante Chemotherapie kommt es zu einer relativen Reduktion der Gesamtmortalität um 14% (95%CI: 2-25%) während einer medianen Nachsorgezeit von 6,4 Jahren. Auch in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko konnte eine relative Reduktion von 22% (95%CI: 14-29%) in einer medianen Nachsorgezeit von 6,4 Jahren gesehen werden. Jedoch gibt es nur für Polychemotherapien mit Cisplatin evidente Daten, sodass nur Patienten mit guter Nierenfunktion (GFR > 60ml/min/1.73 qmKO) und gutem Allgemeinzustand miteingeschlossen werden können (S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom).

Die radikale Zystektomie erfolgt in kurativer Absicht. Beim Mann werden im Rahmen der Operation die Harnblase, die Prostata, die Samenblasen, die proximalen Samenleiter und die distalen Harnleiter sowie ggf. die Harnröhre entfernt. Bei der Frau sind es dagegen die Harnblase mit der Harnröhre, der Uterus, die Ovarien und das ventrale Scheidendrittel, sowie die distalen Harnleiter. Zusätzlich erfolgt eine pelvine Lymphknotenentfernung, um das Staging zu vervollständigen und die Prognose zu verbessern. Nach erfolgter Zystektomie muss eine Harnableitung erfolgen. Diese kann sowohl kontinent, als auch inkontinent sein. Eine kontinente Harnableitungsmöglichkeit ist z. B. die Neoblase. Hierbei wird die Neoblase aus einem Teilstück des Dünndarms gebildet und zwischen die Harnleiter und der Harnröhre platziert. Eine inkontinente Harnableitung stellt das sog. Ileumkonduit dar. Hierbei wird der Urin über ein aus Ileum gefertigtes Stoma nach ektop geleitet und dort in einem Stomabeutel aufgefangen (Vom Dorp et al. 2014).

Eine adjuvante Chemotherapie wird bei Patienten mit organüberschreitenden muskelinvasiven ($\geq pT3$) oder bei regionär lymphatisch metastasierten ($pN1$) Urothelkarzinom empfohlen. Hierdurch kann die Gesamtmortalität (relative Reduktion von 26% (95%CI: 1-45%) während einer medianen Nachsorgezeit von 2,5 bis 5,75 Jahren) und das Progressionsrisiko im Vergleich zur alleinigen radikalen Zystektomie gesenkt werden. Wie bei der neoadjuvanten Chemotherapie kommt wieder eine cisplatinbasierte Polychemotherapie zum Einsatz, welche allerdings nur für Patienten mit guter Nierenfunktion und gutem Allgemeinzustand in Frage kommt (S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom).

1.5.4 Metastasiertes Harnblasenkarzinom

Patienten mit einem metastasiertem Urothelkarzinom erhalten eine adjuvante Polychemotherapie, welche auf Cisplatin basiert. Das aktuelle Standardschema ist die

Kombination von Gemcitabin und Cisplatin, welche in mehreren Zyklen den Patienten verabreicht werden. Ältere Schemata bestehen aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (kurz MVAC) (Sternberg et al. 1989).

Als ein Lokalrezidiv wird ein, nach durchgeführter radikaler Zystektomie, wieder auftretender Tumor oberhalb der Bifurkation der Iliakalgefäße im kleinen Becken oder in den pelvinen Lymphknoten bezeichnet. Risikofaktoren hierfür sind ein hoher Differenzierungsgrad des Urothelkarzinoms, mikroskopische bzw. makroskopische Residualtumore nach der radikalen Zystektomie und Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Zystektomie. Das Risiko für ein Lokalrezidiv beträgt 7 bis 11% (Frohneberg 2007).

Ein weiterer Punkt ist die Metastasenchirurgie bei der nach Beendigung der Chemotherapie Residualtumore reseziert werden, wodurch bei einigen Patienten eine Remission erzielt werden kann (Bajorin et al. 1999; Abe et al. 2007).

1.6 Zielsetzung

Das Ziel der hier vorliegenden Untersuchung war, mögliche prognostische Faktoren für das Harnblasenkarzinom nach radikaler Zystektomie in Bezug auf das rezidivfreie Überleben und das tumorspezifische Gesamtüberleben mit oder ohne adjuvante Chemotherapie zu identifizieren. Hierzu wurden retrospektiv klinische Parameter erhoben und Variablen bestimmt, die dann statistisch ausgewertet wurden.

Insbesondere bei Tumorerkrankungen ist es wichtig prognostische Faktoren zu kennen um im klinischen Alltag diagnostische Schritte und Therapiemöglichkeiten zu planen und die betroffenen Patienten dementsprechend beraten zu können. In Bezug auf das Harnblasenkarzinom ist es wichtig zu wissen wann eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgter radikaler Zystektomie einen Überlebensvorteil für die Patienten bringen kann.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden im Rahmen der retrospektiven Studie zunächst Daten von insgesamt 284 Patienten, die im Zeitraum 2008 bis 2013 an der Universitätsklinik Rostock zystektomiert wurden, erhoben. Diese Daten wurden zunächst auf Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase gefiltert, woraufhin sich die weiter zu untersuchende Population auf 263 Patienten verringerte. Bei diesen 263 Patienten wurden dann im Jahre 2015 und 2016 Daten retrospektiv anhand eines dafür angefertigten standardisierten Übersichtsbogens erhoben. Zur Datenerhebung dienten Patientenakten der Urologischen Klinik an der Universitätsklinik Rostock und Patientenakten der niedergelassenen Urologen in Rostock und Umkreis. Neben allgemeinen demographischen Daten, wurden Daten zur Operation und zur Nachsorge der Patienten erfasst (siehe Tabelle 3).

Allgemeine Daten
Name, Geschlecht, Geburtsdatum, patientenspezifische Nummer
Präoperative Daten
Datum der Erstdiagnose
Neoadjuvante Chemotherapie
Daten zur Operation (radikale Zystektomie)
Operationsdatum
Anzahl der Erythrozytenkonzentrate
pTNM-Klassifikation
Postoperative Daten
Adjuvante Chemotherapie (Schema, Anzahl der Zyklen, Dosisreduktionen, Komplikationen)
Second-line-Chemotherapie
Nachsorge
Rezidiv (Datum der Diagnose, Art und Lage des Rezidivs, Therapie)
Überleben (Todesdatum, Todesursache)

Tabelle 3: Übersichtsbogen zur Datenerhebung

2.2 Beobachtungszeiträume

Aus den postoperativen Daten und den Daten der Nachsorge konnten definierte Zeiträume berechnet werden.

Rezidivfreies Überleben: Zeitraum zwischen Operation (radikale Zystektomie) und dem Auftreten eines Rezidivs.

Als ein Rezidiv bezeichnet man das Wiederauftreten von Tumorgewebe im Bereich des im Rahmen der radikalen Zystektomie entfernten Tumors. In dieser Arbeit wurden zu einem Rezidiv sowohl das Auftreten von Rezidiven als auch eine Metastasierung im Verlauf (Progression) gezählt. Dies steht im Kontrast zur gängigen Definition. Hierauf wird im Rahmen der Diskussion näher eingegangen.

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Zeitraum zwischen Diagnosestellung und dem Versterben des Patienten am Tumor.

Sollte es innerhalb der Beobachtungszeiträume nicht zu den oben genannten Ereignissen gekommen sein, so wurden die entsprechenden Daten „zensiert“. Der Endzeitpunkt war dann, der Zeitpunkt des nicht definierten Ereignisses oder der Zeitpunkt der Datenabfrage. Zensierte Daten werden in den unten genannten statistischen Analysen speziell berücksichtigt.

2.3 Statistische Analysen

Um das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben anhand verschiedener Variablen zu berechnen und zu vergleichen, wurden Überlebenskurven erstellt. Diese wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers anhand vorher festgelegter Variablen angefertigt. Um uni- und multivariate Überlebensanalysen zu erstellen, wurde die Cox-Regressionsanalyse verwendet. Fälle bei denen das vorher festgelegte Ereignis nicht eintrat, wurden „zensiert“ und dann durch die unten genannten Analysemethoden speziell berücksichtigt. Die vorher festgelegten Ereignisse waren zum einen das Auftreten eines Rezidivs bzw. zum anderen der Tod durch das Harnblasenkarzinom. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05\%$ festgelegt (p =probabilitas, Wahrscheinlichkeit). Der Signifikanzwert bzw. der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an ob ein Ergebnis zufällig aufgetreten ist. Sobald der Signifikanzwert unter dem festgelegtem Signifikanzniveau liegt, gilt das Ergebnis als statistisch signifikant.

2.3.1 Kaplan-Meier-Schätzer

Der Kaplan-Meier-Schätzer wurde 1985 von E. L. Kaplan und P. Meier zur Analyse von Überlebenszeiten entwickelt. Dieses Verfahren eignet sich insbesondere dann, wenn inkomplette Beobachtungen vorliegen (Kaplan und Meier 1958).

Mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines vorher definierten Ereignisses zu einem bestimmten Zeitpunkt geschätzt werden. In diesem Fall sind die Ereignisse als Rezidiv bzw. Tod durch das

Harnblasenkarzinom definiert. Sollten andere Ereignisse zu dem bestimmten Zeitpunkt eingetreten sein, so wurden diese Fälle jeweils zensiert und ab diesem Zeitpunkt für die weitere Berechnung nicht mehr berücksichtigt. Die Überlebenszeiten werden in der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Auf der x-Achse werden die Überlebenszeit und auf der y-Achse die Überlebenswahrscheinlichkeit aufgetragen. Hiermit lässt sich dann die mittlere und mediane Überlebenszeit bestimmen. Die mittlere Überlebenszeit wird durch die Anzahl der Zensierungen beeinflusst, sodass nach Möglichkeit im Folgenden zusätzlich die mediane Überlebenszeit mit angegeben wurde.

Die mediane Überlebenszeit ist der Zeitpunkt, an dem bei mindestens 50% der untersuchten Patienten das Ereignis eingetreten ist. Die mediane Überlebenszeit kann jedoch nur bestimmt werden, wenn während des gesamten Beobachtungszeitraums bei mindestens 50% der Fälle ein Ereignis eingetreten ist. Hinsichtlich verschiedener Einflussfaktoren kann man dann mit Hilfe des Log-Rank-Tests eine oder mehrere Kaplan-Meier-Kurven statistisch miteinander vergleichen (Zwiener et al. 2011).

Zunächst erfolgt die Zusammenfassung der Fälle in Tabellenform. Neben der Gesamtzahl der erfassten Patienten, zeigt diese die Aufteilung der jeweiligen Gruppe in den jeweils zu untersuchenden Variablen und ob ein Rezidiv aufgetreten ist bzw. der Patient am Tumor verstorben ist.

Die Darstellung der mittleren Überlebenszeiten (MÜZ) und Überlebensraten mit dem Konfidenzintervall (CI) und dem Standardfehler bzw. „standard error“ (SE) sowie dem Signifikanzniveau (in Form des p-Werts) erfolgt ebenfalls in Tabellenform.

Bei signifikanten Ergebnissen wurden zusätzlich die Überlebenskurven hinzugefügt.

2.3.2 Cox-Regression

Die Cox-Regressions-Methode wurde 1972 von D. Cox entwickelt. Mit ihrer Hilfe kann abgeschätzt werden, ob vermutete Einflussgrößen einen prognostischen Wert für die Überlebenszeitverteilung haben. Hierbei ist es wichtig, dass die zu untersuchenden Variablen einen über die Zeit konstanten Effekt auf das Überleben haben. Das Ergebnis wird in Form des Hazard-Ratios ausgegeben. Das Hazard-Ratio gibt das Risiko an, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes ein bestimmtes Ereignis (in dieser Untersuchung Auftreten eines Rezidivs bzw. das Versterben am Tumor) zu erleben. Hierbei werden auch zensierte Fälle in der Berechnungsformel berücksichtigt.

Bei diesem Verfahren kann auch eine multivariate Analyse durchgeführt werden. Grundvoraussetzung ist, dass das Hazard Ratio über den kompletten Beobachtungszeitraum konstant ist (Cox 1972).

Die Ergebnisse der Cox-Regression wurden ebenfalls in Tabellenform dargestellt. Diese umfassen das Hazard Ratio mit dem jeweiligen 95%-Konfidenzintervall und dem Signifikanzniveau. Liegt die Hazard Ratio unter 1, so ist das Risiko ein Rezidiv zu erleiden bzw. am Tumor zu versterben geringer im Vergleich zur Referenzgruppe. Liegt der Wert über 1, so ist das Risiko für das jeweilige Ereignis entsprechend größer.

2.3.3 Anwendung

Im Rahmen der statistischen Auswertung erfolgte eine Beratung durch Prof. Dr.-Ing. Günther Kundt des Instituts für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung der Universität Rostock.

Die Berechnungen des Kaplan-Meier-Schätzers und der Cox Regression wurden mit Hilfe von IBM SPSS Statistics 22 und 27 durchgeführt. Mit folgenden Variablen wurde gerechnet: Geschlecht, Alter bei Diagnose, Tumorstadium, Tumorwachstum, Nodalstatus, Metastasenstatus, Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate bei Operation, Chemotherapie, Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen und Second-Line-Chemotherapie sowie organüberschreitendes Tumorwachstum mit positivem bzw. negativem Nodalstatus.

Zunächst wurden die Überlebenszeiten und die vorher festgelegten Variablen mit der Kaplan-Meier-Methode und univariat mit der Cox Regression berechnet. Danach erfolgte eine multivariate Cox-Regressionsanalyse der Variablen, die sich in der vorher stattgefundenen Untersuchung signifikant zeigten. Da das mittlere Follow-Up der Patienten 3,4 Jahren (Median 3,2 Jahre) war, konnten das rezidivfreie Überleben nach vier und acht Jahren sowie das tumorspezifische Gesamtüberleben nach fünf und zehn Jahren geschätzt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemein

Insgesamt lagen 284 Patientenfälle vor, die im Zeitraum 2008 bis 2013 aufgrund eines Karzinoms eine Zystektomie an der Universitätsklinik Rostock erhalten hatten. Der größte Teil des Patientenkollektivs wies ein Urothelkarzinom der Harnblase auf. Geringere Anteile hatten ein Plattenepithelkarzinom bzw. ein Adenokarzinom der Harnblase. Andere wiesen einen Tumor im Darm, Rektum oder in der Prostata, die die Harnblase infiltrierten, auf. Auch gynäkologische Tumore bzw. deren Folgen gehörten zu den Operationsindikationen.

Indikation	Summe der Patienten	Anteil
Urothelkarzinom der Harnblase	263	89%
Plattenepithelkarzinom der Harnblase	6	2%
Adenokarzinom der Harnblase	2	0,7%
Prostatakarzinom mit Infiltration der Harnblase	8	2,7%
Adenokarzinom des Colon sigmoideum mit Infiltration der Harnblase	1	0,3%
Rektumkarzinom mit Infiltration der Harnblase	2	0,7%
Vaginointestinale Fistel bei Z.n. Uterussarkom	1	0,3%
Belastungsinkontinenz III° bei Z.n. Cervixkarzinom	1	0,3%

Tabelle 4: Verteilung der Indikationen für die Zystektomien im Untersuchungszeitraum

In dieser Arbeit sollten nur Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase näher untersucht werden. Dies waren insgesamt 263 Fälle, aufgeteilt in 192 Männer (73%) und 71 Frauen (27%) im Alter von 38 bis 89 Jahren. Bei der Erstdiagnose des Karzinoms zeigte das untersuchte Patientenkollektiv ein medianes Alter von 70 Jahren. Zum Zeitpunkt der Operation lag dies bei 71 Jahren. Die mediane und die mittlere Nachbeobachtungszeit (Follow-Up) betrug 3,2 bzw. 3,4 Jahre.

	Erstdiagnose des Urothelkarzinoms der Harnblase	Zeitpunkt der Operation (radikale Zystektomie)
Minimales bzw. maximales Alter (in Jahren)	38 – 88	38 – 89
Mittleres Alter (in Jahren)	68	69
Medianes Alter (in Jahren)	70	71

Tabelle 5: Altersaufteilung der Patientenpopulation unterteilt in minimales bzw. maximales Alter sowie mittleres und medianes Alter

Aufgrund der teilweise unzureichenden Datenlage der einzelnen Fälle konnte in den Analysen nicht immer mit dem kompletten Datensatz gerechnet werden.

Des Weiteren wurde aufgrund der Datenlage die rezidivfreie Überlebensrate nur für vier und acht Jahre berechnet. Die Gesamtpopulation hatte eine rezidivfreie Überlebensrate von 72% ((Standardfehler/standard error) SE=0,35) nach vier Jahren, sowie von 65% (SE=0,47) nach acht Jahren.

Die tumorspezifische Gesamtüberlebensrate konnte dagegen für fünf und zehn Jahre berechnet werden. Diese betrug 78% (SE=0,33) nach fünf Jahren und 70% (SE=0,47) nach zehn Jahren.

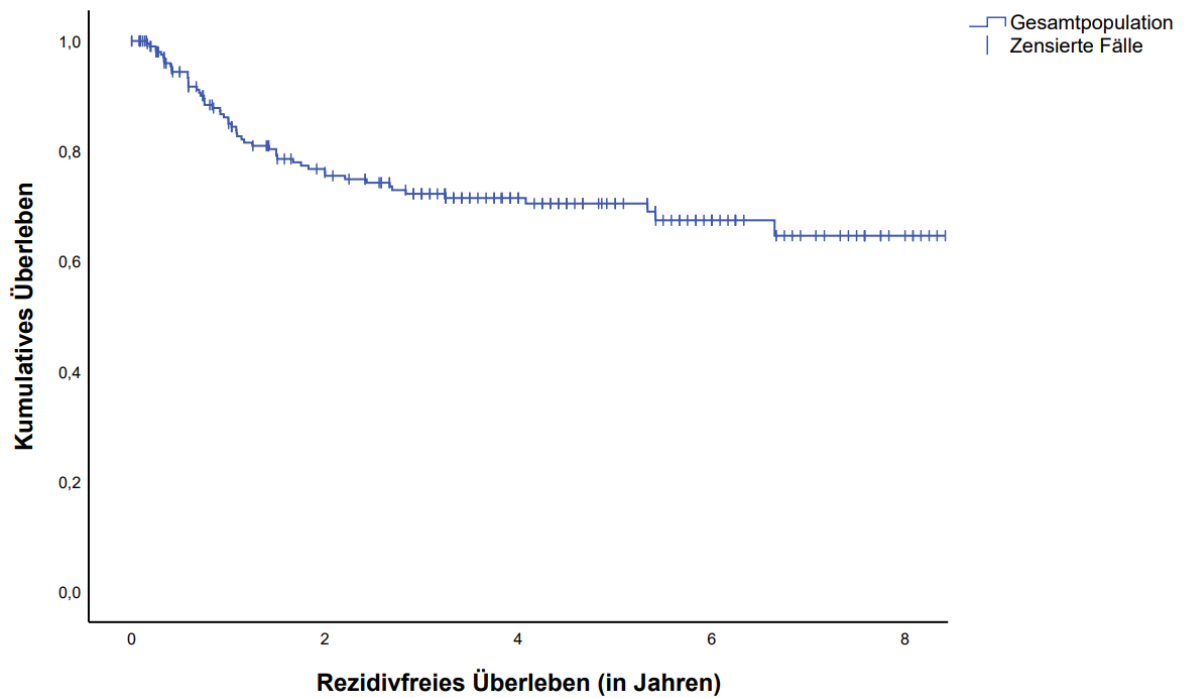


Abbildung 1: Überlebenskurve für das rezidivfreie Überleben der Gesamtpopulation ($n=263$, n =Gesamtzahl der Stichprobe)

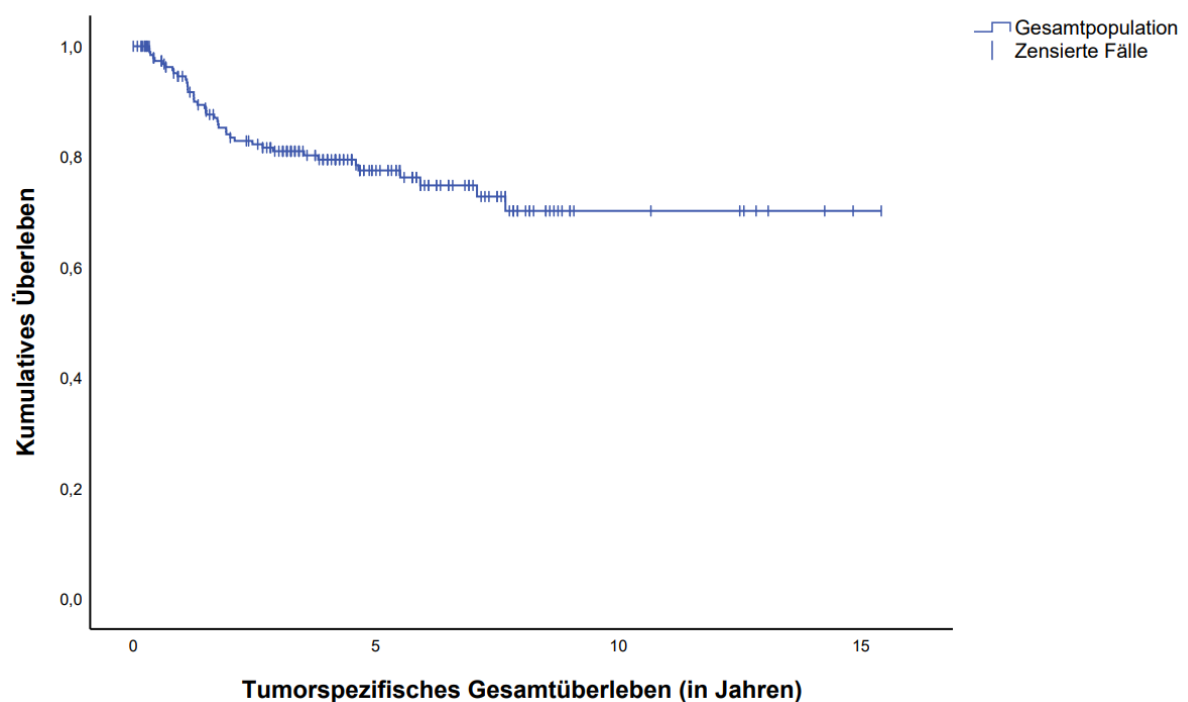


Abbildung 2: Überlebenskurve für das tumorspezifische Gesamtüberleben der Gesamtpopulation ($n=263$)

3.2 Geschlecht

Kaplan-Meier-Schätzer

Rezidivfreies Überleben: Bei der Berechnung des rezidivfreien Überlebens bezüglich des Geschlechts wurden insgesamt 214 Patienten berücksichtigt. Von dieser Gesamtzahl waren 73% Männer (n=157) und 27% Frauen (n=57). 38 (24%) Männer und 16 (28%) Frauen hatten ein Rezidiv.

	Gesamt		Fälle mit Rezidiv		Fälle ohne Rezidiv (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
Mann	157	73	38	24	119	76
Frau	57	27	16	28	41	72
Gesamt	214	100	54	25	160	75

Tabelle 6: Absolutes und prozentuales Aufkommen eines Rezidivs je nach Geschlechtszuordnung

Das mittlere rezidivfreie Überleben der Männer betrug 6,2 Jahre und der Frauen 5,8 Jahre. 73% der Männer waren nach vier Jahren rezidivfrei und 65% nach acht Jahren. 68% bzw. 63% der Frauen waren nach vier bzw. acht Jahren rezidivfrei.

Im Log-Rank-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern ($p=0,606$).

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	4 J. (%)	SE	8 J. (%)	SE	
Mann	6,227	0,300	5,640 – 6,815	73	0,040	65	0,061	0,606
Frau	5,762	0,477	4,827 – 6,697	68	0,068	63	0,081	0,606

Tabelle 7: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren (J.) für das rezidivfreie Überleben nach Geschlechtszuordnung

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Bei der Berechnung des Gesamtüberlebens wurden insgesamt 200 Patienten berücksichtigt. Diese teilten sich in 147 (74%) Männer und 53 (26%) Frauen auf. 18% (n=27) der Männer und 26% (n=14) der Frauen verstarben am Tumor.

	Gesamt		Verstorben am Tumor		Andere Todesursache (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
Mann	147	74	27	18	120	82
Frau	53	26	14	26	39	74
Gesamt	200	100	41	20	159	80

Tabelle 8: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und Geschlechtszuordnung zum Aufzeigen des tumorspezifischen Gesamtüberlebens

Männer wiesen ein mittleres tumorspezifisches Gesamtüberleben von 11,7 Jahren auf. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag bei 81% und die Zehn-Jahres-Überlebensrate bei 74%. Die Frauen dagegen zeigten ein mittleres Gesamtüberleben von 10,9 Jahren. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate betrug 69% und die Zehn-Jahres-Überlebensrate 64%.

Bezüglich des tumorspezifischen Gesamtüberlebens zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p=0,294$).

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	5 J. (%)	SE	10 J. (%)	SE	
Mann	11,674	0,567	10,562 – 12,786	81	0,035	74	0,055	0,294
Frau	10,937	0,998	8,981 – 12,894	69	0,073	64	0,087	0,294

Tabelle 9: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben nach Geschlechtszuordnung

Cox Regression

Rezidivfreies Überleben: Zur Berechnung der Cox-Regression wurden insgesamt 214 Fälle verwendet (157 Männer, 57 Frauen). Zehn zensierte Fälle vor dem ersten Ereignis wurden aus der Berechnung gestrichen, womit letztendlich 204 Fälle für die Analyse verwendet wurden. 54 (26%) der Patienten hatten ein Rezidiv. Die Männer wurden als Referenzkategorie genutzt. Im Vergleich der beiden Variablen hatten Frauen ein höheres Risiko von 17% gegenüber den Männern ein Rezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums zu erleiden. Das Ergebnis hatte jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,607$).

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: Männer			
Frauen	1,166	0,650 – 2,092	0,607

Tabelle 10: Vergleich der Rezidivrisikorate von Frauen und Männern, Männer als Referenzgruppe

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Insgesamt standen 200 Fälle (147 Männer, 53 Frauen) zur Berechnung zur Verfügung. Zwölf Fälle wurden aus der Berechnung genommen, da sie als zensierte Fälle vor dem ersten Ereignis lagen. Deshalb wurden schließlich insgesamt 188 Fälle für die Analyse berücksichtigt. 41 (22%) Patienten dieser 188 Fälle sind innerhalb des Beobachtungszeitraums am Tumor verstorben. Frauen hatten in dem Zeitraum ein höheres Risiko von 41% an dem Tumor zu sterben als Männer. Auch dieses Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,297$).

