

**Aus der Klinik für Urologie**

**der Universität zu Lübeck**

**Direktor: Prof. Dr. Jocham**

**In Zusammenarbeit mit der Klinik für Urologie der HELIOS Kliniken Schwerin**

# **Prognose und Lebensqualität nach der radikalen Zystoprostatektomie**

**Inauguraldissertation**

**zur**

**Erlangung der Doktorwürde**

**der Universität zu Lübeck**

**-Aus der Medizinischen Fakultät-**

**Vorgelegt von:**

**Tobias Severin**

**aus Borna**

**Lübeck 2008**

- 1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. I. Kausch-Blecken von Schmeling**  
**2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Med dr Hendrik Schimmelpennig**

**Tag der mündlichen Prüfung: 04.08.2009**  
**Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 04.08.2009**

**Gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach**  
**-Dekan der Medizinischen Fakultät-**

# Inhaltsverzeichnis

Seite

<b><u>1. Einleitung</u></b>	S. 7
<b>1.1. Das Harnblasenkarzinom - Epidemiologie und Ätiologie</b>	S. 7
<b>1.2. Karzinogenese</b>	S. 7
<b>1.3. Klinik</b>	S. 8
<b>1.4. Diagnostik</b>	S. 8
<b>1.5. Therapie des invasiven Blasenkarzinoms</b>	S. 9
<b>1.5.1. Chirurgische Therapie</b>	S. 9
1.5.1.1. Techniken und Komplikationen bei der radikalen Zystektomie	S. 10
1.5.1.2. kontinente Harnableitungsformen	S. 11
1.5.1.3. inkontinente Harnableitungsformen	S. 12
1.5.1.4. Lebensqualitätsanalyse der verschiedenen Harnableitungsformen	S. 12
<b>1.5.2. Radiochemotherapie, Radiatio und Chemotherapie</b>	S. 13
<b>1.6. TNM-Klassifikationen</b>	S. 13
<b>1.7. Prognose</b>	S. 14
<b>1.8. Tumormarker</b>	S. 14
<b>1.8.1. Tumorsuppressorgene</b>	S. 15
1.8.1.1. p53	S. 15
1.8.1.2. p16 (alias CDKN2, INK4)	S. 15
<b>1.8.2. Nukleotidexzisionsproteine</b>	S. 15
1.8.2.1. XPA und XPF (alias ERCC4)	S. 15
<b>1.8.3. Protoonkogene</b>	S. 16
1.8.3.1. HER-2/neu (alias HER-2, c-erbB-2, NEU)	S. 16
<b>1.8.4. Apoptoseinhibitoren</b>	S. 16
1.8.4.1. Survivin	S. 16

1.8.4.2. Clusterin	S. 16
<b>1.8.5. Adhäsionsproteine</b>	S. 16
1.8.5.1. E-Cadherin	S. 16
<b>1.8.6. Zell-Zyklus-assoziierte Proteine</b>	S. 17
1.8.6.1. Ki-67 (alias MIB-1)	S. 17
<b>1.9. Fragestellung</b>	S. 18
<b><u>2. Methoden und Material</u></b>	S. 19
<b>2.1. Patientenkollektiv</b>	S. 19
<b>2.1.1. Präoperative Diagnostik und histopathologische Daten</b>	S. 20
<b>2.2. Methoden</b>	S. 20
<b>2.2.1. Fragebögen QLQ-C30 und BLM-30 der EORTC</b>	S. 20
<b>2.2.2. Immunhistochemie</b>	S. 21
2.2.2.1. Protokolle für die Immunhistochemie	S. 21
2.2.2.2. Chemikalien	S. 23
2.2.2.3. Antikörper	S. 24
2.2.2.4. Auswertung immunhistochemischer Färbungen	S. 24
<b>2.3. Statistik</b>	S. 26
<b><u>3. Ergebnisse</u></b>	S. 28
<b>3.1. Klinik und Kohortenzusammensetzung</b>	S. 28
<b>3.2. Tumorentität, Histologie und Grading</b>	S. 29
<b>3.3. Allgemeine Komplikationsraten und Überlebenszeiten</b>	S. 30
<b>3.3.1. Überlebenszeiten und Komplikationsraten in Subgruppen (Alter, BMI, ASA)</b>	S. 33
<b>3.4. Histopathologisches Stadium vs. Tumormarker</b>	S. 39
<b>3.4.1. p53</b>	S. 39
<b>3.4.2. Ki-67 (alias MIB-1)</b>	S. 40
<b>3.4.3. p16 (alias CDKN2, INK4)</b>	S. 42

3.4.4. Survivin	S. 43
3.4.5. HER-2/neu (alias HER-2, c-erb-B2, NEU)	S. 45
3.4.6. Clusterin	S. 45
3.4.7. E-Cadherin	S. 46
3.4.8. XPA	S. 47
3.4.9. XPF (alias ERCC4)	S. 49
3.5. Überlebenszeiten/Kaplan-Meier-Kurve	S. 50
3.5.1. Überlebenszeiten/Kaplan-Meier-Kurve abhängig vom Tumor- und Lymphknotenstadium	S. 50
3.5.2. Überlebenszeiten/Kaplan-Meier-Kurve vs. Tumormarker	S. 51
3.6. Multivariate COX-Regression	S. 62
3.7. Lebensqualität	S. 63
<u>4. Diskussion</u>	S. 70
4.1. perioperative Daten	S. 72
4.2. Tumormarker	S. 73
4.3. Multivariate COX-Regression	S. 78
4.4. Lebensqualität	S. 79
4.4.1. QLQ-C30	S. 79
4.4.2. BLM-30	S. 79
<u>5. Zusammenfassung</u>	S. 82
<u>6. Literaturverzeichnis</u>	S. 84
<u>7. Anhang</u>	S. 92
7.1. EORTC QLQ-C30 (Version1) und QLQ-BLM30 Fragebogen	S. 92
7.2. Erklärung	S. 96
<u>8. Danksagung</u>	S. 96
<u>9. Lebenslauf</u>	S. 97

## **Abkürzungsverzeichnis**

BSA – bovines Serumalbumin

DAB – Diaminobenzidin

Ek – Erythrozytenkonzentrat

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FFP – fresh frozen plasma/Plasmakonzentrat

Hb – Hämoglobin

Hk – Hämatokrit

kDa - Kilodalton

MIB – Made in Borstel

NGS – normal goat serum

PBS – peroxidase blocking solution

SD – Standardabweichung

WHO-Weltgesundheitsorganisation

# **1. Einleitung**

## **1.1. Das Harnblasenkarzinom - Epidemiologie und Ätiologie**

In Deutschland erkranken jährlich ca. 28.750 Menschen an einem Blasenkarzinom. Dabei steht das Blasenkarzinom mit 9,3% an vierter Stelle bei den bösartigen Neuerkrankungen bei den Männern, bei den Frauen mit 3,6% an achter Stelle. Bei den Krebstodesfällen kommt es mit 3,2% an achter Stelle bei den Männern, bei den Frauen an neunter Stelle mit 2,7%. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 71 Jahren, bei Frauen hingegen bei 74 Jahren (Batzler et al., 2008). Dabei gibt es nicht nur geschlechtsspezifische Unterschiede. Beispielsweise haben epidemiologische Untersuchungen gezeigt, dass weiße Amerikaner eine zweifach höhere Inzidenz gegenüber schwarzen Amerikanern haben (Lee et al., 2006).

Bei Diagnosestellung findet sich bei 80% der Patienten ein nichtinvasives, papilläres Blasenkarzinom. Davon haben 10-15% einen muskelinfiltrierenden Tumorprogress. Die Patienten mit einem muskelinfiltrierenden Erstbefund haben eine schlechtere Prognose (Goebell et al., 2006).

Von den o.g. Zahlen sind 92% Urothelkarzinome, weitere 7% sind Plattenepithelkarzinome. Bei ca. 1% handelt es sich um Adenokarzinome, wie sie zum Beispiel als Urachuskarzinome vorkommen. In Entwicklungsländern verschiebt sich diese Verteilung hin zu den Plattenepithelkarzinomen. Der Anteil kann dabei auf bis zu 75% ansteigen.

Es wurden bisher verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung von Blasenkarzinomen identifiziert. Einer der stärksten ist das Rauchen. So ist das Risiko an Blasenkrebs zu erkranken für Raucher um den Faktor 2,57 im Gegensatz zu Nichtrauchern erhöht. Der Genuss von Kaffee, Tee oder Süßstoffen ist nicht mit einer erhöhten Inzidenz verknüpft. Ein weiterer Risikofaktor ist die Exposition gegenüber aromatischen Aminen. Die Einnahme von Phenacetin, Cyclophosphamid oder Chlornaphazin ist ebenfalls ein Risikofaktor. Eine Bestrahlung des kleinen Beckens erhöht auch das Risiko, Blasenkrebs zu bekommen. Eine Infektion mit *Schistosoma hämatobium* bedeutet eine Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms der Harnblase. Das gleiche gilt für Dauerkatheterträger mit rezidivierenden Harnwegsinfekten. Ein besonders gefährdetes Kollektiv sind dabei Patienten mit einer neurogenen Blasentleerungsstörung. Überraschenderweise führt aber eine positive Familienanamnese nur zu einer leichten Risikoerhöhung (Murta-Nascimento et al., 2007).

## **1.2. Karzinogenese**

Die Entwicklung vom normalen Urothel zum Blasenkarzinom ist mehrstufig und multifokal. In verschiedenen Arbeiten wird dabei eine differenzierte Entwicklung von oberflächlichem, nicht invasivem vs. invasivem Blasenkarzinom postuliert (Knowles, 2001).

Bei den Chromosomenmutationen handelt es sich meistens um Deletionen. Typische Regionen für den Verlust der Heterozygotie durch Deletion sind dabei 3p, 4p, 4q, 8p, 9q, 11p, 11q, 14q. Im

weiteren Verlauf kommt es dann zu einer höheren genetischen Instabilität. So findet sich bei pT1-Blasenkarzinomen eine im Vergleich zu pTa-Blasenkarzinomen höhere genetische Instabilität. Ebenso bei einem Vergleich pT2 vs. pT4.

Welcher der oben genannten Entstehungswege dabei eingeschlagen wird, ist abhängig vom Zeitpunkt der Deletion verschiedener Abschnitte des Chromosom 9 oder der Mutation des p53-Tumorsuppressorgen (Hartmann, 2003).

Es gibt beim Blasenkarzinom weitere bekannte Mutationsmechanismen. So können einerseits Proto-Onkogene aktiviert werden. Beim Blasenkarzinom sind dabei h-ras, her-2, erb-B-2 und EGFR die wohl wichtigsten. Weiterhin gibt es Tumorsuppressorgene die durch eine Mutation inaktiviert werden können. Dabei sind für das Blasenkarzinom das p53-Gen und das Retinoblastomagen die wichtigsten Vertreter. Bei den Zell-Zyklus-Regulatoren sind p21-, p16- und Ki-67(MIB-1)-Gen und bei den Angiogenesefaktoren sind VEGF und COX-2 zu nennen. Bekannte Vertreter für die Gruppe der Adhäsionsmoleküle sind MMP-2, u-PA, CD44 und E-Cadherin (Habuchi et al., 2005) (Kausch und Böhle, 2002).

Diese vorgenannten Mutationen führen wiederum zu Veränderungen im Zellzyklus, bei der Apoptose oder bei der Angiogenese.

### **1.3. Klinik**

Die Klinik ist vor allem durch eine schmerzlose, rezidivierende Hämaturie, welche zu einer Anämie führen kann, geprägt. Weitere klinische Bilder können auch eine Therapie resistente Bakteriurie, Leukozyturie oder Dysurie sein. Symptome eines lokal fortgeschrittenen Malignoms können Beinschwellung, Flankenschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Elektrolytverschiebungen sein (Jocham und Miller, 2007).

### **1.4. Diagnostik**

Eine Diagnostik muss hierbei immer auch operativ, in Form einer transurethralen Elektroresektion, erfolgen. Die vorangehende Labordiagnostik beschränkt sich auf die üblichen präoperativen Parameter. Die weitere urologische präoperative Diagnostik umfasst eine Sonographie der ableitenden Harnwege und eine Zystoskopie mit Entnahme von Spülurin. Der Spülurin kann zu zytologischen Untersuchungen oder zum Nachweis von Tumormarkern genutzt werden.

Die bildgebende Diagnostik besteht aus der o.g. Sonographie der ableitenden Harnwege. Eine Röntgenthoraxuntersuchung dient zum Ausschluss einer pulmonalen Filialisierung und einer kardialen bzw. pulmonalen Insuffizienz. Ein Ausscheidungsurogramm sollte zum Ausschluss eines synchronen Befalls der oberen Harnwege erfolgen. Bei einem invasiven Tumorwachstum dient das Infusionsurogramm gleichzeitig zur Abschätzung der Harnabflussverhältnisse des oberen Harntraktes vor weiteren therapeutischen Maßnahmen. Eine bildgebende Diagnostik mittels

Computertomographie ist nur bei einer Infiltration der oberflächlichen Muskulatur sinnvoll, um präoperativ schon eine mögliche Infiltration des perivesikalen Gewebes oder von Nachbarorganen diagnostizieren zu können. Ein korrektes Staging ist mit einem MRT oder CT hingegen nicht möglich. Weiterhin kann eine Ganzkörperszintigraphie zum Ausschluss einer ossären Metastasierung erfolgen.

Der wichtigste diagnostische Schritt stellt die Elektroresektion des Tumors dar. Zum einen wird mit dieser Methode repräsentatives Gewebe zur histopathologischen Aufarbeitung gewonnen, zum anderen wäre bei oberflächlichen Tumoren hiermit auch eine Heilung erreicht. Da papilläre Blasentumoren am Tumorgrund ungünstiger differenziert sein können und peritumoral Carcinoma-in-situ-Herde oder Dysplasien vorliegen können, ist zur Therapie und Diagnostik eine fraktionierte TUR-B empfehlenswert. Bei dieser fraktionierten TUR erfolgt eine gesonderte Resektion des exophytischen Tumoranteils, des Tumorgundes und weiterhin des Tumorrandes. Dabei ist eine Resektion des Tumorgundes bis in die Detrusormuskulatur anzustreben, um ein mögliches Tumorstadium pT2 sicher zu diagnostizieren. Auf eine ausgedehnte TUR kann dann verzichtet werden, wenn die Vorgeschichte oder die vesikuläre Ausdehnung des Tumors für die Indikationsstellung zur weiteren Therapie ausreichend ist. Eine Dokumentation der Muskelinvasivität ist dann ausreichend und auf eine ausgedehnte Resektion kann verzichtet werden (Hautmann und Huland 2006) (Kausch und Jocham, 2007).

## **1.5. Therapie des invasiven Blasenkarzinoms**

### **1.5.1. Chirurgische Therapie**

Die lokale Therapie bei nichtinvasiven Blasenkarzinomen besteht aus einem lokalen endoskopischen Verfahren und Instillationen zur Rezidivprophylaxe.

Bei muskelinvasiven und endoskopisch nicht beherrschbaren Prozessen wird die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie aus der Fossa obturatoria, sowie aus dem Bereich der A. iliaca interna und externa angestrebt. Bei der Frau umfasst die radikale Zystektomie, neben der Harnblase mit den distalen Ureteranteilen, den Uterus, die Ovarien mit den Tuben und die vordere Vaginalwand. Die proximale Harnröhre wird, sofern kein orthotoper Blasenersatz durchgeführt wird, regelmäßig mit entfernt. Beim Mann wird, neben der Harnblase, zusätzlich die Prostata mit den Samenblasen entfernt; daher wäre die genauere Bezeichnung Zystoprostatovesikulektomie (Albers und Heidenreich, 2006). Bei einem karzinomfreien Absetzungsrand zur Harnröhre kann bei männlichen Patienten von einer Urethrektomie abgesehen werden.

Ansätze zur Evaluation einer sentinel-node Technik zeigen, dass der lymphatische Abfluss der Harnblase hierbei variabel sein kann (Liedberg et al., 2003). Bei der extendierten Lymphadenektomie wird die Exstirpation bis zur Aortenbifurkation oder noch höher bis zur Arteria mesenterica inferior ausgeweitet. Eine Metaanalyse konnte dabei aufzeigen, dass bei lymphknotennegativen Patienten durch diese extendierte Lymphadenektomie das krankheitsfreie Überleben verlängert wurde. Diese

Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens wurde wahrscheinlich durch die Entfernung von okkulten Mikrometastasen erreicht. Die gleiche Metaanalyse kam zum Schluss, dass v.a. bei T3/T4a Stadien ein verbessertes Lymphknotenstaging durch eine extendierte Lymphadenektomie erreicht werden kann, da bei diesen Tumorstadien dann auch Metastasen oberhalb der iliakalen Bifurkation eher erfasst werden können (Liedberg und Mansson, 2006). Eine aktuelle Studie, welche die 5-Jahresüberlebensraten von 336 Patienten mit einer limitierten Lymphadenektomie mit 322 Patienten und einer extendierten Lymphadenektomie verglich, wobei keiner der Patienten eine neoadjuvante Therapie erhielt, konnte die Ergebnisse der Metaanalyse nochmals bestätigen (Dhar et al., 2008).

Der zeitliche Abstand der Zystektomie zur TUR-B von 3 Monaten sollte nicht überschritten werden, da es in diesem Zeitraum zu einer möglichen Mikrometastasierung mit Prognoseverschlechterung kommen kann (Lee et al., 2006).

Aufgrund der enormen Reduktion der perioperativen Mortalität von 65% (Wehner, 1942) auf 1-5% (Hautmann et al., 2006) (Quek et al., 2006) (Lowrance et al., 2008), wird zunehmend die Indikation zur palliativen Zystektomie gesehen. Die Intention ist dabei die Vermeidung der möglichen lokalen Beschwerdesymptomatik wie Hämaturie, Tenesmen und Kloakenbildung.

Blasenteilresektionen kommen nur für ein hoch selektioniertes Patientengut in Frage und sind im klinischen Alltag daher eher selten.

#### 1.5.1.1. Techniken und Komplikationen bei der radikalen Zystektomie

Parallel zur Senkung der Mortalität konnte auch die Morbidität gesenkt werden. In größeren retrospektiven Studien hatten aber immer noch 30 - 38% der Patienten mindestens eine postoperative Komplikation. Davon waren wiederum 10% durch einen Ileus bedingt. Mit 7.8% wurde die Rate der postoperativen Harnwegsinfekte angegeben, mit 5,5% bzw. 5,2% die Rate der Wunddehizensen bzw. Wundinfektionen. 2,8% der Patienten entwickelten ein Urinleck. Weitere postoperative Komplikationen betrafen das respiratorische System, wie Pneumonie oder erfolgloses Entwöhnen von der Beatmung, oder das Herz-Kreislauf-System, wie Myokardinfarkt, Arrhythmie oder Thrombosen, betreffen. 0,8% der Patienten hatten postoperativ ein akutes Nierenversagen mit anschließender Hämodialyse (Hollenbeck et al., 2005) (Lowrance et al., 2008).

Dass die Zystektomie beim älteren Patienten eine Therapieoption mit vertretbaren Risiken ist, haben mehrere Studien gezeigt. Insgesamt zeigt sich aber ein uneinheitliches Bild. In einer der letzten Studien von der Arbeitsgruppe um Skinner gab es keinen altersabhängigen Unterschied in der Morbidität und Mortalität (Clark et al., 2005) (Farnham et al., 2004).

Als negativen Prädiktor für die Morbidität scheint der BMI identifiziert zu sein. In nur wenigen vorhandenen Studien lag jeweils die Morbiditätsrate bei über 50% für Patienten mit einem BMI über 30 und war damit signifikant höher (Reyes et al., 2007) (Lee et al., 2004).

Eine technische Neuerung der Zystektomie erfolgte durch die Implementation laparoskopischer Techniken. Wurden zunächst Fallberichte über laparoskopische Blasenteilresektion bei vesikaler Endometriose veröffentlicht, erfolgte im nächsten Schritt die komplette laparoskopische Zystektomie bei Malignomen. Die Harnableitung wurde dabei zumeist über eine Minilaparotomie angelegt, bzw. die Erstellung der Harnableitung erfolgte extrakorporal über einen vergrößerten Portzugang (Parra et al., 1992). Eine laparoskopische Zystektomie mit ebenfalls laparoskopisch angelegtem Ileumconduit wurde von Gill et. al. beschrieben (Gill et al., 2000). Ein Jahr später erfolgte die Erstbeschreibung einer laparoskopischen Zystoprostektomie mit extrakorporaler Anlage eines Rekto-Sigmoideo-Pouches (Mainz-Pouch II) (Türk et al., 2001). Wiederum ein Jahr später erfolgte die Erstbeschreibung einer komplett intrakorporal angelegten ilealen Neoblase (Gill et al., 2002). Der Vorteil der laparoskopischen Zystektomie liegt in einem geringeren Blutverlust, geringeren postoperativen Schmerzen, schnellerer Rekonvaleszenz und insgesamt besseren kosmetischen Ergebnissen (Moinzadeh und Gill, 2004). Die Roboter-assistierte Zystektomie ist dabei die letzte technische Neuerung und umfaßt die Einbindung des DaVinci-Systems in die Zystektomie und die Anlage der Harnableitung. Die laparoskopische Zystektomie mit oder ohne Roboter-Assistenz ist z.Zt. noch einigen wenigen Zentren vorbehalten, wird aber in der Zukunft an Bedeutung zunehmen (Cathelineau und Jaffe, 2007).

Eine weitere Entwicklung liegt in der erektionsprotektiven Zystektomie. Die Möglichkeit des potenziellen Nerverhaltes bei Zystektomien wurde schon früh beschrieben (Horenblas et al., 2001). Nachteilig bei diesem Verfahren, bei dem entweder die gesamte Prostata oder zumindest die Prostatakapsel, weiterhin die Samenleiter und Samenblasen erhalten bleiben, ist die höhere Rate von postoperativen Tumorprogress durch Metastasierungen oder Lokalrezidiven. In einem Review konnte eine um das Doppelte erhöhte Metastasierungsrate bei oberflächlichen oder organbegrenzten Urothelkarzinomen berechnet werden (Hautmann und Stein, 2005). In einer aktuellen Studie wurde dieses verminderte onkologische Ergebnis bestätigt, zudem fand sich eine erhöhte Rate an Lokalrezidiven (Simone et al., 2008).

#### 1.5.1.2. kontinente Harnableitungsformen

An die Zystektomie anschließend folgt die Anlage einer Harnableitung. Dabei gibt es die Möglichkeit einer kontinenten und einer inkontinenten Harnableitung. Bei der kontinenten Ableitung kann man wiederum einen orthotopen Blasenersatz und einen kontinenten Pouch unterscheiden.

Bei dem orthotopen Blasenersatz wird die Ersatzblase direkt mit der Urethra anastomosiert. Dabei gibt es, benannt nach den Erstbeschreibern, zwei wesentliche orthotope Pouchformen. Bei der Ersatzblase nach Hautmann wird der ausgeschaltete Ileumanteil W-förmig mit zwei „Schornsteinen“ angelegt. Es entfällt dabei eine größere Mobilisation der Harnleiter und damit die Gefahr von Harnleiterstrikturen. Bei der Ersatzblase nach Studer werden in einen „Schornstein“ die beiden Harnleiter implantiert. Theoretisch muss man von einem höheren Mobilisationsbedarf der Harnleiter

ausgehen. Bei der Hautmannschen Ersatzblase wird heute auf einen Refluxschutz verzichtet, da in Studien kein Unterschied hinsichtlich der Nierenfunktion erhoben werden konnte. Der Refluxschutz bei der Ersatzblase nach Studer wird durch die isoperistaltische Implantation der Harnleiter in den „Schornstein“ erreicht. Die Komplikationsraten sind bei beiden Ableitungsformen identisch (Hautmann et al., 2006).

Weiterhin können ausgeschaltete Darmstücke als heterotope Ersatzblase direkt an die Haut oder über den ausgeschalteten Wurmfortsatz anastomosiert werden, z.B. Mainz-Pouch I.

Seltener werden heute noch Harnleiter-Darm-Anastomosen, z.B. Mainz-Pouch II, vorgenommen.

#### 1.5.1.3. inkontinente Harnableitungsformen

Vor der Entwicklung kontinenter Ersatzblasen gab es verschiedene andere Ableitungsverfahren. Eine vollständige Aufzählung kann dabei nicht das Ziel dieser Arbeit sein.

Bei den inkontinenten Harnableitungen wird ebenfalls ein Stück Darm ausgeschaltet und als ein Durchlaufreservoir benutzt. Weitere inkontinente Ableitungen sind auch Ureter-Haut-Fisteln, welche bei Einzelnieren häufig angelegt werden.

Inkontinente Harnableitungen werden zumeist bei technisch schwierigen Voraussetzungen, primär palliativen Operationen oder eingeschränkt belastbaren Patienten durchgeführt. Dabei ist der Standardeingriff die Anlage eines Ileum-Conduit (Bricker und Eiseman, 1950). Hiermit sollen im Vergleich zur Harnleiter-Darm-Anastomose durch das Durchlaufreservoir rezidivierende, ascendierende Harnwegsinfekte, bedingt durch das Hochdrucksystems des Dickdarms, verhindert werden.

Aufgrund der bekannten Spätkomplikationen des Ileum-Coduits wie Stoma- und Anastomosenstenosen, wurde das Sigma-Conduit entwickelt. Hierbei zeigten sich, v.a. im Vergleich zum Ileum-Conduit, eine höhere Inzidenz für Anastomosenstenosen (Kausch und Jocham, 2007).

#### 1.5.1.4. Lebensqualitätsanalyse der verschiedenen Harnableitungsformen

Die Entwicklung des orthotopen Blasenersatzes wurde unter anderem vorangetrieben von dem Wunsch, ein Reservoir zu entwickeln, welches der menschlichen Harnblase nahe kommt und damit die Stomaanlage obsolet macht. Im weiteren zeitlichen Verlauf konnte aber ein Vorteil in der Lebensqualität weder für die Ersatzblase noch für das Conduit nachgewiesen werden (Gerharz et al., 2005) (Allaredy et al., 2006).

Bei diesem Thema gibt es eine Studie mit einer gegensätzlichen Aussage; so konnte von Hobisch ein Lebensqualitätsvorteil zu Gunsten der Neoblase nachgewiesen werden (Hobisch et al., 2001).

### **1.5.2. Radiochemotherapie, Radiatio und Chemotherapie**

In den letzten Jahren hat sich vor allem die Radiochemotherapie im Rahmen von multimodalen Ansätzen fortentwickelt. Im Gegensatz zur reinen Radiatio hat der multimodale Ansatz den Vorteil einer Salvage-Zystektomie bei NonRespondern bzw. bei Rezidiven. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird als adäquates Vorgehen eine initiale TUR-B, möglichst mit R0-Resektion, sowie anschließender perkutaner Radiatio mit bis zu 59 Gy und eine simultane Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil empfohlen. Damit wurden 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 74% erreicht. Dabei hatten nach 5 Jahren noch 61% ihre Harnblase (Weiss et al., 2008). Z.Zt. wird diese Therapie vornehmlich Patienten angeboten, welche sich nicht operieren lassen wollen bzw. die aus technischen oder anästhesiologischen Gründen nicht operabel sind. Klinische Studien, die den Vorteil dieser Therapieform illustrieren könnten, fehlen aber für dieses Verfahren noch.

Die perkutane Bestrahlung eines Harnblasenkarzinoms ist möglich nach durchgeführter TUR-B bei den Tumorstadien pT2-4, pT1G3, pT1G2-Rezidiven, multifokale und endoskopisch nicht therapierbare pT1-Tumore. Dabei ist aber die Langzeit-Überlebensrate nur 25 bis 30% bei den muskelinvasiven Blasenkarzinomen (Milosevic et al., 2007). Die lokale Kontrolle des Blasenkarzinoms ist besser durch eine Radiochemotherapie als eine alleinige Radiotherapie zu erreichen (Weiss et al., 2008). Die alleinige Radiatio hat ihren Stellenwert in der palliativen Therapie bei blutenden Tumoren oder zur Schmerztherapie bei Metastasen.

Eine perioperative Chemotherapie kann neoadjuvant oder adjuvant vorgenommen werden. Eine neoadjuvante Chemotherapie führt statistisch gesehen zwar zu einem Überlebensvorteil von 5%, aber dabei stellt sich die Schwierigkeit der Identifikation des individuellen Patientenrisikos. Eine genaue Bestimmung des individuellen Risikos ist nur anhand einer histopathologischen Einordnung der tumorbefallenen Harnblase und der zugehörigen Lymphknoten möglich. Somit kommt die neoadjuvante Chemotherapie nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder klinisch inoperablen Tumorprozess in Frage. Der Standard für Patienten mit einem hohen Progressrisiko ist zurzeit eine Cisplatin-basierte adjuvante Chemotherapie. In der größten retrospektiven Kohortenanalyse konnte hierzu eine Subgruppe mit nodalpositiven Patienten identifiziert werden, welche bei durchgeführter adjuvanter Chemotherapie ein 5-Jahresüberleben von 39% hatten (Stein et al., 2001). Zwar ist ein Vergleich dieser Zahlen mit Ergebnissen anderer Studien nicht zulässig, trotzdem ist zurzeit eine Cisplatin-basierte adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit einem hohen individuellen Progressionsrisiko sinnvoll (Suttman et al., 2007).

### **1.6. TNM-Klassifikation**

Das TNM-System nutzt zur Beschreibung der Malignomausbreitung drei Faktoren. Dabei steht das T für die lokale Tumorausbreitung, N für Infiltration von Lymphknoten und M für eine mögliche lokale oder systemische Metastasierung. Für die vorliegenden Daten wurde die TNM-Klassifikation von 2005 verwendet (Wittekind et al., 2005). Diese ist dabei weitestgehend übereinstimmend mit der

Auflage von 2002. Ergänzend kommt eine Beschreibung des Differenzierungsgrades gemäß der WHO-Empfehlung von 1973 hinzu. Dabei reicht diese Graduierung von G1, als gut differenziert, bis G4, als schlecht differenziert.