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: Männer			
Frauen	1,411	0,739 – 2,692	0,297

Tabelle 11: Vergleich der Tumorsterberaten von Frauen und Männern, Männer als Referenzgruppe

3.3 Alter bei Diagnose

Das Patientenkollektiv zeigte bei der Diagnose ein mittleres Alter von 68 Jahren und ein medianes Alter von 70. Zur Berechnung der Überlebenszeiten wurde die Population in drei Gruppen unterteilt: ≤ 59 Jahre, 60-74 Jahre, ≥ 75 Jahre.

Kaplan-Meier-Schätzer

Rezidivfreies Überleben: Bei der Berechnung des rezidivfreien Überlebens wurden insgesamt 214 Fälle verwendet. In der Gruppe ≤ 59 Jahre hatten 31% ($n=12$) ein Rezidiv, in der Gruppe 60-74 Jahre 26% ($n=29$) und in der Gruppe ≥ 75 Jahre 21% ($n=13$).

	Gesamt		Fälle mit Rezidiv		Fälle ohne Rezidiv (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
≤59 J.	39	18	12	31	27	69
60 – 74 J.	112	52	29	26	83	74
≥75 J.	63	30	13	21	50	79
Gesamt	214	100	54	25	160	75

Tabelle 12: Absolutes und prozentuales Aufkommen eines Rezidivs in den einzelnen Altersgruppen bei Diagnosestellung

Patienten unter 59 Jahren zeigten eine mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von sechs Jahren. Auch Patienten zwischen 60 und 74 Jahren hatten eine mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von sechs Jahren. Die längste mittlere rezidivfreie Überlebenszeit wiesen Patienten über 75 Jahren mit 6,5 Jahren auf. Eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit konnte nicht berechnet werden.

Nach vier Jahren waren in der Gruppe ≤ 59 Jahre noch 65% rezidivfrei. Dieser Wert änderte sich nach acht Jahren nicht. In der Gruppe 60-74 Jahre hatten nach vier Jahren 73% kein Rezidiv und nach acht Jahren 62%. 72% der Patienten aus der Gruppe ≥ 75 waren sowohl nach vier Jahren als auch nach acht Jahren rezidivfrei. In der Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

	MÜZ			Überlebensrate			
	Jahre	SE	95% - CI	4 J. (%)	SE	8 J. (%)	SE
≤59 J.	6,022	0,568	4,909 – 7,134	65	0,083	65	0,083
60 – 74 J.	6,024	0,345	5,348 – 6,699	73	0,046	62	0,073
≥75 J.	6,353	0,469	5,434 – 7,271	72	0,068	72	0,068

Tabelle 13: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben in den einzelnen Altersgruppen bei Diagnosestellung

	≤59 J.	60 – 74 J.	≥75 J.
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
≤59 J.		0,911	0,634
60 – 74 J.	0,911		0,770
≥75 J.	0,634	0,770	

Tabelle 14: Signifikanzwerte im Vergleich der einzelnen Altersgruppen für das rezidivfreie Überleben. Leere Spalten sind in dem jeweiligen Vergleich die Referenzgruppe.

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Zur Berechnung des tumorspezifischen Gesamtüberlebens wurden insgesamt 200 Fälle genutzt. In der Gruppe ≤59 Jahre befanden sich n=36 (18%) Fälle, wobei neun (25%) Patienten am Tumor verstorben sind. 20 (19%) Patienten aus der Gruppe 60-74 (insgesamt n=105; 52,5%) verstarben am Tumor. Aus der Gruppe ≥75 Jahre hatten zwölf (20%) Patienten von insgesamt 59 (29,5%) Patienten das Harnblasenkarzinom als Todesursache.

	Gesamt		Verstorben am Tumor		Andere Todesursache (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
≤59 J.	36	18	9	25	27	75
60 – 74 J.	105	52,5	20	19	85	81
≥75 J.	59	29,5	12	20	47	80
Gesamt	200	100	41	20	159	80

Tabelle 15: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und Altersgruppen bei Diagnosestellung zum Aufzeigen des tumorspezifischen Gesamtüberlebens

Die kürzeste tumorspezifische Gesamtüberlebenszeit wiesen Patienten über 75 Jahre mit 10,1 Jahren auf. Patienten zwischen 60 und 74 hatten eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 11,6 Jahren. Die Gruppe der unter 59-jährigen zeigte eine mittlere tumorspezifische Gesamtüberlebenszeit von 11,8 Jahren. Eine mediane Überlebenszeit konnte nicht berechnet werden, da es bei weniger als 50% der Patienten zu einem Ereignis, das Versterben am Tumor, gekommen war.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate sowie die Zehn-Jahres-Überlebensrate für die Gruppe ≤59 Jahre betrug 73%. In der Gruppe 60-74 Jahre betrug die Fünf-Jahres- bzw. die Zehn-Jahres-Überlebensrate 79% bzw. 73%. Die Patienten der Gruppe ≥75

Jahre hatten eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 78% und eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 59%.

Die berechneten Werte des tumorspezifischen Gesamtüberlebens zeigten sich als nicht signifikant

	MÜZ			Überlebensrate			
	Jahre	SE	95% - CI	5 J. (%)	SE	10 J. (%)	SE
<59 J.	11,755	1,049	9,699 – 13,812	73	0,076	73	0,076
60 – 74 J.	11,628	0,646	10,362 – 12,895	79	0,045	73	0,060
>75 J.	10,085	1,100	7,930 – 12,241	78	0,062	59	0,131

Tabelle 16: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben in den einzelnen Altersgruppen bei Diagnosestellung

	≤59 J.	60 – 74 J.	≥75 J.
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
≤59 J.		0,626	0,943
60 – 74 J.	0,626		0,451
≥75 J.	0,943	0,451	

Tabelle 17: Signifikanzwerte im Vergleich der einzelnen Altersgruppen für das tumorspezifische Gesamtüberleben. Leere Spalten sind in dem jeweiligen Vergleich die Referenzgruppe

Cox Regression

Rezidivfreies Überleben: Insgesamt lagen 214 Fälle mit ausreichend Werten vor. 39 (19%) Fälle befanden sich in der Gruppe ≤59 Jahre, 112 (55%) in der Gruppe 50-74 Jahre, sowie 63 (31%) in der Gruppe ≥75 Jahre. Zehn Fälle wurden vor dem Auftreten des ersten Ereignisses zensiert, sodass letztendlich 204 Fälle für die Analyse zur Verfügung standen. Hier zeigten insgesamt 54 (26%) Patienten ein Ereignis, also ein Rezidiv des Harnblasenkarzinoms.

Als Referenzgruppe wurde die Gruppe der unter 59-jährigen genommen. Die Gruppe der 60- bis 74-jährigen hatte ein um 4% erniedrigtes Risiko in dem Beobachtungszeitraum ein Rezidiv zu erleiden. Auch die Gruppe der über 75-jährigen hatte ein geringeres Risiko von 14%. Eine Signifikanz konnte bei beiden Gruppen nicht festgestellt werden.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: <59 J.			
60 – 74 J.	0,962	0,490 – 1,887	0,910
>75 J.	0,863	0,392 – 1,899	0,715

Tabelle 18: Vergleich der Rezidivrisikorate der Altersgruppen bei Diagnosestellung. <59-jährige als Referenzgruppe

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Es lagen insgesamt 200 Fälle mit genügenden Werten vor. 36 (18%) Fälle in der Gruppe ≤59 Jahre, 105 (53%) Fälle in der Gruppe 60-74 Jahre, sowie 59 (30%) Fälle in der Gruppe ≥75 Jahre. Zur Analyse standen 188 Fälle zur Verfügung, da zwölf zensierte Fälle vor dem ersten Ereignis lagen. Von diesen 188 Fällen hatten 41 (22%) Patienten ein Ereignis, also den nachweislichen Tod durch das Harnblasenkarzinom.

Auch bei dieser Berechnung wurde die Gruppe der unter 59-jährigen als Referenzgruppe genommen. Die Gruppe der 60- bis 74-jährigen hatte im Vergleich ein um 17% geringeres Risiko an dem Tumor innerhalb des Beobachtungszeitraums zu versterben. Die über 75-jährigen dagegen wiesen ein nur um 0,7% größeres Risiko auf. Es konnte keine Signifikanz der Ergebnisse festgestellt werden.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: <59 J.			
60 – 74 J.	0,827	0,377 – 1,818	0,637
>75 J.	1,070	0,450 – 2,545	0,878

Tabelle 19: Vergleich der Tumorsterberaten der Altersgruppen bei Diagnosestellung

3.4 Lokales Tumorstadium

Um mit der Variable „Lokales Tumorstadium“ zu rechnen, wurde die Patientenpopulation in Gruppen nach der histopathologischen Stadiendiagnose unterteilt. Patienten mit dem Tumorstadium pT0 wurden bei dieser Berechnung ausgeschlossen, da diese keinen Tumornachweis am Zystektomiepräparat hatten.

Zur einfacheren Berechnung wurden die zu untersuchenden Fälle in pTa, pTis versus pT1, pT2, pT3 und pT4 unterteilt.

Kaplan-Meier-Schätzer

Rezidivfreies Überleben: Bei der Berechnung des rezidivfreien Überlebens wurden 202 Patienten berücksichtigt. pTa und pTis (n=15, (7%), Anzahl der Ereignisse=4 (27%)); pT1, pT2, pT3 und pT4 (n=187 (93%), Anzahl der Ereignisse=48 (26%)).

	Gesamt		Fälle mit Rezidiv		Fälle ohne Rezidiv (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
pTa, pTis	15	7	4	27	11	73
pT1, pT2, pT3, pT4	187	93	48	26	139	74
Gesamt	202	100	52	26	150	74

Tabelle 20: Absolutes und prozentuales Aufkommen eines Rezidivs im Vergleich der Tumorstadien

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich, dass beide eine ähnliche mittlere rezidivfreie Überlebenszeit hatten. Patienten mit den Tumorstadien pTa bzw. pTis wiesen eine mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von 6,2 Jahren auf. Bei Patienten mit den Tumorstadien pT1, pT2, pT3 bzw. pT4 lag diese dagegen bei 6,1 Jahren.

Die Überlebensraten in der Gruppe pTa/pTis lag nach vier Jahren bei 79% und nach acht Jahren bei 63%. Die Gruppe pT1/pT2/pT3/pT4 wies dagegen eine Überlebensrate von 70% nach vier Jahren und 67% nach acht Jahren auf. Die Ergebnisse waren im Log-Rank-Test mit $p=0,724$ nicht signifikant.

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	4 J. (%)	SE	8 J. (%)	SE	
pTa, pTis	6,205	0,789	4,658 – 7,752	79	0,108	63	0,166	0,724
pT1, pT2, pT3, pT4	6,112	0,277	5,569 – 6,656	70	0,038	67	0,042	

Tabelle 21: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben je nach Tumorstadium

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Zur Berechnung des tumorspezifischen Gesamtüberlebens standen insgesamt 188 Fälle zur Verfügung: pTa, pTis (n=14 (7%), Anzahl der Ereignisse=2 (14%)) und pT1, pT2, pT3 und pT4 (n=174 (93%), Anzahl der Ereignisse 37 (21%)).

	Gesamt		Verstorben am Tumor		Andere Todesursache (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
pTa, pTis	14	7	2	14	12	86
pT1, pT2, pT3, pT4	174	93	37	21	137	79
Gesamt	188	100	39	21	149	79

Tabelle 22: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und Tumorstadium für das tumorspezifische Gesamtüberleben

Patienten mit den Tumorstadien pTa bzw. pTis wiesen ein tumorspezifisches Gesamtüberleben von 7,9 Jahren auf, während dieses in der Vergleichsgruppe bei 11,5 Jahren lag.

Die Überlebensraten nach fünf Jahren lag bei Patienten mit den Tumorstadien pTa und pTis bei 85%. Im Vergleich wiesen die Patienten mit den Tumorstadien pT1, pT2, pT3 und pT4 eine Überlebensrate von 75% nach fünf Jahren und 69% nach zehn Jahren auf.

Im Log-Rank-Test waren die Ergebnisse mit $p=0,345$ nicht signifikant.

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	5 J. (%)	SE	10 J. (%)	SE	
pTa, pTis	7,955	0,684	6,615 – 9,296	85	0,097	-	-	0,345
pT1, pT2, pT3, pT4	11,547	0,586	10,399 – 12,695	75	0,038	69	0,054	

Tabelle 23: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Tumorstadium

Cox-Regression

Rezidivfreies Überleben: Für die Berechnung der Cox-Regression lagen insgesamt 202 Fälle vollständig vor. 15 (7%) Fälle fielen dabei in die Gruppe der Patienten mit den Tumorstadien pTa bzw. pTis und 187 (93%) Fälle in der Gruppe der Patienten mit den Tumorstadien pT1, pT2, pT3 bzw. pT4. Jedoch fielen 9 Fälle aus der Berechnung, da diese vor dem ersten Rezidiv zensiert wurden, sodass die Cox-Regression letztlich mit 193 Fällen berechnet wurde. Insgesamt hatten 52 Fälle ein Rezidiv. Als Referenzgruppe wurden die Patienten mit den Tumorstadien pTa und pTis gewählt.

In dem Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich, dass Patienten mit den Tumorstadien pT1 bis pT4 ein um 20% höheres Risiko hatten ein Rezidiv zu erleiden. Im Log-Rank-Test war das Ergebnis mit einem p-Wert von 0,724 nicht signifikant.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: pTa und pTis			
pT1, pT2, pT3 und pT4	1,202	0,433 – 3,333	0,724

Tabelle 24: Vergleich der Risikoraten der verschiedenen Tumorstadien für die Diagnose eines Rezidivs. pTa und pTis als Referenzgruppe

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Insgesamt standen 188 Fälle zur Verfügung. 14 (7%) Fälle fielen dabei in die Gruppe der Patienten mit den Tumorstanden pTa und pTis. 174 (93%) der Fälle hatten ein Tumorstadium mit der Einstufung pT1, pT2, pT3 oder pT4. 11 Fälle konnten für die Analyse nicht verwendet werden, da sie als zensierte Fälle vor dem ersten echten Ereignis (Tod durch den Tumor) auftraten, sodass letztlich 177 Fälle für die Analyse verfügbar waren. Hiervon verstarben insgesamt 39 Patienten am Tumor.

Die Cox-Regression zeigte, dass Patienten aus der Gruppe mit den höheren Tumorstadien (pT1, pT2, pT3 und pT4) ein um 96% höheres Risiko hatten an dem Tumor zu versterben. Das Ergebnis war im Log-Rank-Test mit einem p-Wert von 0,354 nicht signifikant.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: pTa und pTis			
pT1, pT2, pT3 und pT4	1,961	0,472 – 8,153	0,354

Tabelle 25: Vergleich der Tumorsterberaten der verschiedenen Tumorstadien. pTa und pTis als Referenzgruppe

3.4.1 Tumorwachstum – nicht-muskelinvasiv vs. muskelinvasiv

In der Klinik ist insbesondere die Unterscheidung zwischen nicht-muskelinvasiven (pTa, pTis und pT1) oder muskelinvasiven (pT2, pT3 und pT4) Tumorwachstum wichtig, da ab einem muskelinvasivem Tumorwachstum die Empfehlung zur radikalen Zystektomie gilt. Daher wurden die Berechnungen mit dieser Einteilung erneut durchgeführt.

Kaplan-Meier-Schätzer

Rezidivfreies Überleben: Die Berechnung des rezidivfreien Überlebens im Kaplan-Meier-Schätzer wurde mit 202 Fällen durchgeführt. Hiervon wiesen 56 Fälle (28%) ein nicht-muskelinvasives Tumorwachstum auf. 146 Fälle (72%) hatten ein muskelinvasives Tumorwachstum.

8 Patienten (14%) der Fälle mit nicht-muskelinvasiven Tumorwachstum hatten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv. Im Vergleich wiesen 44 Patienten (30%) aus der Gruppe mit muskelinvasivem Tumorwachstum ein Rezidiv auf.

	Gesamt		Fälle mit Rezidiv		Fälle ohne Rezidiv (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
nicht-muskelinvasiv	56	28	8	14	48	86
muskelinvasiv	146	72	44	30	102	70
Gesamt	202	100	52	26	150	74

Tabelle 26: Absolutes und prozentuales Aufkommen eines Rezidivs im Vergleich des unterschiedlichen Tumorwachstums, nicht-muskelinvasiv: pTa, pTis und pT1, muskelinvasiv: pT2, pT3 und pT4

Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit in der Gruppe mit muskelinvasiven Tumorwachstum lag bei 5,6 Jahren. Im Vergleich wiesen Patienten ohne muskelinvasivem Tumorwachstum eine mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von 7,2 Jahren auf. Die rezidivfreie Überlebensraten nach vier bzw. acht Jahren lag in dieser Gruppe bei 88% bzw. 80%. Patienten mit muskelinvasivem Tumorwachstum hatten dagegen eine Überlebensrate von 62% nach vier Jahren bzw. 61% nach 8 Jahren.

Im Log-Rank-Test waren die Ergebnisse mit $p=0,002$ signifikant.

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	4 J. (%)	SE	8 J. (%)	SE	
nicht-muskelinvasiv	7,207	0,338	6,544 – 7,870	88	0,045	80	0,070	0,002
muskelinvasiv	5,598	0,338	4,936 – 6,260	62	0,046	61	0,048	

Tabelle 27: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben je nach Tumorwachstum, nicht-muskelinvasiv: pTa, pTis und pT1, muskelinvasiv: pT2, pT3 und pT4

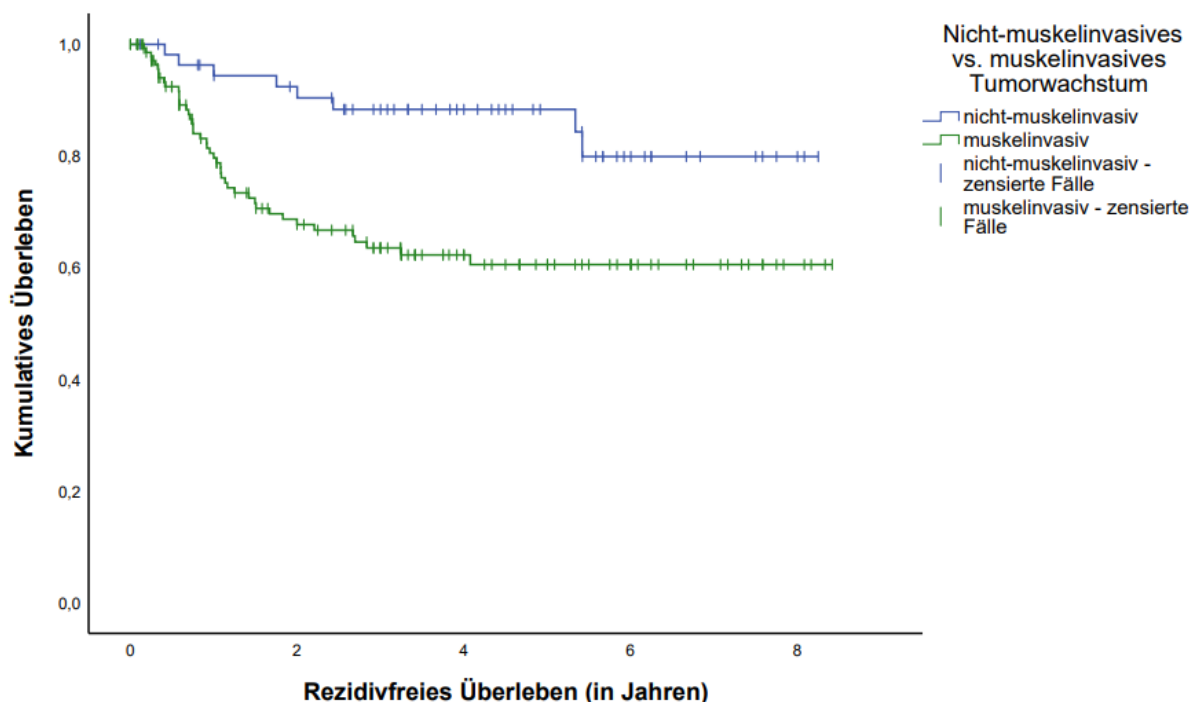


Abbildung 3: Überlebenskurve für das rezidivfreie Überleben im Vergleich des Tumorwachstums - nicht-muskelinvasiv (pTa, pTis, pT1) vs. muskelinvasiv (pT2, pT3, pT4) (n=202)

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Zur Berechnung des tumorspezifischen Gesamtüberlebens standen 188 Fälle zur Verfügung. Hiervon hatten 56 Fälle (29%) ein nicht-muskelinvasives bzw. 132 Fälle (71%) ein muskelinvasives Tumorwachstum. Aus der Gruppe der Patienten ohne muskelinvasives Tumorwachstum starben acht (14%) an dem Urothelkarzinom der Harnblase. Während 31 Patienten (23%) mit muskelinvasiven Tumorwachstum innerhalb des Beobachtungszeitraums an dem Tumor verstarben.

	Gesamt		Verstorben am Tumor		Andere Todesursache (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
nicht-muskelinvasiv	56	29	8	14	48	86
muskelinvasiv	132	71	31	23	101	77
Gesamt	188	100	39	21	149	79

Tabelle 28: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und Tumorwachstum. Nicht-muskelinvasiv: pTa, pTis und pT1, muskelinvasiv: pT2, pT3 und pT4

Patienten ohne muskelinvasivem Tumorwachstum wiesen ein tumorspezifisches Gesamtüberleben von 13 Jahren auf. Bei Patienten mit muskelinvasivem Tumorwachstum lag diese im Vergleich bei 10,7 Jahren.

Die tumorspezifischen Gesamtüberlebensraten betrug bei Patienten ohne muskelinvasivem Tumorwachstum nach fünf Jahren 87% und nach zehn Jahren 79%. Patienten mit muskelinvasivem Tumorwachstum hatten eine tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate von 71%. Nach zehn Jahren lag diese bei 68%.

Im Log-Rank-Test waren die Ergebnisse mit $p=0,041$ grenzwertig signifikant.

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	5 J. (%)	SE	10 J. (%)	SE	
nicht-muskelinvasiv	13,001	0,837	11,360 – 14,642	87	0,048	79	0,087	0,041
muskelinvasiv	10,764	0,630	9,530 – 11,998	71	0,047	68	0,052	

Tabelle 29: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Tumorwachstum. Nicht-muskelinvasiv: pTa, pTis und pT1, muskelinvasiv: pT2, pT3 und pT4

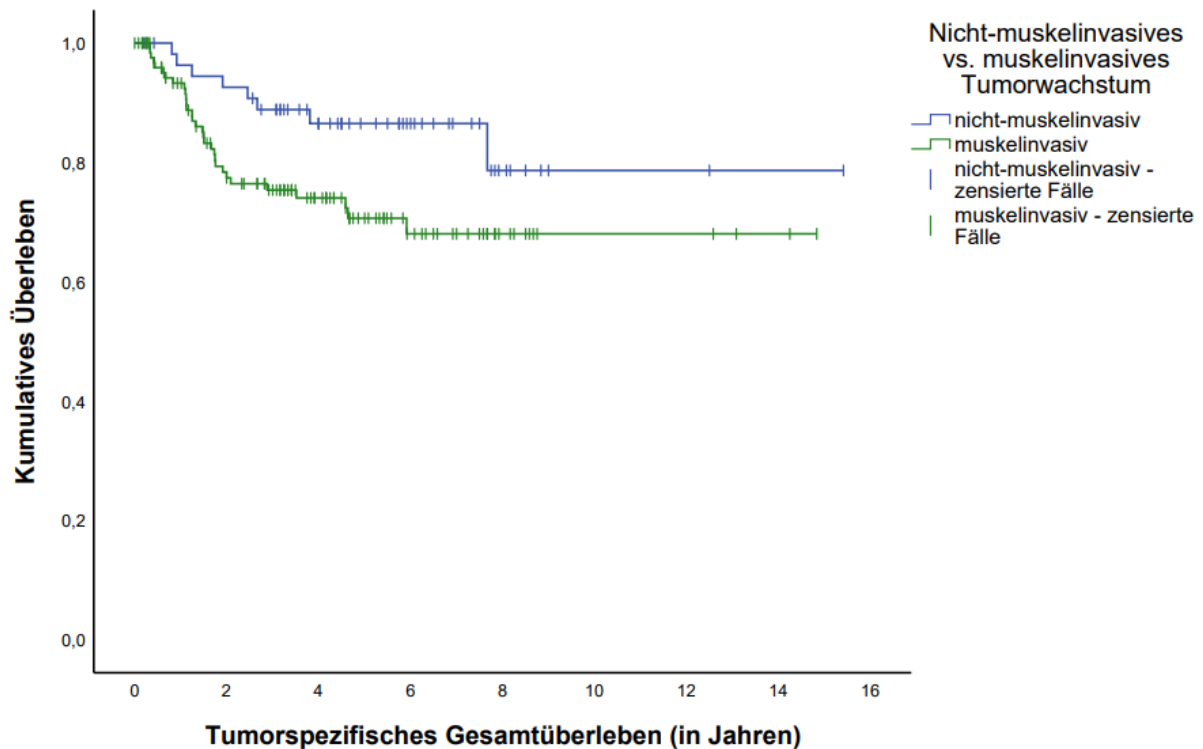


Abbildung 4: Überlebenskurven für das tumorspezifische Gesamtüberleben im Vergleich des Tumorstadiums - nicht-muskelinvasiv (pTa, pTis, pT1) vs. muskelinvasiv (pT2, pT3, pT4) (n=188)

Cox-Regression

Rezidivfreie Überleben: Von insgesamt 202 Fällen hatten 56 Fälle (28%) ein nicht-muskelinvasives Tumorstadium. Demgegenüber standen 146 Fälle (72%) mit einem muskelinvasiven Tumorstadium. Die Cox-Regression wurde mit insgesamt 193 Fällen durchgeführt, da 9 Fälle vor dem ersten Rezidiv bereits zensiert wurden.

Als Referenzkategorie wurde die Gruppe der Patienten ohne muskelinvasivem Tumorstadium genutzt.

In der Analyse zeigte sich, dass Patienten mit einem muskelinvasiven Tumorstadium ein dreifach höheres Risiko hatten innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv zu erleiden.

Im Log-Rank-Test war das Ergebnis mit einem p-Wert von 0,004 signifikant.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: nicht-muskelinvasiv			
muskelinvasiv (pT1, pT2, pT3 und pT4)	3,040	1,429 – 6,469	0,004

Tabelle 30: Vergleich der Rezidivrisikorate von nicht-muskelinvasivem und muskelinvasivem Tumorwachstum. Nicht-muskelinvasives Tumorwachstum als Referenzgruppe, nicht-muskelinvasiv: pTa, pTis und pT1, muskelinvasiv: pT2, pT3 und pT4

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Von insgesamt 188 Fällen wiesen 56 Fälle (29%) ein nicht-muskelinvasives Tumorwachstum auf. 132 Fälle (71%) hatten ein muskelinvasives Tumorwachstum. Bevor die Analyse im Rahmen der Cox-Regression durchgeführt wurde, mussten 11 Fälle gestrichen werden, da diese vor dem ersten echten Ereignis (Versterben am Tumor) auftraten. Letztendlich erfolgte die Cox-Regression mit 177 Fällen, hiervon verstarben insgesamt 39 Patienten an dem Tumor. Als Referenz wurde wieder die Gruppe der mit Patienten mit nichts-muskelinvasivem Tumorwachstum genutzt. Die Cox-Regression zeigte, dass Patienten mit einem muskelinvasiven Tumorwachstum ein 2,2-fach höheres Risiko hatten an dem Urothelkarzinom zu Versterben. Das Ergebnis war im Log-Rank-Test mit $p=0,046$ grenzwertig signifikant.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: nicht-muskelinvasiv			
muskelinvasiv	2,206	1,013 – 4,806	0,046

Tabelle 31: Vergleich der Tumorsterberaten von nicht-muskelinvasivem und muskelinvasivem Tumorwachstum. Nicht-muskelinvasives Tumorwachstum als Referenzgruppe, nicht-muskelinvasiv: pTa, pTis und pT1, muskelinvasiv: pT2, pT3 und pT4

3.4.2 Tumorwachstum – organbegrenzt vs. organüberschreitend

In der Klinik ist die Unterscheidung zwischen organbegrenztem und organüberschreitendem Tumorwachstum entscheidend, da ab einem organüberschreitendem Tumorwachstum die adjuvante Chemotherapie empfohlen wird. Daher wurden die Patienten mit den Tumorgrößen pTa, pTis, pT1 und pT2 zur Gruppe „organbegrenzt“ (ob) und Patienten mit den Tumorgrößen pT3 und pT4 zu der Gruppe „nicht-organbegrenzt“ (nob) zusammengefasst, um dann mit dieser Einteilung erneute Berechnungen durchzuführen.

Kaplan-Meier-Schätzer

Rezidivfreies Überleben: Nach der neuen Unterteilung standen insgesamt 202 Fälle zur Berechnung zur Verfügung. 104 Patienten (51%) wiesen ein organbegrenztes Tumorwachstum auf. Bei 20 Fällen (19%) trat ein Rezidiv im Verlauf auf. Bei 98 (49%) der 202 Patienten trat ein organüberschreitendes Tumorwachstum auf. Aus dieser Gruppe hatten 32 Patienten (33%) innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv.

	Gesamt		Fälle mit Rezidiv		Fälle ohne Rezidiv (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
Organbegrenzt	104	51	20	19	84	81
nicht organbegrenzt	98	49	32	33	66	67
Gesamt	202	100	52	26	150	74

Tabelle 32: Absolutes und prozentuales Aufkommen eines Rezidivs je nach Tumorwachstum, organbegrenzt: pTa, pTis, pT1 und pT2; nicht-organbegrenzt: pT3, pT4

Im Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der mittleren rezidivfreien Überlebenszeit zeigte sich, dass Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum eine mittlere Überlebenszeit von 6,8 Jahren hatten, während Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum eine mittlere Überlebenszeit von 5,2 Jahren aufwiesen.

In der Gruppe der Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum lag die rezidivfreie Überlebensrate nach vier Jahren bei 81% und nach acht Jahren bei 74%. Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum wiesen dagegen sowohl nach vier Jahren als auch nach acht Jahren eine rezidivfreie Überlebensrate von 57% auf. Im Log-Rank-Test zeigten sich die Ergebnisse mit $p=0,002$ signifikant.

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	4 J. (%)	SE	8 J. (%)	SE	
ob	6,848	0,310	6,241 – 7,455	81	0,041	74	0,054	0,002
nob	5,231	0,423	4,401 – 6,060	57	0,059	57	0,059	

Tabelle 33: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben je nach Tumorwachstum, ob=organbegrenzt (pTa, pTis, pT1 und pT2), nob=nicht-organbegrenzt (pT3 und pT4)

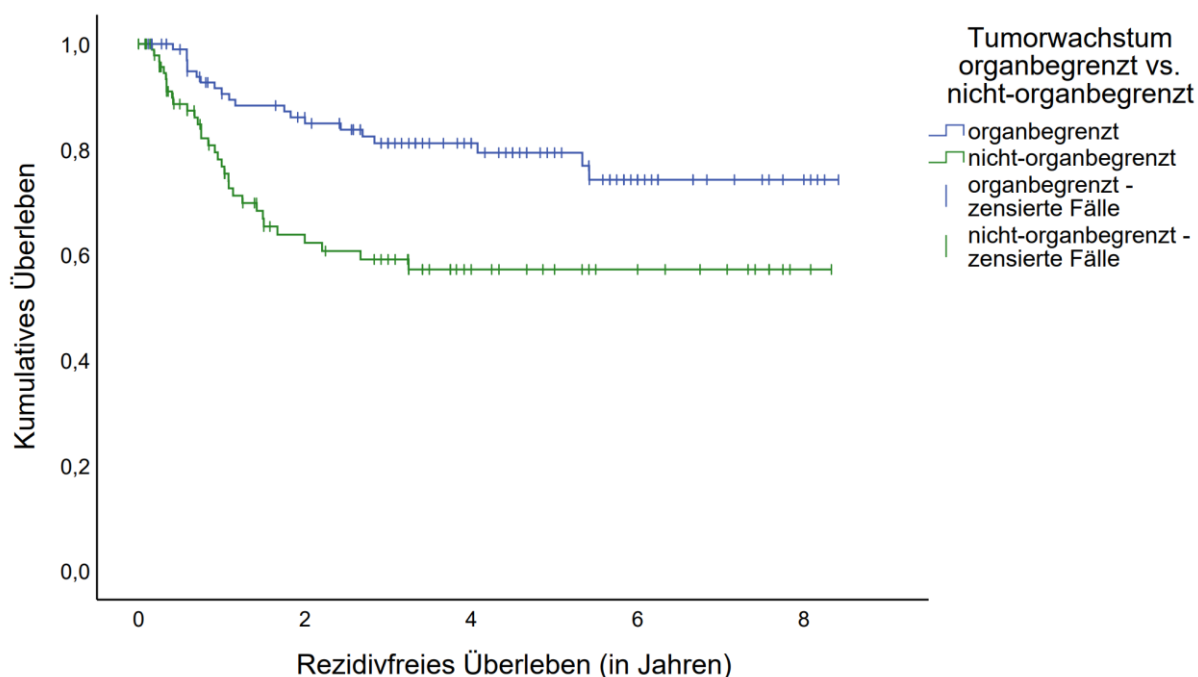


Abbildung 5: Überlebenskurve für das rezidivfreie Überleben je nach Tumorwachstum, organbegrenzt: pTa, pTis, pT1 und pT2, nicht-organbegrenzt: pT3 und pT4, n=202

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Zur Berechnung des tumorspezifischen Gesamtüberlebens standen nach der neuen Unterteilung insgesamt 188 Fälle zur Verfügung.

100 (53%) Fälle fielen dabei in die Gruppe der Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum. 88 (47%) Patienten hatten einen organüberschreitenden Tumor.

Aus der Gruppe der Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum verstarben 14 (14%) Patienten am Tumor. 25 (28%) Patienten mit organüberschreitendem Tumor verstarben im Beobachtungszeitraum am Harnblasenkarzinom.

	Gesamt		Verstorben am Tumor		Andere Todesursache (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
organbegrenzt	100	53	14	14	86	86
nicht-organbegrenzt	88	47	25	28	63	72
Gesamt	188	100	39	21	149	79

Tabelle 34: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und Tumorwachstum, organbegrenzt: pTa, pTis, pT1 und pT2, nicht-organbegrenzt: pT3 und pT4

Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum wiesen eine mittlere tumorspezifische Gesamtüberlebenszeit von 13 Jahren auf. Dagegen verstarben

Patienten mit organüberschreitendem Tumor im Mittel nach 8,7 Jahren am Harnblasenkarzinom.

Die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate betrug für Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum 64%. Die Zehn-Jahres-Überlebensrate fiel auf 60% ab. Patienten mit einem organbegrenzten Harnblasenkarzinom hatten dagegen eine tumorspezifische Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 85% und eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 80%. Die Ergebnisse waren im Log-Rank-Test mit $p=0,002$ signifikant.

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	5 J. (%)	SE	10 J. (%)	SE	
ob	12,996	0,657	11,748 – 14,245	85	0,039	80	0,063	0,002
nob	8,700	0,716	7,295 – 10,104	64	0,062	60	0,070	

Tabelle 35: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Tumorwachstum, ob=organbegrenzt (pTa, pT1, pTis und pT2), nob=nicht-organbegrenzt (pT3 und pT4)

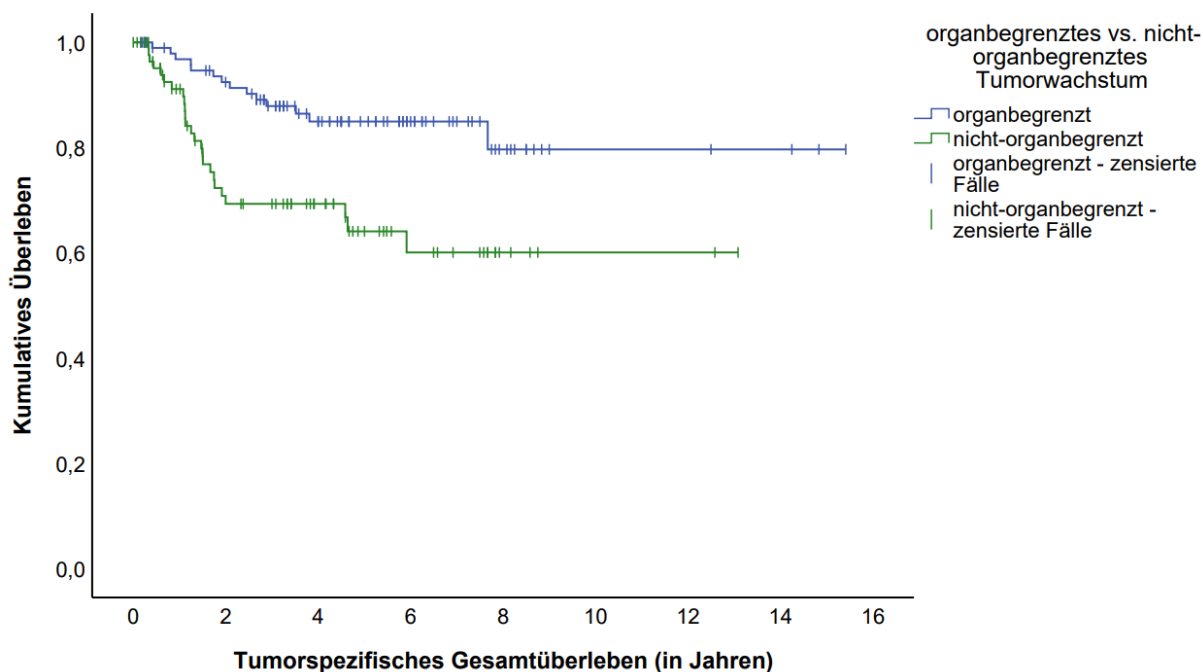


Abbildung 6: Überlebenskurve für tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Tumorwachstum, organbegrenzt: pTa, pTis, pT1 und pT2, nicht-organbegrenzt: pT3 und pT4; $n=188$

Cox-Regression

Rezidivfreies Überleben: Es standen zur Berechnung 202 Fälle zur Verfügung, 104 (51%) Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum und 98 (49%) mit organüberschreitendem Tumorwachstum. Neun Fälle mussten aus der Analyse gestrichen werden, da diese vor dem ersten echten Ereignis zensiert wurden. So verblieben 193 für die Analyse. Hiervon wiesen 52 (27%) ein Rezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums auf. In der Analyse zeigte sich, dass Patienten mit organüberschreitendem Tumor im Vergleich zu Patienten mit organbegrenztem Tumor ein 2,4-fach größeres Risiko hatten, innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv zu erleiden. Dieses Ergebnis wies eine statistische Signifikanz mit einem p-Wert von $p=0,002$ auf.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: organbegrenzt			
nicht-organbegrenzt	2,408	1,374 – 4,221	0,002

Tabelle 36: Vergleich der Rezidivrisikoren von organbegrenztem und nicht-organbegrenztem Tumorwachstum. Organbegrenztes Tumorwachstum als Referenzgruppe, organbegrenzt: pTa, pTis, pT1 und pT2, nicht-organbegrenzt: pT3 und pT4

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Insgesamt standen 188 Patienten (organbegrenzt=100 (53%), organüberschreitend=88 (47%)) zur Verfügung. Elf Fälle mussten aus der Analyse gestrichen werden, da diese zensiert wurden und vor dem ersten echten Ereignis auftraten. 39 Fälle (22%) der verbliebenen 177 Fälle wiesen innerhalb des Beobachtungszeitraums das Harnblasenkarzinom als Todesursache auf. Als Referenzgruppe beim Vergleich der beiden möglichen Ausprägungen der Variable „Tumorwachstum“ diente die Gruppe der Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum. Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum wiesen im Vergleich ein 2,8-fach höheres Risiko auf an dem Harnblasenkarzinom zu versterben. Das Ergebnis der Untersuchung zeigte sich mit einem p-Wert von $p=0,002$ als statistisch signifikant.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: organbegrenzt			
nicht-organbegrenzt	2,760	1,432 – 5,318	0,002

Tabelle 37: Vergleich der Tumorsterberaten von organbegrenztem und nicht-organbegrenztem Tumorwachstum. Organbegrenztes Tumorwachstum als Referenzgruppe, organbegrenzt: pTa, pTis, pT1 und pT2, nicht-organbegrenzt: pT3 und pT4

3.5 Nodalstatus

Die Variable Nodalstatus kann die Ausprägung „positiv“ oder „negativ“ haben. In die Gruppe „Nodalstatus negativ“ wurden Patienten mit pN0, also das Vorliegen keiner Lymphknotenmetastasen, eingeordnet. Patienten mit pN1, pN2 oder pN3 wurden der Gruppe „Nodalstatus positiv“ zugeordnet.

Kaplan-Meier-Schätzer

Rezidivfreies Überleben: Zur Berechnung standen 214 Fälle zur Verfügung. 49 (23%) Patienten hatten einen positiven Nodalstatus. Hiervon wiesen 17 (35%) Patienten ein Rezidiv auf. Dagegen hatten 165 (77%) Patienten einen negativen Nodalstatus. Aus diesem Teil der Population erlitten 37 (22%) ein Rezidiv.

	Gesamt		Fälle mit Rezidiv		Fälle ohne Rezidiv (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
positiv	49	23	17	35	32	65
negativ	165	77	37	22	128	78
Gesamt	214	100	54	25	160	75

Tabelle 38: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs je nach Nodalstatus

Die mittlere rezidivfreie Zeit lag bei Patienten mit positivem Nodalstatus bei 4,5 Jahren und die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei 3,2 Jahren. Dagegen hatten Patienten mit einem negativen Nodalstatus eine mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von 6,4 Jahren.

Nach vier Jahren waren in der Gruppe der Patienten mit Lymphknotenmetastasen noch 48% rezidivfrei. Nach acht Jahren waren es noch 42%. In der Gruppe der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen waren dagegen nach vier Jahren noch 76% rezidivfrei und nach acht Jahren 69%. Im Log-Rank-Test konnte im Vergleich der beiden Ausprägungen eine Signifikanz von $p=0,003$ gezeigt werden.

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	4 J. (%)	SE	8 J. (%)	SE	
Pos.	4,504	0,663	3,204 – 5,804	48	0,097	42	0,102	0,003
Neg.	6,446	0,268	5,921 – 6,971	76	0,036	69	0,055	

Tabelle 39: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das Auftreten eines Rezidivs im Vergleich der Patienten mit positivem oder negativem Nodalstatus

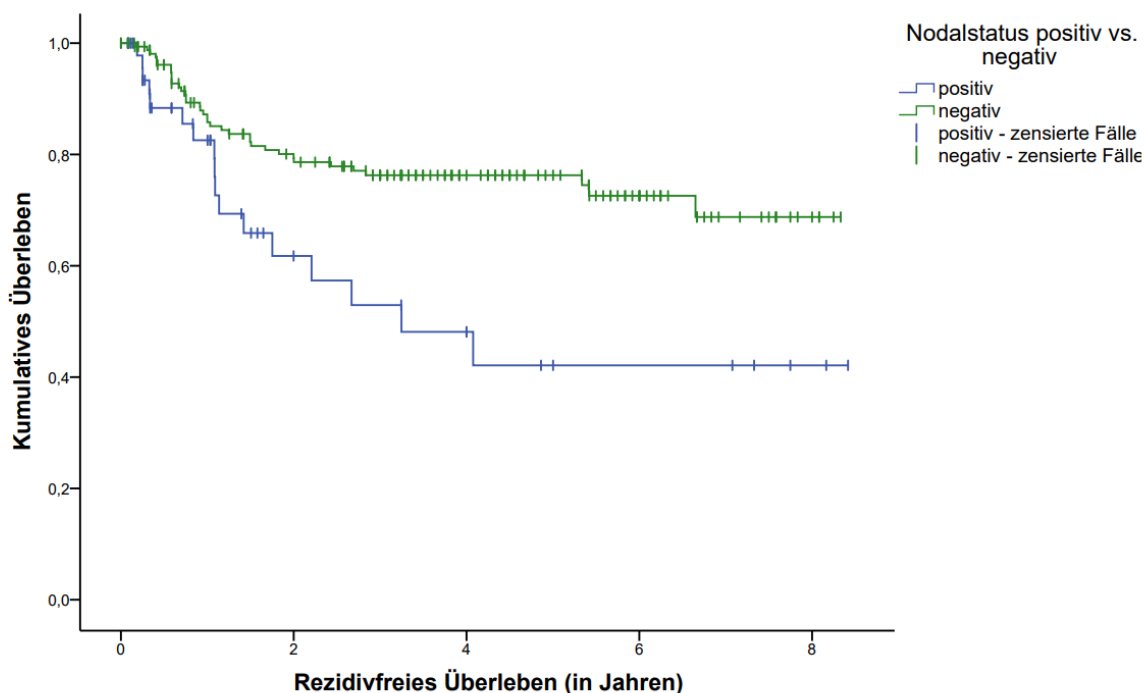


Abbildung 7: Überlebenskurve für das rezidivfreie Überleben der Patienten mit positivem oder negativem Nodalstatus (n=214)

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Zur Berechnung des tumorspezifischen Gesamtüberlebens standen 200 Fälle zur Verfügung. 43 (22%) Patienten mit Lymphknotenmetastasen gegenüber 157 (78%) ohne Lymphknotenmetastasen. Aus der Gruppe mit positiven Nodalstatus verstarben 17 (39%) Patienten nachweislich am Tumor. Bei 24 (15%) Patienten aus der Gruppe mit negativen Nodalstatus musste das Harnblasenkarzinom als Todesursache verzeichnet werden.

	Gesamt		Verstorben am Tumor		Andere Todesursache (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
Pos. Nodalstatus	43	22	17	39	26	61
Neg. Nodalstatus	157	78	24	15	133	85
Gesamt	200	100	41	20	159	80

Tabelle 40: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen

Bei der Berechnung der mittleren tumorspezifischen Gesamtüberlebenszeit lag diese in der Gruppe mit positivem Lymphknotenstatus bei 6,8 Jahren und die mediane Überlebenszeit bei 4,6 Jahren (SE=2,9; CI=0 – 10,4). Im Vergleich dazu zeigten Patienten mit negativen Lymphknotenstatus eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 12,7 Jahren.

Die tumorspezifische Fünf-Jahres- und Zehn-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit positiven Lymphknotenstatus lag bei 50% und 40%. Patienten mit negativen Lymphknoten zeigten dagegen eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 84% und eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 78%. Im Log-Rank-Test konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) nachgewiesen werden.

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	5 J. (%)	SE	10 J. (%)	SE	
Pos.	6,782	1,061	4,703 – 8,861	50	0,093	40	0,116	0,000
Neg.	12,733	0,511	11,732 – 13,734	84	0,033	78	0,045	

Tabelle 41: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben im Vergleich der Patienten mit positivem oder negativem Nodalstatus

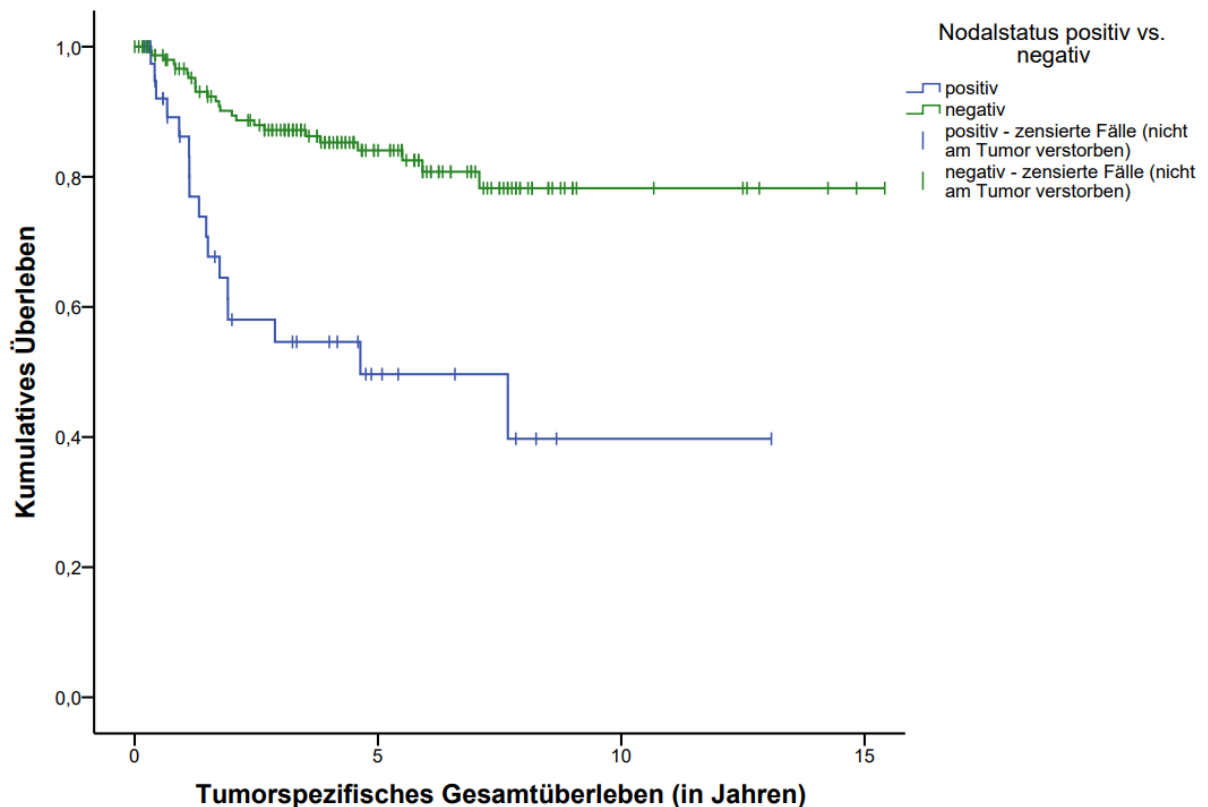


Abbildung 8: Überlebenskurven für das tumorspezifische Gesamtüberleben der Patienten mit positivem oder negativem Nodalstatus (n=200)

Cox-Regression

Rezidivfreies Überleben: Zur Analyse standen, nachdem zehn Fälle aufgrund von Zensierung vor dem ersten Ereignis eliminiert worden waren, 204 Fälle zur Verfügung. Hierbei wiesen 54 (26%) Patienten ein Rezidiv auf. Von den ursprünglich 214 Fällen hatten 49 (23%) Patienten einen positiven Nodalstatus und 165 (77%) einen negativen Nodalstatus. Als Referenzgruppe zur Berechnung der Cox-Regression wurde die Gruppe der Patienten mit einem negativen Lymphknotenstatus verwendet. Die Patienten mit positivem Lymphknotenstatus hatten im Vergleich ein 2,3-fach höheres Risiko ein Rezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums zu erleiden. Das Ergebnis zeigte sich mit $p=0,004$ statistisch signifikant.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: negativ			
positiv	2,355	1,321 – 4,199	0,004

Tabelle 42: Vergleich der Rezidivrisikorate von Patienten mit positivem oder negativem Nodalstatus. Negativer Nodalstatus als Referenzgruppe

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Bei dieser Berechnung fanden sich insgesamt 200 Fälle mit 43 (22%) Patienten in der Gruppe mit positivem Nodalstatus und 157 (78%) Patienten in der Gruppe mit negativem Nodalstatus. Nach Wegfall von zwölf zensierten Fällen vor dem ersten echten Ereignis standen 188 Fälle, von denen 41 (22%) Fälle ein Ereignis aufwiesen, zur Analyse zur Verfügung. Als Referenzgruppe diente wieder die Gruppe der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen. Patienten mit Lymphknotenmetastasen hatten im Vergleich zu Patienten ohne Lymphknotenbefall ein 3,9-fach höheres Risiko am Tumor zu versterben. Das Ergebnis zeigte sich statistisch signifikant ($p < 0,001$).

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: negativ			
positiv	3,885	2,081 – 7,252	0,000

Tabelle 43: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit positivem oder negativem Nodalstatus. Negativer Nodalstatus als Referenzgruppe

3.6 Metastasenstatus

Die Variable „Metastasenstatus“ berücksichtigt, ob Patienten bei der Einteilung nach der TNM-Klassifikation Fernmetastasen hatten oder nicht. Da die Fallzahlen in den Gruppen cM1 und cM2 jeweils sehr klein waren, erfolgte der Entschluss die Population nach „positivem“ (cM0) und „negativem“ (cM1/2) Metastasenstatus einzuteilen.