<b>Tx</b>	Primärtumor nicht beurteilbar
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Ta</b>	Nichtinvasives papilläres Karzinom
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor infiltrierte subepitheliales Bindegewebe
<b>T2a</b>	Tumor infiltrierte oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
<b>T2b</b>	Tumor infiltrierte tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
<b>T3a</b>	Tumor infiltrierte mikroskopisch perivesikales Fettgewebe
<b>T3b</b>	Tumor infiltrierte makroskopisch perivesikales Fettgewebe
<b>T4a</b>	Tumor infiltrierte Prostata, Uterus oder Vagina
<b>T4b</b>	Tumor infiltrierte Becken- oder Bauchwand
<b>Nx</b>	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten mit max. 2 cm in größter Ausdehnung
<b>N2</b>	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten mit mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
<b>N3</b>	Metastase(n) mit mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
<b>Gx</b>	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
<b>G1</b>	gut differenziert
<b>G2</b>	moderat differenziert
<b>G3/G4</b>	schlecht differenziert

### 1.7. Prognose

85% der unbehandelten Patienten mit einem invasiven Blasenkarzinom versterben innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung (Prout und Marshall 1956). Dabei überleben von allen zystektomierten Patienten 66% bzw. 68% 5 bzw. 10 Jahre rezidivfrei. Von den Patienten mit einem Harnblasenkarzinom im pT1-Stadium und nicht infiltrierte Lymphknoten leben rezidivfrei nach 5 bzw. 10 Jahren noch 83% bzw. 78%. Ab einem Stadium T2b sinkt, trotz nicht befallener Lymphknoten, die 5- bzw. 10-Jahresrate rezidivfreier Patienten auf 78% respektive 76%. Bei lymphknotennegativem, extravasikalem Wachstum sinkt die rezidivfreie 5- bzw. 10-Jahresrate wiederum auf 62% bzw. 61%. Die 5- bzw. 10-Jahresrate der rezidivfreien Patienten sinkt weiter auf 29%, wenn Lymphknotenmetastasen vorliegen (Stein et al, 2001). Dabei haben 10-15% der Patienten mit N0-Stadium schon bei Operation mit konventionellen pathologischen Methoden nicht detektierbare Mikrometastasen (Malkowicz et al, 2007).

### 1.8. Tumormarker

Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie wird dabei ab einem Stadium pT3b und höher bzw. ab einem Stadium N1 gestellt. Bei Operation haben aber 15% der Patienten schon okkulte Mikrometastasen, weiterhin haben trotz nicht infiltrierter Lymphknoten 50% nach zwei Jahren eine metastatische Ausbreitung. Dabei erfolgt die Einstufung nach histopathologischen Kriterien. Durch

Einbeziehung gewebeständiger Marker kann dabei eine verbesserte frühzeitige Identifizierung von potentiell progredienten Tumoren erfolgen.

### **1.8.1. Tumorsuppressorgene**

#### **1.8.1.1. p53**

Das p53-Tumorsuppressorprotein wurde 1979 unabhängig voneinander von Linzer und Lane entdeckt. Es liegt auf dem Chromosom 17p13. Den Namen bezieht es aus seiner Molekülmasse von 53 kDa (Lane und Crawford, 1979) (Linzer und Levine, 1979). Bei 80% aller Mutationen von p53 handelt es sich um Punktmutationen, welche zum Austausch vereinzelter Aminosäuren führen (Levine, 1991). Nach einer Mutation von p53 wird aus dem rezessiven Wildtyp ein dominantes Onkogen. Die Mutationen führen zu einer längeren Halbwertszeit, wodurch die Konzentration des Proteins steigt.

Die Funktion des Proteins besteht in der Blockierung der G1-Phase und der dadurch erst möglichen Reparatur von veränderter DNA. Die Zelle verharrt im G1-Arrest, sollte eine DNA Reparatur nicht möglich sein, so wird die Apoptose eingeleitet. Diese Funktion erreicht es über die Transkription von weiteren Tumorsuppressorgenen wie p21, MDM2 oder die Inhibierung bsp.weise von bax/bcl-2.

#### **1.8.1.2. p16 (alias CDKN2, INK4)**

p16 ist ein auf 9p21 codiertes Tumorsuppressorgen. In-vitro-Studien konnten nachweisen, dass pRb die Expression von p16 reprimiert (Benedict et al., 1999). Die Funktion von p16 besteht in der Hemmung von CDK's und damit an der Verhinderung des Übertrittes der Zelle von der G1- zur S-Phase. Eine Mutation der p16 Allele konnte in verschiedenen Tumorentitäten, beispielsweise bei Colon-, Mammakarzinom und diversen hämatologischen Neoplasien, nachgewiesen werden.

### **1.8.2. Nukleotidexzisionsproteine**

#### **1.8.2.1. XPA und XPF (alias ERCC4)**

Diese beiden Proteine sind Bestandteile eines Multienzymkomplexes, welcher für die Erkennung und Behebung von DNA-Schäden zuständig ist. Dabei sind einige seltene Erbkrankheiten bekannt, welche mit Mutationen in diesem Enzymkomplex einhergehen. So ist bei der Erkrankung Xeroderma pigmentosum die Sonnenlichtempfindlichkeit und die Rate an Hauttumoren erhöht. Andererseits wurde in Studien zu Keimzelltumoren eine verringerte XPA-Konzentrationen für die erhöhte Sensibilität gegenüber Cisplatin-basierten Chemotherapien verantwortlich gemacht (Köberle et al., 1999) (Welsh et al., 2004).

### **1.8.3. Protoonkogene**

#### **1.8.3.1. HER-2/neu (alias HER-2, c-erb-B2, NEU)**

Dieses Onkogen wurde erstmals nach Induktion von Neuroglioblastomen der Ratte beschrieben (Shih et al., 1981). Der codierende Genabschnitt liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 17q21. Exprimiert hat das Protein eine Molekülmasse von 185 kDa. Es handelt sich dabei um einen membranständigen Tyrosinrezeptor, welcher im Tumorgewebe überexprimiert wird. Dabei kann eine Überexpression von anderen Tyrosinkinasen, wie HER-3 oder HER-4, mit einer verbesserten Prognose einhergehen (Memon et al., 2004).

Bei anderen Tumorentitäten dient der Nachweis von HER-2 auch zur Evaluation einer möglichen adjuvanten Chemotherapie. So wird bei HER-2 positivem Mammakarzinom ab einem Score von 2+ mit Trastuzumab (Herceptin®) eine Antikörpertherapie gegen HER-2/neu durchgeführt.

### **1.8.4. Apoptoseinhibitoren**

#### **1.8.4.1. Survivin**

Dieses antiapoptotische Protein wird auf dem Chromosom 17q25 codiert und hat ein Molekulargewicht von 16,3 kDa (Chiou et al., 2003). Der antiapoptotische Effekt wird durch Inhibierung diverser Caspasefraktionen vermittelt und führt wahrscheinlich zu einer Resistenz gegenüber Chemo- und Immuntherapien. In gesunden, adulten Zellen kommt dieses Protein kaum vor.

#### **1.8.4.2. Clusterin**

Clusterin ist ein 80 kDa großes Protein dessen Sequenz auf 8p21-p12 lokalisiert ist. Es ist dabei in mehrere biologische Prozesse, wie Apoptose, immunologische Reaktionen, Fettstoffwechsel und Komplementaktivierung involviert. Das Clusterin kommt bei gesundem Gewebe im zytosplasmatischen und im nukleären Kompartiment gleichzeitig vor. Bei Malignomen überwiegt das zytoplasmatische Verteilungsmuster.

### **1.8.5. Adhäsionsproteine**

#### **1.8.5.1. E-Cadherin**

Dieses Protein gehört in die Gruppe der Cadherine. Es ist auf dem Chromosom 16q22 lokalisiert. Die Gruppe umfasst kalziumabhängige, transmembranale Glykoproteine. Dabei kommt E-Cadherin v.a. in epithelalem Gewebe vor. Diese Proteine sind für Zell-Zell-Verbindungen zuständig, so dass ein Funktionsverlust dieses Proteins die Desintegration und Metastasierung erleichtert. Die Verbindung zum Zytoskelett wird über das  $\alpha$ -Catenin vermittelt.

## **1.8.6. Zell-Zyklus-assozierte Proteine**

### **1.8.6.1 Ki-67 (alias MIB-1)**

Ki-67 wurde erstmals 1983 von Gerdes et al beschrieben (Gerdes et al., 1984). Das Protein wird auf dem Genabschnitt 10q25 kodiert. Exprimiert hat das Protein eine Molekülmasse von 395 kDa. In einem neueren Artikel wird die Vermutung geäußert, dass das Protein für die Expression nukleärer, ribosomaler RNA mitverantwortlich ist. In diversen Untersuchungen des oberflächlichen Blasenkarzinoms wurde Ki-67 als prognostischer, unabhängiger Marker für die Rezidivfreiheit in univariaten und multivariaten Analysen nachgewiesen.

## 1.9. Fragestellung

Aus den obigen Ausführungen erkennt man, dass das Urothelkarzinom der Harnblase nur bis zu einem gewissen Grad durch eine chirurgische Therapie heilbar ist. Wichtig für eine adjuvante Therapie ist das frühzeitige Identifizieren eines von einem Lokalrezidiv oder einer Metastasierung bedrohten Patientenkollektivs. Naturgemäß kann eine bildgebende Diagnostik oder histopathologische Beurteilung sich nur nach sichtbaren Strukturen richten. Anhand von immunhistochemischen Markern sollte in der Zukunft eine Einschätzung eines Rezidiv- bzw. Progressionsrisikos bei lokal begrenztem Befund postoperativ erfolgen und dann eine adjuvante Therapie durchgeführt werden. Dabei wird wahrscheinlich kein einzelner Marker die notwendige Sensibilität und Spezifität mitbringen, sondern es wird eine Reihe von Markern nötig sein.

Bei der sich verändernden Altersstruktur ist anzunehmen, dass auch die Urologie in zunehmendem Maße mit älteren Patienten konfrontiert sein wird. Aufgrund der sich seit der Erstbeschreibung verbesserten chirurgischen Therapie und intensivmedizinischen Betreuung bei der Zystektomie, wird dieser Eingriff zunehmend bei älteren Patienten durchgeführt. Welche Formen der Harnableitung, kontinente vs inkontinente Ableitungsform, diesen älteren Patienten zugemutet werden kann, ist spekulativ.

Folgende Fragen stellen sich daher:

Gibt es zwischen den in dieser Arbeit evaluierten Tumormarkern und den klinischen Prognoseparametern oder der tumorspezifischen Überlebenszeit in der univariaten und multivariaten Analyse einen Zusammenhang?

Gibt es einen altersspezifischen Unterschied der Lebensqualität bei den verschiedenen Harnableitungsformen?

Wie hoch ist die perioperative Mortalität, Morbidität und die Patientenzufriedenheit? Gibt es Einflussfaktoren für die perioperative Mortalität und die Frühmorbidität bzw. das tumorspezifische Überleben?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patientenkollektiv**

Für die vorgenannten Fragestellungen führten wir eine retrospektive Studie an unserem Krankengut durch. Vor Studienbeginn lag eine Einwilligung der zuständigen Ethikkommission vor.

Alle zwischen 1996 und 2002 in der Klinik für Urologie, HELIOS Kliniken Schwerin, aufgrund eines Harnblasenkarzinoms zystektomierten Patienten wurden über das Krebsregister erhoben. Insgesamt wurden 108 Patienten identifiziert. Die vom Krebsregister übersandten Datenblätter wurden um eigene Rechercheergebnisse erweitert. Von allen Überlebenden wurden Daten von den behandelnden ambulanten Urologen, sofern keine Weiterbetreuung durch uns erfolgte, abgefordert. Von den Verstorbenen wurde der Todeszeitpunkt über die Krankenkassen ermittelt. Sofern Unklarheiten über die vom Krebsregister gemeldete Todesursache bestanden, wurden die Hausärzte oder die zuletzt behandelnden Krankenhäuser kontaktiert.

Für die Lebensqualitätsanalyse wurden den lebenden Studienteilnehmer zwei Fragebögen sowie die Einverständniserklärung zur Datenerhebung übermittelt.

Bei Studienbeginn lebten 41 Patienten. Für die Lebensqualitätsanalyse erfolgte deshalb eine Aufstockung der Patientenkohorte um zwischen 2003-2004 operierte Patienten. Für die Lebensqualitätsanalyse standen damit 57 Patienten zur Verfügung.

Aus den vorliegenden Patientenakten wurde die präoperative Klinik, ob bei Aufnahme eine Harnstauung, eine Makrohämaturie oder andere Symptome vorlagen, erhoben. Zudem wurden der BMI, das Alter, das ASA-Stadium und ein anamnestisch bestehender Nikotinabusus dokumentiert.

Für die Untersuchung der perioperativen Verläufe wurden die OP-Zeiten, der Blutverlust und transfundierte EK und FFP's verglichen. Bei den paraklinischen Parametern wurde der präoperative Hämoglobin- und Hämatokrit-Wert im Vergleich zum entsprechenden Wert des ersten postoperativen Tages gesetzt. Weiterhin wurde die Anzahl inzidenteller Prostatakarzinome, präoperativer PSA-Werte, die Dauer des postoperativen Krankenaufenthaltes und die Veränderung des Kreatininwertes erhoben.

Retrospektiv wurden ebenfalls die Komplikationen aus den Krankenakten ermittelt. Als intraoperative Blutungskomplikation wurde ein Blutverlust in Saugerbeuteln oder Tüchern von mehr wie 2500 ml gewertet.

Eine postoperative Komplikation wurde als Frühkomplikation gewertet, wenn sie innerhalb von 3 Monaten postoperativ auftrat. Spätkomplikationen wurden nicht gesondert erhoben, da das Auftreten durch mögliche Komorbiditäten bedingt sein konnte. Zur besseren Analyse erfolgte eine Einteilung der Morbidität in Subgruppen: kardiopulmonale Komplikationen, thrombembolische

Komplikationen, sekundäre Wundheilung, Magen-Darm-Atonien und Sonstiges. Als Magen-Darm-Atonie galt ein ausbleibender Stuhlgang bis zum fünften postoperativen Tag und jeder klinische Ileus oder Subileus. Weiterhin wurde nur eine Komplikation pro Patient erhoben, da unserer Meinung nach eine Unterteilung der bsp.weise postoperativen tiefen Beinvenenthrombose mit konsekutiver Lungenembolie wenig hilfreich erscheint. Diese Komplikation wurde daher nur als thrombembolische Komplikation gewertet.

Die perioperative Mortalität wurde als Tod innerhalb von 30 Tagen bzw. „prior to discharge“ definiert (Stein et al., 2001). Eine Anastomosenstenose wurde bei symptomatischer, therapiebedürftiger Harnstauung angenommen.

### **2.1.1. Präoperative Diagnostik und histopathologische Daten**

Präoperativ erfolgten routinemäßig ein Lungenfunktionstest, ein Röntgenthorax und ein Kurzzeit-EKG, weiterhin eine Ergometrie und transthorakale Echokardiographie. Sofern im Rahmen eines präoperativen internistischen Konsils dieses empfohlen wurde, erfolgte auch eine koronare Angiographie.

Ein Infusionsurogramm oder eine abdominopelvine Computertomographie wurde meistens durchgeführt.

Die standardisierte Zystektomie erfolgte wie im Abschnitt 1.5.1. beschrieben. Die pelvine Lymphadenektomie erfolgte dabei routinemäßig. Bei 26 Patienten wurde u.a. aufgrund des intraoperativ fortgeschrittenen Tumorstadiums oder bei technischen Schwierigkeiten auf eine Lymphadenektomie verzichtet.

Anhand der Daten des klinischen Krebsregisters wurden zunächst die zugehörigen Paraffinschnitte der Zystektomiepräparate und, sofern vorhanden, der TUR-B-Resektate herausgesucht. Da bis zum Jahr 1997 eine Stadieneinteilung nach der 4. Version bzw. danach bis 2002 die Klassifikation nach der 5. Version der TNM-Klassifikation von 1997 erfolgte, war eine Umschreibung auf die 6. Version der TNM-Klassifikation von 2002 notwendig. Die Umschreibung wurde von einem Pathologen der HELIOS Kliniken Schwerin vorgenommen.

## **2.2. Methoden**

### **2.2.1. Fragebögen QLQ-C30 und BLM-30 der EORTC**

Zur Erhebung der allgemeinen Lebensqualität verwendeten wir die EORTC-Fragebögen QLQ-C30 Version 1.0. Zusätzlich wurde der QLQ-BLM30 verwendet.

Bei dem QLQ-C30 handelt es sich um einen validierten Fragebogen mit 30 Fragen. Diese Fragen beinhalten 5 funktionelle Skalen (functional scales), weitere drei symptomatische Skalen (symptomatic scales), fünf einzelne Fragen zu Symptomen und eine Frage zu den finanziellen

Umständen. Die Version 1.0 wurde gewählt, um einen Vergleich mit vorliegenden Studien zu ermöglichen. Zu beachten ist, dass für die Funktionsskalen der Wert 100 das Optimum darstellt. Für die Symptomskalen ist der Wert 0 das Optimum.

Der spezifische Fragebogen für das muskelinvasive Blasenkarzinom befindet sich noch in der Validierungsphase. Er beinhaltet Fragen zu Stoma-Problemen, Miktionsverhalten und –problemen, zur Katheterverwendung, zur Flatulenz, zum „body image“ und zum Sexualverhalten.

Die Berechnung der Skalen erfolgte anhand einer von der EORTC mitgelieferten Formel. Eine Berechnung der Skalen konnte erfolgen, wenn wenigstens die Hälfte der Fragen beantwortet wurde. Die Befragung erfolgte durch ein Anschreiben der Klinik und Poliklinik für Urologie, Universität zu Lübeck.

### **2.2.2. Immunhistochemie**

Die histologischen Blöcke mit der größten Tumorlast wurden in Lübeck erneut zugeschnitten und HE-gefärbt. Ein unabhängiger Pathologe beurteilte dann die vorhandenen Schnitte erneut, ohne das jeweilige T-Stadium zu kennen. Von Blöcken mit ausreichender Tumorlast wurden weitere Schnitte für die immunhistochemischen Untersuchungen angefertigt.

Die Entparaffinierung wurde hierzu im urologischen Forschungslabor, Campus Lübeck, UK-SH durchgeführt. Nach Entparaffinierung erfolgte die Permeabilisation der Zellmembran und, nach Waschung und Blockung, eine Inkubation mit einem ersten spezifischen Antikörper. Der Inkubation mit einem zweiten Antikörper ging wiederum eine Waschung mit PBS voran. Sofern ein tertiärer Antikörper benutzt wurde, erfolgte vor erneuter Inkubation eine wiederholte Waschung. Die genaue Durchführung wird für die einzelnen Tumormarker im folgenden erläutert und wurde im Institut für Pathologie, Universität zu Lübeck, durchgeführt.

#### **2.2.2.1. Protokolle für die Immunhistochemie**

##### **Vorbehandlung für p53, Ki67, Survivin, E-Cadherin**

1. Inkubation der Präparate im Dampftopf für 15 Minuten mit Zitronensäure (pH 6,0),

##### **Vorbehandlung für Clusterin**

1. Inkubation der Präparate im Dampfgerar für 45 Minuten mit EDTA Decloaker (pH 8,0),

##### **Vorbehandlung für p16, HER2/neu**

1. Inkubation der Präparate im Dampfgerar für 45 Minuten mit Zitronensäure (pH 6,1),

##### **Vorbehandlung für XPA und XPF**

1. Inkubieren bei 65°C/30 min,

2. Inkubieren in absteigender Alkoholreihe: Xylol 4×2 min

Ethanol 100% 2×2 min

Ethanol 90% 2 min

Ethanol 70% 2×2 min

Ethanol 50% 2 min

Dann spülen mit aqua dest.

3. dann 3 min in Citratpuffer kochen,

4. in PBS 5 min waschen,

### **Protokoll p53, Ki67, Survivin, E-Cadherin, Clusterin, p16, HER2/neu**

1. nach Entparaffinierung Inkubation mit dem Primärantikörper für 30 min,

2. 3×5 min mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> waschen,

3. Inkubation mit dem Sekundärantikörper für 15 min,

4. 3×5 min mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> waschen,

5. Inkubation mit dem Tertiärantikörper für 15 min,

6. 3×5 min mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> waschen

### **Protokoll für XPF**

1. nach Entparaffinierung für 10 min in 0,2% Tritonlsg. inkubieren,

2. 5 min mit PBS-Puffer waschen,

3. zum Blocken inkubieren mit 5% BSA und 5% Normalserum (Ziege) für 30 min,

4. Inkubation mit XPF-Antikörper, Verdünnung 1: 1000 mit 1% NGS, Inkubationszeit 1 h,

5. 3×5 min in PBS-Puffer waschen,

6. Inkubation mit Sekundärantikörper, ready to use, für 15 min,

7. Inkubation mit Peroxidase-Blocking-Solution für 3×5 min,

8. Inkubation mit Tertiärantikörper, ready to use, für 15 min,

9. erneutes Waschen mit PBS-Puffer für 3×5 min,

## Protokoll für XPA

1. nach Entparaffinierung für 10 min in 0,2% Tritonlsg. Inkubieren,
2. 5 min mit PBS-Puffer waschen
3. zum Blocken inkubieren mit 5% BSA und 5% Normalserum (Ziege) für 30 min,
4. Inkubation mit XPA-Antikörper, Verdünnung 1:500 mit 1% NGS, Inkubationszeit 1h,
5. ×5 min in PBS-Puffer waschen,
6. Inkubation mit Sekundäantikörper,
7. 5 min in PBS-Puffer waschen,
8. Inkubieren über 30 min mit je einem Tropfen Lsg. A und B des Vectastain-Kits in 2,5 ml Blockinpuffer,
9. 5 min in PBS-Puffer waschen,

## Anfärbung

1. Zugabe von DAB und Inkubation bis max. 10 min bzw. 3 min (XPA/XPF),
2. Gegenfärbung mit „Hämalaun nach Mayer“,
3. zum Spülen für 10min unter fließendes Wasser,
4. dann Inkubieren in aufsteigender Alkoholreihe (s.a. Entparaffinierung),
5. Eindeckeln des Objektträgers (Entellan©)

### 2.2.2.2. Chemikalien und Materialien

H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Krankenhausapotheke
Aqua d.	Selbsterstellung
Eosin	Krankenhausapotheke
Ethanol	Krankenhausapotheke
Xylol	Krankenhausapotheke
0,2% Triton X-100/PBS	Selbsterstellung
Citrat- Puffer	Selbsterstellung
Hämalaun n. Meyer	Dako

Peroxidase-Blocking Solution	Dako
Peroxidase-Substratkit DAB	Biologo
VECTASTAIN ABC Alkalische Phosphatase Kit Standard	Biologo
Objektträger	Dako

### 2.2.2.3. Antikörper

#### **Primärantikörper**

c-erbB-2 Oncoprotein, Verdünnung 1:500	Dako
Clusterin, Verdünnung 1:50	Dako
E-Cadherin, Verdünnung 1:50	Immunotech, Marseille
MIB-1 (Ki-67), Verdünnung 1:100	Dako
p16, Verdünnung 1:50	Novocastra Lab.
p53, Verdünnung 1:50	Dako
Survivin, Verdünnung 1:20	Dako
XPA Maus IgG2a, Klon 3F396, Verdünnung 1:200	Biomol
XPF Maus IgG2a, Klon 3F398, Verdünnung 1:500	Biomol

#### **Sekundär- und Tertiärantikörper**

ZytoChemPlus (HRP) Broad Spectrum Bulk Kit HRP500	Zytomed
Peroxidase AffiniPure Goat Anti-Mouse IgG	Jackson Laboratories

### 2.2.2.4. Auswertung immunhistochemischer Färbungen

Nach der o.g. Anfärbung wurden mehrere, zumeist zwei, repräsentative Areale ausgewählt und dann die im Folgenden beschriebenen Auswertungen vorgenommen.

Für die Auswertungen wurde als Mikroskop ein Olympus BX 51 mit Fluorid-Objektiven, Sehfeldzahl 22, verwendet. Die gewonnenen Daten der immunhistochemischen Untersuchungen wurden den anonymisierten Patienten zugeordnet. Dabei wurde die Einordnung in die entsprechenden Expressionslevel durch einen Pathologen, welcher das klinische bzw. pathologische Stadium nicht kannte, durchgeführt.

### **p16(alias CDKN2, INK4)**

Für die Bestimmung des ExpressionsLevels von p16 wurde die semiquantitative Klassifizierung von Hitchings (Hitchings et al., 2004) übernommen. Dabei wurde eine negative Expression angenommen, wenn die p16-Expression in den Tumorzellen unter 10% lag. Somit wurden die Stufen 0-1 als fehlende Markerexpression gewertet, hingegen wurden 2 und 3 als vorhandene Markerexpression gewertet.

### **E-Cadherin**

Für E-Cadherin wurde in Anlehnung an Bringuier (Bringuier et al., 1993) die von ihm beschriebene Klassifizierung gewählt. Dabei wurde eine Expression als normal gewertet, wenn die Färbung des Tumorgewebes dem vom normalen Gewebe entsprach. Tumoreale mit positiver und negativer Expression galten als heterogene Tumore und abnormale Tumore wurden mit einer gänzlich fehlenden Immunreaktivität definiert. In unserer Analyse wurden die Ergebnisse dichotomisiert (Kashibuchi et al., 2007). D.h. wir verglichen die klinischen Ergebnisse für die abnormalen Tumore mit den positiven Tumoren. Aus den Rohdaten ergab sich somit der Vergleich zwischen 0 vs 1-3. Eine Unterteilung in heterogene oder homogene E-Cadherin-Expression wurde daher nicht vorgenommen.

### **p53 und Ki-67 (MIB-1)**

Für p53 und Ki-67 wurden zwei repräsentative Felder ausgewählt. In diesen Feldern wurden 100 Zellen ausgezählt; die angegebene Prozentzahl gibt den Mittelwert der eindeutig positiven Tumorzellen wieder. Diese Auszählung ist gängiger Standard und wurde für Ki-67 beispielsweise schon 1984 empfohlen (Gerdes et al., 1984).

### **HER-2/neu (alias c-erb-B2)**

Die Auswertung der HER-2-Anfärbung erfolgte gemäß dem für den HercepTest® (DAKO, Dänemark) beschriebenen Score. Dabei wurde eine fehlende Anfärbung der Zellmembran bzw. eine Anfärbung in weniger als 10% der Tumorzellen mit 0 gewertet. Eine schwache oder unvollständige Anfärbung in mehr als 10% der Tumorzellen als +1, sowie bei einer schwach bis mäßig kompletten Membrananfärbung in mehr als 10% der Tumorzellen als +2. Eine starke und komplette Anfärbung der Zellmembran in mehr wie 10% der Tumorzellen wurde mit 3 gewertet.

### **Survivin und Clusterin**

Eine Expression von Survivin in mehr als 10% der Tumorzellen wurde gemäß einem Artikel von Shariat (Shariat et al., 2007), als positive Expression gewertet. Dabei wurde eine Expression in weniger als 10% der Tumorzellen als negative Expression gewertet.

Ebenso wurde die Markeranfärbung für Clusterin (Krüger et al., 2006) quantifiziert.

## **XPA und XPF (alias ERCC4)**

Eine genauere Anleitung zur Auswertung fand sich trotz Literaturrecherche und Anfrage beim Hersteller nicht. Für XPA und XPF erfolgte daher eine Einteilung primär in Abhängigkeit von der Anfärbung der positiven Tumorzellen. So wurde eine fehlende Anfärbung als 0 gewertet, eine schwach positive als 1, eine mittelstarke als 2 und, mit einem cut off von 10% positiver Tumorzellen, die stark positive Anfärbung mit 3.

### **2.3. Statistik**

Zur Planungsvorbereitung dieser retrospektiven Studien wurde das Kooperationsangebot des Institutes für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBS), Universität zu Lübeck, genutzt. Nach Durchführung und Datenerhebung wurde erneut das vorliegende Datenmaterial durch das IMBS gesichtet.

Die erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft Office Excel®) zusammengeführt und dann in das Statistikprogramm SPSS (SPSS für Windows Version 11.5.1®) importiert.

Zunächst erfolgte eine Berechnung der Frühkomplikationsraten in Abhängigkeit des ASA-Stadiums, des BMI und des Alters. Hierzu wurden die Daten dichotomisiert. D.h. es wurde je zwei Gruppen für die ASA-Stadien gebildet, Stadium 1 bis 2 und 3 bis 4, für den Body-mass-Index, mit einer Gruppe unter einem BMI von 30 und einem BMI gleich und größer als 30, sowie für das Alter, eine Gruppe mit einem Alter unter 70 und einem Alter gleich und älter als 70 Jahre, gebildet. Für die Frühkomplikation erfolgte eine Einteilung in die Gruppen mit und ohne Frühkomplikation. Diese dichotomen Daten wurden in eine Vierfeldertafel eingetragen und die Unabhängigkeit mit einem Exakten Test nach Fisher getestet. Dieser Test ist v.a. bei geringem Stichprobenumfang zuverlässig.

Eine univariate Analyse der immunhistochemischen Ergebnisse in Bezug auf das Tumorstadium, den Lymphknotenstatus und das Grading erfolgte durch einen Chi-Quadrat-Mehrfeldertest. Hierzu wurden die untersuchten Tumormarker hinsichtlich ihrer Expressionsstärke in zwei Gruppen, negative und positive Expression, eingeteilt. Die verwendeten cut-offs waren dabei Teil der explorativen Analyse.

Im zweiten Schritt wurden die vorgenannten histopathologischen Daten dichotomisiert. D.h. die Tumorstadien wurden zusammengefasst in die Gruppen pT1 bis pT2b und pT3a bis pT4, der Lymphknotenstatus in pN0 und in pN1-3 und das Grading in G1 bis 2 und G3 bis 4. Die Berechnung auf Unabhängigkeit in der Vierfeldertafel erfolgte mit dem Exakten Test nach Fisher für die lymphangische Karzinose, den Resektionsstatus und das koinzidentelle Prostatakarzinom.

Die Berechnungen für das tumorspezifische Überleben bei den Tumormarkern erfolgten nach Kaplan-Meier. Die Gruppenvergleiche bei der Überlebenszeitanalyse erfolgten mit dem log-rang-Test.

Zur weiteren Analyse der Tumormarker wurde eine multivariate Cox-Regression durchgeführt. Mit diesem Regressionsmodell kann der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable untersucht werden (Ziegler et al., 2004). Hierzu wurden die Daten als kategorial markiert, da diese eine Ausprägung von 0 oder 1 annehmen konnten. Die verwendeten Kovariaten umfassten die Tumormarker sowie das dichotomisierte Tumor- und Lymphknotenstadium.

Zur Analyse der Lebensqualitätsbögen wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt. Dieser eignet sich als Signifikanztest bei zwei unabhängigen Stichproben und ordinaler Zielvariable zur Überprüfung der Nullhypothese (Bender et al., 2007). Die Variable Alter wurde zur Berechnung des Einflusses hierbei in zwei Gruppen, Alter über und gleich 65 Jahre sowie älter, aufgeteilt. Für die Analyse der Lebensqualität in Abhängigkeit der vorhandenen Harnableitungsform erfolgte ebenfalls eine Dichotomisierung der Daten. So wurden diese in kontinente und inkontinente Harnableitungen diskriminiert.

Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde mit 0,05 festgelegt, d.h. die maximal zulässige Irrtumswahrscheinlichkeit betrug 5%.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Klinik und Kohortenzusammensetzung**

Von den 108 zystektomierten Patienten waren 70 Männer und das Verhältnis Frau:Mann 1:1,8. Das durchschnittliche Alter betrug 64,79 Jahre (Range 32-80). Die Männer hatten einen Mittelwert für das Alter bei Operation von 65,47 Jahren (Range 38-76), Frauen von 64,19 Jahren (Range 32-80).

Von den 108 Patienten hatten 102 (95,4%) Patienten eine Hämaturie, wovon wiederum 74 (68,5%) Patienten eine Makrohämaturie hatten. 35 Patienten gaben eine Dysurie an. Weitere Symptome in geringerem Umfang waren, wobei Mehrbezeichnungen möglich waren, Bakteriurie (3), erstmalige Harnverhaltungen (4), Pollakisurie (3), neu aufgetretene Inkontinenz (2) sowie ein postrenales Nierenversagen.

31 (28,7%) Patienten hatten bei Aufnahme eine Harnstauungsniere. Davon hatten 42 % eine linkseitige, 32% eine rechtseitige und 26% eine beidseitige Stauung.

Der Abstand der TUR-B zur Zystektomie betrug dabei im Mittel 28,8 Tage (Range 6-645 Tage). Dabei war nur bei drei Patienten der Abstand größer als 3 Monate (102, 116, 645 Tage). Die stationäre Aufenthaltsdauer nach Zystektomie betrug im Mittel 19,7 Tage (Range 10-60 Tage).

Anhand der anästhesiologischen Fragebögen konnte für 35% der Patienten eine positive Raucheranamnese erhoben werden.

Der BMI betrug bei den männlichen Patienten im Mittel 26,01 (Range 18,7-44,28). Bei den Frauen war der BMI im Mittel 27,53 (Range 20,3-41).

Der ASA-Score wurde präoperativ von den Anästhesisten erhoben und war bei 3 Patienten 1, bei 53 Patienten ASA 2 und bei 51 Patienten ASA 3. Eine Patientin bekam keinen Score bestimmt. Bei den Geschlechterverhältnissen war auffällig, daß bei den Frauen knapp 11% mehr einen ASA-Stadium 2 hatten als bei den Männern (45% vs 56%). Bei den Männern überwog das ASA-Stadium 3 gegenüber den Frauen (53% vs 37%).

Bei 84 Patienten erfolgte zur Harnableitung die Anlage eines Ileum-Conduits. Weitere 17 Patienten, davon drei weibliche Patientinnen, erhielten zur Harnableitung eine Ileumneoblase. Eine Differenzierung in eine Studersche- bzw. Hartmannsche-Ersatzblase erfolgte hierbei nicht. Bei 4 Patienten wurde eine Ureterosigmoideostomie zur Harnableitung angelegt. Je ein Patient hatte ein katheterisierbares Nabel-Stoma nach Lampel bzw. einen Mainz-Pouch I. Bei einem Patienten wurde zur Harnableitung eine Ureter-Haut-Fistel angelegt.

12 Patienten wurden adjuvant mit einem Gemcitabine-Cisplatin-Schema chemotherapiert. In einem Fall wurde nach nur einem Zyklus bei starker Myelosuppression die Chemotherapie abgebrochen. 8

Patienten bekamen eine Chemotherapie nach dem M-VAC-Schema. Davon erhielt ein Patient 3 Zyklen M-VAC zur neoadjuvanten Therapie. Nach der Zystektomie wurden diesem Patienten nochmals adjuvant 3 Zyklen M-VAC appliziert. Da der Beginn dieser retrospektiven Studie im Jahr 1996 liegt, kommen auch drei Patienten mit einer Cisplatin-Methotrexat-Chemotherapie sowie zwei Patienten mit einer Paclitaxel-Gemcitabine-Chemotherapie vor. Weiterhin erhielt ein Patient sechs Zyklen Taxol-Monochemotherapie, ein weiterer Patient erhielt eine zusätzliche Taxol-Monochemotherapie nach 6 Zyklen Gemcitabine-Monochemotherapie.

### 3.2. Tumorentität, Histologie und Grading

Es überwog mit 97 Patienten erwartungsgemäß das Urothelkarzinom. Als weitere singuläre Tumorentität kam in 11 (10,2%) Fällen das Plattenepithelkarzinom vor. Bei den TUR-B's überwog mit 84 Patienten das Stadium pT2. Bei 12 Patienten erfolgte die Einstufung pT1. Das Stadium pT4a wurde präoperativ, teilweise mit ultraschallgestützter Prostatapunktion, bei drei Patienten diagnostiziert. Das Stadium 4, also ebenfalls ohne Unterteilung in pT4a oder b, lag bei fünf Patienten vor. Die Stadien pTis, pT3 und pT3a wurden je einmal präoperativ diagnostiziert. Bei weiteren zwei Patienten lag nur das Grading vor.

Beim präoperativen Grading kam bei 46 Patienten das Stadium 2 vor, 56 Patienten hatten das Stadium 3. Bei 3 Patienten zeigten sich entdifferenzierte Karzinome.

**Tab. 3.2.1. Histologische Tumorstadien nach Zystektomie**

	pT-Stadien	pN-Stadien	L-Stadien	R-Stadien	Grading
0	0	58	59	94	0
1	6	6	49	14	0
2(a/b)	37(24/13)	17	-	-	67
3(a/b)	45(25/20)	2	-	-	67
4(a/b)	20(20/0)	-	-	-	3
Gesamt	108	83	108	108	108

Bei den Zystektomien kam es erwartungsgemäß zu einem Shift der T-Stadien. Es überwogen die pT3-Stadien mit insgesamt 45 Patienten. Bei 20 Patienten fand sich das Stadium pT4a. Ein Upstaging erfolgte somit in 53% der Patienten. Eine Verschiebung zeigte sich v.a. vom Stadium pT2a/b, präoperativ in 84 Fällen diagnostiziert vs 37 Fälle postoperativ, zum Stadium pT3a/b, präoperativ nur bei zwei Patienten diagnostiziert vs 43 Patienten postoperativ. Da bei zwei Patienten präoperativ nur ein Grading vorlag, wurde das endgültige Tumorstadium dieser Patienten nicht bei der Berechnung des Upstaging einbezogen.

58 Lymphadenektomierte Patienten hatten ein N0-Stadium. 2 Patienten hatten einen massiven Lymphknotenbefall und daher ein N3-Stadium. Eine R0-Resektion wurde bei 94 Patienten erreicht. Beim Grading überwog das Stadium 3 mit 67 Patienten. Eine Infiltration venöser Gefäße oder eine lymphangische Karzinose fand sich bei 49 Patienten. Die beschriebene Verteilung der Tumorstadien wird in Tab.3.2.1. dokumentiert.

Bei 47% der männlichen Patienten (33 Patienten) wurde in der histopathologischen Aufarbeitung ein inzidentelles Prostatakarzinom nachgewiesen. Dabei hatten nur 10% (7 Patienten) einen PSA über 4,4 µg/l, welcher bei dem verwendeten Assay als Grenzwert gilt. Nur bei 8 Patienten mit einem inzidentellen Prostatakarzinom war präoperativ die digitale rektale Untersuchung auffällig. Die Verteilung der pathologischen Stadien sowie des Gradings wird in Tabelle 3.2.2. deutlich. Dabei hatten zwei Patienten mit einem Stadium pT3a einen mikroskopisch infiltrierten Resektionsrand, weiterhin konnte bei einem Patienten das Grading nicht erhoben werden.

**Tab. 3.2.2. Verteilung der T-Stadien und des Gradings bei den inzidentellen Prostatakarzinomen**

Tumorstadien	Anzahl	Grading	Anzahl
pT1a	2	1	9
pT2	1	2	22
pT2a	13	3	1
pT2b	10	-	-
pT2c	2	-	-
pT3a	5	-	-
Gesamt	33	-	32

### 3.3. Allgemeine Komplikationsraten und Überlebenszeiten

In der gesamten Kohorte gab es keinen im 30-Tage-Intervall bzw. vor Entlassung verstorbenen Patienten.

Das mittlere tumorspezifische Überleben, siehe Tab. 3.3.1., lag für die Gesamtkohorte bei 1979 Tagen bzw. 65,9 Monate, der Median war 1531 Tage bzw. 51 Monate. Da alle Patienten mit einem Stadium pT1 bei der Datenerhebung lebten, konnte ein tumorspezifisches Überleben nicht errechnet werden. Für das Stadium pT2 a/b zeigte sich ein mittleres tumorspezifisches Überleben von 2436 Tagen bzw. 81,2 Monaten. Dieses verringerte sich für das Stadium pT3 a/b auf 1527 Tage bzw. 50,9 Monate und für das Stadium pT4 auf 774 Tage bzw. 25,8 Monate. Diese Abnahme der Überlebenszeit in Abhängigkeit der Tumorstadien war hochsignifikant.

Für den Lymphknotenstatus zeigte sich ein tumorspezifisches Überleben von 2813 Tagen bzw. 93,8 Monate bei pN0, siehe Tab. 3.3.1. Dieses sank bei einer metastatischen Infiltration auf 977 Tage bzw. 32,6 Monate. Auch diese Abnahme der Überlebenszeit war hochsignifikant. Auf eine Unterscheidung der infiltrierten Lymphknotenstadien wurde verzichtet.

**Tab. 3.3.1. Tumorspezifische Überlebenszeiten in Bezug zum Tumorstadium und Lymphknotenstatus**

	Mittleres tumorspezifisches Überleben in Tagen (Monate)	Signifikanz (p)
pT1	-	<0,0001
pT2a-b	2436 (81,2)	
pT3a-b	1527 (50,9)	
pT4	774 (25,8)	
Gesamt	1979 (65,9)	
pN0	2813 (93,8)	<0,0001
pN1-3	977 (32,6)	

In der Berechnung der Überlebensraten zeigte sich daher eine Reduktion von 100% für Stadium pT1 auf 15% für das Stadium pT4. Die Überlebensrate für die gesamte Kohorte betrug 49,07%. Die kontinuierliche Abnahme der Überlebensraten bei höheren Tumorstadien verdeutlicht Tab. 3.3.2.

**Tab. 3.3.2. Tumorspezifische Vierjahresüberlebensraten in Bezug zum Tumorstadium**

	Vierjahresüberlebensrate
T1	100%
T2a-b	70,27%
T3a-b	30,33%
T4	15%
Gesamt	49,07%

Dabei zeigen die folgenden Tabellen die Zahlen für die intraoperativen Komplikationen, Morbidität und die Anastomosenstenosen in der Gesamtkohorte.

**Tab. 3.3.3. Intraoperative Komplikationen in der Gesamtkohorte**

	Häufigkeit	Prozent
Keine Komplikationen	96	88,9
Verletzung Darm	4	3,7
Blutungskomplikation	8	7,4
Patientenanzahl	108	100,0

In die Kategorie der intraoperativen Darmverletzungen fallen drei Patienten mit Rektumläsionen, wobei bei einem Patienten die Kolonschleimhaut noch intakt war. Ein Patient hatte im Rahmen der Appendixpräparation, zur Umwidmung in ein katheterisierbares Stoma beim Mainz-Pouch II, einen Muskulariseinriss. Aufgrund dessen wurde von einer Anlage eines Mainz-Pouch II abgesehen und eine Ileumneoblase zur Harnableitung angelegt. Die Verteilung der intraoperativen Komplikationen

zeigt Tab. 3.3.3. Dabei wurde ein Blutverlust von über 2500 ml als eine intraoperative Blutungskomplikation eingestuft.

**Tab. 3.3.4. 30-Tage-Morbidität in der Gesamtkohorte**

	Häufigkeit	Prozent
Keine Komplikationen	72	66,7
Magen-Darm-Atonie	11	10,2
Sonstiges	11	10,2
kardiopulmonale K.	6	5,6
thrombembolische K.	5	4,6
sekundäre Wundheilung	3	2,8
Patientenanzahl	108	100,0

Die 3-Monats-Frühmorbidität war für die gesamte Kohorte 33,3%. Es wurden dabei alle Komplikationen gezählt und keine Unterteilung in Minor- oder Major-Komplikationen gemacht. Die genaue Aufteilung der Frühmorbiditäten zeigt dabei Tab. 3.3.4. Unter Sonstiges fassten wir folgendes zusammen: febriler Harnwegsinfekt, Nephrolithiasis, Depression, Peritonitis, Abszess kleines Becken, infizierte Harnstauungsniere, Anastomoseninsuffizienz, Nachblutung, Ruptur Ileumneoblase, Neoblasenentleerungsstörung. Diese traten bei jeweils einem Patienten auf.

**Tab. 3.3.5. Rate der uretero-ilealen Anastomosenstenosen und die Anzahl der erforderlichen Revisionen in der Gesamtkohorte**

	Häufigkeit	Prozente
Unauffällig	98	90,7
Uretero-ileale Stenosen	10	9,3
davon Revisionen	7	7,1
Patientenanzahl	108	100,0

Bei 10 Patienten zeigten sich im Verlauf uretero-ileale-Stenosen, siehe Tab.3.3.5. Davon wurden operative Revisionen der Anastomose bei 7 Patienten vorgenommen.

**Tab. 3.3.6. Hämoglobin- und Hämatokritwerte als Mittelwert, Median und Range für die gesamte Kohorte, Hb in mmol/l, Hk**

	Hämoglobin		Hämatokritk	
	präoperativ	postoperativ	präoperativ	postoperativ
Median	8,40	6,80	0,40	0,32
Range	5,80 / 10,40	5,70 / 8,50	0,28 / 0,49	0,25 / 0,41
Patientenanzahl	108	87	107	88

Die Hämoglobin- und Hämatokritwerte für den ersten postoperativen Tag konnten nicht für alle Patienten aus den Akten erhoben werden. Daher reduzierte sich die Berechnungsgrundlage für die Veränderungen auf 87 Patienten für den Hämoglobin- bzw. auf 88 Patienten für den Hämatokritwert. Erwartungsgemäß lagen die postoperativen Hämoglobin- und Hämatokritwerte, wie in Tab. 3.3.6. dargestellt, unter den präoperativen Werten.

**Tab. 3.3.7. Veränderungen von Hämoglobin- und Hämatokritwert, Anzahl der Patienten mit EK bzw. FFP-Transfusion**

	Differenz Hb	Differenz Hk	Anzahl Ek's	Anzahl FFP
Median	-1,6	-0,08	3	2
Minimum	-3,90	-0,18	1	2
Maximum	1,50	0,06	14	10
Patientenanzahl	87	88	91	11

Tab. 3.3.7. zeigt die Anzahl der transfundierten Patienten und die Veränderungen der Hämoglobin- und Hämatokritwerte. Von den 108 Patienten bekamen 91 Patienten eine perioperative Erythrozytentransfusion und 11 Patienten FFP-Konzentrate. Für zwei Patienten konnte eine Erythrozyten- bzw. FFP-Transfusion durch die Akten nicht sicher genug aus- bzw. eingeschlossen werden. Diese wurden in der betreffenden Tabelle als fehlend geführt. Bei einem Patienten mussten aufgrund einer intraoperativen Blutungskomplikation 14 Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden, dieser Patient bekam ebenfalls 10 Plasmakonzentrate transfundiert. Weitere zwei Patienten bekamen ebenfalls 10 Plasmakonzentrate verabreicht.

### 3.3.1. Überlebenszeiten und Komplikationsraten in Subgruppen (Alter, BMI, ASA)

Wir untersuchten dann die Morbidität und das Überleben in Abhängigkeit des Alters, des BMI und des ASA-Stadiums.

Für das Alter wurde die Grenze von 70 Jahren, also jünger als 70 Jahre vs Alter gleich 70 Jahre oder älter, zum Vergleich des Auftretens der vorgenannten Merkmale benutzt. Beim BMI wurde die Grenze beim BMI von 30, also BMI kleiner 30 vs BMI gleich oder größer 30, festgelegt. Hinsichtlich der ASA-Stadien erfolgten eine Zusammenfassung von ASA-Stadium 1 und 2 einerseits und andererseits ASA-Stadium 3 und 4 sowie der Vergleich der vorgenannten Merkmale in Abhängigkeit dieser Stadien. Tab. 3.3.1. zeigt die Häufigkeitsverteilung:

**Tab. 3.3.1. Verteilung der Gruppen**

Altersgruppen		BMI-Gruppen		ASA-Stadien	
<70 J.	≥70 J.	<30	≥30	1-2	3-4
78 Pat.	30 Pat.	88 Pat.	20 Pat.	56 Pat.	51 Pat.

#### Überlebenszeiten und Komplikationsraten in Abhängigkeit vom Alter

Das mittlere Alter lag in der Gesamtkohorte bei 64,79 Jahren. In der Patientengruppe jünger als 70 Jahre lag das mittlere Alter bei 61,6 Jahren. Bei der Gruppe der über 70jährigen lag dieses bei 73 Jahren. Anzumerken ist, dass der älteste Patient 80 Jahre alt war. Die statistischen Charakteristika der altersabhängigen Subgruppen zeigt Tab.3.3.2.

**Tab. 3.3.2. statistische Charakteristika der Subgruppen für das Alter**

	Gesamtkohorte	Alter < 70 J.	Alter ≥ 70 J.
Patientenzahl	108	78	30
Mittelwert Alter	64,79	61,60	73,07
Median Alter	67,00	62,50	73,00
Range Alter	32 / 80	32 / 69	70 / 80

Wie die Tabelle 3.3.3. zeigt, lag die mittlere tumorspezifische Überlebenszeit bei den Patienten mit einem Alter unter 70 Jahren bei 2128 Tagen bzw. 70,9 Monaten und hatte eine Standardabweichung (SD) von 196 Tagen. Diese Überlebenszeit verringerte sich deutlich bei den über 70jährigen auf 1194 Tage bzw. 39,8 Monate mit einer Standardabweichung von 174 Tagen. Dieser deutliche Unterschied beim altersabhängigen tumorspezifischen Überleben war aber aufgrund der Standardabweichungen nicht signifikant.

**Tab. 3.3.3. tumorspezifische Überlebenszeiten mit Kaplan-Meier bei 70-Jahre-Grenze**

tumorspezifische Überlebenszeit	< 70 Jahre	≥ 70 Jahre
Mittelwert	2128 Tage (SD: 196 Tage)	1194 Tage (SD: 174 Tage)
Median	2206 Tage	1007 Tage
Log rank	p=0,1258	

Zudem muss angemerkt werden, dass bei den Patienten mit einem Alter unter 70 Jahren in 44,9% ein auf die Harnblase begrenztes Tumorwachstum vorlag. Bei den Patienten mit einem Alter über 70 Jahre fiel der Anteil der vorgenannten Tumorstadien auf 26,6%. Die altersabhängige Tumorstadienverteilung ist in Tab. 3.3.4. dargestellt.

**Tab. 3.3.4. altersabhängige Verteilung der T-Stadien**

		Verteilung T-Stadien		
		pT1 bis pT2b	pT3a bis pT4b(a)	Gesamt
Alter	< 70 Jahre	35 (44,9%)	43 (55,1%)	78 (100%)
	≥ 70 Jahre	8 (26,6%)	22 (73,3%)	30 (100%)
	Gesamt	43	65	108

In Tab. 3.3.5. ist die Rate der Frühkomplikationen dargestellt. Hier zeigte sich, dass bei den älteren Patienten diese seltener auftraten, das Signifikanzniveau wurde aber nicht erreicht.

**Tab. 3.3.5. Vergleich der altersabhängigen 30-Tage-Komplikationsrate, exakter Test nach Fisher**

	< 70 Jahre	≥ 70 Jahre
Keine Frühkomplikationen	51 (65,4%)	20 (66,7%)
Atonie	9 (11,5%)	2 (6,7%)
Kardiopulmonale K. sek. Wund.	3 (3,8%)	3 (10%)
Sonstiges	2 (2,6%)	1 (3,3%)
thrombembolische Ereignisse	11 (14,1%)	1 (3,3%)
Gesamt	2 (2,6%)	3 (10%)
Gesamt	27 (34,6%)	10 (33,3%)
Gesamt	78	30
Exakter Test n. Fisher	1,0	

Die Rate der intraoperativen Komplikationen war für die älteren Patienten wesentlich geringer, aber verfehlte das Signifikanzniveau im chi-quadrat-test. Die altersabhängige Verteilung der intraoperativen Komplikationen ist in Tab.3.3.6. aufgelistet.

**Tab. 3.3.6. Vergleich der altersabhängigen intraoperativen Komplikationen, exakter Test nach Fisher**

	<70 Jahre	≥70 Jahre
Keine Komplikationen	65 (83,3%)	29 (96,7%)
Intraoperative Komplikationen	13 (16,7%)	1 (3,3%)
Gesamt	78	30
Exakter Test n. Fisher	0,106	

Wie die Tab. 3.3.7. darstellt, unterscheidet sich die Rate der Anastomosenstenosen aufgrund der unterschiedlichen Kohortengröße nicht signifikant. Es wurden von den 7 jüngeren Patienten mit einer Anastomosenstenosen 4 revidiert. Bei den älteren Patienten wurden alle revidiert.

**Tab. 3.3.7. Vergleich der altersabhängigen Anastomosenstenosenrate, exakter Test nach Fisher**

	< 70 Jahre	≥ 70 Jahre
Keine Stenose	71 (91%)	27 (90%)
Anastomosenstenose	7 (8%)	3 (10%)
Gesamt	78	30
Exakter Test n. Fisher	1,0	

### Überlebenszeiten und Komplikationsraten in Abhängigkeit vom BMI

Der mittlere BMI der Kohorte lag bei 26,5. Bei der Patientengruppe mit einem BMI kleiner 30 zeigte sich ein mittlerer BMI von 25. Bei der Kohorte mit einem BMI gleich und größer 30, lag der mittlere BMI bei 33. Der höchste BMI in unserer Kohorte lag bei 44. Diese Daten wurden zur besseren Übersicht nochmals in Tab. 3.3.8. dargestellt.

**Tab. 3.3.8. statistische Charakteristika der Subgruppen für den BMI**

	Gesamtkohorte	BMI < 30	BMI ≥ 30
Patientenanzahl	108	88	20
Mittelwert BMI	26,54	25,06	33,08
Median BMI	25,75	25,15	32,25
Range BMI	18,7 / 44,28	18,7 / 29,9	30,1 / 44,3

Das mittlere tumorspezifische Überleben betrug bei den Patienten mit einem BMI unter 30 1927 Tage bzw. 64,2 Monate. Bei den adipösen Patienten lag das mittlere tumorspezifische Überleben bei 1935 Tage bzw. 64,5 Monate.

**Tab. 3.3.9. tumorspezifische Überlebenszeiten mit Kaplan-Meier bei BMI 30-Grenze**

tumorspezifische Überlebenszeit	BMI < 30	BMI ≥ 30
Mittelwert	1927 Tage (SD: 181 Tage)	1935 Tage (SD: 304 Tage)
Median	1027 Tage	2206 Tage
Log rank	p=0,4239	

Wie der p-Wert in der Tabelle 3.3.9. zeigt, unterschied sich das mittlere tumorspezifische Überleben nicht signifikant. Zudem bestand eine höhere Standardabweichung bei den Patienten mit einem BMI über 30.

**Tab. 3.3.10. Vergleich der BMI-abhängigen 30-Tage-Komplikationsrate, exakter Test nach Fisher**

	BMI < 30	BMI ≥ 30
Keine Frühkomplikation	62 (70,5%)	9 (45%)
Atonie	10 (11,4%)	1 (5%)
Kardiopulmonale K.	3 (3,4%)	3 (15%)
sek. Wund.	2 (2,3%)	1 (5%)
Sonstiges	9 (10,2%)	3 (15%)
thrombembolische Ereignisse	2 (2,3%)	3 (15%)
Gesamtmorbiditätsrate	26 (29,5%)	11 (55%)
Gesamt	88	20
Exakter Test n. Fisher	<b>0,039</b>	

Es fand sich, wie in Tab. 3.3.10. gezeigt, in der Schweriner Patientenkohorte mit einem BMI über 30 eine signifikant höhere 90-Tage-Frühmorbiditätsrate. Im Einzelnen fanden sich höhere Raten an kardiopulmonalen Komplikationen, sekundären Wundheilungen und thrombembolischen Ereignissen. Auch die unter „Sonstiges“ zusammengefassten Komplikationen waren erhöht. Nur bei den Magen-Darm-Atonien zeigten sich ähnliche Raten bei den adipösen Patienten und in der Vergleichskohorte.

Trotzdem prozentual ein höherer Anteil adipöser Patienten eine intraoperative Komplikation hatte, wurde das Signifikanzniveau (p=0,131) nicht erreicht. Die BMI-abhängige Komplikationsrate ist in Tab. 3.3.11. aufgeführt.

**Tab. 3.3.11. Vergleich der BMI-abhängigen intraoperativen Komplikationen, exakter Test nach Fisher**

	BMI <30	BMI ≥30
Keine Komplikationen	79 (89,8%)	15 (75%)
Intraoperative Komplikationen	9 (10,2%)	5 (25%)
Gesamt	88	20
Exakter Test n. Fisher	0,131	

Bei der Rate der Anastomosenstenosen fand sich ein geringer Unterschied, wie in Tab.3.3.12. ersichtlich, welcher aber nicht signifikant war.

**Tab. 3.3.12. Vergleich der BMI-abhängigen Anastomosenstenosenrate, exakter Test nach Fisher**

	BMI <30	BMI ≥30
Keine Stenose	80 (90,9%)	18 (90%)
Anastomosenstenose	8 (9,1%)	2 (10%)
Gesamt	88	20
Exakter Test n. Fisher	0,588	

### Überlebenszeiten und Komplikationsraten in Abhängigkeit vom ASA-Stadium

Als letztes erfolgte zur Analyse der klinischen Daten die Überprüfung der Ergebnisse in Abhängigkeit des ASA-Stadiums. Dazu erfolgte eine Zusammenfassung der ASA-Stadien 1 (3 Patienten) und 2 (53 Patienten) in eine Gruppe zur besseren Analysierbarkeit. Es zeigte sich eine Differenz von ca. 4 Jahren zwischen den Gruppen bei dem mittleren Alter. Zur besseren Übersicht wurden die vorgenannten Daten in Tab.3.3.13. zusammengefasst.

**Tab. 3.3.13. Patientenzahl und Alterszusammensetzung**

	N	Mittleres Alter (Range)
ASA-Stadium 1 und 2	56	62,7 Jahre (38 / 76)
ASA-Stadium 3	51	66,9 Jahre (32 / 80)

Die Verteilung der Tumorstadien zeigt Tab.3.3.14. Bei Unterteilung in vesikales und extravasikales Tumorwachstum, zeigte sich eine Schwankung von 5,6%.

**Tab. 3.3.14. ASA-abhängige Verteilung der T-Stadien**

		Verteilung T-Stadien		
		pT1 bis pT2b	pT3a bis pT4b(a)	Gesamt
ASA-Stadien	1 -2	24 (42,9%)	32 (57,1%)	56 (100%)
	3	19 (37,3%)	32 (62,7%)	51 (100%)
	Gesamt	43	65	107

Bei der Berechnung der tumorspezifischen Überlebenszeiten zeigte sich eine deutlich verkürzte Überlebenszeit bei den Patienten mit einem ASA-Stadium 3. Zu beachten ist hierbei, dass bei dieser Patientengruppe ein höheres mittleres Alter vorliegt. Der Unterschied in der tumorspezifischen Überlebenszeit war im log-rank-Test mit einem  $p=0,0802$  nicht signifikant. Die ASA-Stadien-abhängigen tumorspezifischen Überlebenszeiten zeigt Tab.3.3.15.