Kaplan-Meier-Schätzer

Rezidivfreie Überlebenszeit: Insgesamt standen 214 Fälle zur Verfügung. 199 (93%) Patienten hatten einen negativen Metastasenstatus, also cM0. 15 (7%) Patienten wiesen cM1 oder cM2 auf und wurden dementsprechend der Gruppe mit positivem Metastasenstatus zugewiesen.

Drei (20%) Patienten aus der Gruppe mit Fernmetastasen haben in der Beobachtungszeit ein Rezidiv ausgebildet. In der Gruppe der Patienten ohne Fernmetastasen lag dieser Anteil bei 26% ($n=51$).

	Gesamt		Fälle mit Rezidiv		Fälle ohne Rezidiv (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
positiv	15	7	3	20	12	80
negativ	199	199	51	26	148	74
Gesamt	214	100	54	25	160	75

Tabelle 44: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs je nach Metastasenstatus

Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit für Patienten mit Fernmetastasen lag bei 1,4 Jahren. Patienten mit negativem Metastasenstatus wiesen eine mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von 6,2 Jahren auf.

Für die Patientengruppe mit positivem Metastasenstatus konnte weder eine Vier-Jahres-, noch eine Acht-Jahres-Überlebensrate berechnet werden, da kein Patient zum jeweiligen Zeitpunkt mehr lebte. Patienten ohne ausgebildete Fernmetastasen hatten eine rezidivfreie Überlebensrate von 72% nach vier Jahren und 65% nach acht Jahren. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigten sich im Log-Rank-Test mit einem p-Wert von 0,276 als nicht signifikant.

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	4 J. (%)	SE	8 J. (%)	SE	
Pos.	1,361	0,141	1,085 – 1,637	-	-	-	-	0,276
Neg.	6,215	0,259	5,707 – 6,722	72	0,035	65	0,048	

Tabelle 45: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben im Vergleich der Patienten mit positivem oder negativem Metastasenstatus

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Insgesamt waren 200 Fälle zur Berechnung verfügbar. 14 (7%) Patienten wiesen einen positiven Metastasenstatus auf. Von ihnen verstarben acht (57%) Patienten nachweislich am Tumor. 186 (93%) Patienten bildeten die Gruppe mit negativem Metastasenstatus. Hier wurde bei 33 (18%) Patienten der Tumor als Todesursache nachgewiesen.

	Gesamt		Verstorben am Tumor		Andere Todesursache (Zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
positiv	14	7	8	57	6	43
negativ	186	93	33	18	153	82
Gesamt	200	100	41	20	159	80

Tabelle 46: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und dem Metastasenstatus

Patienten ohne Fernmetastasen hatten ein mittleres tumorspezifisches Gesamtüberleben von 12,2 Jahren. Demgegenüber wiesen Patienten mit ausgebildeten Fernmetastasen ein mittleres tumorspezifisches Gesamtüberleben von 1,8 Jahren auf. Die mediane tumorspezifische Überlebenszeit lag in dieser Gruppe bei 1,5 Jahren (SE=0,3; CI=1 – 2).

Eine Fünf-Jahres- bzw. eine Zehn-Jahres-Überlebensrate konnten für die Patientengruppe mit ausgebildeten Fernmetastasen nicht bestimmt werden. Patienten mit negativem Metastasenstatus wiesen eine tumorspezifische Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 81% und eine Zehn-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 73% auf. Im durchgeführten Log-Rank-Test zur Überprüfung der Ergebnisse konnte eine statistische Signifikanz von $p < 0,001$ gezeigt werden.

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	5 J. (%)	SE	10 J. (%)	SE	
Pos.	1,818	0,443	0,949 – 2,687	-	-	-	-	0,000
Neg.	12,197	0,518	11,181 – 13,212	81	0,032	73	0,048	

Tabelle 47: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit positivem oder negativem Metastasenstatus

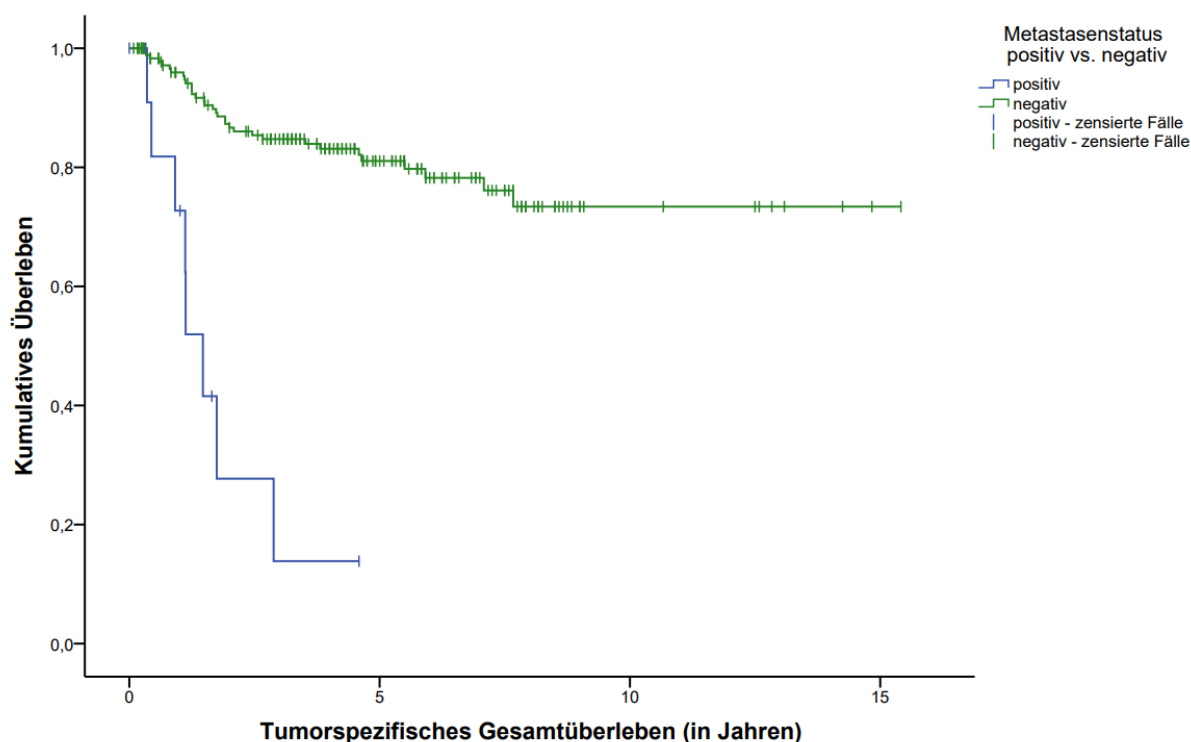


Abbildung 9: Überlebenskurve für das tumorspezifische Gesamtüberleben der Patienten mit positivem oder negativem Metastasenstatus (n=200)

Cox Regression

Rezidivfreies Überleben: Insgesamt standen 214 (pos.: n=15 (7%); neg.: n=199 (93%)) Fälle zur Verfügung. Zehn Fälle wurden vor dem ersten echten Ereignis zensiert und deswegen aus den Berechnungen genommen. Von den verbliebenen 204 Fällen hatten 54 (26%) ein Rezidiv. Die Gruppe der Patienten ohne Fernmetastasen diente als Referenzgruppe. Im Vergleich der beiden Ausprägungen zeigte sich für die Patienten mit positivem Metastasenstatus ein um 91% höheres Risiko in dem Beobachtungszeitraum ein Rezidiv zu erleiden. Eine statistische Signifikanz bestand dabei jedoch nicht ($p=0,285$).

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: negativ			
postiv	1,905	0,584 – 6,211	0,285

Tabelle 48: Vergleich der Rezidivrisikoraten von Patienten mit negativem oder positivem Metastasenstatus. Negativer Metastentasenstatus als Referenzgruppe

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: 200 Fälle lagen zur Untersuchung vor. 157 (79%) Patienten hatten einen negativen und 43 (21%) einen positiven Metastasenstatus. Nach Wegfall von zwölf zensierten Fällen vor dem ersten echten Ereignis wurde mit 188 Fällen die Analyse durchgeführt. 41 (22%) Patienten wiesen das Harnblasenkarzinom als Todesursache auf. Es diente die Patientengruppe ohne Fernmetastasen als Referenzkategorie. Hierbei zeigte sich im Vergleich für Patienten mit Fernmetastasen ein 9-fach höheres Risiko innerhalb des Beobachtungszeitraums an dem Tumor zu versterben. Das Ergebnis zeigte sich mit $p < 0,001$ als statistisch signifikant.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: negativ			
positiv	9,000	4,017 – 20,162	0,000

Tabelle 49: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit negativem oder positivem Metastasenstatus. Negativer Metastasenstatus als Referenzgruppe

3.7 Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate

Diese Variable betrachtete die Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate (EK), welche während der Operation bzw. in den Tagen danach verabreicht wurden. Die Anzahl lag dabei zwischen 0 bis zu 14 benötigten Konzentrate. Der Mittelwert lag bei 1,55. Um eine Vergleichbarkeit zu erhalten, wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt: Keine EK, 2 EK, >2 EK

Kaplan-Meier-Schätzer

Rezidivfreies Überleben: Es wurde insgesamt mit 214 Fällen gerechnet. 132 (62%) Fälle benötigten keine Erythrozytenkonzentrate. 30 (23%) Patienten aus dieser Gruppe hatten im Verlauf ein Rezidiv. Jeweils 41 (19%) Patienten bekamen zwei oder mehr Erythrozytenkonzentrate während der Operation bzw. in den Tagen danach. In beiden Gruppen kam es jeweils bei zwölf (29%) Patienten zu einem Rezidiv.

	Gesamt		Fälle mit Rezidiv		Fälle ohne Rezidiv (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
0 EK	132	62	30	23	102	77
2 EK	41	19	12	29	29	71
>2 EK	41	19	12	29	29	71
Gesamt	214	100	54	25	160	75

Tabelle 50: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs je nach unterschiedlichem Transfusionsbedarf

Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit betrug für Patienten, die keine EK benötigten, 6,4 Jahre. Patienten, die zwei EK während des OP-Aufenthaltes benötigten, hatten eine mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von 5,7 Jahren. Die kürzeste mittlere rezidivfreie Überlebenszeit hatten Patienten, welche mehr als zwei EK benötigten. In dieser Gruppe lag diese bei 5,5 Jahren.

In der Gruppe der Patienten, die keine Erythrozytenkonzentrate benötigten, lag die rezidivfreie Vier-Jahres-Überlebensrate bei 76% und die Acht-Jahres-Überlebensrate bei 66%. Bei Patienten mit zwei benötigten EK lagen die Vier-Jahres- und die Acht-Jahres-Überlebensraten bei jeweils 67% bzw. 60%. Benötigten die Patienten mehr als vier Erythrozytenkonzentrate, so lag sowohl die rezidivfreie Vier-Jahres- als auch die Acht-Jahres Überlebensrate bei 60%. Eine Signifikanz der Ergebnisse konnte im Log-Rank-Test nicht gezeigt werden.

	MÜZ			Überlebensrate			
	Jahre	SE	95% - CI	4 J. (%)	SE	8 J. (%)	SE
0 EK	6,422	0,313	5,809 – 7,035	76	0,041	66	0,067
2 EK	5,823	0,604	4,538 – 6,908	67	0,081	60	0,101
>2 EK	5,470	0,632	4,232 – 6,708	60	0,091	60	0,091

Tabelle 51: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben je nach Transfusionsbedarf

	0 EK	2 EK	>2 EK
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
0 EK		0,344	0,193
2 EK	0,344		0,803
>2 EK	0,193	0,803	

Tabelle 52: Signifikanzwerte für das rezidivfreie Überleben im Vergleich des unterschiedlichen Transfusionsbedarfs. Leere Spalten sind in dem jeweiligen Vergleich die Referenzgruppe

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Bei der Berechnung des tumorspezifischen Gesamtüberlebens standen insgesamt 200 Fälle zur Verfügung. In der Gruppe ohne benötigte EK befanden sich 120 Patienten (60%), von denen 18 Patienten (15%) am Tumor verstorben sind. In die Gruppe der Patienten, die zwei EK benötigten, wurden 39 (20%) Fälle eingeteilt. Aus dieser Gruppe verstarben 16 Patienten (41%) an dem Harnblasenkarzinom. Weitere 41 (20%) Patienten benötigten mehr als zwei EK. Es verstarben sieben Patienten (17%) am Tumor.

	Gesamt		Verstorben am Tumor		Andere Todesursache (Zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
0 EK	120	60	18	15	102	85
2 EK	39	20	16	41	23	59
>2 EK	41	20	7	17	34	83
Gesamt	200	100	41	20	159	80

Tabelle 53: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache im Vergleich des Transfusionsbedarfs

Das geringste mittlere tumorspezifische Gesamtüberleben zeigten die Patienten aus der Gruppe mit zwei benötigten Erythrozytenkonzentraten. Es lag in dieser Gruppe bei 7,7 Jahren. Patienten, die mehr als zwei EK benötigten, wiesen ein mittleres Gesamtüberleben von 10,1 Jahren auf. Das längste mittlere tumorspezifische Gesamtüberleben hatte die Patientengruppe, die keine EK während des OP-Aufenthalts benötigte. Hier lag das Gesamtüberleben bei 12,3 Jahren.

Die kleinste tumorspezifische Gesamtüberlebensrate hatte die Patientengruppe mit zwei benötigten Erythrozytenkonzentraten. Sie lag sowohl nach fünf Jahren als auch nach zehn Jahren bei 55%. Patienten mit mehr als zwei benötigten EK wiesen eine Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 77% auf. Auch nach zehn Jahren lag diese noch immer bei 77%. Die größte tumorspezifische Gesamtüberlebensrate hatte die

Gruppe, die keine EK benötigte. Nach fünf Jahren lag diese bei 86% und nach zehn Jahren bei 72%.

Im Log-Rank-Test konnte im Vergleich der Variablen eine Signifikanz festgestellt werden. Insbesondere im Vergleich der Gruppen „keine EK“ und „zwei EK“ zeigte sich eine statistische Signifikanz mit ein p-Wert von $p < 0,001$. Im Vergleich der Gruppen „zwei EK“ und „>2 EK“ zeigte sich ein p-Wert von 0,051.

	MÜZ			Überlebensrate			
	Jahre	SE	95% - CI	5 J. (%)	SE	10 J. (%)	SE
0 EK	12,283	0,717	10,878 – 13,687	86	0,037	72	0,075
2 EK	7,667	0,968	5,770 – 9,565	55	0,085	55	0,085
>2 EK	10,111	0,827	8,490 – 11,733	77	0,076	77	0,076

Tabelle 54: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Transfusionsbedarf

	0 EK	2 EK	>2 EK
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
0 EK		0,000	0,567
2 EK	0,000		0,051
>2 EK	0,567	0,051	

Tabelle 55: Signifikanzwerte für das tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Transfusionsbedarf. Leere Spalten sind in dem jeweiligen Vergleich die Referenzgruppe

Cox Regression

Rezidivfreies Überleben: Die insgesamt 214 Fälle teilten sich wie folgt in die Gruppen auf: keine EK $n=132$ (62%), 2 EK $n=41$ (19%), >2 EK $n=41$ (19%). Zehn Fälle wurden vor dem ersten echten Ereignis zensiert, sodass sich die Gesamtzahl der Fälle auf 204 reduzierte. Hier lagen insgesamt 54 (26 %) echte Rezidive vor. Als Referenzkategorie wurde die Gruppe der Patienten ohne EK genutzt. Im Vergleich zu dieser Gruppe hatten Patienten, die zwei Erythrozytenkonzentrate erhielten, ein um 39% höheres Risiko, ein Rezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums zu erleiden. Bei Patienten mit mehr als zwei benötigten EK lag das Risiko um 56% höher. Eine Signifikanz konnte nicht festgestellt werden.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: 0 EK			
2 EK	1,393	0,713 – 2,722	0,332
>2 EK	1,555	0,796 – 3,039	0,196

Tabelle 56: Vergleich der Rezidivrisikorate von Patienten mit unterschiedlichem Transfusionsbedarfs. Patienten mit 0 EK als Referenzgruppe

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Insgesamt standen 200 Fälle zur Verfügung. 120 (60%) Fälle in der Gruppe „keine EK“, 39 (19%) in der Gruppe „2 EK“ und 41 (21%) Fälle in der Gruppe „>2 EK“. Zwölf Fälle wurden vor dem ersten Ereignis zensiert und daher letztendlich in der Analyse nicht verwendet. Auch hier wurde die Gruppe der Patienten ohne benötigte EK als Referenz genommen. Die Gruppe der Patienten, die zwei Erythrozytenkonzentrate bekam, hatte in dem Beobachtungszeitraum ein 3,2-fach höheres Risiko an dem Tumor zu versterben. Dieses Ergebnis zeigte sich mit $p=0,001$ signifikant. Die Patienten mit mehr als zwei benötigten EK hatten in dem Zeitraum ein 1,3-fach höheres Risiko. Dieses Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,523$).

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: 0 EK			
2 EK	3,189	1,623 – 6,265	0,001
>2 EK	1,330	0,554 – 3,188	0,523

Tabelle 57: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit unterschiedlichem Transfusionsbedarfs. Patienten mit 0 EK als Referenzgruppe

3.8 Chemotherapie

Als nächstes wurde die Variable „adjuvante Chemotherapie“ als möglicher Prognosefaktor untersucht. Dazu wurde die Patientenpopulation danach aufgeteilt, ob sie eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten oder nicht.

Kaplan-Meier-Schätzer

Rezidivfreies Überleben: Bei der Berechnung der rezidivfreien Überlebenszeit standen 214 Fälle zur Verfügung. 56 (26%) Patienten von ihnen bekamen eine adjuvante Chemotherapie. Aus diesem Teil der Gruppe erlitten 20 (36%) Patienten ein Rezidiv. Die restlichen 158 (74%) Patienten bekamen keine Chemotherapie. Von ihnen hatten 34 (21%) Patienten während des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv.

	Gesamt		Fälle mit Rezidiv		Fälle ohne Rezidiv (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
Ja	56	26	20	36	36	64
Nein	158	74	34	21	124	79
Gesamt	214	100	54	25	160	75

Tabelle 58: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit oder ohne Chemotherapie

In der Patientengruppe mit adjuvanter Chemotherapie lag die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit bei 5,1 Jahren. Patienten ohne adjuvante Chemotherapie hatten dagegen eine mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von 6,4 Jahren.

Die vierjährige rezidivfreie Überlebensrate in der Gruppe der Patienten, die keine Chemotherapie benötigten, lag bei 76%. Nach acht Jahren lag diese bei 68%. Dagegen waren 52% der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie sowohl nach vier Jahren als auch nach acht Jahren rezidivfrei. Das Ergebnis der Untersuchung zeigte sich mit einem p-Wert von $p=0,014$ als statistisch signifikant.

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	4 J. (%)	SE	8 J. (%)	SE	
Ja	5,084	0,561	3,985 – 6,183	52	0,084	-	-	0,014
Nein	6,447	0,279	5,901 – 6,994	76	0,037	68	0,058	

Tabelle 59: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensrate nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit oder ohne Chemotherapie

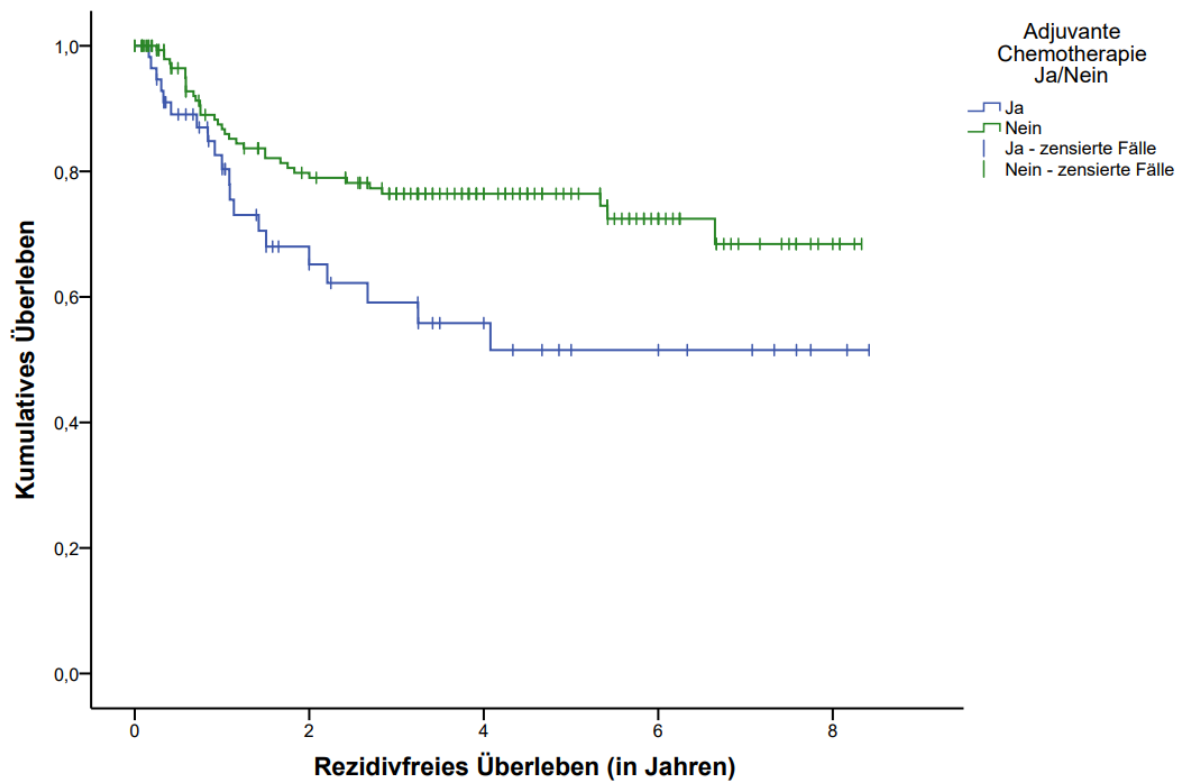


Abbildung 10: Überlebenskurve für das rezidivfreie Überleben für Patienten mit oder ohne Chemotherapie (n=214)

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Aus insgesamt 200 Fällen bekamen 48 (24%) Patienten eine adjuvante Chemotherapie und 152 (76%) keine Chemotherapie. Aus der Gruppe der Patienten mit Chemotherapie verstarben 18 (37,5%) Patienten am Harnblasenkarzinom. Dagegen verstarben 23 (15%) Patienten ohne adjuvante Chemotherapie am Tumor.

	Gesamt		Verstorben am Tumor		Andere Todesursache (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
Chemo - Ja	48	24	18	37	30	63
Chemo - Nein	152	76	23	15	129	85
Gesamt	200	100	41	20	159	80

Tabelle 60: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und erhaltener Chemotherapie

Während Patienten ohne Chemotherapie ein mittleres tumorspezifisches Gesamtüberleben von 12,7 Jahren aufwiesen, hatten Patienten mit adjuvanter Chemotherapie ein mittleres Gesamtüberleben von 7,8 Jahren.

Die tumorspezifische Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate in der Gruppe der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie betrug 56% und nach zehn Jahren 48%. Patienten ohne Chemotherapie wiesen eine Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 84% und eine Zehn-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 78% auf. Die Ergebnisse zeigten sich im Log-Rank-Test mit einem p-Wert von $p < 0,001$ hochsignifikant.

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	5 J. (%)	SE	10 J. (%)	SE	
Chemo - Ja	7,736	0,943	5,888 – 9,584	56	0,085	48	0,103	0,000
Chemo - Nein	12,693	0,531	11,651 – 13,734	84	0,032	78	0,047	

Tabelle 61: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit oder ohne Chemotherapie

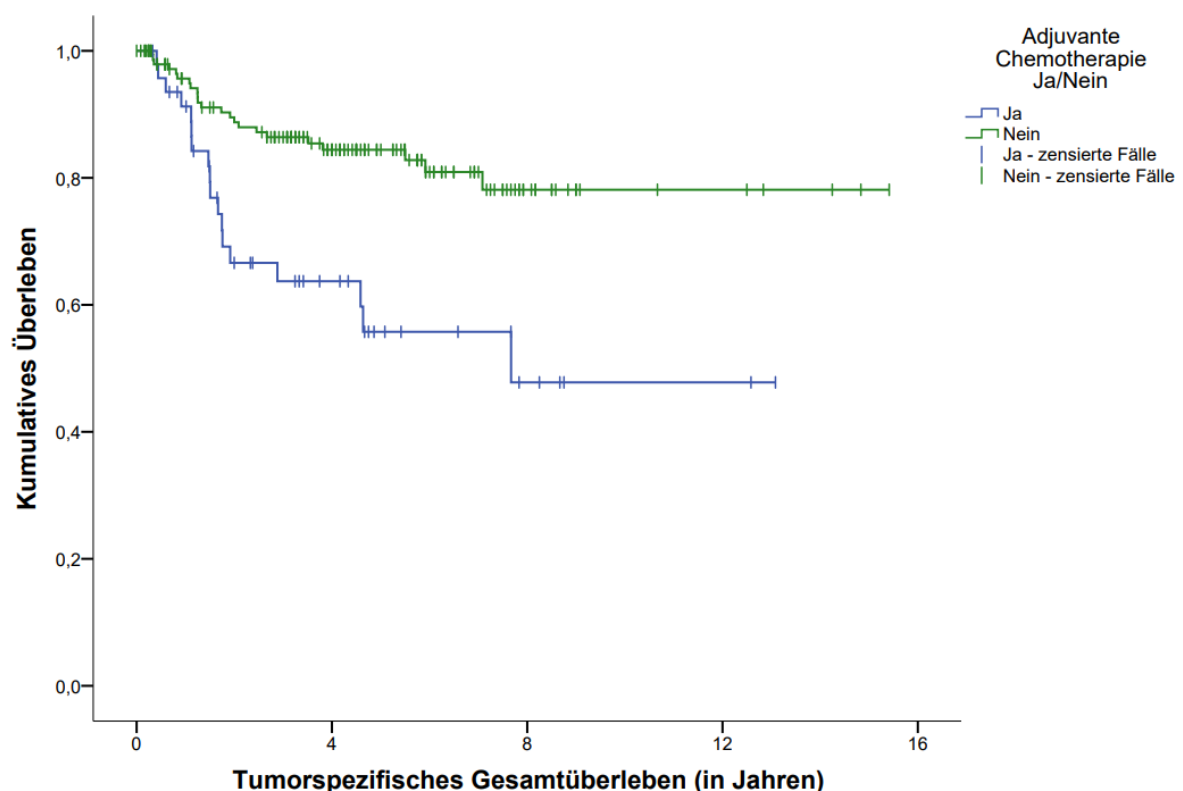


Abbildung 11: Überlebenskurven für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit oder ohne Chemotherapie (n=200)

Cox-Regression

Rezidivfreies Überleben: Insgesamt standen 214 Fälle zur Verfügung. 56 (26%) Patienten hatten eine adjuvante Chemotherapie bekommen, 158 (74%) Patienten brauchten keine Chemotherapie. Zehn Fälle mussten aus der Analyse gestrichen werden, da diese zensiert wurden und vor dem ersten echten Ereignis auftraten. Von den 204 verbliebenen Fällen hatten 54 (26,4%) Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv. Als Referenzgruppe diente die Gruppe der Patienten ohne adjuvante Chemotherapie. Die Cox Regression zeigte, dass Patienten mit adjuvanter Chemotherapie ein 98% höheres Risiko hatten ein Rezidiv zu erleiden als Patienten, die keine Chemotherapie benötigten. Das Ergebnis zeigte sich mit $p=0,016$ statistisch signifikant.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz:			
Chemo - Nein			
Chemo - Ja	1,983	1,139 – 3,454	0,016

Tabelle 62: Vergleich der Rezidivrisikorate von Patienten mit oder ohne Chemotherapie. Patienten ohne Chemotherapie als Referenzgruppe.