**Tab. 3.3.15. tumorspezifische Überlebenszeiten mit Kaplan-Meier bei Aufteilung nach ASA-Stadien**

tumorspezifische Überlebenszeit	ASA Stadium 1 und 2	ASA Stadium 3
Mittelwert	2279 Tage (SD: 223 Tage)	1491 Tage (SD: 193 Tage)
Median		1025 Tage
Log rank	$p=0,0802$	

Bei der Analyse der Frühkomplikationen in Abhängigkeit vom ASA-Stadium zeigte sich in der Tab. 3.3.16. nur eine geringe Differenz. Das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht. Auffällig ist aber die hohe Rate von Magen-Darm-Atonien, ca. 14,3%, bei den Patienten mit einem ASA-Stadium 1 und 2.

**Tab. 3.3.16. Vergleich der ASA-abhängigen 30-Tage-Komplikationsrate, exakter Test nach Fisher**

	ASA 1-2	ASA 3
Keine Frühkomplikation	37 (66,1%)	33 (64,7%)
Atonie	8 (14,3%)	3 (5,9%)
Kardiopulmonale K. sek. Wund.	2 (3,6%)	4 (7,8%)
Sonstiges	1 (1,8%)	2 (3,9%)
thrombembolische Ereignisse	6 (10,7%)	6 (11,8%)
Gesamtmorbiditätsrate	2 (3,6%)	3 (5,9%)
Gesamt	34%	34,6%
Gesamt	56	51
Exakter Test n. Fisher	1,0	

Bei dem Vergleich der Rate intraoperativer Komplikationen zeigte sich ein Unterschied von 2,5%. Dieser war aber nicht signifikant. In Tab.3.3.17. ist die Verteilung der ASA-abhängigen intraoperativen Komplikationen dargestellt.

**Tab. 3.3.17. Vergleich der ASA-abhängigen intraoperativen Komplikationen, exakter Test nach Fisher**

	ASA 1-2	ASA 3
Keine Komplikationen	48 (85,7%)	45 (88,2%)
Intraoperative Komplikationen	8 (14,3%)	6 (11,8%)
Gesamt	56	51
Exakter Test n. Fisher	0,779	

Auch im Vergleich der Patientengruppen ASA-Stadium 1 und 2 vs 3 hinsichtlich der Anastomosenstenosenrate, siehe Tab.3.3.18., zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

**Tab. 3.3.18. Vergleich der ASA-abhängigen Anastomosenstenoserate, exakter Test nach Fisher**

	ASA 1-2	ASA 3
Keine Stenose	48 (85,7%)	50 (96,2%)
Anastomosenstenose	8 (14,3%)	2 (3,8%)
Gesamt	56	52
Exakter Test n. Fisher	0,588	

### 3.4. Histopathologisches Stadium vs Tumormarker

Die gewonnenen immunhistochemischen Daten wurden nun mit dem vorliegenden TNM-Stadium, dem Grading, Vorhandensein einer lymphangischen Karzinose, der Entität, Alter, Geschlecht, einem vorhandenen koinzidentellen Prostatakarzinom und dem tumorspezifischen Überleben verglichen.

Das T-Stadium wurde zusammengefasst in pT1, pT2a bis b, pT3a bis b und pT4. In weiteren Untersuchungen wurden die T-Stadien in pT1 bis pT2b für vesikales Tumorstadium und pT3a bis pT4 für extravesikales Tumorstadium zusammengefasst.

Eine Einteilung der pN-Stadien erfolgte in die Gruppen pN0 sowie pN1-3. Die Einteilung der R-Stadien, des Gradings und der lymphangischen Karzinose wurde nicht verändert.

#### 3.4.1. p53

Bei 103 Präparaten waren immunhistochemische Ergebnisse auswertbar. Für die statistische Auswertung wurden zunächst die Ergebnisse für p53 wiederum dichotomisiert. Die Einteilung erfolgte in eine Gruppe mit einer Expression gleich oder geringer als der Median und einer Gruppe mit einer höheren Expression (Krüger et al., 2006). Der Median lag dabei bei 70%. Wie Tab.3.4.1.1. dokumentiert, wurde die Signifikanzschwelle damit knapp verpasst.

**Tab. 3.4.1.1. Ergebnisse chi-quadrat-Test für p53 mit cut-off 70%**

Tumorstadien	p53 Expression	
	≤70%	>70%
pT1	0	4
pT2a - pT2b	22 (62,9%)	13 (37,1%)
pT3a - pT3b	27 (61,4%)	17 (38,6%)
pT4a - pT4b	10 (50%)	10 (50%)
Gesamt	59 (57,3%)	44 (42,7%)
Exakte Signifikanz	0,087	

Ein cut-off von 10% Tumorzellen wurde in verschiedenen Studien für p53 beschrieben (Liedberg et al., 2008). Hierbei verschlechterte sich bei unserer Kohorte die Signifikanz deutlich, siehe Tab. 3.4.2.1.

**Tab. 3.4.1.2. Ergebnisse chi-quadrat-Test für p53 mit cut-off 10%**

Tumorstadien	p53 Expression	
	<10%	≥10%
pT1	0	4
pT2a - pT2b	9 (25,7%)	26 (74,3%)
pT3a - pT3b	4 (9,1%)	40 (90,1%)
pT4a - pT4b	4 (20%)	16 (80%)
Gesamt	17	86
Exakte Signifikanz	0,173	

Im nächsten Schritt erfolgte die Zusammenfassung der T-Stadien von pT1 bis pT2b und pT3a bis pT4. Zudem wurde die Berechnung auf Patienten mit einem Urothelkarzinom begrenzt. Ein Unterschreiten der Signifikanzschwelle wurde hierdurch nicht erreicht. Die genauen p-Werte für diese Berechnung zeigt Tab.3.4.1.3.

**Tab. 3.4.1.3. Signifikanzwerte bei dichotomisierten histopathologischen Variablen und p53-Expression mit cut-off 70% und 10%**

cut-off	Exakter Test n. Fisher	
	pT1-pT2b vs pT3a-pT4, alle Entitäten, n=103	pT1-pT2b vs pT3a-pT4, Urothelkarzinome, n=92
70%	1,0	0,670
10%	0,180	0,560

In Tab.3.4.1.4. sind die Ergebnisse der statistischen Analyse für den Lymphknotenstatus, R-Status, lymphangische Karzinose und hinsichtlich der koinzidentellen Prostatakarzinome. Hierbei konnte kein Unterschreiten der Signifikanzschwelle errechnet werden.

**Tab. 3.4.1.4. Signifikanzwerte bei dichotomisierten histopathologischen Variablen und p53-Expression mit cut-off 70% und 10%**

cut-off	Exakter Test n. Fisher				
	N0 vs N1-3, n=78	R0 vs R1, n=103	L0-V0 vs L1-V1, n=103	Prostatakarzinom, n=68	G1-2 vs G3-4, n=103
70%	0,468	0,773	0,842	0,086	0,677
10%	1,0	0,241	0,118	0,204	0,275

Auch bei diesen Parametern konnte die Signifikanzschwelle nicht unterschritten werden.

### 3.4.2. Ki-67 (alias MIB-1)

Für MIB-1/Ki-67 konnten 103 immunhistochemische Präparate ausgewertet werden. Die erhobenen Daten wurden wieder zunächst nach dem Median dichotomisiert (Krüger et al., 2006). Der Median lag dabei bei 30%. Tab.3.4.2.1. zeigt hierzu die Verteilung der Tumorstadien und den errechneten p-Wert.

**Tab. 3.4.2.1. Ergebnisse chi-quadrat-Test für MIB-1/Ki-67 mit cut-off 30%**

Tumorstadien	MIB-1/Ki-67 Expression	
	≤30%	>30%
pT1	1 (25%)	3
pT2a - pT2b	19 (54,3%)	16 (45,7%)
pT3a - pT3b	28 (63,6%)	16 (36,4%)
pT4a - pT4b	12 (60%)	8 (40%)
Gesamt	60 (58,3%)	43 (41,7%)
Exakte Signifikanz	0,479	

Ein cut-off von 20% wurde von Margulis beschrieben (Margulis et al., 2006). Mit diesem cut off wurde die Signifikanzschwelle (Tab.3.4.2.2.) nicht unterschritten.

**Tab. 3.4.2.2. Ergebnisse chi-quadrat-Test für MIB-1/Ki-67 mit cut-off 20%**

Tumorstadien	MIB-1/Ki-67 Expression	
	≤20%	>20%
pT1	1 (25%)	3
pT2a - pT2b	10 (28,6%)	25 (71,4%)
pT3a - pT3b	23 (52,3%)	21 (47,7%)
pT4a - pT4b	7 (35%)	13 (65%)
Gesamt	41 (39,8%)	62 (60,2%)
Exakte Signifikanz	0,151	

Zur weiteren Analyse steigerten wir daraufhin den cut-off auf 60%, d.h. als fehlende Expression wurde ein Wert kleiner und gleich 60% gewertet. Weiterhin wurden in diese Analyse nur nodalnegative Tumorstadien und Patienten ohne adjuvante Therapie einbezogen. Damit wurde die Signifikanzschwelle für die T-Stadien, bei Gruppierung in vesikales und extravasikales Wachstum, deutlich unterschritten. Die Verteilung der Tumorstadien zeigt hierzu Tab.3.4.2.3.

**Tab. 3.4.2.3. Signifikanzwerte für MIB-1/Ki-67 mit cut-off 60%, bei negativen Lymphknoten und ohne adjuvante Therapie**

Tumorstadien	MIB-1/Ki-67 Expression	
	≤60%	>60%
pT1-p2b	22 (91,7%)	2 (8,3%)
pT3a-pT4	11 (61,1%)	7 (38,9%)
Gesamt	33 (78,6%)	9 (21,4%)
Exakter Test n. Fisher	<b>0,025</b>	

In Tab.3.4.2.4. sind die Ergebnisse der statistischen Analyse für den Lymphknotenstatus, R-Status, lymphangische Karzinose und hinsichtlich der koinzidentellen Prostatakarzinome dokumentiert. Dabei konnte nur bei einem cut-off von 30% hinsichtlich des Resektionsstatus die Signifikanzschwelle unterschritten werden.

**Tab. 3.4.2.4. Signifikanzwerte bei dichotomisierten histopathologischen Variablen und MIB-1/Ki-67 mit cut-off 30% bzw. 60%**

cut-off	Exakter Test n. Fisher				
	N0 vs N1-3, n=78	R0 vs R1, n=103	L0-V0 vs L1-V1, n=103	Prostatakarzinom, n=68	G1-2 vs G3-4, n=103
30%	0,630	<b>0,039</b>	0,424	0,221	0,834
60%	0,778	0,118	0,039	0,217	1,0

### 3.4.3. p16 (alias CDKN2, INK4)

Für p16 wurde die Einteilung von Hitchings wie o.g. benutzt. Dabei konnten bei 103 Präparaten erfolgreiche immunhistochemische Anfärbungen vorgenommen werden. Zunächst wurden diese mit den T-Stadien verglichen. Während bei Hitchings eine positive Expression ab dem Level 2, also ab 10% Färbung aller Tumorzellen, angenommen wurde, nahmen wir in einem zusätzlichen Abgleich eine positive Expression schon ab dem Level 1 an.

**Tab. 3.4.3.1. Ergebnisse chi-quadrat-Test für p16 mit cut-off-Level 2**

Tumorstadien	p16 Expression	
	0-1	2-3
pT1	3 (75%)	1 (25%)
pT2a - pT2b	16 (45,7%)	19 (54,3%)
pT3a - pT3b	27 (61,4%)	17 (38,6%)
pT4a - pT4b	14 (70%)	6 (30%)
Gesamt	60 (58,3%)	43 (41,7%)
Exakte Signifikanz	0,251	

Der beste Signifikanzwert zeigte sich bei Annahme eines 10% cut-off-Wertes. Die Signifikanzschwelle wurde aber nicht unterschritten. Dabei zeigt Tab.3.4.3.1. die Stadienverteilung und den p-Wert für die Verteilung der tumorstadienabhängigen p16-Expression.

**Tab.3.4.3.2. Signifikanzwerte bei dichotomisierten Tumorstadien und p16 mit cut-off-Level 0 und 1**

cut-off	Exakter Test n. Fisher	
	pT1-pT2b vs pT3a-pT4, alle Entitäten, n=103	pT1-pT2b vs pT3a-pT4, Urothelkarzinome, n=92
Neg vs pos	1	0,499
LVL1	0,152	0,082

Durch Dichotomisierung der Tumorstadien und Begrenzung auf Urothelkarzinome konnte der Signifikanzwert zwar deutlich gesenkt werden, wie Tab.3.4.3.2. zeigt, aber ein Unterschreiten der Schwelle erfolgte nicht.

Die statistische Aufarbeitung der restlichen histopathologischen Merkmale zeigte dabei kein Unterschreiten der Signifikanzschwelle. Die errechneten p-Werte sind in Tab.3.4.3.4. dokumentiert.

**Tab. 3.4.3.4. Signifikanzwerte bei dichotomisierten histopathologischen Variablen und p16 mit cut-off-Level 0 und 1**

cut-off	Exakter Test n. Fisher				
	N0 vs N1-3, n=78	R0 vs R1, n=103	L0-V0 vs L1-V1, n=103	Prostatakarzinom, n=68	G1-2 vs G3-4, n=103
Neg vs pos	0,308	0,150	0,840	0,806	<b>&lt;0,001</b>
LVL1	0,150	0,145	0,351	0,328	<b>0,013</b>

Für das Grading zeigte sich zwar ein Unterschreiten der Signifikanzschwelle, aber ein erhöhtes Grading ging dabei mit einer häufig erhöhten p16-Expression einher. Die Vierfeldertafel für das Grading ist in Tab.3.4.3.5. dargestellt.

**Tab.3.4.3.5. Vierfeldertafel bei dichotomisierten Grading und p16 mit cut-off-Level 0**

Grading	p16 Expression	
	negativ	ab schwach positiv
G1 und G2	23 (63,9%)	13 (36,1%)
G3 und G4	17 (25,4%)	50 (74,6%)
Gesamt	40 (38,8%)	63 (61,2%)
Exakter Test n. Fisher	<0,001	

#### 3.4.4. Survivin

Wie beschrieben wurde eine negative Immunreaktivität angenommen, sofern eine Survivinexpression in bis 10% der Tumorzellen vorlag. Die Einteilung erfolgte primär in die Stufen 0-3, wobei für die Statistik die Stufen 0-1 (cut-off LVL1) eine Expression in bis zu 10% bedeuten. Für Survivin konnten dabei 103 immunhistochemische Färbungen ausgewertet werden.

Bei einem cut-off von 10% für Survivin zeigte sich die Tumorstadienverteilung wie in Tab.3.4.4.1. dokumentiert. Eine Unterschreitung der Signifikanzschwelle fand nicht statt.

**Tab. 3.4.4.1. Ergebnisse chi-quadrat-Test für Survivin mit cut-off 10%**

Tumorstadien	Survivin Expression	
	0-1	2-3
pT1	1(25%)	3(75%)
pT2a - pT2b	15(42,9%)	20(57,1%)
pT3a - pT3b	21(47,7%)	23(52,3%)
pT4a - pT4b	7(35%)	13(65%)
Gesamt	44 (42,7%)	59 (57,3%)
Exakte Signifikanz	0,711	

Bei einem Absenken des cut-off-Wertes unter 10% (LVL0) verbesserte sich der Signifikanzwert, so dass diese Werte in der Tab.3.4.4.2. aufgelistet wurden.

**Tab. 3.4.4.2. Ergebnisse chi-quadrat-Test für Survivin mit cut-off-Level 0**

Tumorstadien	Survivin Expression	
	0	1-3
pT1	0	4
pT2a - pT2b	4(11,4%)	31(88,6%)
pT3a - pT3b	13(29,5%)	31(70,5%)
pT4a - pT4b	4(20%)	16(80%)
Gesamt	21 (20,4%)	82 (79,6%)
Exakte Signifikanz	0,155	

Eine Gruppierung der T-Stadien konnte zwar einen Informationsgewinn erbringen, wie in Tab.3.4.4.3. ersichtlich, aber ein Unterschreiten der Signifikanzschwelle wurde damit nicht erreicht.

**Tab.3.4.4.3. Signifikanzwerte bei dichotomisierten Tumorstadien und Survivin mit cut-off-Level 0 und 10%**

cut-off	Exakter Test n. Fisher	
	pT1-pT2b vs pT3a-pT4 alle Entitäten, n=103	pT1-pT2b vs pT3a-pT4, Urothelkarzinome, n=92
0 vs 1-3	0,076	0,115
10%	0,839	1

Eine Extraktion von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom führte zu keinem weiteren Unterschreiten der Signifikanzschwelle.

**Tab. 3.4.4.4. Signifikanzwerte bei dichotomisierten histopathologischen Variablen und Survivin mit cut-off-Level 0 und 10%**

cut-off	Exakter Test n. Fisher				
	N0 vs N1-3, n=78	R0 vs R1, n=103	L0-V0 vs L1-V1, n=103	Prostatakarzinom, n=68	G1-2 vs G3-4, n=103
0 vs 1-3	1	0,477	0,634	<b>0,029</b>	1
10%	0,625	1	1	0,462	0,536

In Tab.3.4.4.4. sind die Ergebnisse der statistischen Analyse für den Lymphknotenstatus, R-Status, lymphangische Karzinose und hinsichtlich der koinzidentellen Prostatakarzinome aufgelistet. Hierbei konnte ein Unterschreiten der Signifikanzschwelle nur für die inzidentellen Prostatakarzinomen errechnet werden. Die Verteilung ist in Tab.3.4.4.5. beschrieben.

**Tab.3.4.4.5. Ergebnisse Vierfeldertafel bei inzidentellem Prostatakarzinom und Survivin mit cut-off-Level 0**

Inzidentelles Prostatakarzinom	Survivin Expression	
	0	1-3
Vorhanden	2 (6,7%)	28 (93,3%)
Nicht vorhanden	11 (28,9%)	27(71,1%)
Gesamt	13 (19,1%)	55 (80,9%)
Exakter Test n. Fisher	<b>0,029</b>	

### 3.4.5. HER-2/neu (alias HER-2, c-erb-B2, NEU)

Für die statistische Analyse konnten 103 immunhistochemische Färbungen ausgewertet werden. Wie vorbeschrieben, wurden die immunhistochemischen Färbungen gemäß einem Score der Firma DAKO eingeteilt. Dabei wird ab einem Score von 2 von einer HER2/neu positiven Expression gesprochen.

In der erstellten Mehrfeldertabelle, siehe Tab. 3.4.5.1., zeigte sich eine signifikante Zunahme der Expression bei höheren Tumorstadien.

**Tab. 3.4.5.1. Ergebnisse chi-quadrat-Test für HER2/neu mit cut-off-Score 2**

Tumorstadien	HER2/neu Expression	
	Score 0-1	Score 2-3
pT1	0	4
pT2a - pT2b	26(74,3%)	9(25,7%)
pT3a - pT3b	28(63,6%)	16(36,4%)
pT4a - pT4b	12(60%)	8(40%)
Gesamt	66 (64,1%)	37(35,9%)
Exakte Signifikanz	<b>0,028</b>	

Bei Analyse der weiteren histopathologischen Marker zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit. Die einzelnen Signifikanzwerte sind in Tab.3.4.5.2. dargestellt.

**Tab. 3.4.5.2. Signifikanzwerte bei dichotomisierten histopathologischen Variablen und HER2/neu mit cut-off-Score 2**

cut-off	Exakter Test n. Fisher				
	N0 vs N1-3, n=78	R0 vs R1, n=103	L0-V0 vs L1-V1, n=103	Prostatakarzinom, n=68	G1-2 vs G3-4, n=103
Score 2	0,203	0,369	0,839	0,263	1

### 3.4.6. Clusterin

Für Clusterin wurde wiederum ein cut-off von 0% gewählt, d.h. eine positive Expression wurde ab einer schwach positiven Färbung angenommen. Die Auszählung erfolgte analog zu Survivin, so dass 0 keine Reaktion, 1 eine schwach positive (bis 10%) Färbung, 2 eine mittelstarke (über 10%) und 3 eine stark positive Färbung bedeutet. In der Literatur wird eine negative Expression angenommen, sofern weniger wie 10% der Tumorzellen angefärbt sind. Bei uns zeigte sich die beste Signifikanz bei einem Absenken des cut-off's, d.h. jede Anfärbung wurde als positive Expression angesehen.

**Tab. 3.4.6.1. Ergebnisse chi-quadrat-Test für Clusterin negativ vs positiv**

Tumorstadien	Clusterin Expression	
	Negativ	positiv
pT1	2 (50%)	2 (50%)
pT2a - pT2b	23 (65,7%)	12(34,3%)
pT3a - pT3b	31 (70,5%)	13 (29,5%)
pT4a - pT4b	17 (85%)	3 (15%)
Gesamt	73 (70,9%)	30 (29,1%)
Exakte Signifikanz	0,351	

Für die Verteilung der Tumorstadien konnte keine Unterschreitung der Signifikanzschwelle errechnet werden. Die Tab.3.4.6.1. zeigt hierzu die Verteilung.

Eine Gruppierung der T-Stadien in pT1 bis pT2b vs pT3a bis pT4, Beschränkung auf Urothelkarzinome oder auf Patienten mit gesichertem Lymphknotenstatus erbrachte nur eine geringfügige Verbesserung der Signifikanz. Ein Ausschluss adjuvant chemotherapierter Patienten erbrachte ebenfalls keinen Zugewinn an Informationen.

Auch bei den weiteren histopathologischen Parametern erbrachte die Exklusion der Plattenepithelkarzinompatienten keinen Zugewinn an Information. Die Tab.3.4.6.2. zeigt die p-Werte für die histopathologischen Marker in Abhängigkeit der Clusterin-Expression.

**Tab. 3.4.6.2. Signifikanzwerte bei dichotomisierten histopathologischen Variablen und Clusterin mit cut-off-Level 0**

cut-off	Exakter Test n. Fisher				
	N0 vs N1-3, n=78	R0 vs R1, n=103	L0-V0 vs L1-V1, n=103	Prostatakarzinom, n=68	G1-2 vs G3-4, n=103
Lvl 1	0,420	0,543	0,388	0,644	0,363

### 3.4.7. E-Cadherin

Für E-Cadherin konnten 103 immunhistochemische Färbungen ausgewertet werden. Im Gegensatz zur Auswertungsempfehlung von Bringuier (Bringuier et al. 1993) zeigte sich bei uns das beste Signifikanzniveau bei einem cut-off von 2, d.h. auch die heterogene Expression wurde dabei als negativ gewertet.

**Tab. 3.4.7.1. Ergebnisse chi-quadrat-Test für E-cadherin mit cut-off-Level 2**

Tumorstadien	E-Cadherin Expression	
	LVL 0-2	LVL 3
pT1	0	4
pT2a - pT2b	2 (5,7%)	33 (94,3%)
pT3a - pT3b	6 (13,6%)	38 (86,4%)
pT4a - pT4b	3 (15%)	17 (85%)
Gesamt	11 (10,7%)	92 (89,3%)
Exakte Signifikanz	0,516	

Die Tab.3.4.7.1. zeigt hierzu die Verteilung der Tumorstadien und den p-Wert für die E-Cadherinabhängige Verteilung der Tumorstadien. In Tab.3.4.7.2. ist die gleiche Verteilung, nach Extraktion der Plattenepithelkarzinome aus der Kohorte, dargestellt. Zwar ist eine Verbesserung der Signifikanz zu verzeichnen, aber ein Unterschreiten der Schwelle gelang nicht.

**Tab. 3.4.7.2. Ergebnisse chi-quadrat-Test für E-Cadherin mit cut-off-Level 1, nur Urothelkarzinome**

Tumorstadien	E-Cadherin Expression	
	LVL 0-2	LVL 3
pT1	0	4
pT2a - pT2b	1 (3,3%)	29 (96,7%)
pT3a - pT3b	6 (15,4%)	33 (84,6%)
pT4a - pT4b	2 (10,5%)	17 (89,5%)
Gesamt	9 (9,8%)	83 (90,2%)
Exakte Signifikanz	0,341	

Eine Gruppierung der T-Stadien in vesikales und extravasikales Tumorstadium, siehe Tab.3.4.7.3., zeigte nur bei einem cut-off-Level 2 einen Informationsgewinn, aber ein Unterschreiten der Signifikanzschwelle wurde nicht erreicht.

**Tab.3.4.7.3. Signifikanzwerte bei dichotomisierten Tumorstadien und E-Cadherin mit cut-off-Level 2**

cut-off	Exakter Test n. Fisher	
	pT1-pT2b vs pT3a-pT4 alle Entitäten, n=103	pT1-pT2b vs pT3a-pT4, Urothelkarzinome, n=92
0-2 vs 3	0,2	0,147

Bei der Analyse der weiteren histopathologischen Marker, siehe Tab.3.4.7.3., konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Expressionshöhe und der Markerausprägung aufgedeckt werden.

**Tab. 3.4.7.3. Signifikanzwerte bei dichotomisierten histopathologischen Variablen und E-Cadherin mit cut-off von 0 und 2**

cut-off	Exakter Test n. Fisher				
	N0 vs N1-3, n=78	R0 vs R1, n=103	L0-V0 vs L1-V1, n=103	Prostatakarzinom, n=68	G1-2 vs G3-4, n=103
0 vs 1-3	0,559	1	0,244	0,215	0,311
0-2 vs 3	0,267	0,643	0,244	1	1

### 3.4.8. XPA

Für XPA konnten 99 Präparate untersucht werden. Da wie vorbeschrieben für XPA kein allgemein anerkanntes Auswertungsschema vorliegt, wurden statistische Analysen zur Exploration des cut-off-Levels vorgenommen. Dabei zeigte sich, daß ein cut-off von 1 bei einer T-Stadieneinteilung von pT1, pT2 usw., aber auch bei einer Zusammenfassung der T-Stadien in pT1 bis pT2b und pT3a bis pT4, am signifikantesten war.

**Tab.3.4.8.1. Ergebnisse chi-quadrat-Test für XPA mit cut-off-Level 1**

Tumorstadien	XPA Expression	
	LVL 0-1	LVL 2-3
pT1	4	0
pT2a - pT2b	23 (65,7%)	12 (34,3%)
pT3a - pT3b	32 (74,4%)	11 (25,6%)
pT4a - pT4b	11 (64,7%)	6 (35,3%)
Gesamt	70 (70,7%)	29 (29,3%)
Exakte Signifikanz	0,469	

Die Tab.3.4.8.1. zeigt die von den Tumorstadien abhängige XPA-Verteilung. Bei der Berechnung der Exakten Signifikanz konnte kein Unterschreiten der Schwelle beobachtet werden. Auch bei der Dichotomisierung der Tumorstadien konnte kein signifikanter p-Wert, siehe Tab.3.4.8.2., erreicht werden.

**Tab.3.4.8.2. Signifikanzwerte bei dichotomisierten Tumorstadien und XPA mit cut-off-Level 1**

cut-off	Exakter Test n. Fisher	
	pT1-pT2b vs pT3a-pT4 alle Entitäten, n=99	pT1-pT2b vs pT3a-pT4, Urothelkarzinome, n=88
0-1 vs 2-3	0,824	1

Für die weiteren histopathologischen Merkmale, siehe Tab.3.4.8.3., zeigten sich unterschiedliche Signifikanzen bei den verschiedenen cut-off's.

**Tab. 3.4.8.3. Signifikanzwerte bei dichotomisierten histopathologischen Variablen und XPA mit cut-off-Level 0 bis 2**

cut-off	Exakter Test n. Fisher				
	N0 vs N1-3, n=75	R0 vs R1, n=99	L0-V0 vs L1-V1, n=99	Prostatakarzinom, n=99	G1-2 vs G3-4, n=99
0 vs 1-3	0,318	0,200	0,841	0,513	0,679
0-1 vs 2-3	1	0,726	0,508	0,339	0,503
0-2 vs 3	0,267	0,355	0,570	<b>0,028</b>	0,765

Für die inzidentellen Prostatakarzinome zeigte sich eine Zunahme der XPA-Expression bei einem vorhandenen Prostatakarzinom. Für die Signifikanz wurde die Schwelle von 5% dabei unterschritten. In Tab.3.4.8.4. ist die XPA-Expression in Abhängigkeit des Vorkommens von inzidentellen Prostatakarzinomen dargestellt. Dabei ist eine Zunahme der Expression bei einem Prostatakarzinom zu beobachten.

**Tab.3.4.8.4. Ergebnisse Vierfeldertafel bei inzidentellem Prostatakarzinom und XPA mit cut-off-Level 2**

Inzidentelles Prostatakarzinom	XPA Expression	
	0-2	3
Vorhanden	22(73,3%)	8(26,7%)
Nicht vorhanden	63(91,3%)	6(8,7%)
Gesamt	85 (85,9%)	14 (14,1%)
Exakter Test n. Fisher	<b>0,028</b>	

### 3.4.9. XPF (alias ERCC4)

Insgesamt fiel die immunhistochemische Färbung von XPF stark aus. So kam eine negative bzw. eine schwache Färbung nur in vier Fällen vor. Eine mittelstarke und starke Färbung hingegen zeigte sich in insgesamt 92 von 96 durchgeführten immunhistochemischen Aufarbeitungen. Bei den statistischen Berechnungen wurde, analog zu XPA, eine positive Expression dann angenommen, wenn mehr als 10% der Tumorzellen angefärbt waren (LVL3).

In Tab.3.4.9.1. ist die Verteilung der XPF-Expression in Abhängigkeit der Tumorstadien dokumentiert.

**Tab.3.4.9.1. Ergebnisse chi-quadrat-Test für XPA mit cut-off-Level 2**

Tumorstadien	XPF Expression	
	LVL 0-2	LVL 3
pT1	0	4
pT2a - pT2b	7 (21,2%)	26 (78,8%)
pT3a - pT3b	11 (27,5%)	29 (72,5%)
pT4a - pT4b	1 (5,3%)	18 (94,7%)
Gesamt	19 (19,8%)	77 (80,2%)
Exakte Signifikanz	0,156	

Ein Unterschreiten der Signifikanzschwelle war auch bei Dichotomisierung der Tumorstadien und Beschränkung der Berechnung auf Urothelkarzinome nicht möglich.

Auf eine Berechnung der Signifikanzwerte für die histopathologischen Marker bei einem cut-off 0 bzw. 1 wurde aufgrund der geringen Anzahl dieser Expressionsstadien verzichtet.

In Tab.3.4.9.2. sind die p-Werte für die Verteilung der XPF-Expression in Abhängigkeit der histopathologischen Marker dargestellt.

**Tab. 3.4.9.2. Signifikanzwerte bei dichotomisierten histopathologischen Variablen und XPF mit cut-off-Level 2**

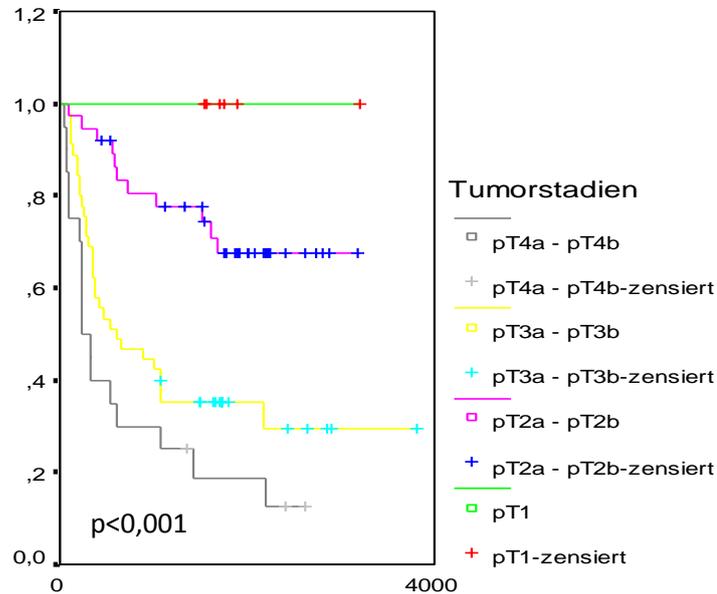
cut-off	Exakter Test n. Fisher				
	N0 vs N1-3, n=74	R0 vs R1, n=96	L0-V0 vs L1-V1, n=96	Prostatakarzinom, n=96	G1-2 vs G3-4, n=96
0-2 vs 3	0,752	0,299	0,616	0,412	0,668

### 3.5. Überlebenszeiten/Kaplan-Meier-Kurve

#### 3.5.1. Überlebenszeiten/Kaplan-Meier-Kurve abhängig vom Tumor- und Lymphknotenstadium

Die Überlebenszeiten wurden wie erwähnt mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Der Vergleich der Faktoren erfolgte mit dem log-rank-Test.

##### Tumorstadien



**Bild 3.5.1.1. Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Tumorstadium**

Für die Tumorstadien zeigte sich in der Berechnung der Kaplan-Meier-Kurven ein deutlicher Unterschied, siehe Bild 3.5.1.1., im Überleben. In Tab.3.5.1.2. ist hierzu die mittlere tumorspezifische Überlebenszeit in Tagen eingetragen. Der Unterschied war hierbei signifikant.

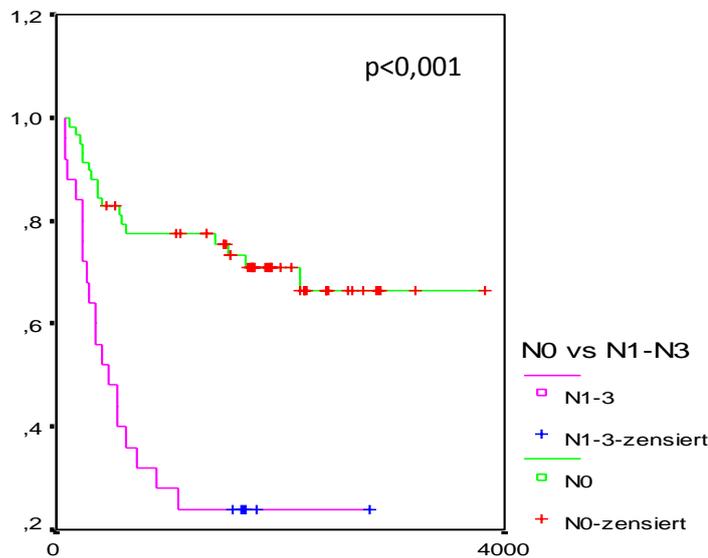
Für Patienten mit dem Tumorstadium pT1 konnte dieses Überleben nicht berechnet werden, da diese Patienten noch lebten bzw. eine nicht tumorspezifische Todesursache vorlag.

**Tab. 3.5.1.2. Mittleres tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium**

Tumorstadien	Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
pT1	-
pT2a-b	2436 Tage (81,2 Monate)
pT3a-b	1527 Tage (51 Monate)
pT4	774 Tage (25,8 Monate)
Log rank	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>

##### Lymphknotenstatus

Für die Berechnung des tumorspezifischen Überlebens in Abhängigkeit der lymphogenen Metastasierung wurde das Stadium pN0 mit den Stadien pN1-3 verglichen. Die berechneten Kaplan-Meier-Kurven, siehe Bild 3.5.1.3., zeigten einen deutlichen Unterschied im tumorspezifischen Überleben.



**Bild 3.5.1.3. Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus**

Der Unterschied der tumorspezifischen Überlebenszeit ist in Tab.3.5.1.4. deutlich und signifikant.

**Tab. 3.5.1.4. Mittleres tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus**

N-Stadien	Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
pN0	2813 Tage (93,8 Monate)
pN1-pN3	977 Tage (32,6 Monate)
Log rank	<b>P&lt;0,001</b>

Für die Überlebenszeiten ist zusammenfassend eine deutliche Abhängigkeit des tumorspezifischen Überlebens vom Tumorstadium und vom Lymphknotenstadium zu sehen.

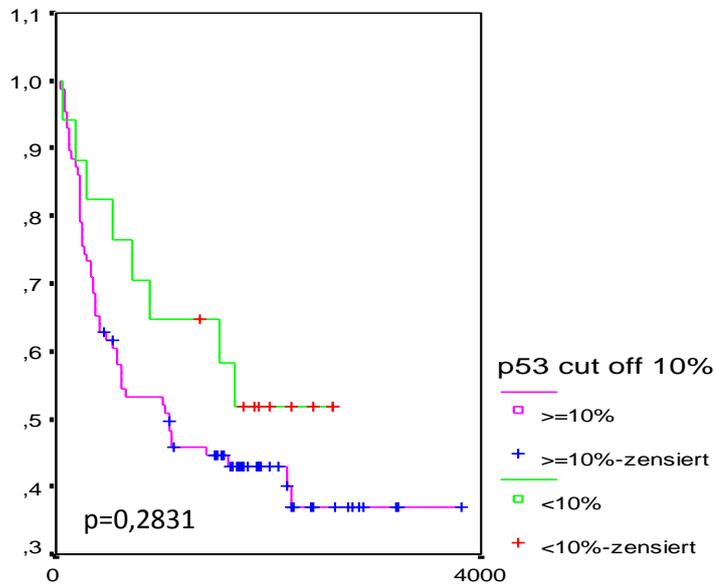
### 3.5.2. Überlebenszeiten/Kaplan-Meier-Kurve vs Tumormarker

#### p53

In den Untersuchungen zeigte sich der beste Signifikanzwert für einen cut-off von p53 bei einem Index von 10%. Damit ist zwar die mittlere tumorspezifische Überlebenszeit, siehe Tab.3.5.2.1., der beiden Kohorten nur 90 Tage auseinander, aber die Kaplan-Meier-Kurven, siehe Bild 3.5.2.2., zeigen eine geringere Überlebensrate für die p53-positiven Patienten. Im log-rank-Test wird die Signifikanzschwelle nicht unterschritten.

**Tab. 3.5.2.1. Mittleres tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der p53-Expression**

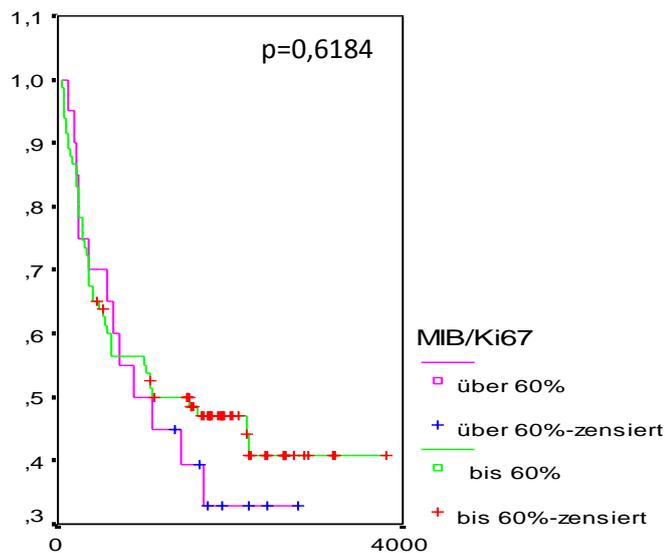
p53	Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
≤10%	1716 Tage (57,2 Monate)
>10%	1806 Tage (60,2 Monate)
Log rank	p=0,2831



**Bild 3.5.2.2. Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der p53-Expression**

### MIB-1/Ki-67

In der Überlebensanalyse erbrachte ein cut off von 30% kein Unterschreiten der Signifikanzschwelle. Es wurden sogar gegenläufige Daten errechnet. Daher wurde wiederum ein cut-off von 60% angelegt.



**Bild 3.5.2.3. Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der MIB-1/Ki-67-Expression,**

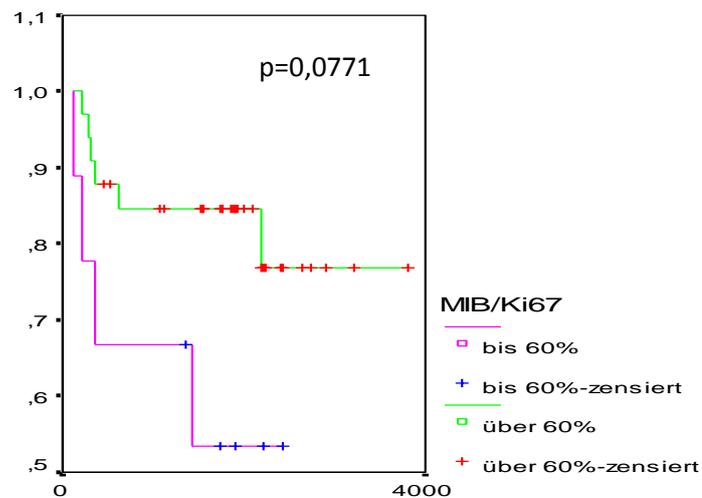
In der Kaplan-Meier-Kurve, siehe Bild 3.5.2.3., konnte erst nach einem Zeitraum von etwa 3 Jahren eine Zunahme des kumulativen Überlebens für MIB-1/Ki-67 negative Patienten beobachtet werden.

Für die MIB-1/Ki-67-negativen Patienten wurde eine höhere tumorspezifische Überlebenszeit, siehe Tab.3.5.2.4., errechnet. Hierbei wurde die Signifikanzschwelle nicht unterschritten, da die Standardabweichung hoch war.

**Tab. 3.5.2.4. Mittleres tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der MIB-1/Ki-67-Expression**

MIB-1/Ki-67	Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
≤60%	1936 Tage (64,5 Monate)
>60%	1372 Tage (45,7 Monate)
Log rank	p=0,6184

Die weitere Analyse wurde, zur Homogenisierung der Patientenkohorte, nur bei gesichertem Lymphknotenstatus durchgeführt. Patienten mit einer adjuvanten Therapie wurden zur Berechnung ausgeschlossen. Hierbei zeigten die berechneten Kaplan-Meier-Kurven, siehe Bild 3.5.2.5., frühzeitig einen unterschiedlichen Verlauf für das kumulative Überleben.



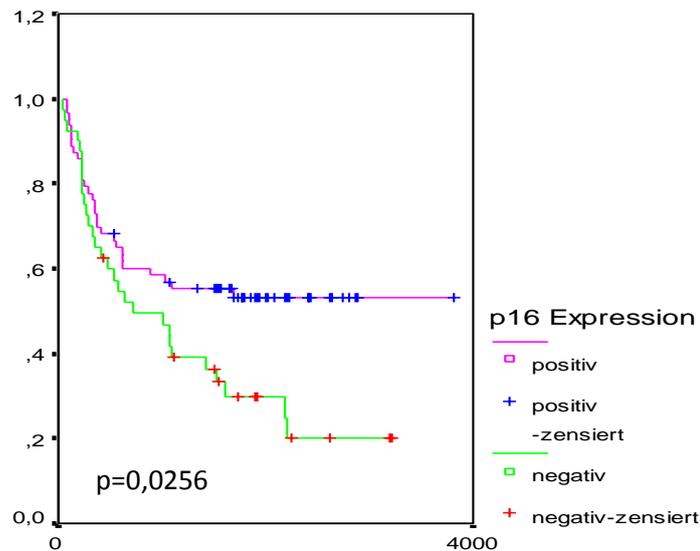
**Bild 3.5.2.5. Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der MIB/Ki67-Expression, cut-off 60%, bei gesichertem Lymphknotenstatus, ohne adjuvante Therapie**

Damit konnte eine Steigerung des Signifikanzniveaus erreicht werden. Aber auch mit diesem cut-off und den Einschränkungen der Kohorte, war für den Parameter der tumorspezifischen Überlebenszeit ein Unterschreiten der Signifikanzschwelle nicht möglich. Die tumorspezifische Überlebenszeit ist hierzu in Tab.3.5.2.6. aufgelistet.

**Tab. 3.5.2.6. Mittleres tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der MIB/Ki67-Expression, cut-off 60%, bei gesichertem Lymphknotenstatus, ohne adjuvante Therapie**

MIB/Ki67	Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
≤60%	3159 Tage (105,3 Monate)
>60%	1564 Tage (52,2 Monate)
Log rank	p=0,0771

## p16 (alias CDKN2, INK4)



**Bild 3.5.2.7. Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der p16-Expression**

Die Kaplan-Meier-Kurve für p16, siehe Bild 3.5.2.7., zeigt einen deutlichen Unterschied für das kumulative Überleben in Abhängigkeit der Expression.

Für die tumorspezifische Überlebenszeit konnte ein signifikanter Unterschied bei dem Vergleich der negativen vs jeder positiven Expression errechnet werden. Die Ergebnisse zeigt dazu Tab.3.5.2.8.

**Tab. 3.5.2.8. Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit in Abhängigkeit von der p16-Expression**

p16	Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
keine Expression	1271 Tage (42,4 Monate)
Schwache bis starke Expression	2229 Tage (74,3 Monate)
Log rank	<b>0,0256</b>

Um den Einfluss des T-Stadiums auf das Überleben weiter zu illustrieren, wurde daraufhin eine Schichtung vorgenommen. Dazu wurde eine Aufteilung der Tumorstadien in auf die Harnblase begrenztes Tumorwachstum und in extravesikales Tumorwachstum vorgenommen.

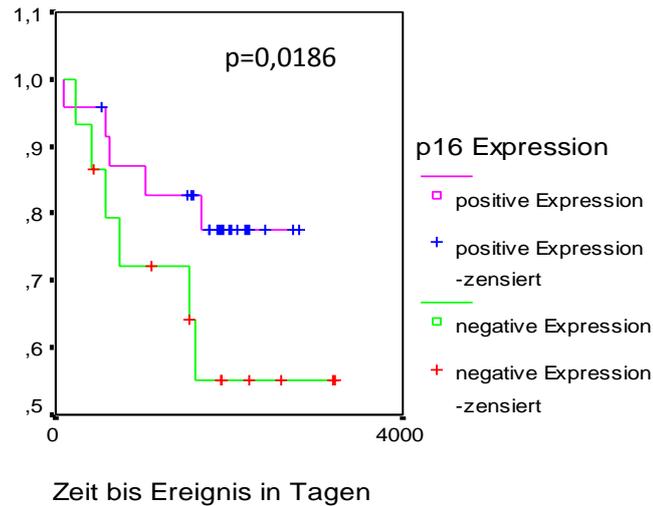
Dabei zeigte sich bei den Patienten mit einer p16-Expression jeweils eine bessere Überlebenszeit, auch bei den Patienten mit auf die Blase begrenztem Tumorwachstum. Die Tab.3.5.2.9. zeigt die mittleren tumorspezifischen Überlebenszeiten für diese geschichtete Berechnung.

**Tab. 3.5.2.9. Mittlere tumorspezifische Überlebenszeiten für vesikales und extravasikales Tumorwachstum und p16-Expression**

Tumorstadien	p16-Expression	mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
pT1 bis pT2b	Keine Expression	2175 Tage (72,5 Monate)
	Jede Expression	2356 Tage (78,3 Monate)
pT3a bis pT4	Keine Expression	753 Tage (25,1 Monate)
	Jede Expression	1671 Tage (55,7 Monate)
Log rank		<b>0,0186</b>

Tumorstadien

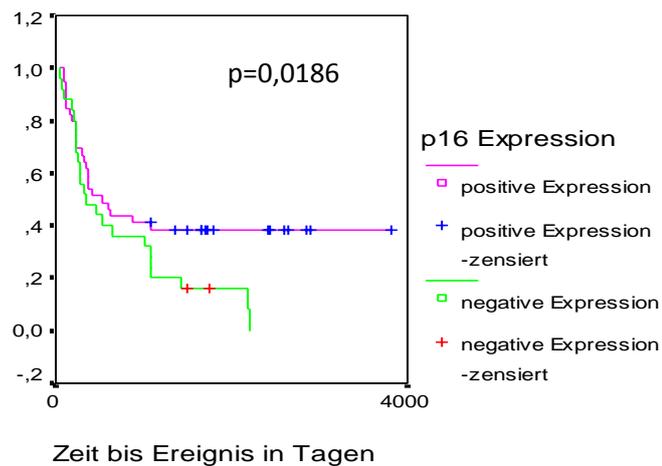
pT1 bis pT2b



**Bild 3.5.2.10. Kaplan-Meier-Kurve für vesikales Tumorwachstum und p16-Expression**

Tumorstadien

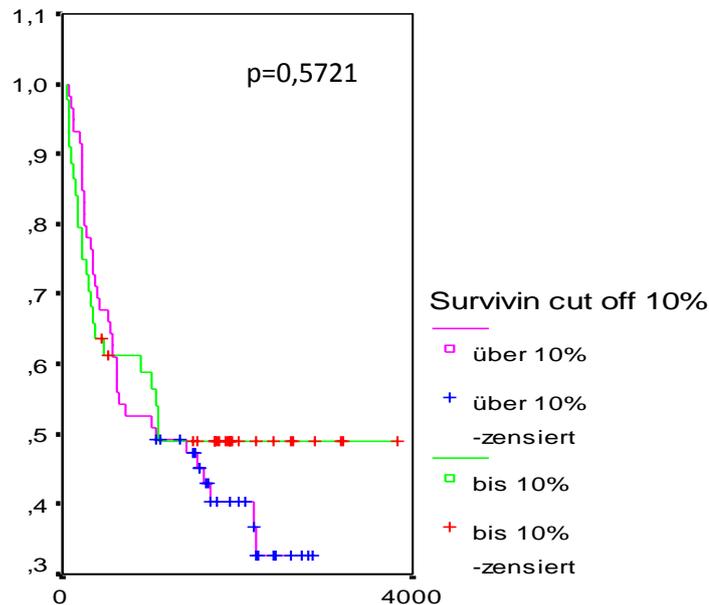
pT3a bis pT4



**Bild 3.5.2.11. Kaplan-Meier-Kurve für extravasikales Tumorwachstum und p16-Expression**

Die Bilder 3.5.2.10. und 3.5.2.11. zeigen für die geschichtete Berechnung der p16-Expression die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven. In beiden Kurven liegt für die Patienten mit negativer p16-Expression ein verringertes kumulatives Überleben vor.

### Survivin



**Bild 3.5.2.12. Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der Survivin-Expression**

Für Survivin errechnet sich bei einem cut-off von 10% der beste p-Wert. Die Kaplan-Meier-Kurve für die Survivin-Expression, siehe Bild 3.5.2.12., zeigt einen Unterschied im kumulativen Überleben erst ab dem dritten postoperativen Jahr.

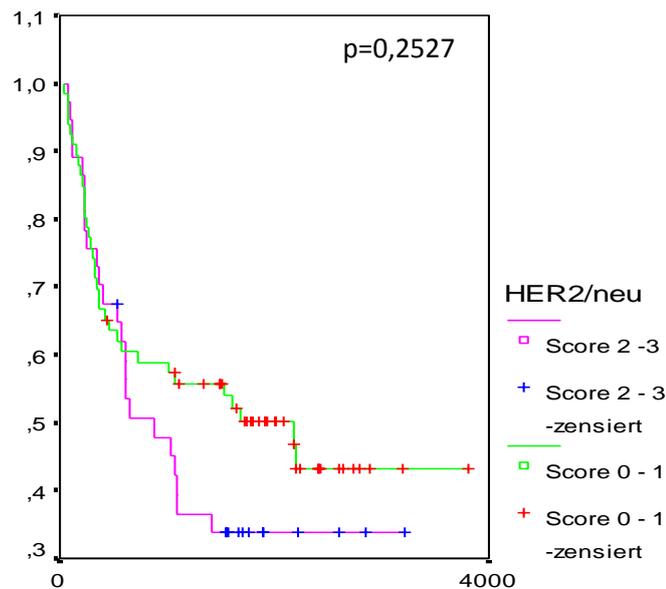
Für die tumorspezifischen Überlebenszeiten, siehe Tab.3.5.2.13., zeigt sich ein deutlicher Unterschied. Ein Unterschreiten der Signifikanzschwelle konnte im Log-rank-Test nicht erreicht werden.

**Tab. 3.5.2.13. Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Survivin-Expression**

Survivin	Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
≤10%	2078 Tage (69,3 Monate)
>10%	1449 Tage (48,3 Monate)
Log rank	p=0,5721

### HER-2/neu (alias HER-2, c-erb-B2, NEU)

Für HER2/neu wurde bei der Berechnung ab einem Score von 2 eine positive Expression angenommen.



**Bild 3.5.2.14. Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der HER2/neu-Expression**

Dabei zeigte sich ein deutlicher Unterschied im Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve, siehe Bild 3.5.2.14., welcher aber bei Berechnung der tumorspezifischen Überlebenszeiten, siehe Tab.3.5.2.15., nicht signifikant war.

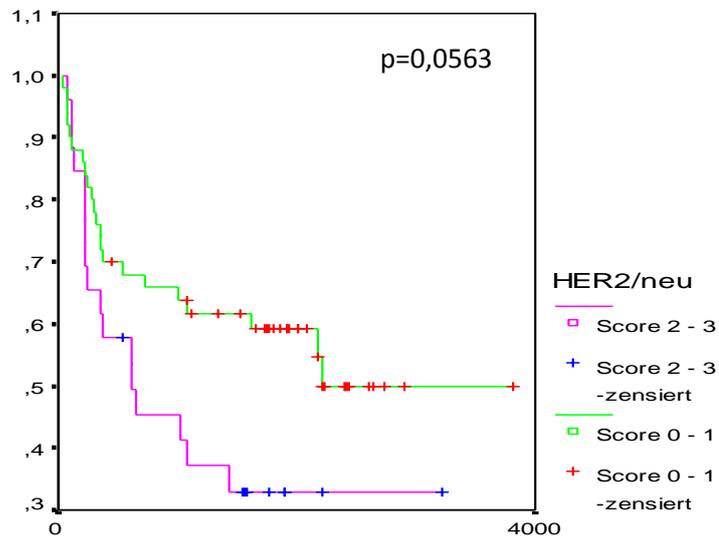
**Tab. 3.5.2.15. Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit in Abhängigkeit der HER2/neu-Expression**

HER2/neu	Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
Score 0-1	2038 Tage (67,9 Monate)
Score 2-3	1445 Tage (48,2 Monate)
Log rank	0,2527

Zur weiteren Analyse wurden Patienten mit einer adjuvanten Therapie ausgeschlossen. Es kam daraufhin zu einem deutlichen Absenken des Signifikanzniveaus, siehe Tab.3.5.2.16., und zu einer Verbesserung des kumulativen Überlebens für die HER2/neu-negativen Patienten in der Kaplan-Meier-Kurve, siehe Bild 3.5.2.17. Die Signifikanzschwelle für das tumorspezifische Überleben wird aber verpasst.

**Tab. 3.5.2.16. Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit in Abhängigkeit der HER2/neu-Expression, ohne adjuvante Therapie**

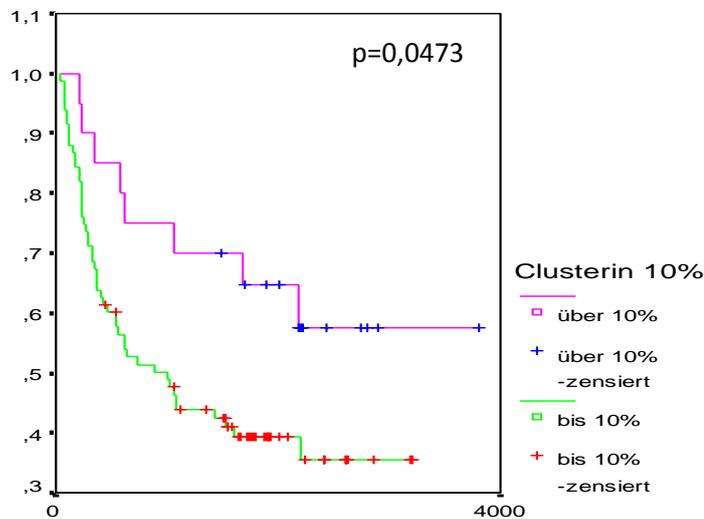
HER2/neu	Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
Score 0-1	2279 Tage (76 Monate)
Score 2-3	1370 Tage (45,7 Monate)
Log rank	p=0,0563



**Bild 3.5.2.17. Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der HER2/neu-Expression, ohne adjuvante Therapie**

### Clusterin

Die Clusterin-Expression zeigte zwar signifikante Ergebnisse in der Berechnung der tumorspezifischen Überlebenszeiten, siehe Tab.3.5.2.19.; diese Daten gaben aber eine deutliche Überlebenszeitverlängerung bei höherer Clusterin-Expression, cut-off 10%, an. Damit waren unsere Daten gegenläufig zu den bekannten Ergebnissen. Die für einen cut-off von 10% errechneten Kaplan-Meier-Kurven zeigt Bild 3.5.2.18.



**Bild 3.5.2.18. Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Clusterin-Expression**

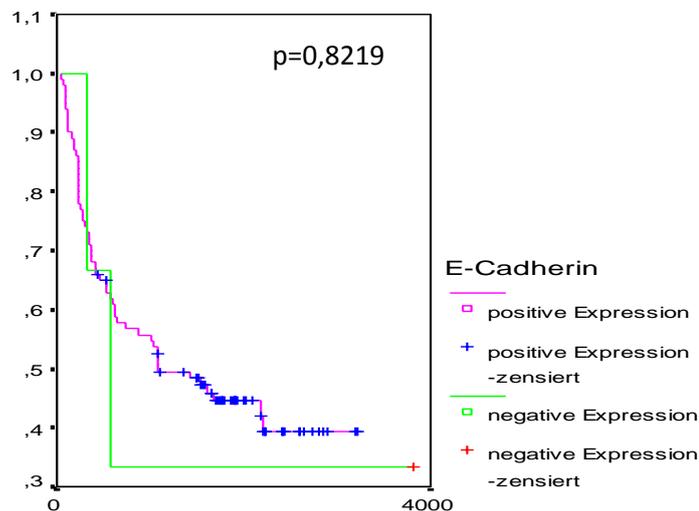
**Tab. 3.5.2.19. Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit in Abhängigkeit der Clusterin-Expression**

Clusterin	Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
≤10%	1514 Tage (50,5 Monate)
>10%	2592 Tage (86,4 Monate)
Log rank	<b>p=0,0473</b>

## E-Cadherin

Aufgrund des geringen Unterschiedes bei dem mittleren tumorspezifischen Überleben und der hohen Standardabweichung wird die Signifikanzschwelle in der Überlebensberechnung für E-Cadherin weit verfehlt. Die Überlebenszeit und den Log-rank-Test zeigt Tab.3.5.2.21.

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigten aufgrund der insgesamt hohen E-Cadherin-Expression nur geringe Unterschiede im kumulativen Überleben.



**Bild 3.5.2.20. Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der E-Cadherin-Expression**

**Tab. 3.5.2.21. Mittlere tumorspezifische Überlebenszeiten in Abhängigkeit der E-Cadherin-Expression**

E-Cadherin	Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
Negativ	1572 Tage (52,4 Monate)
Positiv	1661 Tage (55,4 Monate)
Log rank	0,8219

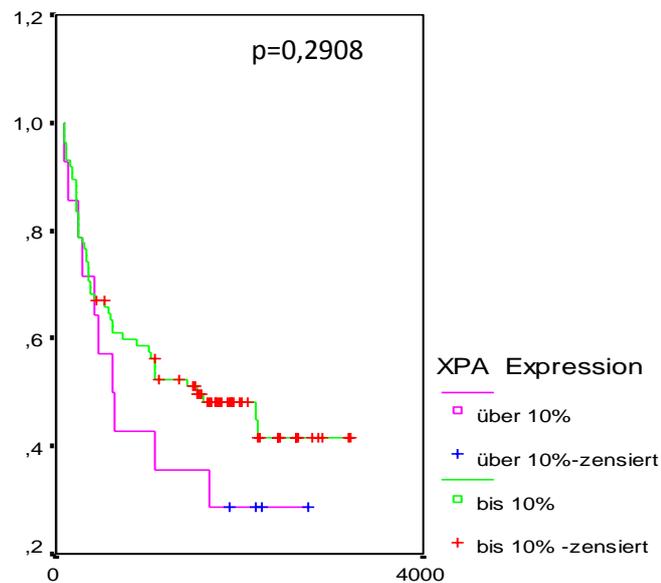
## XPA

Das berechnete tumorspezifische Überleben war für die XPA-negativen Patienten deutlich verringert. Aufgrund der Standardabweichung konnte aber die Signifikanzschwelle, siehe Tab.3.5.2.22., nicht unterschritten werden.