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Von insgesamt 200 Patienten bekamen 48 (24%) eine adjuvante Chemotherapie, während 152 (76%) keine benötigten. Zwölf Fälle mussten, aufgrund von Zensierung und dem Auftreten vor dem ersten Ereignis, vor der Analyse gestrichen werden. Die Analyse wurde letztendlich mit 188 Fällen durchgeführt. 41 (22%) Patienten aus diesem Kollektiv wiesen den Tumor als Todesursache auf. Als Referenzgruppe für die Cox Regression diente wieder die Gruppe der Patienten ohne adjuvante Chemotherapie. Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie benötigten, hatten im Vergleich ein 2,9-fach erhöhtes Risiko innerhalb des Beobachtungszeitraums an dem Harnblasenkarzinom zu versterben. Das Ergebnis der Cox Regression zeigte sich mit $p=0,001$ als statistisch signifikant.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz:			
Chemo - Nein			
Chemo - Ja	2,889	1,555 – 5,467	0,001

Tabelle 63: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit oder ohne Chemotherapie. Patienten ohne Chemotherapie als Referenzgruppe

3.9 Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen

Als nächster Faktor sollte die Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen untersucht werden. Im Mittel wurden 5,2 Zyklen (Median=4 Zyklen) gegeben, bei maximal 21 Zyklen. Um die Untersuchung durchzuführen, wurde das Patientenkollektiv in Gruppen unterteilt: keine Zyklen, 1-4 Zyklen, >4 Zyklen.

Kaplan-Meier-Schätzer

Rezidivfreies Überleben: Von Insgesamt 213 Patienten benötigten 158 (74%) keine Chemotherapie, 29 (14%) Patienten erhielten zwischen einem Zyklus und vier Zyklen und weitere 26 (12%) Patienten erhielten mehr als vier Chemotherapiezyklen. Aus der Gruppe ohne Chemotherapie hatten 34 (21%) Patienten ein Rezidiv. Acht (28%) Patienten, die ein bis vier Zyklen bekamen und zwölf (44%) Patienten aus der Gruppe mit mehr als vier Zyklen, erlitten während des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv.

	Gesamt		Fälle mit Rezidiv		Fälle ohne Rezidiv (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
0 Zyklen	158	74	34	21	124	79
1-4 Zyklen	29	14	8	28	21	73
>4 Zyklen	26	12	12	46	14	54
Gesamt	213	100	54	25	159	75

Tabelle 64: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs je nach Anzahl der Chemotherapiezyklen

Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit in der Gruppe der Patienten ohne Chemotherapie lag bei 6,4 Jahren. Patienten mit ein bis vier Zyklen wiesen eine mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von 5,7 Jahren auf, während sie bei Patienten mit mehr als vier Zyklen bei vier Jahren lag. Für die letzte Gruppe konnte zusätzlich eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit von 3,2 Jahren bestimmt werden.

Die rezidivfreie Vier-Jahres-Überlebensrate für Patienten ohne Chemotherapie lag nach vier Jahren bei 76% und nach acht Jahren bei 69%. Für Patienten mit ein bis vier Zyklen lag sowohl die Vier-Jahres-, als auch die Acht-Jahres-Überlebensrate bei 65%.

Patienten mit mehr als vier Chemotherapiezyklen hatten eine rezidivfreie Vier-Jahres-Überlebensrate von 43% und eine Acht-Jahres-Überlebensrate von 33%.

Im Log-Rank-Test zeigte sich eine Signifikanz im Vergleich der Werte der Gruppe, die keine Chemotherapie erhielt, mit der Gruppe die mehr als vier Zyklen erhielt ($p=0,002$). Alle anderen Vergleiche zeigten sich nicht signifikant.

	MÜZ			Überlebensrate			
	Jahre	SE	95% - CI	4 J. (%)	SE	8 J. (%)	SE
0 Zyklen	6,447	0,279	5,901 – 6,994	76	0,370	69	0,058
1-4 Zyklen	5,719	0,712	4,323 – 7,114	65	0,102	65	0,102
>4 Zyklen	4,006	0,814	2,410 – 5,602	43	0,125	33	0,133

Tabelle 65: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben für Patienten mit unterschiedlicher Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen

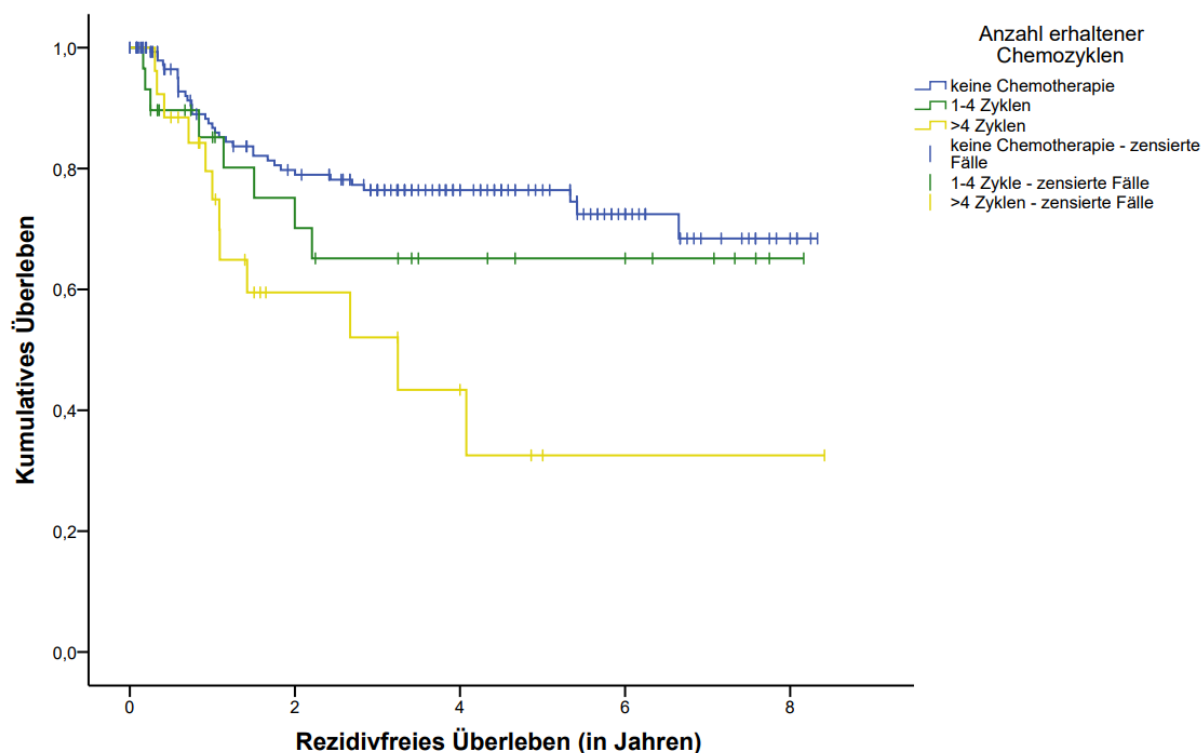


Abbildung 12: Überlebenskurven für das rezidivfreie Überleben für Patienten mit unterschiedlicher Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen ($n=213$)

	0 Zyklen	1-4 Zyklen	>4 Zyklen
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
0 Zyklen		0,347	0,002
1-4 Zyklen	0,347		0,155
>4 Zyklen	0,002	0,155	

Tabelle 66: Vergleich der Signifikanzwerte für das rezidivfreie Überleben der Patienten mit unterschiedlicher Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen. Leere Spalten sind in dem jeweiligen Vergleich die Referenzgruppe

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Von insgesamt 198 Fällen hatten 152 (77%) Fälle keine Chemotherapie, 26 (13%) Patienten erhielten ein bis vier Zyklen und 20 (10%) Patienten mehr als vier Zyklen. Elf (55%) Patienten aus der Gruppe mit mehr als vier Zyklen verstarben am Tumor. Dagegen verstarben sieben (27%) Patienten aus der Gruppe mit ein bis vier Zyklen am Tumor und 23 (15%) Patienten aus der Gruppe ohne Chemotherapie.

	Gesamt		Verstorben am Tumor		Andere Todesursache (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
0 Zyklen	152	77	23	15	129	85
1-4 Zyklen	26	13	7	27	19	73
>4 Zyklen	20	10	11	55	9	45
Gesamt	198	100	41	21	157	79

Tabelle 67: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen

Die längste mittlere tumorspezifische Gesamtüberlebenszeit hatte die Gruppe ohne Chemotherapie mit 12,7 Jahren. Die zweitlängste mittlere tumorspezifische Gesamtüberlebenszeit wies die Gruppe mit ein bis vier Chemotherapiezyklen auf. Diese lag bei 9,2 Jahren. Patienten mit mehr als vier benötigten Zyklen wiesen die kürzeste mittlere Gesamtüberlebenszeit von 4,4 Jahren auf. In dieser Gruppe konnte zusätzlich die mediane Gesamtüberlebenszeit von 2,9 Jahren (SE=1,7; CI=0 – 6,3) bestimmt werden.

Die tumorspezifische Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate der Patienten ohne Chemotherapie lag bei 84% und die Zehn-Jahres-Überlebensrate bei 78%. Für die Patienten, die ein bis vier Zyklen benötigten, konnte eine tumorspezifische Fünf-

Jahres-Überlebensrate von 74% und eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 61% bestimmt werden. Patienten mit mehr als vier benötigten Chemotherapiezyklen wiesen eine tumorspezifische Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 32% auf. Eine Zehn-Jahres-Überlebensrate konnte für diese Gruppe nicht bestimmt werden.

Im anschließend durchgeführten Log-Rank-Test zeigten sich die Vergleichsergebnisse zwischen der ersten und der dritten Gruppe als signifikant ($p < 0,001$). Im Vergleich der zweiten und der dritten Gruppe konnte eine Tendenz festgestellt werden ($p = 0,074$).

	MÜZ			Überlebensrate			
	Jahre	SE	95% - CI	5 J. (%)	SE	10 J. (%)	SE
0 Zyklen	12,693	0,531	11,651 – 13,734	84	0,032	78	0,047
1-4 Zyklen	9,239	1,201	6,886 – 11,592	74	0,094	61	0,136
>4 Zyklen	4,364	0,793	2,809 – 5,918	32	0,123	-	-

Tabelle 68: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Anzahl der erhaltenen Chemotherapiezyklen

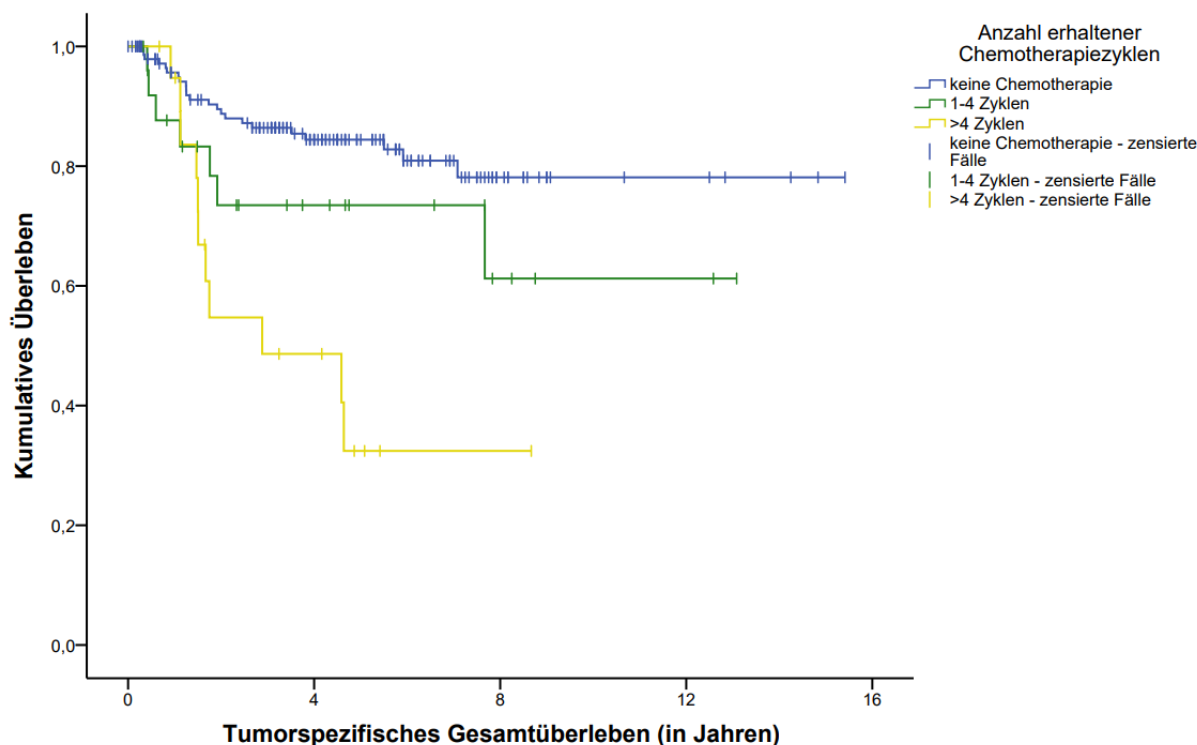


Abbildung 13: Überlebenskurven für das tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Anzahl der erhaltenen Chemotherapiezyklen ($n=198$)

	0 Zyklen	1-4 Zyklen	>4 Zyklen
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
0 Zyklen		0,125	0,000
1-4 Zyklen	0,125		0,074
>4 Zyklen	0,000	0,074	

Tabelle 69: Vergleich der Signifikanzwerte für das tumorspezifische Gesamtüberleben im Vergleich der erhaltenen Chemotherapiezyklen. Leere Spalten sind in dem jeweiligen Vergleich die Referenzgruppe

Cox Regression

Rezidivfreies Überleben: Von insgesamt 213 Patienten wurden 158 (74%) Patienten der Gruppe ohne Chemotherapie, 29 (14%) der Gruppe mit ein bis vier Zyklen und 26 (12%) Patienten der Gruppe mit mehr als vier Zyklen zugeteilt. Zehn Fälle mussten, aufgrund von Zensierung und dem Auftreten vor dem ersten echten Ereignis, vor der eigentlichen Analyse gestrichen werden. Von den verbliebenen 203 Fällen wiesen 54 (27%) Patienten ein Rezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums auf. Bei der Analyse diente die Gruppe der Patienten ohne Chemotherapie als Referenzgruppe. Beim Vergleich mit dieser zeigten Patienten mit ein bis vier Zyklen ein 45% höheres Risiko ein Rezidiv zu erleiden ($p=0,342$). Patienten mit mehr als vier Chemotherapiezyklen hatten dagegen ein 2,7-fach höheres Risiko innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv zu erleiden. Dieses Ergebnis zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,003$).

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: 0 Zyklen			
1-4 Zyklen	1,453	0,672 – 3,142	0,342
>4 Zyklen	2,770	1,424 – 5,389	0,003

Tabelle 70: Vergleich der Rezidivrisikorate von Patienten mit unterschiedlicher Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen. Patienten mit 0 Chemotherapiezyklen als Referenzgruppe

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Von insgesamt 198 Fällen gehörten 152 (77%) zur Gruppe ohne Chemotherapie, 26 (13%) zur Gruppe mit ein bis vier Zyklen und 20 (10%) zur Gruppe mit mehr als vier Zyklen. Es mussten wieder zwölf Fälle vor der eigentlichen Analyse gestrichen werden, da sie zensiert wurden und vor dem ersten echten Ereignis auftraten. Von den verbliebenden 186 Fällen, wiesen 41 (22%)

Patienten das Harnblasenkarzinom als Todesursache auf. Als Referenzgruppe für die Cox Regression diente die Gruppe der Patienten ohne Chemotherapie. Im Vergleich zeigten Patienten mit mehr als vier benötigten Chemotherapiezyklen ein 4,7-fach erhöhtes Risiko innerhalb des Beobachtungszeitraums an dem Harnblasenkarzinom zu sterben. Dieses Ergebnis zeigte sich mit einem p-Wert von $p < 0,001$ statistisch signifikant. Patienten mit ein bis vier Chemotherapiezyklen hatten dagegen im Vergleich zur Referenzgruppe ein um 95% höheres Risiko an dem Tumor zu sterben. Statistisch signifikant war dieses Ergebnis nicht ($p = 0,122$).

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: 0 Zyklen			
1-4 Zyklen	1,953	0,836 – 4,561	0,122
>4 Zyklen	4,672	2,257 – 9,672	0,000

Tabelle 71: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit unterschiedlicher Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen. Patienten mit 0 Chemotherapiezyklen als Referenzgruppe

3.10 Second-Line-Chemotherapie

Bei der Analyse dieser Variablen wurden nur Patienten evaluiert, die eine adjuvante Chemotherapie und eine Second-Line-Chemotherapie erhielten.

Kaplan-Meier-Schätzer

Rezidivfreies Überleben: Es wurde mit insgesamt 55 Fällen gerechnet. 13 (24%) Patienten erhielten zusätzlich zur First-Line-Chemotherapie eine Second-Line-Chemotherapie. Bei sieben (54%) Patienten aus dieser Gruppe trat im Verlauf ein Rezidiv auf. 13 (31%) Patienten der restlichen 42 (76%) Patienten, die keine Second-Line-Chemotherapie erhielten, erlitten während des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv.

	Gesamt		Fälle mit Rezidiv		Fälle ohne Rezidiv (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
Ja	13	24	7	54	6	46
Nein	42	76	13	31	29	69
Gesamt	55	100	20	36	35	64

Tabelle 72: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit oder ohne Second-Line-Chemotherapie

Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit für Patienten mit Second-Line-Chemotherapie lag bei vier Jahren. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit betrug 1,1 Jahre (SE=0,1; CI=0,9 – 1,4). Im Vergleich dazu hatten Patienten ohne Second-Line-Chemotherapie eine mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von 5,3 Jahren.

Für Patienten mit Second-Line-Chemotherapie konnte eine rezidivfreie Vier-Jahres- und Acht-Jahres-Überlebensrate von 43% bestimmt werden.

Patienten, die keine Second-Line-Chemotherapie erhalten mussten, wiesen eine rezidivfreie Vier-Jahres- und Acht-Jahres-Überlebensrate von 54% auf. Im Log-Rank-Test zeigte sich keine statistische Signifikanz der Ergebnisse ($p=0,113$).

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	4 J. (%)	SE	8 J. (%)	SE	
Ja	4,014	1,099	1,860 – 6,167	43	0,143	43	0,143	0,113
Nein	5,281	0,616	4,074 – 6,489	54	0,101	54	0,101	

Tabelle 73: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit oder ohne Second-Line-Chemotherapie

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Zur Berechnung des tumorspezifischen Gesamtüberlebens standen 46 Fälle zur Verfügung. Zehn (22%) Patienten erhielten eine Second-Line-Chemotherapie, von denen sechs (60%) Patienten am Tumor verstorben sind. Von den restlichen 36 (78%) Patienten ohne Second-Line-Chemotherapie verstarben 18 (39%) Patienten am Harnblasenkarzinom.

	Gesamt		Verstorben am Tumor		Andere Todesursache (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
Ja	10	22	6	60	4	40
Nein	36	78	12	33	24	67
Gesamt	46	100	18	39	28	61

Tabelle 74: Absolute und prozentuale Aufteilung der Todesursache mit oder ohne Second-Line-Chemotherapie

Im Vergleich der beiden Patientengruppen zeigte sich bezüglich der mittleren tumorspezifischen Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit Second-Line-Chemotherapie ein Wert von 4,5 Jahren. Dagegen wiesen Patienten ohne Second-Line-Chemotherapie einen Wert von 8,2 Jahren auf. Die mediane tumorspezifische

Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit Second-Line-Chemotherapie lag bei 2,9 Jahren (SE=1,9; CI=0 – 6,7).

Für die tumorspezifische Gesamtüberlebensrate konnten in der Patientengruppe mit Second-Line-Chemotherapie lediglich eine Vier-Jahres- und eine Acht-Jahres-Gesamtüberlebensrate bestimmt werden. Diese lag bei 34%. Für Patienten ohne Second-Line-Chemotherapie lag die tumorspezifische Gesamtüberlebensrate nach vier Jahren bei 62% und nach acht Jahren bei 52%. Im Log-rank-Test zeigten sich die Ergebnisse mit $p=0,382$ als nicht signifikant.

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	4 J. (%)	SE	8 J. (%)	SE	
Ja	4,498	1,050	2,439 – 6,557	34	0,159	34	0,159	0,382
Nein	8,173	1,100	6,016 – 10,329	62	0,095	52	0,123	

Tabelle 75: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit oder ohne Second-Line-Chemotherapie

Cox-Regression

Rezidivfreies Überleben: Es wurde mit insgesamt 55 Fällen gerechnet. 13 (24%) Patienten bekamen eine Second-Line-Chemotherapie und 42 (76%) Patienten lediglich die First-Line-Chemotherapie. Bei den 55 Fällen lagen 20 (36%) echte Ereignisse vor. Als Referenzgruppe bei der Berechnung nach Cox diente die Gruppe der Patienten ohne eine Second-Line-Chemotherapie. Im Vergleich zu dieser Gruppe hatten Patienten mit Second-Line-Chemotherapie ein um 110% erhöhtes Risiko innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv zu erleiden. Das Ergebnis zeigte sich statistisch nicht signifikant ($p=0,120$).

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: Nein			
Ja	2,080	0,825 – 5,242	0,120

Tabelle 76: Vergleich der Rezidivrisikorate von Patienten mit oder ohne Second-Line-Chemotherapie. Patienten ohne Second-Line-Chemotherapie als Referenzgruppe

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Von insgesamt 46 Patienten bekamen 36 (78%) Patienten eine First-Line-Chemotherapie und zehn (22%) Patienten zusätzlich eine Second-Line-Chemotherapie. Ein Fall lag zensiert vor dem ersten echten Ereignis

vor und musste deshalb aus der Analyse gestrichen werden. Von den restlichen 45 Fällen verstarben 18 (40%) Patienten am Tumor. Als Referenzgruppe dienten wieder die Patienten, die lediglich eine First-Line-Chemotherapie erhalten haben. Im Vergleich zeigten Patienten mit zusätzlicher Second-Line-Chemotherapie ein 55% höheres Risiko an dem Harnblasenkarzinom zu versterben. Das Ergebnis war mit $p=0,385$ statistisch nicht signifikant.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: Nein			
Ja	1,547	0,578 – 4,139	0,385

Tabelle 77: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit oder ohne Second-Line-Chemotherapie. Patienten ohne Second-Line-Chemotherapie als Referenzgruppe

3.11 Organüberschreitendes Tumorwachstum mit positivem oder negativem Nodalstatus

Der Einfluss der Chemotherapie auf die Überlebenszeiten ist insbesondere bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum (pT3 und pT4) interessant. Zur weiteren Differenzierung wurde die Gruppe in Patienten mit positivem und negativem Nodalstatus unterteilt und anschließend analysiert.

Aufgrund der schlechten Datenlage standen insgesamt nur wenig Fälle vollständig für die Berechnungen zur Verfügung.

3.11.1 positiver Nodalstatus

Kaplan-Meier-Schätzer

Rezidivfreies Überleben: Insgesamt wiesen 35 Patienten ein organüberschreitendes Tumorwachstum mit gleichzeitig bestehendem regionalem Befall der Lymphknoten auf. Hiervon erhielten 26 Patienten (74%) eine Chemotherapie und 9 Patienten (26%) keine Chemotherapie. Bei 14 Patienten (40%) aus beiden Gruppen kam es im Beobachtungszeitraum nachweislich zu einem Rezidiv.

	Gesamt		Fälle mit Rezidiv		Fälle ohne Rezidiv (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
Chemo? - ja	26	74	11	79	15	71
Chemo? - nein	9	26	3	21	6	29
Gesamt	35	100	14	100	21	100

Tabelle 78: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus. Unterscheidung in Patientengruppen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie (Chemo)

In der Patientengruppe, welche eine adjuvante Chemotherapie erhielten, lag die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit bei 4,1 Jahren. Im Vergleich wiesen die Patienten ohne adjuvante Chemotherapie eine mittlere rezidivfreie Zeit von 0,8 Jahren auf. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit lag bei erhaltener adjuvanter Chemotherapie bei 2,7 Jahren (SE=0,8) und ohne adjuvante Chemotherapie bei 1,1 Jahren (SE=0,0).

In der Gruppe der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie waren nach vier Jahren noch 41% rezidivfrei. Nach acht Jahren konnte kein weiteres Rezidiv festgestellt werden. In der Gruppe der Patienten ohne adjuvante Chemotherapie lag die rezidivfreie Überlebensrate sowohl nach vier Jahren als auch nach acht Jahren bei 0%.