**Tab. 3.5.2.22. Mittlere tumorspezifische Überlebenszeiten in Abhängigkeit der XPA-Expression**

XPA	Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
≤ 10%	1742 Tage (58,1 Monate)
> 10%	1185 Tage (39,5 Monate)
Log rank	0,2908

Das berechnete kumulative Überleben, Bild 3.5.2.23., zeigte sich für Patienten mit einer positiven XPA-Expression erniedrigt.



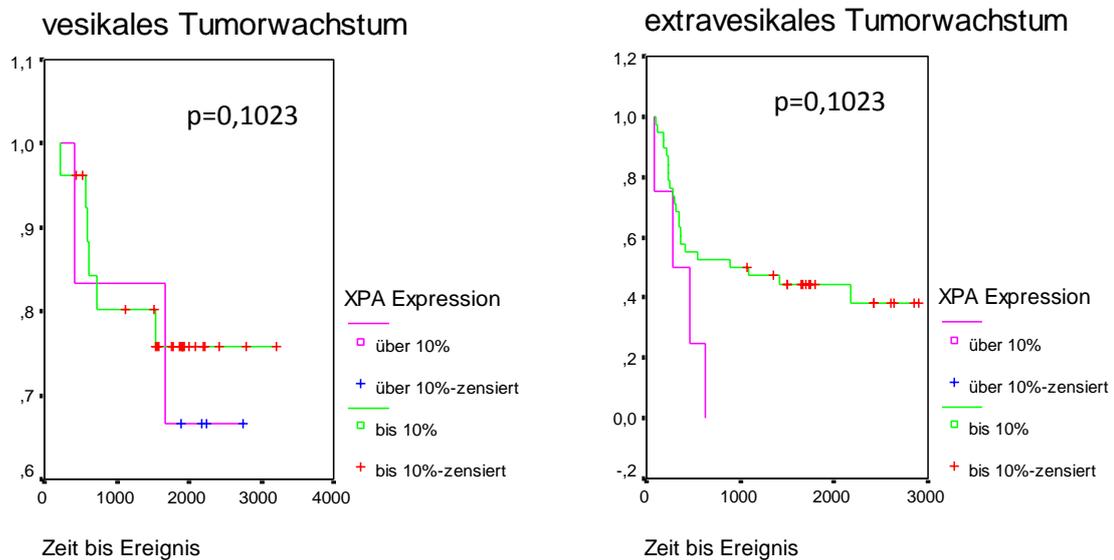
**Bild 3.5.2.23. Kaplan-Meier-Kurve und mittleres tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit der XPA-Expression, cut-off 10%,**

Eine Gruppierung der Tumorstadien in pT1 bis pT2b vs pT3a bis pT4 führte zu einer deutlichen Verbesserung des p-Wertes, siehe Tab.3.5.2.24. Ein Unterschreiten der Signifikanzschwelle wurde damit nicht erreicht.

**Tab. 3.5.2.24. Mittlere tumorspezifische Überlebenszeiten in Abhängigkeit der XPA-Expression, cut-off 10%, geschichtet nach Tumorwachstum**

Tumorstadien	XPA Expression	Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
pT1 bis pT2b	≤ 10%	2495 Tage (83,2 Monate)
	> 10%	2177 Tage (72,6 Monate)
pT3a bis pT4	≤ 10%	1203 Tage (40,1 Monate)
	> 10%	442 Tage (14,7 Monate)
Log rank		0,1023

Die Kaplan-Meier-Kurven für diese geschichtete Berechnung zeigt Bild 3.5.2.25.



**Bild 3.5.2.25. Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit der XPA Expression, cut-off 10%, geschichtet nach Tumorwachstum**

### XPF (alias ERCC4)

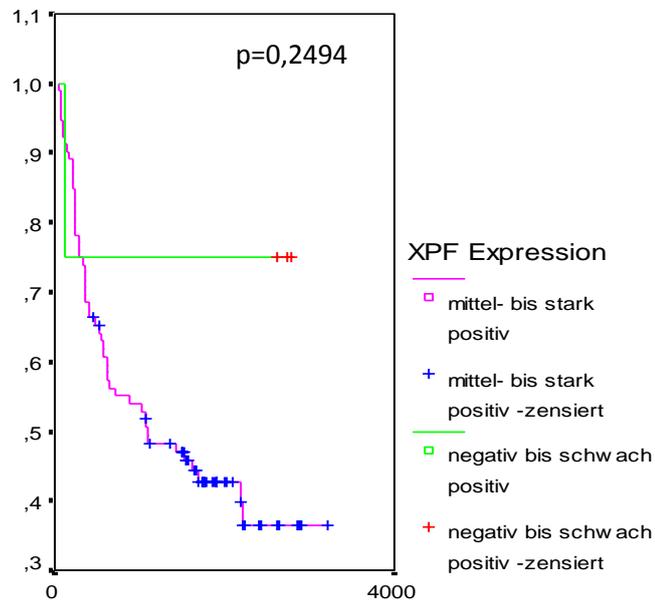
Für XPF verglichen wir das tumorspezifische Überleben bei einer Gruppierung der XPF-Expression in negativ bis schwach positiv vs mittelstark bis stark positiv (ab 10% Anfärbung der Tumorzellen). Bei dieser Gruppierung zeigte sich das beste Signifikanzniveau bei der Überlebensberechnung.

**Tab. 3.5.2.26. Mittlere tumorspezifische Überlebenszeiten in Abhängigkeit der XPF-Expression**

XPF	Mittlere tumorspezifische Überlebenszeit
Negative bis schwach positive Expression	2127 Tage (70,9 Monate)
Mittelstarke bis starke Expression	1610 Tage (53,7 Monate)
Log rank	0,2494

Dabei stellte sich zwar eine deutliche Abnahme, siehe Tab.3.5.2.16., der mittleren tumorspezifischen Überlebenszeit bei Zunahme der Expression dar, aber die Signifikanzschwelle wurde nicht unterschritten.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die XPF-Expression zeigt das Bild 3.5.2.27.



**Bild 3.5.2.27. Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit der XPF-Expression**

### 3.6. Multivariate COX-Regression

Zunächst wurden die cut-offs eingesetzt, welche im Rahmen der univariaten Analyse sich am Erfolg versprechendsten gezeigt hatten. Hierzu zeigt die Tabelle 3.6.1. die Werte für die Signifikanz.

**Tab. 3.6.1. Signifikanzwerte für COX-Regression, cut-off's der univariate Analyse**

Kovariaten	Signifikanz
Tumorstadien	<b>0,014</b>
Lymphknotenstadien	<b>0,003</b>
p53 cut-off 70%	0,331
MIB/Ki67 cut-off 60%	0,490
Survivin cut-off 10%	0,631
HER2/Neu Score 2-3	0,701
p16 0-1 vs 2-3	<b>0,041</b>
Clusterin cut-off 10%	0,259
E-Cadherin neg vs pos	<b>0,026</b>
XPA 0-1 vs 2-3	0,831
XPF 0-1 vs 2-3	0,597

In einem zweiten Schritt modifizierten wir erneut die cut-off's und homogenisierten die Patientenkohorte. Dazu wurden alle Patienten mit einer adjuvanten Therapie aus der Berechnung entfernt. E-Cadherin wurde bei der Berechnung, aufgrund seiner Konstanz unter diesen Bedingungen, entfernt.

**Tab. 3.6.2. Signifikanzwerte für COX-Regression, cut-off's geändert**

Kovariaten	Signifikanz
Tumorstadien	<b>0,005</b>
Lymphknotenstatus	<b>0,002</b>
p53 cut-off Median	<b>0,018</b>
MIB/KI67 cut-off 60%	0,489
P16 0-1 vs 2-3	0,078
Survivin neg vs pos	0,181
HER2/NEU 0-1 vs 2-3	<b>0,038</b>
Clusterin neg vs pos	0,064
XPA 0-1 vs 2-3	0,835
XPF 0-1 vs 2-3	<b>0,004</b>

Die Tab.3.6.2. zeigt die berechneten Signifikanzen bei geänderten cut-off's. Für p53, HER2/neu und XPF war ein unterschreiten der Signifikanzschwelle zu beobachten. Weitere Marker, wie Clusterin und p16, verfehlten das Signifikanzniveau nur knapp.

### 3.7. Lebensqualität

Zu den 41 lebenden Patienten wurde, wie unter 2.1. beschrieben, eine zusätzliche Kohorte von 20 Patienten inkludiert. Ein Patient der retrospektiven Studie wurde von der Erhebung der Lebensqualität bei bestehender Demenz und bestelltem gesetzlichen Betreuer ausgeschlossen. Von der zusätzlichen Kohorte beantworteten 3 Patienten den Fragebogen nicht, damit betrug der Rücklauf etwa 95% (95,08%).

Das Alter bei OP war im Mittel 63,2 Jahre (Range 32-78), sowie bei Erhebung der Lebensqualität im Mittel 68,7 Jahre (40-84). Das Geschlechterverhältnis von Frau:Mann betrug 1:2 für diese Kohorte. Der Mittelwert für das Alter der männlichen Patienten bei Lebensqualitätserhebung lag bei 68,3 Jahren (Range 40-84) und bei Frauen bei 69,8 Jahren (Range 42-81). Der Abstand vom Zeitpunkt der Erhebung der Lebensqualität zum Operationstermin betrug im Mittel 67,3 Monate (Range 25-129 Monate).

Zunächst in Tab.3.7.1. die Auflistung der Ergebnisse für die Funktionsskalen. Die Berechnung des Signifikanzniveaus erfolgte mittels Mann-Whitney-Test. Die signifikanten Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind dabei wieder mit dicker Schrift markiert worden.

**Tab. 3.7.1. Mittelwerte aller Patienten für die Funktionsskalen**

Funktionsskalen	Anzahl	Mittelwert
global health	56	55,6054
physical functioning	57	73,8298
role f.	57	69,2982
emotional f.	56	68,7179
cognitive f.	56	84,4893
social f.	56	61,2875

**Tab. 3.7.2. Mittelwerte der Funktionsskalen in Abhängigkeit vom Geschlecht**

Funktionsskalen	Männliche Patienten		Weibliche Patienten		Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert	
global health	37	57,4027	19	52,1053	0,547
physical functioning	38	76,5789	19	68,3316	0,274
role f.	38	73,6842	19	60,5263	0,142
emotional f.	37	68,8838	19	68,3947	0,962
cognitive f.	37	81,9541	19	89,4263	0,321
social f.	37	56,7324	19	70,1579	0,133

Wie die Tab.3.7.2. zeigt, konnte ein signifikanter Unterschied bei einem geschlechtsabhängigen Vergleich der Funktionsskalen nicht gefunden werden.

**Tab. 3.7.3. Mittelwert der Funktionsskalen in Abhängigkeit der angelegten Harnableitung**

Funktionsskalen	Inkontinente Ableitung		Kontinente Ableitung		Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert	
global health	37	56,4946	19	53,8737	0,706
physical functioning	37	72,7919	20	75,7500	0,799
role f.	37	70,2703	20	67,5000	0,739
emotional f.	37	72,0432	19	62,2421	0,143
cognitive f.	37	86,0000	19	81,5474	0,575
social f.	37	67,5459	19	49,1000	0,063

In Tab.3.7.3. wurden die Mittelwerte für die Funktionsskalen in Abhängigkeit der Harnableitung gegenübergestellt. Es konnte kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden. Auffällig ist der Unterschied bei der Funktionsskala social function, bei dem Patienten mit einer kontinenten Ableitung einen geringeren Wert angaben. Die Signifikanzschwelle wurde aber knapp verfehlt.

**Tab. 3.7.4. Mittelwert der Funktionsskalen in Abhängigkeit vom Alter (Grenze 70 Jahre)**

Funktionsskalen	Alter bis 70 Jahre		Alter über 70 Jahre		Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Anzahl	Mittelwert	N b	Mittelwert	
global health	43	52,6651	13	65,3308	0,165
physical functioning	44	75,6432	13	67,6923	0,409
role f.	44	67,0455	13	76,9231	0,381
emotional f.	43	64,1116	13	83,9538	<b>0,037</b>
cognitive f.	43	82,9070	13	89,7231	0,821
social f.	43	53,4651	13	87,1615	<b>0,003</b>

Es fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den jüngeren und älteren Patienten bei den Funktionsskalen emotional und social function. Dabei hatten ältere Patienten höhere Werte bei diesen Funktionsskalen und waren daher eher zu Gefühlen fähig und stärker sozial integriert. Diese Daten zeigt die Tabelle 3.7.4.

Zur weiteren Analyse senkten wir die Altersgrenze auf das typische Renteneintrittsalter von 65 Jahre. Dadurch konnte, wie in Tab.3.7.5. gezeigt, der Wert für die Exakte Signifikanz weiter gesenkt werden. Bei den weiteren Funktionsskalen konnte damit keine Unterschreitung der Signifikanzschwelle erreicht werden.

**Tab. 3.7.5. Mittelwerte der Funktionsskalen emotional und social function in Abhängigkeit vom Alter (Grenze 65 Jahre)**

Funktionsskalen	Alter bis 65 Jahre		Alter über 65 Jahre		Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert	
emotional f.	28	59,1893	28	78,2464	<b>0,015</b>
social f.	28	44,025	28	78,55	<b>&lt;0,001</b>

Zur weiteren Analyse der Altersabhängigkeit wurden diese Funktionsskalen nochmals nur für die inkontinenten Harnableitungen und bei der Altersgrenze von 65 Jahren berechnet. Dabei fanden sich erneut, wie in der Tabelle 3.7.6 dokumentiert, signifikante Unterschiede.

**Tab. 3.7.6. Mittelwerte der Funktionsskalen emotional und social function in Abhängigkeit vom Alter (Grenze 65 Jahre), nur inkontinente Ableitungen**

Funktionsskalen	Alter bis 65 Jahre		Alter über 65 Jahre		Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert	
emotional f.	14	55,9214	23	81,8565	<b>0,02</b>
social f.	14	41,6429	23	83,3130	<b>0,001</b>

Für die Symptomskalen erfolgte wiederum eine Berechnung der Signifikanz. Dabei wurden wiederum Gruppierungen wie für die Funktionsskalen vorgenommen. Die Mittelwerte ohne Gruppierung zeigt die Tabelle 3.7.7.

**Tab. 3.7.7. Mittelwerte aller Patienten für die Symptomskalen**

Symptomskalen	Anzahl	Mittelwert
Fatigue	56	37,9268
Übelkeit / Erbrechen	56	6,5411
PAIN	56	23,7768
Atemnot	56	23,2000
Schlaflosigkeit	54	37,0167
Appetitverlust	56	15,4679
Verstopfung	55	18,1709
Durchfall	54	15,4259
finanzielle Probleme	55	29,0745

Die Berechnung der geschlechtsabhängigen Mittelwerte für die Symptomskalen zeigt die folgende Tabelle 3.7.8.

**Tab. 3.7.8. Mittelwerte der Symptomskalen in Abhängigkeit vom Geschlecht**

Symptomskalen	Männliche Patienten		Weibliche Patienten		Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert	
Fatigue	56	37,9268	19	43,4526	0,354
Übelkeit / Erbrechen	56	6,5411	19	4,3789	0,912
PAIN	56	23,7768	19	21,8842	0,410
Atemnot	56	23,2000	19	21,0421	0,550
Schlaflosigkeit	54	37,0167	17	54,8765	<b>0,015</b>
Appetitverlust	56	15,4679	19	21,0421	0,464
Verstopfung	55	18,1709	18	20,3500	0,320
Durchfall	54	15,4259	18	16,6556	0,508
finanzielle Probleme	55	29,0745	19	31,5632	0,674

Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Berechnung für die Symptomskala "Schlaflosigkeit". Patientinnen gaben somit signifikant häufiger an, unter einer Schlaflosigkeit zu leiden.

**Tab. 3.7.9. Mittelwerte der Symptomskalen in Abhängigkeit der Harnableitung**

Symptomskalen	Inkontinente Ableitung		Kontinente Ableitung		Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert	
Fatigue	37	34,3324	19	44,9263	0,224
Übelkeit /Erbrechen	37	7,2027	19	5,2526	0,659
PAIN	37	23,3919	19	24,5263	0,692
Atemnot	37	21,6081	19	26,3000	0,691
Schlaflosigkeit	36	37,0139	18	37,0222	0,868
Appetitverlust	37	17,1108	19	12,2684	0,805
Verstopfung	36	17,5833	19	19,2842	0,717
Durchfall	36	15,7361	18	14,8056	0,538
finanzielle Probleme	36	21,2833	19	43,8368	<b>0,037</b>

Tab.3.7.9. zeigt die Mittelwerte für die Symptomskalen in Abhängigkeit der Harnableitung. Signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Frage nach der finanziellen Situation. So hatten Patienten mit einer kontinenten Harnableitung signifikant häufiger finanzielle Probleme.

**Tab. 3.7.10. Mittelwerte der Symptomskalen in Abhängigkeit vom Alter (Grenze 70 Jahre)**

Symptomskalen	Bis 70 Jahre		Über 70 Jahre		Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert	
Fatigue	43	41,6581	13	25,5846	0,141
Übelkeit /Erbrechen	43	8,5186	13	,0000	0,111
PAIN	43	25,5512	13	17,9077	0,434
Atemnot	43	24,7930	13	17,9308	0,951
Schlaflosigkeit	41	40,6317	13	25,6154	0,293
Appetitverlust	43	19,3698	13	2,5615	0,089
Verstopfung	42	16,6571	13	23,0615	0,320
Durchfall	41	19,5049	13	2,5615	0,104
finanzielle Probleme	42	34,9000	13	10,2538	<b>0,014</b>

Die Tab.3.7.10. zeigt die Unterschiede der Symptomskalen in Abhängigkeit vom Alter. Es gaben jüngere Patienten signifikant häufiger finanzielle Probleme an.

**Tab. 3.7.11. Mittelwerte der Symptomskalen in Abhängigkeit vom Alter (Grenze 65 Jahre)**

Symptomskala	Bis 65 Jahre		Über 65 Jahre		Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert	
finanzielle Probleme	14	35,6857	22	12,1182	<b>0,004</b>

Zusammenfassend fanden sich somit nur Unterschiede zwischen den Funktionsskalen „emotional function“ und „social f.“ bei der Überprüfung auf die Altersabhängigkeit. Dabei hatten ältere Patienten höhere Werte bei diesen Funktionsskalen und waren daher eher zu Gefühlen fähig und stärker sozial integriert. Zudem führten wir eine Subgruppenanalyse durch. Wobei nur Patienten mit einer inkontinenten Harnableitung, aufgeteilt durch eine Altersgrenze von 65 Jahren, verglichen wurden. Damit wurde eine weitere deutliche Unterschreitung der Signifikanzschwelle erreicht. Diese Daten zeigt Tab.3.7.11.

Bei den Symptomskalen des QLQ-C30 zeigten sich signifikante Unterschiede für das Symptom der Schlaflosigkeit, welche gemäß den Antworten bei den weiblichen Patienten deutlich häufiger vorkam. Bei dem Vergleich der älteren vs jüngere Patienten und der Art der Harnableitung, zeigten sich bei den jüngeren Patienten und bei den Patienten mit einer inkontinenten Harnableitung signifikant häufiger finanzielle Probleme.

Beim BLM-30 fanden sich wie erwartet eine geringere Anzahl kompletierter Fragebögen. Vor allem bei den letzten 4 geschlechtsspezifischen Fragen zur Sexualität fanden sich teilweise weniger als 50% der Fragen beantwortet.

Die Tab. 3.7.12. zeigt, in der gleichen Anordnung wie beim QLQ-C30 Version 1.0, die entsprechenden Mittelwerte.

**Tab. 3.7.12. Mittelwerte aller Patienten für die Skalen des BLM-30**

BLM-30	Anzahl	Mittelwert
Miktionsprobleme	17	42,4894
Urostomie-assoziierte Probleme	33	22,6212
Einmalkatheterismus	4	25,00
Zukunftsaussicht	52	42,3731
Meteorismus	52	28,1788
body image	50	33,6340
SEX	26	31,8123

Bei der Erhebung der geschlechtsabhängigen Unterschiede, siehe Tab.3.7.13., fand sich kein signifikanter Unterschied.

**Tab. 3.7.13. Mittelwerte der BLM-30-Skalen in Abhängigkeit vom Geschlecht**

BLM-30-Skalen	Männliche Patienten		Weibliche Patienten		Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert	
Miktionsprobleme	14	38,6729	3	60,3000	0,613
Urostomie-Probleme	22	19,7682	11	28,3273	0,271
Einmalkatheterismus	4	25,0000	0		
Zukunftsaussicht	36	35,9306	16	56,8688	0,092
Meteorismus	35	22,8371	17	39,1765	0,058
body image	34	32,1559	16	36,7750	0,680
SEX	21	34,3771	5	21,0400	0,253

Auffallend waren aber die in Tab. 3.7.13. deutlichen Unterschiede für die Zukunftsaussichten und den Meteorismus. Dabei gaben die weiblichen Patienten häufiger Zukunftsängste an, zudem litten sie häufiger unter meteoristischen Beschwerden.

Bei der Berechnung der BLM-30-Skalen in Abhängigkeit der Harnableitung zeigten sich in der Tabelle 3.7.14. signifikante Unterschiede beim Meteorismus und bei den Fragen nach dem Sexualleben.

**Tab. 3.7.14. Mittelwerte der BLM-30-Skalen in Abhängigkeit der Harnableitung**

BLM-30-Skalen	Inkontinente Ableitung		Kontinente Ableitung		Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert	
Miktionsprobleme	0		17	42,4894	
Urostomie-Probleme	32	22,2875	1	33,3000	0,636
Einmalkatheterismus	0		4	25,0000	
Zukunftsaussicht	34	42,7618	18	41,6389	0,997
Meteorismus	33	21,1879	19	40,3211	<b>0,019</b>
body image	31	31,8710	19	36,5105	0,425
SEX	13	21,6615	13	41,9631	<b>0,043</b>

Für die Berechnung der altersabhängigen Mittelwerte der BLM-30-Skalen, siehe hierzu Tab. 3.7.15., zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tab. 3.7.15. Mittelwerte der BLM-30-Skalen in Abhängigkeit vom Alter**

BLM-30-Skalen	Bis 70 Jahre		Über 70 Jahre		Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert	
Miktionsprobleme	17	42,4894	0		
Urostomie-Probleme	22	26,3682	11	15,1273	0,163
Einmalkatheterismus	4	25,0000	0		
Zukunftsaussicht	40	44,2575	12	36,0917	0,496
Meteorismus	40	30,8075	12	19,4167	0,257
body image	41	35,0610	9	27,1333	0,303
SEX	22	33,4327	4	22,9000	0,508

Da sich zum Zeitpunkt der Analyse der BLM-30-Fragebogen in der Validierungsphase befindet und keine offiziellen Angaben zur Faktorenanalyse existieren, ist eine Einordnung der Ergebnisse schwierig.

Beim Meteorismus handelt es sich eindeutig um eine Symptomskala, welche auch als solche ausgewertet wurde. Dabei bedeutet dann ein Wert von 0 keine spezifischen Symptome bzw. 100 das subjektiv starke Vorhandensein der spezifischen Symptome. So berichteten Patienten mit einer kontinenten Harnableitung signifikant häufiger über ein aufgeblähtes Abdomen.

Im BLM-30 werden die letzten 8 Fragen für das Gebiet der sexuellen Funktion beansprucht. Diese 8 Fragen haben aber unterschiedliche Skalen, d.h. dass bei der einen Frage der zu erreichende maximale Punktwert für ein negatives Ergebnis steht bzw. in einem anderen Fall für ein positives Ergebnis. Die Auswertung erfolgte aber ungewichtet. Die errechneten Ergebnisse für die sexuelle Funktion wurden mit der Formel für die Symptomskalen errechnet. Daher würde ein niedriger errechneter Wert für ein vorhandenes postoperatives Sexualleben stehen. Die Patienten mit einer inkontinenten Ableitung hatten einen signifikant niedrigeren Wert für die sexuelle Funktion. Dabei sollte man aber die Alterszusammensetzung dieser Kohorten und den geringen Rücklauf bei diesen Fragen beachten. So lag das mittlere Alter bei den Patienten mit einer kontinenten Harnableitung bei 56,3 Jahren (Median 58,5 Jahre), bzw. bei den Patienten mit einer inkontinenten Harnableitung betrug das mittlere Alter 66,92 Jahre (Median 67 Jahre). Dieser Unterschied war hoch signifikant ( $p=0,002$ ).

## 4. Diskussion

Aufgrund der demographischen Entwicklung werden wir in den nächsten Jahren eine Revolution erleben. Waren ca. 15,9 Millionen der Einwohner Deutschlands 2005 zwischen 65 und 80 Jahre alt, so steigt er bis 2037 auf 23,8 Millionen an (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2006). Dieses ist einer der Gründe für die Zunahme der an einem Harnblasenkarzinom erkrankten Patienten. Ein weiterer Grund ist der Anstieg der Inzidenz für das Harnblasenkarzinom im Alter. So findet sich bis zum 65. Lebensjahr für Männer eine altersstandardisierte Inzidenz von 100 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Ab dem 70. Lebensjahr steigt diese für Männer auf 244 Neuerkrankungen an (Batzler et al., 2008). Dabei haben etwa 20% der Patienten bei Diagnosestellung ein invasives Harnblasenkarzinom. Die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie ist, wie oben beschrieben, zurzeit das Standardverfahren für das invasive Harnblasenkarzinom. Es muss aufgrund der Größe und Komplikationsträchtigkeit des Eingriffes besser als die konkurrierenden Verfahren hinsichtlich des onkologischen Outcome und der posttherapeutischen Lebensqualität sein.

Dieses stellt uns vor die Herausforderung zu wissen, ob dieser Eingriff auch vom älteren Patienten toleriert wird. Ältere Patienten haben, ähnlich wie adipöse, zumeist internistische Begleiterkrankungen, welche ein präoperativ interdisziplinäres Vorgehen erfordern. In den Industriestaaten wird, zusätzlich zur demographischen Entwicklung, auch der Anteil an übergewichtigen Patienten steigen (Wang und Beydoun, 2007).

In der Vergangenheit sind diverse Untersuchungen zur Identifizierung von gefährdeten Patientenkohorten durchgeführt worden. So gibt es Untersuchungen zur altersabhängigen Morbidität sowie hinsichtlich des Einflusses des BMI und des ASA-Stadiums auf die Morbiditätsrate.

Für die altersabhängige Morbidität wurde in verschiedenen internationalen Artikeln zu dem Thema darauf hingewiesen, dass die perioperative Morbidität und Mortalität nicht vom chronologischen Alter abhängig ist (Clark et al., 2005) (Farnham et al., 2004) (Figuroa et al., 1998).

Ein BMI von über 30 wurde in verschiedenen Studien als negativer Prädiktor für die Morbidität beschrieben. Dabei wird bei einem BMI von 25 bis 29,9 von Übergewicht, ab 30 bis 34,9 von Dickleibigkeit und ab 35 von maligner Adipositas gesprochen. In den vorliegenden Studien lag dabei die Morbiditätsrate bei bis zu 68% (Lee et al., 2004) (Hafron et al., 2005) (Reyes et al., 2007).

Ein weiterer möglicher morbiditätsassoziierter Faktor ist der Allgemeinzustand des Patienten. Der retrospektiven Studie geschuldet, konnte nur eine Analyse des ASA-Stadiums hinsichtlich der Morbiditätsrate durchgeführt werden. Die ASA-Einteilung wurde routinemäßig durch die Anästhesisten durchgeführt. Eine Einteilung in validere Scores wie Charlson-Score oder Karnofsky-Index war nach der vorliegenden Datenlage nicht möglich. In der Literatur findet sich vor allem eine Studie zum Einfluss des Alters und der Komorbiditäten (Farnham et al., 2004). In dieser Studie wurde

eine Hochrisikogruppe, definiert mit einem Alter gleich 70 Jahre oder älter und einem ASA-Stadium gleich oder größer 3, untersucht. Dabei zeigten sich vergleichbare onkologische Ergebnisse und perioperative Morbiditätsraten wie bei jüngeren und gesünderen Patienten.

Rechtfertigt also die perioperative Morbidität, Mortalität und das onkologische Outcome diesen größten operativen urologischen Eingriff bei den genannten Risikogruppen?

Dazu wurden die Daten von 103 Patienten retrospektiv analysiert. Die Zusammensetzung unserer Patientenkohorte zeigte hinsichtlich der vorliegenden Tumorstadien eine Verschiebung zu den extravasikalen Tumorstadien, also größer pT2b. In den großen Vergleichsstudien lag der Anteil der organbegrenzten und lymphknotennegativen Blasenkarzinome zwischen 43 und 63%. In unserer Studie lag der Anteil ebenfalls bei 55%, aber davon hatten nur 5,6% der Patienten ein Stadium pT1. In der vorliegenden Vergleichsstudie hatten 18,5% der Patienten ein Tumorstadium pTa/Tis und pT1. Zudem hatten Patienten mit einem Organ überschreitenden Tumorwachstum nur in 32% einen negativen Lymphknotenstatus, in der internationalen Literatur beträgt dieser Anteil bis 60% (Stein et al., 2001). Außerdem hatten 23% der lymphadenektomierten Patienten einen Lymphknotenstatus pN2 bis 3. Nicht lymphadenektomierte Patienten (n=25) hatten intraoperativ zumeist einen fortgeschrittenen Tumorstatus mit größer und gleich pT3a (n=19). Trotz dieser verzerrenden Voraussetzungen zeigte sich das tumorspezifische Überleben v.a. bei den Organ begrenzten Tumorstadien ähnlich dem in internationalen Studien beschriebenen tumorspezifischen Überleben. Bei den Organ überschreitenden Tumorstadien war das tumorspezifische Überleben, wahrscheinlich durch den höheren Anteil von Patienten mit lymphogener Metastasierung schlechter.

Es handelt sich bei dieser Studie zwar um eine monozentrische Studie, aber es kamen bei diesen Patienten insgesamt 5 verschiedene Operateure mit unterschiedlicher Expertise zum Einsatz. Der systematische Bias, der bei einer monozentrischen Studie immer vorliegt, ist unseres Erachtens nach diesbezüglich zu vernachlässigen.

In einer Metaanalyse konnte nachgewiesen werden, dass ein verbessertes Lymphknotenstaging durch eine extendierte Lymphadenektomie erreicht werden kann (Liedberg und Mansson, 2006). Weiterhin zeigte eine große retrospektive, monozentrische Studie, dass Patienten mit einer lymphogenen Metastasierung am ehesten von einer adjuvanten Therapie profitieren (Stein et al., 2001). Daher sollte eine Lymphadenektomie umfangreich genug sein, um vorhandene Metastasen zu extirpieren. Die Lymphadenektomie sollte daher die Lymphknoten der Obturatoriusgruppe sowie den Bereich der A. iliaca interna, A.i. externa und communis umfassen. In diesen vorgenannten Bereichen konnten 79% der Lymphknotenmetastasen gefunden werden (Leissner et al., 2004) (Abol-Enein et al., 2004). In der untersuchten Kohorte wurden die Lymphknoten in den vorgenannten Bereichen nicht immer komplett entfernt. Zwar zeigt sich in unserer Kohorte eine Abnahme des tumorspezifischen Überlebens bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen, aber ein mögliches Understaging ist hierbei nicht auszuschließen.

Die Heterogenität der Kohorte wurde nicht nur durch die uneinheitliche Lymphadenektomie und die verschiedenen Tumorstadien bewirkt, sondern auch durch die unterschiedlichen adjuvanten Chemotherapien.

#### **4.1. perioperative Daten**

Zunächst muss positiv angemerkt werden, dass kein Patient nach den üblichen Kriterien an diesem Eingriff verstarb. Somit betrug die perioperative Mortalität 0%.

Die 3-Monats-Morbiditätsraten für die jüngeren gegenüber den älteren Patienten waren fast identisch mit 33% vs 34,6% und dieser marginale Unterschied zudem nicht signifikant. Bei den intraoperativen Komplikationen fand sich nur ein kleiner Unterschied und dieser sogar zu Gunsten der älteren Patienten mit 7,7% vs 3,3%, welcher aber nicht signifikant war. Die deutlich unterschiedlichen tumorspezifischen Überlebenszeiten waren zwar nicht signifikant, diese gegenläufigen Ergebnisse, also geringe Frühmorbidität vs kürzere tumorspezifische Überlebenszeit, lassen eine ungewollte Patientenselektion im klinischen Alltag annehmen. Dieses wird auch deutlich durch die Tumorstadienverteilung der älteren Patientenkohorte. Lag doch bei diesen Patienten der Anteil der extravasikalen Tumorstadien bei 73,3%, bei den jüngeren Patienten lag dieser Anteil bei 51,5%. Somit wurden bei den älteren Patienten vornehmlich jene zystektomiert, welche zwar ein fortgeschrittenes Tumorleiden boten aber dabei einen guten Allgemeinzustand aufwiesen. Die weiterhin untersuchten Merkmale, wie intraoperative Komplikationsrate und Anastomosenstenosenrate, zeigten unbedeutende altersabhängige und nicht signifikante Unterschiede.

Auch die vorliegende Analyse konnte die signifikant höhere Komplikationsrate bei adipösen Patienten bestätigen. Dabei lag die Frühkomplikationsrate bei den Patienten mit einem BMI unter 30 bei 29,5%, bei Patienten mit einem BMI über 30 lag diese Quote bei 55% und bewegte sich damit im Rahmen internationaler Studien (Reyes et al., 2007)(Lee et al., 2004). Dieser Wert war mit einem p-Wert von 0,039 signifikant. In unserer Kohorte überwogen kardiopulmonale und thromboembolische Ereignisse. Seltener waren Darmatonien und Wundheilungsstörungen. Das tumorspezifische Überleben unterschied sich nur gering mit 1927 bzw. 64,2 Monate vs 1935 Tage bzw. 64,5 Monate.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Morbiditätsraten in Abhängigkeit von ASA 1 bis 2 vs 3. Das tumorspezifische Überleben war zwar unterschiedlich, mit 2279 Tage bzw. 76 Monate für ASA-Stadium 1 und 2 gegenüber 1491 Tage bzw. 49,7 Monate für ASA-Stadium 3, aber das Signifikanzniveau wurde verfehlt. Wahrscheinlich lag das wiederum an der vorbeschriebenen ungewollten Patientenauswahl. Bemerkenswert erscheint, dass die Frühmorbiditätsraten von beiden Gruppen sich kaum unterscheiden. Auch die weiteren Parameter wie intraoperative Komplikations- und Anastomosenstenosenrate unterschieden sich nicht signifikant. Es ist zu bemerken, daß eine objektivere Dokumentation des Allgemeinzustandes mit einer Einteilung gemäß dem Charlson-Score oder dem Karnofsky-Index möglich ist.

Somit zeigt sich in den Studienergebnissen, daß in der untersuchten Kohorte nur ein BMI über 30 ein Risikofaktor für die Ausbildung einer Frühkomplikation darstellt. Hingegen muss ein fortgeschrittenes Alter bzw. eingeschränkter Allgemeinzustand keine Erhöhung der Morbiditätsrate bewirken. Bei gleichzeitig fehlender perioperativer Mortalität scheint somit die radikale Zystektomie mit vertretbaren Risiken bei älteren Patienten, adipösen Patienten und Patienten im reduzierten Allgemeinzustand durchführbar. Somit kommt ein Patient dann für eine radikale Zystektomie in Frage, sofern eine ausreichende Belastungsfähigkeit für den Patienten möglich ist. Damit kommt dieser Eingriff auch für die Therapie organbegrenzter Tumore bei älteren Patienten, adipösen Patienten oder Patienten im reduzierten Allgemeinzustand in Frage. Die anzulegende Form der Harnableitung sollte aber individuell entschieden werden.

#### **4.2. Tumormarker**

##### **p53**

p53 gehört mit zu den am besten untersuchten Tumormarkern. Trotzdem ist die Studienlage uneinheitlich. In einer großen Meta-Analyse konnte p53 nur in 9 von 34 Studien als unabhängiger prognostischer Marker für ein Tumorrezidiv, in 12 von 24 Studien für einen Tumorprogress und in 10 von 35 Studien für ein tumorspezifisches Überleben identifiziert werden (Shariat et al., 2008).

Eine aktuelle skandinavische Studie untersuchte 15 verschiedene Tumormarker an 133 Patienten mit einem invasiven Harnblasenkarzinom, wobei bei p53 hinsichtlich verschiedener histopathologischer Parameter und für das tumorspezifische Überleben kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte (Liedberg et al., 2008).

Anzumerken ist, dass zwischen verschiedenen Laboratorien eine hohe Variabilität hinsichtlich der Einstufung niedriger p53-Werte besteht. Zudem kommt es zu einer Zunahme der Mutationen von p53 bei fortgeschrittenen Erkrankungen.

In unserer heterogenen Kohorte mit invasiven Blasenkarzinomen fand sich für p53 keine signifikante Korrelation mit einem histopathologischen Marker. Auch nach Änderung des cut-offs und nach Beschränkung auf lymphknotenegative Patienten und pT2 bis pT3 Tumorstadien konnte keine signifikante Korrelation extrahiert werden. Hinweise für mögliche Zusammenhänge zeigten sich aber trotzdem. So wurde die Signifikanz für die p53-Expression in Abhängigkeit der T-Stadien mit einem p-Wert von 0,087 nur knapp verpasst. Auch bei einem inzidentellem Prostatakarzinom war die Expression erhöht, aber es wurde dabei mit einem p-Wert von 0,051 die Signifikanzschwelle nicht unterschritten.

Für das Überleben konnte mit der Kaplan-Meier-Methode zwar kein signifikanter Zusammenhang zum tumorspezifischen Überleben hergestellt werden. Trotzdem zeigte sich in der Überlebenskurve ein vermindertes kumulatives Überleben bei höherer p53-Expression.

## **MIB-1/Ki-67**

Mehrere Studien stufen Ki-67 als unabhängigen prognostischen Marker hinsichtlich der Progression und des Rezidivrisikos ein. 1997 konnte eine Studie zeigen, dass die Ki-67-Expression, aber auch das Tumorstadium und die Expression von p53, ein unabhängiger Prädiktor in der multivariaten Analyse für das krankheitspezifische Überleben und die Progressionsfreiheit ist (Popov et al., 1997). Eine finnische Studie konnte mit einer Studie über 207 Patienten mit einem Tumorstadium pTa und pT1 diese Ergebnisse für die multivariate Analyse bestätigen (Liukkonen et al., 1999). In einer Kohortenanalyse von Gontero bei Urothelkarzinomen mit dem Stadium pTa und pT1, war nur Ki-67 und multifokales Tumorwachstum in der multivariaten Analyse ein unabhängiger Risikofaktor für ein Rezidiv (Gontero et al., 2000). Eine andere Studie von 319 Patienten mit größeren Tumoren zeigte Ki-67 ebenfalls als unabhängigen Rezidivprädiktor (Pfister et al., 1999). Eine Studie mit 93 Patienten mit oberflächlichen Tumoren bestätigte diese Ergebnisse für die multivariate Analyse. In dieser Studie konnte zudem Ki-67 in der univariaten Analyse als Marker für ein Rezidiv identifiziert werden (Wu et al., 2000). Eine Subgruppenanalyse an 51 Patienten mit einem Tumorstadium pT1 konnte Ki-67 als Marker für das progressionsfreie Überleben und für das Gesamtüberleben statistisch bestätigen (Lopez-Beltran et al., 2004). Somit ist Ki-67 ein Marker für das Rezidiv- und Progressionsrisiko bei den Harnblasentumoren im Stadium pTa und pT1 (Kausch und Böhle, 2002) (Habuchi et al., 2005).

Bei den invasiven Blasenkarzinomen gestaltet sich das Studienbild für MIB-1/Ki-67 einheitlich, wobei nur zwei Studien hierzu existieren. Eine Studie an Patienten, welche aufgrund eines Urothelkarzinoms zystektomiert wurden, konnte den Ki-67 Score als unabhängigen prognostischen Marker identifizieren (Suwa et al., 1997). In einer neueren Studie war die erhöhte Expression von Ki-67 mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium, lymphogener Metastasierung, höherem Grading und lymphangischer Karzinose assoziiert (Margulis et al., 2006).

Bei der Analyse unserer Kohorte, unter Verwendung eines cut-off-Wertes von 60% des MIB/Ki67-Index, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang für das Tumorstadium und die MIB-Expression nur bei einer weitgehend homogenisierten Kohorte. So war die MIB-Expression bei Patienten mit extravasikalem Tumorwachstum signifikant höher. Bei diesen Ausschlusskriterien konnte für die tumorspezifische Überlebenszeit aber die Signifikanzschwelle nicht unterschritten werden.

## **p16 (alias CDKN2, INK4)**

In einer klinischen Studie aus 2004 konnte zunächst bei pT1a und pT1b keine signifikante Änderung der Markerkonzentrationen festgestellt werden (Mhawech et al., 2004).

In einer weiteren Studie wurde die Expression von p16 bei oberflächlichem und mikroinvasivem Blasenkarzinom untersucht. Demnach erhöhte sich das Rezidivrisiko um den Faktor 2,83 bei einer Senkung der zellulären p16 Konzentration (Hitchings et al., 2004).

Dann wurde im gleichen Jahr eine Studie veröffentlicht, welche weitere Ergebnisse zu p16 vorlegte. So waren in dieser Studie das krankheitsspezifische Überleben, der Progress und das muskelinvasive Stadium vom p16-Expressionslevel abhängig (Shariat et al., 2004).

Eine Studie aus Lübeck konnte für das muskelinvasive Blasenkarzinom eine Abhängigkeit der rezidivfreien Zeit von dem p16-Expressionslevel nachweisen. Für das progressionsfreie Überleben konnte der Nachweis aber nicht erbracht werden (Krüger et al., 2005).

Für die histopathologischen Marker zeigte sich in unserer Kohorte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Stadienausprägung und der Expressionsstärke.

Bei der Berechnung der tumorspezifischen Überlebenszeiten zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit bei höherer Expression. Zur weiteren Analyse erfolgte eine Unterteilung in in vesikales und extravasikales Tumorwachstum. Dabei fand sich auch hier ein deutlicher und signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten bei Patienten mit p16-Expression. Damit scheint p16 ein unabhängiger und prädiktiver Faktor für das tumorspezifische Überleben beim muskelinvasiven Urothelkarzinom zu sein. Dieser Faktor wäre somit auch zur Identifizierung von Risikogruppen theoretisch geeignet.

### **Survivin**

Kitamura et al. konnten in einer Studie zwar nachweisen, dass bei Patienten mit einem oberflächlichem Blasenkarzinom sowie Expression von HLA I und Survivin die Rezidivfreiheit signifikant besser ist, aber der Nachweis als alleinige Einflussgröße für die Rezidivfreiheit gelang damals nicht (Kitamura et al., 2005).

In einer Übersichtsarbeit konnte aufgezeigt werden, dass Survivin als unabhängiger, prädiktiver Marker für ein Rezidiv des nichtinvasiven Blasenkarzinoms nach TUR-B sowie nach systemischer Chemotherapie des Urothelkarzinoms geeignet ist (Margulis et al., 2008).

In einer einzigen Studie zur Survivin-Expression in Zystektomie- und Lymphknotenpräparaten konnte 2007 nun in einer multivariaten Analyse die Abhängigkeit der Rezidivfreiheit und der krankheitsspezifischen Mortalität nachgewiesen werden (Shariat et al., 2007).

Auch für Survivin zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang der Expressionsstärke zu den meisten histopathologischen Parametern. Für das inzidentelle Prostatkarzinom zeigte sich aber bei einem Vorhandensein eine signifikant höhere Survivinexpression.

In der tumorspezifischen Überlebenszeitberechnung ergab sich für eine höhere Survivinexpression eine deutlich geringere Überlebenszeit, aber aufgrund der Standardabweichungen war diese nicht signifikant.

## **HER-2/neu (alias HER-2, c-erb-B2, NEU)**

Die Studienergebnisse zum HER-2/neu sind beim Blasenkarzinom uneinheitlich. Verschiedene immunhistochemische Studien für das Urothelkarzinom konnten eine prognostische Relevanz bei Expression von HER-2/neu nachweisen, andere Studien zeigten keine prognostische Relevanz.

Eine neuere Studie aus Schweden konnte keine prognostische Relevanz für HER2/neu aufzeigen (Liedberg et al., 2008).

Kolla et al. konnten in einer retrospektiven Studie an 90 zystektomierten Patienten eine signifikante Korrelation der HER-2/neu-Expressionsstärke zum Tumor- und Lymphknotenstatus, zum Grading und zum tumorspezifischen Überleben nachweisen (Kolla et al., 2008).

In der Vergangenheit erfolgte durch die Einführung des HerCep®-Test's von Dako eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Es sollte daher zukünftig auf die Verwendung dieses Kits geachtet werden.

In unserer Kohorte zeigte sich bei einem Score von 2+ bis 3+ eine signifikante ( $p=0,031$ ) Zunahme der Expression bei den höheren Tumorstadien. Damit ist zwar der Nachweis der Tumorstadien-assoziierten Expression in unserer Kohorte aufgezeigt. Der nächste Schritt muss der Nachweis einer vorhandenen Genamplifikation sein. Für die restlichen histopathologischen Parameter konnte keine Korrelation ausgearbeitet werden.

In der tumorspezifischen Überlebenszeit zeigte sich bei der Analyse nach dem DAKO-Score, eine deutliche Abnahme der Überlebenszeit von 2026 Tage bzw. 67,5 Monate auf 1193 Tage bzw. 39,8 Monate. Die Signifikanzschwelle wurde aber, auch bei Ausschluss adjuvant chemotherapierter Patienten, im log-rank-Test nicht unterschritten.

## **E-Cadherin**

In einer Übersichtsarbeit konnte gezeigt werden, dass diverse Studien einen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten E-Cadherin-Expression und den Tumorstadien, dem Grading, dem Gesamtüberleben und dem rezidivfreien Überleben besteht (Habuchi et al., 2005).

Im selben Jahr wurde eine Studie veröffentlicht, in der in einer immunhistochemischen Untersuchung an 69 Patienten mit einem pT1-Tumorstadium eine abnormale E-Cadherin-Expression mit einer signifikant erhöhten Tumorrezidivrate einherging (Mahnken et al., 2005).

Im gleichen Jahr zeigte eine Studie, dass eine erniedrigte E-Cadherin-Expression neben einer höheren Rezidivrate, auch mit einem signifikant kürzeren tumorspezifischen Überleben einhergeht (Serdar et al., 2005).

Eine neuere retrospektive Studie konnte bei zystektomierten Patienten E-Cadherin ebenfalls als unabhängigen, prognostischen Marker identifizieren und zusätzlich eine signifikant häufiger veränderte Expression bei höheren Tumorstadien und -grading nachweisen (Kashibuchi et al., 2007).

In unserer Kohorte konnte für die immunhistochemischen Marker keine signifikante Korrelation zur Expressionsstärke berechnet werden. Auch für die tumorspezifischen Überlebenszeiten konnten keine signifikanten Abhängigkeiten festgestellt werden.

### **Clusterin**

Frühzeitig konnte in einem Modell eine Sensibilisierung gegenüber Chemotherapeutika durch antisense-targeting nachgewiesen werden. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte in einer klinischen Studie eine signifikant höhere Clusterin-Expression bei invasiven Blasenkarzinomen nachweisen. Bei oberflächlichen Karzinomen waren nur geringe Konzentrationen zu messen. Dabei erfolgte der Nachweis via Northern-Blot und somit über die mRNA-Konzentration (Miyake et al., 2002). In einer immunhistochemischen Studie konnte in der univariaten Analyse Clusterin als relevanter Faktor für das krankheitsfreie Überleben gesichert werden, aber in der multivariaten Analyse verfehlte es die statistische Relevanz knapp (Krüger et al., 2006).

Eine koreanische Gruppe konnte in einer in-vitro-Studie nachweisen, dass es nach einer Cisplatin-Applikation es zu einem Anstieg der Clusterinkonzentration kommt. Ebenfalls in dieser Studie wurde erneut gezeigt, dass antisense-targeting von Clusterin zu einer Sensibilisierung gegenüber Cisplatin führt (Chung et al., 2004).

In neueren in-vivo-Studien an Mäusen konnte dabei ebenfalls durch eine japanische Arbeitsgruppe mittels Clusterin-antisense-targeting eine Verbesserung der Chemosensitivität erreicht werden. So konnte der IC50-Wert für Gemcitabine um 90% und der von Cisplatin um 75% gesenkt werden (Miyake et al., 2004). Ebenfalls durch die gleiche Arbeitsgruppe konnte in einer in-vivo-Studie durch Antisense-Targeting eine verbesserte Ansprechbarkeit auf eine perkutane Radiatio nachgewiesen werden (Miyake et al., 2001).

Unter Verwendung eines üblichen cut-off-Wertes konnte keine signifikante Korrelation der Expressionshöhe zu den histopathologischen Parametern erhoben werden. Auch konnte mit der Kaplan-Meier-Methode keine Änderung der Überlebenszeiten errechnet werden. Zur weiteren Evaluation erfolgte auch eine Dichotomisierung des Tumorstadiums und der Ausschluss möglicher verzerrender Variablen. Aber auch hierbei konnten wir kein unterschreiten der Signifikanzschwelle beobachten.

## **XPA & XPF**

Für das oberflächliche Blasenkarzinom konnte in einer Studie im Rahmen multivariater Analysen eine Abhängigkeit der Rezidivrate vom XPA-Genotyp beobachtet werden (Gu et al., 2005). Untersuchungen hinsichtlich der Expression von XPA beim invasiven Blasenkarzinom wurden noch nicht durchgeführt.

Die Datenlage für XPF ist hierbei nicht umfangreicher. So gibt es eine Untersuchung zum Einfluss von genetischen Veränderungen des Multienzymkomplexes auf den Verlauf von Harnblasenkarzinomen. Die Signifikanzschwelle wurde beim XPF, neuerer Name ERCC4, für die untersuchten Veränderungen aber nicht unterschritten (Garcia-Closas et al., 2006).

Für diese beiden Tumormarker existierten keine Auswertungsmaßgaben. In der Analyse zeigten sich die besten Signifikanzniveaus für XPA bei einer Einteilung in negative bis mittelstarke vs starke Expression. Dabei fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der XPA-Expression und dem Auftreten inzidenteller Prostatakarzinome.

Für die Berechnung der tumorspezifischen Überlebenszeiten zeigte sich bei einer Einteilung in negative bis schwach positive Expression vs mittelstarke bis starke Expression eine deutlich verringerte Überlebenszeit bei höherer XPA-Expression. Die Signifikanzschwelle wurde dabei nicht unterschritten.

Für XPF fanden sich bei der Untersuchung der histopathologischen Parameter die besten p-Werte bei einem cut-off von 10%. Darunter war eine Zunahme der höhergradigen T-Stadien in den Mehrfeldertafeln zu beobachten. Das Signifikanzniveau unterschritt aber die Schwelle von 5% dabei nicht. Unter dem gleichen cut-off zeigte sich eine Abnahme der tumorspezifischen Überlebenszeit, wobei hier ebenfalls das Signifikanzniveau nicht unterschritten wurde.

Insgesamt war die Anfärbung für XPF stark ausgefallen, so daß die Gruppe mit negativer oder schwacher Expression nur 4 Patienten betrug.

### **4.3. Multivariate COX-Regression**

Bis heute konnte kein Tumormarker für das invasive Harnblasenkarzinom mit einer für den klinischen Gebrauch ausreichenden Sensibilität und Spezifität identifiziert werden. Die Hoffnungen beruhen daher auf der Etablierung einer verwendbaren Gruppe von Tumormarkern. In diese Gruppe werden wahrscheinlich bisher gut untersuchte und zweckmäßige Tumormarker eingeschlossen werden.

In einer aktuellen Arbeit konnte gezeigt werden, daß durch die Kombination von vier Tumormarkern zusätzliche prognostische Informationen gewonnen werden können. So hatten Patienten mit einer erhöhten Expression von Bcl-2, p53, caspase-3 und Survivin eine signifikant höhere Rate von Rezidiven und eine verringertes krankheitsspezifisches Überleben. Bei dieser Untersuchung wurden aber nur Apoptosemarker verwendet, wobei für p53 ein cut off von 10% angelegt wurde. Die

Signifikanzschwelle wurde nur dann unterschritten, wenn eine erhöhte Expression für alle vier Marker vorlag (Karam et al., 2007).

In unserer multivariaten Analyse der Überlebenszeiten konnten E-Cadherin und XPF die Signifikanzschwelle unterschreiten. Bei einer homogenisierten Kohorte schafften mit veränderten cut-off zusätzlich p53 und p16 ein unterschreiten der Signifikanzschwelle. Weitere verfehlten knapp die Signifikanzschwelle.

#### **4.4. Lebensqualität**

Seit der Entwicklung des Ileum-Conduits wurde versucht, eine dem natürlichen Urinreservoir nachempfundene Kunstblase zu entwickeln. Die oben beschriebenen kontinenten Harnableitungen kann man in heterotope und orthotope Ableitungen grob unterteilen. Dabei ist die orthotope Ableitung vom theoretischen Ansatz her der natürlichste Weg. Sie vereint mit einem Niederdruckreservoir und kontinenter Ableitung das zurzeit beste Verfahren. Ein Nachweis der Überlegenheit in der Lebensqualität konnte aber bis zum heutigen Tage nicht nachgewiesen werden. Einschränkend darauf hingewiesen werden, dass bis zum jetzigen Datum eine prospektive und randomisierte Studie zur Untersuchung dieses Themas nicht durchgeführt werden konnte. Bei allen Studien handelt es sich dementsprechend um retrospektive Untersuchungen, bei denen oft nicht validierte Fragebögen verwendet wurden.

Bekannt bei der Untersuchung der postoperativen Lebensqualität ist mittlerweile, dass die Erhebung der Daten frühestens nach einem Jahr erfolgen sollte (Kulaksizoglu et al., 2002). Die Erhebung sollte, sofern möglich, nicht von der operierenden Klinik erhoben werden, um einen systematischen Fehler zu vermeiden.

In einer Studie von 2000 wurde die Lebensqualität nach Zystektomie und orthotopem Blasenersatz zwischen einer schwedischen und italienischen Patientenkohorte verglichen. Dabei konnte für den validierten Fragebogen der EORTC kein Unterschied zwischen den Kohorten festgestellt werden. Nur die frei formulierten, philosophisch orientierten Fragen zeigten Unterschiede (Mansson et al., 2000).

Auch in unserer Studie konnte kein direkter Nachweis eines Lebensqualitätsvorteils der ilealen Neoblase erbracht werden. Aber mehrere Items zeigten signifikante Unterschiede in den Vergleichen, welche es näher zu betrachten gilt.

##### **4.4.1. QLQ-C30**

In dem Kohortenvergleich von jüngeren vs älteren Patienten fand sich ein signifikanter Unterschied für die Funktionsskalen emotional und social function. Dabei waren die Werte der Patienten mit einem Alter über 70 teilweise deutlich höher. In einer Subgruppenanalyse der inkontinenten Harnableitungen fanden sich dann, unter weiterem Absenken der Altersgrenze auf das Renteneintrittsalter, bei den älteren Patienten signifikant höhere Werte für diese beiden

Funktionsskalen. Eine Schlussfolgerung könnte lauten, dass jüngere Patienten eher stigmatisiert durch ein Ileum-Conduit sind und dadurch bsp.weise Probleme mit der täglichen Arbeit haben. Hingegen haben dadurch ältere Patienten keine Nachteile im sozialen Leben und emotionalen Erleben. Bei den kontinenten Ableitungen konnte kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit des Alters nachvollzogen werden.

Bei den Symptomskalen fand sich hinsichtlich der Schlaflosigkeit ein signifikanter Unterschied ( $p=0,015$ ) im Vergleich der Geschlechter. Dieser Unterschied ließ sich nur, dann aber mit einer im Vergleich leicht erhöhten Signifikanz ( $p=0,025$ ), in die Kohorte der kontinenten Harnableitungen verfolgen (Tabelle nicht dargestellt.). Es könnte sein, dass Frauen mit einer kontinenten Ableitung durch eine leichte Inkontinenz häufiger betroffen sind als Männer.

Bei der Kohortenanalyse inkontinenter vs kontinenter Ableitung zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei den angegebenen finanziellen Problemen. Dabei gaben v.a. Patienten mit einer kontinenten Ableitung mehr Probleme an. Da es sich hierbei um jüngere Patienten handelte, Mittelwert Alter bei OP betrug 62,75 Jahre vs 71,89 Jahre bei den Patienten mit einer inkontinenten Ableitung, beziehen sich die Antworten nicht nur auf die angelegte Harnableitung, sondern auf die Krebserkrankung mit all ihren globalen Veränderungen (Verdienstaussfall, häufigere Arztbesuche usw.).

Die vorgenannte Einschränkung der Aussage wurde durch die Aufteilung in jüngere und ältere Patienten bestätigt. Bei einer Gruppierung mit der vorgenannten Altersgrenze fand sich, v.a. bei den jüngeren Patienten mit einer inkontinenten Harnableitung, signifikant häufiger ein finanzielles Problem.

#### **4.4.2. BLM-30**

Wie erwähnt, handelt es sich beim BLM-30 um einen Fragebogen in der Validierungsphase. Daher kann eine Deutung der Ergebnisse nur eingeschränkt vorgenommen werden. V.a. bei den Fragen nach dem Geschlechtsverkehr zeigt es sich, da dort u.E. nicht klar ist ob es sich um eine Symptomskala (volle Symptomatik=100) oder eine Funktionsskala (volle Funktion=100) handelt.

Signifikante Unterschiede wurden bei der Befragung nach meteoristischen Beschwerden angegeben. Dabei gaben Patienten mit einer kontinenten Ableitung häufiger Beschwerden i.S. eines aufgeblähten Abdomens und Flatulenz an.

Bei der Frage nach dem Geschlechtsverkehr hatten ebenfalls Patienten mit einer kontinenten Harnableitung signifikant höhere Ergebnisse. Dabei ist eine Einordnung dieses Befundes aufgrund vorgenannter Schwierigkeiten zurzeit nicht möglich.