Die Ergebnisse waren mit einem p-Wert von 0,027 statistisch signifikant.

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	4 J. (%)	SE	8 J. (%)	SE	
Chemo? - Ja	4,056	0,757	2,573 – 5,539	41	0,125	-	-	0,027
Chemo? - Nein	0,736	0,234	0,279 – 1,194	0	0	-	-	

Tabelle 79: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus für das rezidivfreie Überleben. Unterscheidung in Patientengruppen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie

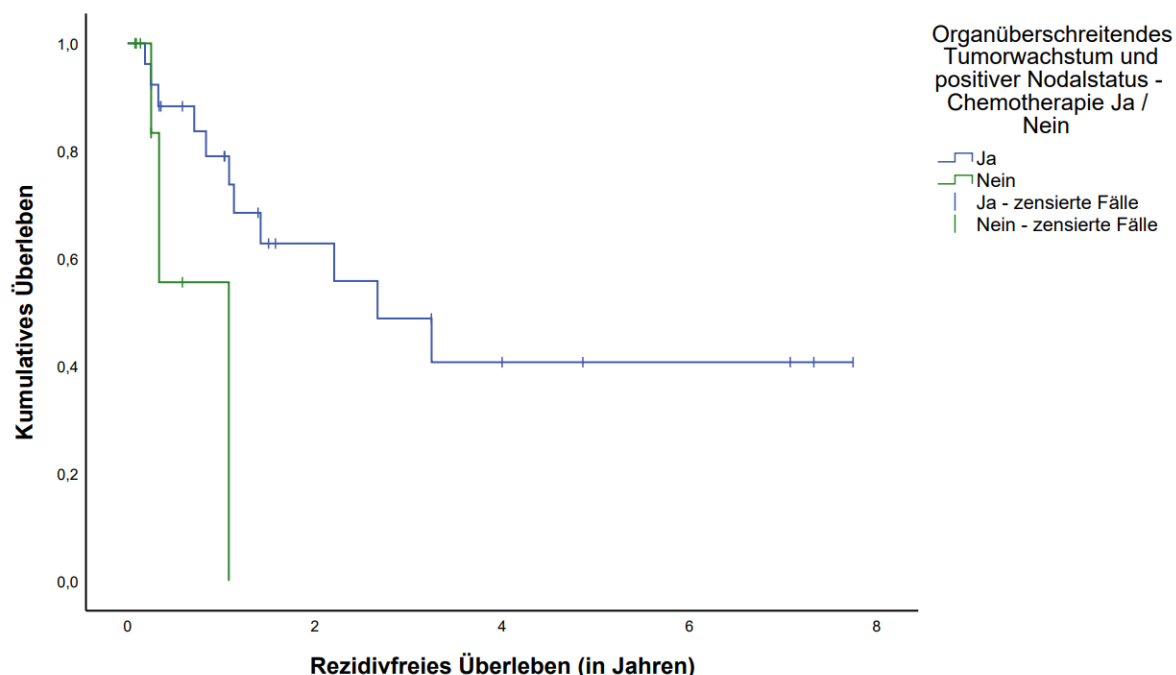


Abbildung 14: Überlebenskurven für das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus. Unterscheidung in Patientengruppen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie (n=35)

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Zur Berechnung des tumorspezifischen Gesamtüberlebens standen 29 Fälle zur Verfügung. 20 Patienten (69%) erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Insgesamt verstarben in dieser Gruppe 12 (41%) Patienten am Tumor.

	Gesamt		Verstorben am Tumor		Andere Todesursache (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
Chemo? - ja	20	69	9	75	11	65
Chemo? - nein	9	31	3	25	6	35
Gesamt	29	100	12	100	17	100

Tabelle 80: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus nach Todesursache. Unterscheidung in Patientengruppen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie

Patienten mit adjuvanter Chemotherapie hatten eine mittlere tumorspezifisches Gesamtüberlebenszeit von 6,9 Jahren. Dagegen wiesen die Patienten ohne adjuvante Chemotherapie eine mittlere tumorspezifische Gesamtüberlebenszeit von 2,1 Jahren auf. In der Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie waren nach 4,6 Jahren 50% der Patienten am Tumor verstorben.

Erhielten die Patienten keine adjuvante Chemotherapie lag die mediane Überlebenszeit bei 1,3 Jahren (SE=0,5; CI=0,3 – 2,3).

Die fünfjährige tumorspezifische Gesamtüberlebensrate lag in der Gruppe der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie bei 44% und in der Gruppe der Patienten ohne adjuvante Chemotherapie bei 32%. In beiden Gruppen konnten nach zehn Jahren keine weiteren Werte ermittelt werden.

Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p=0,188$).

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	5 J. (%)	SE	10 J. (%)	SE	
Chemo? - Ja	6,818	1,429	4,017 – 9,619	44	0,129	-	-	0,188
Chemo? - Nein	2,090	0,897	0,332 – 3,849	32	0,250	-	-	

Tabelle 81: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus. Unterscheidung in Patientengruppen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie

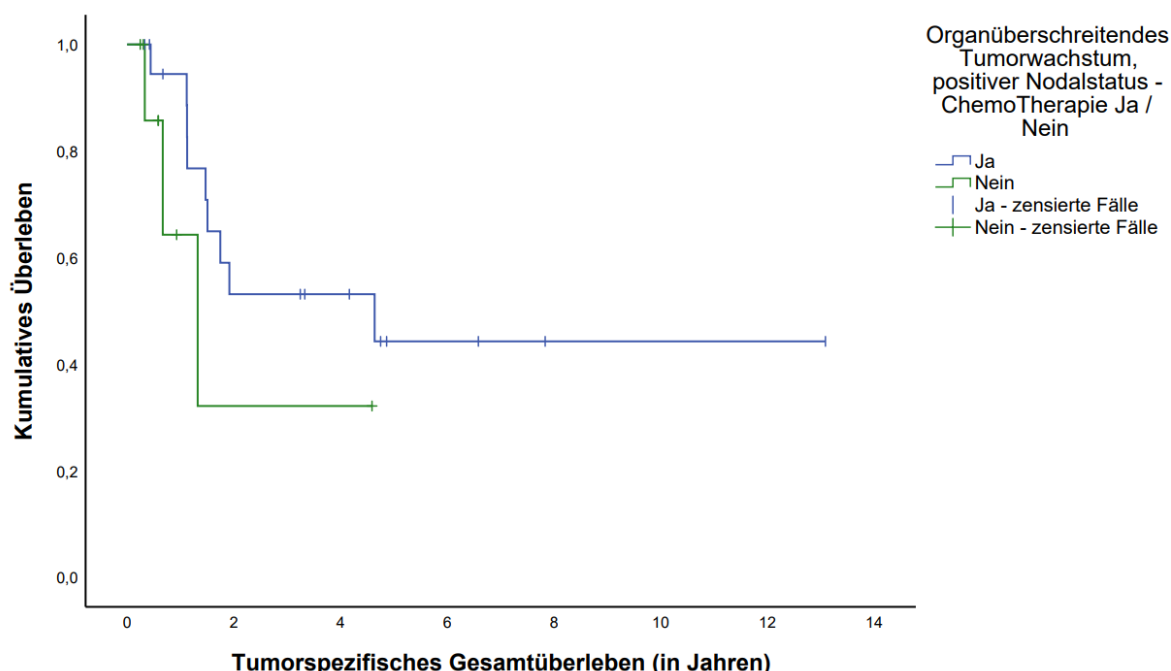


Abbildung 15: Überlebenskurven für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus. Unterscheidung in Patientengruppen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie (n=29)

Cox Regression

Rezidivfreies Überleben: Drei Fälle fielen aufgrund einer Zensierung vor dem ersten echten Ereignis aus der Berechnung, sodass schließlich mit 32 Fällen die Cox Regression durchgeführt wurde. 26 (81%) Patienten erhielten eine Chemotherapie. Bei insgesamt 14 (26%) Patienten kam es zu einem Rezidiv. Als Referenzgruppe diente die Patientengruppe mit adjuvanter Chemotherapie. Es zeigte sich, dass Patienten, welche keine adjuvante Chemotherapie erhielten, ein um 79% geringeres Risiko hatten ein Rezidiv zu erleiden. Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p=0,043$).

In der Diskussion wird das Ergebnis näher erläutert werden, da es dem allgemeinen Wissen widerspricht.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: Chemo? - Ja			
Chemo? - Nein	0,213	0,048 – 0,949	0,043

Tabelle 82: Vergleich der Rezidivrisikoren von Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus. Patienten mit Chemotherapie als Referenzgruppe

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Nachdem drei Fälle aufgrund der Zensierung vor dem ersten echten Ereignis gestrichen werden mussten, erfolgte die Cox Regression mit insgesamt 26 Fällen. 20 (77%) Patienten erhielten eine Chemotherapie. 12 (46%) Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraums am Tumor. Als Referenzkategorie zur Durchführung der Cox Regression diente die Gruppe der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie. Es zeigte sich, dass Patienten ohne adjuvante Chemotherapie ein um 59% niedrigeres Risiko hatten am Tumor zu versterben. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p=0,210$).

Auch dieses Ergebnis wird in der Diskussion näher erläutert, da es dem allgemeinen Wissen widerspricht.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: Chemo - Ja			
Chemo - Nein	0,410	0,105 – 1,606	0,201

Tabelle 83: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus. Patienten mit Chemotherapie als Referenzgruppe

3.11.2 negativer Nodalstatus

Im Folgenden wurde der Einfluss der Chemotherapie auf das rezidivfreie Überleben und das tumorspezifische Gesamtüberleben untersucht. Es wurden Patienten eingeschlossen, welche ein organüberschreitendes Tumorstadium (pT3 und pT4) jedoch keinen regionalen Lymphknotenbefall aufwiesen.

Kaplan-Meier-Schätzer

Rezidivfreies Überleben: Zur Berechnung des rezidivfreien Überlebens standen 63 Fälle zur Verfügung. Hiervon erhielten 19 Patienten (30%) eine Chemotherapie. Insgesamt konnten 18 Rezidive festgestellt werden.

	Gesamt		Fälle mit Rezidiv		Fälle ohne Rezidiv (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
Chemo? - ja	19	30	7	37	12	27
Chemo? - nein	44	70	11	61	33	73
Gesamt	63	100	18	100	45	100

Tabelle 84: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorstadium und negativem Nodalstatus. Unterteilung in Patienten mit oder adjuvante Chemotherapie

Patienten, welche eine adjuvante Chemotherapie erhielten, wiesen eine mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von 4,8 Jahren auf. Die Vier-Jahres-Überlebensrate lag in dieser Gruppe bei 58%. Nach acht Jahren konnte keine weitere Veränderung der Überlebensrate festgestellt werden.

Erhielten die Patienten keine adjuvante Chemotherapie, betrug die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit 6 Jahren. Nach vier Jahren lag der Anteil der Patienten ohne Rezidiv bei 68%. Im weiteren Verlauf kam es in der Gruppe zu keinem weiteren Rezidiv, sodass die rezidivfreie Überlebensrate auch nach acht Jahren noch 68% betrug.

Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p=0,468$).

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	4 J. (%)	SE	8 J. (%)	SE	
Chemo? - Ja	4,819	0,810	3,231 – 6,407	58	0,122	-	-	0,468
Chemo? - Nein	5,990	0,587	4,840 – 7,141	68	0,079	-	-	

Tabelle 85: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus. Unterscheidung in Patientengruppen mit und ohne adjuvante Chemotherapie

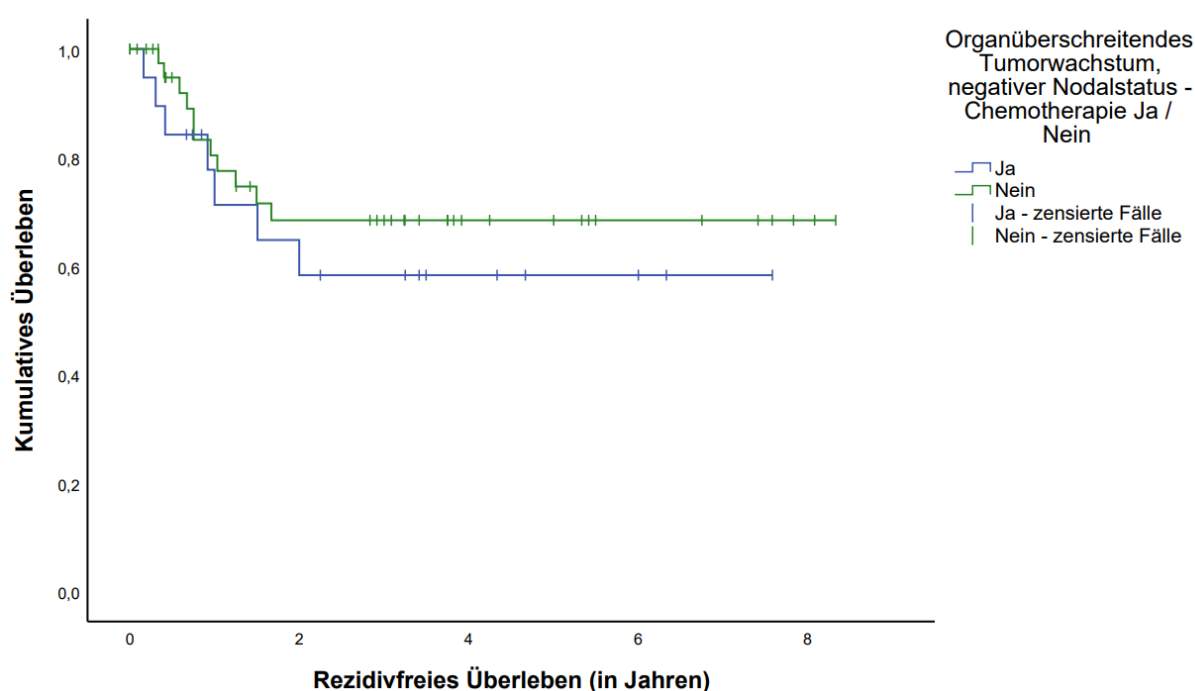


Abbildung 16: Überlebenskurven für das rezidivfreie Überleben der Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus. Unterteilung der Patientengruppe in Patienten mit adjuvanter und ohne adjuvante Chemotherapie (n=63)

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Zur Berechnung des tumorspezifischen Gesamtüberlebens standen 59 Fälle zur Verfügung. 18 Patienten (31%) erhielten eine Chemotherapie. 13 der 59 Patienten (22%) verstarben im Beobachtungszeitraum am Tumor.

	Gesamt		Verstorben am Tumor		Andere Todesursache (zensierte Fälle)	
	n	%	n	%	n	%
Chemo? - ja	18	31	5	38	13	28
Chemo? - nein	41	69	8	62	33	72
Gesamt	59	100	13	100	46	100

Tabelle 86: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus nach Todesursache. Unterteilung der Patientengruppe in Patienten mit und ohne adjuvante Chemotherapie

Im Vergleich hatten Patienten mit adjuvanter Chemotherapie eine mittlere tumorspezifische Gesamtüberlebenszeit von 8,4 Jahren, während diese bei Patienten ohne adjuvante Chemotherapie bei 6,9 Jahren lag. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag in der Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie bei 58%. Dagegen lag die Überlebensrate nach fünf Jahren in der Gruppe ohne adjuvante Chemotherapie bei 80%.

Die Ergebnisse waren insgesamt widersprüchlich und statistisch nicht signifikant ($p=0,531$).

	MÜZ			Überlebensrate				p-Wert
	Jahre	SE	95% - CI	5 J. (%)	SE	10 J. (%)	SE	
Chemo? - Ja	8,371	1,530	5,372 – 11,369	58	0,161	-	-	0,531
Chemo? - Nein	6,869	0,532	5,827 – 7,911	80	0,067	-	-	

Tabelle 87: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus. Unterteilung der Patientengruppe in Patienten mit und ohne adjuvante Chemotherapie

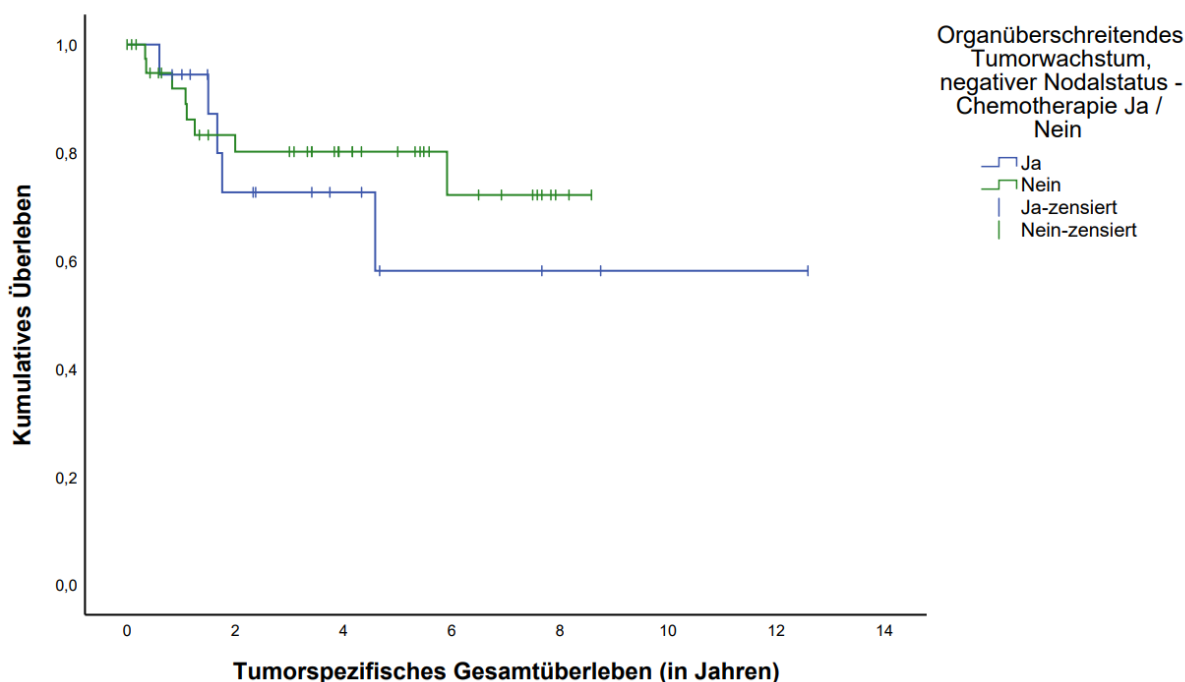


Abbildung 17: Überlebenskurven für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus. Unterteilung der Patientengruppe in Patienten mit adjuvanter Chemotherapie und ohne adjuvante Chemotherapie (n=59)

Cox-Regression

Rezidivfreies Überleben: Die Cox-Regression konnte mit insgesamt 60 Fällen durchgeführt werden. Bei 18 (24%) Patienten kam es zu einem Tumorrezidiv. 19 (32%) Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Als Referenz diente die Patientengruppe mit adjuvanter Chemotherapie. Die Ergebnisse der Cox-Regression zeigten, dass Patienten ohne adjuvante Chemotherapie ein 1,4-fach höheres Risiko hatten ein Rezidiv zu erleiden. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p=0,471$).

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: Chemo? - Ja			
Chemo? - Nein	1,417	0,549 – 3,658	0,471

Tabelle 88: Vergleich der Rezidivrisikorate von Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus. Patienten mit Chemotherapie als Referenzgruppe

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Insgesamt standen 59 Fälle zur Berechnung zur Verfügung. 18 (31%) Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie.

Drei Fälle wurden vor dem ersten echten Ereignis zensiert. Insgesamt starben 13 (17%) Patienten an dem Tumor. Die Cox-Regression zeigte, dass Patienten ohne adjuvante Chemotherapie ein 43% höheres Risiko hatten am Tumor zu versterben. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p=0,533$).

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Referenz: Chemo? - Ja			
Chemo? - Nein	1,428	0,466 – 4,379	0,533

Tabelle 89: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus. Patienten mit Chemotherapie als Referenzgruppe

3.12 Multivariate Analyse

Anschließend wurde mit Hilfe der Cox Regression eine multivariate Analyse durchgeführt. Als Variablen wurden hierfür diejenigen gewählt, die sich in der univariaten Analyse signifikant und damit am interessantesten zeigten.

Rezidivfreies Überleben: Bei der Berechnung konnten insgesamt 193 Fälle berücksichtigt werden. 51 (26%) Patienten zeigten hier ein Rezidiv. Die Ergebnisse der Cox Regression sind in der Tab. 83 dargestellt. Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich die Variable des lokalen Tumorwachstums (organbegrenzt vs. nicht organbegrenzt) weiter signifikant ($p=0,011$). Patienten mit einem organüberschreitenden Tumorwachstum hatten im Vergleich zu Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum ein um 126% ($\text{Exp}(B)=2,264$; $\text{CI}=1,210 - 4,238$) erhöhtes Risiko ein Rezidiv zu erleiden. Außerdem zeigte die Variable des Nodalstatus ein signifikantes Ergebnis ($p=0,025$). Patienten mit Lymphknotenmetastasen hatten im Vergleich zu Patienten ohne Lymphknotenmetastasen ein 2,6-fach ($\text{Exp}(B)=2,644$; $\text{CI}=1,128 - 6,197$) erhöhtes Risiko ein Rezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums zu erleiden.

Eine Tendenz in der Signifikanz ($p=0,057$) konnte im Vergleich der Patienten ohne Erythrozytenkonzentrattransfusion mit Patienten, die mehr als zwei EK benötigten, festgestellt werden. Patienten mit mehr als zwei benötigten EK während des OP-Aufenthalts hatten ein um 96% ($\text{Exp}(B)=1,959$; $\text{CI}=0,980 - 3,915$) erhöhtes Risiko ein Rezidiv zu erleiden.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Tumorstadium (Ref. organbegrenzt)	2,264	1,210 – 4,238	0,011
Nodalstatus (Ref. negativ)	2,644	1,128 – 6,197	0,025
Metastasenstatus (Ref. negativ)	0,933	0,261 – 3,337	0,915
Anzahl der EK (Ref. 0 EK)			
2 EK	1,651	0,826 – 3,303	0,156
>2 EK	1,959	0,980 – 3,915	0,057
Chemotherapie (Ref. nein)	0,699	0,295 – 1,656	0,416

Tabelle 90: Risiko für die Diagnose eines Rezidivs – Multivariate Analyse

Tumorspezifisches Gesamtüberleben: Die multivariate Analyse konnte mit insgesamt 177 Fällen durchgeführt werden. 39 (22%) Patienten wiesen das Harnblasenkarzinom als Todesursache auf. Die Ergebnisse der Analyse sind in der Tab. 84 dargestellt.

Die Hazard Ratio der Patienten mit zwei benötigten EK im Vergleich zu Patienten ohne Transfusion zeigte sich hochsignifikant ($p < 0,001$). Diese Patienten hatten ein 4-fach ($\text{Exp}(B)=3,953$; $\text{CI}=1,885 - 8,290$) erhöhtes Risiko innerhalb des Beobachtungszeitraums an dem Tumor zu versterben. Außerdem zeigte sich das Ergebnis der Variable „Nodalstatus“ signifikant ($p=0,036$). Patienten mit Lymphknotenmetastasen hatten ein um 180% ($\text{Exp}(B)=2,815$; $\text{CI}=1,072 - 7,390$) erhöhtes Risiko an dem Harnblasenkarzinom zu versterben. Eine Tendenz konnte im Ergebnis der Variable „Metastasenstatus“ festgestellt werden ($p=0,054$). Hier zeigten Patienten mit Fernmetastasen ein 2,6-fach ($\text{Exp}(B)=2,644$; $\text{CI}=0,982 - 7,120$) erhöhtes Risiko an dem Tumor zu versterben.

Patienten mit organüberschreitendem Tumorstadium hatten im Vergleich zu Patienten mit organbegrenztem Tumorstadium ein um 90% ($\text{Exp}(B)=1,920$; $\text{CI}=0,922 - 4,400$) höheres Risiko an dem Harnblasenkarzinom zu versterben.

	Hazard Ratio	95% - CI	p-Wert
Tumorwachstum (Ref. organbregrenzt)	1,920	0,922 – 4,000	0,081
Nodalstatus (Ref. negativ)	2,815	1,072 – 7,390	0,036
Metastasenstatus (Ref. negativ)	2,644	0,982 – 7,120	0,054
Anzahl der EK (Ref. 0 EK)			
2 EK	3,953	1,885 – 8,290	0,000
>2 EK	1,387	0,553 – 3,480	0,486
Chemotherapie (Ref. nein)	1,062	0,434 – 2,601	0,895

Tabelle 91: Risiko an dem Tumor zu versterben – Multivariate Analyse

4 Diskussion

4.1 Methodendiskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es mögliche prognostische Faktoren für das Urothelkarzinom der Harnblase nach radikaler Zystektomie in Bezug auf das rezidivfreie Überleben und das tumorspezifische Gesamtüberleben mit und ohne adjuvante Chemotherapie zu identifizieren. Es wurden Daten von Patienten untersucht, die im Zeitraum 2008 bis 2013 ausschließlich in der Universitätsklinik Rostock operiert worden sind und wenn nötig dort auch eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Die Nachsorge der Patienten erfolgte bei niedergelassenen Urologen in Rostock und in der Umgebung. Alle Patienten hatten somit ähnliche und vergleichbare Indikationsstellungen sowie Therapiebedingungen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass der Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeit mit anderen Untersuchungen nicht ganz adäquat möglich war, da bei Rezidiven in dieser Untersuchung auch das Auftreten von Metastasen im Verlauf des Beobachtungszeitraums miteingeschlossen worden sind, was normalerweise als Progression und nicht als Rezidiv der Tumorerkrankung zu Werten wäre.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand von Akten aus dem Archiv der Universitätsklinik Rostock und der niedergelassenen Urologen. Hierbei konnten insbesondere die Nachsorgedaten der einzelnen Patienten nicht immer vollständig erhoben werden. Um diese Lücken auszugleichen, wurden für die Analyse der Kaplan-Meier-Schätzer und die Cox-Regression genutzt.

4.2 Ergebnisdiskussion

Nach dem aktuellen Wissensstand gelten insbesondere das lokale Tumorstadium und der lokale Lymphknotenbefall als Prognosefaktoren für das Urothelkarzinom der Harnblase. Das konnte mit der hier vorliegenden Untersuchung bestätigt werden.

Es erfolgten unter anderem verschiedene Unterteilungen und Vergleiche der unterschiedlichen Tumorstadien. Beim Vergleich der nicht-muskelinvasiven (pTa, pTis, pT1) mit den muskelinvasiven (pT2, pT3, pT4) Tumorstadien zeigte sich, dass Patienten mit einem muskelinvasiven Tumorstadium ein höheres Risiko haben ein Rezidiv zu erleiden. Die rezidivfreie Überlebenszeit (nicht-muskelinvasiv: 7,2 Jahre vs. muskelinvasiv: 5,6 Jahre) und die tumorspezifische Gesamtüberlebenszeit (nicht-

muskelinvasiv: 13 Jahre vs. muskelinvasiv: 10,7 Jahre) waren reduziert. Zur Verbesserung der Überlebenschancen empfiehlt die S3-Leitlinie ab einem muskelinvasivem Tumorwachstum die radikale Zystektomie. Diese Empfehlungen lassen sich mit der vorliegenden Arbeit nur bedingt bekräftigen, da nur Patienten nach einer bereits erfolgten Zystektomie untersucht worden sind und auch Tumorstadien außerhalb der aktuellen Empfehlung miteingeschlossen worden sind.

Hautmann et al. untersuchten 1100 Patienten retrospektiv und konnten zeigen, dass mit steigendem Tumorstadium sowohl das Risiko für ein Rezidiv und als auch das Risiko am Tumor zu versterben stieg (10-Jahres-tumorspezifische Gesamtüberlebensrate: pT0, a, is, 1 pN0: 90,5%; pT2 pN0: 66,8%; pT3 pN0: 59,7%; pT4 pN0: 36,6%) (Hautmann et al. 2012). Insbesondere die Reduktion der Überlebensrate ab einem muskelinvasivem Tumorwachstum fällt hierbei auf, welche insgesamt ähnlich ist zu den Zahlen der Untersuchungen in dieser Arbeit (10-Jahres-Gesamtüberlebensrate: nicht-muskelinvasiv (pTa, pTis, pT1): 79% vs. muskelinvasiv (pT2, pT3, pT4): 68%; $p=0,041$).

Im weiteren Verlauf der Untersuchung erfolgte die Unterteilung in organbegrenztes (pTa, pTis, pT1 und pT2) und organüberschreitendes (pT3 und pT4) Tumorwachstum. Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede in den Überlebenszeiten. Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum hatten im Vergleich eine geringere rezidivfreie Überlebenszeit (organüberschreitend: 5,2 Jahre vs. organbegrenzt: 6,8 Jahre) und auch die tumorspezifische Überlebenszeit (organüberschreitend: 8,7 Jahre vs. organbegrenzt: 13 Jahre) war reduziert. In der Tabelle 92 (S.87) werden die Daten dieser Arbeit mit Daten größerer Untersuchungen gegenübergestellt. Stein et al. hatten in ihrer Untersuchung in Bezug auf das rezidivfreie Überleben ähnliche Ergebnisse. Das rezidivfreie Überlebensrate bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum ist reduzierter (Stein et al. 2001). Die tumorspezifische Gesamtüberlebensrate war für beide Patientengruppen im Vergleich zur eigenen Untersuchung insgesamt jedoch deutlich reduzierter. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die unterschiedliche Stichprobengröße der verschiedenen Untersuchungen.

Gschwend et al. untersuchten nur das tumorspezifische Gesamtüberleben. Hier zeigten sich für die Patientengruppe mit organbegrenztem Tumorwachstum schon ähnlichere Überlebensraten (Gschwend et al. 2002). Verglichen mit dieser Arbeit wiesen Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum dagegen insgesamt eine geringere Überlebensrate auf.

Außerdem ist der Nodalstatus ein wichtiger Prognosefaktor für das Urothelkarzinom der Harnblase. Patienten mit einem positiven Nodalstatus hatten in der vorliegenden Untersuchung einen Überlebensnachteil. Die rezidivfreie Überlebenszeit war reduziert und auch die tumorspezifische Gesamtüberlebenszeit war im Vergleich verkürzt. Der Vergleich der Ergebnisse für den Nodalstatus dieser Arbeit mit größeren internationalen Untersuchungen wird in Tabelle 93 (S.87) dargestellt. Bei den Untersuchungen von Stein et. al und Shariat et al. bestätigt sich die reduzierte rezidivfreie Überlebensrate für Patienten mit positivem Nodalstatus (Stein et al. 2001; Shariat et al. 2006). Jedoch sind die Überlebensraten bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu den hier vorliegenden Zahlen noch geringer. Auch hier könnte die kleinere Studienteilnehmerzahl eine Rolle spielen.

Auch in Bezug auf die tumorspezifische Gesamtüberlebensrate bestätigen sich die Unterschiede zwischen Patienten mit verschiedenem Nodalstatus. Patienten mit einem positivem Nodalstatus weisen eine reduzierte Überlebensrate auf. Dieser Aspekt wurde ebenfalls anderen Studien untersucht (Gschwend et al. 2002; Hautmann et al. 2012; Stein et al. 2001; Shariat et al. 2006). Im Vergleich sind die Überlebensraten der Patienten mit positivem Nodalstatus der in dieser Arbeit untersuchten Patientenpopulation jedoch insgesamt höher als bei den größeren Untersuchungen.

Die Diskrepanzen zwischen den Studien in Bezug auf die höheren Überlebensraten könnten einerseits durch die im Vergleich kleinere Patientenpopulation der hier vorgelegten Untersuchung begründet sein. Andererseits konnte retrospektiv teilweise die Todesursache nicht immer bestimmt werden, sodass auch hierdurch Verzerrungen möglich sind.

		Eigene Daten n=263		Gschwend et al. n=686		Stein et al. n=1054		Shariat et al. n=859		Hautmann et al. n=1100	
		ob	nob	ob	nob	ob	nob	ob	nob	ob	nob
Rezidivfreies Überleben (%)	4 J.	81	57	-	-	85	58	-	-	-	-
	8 J.	74	57	-	-	82	54	-	-	-	-
Tumorspezifisches Gesamtüberleben (%)	5 J.	85	64	79	37	74	37	-	-	-	-
	10 J.	80	60	73	33	54	22	-	-	-	-

Tabelle 92: Vergleich der Überlebensraten größerer Studien mit der eigenen Untersuchung in Bezug auf das Tumorwachstum (organbegrenzt (ob) vs. nicht-organbegrenzt (nob))

		Eigene Daten n=263		Gschwend et al. n=686		Stein et al. n=1054		Shariat et al. n=859		Hautmann et al. n=1100	
		N-neg.	N-pos.	N-neg.	N-pos.	N-neg.	N-pos.	N-neg.	N-pos.	N-neg.	N-pos.
Rezidivfreies Überleben (%)	4 J.	76	48	-	-	78 (5 J.)	37	72	27	-	-
	8 J.	69	42	-	-	75 (10 J.)	32	65	21	-	-
Tumorspezifisches Gesamtüberleben (%)	5 J.	84	50	67	31	69	31	79	34	82	22
	10 J.	78	40	62	28	49	23	70	26	77	17

Tabelle 93: Vergleich der Überlebensraten größerer Studien mit der eigenen Untersuchung in Bezug auf den Nodalstatus (Nodalstatus-negativ vs. Nodalstatus-positiv)

Der Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf das Überleben ist insbesondere bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum (pT3 und pT4) und lokalem Lymphknotenbefall interessant, da diese als Hochrisikogruppe für Rezidive gilt. Die adjuvante Chemotherapie hat in dieser Patientengruppe einen signifikant positiven Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Die rezidivfreie Überlebensrate lag nach vier Jahren für Patienten mit adjuvanter Chemotherapie bei 41%, während in der Gruppe der Patienten ohne Chemotherapie kein Patient überlebte. In Bezug auf das tumorspezifische Gesamtüberleben waren die Ergebnisse nicht signifikant. Die tumorspezifische Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit adjuvanter Chemotherapie war nur gering besser (Chemotherapie ja: 44% vs. Chemotherapie nein: 32%). Insgesamt waren die Fallzahlen jedoch sehr gering und zwischen den Gruppen ungleich verteilt, sodass die Ergebnisse damit wenig belastbar sind. Dies zeigte sich insbesondere auch bei der Berechnung des Risikos für die Diagnose eines Rezidivs bzw. dem Versterben am Tumor. Die Patientengruppe, welche eine adjuvante Chemotherapie erhielt, hatte sowohl ein höheres Risiko ein Rezidiv zu erleiden als auch ein höheres Risiko am Tumor zu versterben.

Um den Einfluss der adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum jedoch ohne regionalen Lymphknotenbefall zu beurteilen, erfolgten weitere Berechnungen. Der Kaplan-Meier-Schätzer hatte widersprüchliche und nicht signifikante Ergebnisse. In der Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie waren nach vier Jahren weniger Patienten rezidivfrei, als in der Gruppe ohne adjuvante Chemotherapie. Auch beim Vergleich der tumorspezifischen Gesamtüberlebensrate wies die Patientengruppe mit adjuvanter Chemotherapie eine geringere fünfjährige Überlebensrate auf. In der Cox-Regression zeigte sich jedoch, dass Patienten ohne adjuvante Chemotherapie ein höheres Risiko für ein Rezidiv aufwiesen. Auch das Risiko am Tumor zu versterben war im Vergleich für Patienten ohne adjuvante Chemotherapie erhöht. Die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie für Patienten mit einem organüberschreitendem Harnblasenkarzinom ($\geq$ pT3) und/oder mit Lymphknotenbefall. Die Empfehlungen wurden anhand einer Metanalyse gegeben. Das Risiko am Harnblasenkarzinom zu sterben, werde durch den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie um 26% reduziert. Das Ergebnis sei jedoch nur grenzwertig signifikant (S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom). In der Metanalyse von Leow

et al. war das relative Risiko ein Rezidiv zu erleiden, um 34% (95% CI=0,09 - 0,65; $p=0,014$) insbesondere für Patienten mit Lymphknotenbefall ($p=0,010$), reduziert (Leow et al. 2014). Svatek et al. konnten in einer retrospektiven Kohortenanalyse für Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie eine Verlängerung des tumorspezifischen Gesamtüberlebens sehen. Die tumorspezifische Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag bei 32,8% und das Risiko am Tumor zu versterben war um 25% reduziert (HR=0,75; 95%-CI=0,62–0,9; $p=0,002$) (Svatek et al. 2010). Auch Galsky et al. untersuchten den Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit organüberschreitendem und/oder lokalem Lymphknotenbefall. Auch hier war das Risiko am Tumor zu versterben um 30% reduziert (HR=0,70; 95%-CI=0,64-0,76) (Galsky et al. 2016). Die deutliche Diskrepanz dieser Zahlen im Vergleich zu der eigenen Untersuchung ist am ehesten in der untersuchten geringen Patientenzahl begründet. Diese lag in der Gruppe mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus lediglich bei 35 Patienten.

Die European Association of Urology sieht die Datenlage für noch immer nicht ausreichend evident und bemängelt die Studiendesigns (Witjes et al. 2021). Insbesondere Hoch-Risiko-Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und lokalem Lymphknotenbefall scheinen jedoch von einer adjuvanten Chemotherapie zu profitieren. Dies konnte mit den hier vorliegenden Daten zumindest in Bezug auf die rezidivfreie und tumorspezifische Überlebensraten bekräftigt werden.

Außerdem fiel bei den vorliegenden Daten ein signifikanter Unterschied der tumorspezifischen Gesamtüberlebensraten in der Variable der erhaltenen Erythrozytenkonzentraten während des Operationsaufenthaltes auf. Patienten mit zwei erhaltenen EK hatten eine Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 55% (10 Jahre: 55%) im Vergleich zu Patienten, die keine Transfusion benötigten, welche eine Gesamtüberlebensrate von 86% nach fünf Jahren (10 Jahre: 72%) aufwiesen ($p<0,0001$). Auch in der univariaten Analyse zeigte sich das Hazard-Ratio signifikant ($p=0,001$). Patienten mit zwei benötigten EK hatten einen um den Faktor 3,2 höheres Risiko an dem Tumor zu versterben. Eine Unterscheidung, ob die Patienten schon vor der Operation oder erst durch die Operation anämisch wurden, erfolgte nicht. Moschini et al. untersuchten das Outcome von Patienten, die vor der Operation keine Anämie zeigten und während der OP oder danach eine Transfusion benötigten. Hier lag die tumorspezifische Gesamtüberlebensrate für Patienten mit perioperativer Transfusion

nach fünf Jahren bei 45% und nach zehn Jahren bei 35%. Patienten ohne Transfusion hatten dagegen eine tumorspezifische Gesamtüberlebensrate von 60% nach fünf Jahren und 45% nach zehn Jahren (Moschini et al. 2016). Auch Buchner et al. untersuchten zwischen 2004 und 2015 die prognostische Bedeutung der intra- und postoperativen Bluttransfusion (BT) bei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom. In der von ihnen durchgeführten Untersuchung starben Patienten, welche intra- oder postoperative Bluttransfusionen benötigten, signifikant früher als Patienten, die keine Bluttransfusion benötigten (intraoperative BT: tumorspezifisches Überleben nach 5 Jahren 47% vs. 67%; $p < 0,001$; postoperative BT: tumorspezifisches Überleben nach 5 Jahren 48% vs. 62%; $p = 0,006$). Auch die Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate war signifikant mit dem Überleben assoziiert. Buchner et al. sahen die Anzahl der transfundierten EK als unabhängigen prognostischen Faktor (Buchner A et al. 2016).

Eine europaweite Kohortenstudie, durchgeführt von Vetterlein et al., kommt dagegen zu dem Ergebnis, dass die intra- oder postoperative Bluttransfusion kein unabhängiger Prognosefaktor ist. Im Gegensatz zu den vorgenannten Untersuchungen führten Vetterlein et al. statt einer univariaten Analyse eine multivariate Analyse durch, in der u.a. auch das lokale Tumorwachstum und der lokale Lymphknotenbefall mit einbezogen wurde. In der multivariaten Analyse ließ sich kein Einfluss auf das rezidivfreie Überleben ($HR = 0,92$; $95\%-CI = 0,53-1,58$; $p = 0,8$) und das Gesamtüberleben ($HR = 1,06$; $95\%-CI = 0,55-2,05$; $p = 0,9$) feststellen.

Die Autoren gehen davon aus, dass die Notwendigkeit einer perioperativen Bluttransfusion mit dem Tumorwachstum und den Komorbiditäten (z.B. erniedrigter BMI) der Patienten zusammenhängt. So sei ein ausgedehnteres Tumorwachstum mit einem größeren intraoperativen Blutverlust verknüpft, da die operative Entfernung erschwert sei. Außerdem sei ein erniedrigter BMI auch bei anderen Tumorentitäten mit einem Überlebensnachteil verbunden. Insgesamt seien also das lokale Tumorwachstum und Komorbiditäten unabhängig von einer Bluttransfusion die bestimmenden Prognosefaktoren (Vetterlein et al. 2018).

Beim Vergleich der Geschlechter zeigten die Frauen im Vergleich zu den Männern sowohl in Bezug auf das rezidivfreie Überleben als auch in Bezug auf das tumorspezifische Gesamtüberleben niedrigere Überlebensraten. Die Ergebnisse waren ohne statistische Signifikanz. Der Einfluss des Geschlechts konnte in bisherigen

Veröffentlichungen nicht eindeutig festgestellt werden und führte zu verschiedenen Ergebnissen. Ghoneim et al. zeigten, dass Männer eine niedrigere Überlebensrate haben in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben (Ghoneim et al. 2008). Im Gegensatz dazu war in den Untersuchungen von Shariat et al. das Rezidivrisiko bzw. das Sterberisiko im Vergleich der Geschlechter nahezu gleich (Shariat et al. 2006). Das Geschlecht hat somit nach aktuellem Stand der Wissenschaft keine Relevanz als prognostischer Faktor für das Urothelkarzinom der Harnblase.

Auch der Vergleich der verschiedenen Altersgruppen im Hinblick auf das rezidivfreie und tumorspezifische Überleben zeigte in dieser Arbeit keine statistische Signifikanz. Dieser Aspekt wurde in bisherigen Veröffentlichungen nur in geringem Maße miteingeschlossen. Ghoneim et al. konnten im Vergleich der Altersgruppen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede feststellen (Ghoneim et al. 2008).

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollten prognostische Faktoren für das Urothelkarzinom der Harnblase nach radikaler Zystektomie in Bezug auf das rezidivfreie Überleben und das tumorspezifische Gesamtüberleben mit und ohne adjuvante Chemotherapie identifiziert werden. Hierzu wurden retrospektiv Überlebenszeitanalysen mittels dem Kaplan-Meier-Schätzer und der Cox-Regression durchgeführt. Die zu untersuchende Kohorte umfasste 263 Patienten, welche in der Urologischen Klinik der Universitätsklinik Rostock operiert worden waren und wenn nötig dort auch eine adjuvante Chemotherapie erhielten.

Als unabhängig prognostische Faktoren zeigten sich im Rahmen der Untersuchung das Tumorstadium, insbesondere ein organüberschreitendes Tumorwachstum, sowie das Vorhandensein von lokalen Lymphknotenmetastasen. Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie hat insbesondere bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und gleichzeitig bestehendem lokalem Lymphknotenbefall einen positiven Effekt auf das rezidivfreie und tumorspezifische Gesamtüberleben. Aufgrund einer verhältnismäßig kleinen Kohorte und der teilweise schlechten Datenlage sind die Ergebnisse eingeschränkt belastbar. Im Vergleich zu größer angelegten Studien zeigen sie jedoch eine ähnliche Richtung an und bestätigen die aktuellen Empfehlungen für die adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit organüberschreitendem Harnblasenkarzinom und lokalem Lymphknotenbefall.

6 Thesen zur Dissertation

- Das Harnblasenkarzinom ist laut WHO der neunthäufigste Tumor weltweit und weist weltweit eine Mortalität von 165 000 Toten auf. Bei Männern ist es die vierthäufigste Tumorerkrankung und nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste Tumor des Urogenitaltraktes.
- Als Risikofaktoren gelten insbesondere das passive und aktive Rauchen, bestimmte chemische Stoffe sowie Strahlen- und Chemotherapie im Bereich der Harnblase. Chronische Entzündungen der Harnblase erhöhen ebenfalls das Entartungsrisiko.
- Der größte Teil der Harnblasenkarzinome sind Urothelkarzinome.
- Das Leitsymptom ist die schmerzlose Makrohämaturie.
- Die Primärdiagnostik umfasst eine Urinuntersuchung mit Anlegen einer Zytologie, die Sonographie der Harnblase sowie eine Zystoskopie mit Biopsie. Weitere Bildgebungen und weiterführende Untersuchungen sind je nach Befund nötig.
- Die Therapieoptionen variieren je nach Ausmaß des lokalen Tumorstadiums. Sie umfassen transurethrale Resektionen, Instillationstherapien, die radikale Zystektomie sowie neo- und adjuvante Chemotherapien.
- Die aktuelle Leitlinie empfiehlt bei einem muskelinvasiven Urothelkarzinom die radikale Zystektomie mit lokaler Lymphadenektomie. Bei organüberschreitendem Tumorwachstum und/oder Lymphknotenmetastasen sollte eine adjuvante Chemotherapie ergänzt werden.
- In der hier vorliegenden Arbeit war es das Ziel prognostische Faktoren für zystektomierte Patienten mit und ohne adjuvante Chemotherapie zu identifizieren.
- Es konnte gezeigt werden, dass die adjuvante Chemotherapie vor allem bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und lokalem Lymphknotenbefall das rezidivfreie und das tumorspezifische Gesamtüberleben verlängert.
- Als prognostische Faktoren in Bezug auf das rezidivfreie und tumorspezifische Gesamtüberleben gelten das lokale Tumorstadium und der lokale Lymphknotenbefall, was diese Arbeit nochmals bestätigt.

- Außerdem bestätigt sie die aktuelle Empfehlung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und/oder lokalem Lymphknotenbefall.

7 Abkürzungsverzeichnis

ADC-Wert	apparent diffusion coefficient
A.	Arteria (lateinisch), Arterie
BCG	Bacillus-Calmette-Guérin
BMI	Body-Mass-Index
BT	Bluttransfusion
bzw.	beziehungsweise
Chemo	Chemotherapie
CI	confidence interval, Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
cTNM	clinical / klinische TNM-Klassifikation
EK	Erythrozytenkonzentrat
et al.	et alii, und andere
GFR	Glomeruläre-Filtrationsrate
HAL	Hexylaminolevulinsäure
HR	Hazard Ratio, Quotient zweier Hazards, gibt den Unterschied der Sterberaten zweier Gruppen an
ISUP	International Society of Urological Pathology
J.	Jahre
kum.	Kumulativ
Lig.	Ligamentum (lateinisch), Band
M.	Musculus (lateinisch), Muskel
MRT	Magnetresonanztomographie
MÜZ	Mittlere Überlebenszeit
MVAC	Chemotherapieschema bestehend aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin
n	Größe der Stichprobe
neg.	negativ
nob	nicht-organbegrenzt
ob	organbegrenzt
OP	Operation
p / p-Wert	probalitas, Signifikanzwert
pos.	positiv

pTNM	postoperative histopathologische TNM-Klassifikation
PUNLMP	papillare urotheliare Neoplasie mit niedrig malignem Potential
qmKO	Körperoberfläche in Quadratmeter
RKI	Robert Koch-Institut
SE	standard error, Standardfehler
TNM-Klassifikation	Klassifikation nach TNM, T=Tumor, N=Nodus, lat. Nodus lymphoideus = Lymphknoten, M=Metastasen
TUR	transurethrale Resektion
UICC	Union International Contre le Cancer
V.	Vena (lateinisch), Vene
Vv.	Venae (lateinisch), Venen
vs.	Versus (lateinisch), im Gegensatz zu
WHO	World Health Organization

8 Literaturverzeichnis

- Abe, Takashige; Shinohara, Nobuo; Harabayashi, Toru; Sazawa, Ataru; Maruyama, Satoru; Suzuki, Shin; Nonomura, Katsuya (2007): Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer. In: *European urology* 52 (4), S. 1106–1113. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.02.052.
- Anderström, C.; Johansson, S. L.; Schultz, L. von (1983): Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic and prognostic study. In: *Cancer* 52 (7), S. 1273–1280.
- Bajorin, D. F.; Dodd, P. M.; Mazumdar, M.; Fazzari, M.; McCaffrey, J. A.; Scher, H. I. et al. (1999): Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 17 (10), S. 3173–3181. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.10.3173.
- Böhle, A.; Suttman, H.; Brandau, S. (2006): Wirkmechanismen der intravesikalen BCG-Immuntherapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms. In: *Der Urologe. Ausg. A* 45 (5), 629-33, 635-6. DOI: 10.1007/s00120-006-1059-x.
- Buchner A; Grimm T; Schneevoigt BS; Kretschmer A; Grabbert M; Apfelbeck M et al.: Intra- und postoperative Bluttransfusion bei radikaler Zystektomie als unabhängige Prognosefaktoren für das tumorspezifische Überleben. Bayerische Urologenvereinigung. Österreichische Gesellschaft für Urologie und Andrologie. 42. Gemeinsame Tagung der Bayerischen Urologenvereinigung und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie. Augsburg, 02.-04.06.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. DocFV16. Online verfügbar unter <https://www.egms.de/static/de/meetings/urobay2016/16urobay016.shtml>.
- Cox, D. R. (1972): Regression models and life tables. In: *J Roy Stat Soc B* 34, S. 187–220.
- Dağgüllü, Mansur; Onur, Mehmet Ruhi; Fırdolaş, Fatih; Onur, Rahmi; Kocakoç, Ercan; Orhan, İrfan (2011): Role of diffusion MRI and apparent diffusion coefficient measurement in the diagnosis, staging and pathological classification of bladder tumors. In: *Urologia internationalis* 87 (3), S. 346–352. DOI: 10.1159/000330925.
- Daneshmand, Siamak; Ahmadi, Hamed; Huynh, Ly N.; Dobos, Nora (2012): Preoperative staging of invasive bladder cancer with dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. Results from a prospective study. In: *Urology* 80 (6), S. 1313–1318. DOI: 10.1016/j.urology.2012.07.056.
- Dunst, J.; Rdel, C. (2005): Lokal fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom. In: *Onkologie* 11 (1), S. 107–116. DOI: 10.1007/s00761-004-0821-1.
- Eble, John L.; Sauter, Guido; Epstein, Jonathan I. (2004): Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. WHO Classification of Tumours, Volume 7: World Health Organization.
- Fradet, Yves; Grossman, H. Barton; Gomella, Leonard; Lerner, Seth; Cookson, Michael; Albala, David; Droller, Michael J. (2007): A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer. A phase III, multicenter study. In: *The Journal of urology* 178 (1), 68-73; discussion 73. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.028.

Frohneberg, Detlef (2007): Muskelinvasives Harnblasenkarzinom. In: Dtsch Arztebl International 104 (13), A-868. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=55037>.

Galsky, Matthew D.; Stensland, Kristian D.; Moshier, Erin; Sfakianos, John P.; McBride, Russell B.; Tsao, Che-Kai et al. (2016): Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. In: Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 34 (8), S. 825–832. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.1076.

Ghoneim, Mohamed A.; Abdel-Latif, Mohamed; el-Mekresh, Mohsen; Abol-Enein, Hassan; Mosbah, Ahmed; Ashamallah, Albair; el-Baz, Mahmoud A. (2008): Radical cystectomy for carcinoma of the bladder. 2,720 consecutive cases 5 years later. In: *The Journal of urology* 180 (1), S. 121–127. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.024.

Gschwend, Jürgen E.; Dahm, Philipp; Fair, William R. (2002): Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. In: *European urology* 41 (4), S. 440–448.

Hautmann, Richard E.; Petriconi, Robert C. de; Pfeiffer, Christina; Volkmer, Bjoern G. (2012): Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy. Long-term results in 1100 patients. In: *European urology* 61 (5), S. 1039–1047. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.028.

Herr, H. W. (1996): Routine CT scan in cystectomy patients. Does it change management? In: *Urology* 47 (3), S. 324–325.

Herr, H. W.; Pinsky, C. M.; Whitmore, W. F.; Sogani, P. C.; Oettgen, H. F.; Melamed, M. R. (1986): Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder. In: *The Journal of urology* 135 (2), S. 265–267.

Kaasinen, Eero; Wijkström, Hans; Malmström, Per Uno; Hellsten, Sverker; Duchek, Milos; Mestad, Oddvar; Rintala, Erkki (2003): Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder. A nordic study. In: *European urology* 43 (6), S. 637–645. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00140-4.

Kakiashvili, David M.; van Rhijn, Bas W. G.; Trottier, Greg; Jewett, Michael A. S.; Fleshner, Neil E.; Finelli, Antonio et al. (2011): Long-term follow-up of T1 high-grade bladder cancer after intravesical bacille Calmette-Guérin treatment. In: *BJU international* 107 (4), S. 540–546. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09572.x.

Kaplan, E. L.; Meier, Paul (1958): Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. In: *Journal of the American Statistical Association* 53 (282), S. 457–481. DOI: 10.1080/01621459.1958.10501452.

Karl, A.; Zaak, D.; Tilki, D.; Hungerhuber, E.; Staehler, M.; Denzinger, S. et al. (2008): Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. In: *Der Urologe. Ausg. A* 47 (3), S. 357–367. DOI: 10.1007/s00120-008-1675-8.

Kobayashi, Shuichiro; Koga, Fumitaka; Yoshida, Soichiro; Masuda, Hitoshi; Ishii, Chikako; Tanaka, Hiroshi et al. (2011): Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in bladder cancer. Potential utility of apparent diffusion coefficient values as a biomarker to predict clinical aggressiveness. In: *European radiology* 21 (10), S. 2178–2186. DOI: 10.1007/s00330-011-2174-7.

- Lamm, D. L.; Blumenstein, B. A.; Crissman, J. D.; Montie, J. E.; Gottesman, J. E.; Lowe, B. A. et al. (2000): Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder. A randomized Southwest Oncology Group Study. In: *The Journal of urology* 163 (4), S. 1124–1129.
- Leow, Jeffrey J.; Martin-Doyle, William; Rajagopal, Padma S.; Patel, Chirayu G.; Anderson, Erin M.; Rothman, Andrew T. et al. (2014): Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. In: *European urology* 66 (1), S. 42–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.033.
- Liedberg, Fredrik; Bendahl, Pär-Ola; Davidsson, Thomas; Gudjonsson, Sigurdur; Holmer, Magnus; Månsson, Wiking; Wallengren, Nils-Olof (2013): Preoperative staging of locally advanced bladder cancer before radical cystectomy using 3 tesla magnetic resonance imaging with a standardized protocol. In: *Scandinavian journal of urology* 47 (2), S. 108–112. DOI: 10.3109/00365599.2012.721394.
- Lippert, Herbert; Deller, Thomas (2006): Lehrbuch Anatomie. 184 Tabellen ; [Online-Zugang + interaktive Extras www.studentconsult.de]. 7., erw. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer.
- Lopez-Beltran, Antonio; Montironi, Rodolfo (2004): Non-invasive urothelial neoplasms. According to the most recent WHO classification. In: *European urology* 46 (2), S. 170–176. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.03.017.
- Mariappan, Paramanathan; Smith, Gordon (2005): A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. In: *The Journal of urology* 173 (4), S. 1108–1111. DOI: 10.1097/01.ju.0000149163.08521.69.
- Maurer, T.; Horn, T.; Beer, A. J.; Eiber, M.; Gschwend, J. E. (2013): Funktionelle Bildgebung beim Harnblasenkarzinom. In: *Der Urologe. Ausg. A* 52 (4), S. 509–514. DOI: 10.1007/s00120-012-3097-x.
- Mehrsai, A.; Mansoori, D.; Taheri Mahmoudi, M.; Sina, A.; Seraji, A.; Pourmand, G. H. (2004): A comparison between clinical and pathologic staging in patients with bladder cancer. In: *Urology journal* 1 (2), S. 85–89.
- Miladi, Makram; Peyromaure, Michaël; Zerbib, Marc; Saïghi, Djillali; Debré, Bernard (2003): The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. In: *European urology* 43 (3), S. 241–245.
- Moschini, Marco; Bianchi, Marco; Gandaglia, Giorgio; Cucchiarà, Vito; Luzzago, Stefano; Pellucchi, Federico et al. (2016): The Impact of Perioperative Blood Transfusion on Survival of Bladder Cancer Patients Submitted to Radical Cystectomy. Role of Anemia Status. In: *European urology focus* 2 (1), S. 86–91. DOI: 10.1016/j.euf.2015.03.002.
- Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H et al (1973) Histological typing of urinary bladder tumours. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41533>.
- Okamura, Kikuo; Ono, Yoshinari; Kinukawa, Tsunero; Matsuura, Osamu; Yamada, Shin; Ando, Tadashi et al. (2002): Randomized study of single early instillation of (2"R)-4'-O-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. In: *Cancer* 94 (9), S. 2363–2368. DOI: 10.1002/cncr.10496.

- Quilty, P. M.; Duncan, W. (1986): Primary radical radiotherapy for T3 transitional cell cancer of the bladder. An analysis of survival and control. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 12 (6), S. 853–860.
- Retz, Margitta; Gschwend, Jürgen E.; Maisch, Philipp (2017): Kurzform der S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom. In: *Uro-News* 21 (1), S. 32–42. DOI: 10.1007/s00092-017-1283-2.
- Riede, Ursus-Nikolaus; Werner, Martin (Hg.) (2017): Allgemeine und Spezielle Pathologie. Mit 50 Fallberichten. 2., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-48725-9>.
- Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2019): Krebs in Deutschland | 2015/2016.
- Rübben, H.; Bubenz, J.; Bökenkamp, K.; Lutzeyer, W.; Rathert, P. (1979): Grading of transitional cell tumours of the urinary tract by urinary cytology. In: *Urological research* 7 (2), S. 83–91.
- Rübben, Herbert (Hg.) (2014): Uroonkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Saokar, Anuradha; Islam, Tina; Jantsch, Marion; Saksena, Mansi A.; Hahn, Peter F.; Harisinghani, Mukesh G. (2010): Detection of lymph nodes in pelvic malignancies with Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. In: *Clinical imaging* 34 (5), S. 361–366. DOI: 10.1016/j.clinimag.2009.07.004.
- Schiebler, Theodor Heinrich; Korf, Horst-Werner (2007): Anatomie. Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. 10., vollständig überarbeitete Auflage. Darmstadt: Steinkopff Verlag. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7985-1771-4>.
- Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo; Voll, Markus; Wesker, Karl (2009): Innere Organe. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York, Stuttgart: Thieme. Online verfügbar unter https://eref.thieme.de/ebooks/863702#/ebook_863702_SL9476593.
- Shariat, Shahrokh F.; Karakiewicz, Pierre I.; Palapattu, Ganesh S.; Lotan, Yair; Rogers, Craig G.; Amiel, Gilad E. et al. (2006): Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. A contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. In: *The Journal of urology* 176 (6 Pt 1), 2414–22; discussion 2422. DOI: 10.1016/j.juro.2006.08.004.
- Stein, J. P.; Lieskovsky, G.; Cote, R.; Groshen, S.; Feng, A. C.; Boyd, S. et al. (2001): Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer. Long-term results in 1,054 patients. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 19 (3), S. 666–675. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.
- Sternberg, C. N.; Yagoda, A.; Scher, H. I.; Watson, R. C.; Geller, N.; Herr, H. W. et al. (1989): Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. In: *Cancer* 64 (12), S. 2448–2458.
- Stewart, B. W.; Kleihues, P. (2003): World Cancer Report. Geneva: World Health Organization. Online verfügbar unter <http://gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=284717>.

- Stewart, Bernard W.; Wild, Christopher P. (2014): World Cancer Report 2014. Online-Ausg. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization (EBL-Schweitzer).
- Svatek, Robert S.; Shariat, Shahrokh F.; Lasky, Robert E.; Skinner, Eila C.; Novara, Giacomo; Lerner, Seth P. et al. (2010): The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 16 (17), S. 4461–4467. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0457.
- Sylvester, Richard J. (2011): Bacillus Calmette-Guérin treatment of non-muscle invasive bladder cancer. In: *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 18 (2), S. 113–120. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02678.x.
- Sylvester, Richard J.; Oosterlinck, Willem; van der Meijden, Adrian P. M. (2004): A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer. A meta-analysis of published results of randomized clinical trials. In: *The Journal of urology* 171 (6 Pt 1), 2186-90, quiz 2435.
- Sylvester, Richard J.; van der Meijden, Adrian P. M.; Witjes, J. Alfred; Kurth, Karlheinz (2005): Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder. A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. In: *The Journal of urology* 174 (1), 86-91; discussion 91-2. DOI: 10.1097/01.ju.0000162059.64886.1c.
- S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom: S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom. Online verfügbar unter https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf, zuletzt geprüft am 28.06.2020.
- Vetterlein, Malte W.; Gild, Philipp; Kluth, Luis A.; Seisen, Thomas; Gierth, Michael; Fritsche, Hans-Martin et al. (2018): Peri-operative allogeneic blood transfusion does not adversely affect oncological outcomes after radical cystectomy for urinary bladder cancer. A propensity score-weighted European multicentre study. In: *BJU international* 121 (1), S. 101–110. DOI: 10.1111/bju.14012.
- Vom Dorp, F.; Eisenhardt, A.; Goebell, P.-J.; Gschwend, J.; Jakse, G.; Jäger, T. et al. (2014): Harnblasenkarzinom. In: Herbert Rübber (Hg.): *Uroonkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 415–502.
- Witjes, J. Alfred; Bruins, Harman Max; Cathomas, Richard; Compérat, Eva M.; Cowan, Nigel C.; Gakis, Georgios et al. (2021): European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Summary of the 2020 Guidelines. In: *European urology* 79 (1), S. 82–104. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.055.
- Zwiener, Isabella; Blettner, Maria; Hommel, Gerhard (2011): Survival analysis. Part 15 of a series on evaluation of scientific publications. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (10), S. 163–169. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0163.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überlebenskurve für das rezidivfreie Überleben der Gesamtpopulation (n=263, n=Gesamtzahl der Stichprobe)	27
Abbildung 2: Überlebenskurve für das tumorspezifische Gesamtüberleben der Gesamtpopulation (n=263)	27
Abbildung 3: Überlebenskurve für das rezidivfreie Überleben im Vergleich des Tumorwachstums - nicht-muskelinvasiv (pTa, pTis, pT1) vs. muskelinvasiv (pT2, pT3, pT4) (n=202)	39
Abbildung 4: Überlebenskurven für das tumorspezifische Gesamtüberleben im Vergleich des Tumorwachstums - nicht-muskelinvasiv (pTa, pTis, pT1) vs. muskelinvasiv (pT2, pT3, pT4) (n=188)	41
Abbildung 5: Überlebenskurve für das rezidivfreie Überleben je nach Tumorwachstum, organbegrenzt: pTa, pTis, pT1 und pT2, nicht-organbegrenzt: pT3 und pT4, n=202	44
Abbildung 6: Überlebenskurve für tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Tumorwachstum, organbegrenzt: pTa, pTis, pT1 und pT2, nicht-organbegrenzt: pT3 und pT4; n=188	45
Abbildung 7: Überlebenskurve für das rezidivfreie Überleben der Patienten mit positivem oder negativem Nodalstatus (n=214)	48
Abbildung 8: Überlebenskurven für das tumorspezifische Gesamtüberleben der Patienten mit positivem oder negativem Nodalstatus (n=200)	50
Abbildung 9: Überlebenskurve für das tumorspezifische Gesamtüberleben der Patienten mit positivem oder negativem Metastasenstatus (n=200)	54
Abbildung 10: Überlebenskurve für das rezidivfreie Überleben für Patienten mit oder ohne Chemotherapie (n=214)	61
Abbildung 11: Überlebenskurven für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit oder ohne Chemotherapie (n=200)	62
Abbildung 12: Überlebenskurven für das rezidivfreie Überleben für Patienten mit unterschiedlicher Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen (n=213)	65
Abbildung 13: Überlebenskurven für das tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Anzahl der erhaltenen Chemotherapiezyklen (n=198)	67
Abbildung 14: Überlebenskurven für das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus. Unterscheidung in Patientengruppen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie (n=35)	74
Abbildung 15: Überlebenskurven für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus. Unterscheidung in Patientengruppen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie (n=29)	75
Abbildung 16: Überlebenskurven für das rezidivfreie Überleben der Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus. Unterteilung der Patientengruppe in Patienten mit adjuvanter und ohne adjuvante Chemotherapie (n=63)	78
Abbildung 17: Überlebenskurven für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus. Unterteilung der Patientengruppe in Patienten mit adjuvanter Chemotherapie und ohne adjuvante Chemotherapie (n=59)	80

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms der UICC von 2002 (Karl et al. 2008; Cheng et al. 2009; Greene et al. 2002)	12
Tabelle 2: WHO-Graduierung aus dem Jahr 1973 und dem Jahr 2004 (Karl et al. 2008; Eble et al. 2004; Mostofi et al. 1973)	13
Tabelle 3: Übersichtsbogen zur Datenerhebung	21
Tabelle 4: Verteilung der Indikationen für die Zystektomien im Untersuchungszeitraum	25
Tabelle 5: Altersaufteilung der Patientenpopulation unterteilt in minimales bzw. maximales Alter sowie mittleres und medianes Alter	26
Tabelle 6: Absolutes und prozentuales Aufkommen eines Rezidivs je nach Geschlechtszuordnung	28
Tabelle 7: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren (J.) für das rezidivfreie Überleben nach Geschlechtszuordnung	28
Tabelle 8: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und Geschlechtszuordnung zum Aufzeigen des tumorspezifischen Gesamtüberlebens	29
Tabelle 9: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben nach Geschlechtszuordnung	29
Tabelle 10: Vergleich der Rezidivrisikorate von Frauen und Männern, Männer als Referenzgruppe	30
Tabelle 11: Vergleich der Tumorsterberaten von Frauen und Männern, Männer als Referenzgruppe	30
Tabelle 12: Absolutes und prozentuales Aufkommen eines Rezidivs in den einzelnen Altersgruppen bei Diagnosestellung	31
Tabelle 13: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben in den einzelnen Altersgruppen bei Diagnosestellung	31
Tabelle 14: Signifikanzwerte im Vergleich der einzelnen Altersgruppen für das rezidivfreie Überleben. Leere Spalten sind in dem jeweiligen Vergleich die Referenzgruppe.	32
Tabelle 15: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und Altersgruppen bei Diagnosestellung zum Aufzeigen des tumorspezifischen Gesamtüberlebens	32
Tabelle 16: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben in den einzelnen Altersgruppen bei Diagnosestellung	33
Tabelle 17: Signifikanzwerte im Vergleich der einzelnen Altersgruppen für das tumorspezifische Gesamtüberleben. Leere Spalten sind in dem jeweiligen Vergleich die Referenzgruppe	33
Tabelle 18: Vergleich der Rezidivrisikorate der Altersgruppen bei Diagnosestellung. <59-jährige als Referenzgruppe	34
Tabelle 19: Vergleich der Tumorsterberaten der Altersgruppen bei Diagnosestellung	34
Tabelle 20: Absolutes und prozentuales Aufkommen eines Rezidivs im Vergleich der Tumorstadien	35
Tabelle 21: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben je nach Tumorstadium	35
Tabelle 22: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und Tumorstadium für das tumorspezifische Gesamtüberleben	36

Tabelle 23: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Tumorstadium	36
Tabelle 24: Vergleich der Risikoraten der verschiedenen Tumorstadien für die Diagnose eines Rezidivs. pTa und pTis als Referenzgruppe	37
Tabelle 25: Vergleich der Tumorsterberaten der verschiedenen Tumorstadien. pTa und pTis als Referenzgruppe	37
Tabelle 26: Absolutes und prozentuales Aufkommen eines Rezidivs im Vergleich des unterschiedlichen Tumorwachstums, nicht-muskelinvasiv: pTa, pTis und pT1, muskelinvasiv: pT2, pT3 und pT4	38
Tabelle 27: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben je nach Tumorwachstum, nicht-muskelinvasiv: pTa, pTis und pT1, muskelinvasiv: pT2, pT3 und pT4	38
Tabelle 28: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und Tumorwachstum. Nicht-muskelinvasiv: pTa, pTis und pT1, muskelinvasiv: pT2, pT3 und pT4	39
Tabelle 29: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Tumorwachstum. Nicht-muskelinvasiv: pTa, pTis und pT1, muskelinvasiv: pT2, pT3 und pT4	40
Tabelle 30: Vergleich der Rezidivrisikoraten von nicht-muskelinvasivem und muskelinvasivem Tumorwachstum. Nicht-muskelinvasives Tumorwachstum als Referenzgruppe, nicht-muskelinvasiv: pTa, pTis und pT1, muskelinvasiv: pT2, pT3 und pT4	42
Tabelle 31: Vergleich der Tumorsterberaten von nicht-muskelinvasivem und muskelinvasivem Tumorwachstum. Nicht-muskelinvasives Tumorwachstum als Referenzgruppe, nicht-muskelinvasiv: pTa, pTis und pT1, muskelinvasiv: pT2, pT3 und pT4	42
Tabelle 32: Absolutes und prozentuales Aufkommen eines Rezidivs je nach Tumorwachstum, organbegrenzt: pTa, pTis, pT1 und pT2; nicht-organbegrenzt: pT3, pT4	43
Tabelle 33: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben je nach Tumorwachstum, ob=organbegrenzt (pTa, pTis, pT1 und pT2), nob=nicht-organbegrenzt (pT3 und pT4)	43
Tabelle 34: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und Tumorwachstum, organbegrenzt: pTa, pTis, pT1 und pT2, nicht-organbegrenzt: pT3 und pT4	44
Tabelle 35: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Tumorwachstum, ob=organbegrenzt (pTa, pT1, pTis und pT2), nob=nicht-organbegrenzt (pT3 und pT4)	45
Tabelle 36: Vergleich der Rezidivrisikoraten von organbegrenztem und nicht-organbegrenztem Tumorwachstum. Organbegrenztes Tumorwachstum als Referenzgruppe, organbegrenzt: pTa, pTis, pT1 und pT2, nicht-organbegrenzt: pT3 und pT4	46
Tabelle 37: Vergleich der Tumorsterberaten von organbegrenztem und nicht-organbegrenztem Tumorwachstum. Organbegrenztes Tumorwachstum als Referenzgruppe, organbegrenzt: pTa, pTis, pT1 und pT2, nicht-organbegrenzt: pT3 und pT4	47
Tabelle 38: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs je nach Nodalstatus	47

Tabelle 39: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das Auftreten eines Rezidivs im Vergleich der Patienten mit positivem oder negativem Nodalstatus	48
Tabelle 40: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen	49
Tabelle 41: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben im Vergleich der Patienten mit positivem oder negativem Nodalstatus	49
Tabelle 42: Vergleich der Rezidivrisikorate von Patienten mit positivem oder negativem Nodalstatus. Negativer Nodalstatus als Referenzgruppe	50
Tabelle 43: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit positivem oder negativem Nodalstatus. Negativer Nodalstatus als Referenzgruppe	51
Tabelle 44: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs je nach Metastasenstatus	52
Tabelle 45: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben im Vergleich der Patienten mit positivem oder negativem Metastasenstatus	52
Tabelle 46: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und dem Metastasenstatus	53
Tabelle 47: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit positivem oder negativem Metastasenstatus	53
Tabelle 48: Vergleich der Rezidivrisikorate von Patienten mit negativem oder positivem Metastasenstatus. Negativer Metastasenstatus als Referenzgruppe	54
Tabelle 49: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit negativem oder positivem Metastasenstatus. Negativer Metastasenstatus als Referenzgruppe	55
Tabelle 50: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs je nach unterschiedlichem Transfusionsbedarf	56
Tabelle 51: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben je nach Transfusionsbedarf	56
Tabelle 52: Signifikanzwerte für das rezidivfreie Überleben im Vergleich des unterschiedlichen Transfusionsbedarfs. Leere Spalten sind in dem jeweiligen Vergleich die Referenzgruppe	57
Tabelle 53: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache im Vergleich des Transfusionsbedarfs	57
Tabelle 54: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Transfusionsbedarf	58
Tabelle 55: Signifikanzwerte für das tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Transfusionsbedarf. Leere Spalten sind in dem jeweiligen Vergleich die Referenzgruppe	58
Tabelle 56: Vergleich der Rezidivrisikorate von Patienten mit unterschiedlichem Transfusionsbedarfs. Patienten mit 0 EK als Referenzgruppe	59
Tabelle 57: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit unterschiedlichem Transfusionsbedarfs. Patienten mit 0 EK als Referenzgruppe	59
Tabelle 58: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit oder ohne Chemotherapie	60
Tabelle 59: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensrate nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit oder ohne Chemotherapie	60
Tabelle 60: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und erhaltener Chemotherapie	61

Tabelle 61: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit oder ohne Chemotherapie	62
Tabelle 62: Vergleich der Rezidivrisikorate von Patienten mit oder ohne Chemotherapie. Patienten ohne Chemotherapie als Referenzgruppe.	63
Tabelle 63: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit oder ohne Chemotherapie. Patienten ohne Chemotherapie als Referenzgruppe	63
Tabelle 64: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs je nach Anzahl der Chemotherapiezyklen	64
Tabelle 65: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben für Patienten mit unterschiedlicher Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen	65
Tabelle 66: Vergleich der Signifikanzwerte für das rezidivfreie Überleben der Patienten mit unterschiedlicher Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen. Leere Spalten sind in dem jeweiligen Vergleich die Referenzgruppe	66
Tabelle 67: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten nach Todesursache und Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen	66
Tabelle 68: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben je nach Anzahl der erhaltenen Chemotherapiezyklen	67
Tabelle 69: Vergleich der Signifikanzwerte für das tumorspezifische Gesamtüberleben im Vergleich der erhaltenen Chemotherapiezyklen. Leere Spalten sind in dem jeweiligen Vergleich die Referenzgruppe	68
Tabelle 70: Vergleich der Rezidivrisikorate von Patienten mit unterschiedlicher Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen. Patienten mit 0 Chemotherapiezyklen als Referenzgruppe	68
Tabelle 71: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit unterschiedlicher Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen. Patienten mit 0 Chemotherapiezyklen als Referenzgruppe	69
Tabelle 72: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit oder ohne Second-Line-Chemotherapie	69
Tabelle 73: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit oder ohne Second-Line-Chemotherapie	70
Tabelle 74: Absolute und prozentuale Aufteilung der Todesursache mit oder ohne Second-Line-Chemotherapie	70
Tabelle 75: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit oder ohne Second-Line-Chemotherapie	71
Tabelle 76: Vergleich der Rezidivrisikorate von Patienten mit oder ohne Second-Line-Chemotherapie. Patienten ohne Second-Line-Chemotherapie als Referenzgruppe	71
Tabelle 77: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit oder ohne Second-Line-Chemotherapie. Patienten ohne Second-Line-Chemotherapie als Referenzgruppe	72
Tabelle 78: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus. Unterscheidung in Patientengruppen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie (Chemo)	73
Tabelle 79: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus für das rezidivfreie Überleben. Unterscheidung in Patientengruppen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie	73

Tabelle 80: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus nach Todesursache. Unterscheidung in Patientengruppen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie	74
Tabelle 81: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus. Unterscheidung in Patientengruppen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie	75
Tabelle 82: Vergleich der Rezidivrisikorate von Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus. Patienten mit Chemotherapie als Referenzgruppe	76
Tabelle 83: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und positivem Nodalstatus. Patienten mit Chemotherapie als Referenzgruppe	76
Tabelle 84: Absolutes und prozentuales Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus. Unterteilung in Patienten mit oder adjuvante Chemotherapie	77
Tabelle 85: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 4 bzw. 8 Jahren für das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus. Unterscheidung in Patientengruppen mit und ohne adjuvante Chemotherapie	78
Tabelle 86: Absolute und prozentuale Aufteilung der Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus nach Todesursache. Unterteilung der Patientengruppe in Patienten mit und ohne adjuvante Chemotherapie	79
Tabelle 87: Mittlere Überlebenszeiten und Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren für das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus. Unterteilung der Patientengruppe in Patienten mit und ohne adjuvante Chemotherapie	79
Tabelle 88: Vergleich der Rezidivrisikorate von Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus. Patienten mit Chemotherapie als Referenzgruppe	80
Tabelle 89: Vergleich der Tumorsterberaten von Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum und negativem Nodalstatus. Patienten mit Chemotherapie als Referenzgruppe	81
Tabelle 90: Risiko für die Diagnose eines Rezidivs – Multivariate Analyse	82
Tabelle 91: Risiko an dem Tumor zu versterben – Multivariate Analyse	83
Tabelle 92: Vergleich der Überlebensraten größerer Studien mit der eigenen Untersuchung in Bezug auf das Tumorwachstum (organbegrenzt (ob) vs. nicht-organbegrenzt (nob))	87
Tabelle 93: Vergleich der Überlebensraten größerer Studien mit der eigenen Untersuchung in Bezug auf den Nodalstatus (Nodalstatus-negativ vs. Nodalstatus-positiv)	87

11 Danksagung

Für die Möglichkeit an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock zu promovieren, möchte ich mich in erster Linie bei Herrn Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg bedanken. Er stand mir stets bei Fragen zu Verfügung und zeigte hierbei eine ausgeprägte Geduld mit mir.

Außerdem gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen des Archivs der urologischen Klinik und den ambulanten Urologinnen und Urologen bei der Unterstützung während der Datenerhebung.

Weiterhin möchte mich für die Beratung während der statistischen Auswertung bei Prof. Dr.-Ing. Günther Kundt bedanken.

Zu guter Letzt gilt mein Dank meiner Ehefrau Annika Ahrenstorf. Sie hat mich insbesondere in der Schlussphase der Promotion sehr unterstützt.

12 Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, die vorliegende Arbeit mit dem Titel „Untersuchung prognostischer Faktoren bei zystektomierten Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase mit und ohne adjuvante Chemotherapie“ selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt zu haben. Alle Stellen, die aus fremden Veröffentlichungen sinngemäß oder wörtlich entnommen wurden, sind als solche gekennzeichnet. Darüber hinaus wurden keine Materialien oder Quellen verwendet, die nicht als solche kenntlich gemacht wurden.

Eine vorherige Fassung dieser Dissertation wurde am 20.07.2022 an der Universität Rostock eingereicht und es ist ein Promotionsverfahren eröffnet worden. Anhand des Gutachtens von Frau Dr. Zimpfer vom 12.12.2022 ist die Dissertation durch mich überarbeitet worden und wird nun erneut zur Begutachtung eingereicht.

Philipp Ahrenstorff

Hamburg, 22.03.2024