Unter Verwendung des QLQ-C30 (V1) und BLM-30 Fragebogens der EORTC ist theoretisch ein Vergleich mit anderen Studien möglich, aber mit einem beträchtlichen Bias verbunden. So liegen die

Ergebnisse von Mansson et al. bei den Funktionsskalen, ausgenommen global health, zwischen 85 und 95 für die italienischen und schwedischen Männer. Für global health wurde für die italienischen Männer ein Wert von 83 und für die schwedischen Männer von 80 angegeben. Bei den Symptomskalen wurden niedrige Werte zwischen 19.2 bis 24.7, v.a. bei den italienischen Männern, erreicht. Diese Werte konnten wir für die Funktions- sowie Symptomskalen nicht erreichen. So lagen die Ergebnisse der von uns befragten männlichen Patienten mit einer kontinenten Ableitung zwischen 44 und 78.5 für die Funktionsskalen, für global health wurde ein Wert von 53.5 berechnet.

## **5. Zusammenfassung**

In Deutschland erkranken jährlich ca. 28.750 Menschen neu an einem Blasenkarzinom. Dabei ist die radikale Zystektomie der Goldstandard zur Therapie des invasiven Blasenkarzinoms. Für die Prognose des invasiven Blasenkarzinoms konnte sich in der klinischen Routine bisher kein Tumormarker etablieren. Weiterhin ist der Einfluß verschiedener Faktoren auf die perioperative Morbidität und postoperative Lebensqualität unklar.

In dieser Studie wurden daher verschiedene Tumormarker hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft überprüft. Weiterhin erfolgte eine Analyse möglicher Einflußfaktoren auf die perioperative Morbidität sowie eine Erhebung der postoperativen Lebensqualität.

Für diese Arbeit wurden 108 Patienten, die zwischen 1996 und 2002 in Schwerin radikal zystektomiert worden waren, ermittelt. Für jeden Patienten wurden die klinischen Daten, Verläufe und die histopathologischen Stadien erhoben.

Die immunhistochemischen Untersuchungen erfolgten nach standardisierten Protokollen für p53, MIB/Ki67, Survivin, Clusterin, E-Cadherin, HER2/neu, p16, XPA und XPF.

Für die Erhebung der Lebensqualität wurde den bis heute überlebenden Patienten der QLQ-C30 und BLM-30 Fragebogen der EORTC zugesandt.

Die univariate Analyse für die histopathologischen Daten erfolgte mit dem Exakten Test nach Fisher und für das krankheitsspezifische Überleben nach Kaplan-Meier. Multivariate Analysen wurden mittels COX-Regression berechnet. Die Analyse der Lebensqualität erfolgte in Abhängigkeit des Geschlechtes, des Alters und der vorhandenen Harnableitung mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Im Ergebnis betrug die Frühmorbiditätsrate 33,3% und die perioperative Mortalität 0%. Nur bei der Berechnung der BMI-abhängigen Morbiditätsrate zeigte sich eine signifikante Zunahme auf 55% bei einem BMI über 30. Eine Erhöhung der Morbidität zeigte sich nicht bei erhöhtem Alter oder schlechterem Allgemeinzustand.

Bei den Tumormarkern korrelierte die Expression von HER2/neu ( $p=0,028$ ) und von MIB/Ki67 ( $p=0,025$ ) bei homogenisierter Kohorte mit den Tumorstadien. Für das krankheitsspezifische Überleben zeigte sich eine signifikante Korrelation nur für p16 ( $p=0,026$ ). Bei Patienten mit einem inzidentellem Prostatakarzinom zeigte sich eine signifikant höhere Survivin-Expression ( $p=0,029$ ). In der multivariaten Analyse zeigte sich für drei Marker ein signifikant verringertes krankheitsspezifisches Überleben bei erhöhter Expression: p53 ( $p=0,018$ ), HER2/neu ( $p=0,038$ ) und XPF ( $p=0,004$ ).

Bei der Berechnung der Lebensqualität von insgesamt 60 Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Lebensqualität in Abhängigkeit der Harnableitung und des Geschlechtes. Ältere

Patienten gaben signifikant höhere Werte für die Items Gefühls- und Gesellschaftsfähigkeit an. Bei den Symptomskalen gaben jüngere Patienten und Patienten mit einer kontinenten Harnableitung häufiger finanzielle Probleme an. Weibliche Patienten gaben signifikant häufiger eine Schlaflosigkeit an.

In unserer Studie zeigte sich, dass ein erhöhter BMI aufgrund der erhöhten perioperativen Morbidität in der individuellen Therapieplanung beim invasiven Blasenkarzinom berücksichtigt werden sollte.

Die immunhistochemischen Studien bestätigten p16 und HER2/neu als vielversprechende prospektive Marker. Die Ergebnisse für p53 und Ki67/MIB zeigten stark vom cut-off abhängige positive Korrelationen. Survivin, Clusterin, E-Cadherin, XPA und XPF korrelierten nicht signifikant mit den histopathologischen Stadien oder Überlebenszeiten.

Bei der Lebensqualität zeigten sich vor allem altersabhängige Unterschiede. Es ist anzunehmen, dass die höhere Zufriedenheit der älteren Patienten aufgrund einer erprobten Krankheitsverarbeitung zustande kommt. Zudem ist bei jüngeren Patienten eher ein Einkommensverlust wahrscheinlich und dadurch bedingter sozialer Rückzug möglich.

## 6. Literaturverzeichnis

Abol-Enein H, El-Baz M, El-Hameed M, Abdel-Latif M, Ghoneim M. „Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study-a single center experience.“ *J Urol*, Vol. 172, 1818-1821 (2004)

Albers P, Heidenreich A. „Radikale Zystoprostatektomie und pelvine Lymphadenektomie.“ Kapitel 3.3 von *Standardoperationen der Urologie*, von Heidenreich A Albers P, 127. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2006.

Allaredy V, Kennedy J, West M, Konety B. „Quality of life in long-time survivors of bladder cancer.“ *Cancer*, 11:2355-2362 (2006)

Batzler W, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kraywinkel K, Meyer M, Kieschke J, Stabenow R, Stegmeier C, Bertz J, Haberland J, Wolf U. „Kap. 3.17 Harnblase.“ In *Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeiten und Trends, 6. überarbeitete Auflage*, von Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 6. Auflage, 82-86. Berlin, 2008.

Bender R, Lange S, Ziegler A. „Wichtige Signifikanztests.“ *Dtsch Med Wochenschr*, 127:T1-3 (2002)

Benedict W, Lerner S, Zhou J, Shen X, Tokunaga H, Czerniak B. „Level of retinoblastoma protein expression correlates with p16(MTS-1/INK4A/CDKN") status in bladder cancer.“ *Oncogene*, 18, 1197-1203 (1999)

Bricker EM, Eiseman B. „Bladder reconstruction from cecum and ascending colon following resection of pelvic viscera.“ *Ann Surg*, 132(1):77-84 (1950)

Bringuiet P, Umbas R, Schaafsma H, Karthaus H, Debruyne F, Schalken J. „Decreased E-Cadherin immunoreactivity correlates with poor survival in patients with bladder tumors.“ *Cancer Res*, 53, 3241-3245 (1993)

Cathelineau X, Jaffe J. „Laparoscopic radical cystectomy with urinary diversion: what is the optimal technique?“ *Curr Opin Urol*, 17:93-97 (2007)

Chiou S, Jones M, Tarnawski A. „Survivin-an anti-apoptosis protein: its biological roles and implications for cancer and beyond.“ *Med Sci Monit*, 9(4):PI43-47 (2003)

Chung J, Kwak C, Jin RJ, Lee CH, Lee KH, Lee SE. „Enhanced chemosensitivity of bladder cancer cells to cisplatin by suppression of clusterin in vitro.“ *Cancer Lett*, 203:155-61 (2004)

Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, Skinner DG. „Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients.“ *Cancer*, 104(1):36-43 (2005)

Dhar NB, Klein E, Reuther A, Thalmann G, Madersbacher S, Studer U. „Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection.“ *J Urol*, 179(3):873-8 (2008)

Dunst, Schmidberger, Wiegel. *Radiotherapie des Harnblasenkarzinoms*. Kommission "Qualitätssicherung in der Radioonkologie", 1998.

Farnham SB, Cookson MS, Alberts G, Smith JA Jr, Chang SS. „Benefit of radical cystectomy in the elderly patient with significant co-morbidities.“ *Urol Oncol*, 22:178-181 (2004)

Figuroa AJ, Stein JP, Dickinson M, Skinner EC, Thangathurai D, Mikhail MS, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. „Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients.“ *Cancer*, 83(1):141-7 (1998)

García-Closas M, Malats N, Real FX, Welch R, Kogevinas M, Chatterjee N, Pfeiffer R, Silverman D, Dosemeci M, Tardón A, Serra C, Carrato A, García-Closas R, Castaño-Vinyals G, Chanock S, Yeager M, Rothman N. „Genetic Variation in the Nucleotide Excision Repair Pathway and Bladder Cancer Risk.“ *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(3):536-42 (2006)

Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. „Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67.“ *J Immunol*, 133(4):1710-15 (1984)

Gerharz E, Mansson A, Hunt S, Skinner E, Mansson W. „Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis.“ *J Urol*, 174(5):1729-36 (2005)

Gill I, Kaouk J, Meraney A, Desai M, Ulchaker J, Klein E, Savage S, Tak Sung G. „Laparoscopic radical cystectomy and continent orthotopic ileal neobladder performed completely intracorporally: the initial experience.“ *J Urol*, 168(1):13-8 (2002)

Gill IS, Fergany A, Klein EA, Kaouk JH, Sung GT, Meraney AM, Savage SJ, Ulchaker JC, Novick AC. „Laparoscopic radical cystoprostatectomy with ileal conduit performed completely intracorporally: The initial 2 cases.“ *Urology*, 56(1):26-29 (2000)

Goebell PJ, Vom Dorp F, Rödel C, Frohneberg D, Thüroff JW, Jocham D, Stief C, Roth S, Knüchel R, Schmidt KW, Kausch I, Zaak D, Wiesner C, Miller K, Sauer R, Rübber H. „Nichtinvasives und invasives Harnblasenkarzinom.“ *Urologe A*, 45(7):873-84 (2006)

Gontero P, Casetta G, Zitella A, Ballario R, Pacchioni D, Magnani C, Muir GH, Tizzani A. „Evaluation of p53 protein overexpression, Ki67 proliferative activity and mitotic index as markers of tumour recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the bladder.“ *Eur Urol*, 38:287-296 (2000)

Gu J, Zhao H, Dinney CP, Zhu Y, Leibovici D, Bermejo CE, Grossman HB, Wu X. „Nucleotide excision repair gene polymorphisms and recurrence after treatment for superficial bladder cancer.“ *Clin Cancer Res*, 11(4):1408-15 (2005)

Habuchi T, Marberger M, Droller M, Hemstreet G, Grossmann H, Schalken J, Schmitz-Dräger B, Murphy W, Bono A, Goebell P, Getzenberg R, Hautmann S, Messing E, Fradet Y, Lokeshwar V. „Prognostic markers for bladder cancer: international consensus panel on bladder tumor markers.“ *Urology*, 66(6 Suppl 1):64-74 (2005)

Hafron J, Mitra N, Dalbagni G, Bochner B, Herr H, Donat SM. „Does body mass index affect survival of patients undergoing radical or partial cystectomy for bladder cancer?“ *J Urol*, 173, 1513-1517 (2005)

Hartmann A. „Molecular changes in development and progression of urothelial carcinoma.“ *Verh Dtsch Ges Pathol.*, 87:172-84 (2003)

Hautmann R, Gschwend J, de Petriconi R, Kron M, Volkmer B. „Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Results of a Surgery Only Series in the Neobladder Era.“ *J Urol.*, 176(2):486-92 (2006)

Hautmann RE, Stein JP. „Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer: a step in the wrong direction.“ *Urol Clin North Am*, 32(2): 177-185 (2005)

Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. „Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder.“ *World J Urol*, 24(3): 305-314 (2006)

Hautmann S, Huland H. „Harnblasenkarzinom.“ Kap. 9.4 von *Urologie, 3. Auflage*, von Huland H, Hautmann S, 202-212, Heidelberg, Springer-Verlag, 2006.

Hitchings AW, Kumar M, Jordan S, Nargund V, Martin, Berney DM. „Prediction of progression in pTa and pT1 bladder carcinomas with p53, p16 and pRb.“ *Br J Cancer*, 91, 552-557 (2004)

Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, Kemmler G, Bartsch G, Hörtl L, Stenzl A. „Life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion.“ *Semin Urol Oncol*, 19(1):18-23 (2001)

Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, Dunn RL, Khuri SF, Henderson WG, Montie JE, Underwood W 3rd, Wei JT. „Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy.“ *J Urol*, 174(4 Pt 1):1231-7 (2005)

Horenblas S, Meinhardt W, Ijzerman W, Moonen LF. „Sexuality preserving cystectomy and neobladder: initial results.“ *J Urol*, 166(3):837-40 (2001)

Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Roehrborn CG, Shariat SF. „Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy.“ *Lancet Oncol*, 8(2):128-36 (2007)

Kashibuchi K, Tomita K, Schalken JA, Kume H, Takeuchi T, Kitamura T. „The prognostic value of e-cadherin,  $\alpha$ -, $\beta$ - and  $\gamma$ -catenin in bladder cancer patients who underwent radical cystectomy.“ *Int J Urol*, 14(9):789-94 (2007)

Kausch I, Böhle A. „Molecular Aspects of Bladder Cancer III. Prognostic Markers of Bladder Cancer.“ *Eur Urol*, 41(1):15-29 (2002)

Kausch I, Jocham D. „Maligne Tumoren der Harnblase.“ Kapitel 47 von *Praxis der Urologie Band II, 3. Auflage*, von Miller K, Jocham D, 63-120, Stuttgart, Thieme-Verlag, 2007.

Kitamura H, Torigoe T, Honma I, Asanuma H, Nakazawa E, Shimosawa K, Hirohashi Y, Sato E, Sato N, Tsukamoto T. „Expression and antigenicity of survivin , an inhibitor of apoptosis family member, in bladder cancer: implications for specific immunotherapy.“ *Urology*, 67(5):955-9 (2005)

Knowles MA. „What we could do now: molecular pathology of bladder cancer.“ *Mol Pathol*, 54(4):215-21 (2001)

Köberle B, Masters JR, Hartley JA, Wood RD. „Defective repair of cisplatin-induced DNA damage caused by XPA protein in testicular germ cell tumours.“ *Curr Biol.*, 9(5):273-6 (1999)

Kolla SB, Seth A, Singh MK, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Kumar R. „Prognostic significance of Her2/neu overexpression in patients with muscle invasive urinary bladder cancer treated with radical cystectomy.“ *Int Urol Nephrol.*, 40(2):321-7 (2008)

Krüger S, Mahnken A, Kausch I, Feller A. „p16 Immunoreactivity is an independent predictor of tumor progression in minimally invasive urothelial bladder carcinoma.“ *Eur Urol*, 47(4):463-7 (2005)

Krüger S, Mahnken A, Kausch I, Feller AC. „Value of clusterin immunoreactivity as a predictive factor in muscle-invasive urothelial bladder cancer.“ *Urology*, 67(1):105-9 (2006)

Kulaksizoglu H, Toktas G, Kulaksizoglu I, Aglamis E, Ünlüer E. „When should quality of life be measured after radical cystectomy?“ *Eur Urol*, 42(4):350-5 (2002)

Lane DP, Crawford LV. „T-antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells.“ *Nature*, 278(5701):261-3 (1979)

Lee CT, Dunn RL, Williams C, Underwood W 3rd. „Racial Disparity in Bladder Cancer: Trends in Tumor Presentation at Diagnosis.“ *J Urol*, 176(3):927-33 (2006)

Lee CT, Dunn RL, Chen BT, Joshi DP, Sheffield J, Montie JE. „Impact of body mass index on radical cystectomy.“ *J Urol*, 172(4 Pt 1):1281-5 (2004)

Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thüroff JW, Franzaring L, Fisch M, Schulze H, Managadze G, Allhoff EP, el-Baz MA, Kastendieck H, Buhtz P, Kropf S, Hohenfellner R, Wolf HK. „Extended radical

lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study." *J Urol*, 171(1):139-44 (2004)

Levine AJ, Momand J, Finlay CA. „The p53 tumour suppressor gene." *Nature*, 351(6326):453-6 (1991)

Liedberg F, Anderson H, Chebil G, Gudjonsson S, Höglund M, Lindgren D, Lundberg LM, Lövgren K, Fernö M, Månsson W. „Tissue microarray based analysis of prognostic markers in invasive bladder cancer: Much effort to no avail." *Urol Oncol.*, 26(1):17-24 (2008)

Liedberg F, Chebil G, Davidsson T, Malmström PU, Sherif A, Thörn M, De La Torre M, Månsson W. „Sentinel-Node-Diagnostik beim invasiven Blasencarcinom." *Aktuelle Urol*, 34(2):115-8 (2003)

Liedberg F, Mansson W. „Lymph node metastasis in bladder cancer." *Eur Urol*, 49(1):13-21 (2006)

Linzer DI, Levine AJ. „Characterization of a 54k dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells." *Cell*, 17(1):43-52 (1979)

Liukkonen T, Rajala P, Raitanen M, Rintala E, Kaasinen E, Lipponen P. „Prognostic value of MIB-1 score, p53, EGFr, mitotic index and papillary status in primary superficial (Stage pTa/T1) bladder cancer: a prospective comparative study. The Finnbladder Group." *Eur Urol*, 36(5):393-400 (1999)

Lopez-Beltran A, Luque R, Alvarez-Kindelan J, Quintero A, Merlo F, Carrasco J, Requena M, Montironi R. „Prognostic Factors in StageT1Grade 3 Bladder Cancer Survival:The Role of G1-S Modulators (p53, p21Waf1, p27kip1, Cyclin D1, and Cyclin D3) and Proliferation Index (ki67-MIB1)." *Eur Urol*, 45(5):606-12 (2004)

Lowrance W, Rumohr J, Chang S, Clark P, Smith J, Cookson M. „Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperativ outcomes." *J Urol*, 179(4):1313-8 (2008)

Mahnken A, Kausch I, Feller AC, Krüger S. „E-Cadherin immunoreactivity correlates with recurrence and progression of minimally invasive transitional cell carcinomas of the urinary bladder. " *Ocol Rep* ,14(4):1065-70 (2005)

Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, Pansadoro V, Thüroff J, Soloway MS, Chang S, Benson M, Fukui I. „Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder." *Urology*, 69(1 Suppl):3-16 (2007)

Mansson A, Caruso A, Capovilla E, Colleen S, Bassi P, Pagano F, Mansson W. „Quality of life after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution: a comparison between Italian and Swedish men." *BJU Int*, 85(1):26-31 (2000)

Margulis V, Lotan Y, Shariat S. „Survivin: a promising biomarker for detection and prognosis of bladder cancer." *World J Urol*, 26(1):59-65 (2008)

Margulis V, Shariat SF, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Lotan Y. „Ki-67 as an independent predictor of bladder cancer outcome in patients treated with radical cystectomy for organ-confined disease.“ *Clin Cancer Res*, 12(24): 7369-7373 (2006)

Memon AA, Sorensen BS, Melgard P, Fokdal L, Thykjaer T, Nexø E. „Expression of HER3, HER4 and their ligand heregulin-4 is associated with better survival in bladder cancer patients.“ *Br J Cancer*, 91(12):2034-41 (2004)

Mhawech P, Greloz V, Oppikofer C, Szalay-Quinodoz I, Herrmann F. „Expression of cell cycle proteins in T1a and T1b urothelial bladder carcinoma and their value in predicting tumor progression.“ *Cancer*, 100(11):2367-2375 (2004)

Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, Rödel C, Schoenberg M, Shipley W. „Radiotherapy for Bladder Cancer“ *Urology*, 69(1 Suppl):80-92 (2007)

Miyake H, Eto H, Hara I, So A, Li D, Gleave ME. „Synergistic antitumor activity by combined treatment with gemcitabine and oligodeoxynucleotide targeting clusterin gene in an intravesical administration model against human bladder cancer KoTCC-1 cells.“ *J Urol*, 171(6 Pt 1):2477-81 (2004)

Miyake H, Gleave M, Kamidono S, Hara I. „Overexpression of clusterin in transitional cell carcinoma of the bladder is related to disease progression and recurrence.“ *Urology*, 59(1):150-154 (2002)

Miyake H, Hara I, Kamidono S, Gleave ME. „Synergistic chemosensitization and inhibition of tumor growth and metastasis by the antisense oligodeoxynucleotide targeting clusterin gene in a human bladder cancer model.“ *Clin Cancer Res*, 7(12):4245-52 (2001)

Moinzadeh A, Gill IS. „Laparoscopic radical cystectomy with urinary diversion.“ *Curr Opin Urol*, 14(2):83-7 (2004)

Murta-Nascimento C, Schmitz-Dräger BJ, Zeegers MP, Steineck G, Kogevinas M, Real FX, Malats N. „Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death.“ *World J Urol*, 25(3):285-95 (2007)

Otto T, Birchmeier W, Schmidt U, Hinke A, Schipper J, Rübber H, Raz A. „Inverse relation of E-cadherin and autocrine motility factor receptor expression as a prognostic factor in patients with bladder carcinomas.“ *Cancer Res*, 54(12):3120-3 (1994)

Parra RO, Andrus CH, Jones JP, Boullier JA. „Laparoscopic cystectomy: Initial report on a new treatment for the retained bladder.“ *J Urol*, 148(4):1140-4 (1992)

Pfister C, Moore L, Allard P, Larue H, Lacombe L, Têtu B, Meyer F, Fradet Y. „Predictive value of cell cycle markers p53, MDM2, p21, and Ki67 in superficial bladder tumour recurrence.“ *Clin Cancer Res*, 5(12):4079-84 (1999)

Popov Z, Hoznek A, Colombel M, Bastuji-Garin S, Lefrere-Belda MA, Bellot J, Abboh CC, Mazerolles C, Chopin DK. „The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder.“ *Cancer*, 80(8):1472-81 (1997)

Prout GR, Marshall VF. „The prognosis with untreated bladder cancer.“ *Cancer*, 9(3):551-8 (1956)

Quek ML, Stein JP, Daneshmand S, Miranda G, Thangathurai D, Roffey P, Skinner EC, Lieskovsky G, Skinner DG. „A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy.“ *J Urol*, 175(3 Pt 1):886-9 (2006)

Reyes MA, Nieder AM, Kava BR, Soloway MS, Manoharan M. „Does body mass index affect outcome after reconstruction of orthotopic neobladder?“ *Urology*, 69(3):475-8 (2007)

Serdar A, Turhan C, Soner G, Cem SN, Bayram K, Damla BE, Erbil E. „The prognostic importance of e-cadherin and p53 gene expression in transitional bladder carcinoma patients.“ *Int Urol Nephrol*, 37(3):485-92 (2005)

Shariat SF, Ashfaq R, Karakiewicz PI, Saeedi O, Sagalowsky AI, Lotan Y. „Survivin expression is associated with bladder cancer presence, stage, progression and mortality.“ *Cancer*, 109(6):1106-13 (2007)

Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. „Molecular markers in bladder cancer.“ *Curr Opin Urol*, 18(1):1-8 (2008)

Shariat SF, Tokunaga H, Zhou J, Kim J, Ayala GE, Benedict WF, Lerner SP. „p53, p21, pRB and p16 Expression predict clinical outcome in cystectomy with bladder cancer.“ *J Clin Oncol*, 22(6):1014-1024 (2004)

Shih C, Padhy LC, Murray M, Weinberg RA. „Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas introduced into mouse fibroblasts.“ *Nature*, 290(5803):261-264 (1981)

Simone G, Papalia R, Leonardo C, Sacco R, Damiano R, Guaglianone S, Forastiere E, Gallucci M. „Prostatic capsule and vesicle-sparing cystectomy: improved functional results, inferior oncologic outcome.“ *Urology*, 72(1):162-166 (2008)

Statistisches Bundesamt Deutschland, 11. *koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung*, Kap. 2.4.3, Wiesbaden, Statistisches Bundesamt Deutschland, 2006,.

Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. „Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients.“ *J Clin Oncol*, 19(3):666-75 (2001)

Suttman H, Kamradt J, Lehmann J, Stöckle M. „Improving the prognosis of patients after radical cystectomy. Part II: The role of perioperative chemotherapy.“ *BJU Int*, 100(6):1225-8 (2007)

Suwa Y, Takano Y, Iki M, Asakura T, Noguchi S, Masuda M. „Prognostic significance of Ki-67 expression in transitional cell bladder carcinoma after radical carcinoma.“ *Pathol Res Pract*, 193(8):551-6 (1997)

Türk I, Deger S, Winkelmann B, Schönberger B, Loening S. „Laparoscopic radical cystectomy with continent urinary diversion (rectal sigmoid pouch) performed completely intracorporally: the initial 5 cases.“ *J Urol*, 165(6 Pt 1):1863-6 (2001)

Wang Y, Beydoun MA. „The obesity epidemic in the united states - gender, age, socioeconomic, racial/ethnic and geographic characteristics: a systematic review and metaregression analyses.“ *Epidemiol Rev*, 29:6-28 (2007).

Wehner, E. „Die Chirurgie der Harnblase.“ In *Die Chirurgie der Harn-und Geschlechtsorgane, 2. Aufl.*, von Burckhard H, Heller E, Laewen A, v.Schürer F, Uebelhör R, Wehner E, Bernhard F, 743-812, Berlin und Wien, Urban und Schwarzenberg, 1942

Weiss C, Sauer R, Rödel C. „Radiochemotherapische Optionen beim Harnblasencarcinom.“ *Aktuelle Urol*, 39(2):123-9 (2008)

Welsh C, Day R, McGurk C, Masters JR, Wood RD, Köberle B. „Reduced Levels of XPA, ERCC1 and XPF DNA repair proteins in testis tumor cell lines.“ *Int J Cancer*, 110(3):352-61 (2004)

Wittekind C, Sobin LH, Klimpfinger M. „Urologische Tumoren.“ In *TNM-Atlas, 5.Auflage*, von Sobin LH, Klimpfinger M, Wittekind C, 274-338, Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 2005

Wu TT, Chen JH, Lee YH, Huang JK. „The role of bcl-2, p53, and ki-67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma.“ *J Urol*, 163(3):758-60(2000)

Ziegler A, Lange S, Bender R. „Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression.“ *Dtsch Med Wochenschr*, 129:T1-3 (2004)

# 7. Anhang

## 7.1. EORTC QLQ-C30 (Version1) Fragebogen

### EORTC QLQ-C30 (Version 1)

① Wir sind an einigen Aspekten interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihren Geburtstag (Tag / Monat / Jahr):

Das heutige Datum (Tag / Monat / Jahr):

- |   | Nein                     | Ja                       |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen, z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Sind Sie in irgendeiner Weise bei Ihrer Arbeit entweder im Beruf oder im Haushalt eingeschränkt?                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Sind Sie gänzlich außerstande, im Beruf oder im Haushalt zu arbeiten?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |





## EORTC QLQ - BLM30

Patienten klagen oft über die folgenden Symptome und Probleme. Geben Sie bitte an, in welchem Umfang diese Symptome und Probleme während der letzten Woche bei Ihnen aufgetreten sind. Markieren Sie bitte die Zahl, die Ihrem Fall am ehesten entspricht.

**BITTE BEANTWORTEN SIE FRAGE 31 - 37 NUR, WENN SIE NICHT UNTER EINER UROSTOMIE LEIDEN**

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Mussten Sie <b>tagsüber</b> häufig urinieren?	1	2	3	4
32. Mussten Sie <b>nachts</b> häufig urinieren?	1	2	3	4
33. Mussten Sie sich beeilen, zur Toilette zu kommen, sobald Sie Harndrang verspürten?	1	2	3	4
34. War es schwer für Sie, genügend Schlaf zu bekommen, weil Sie nachts oft aufstehen mussten, um zu urinieren?	1	2	3	4
35. War es schwierig für Sie, das Haus zu verlassen, weil Sie immer in der Nähe einer Toilette sein wollten?	1	2	3	4
36. Kam es bei Ihnen zu unkontrolliertem Austreten von Harn?	1	2	3	4
37. Spürten Sie ein Brennen oder Schmerzen beim Wasserlassen?	1	2	3	4

**BITTE BEANTWORTEN SIE FRAGE 38 - 43 NUR, WENN SIE UNTER EINER UROSTOMIE LEIDEN**

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
38. Ist Urin aus dem Urostomiebeutel ausgetreten?	1	2	3	4
39. War die Pflege der Urostomie schwierig?	1	2	3	4
40. Litten Sie unter Hautreizungen im Bereich der Urostomie?	1	2	3	4
41. War Ihnen die Urostomie peinlich?	1	2	3	4
42. Waren Sie bei der Pflege der Urostomie von anderen abhängig?	1	2	3	4
43. Mussten Sie den Urostomiebeutel häufig wechseln?	1	2	3	4

**BITTE BEANTWORTEN SIE FRAGE 44 NUR, WENN SIE IM VERLAUF DER LETZTEN WOCH EINE N KATHETER VERWENDET HABEN**

44. Hatten Sie Probleme mit der Selbstkatheterisierung? (Einführen eines Schlauches in die Blase, um Urin abzulassen)	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Bitte blättern Sie um.

**Während der letzten Woche:**

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
45. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4
46. Haben Sie sich Sorgen wegen der Ergebnisse von Untersuchungen und Tests gemacht?	1	2	3	4
47. Haben Sie sich Sorgen über eventuelle spätere Behandlungen gemacht?	1	2	3	4
48. Fühlte sich Ihr Bauch aufgebläht an?	1	2	3	4
49. Hatten Sie Blähungen?	1	2	3	4
50. Fühlten Sie sich weniger attraktiv aufgrund Ihrer Krankheit oder Behandlung?	1	2	3	4
51. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
52. Fühlten Sie sich aufgrund Ihrer Krankheit oder Behandlung weniger als Frau / als Mann?	1	2	3	4

**In den vergangenen 4 Wochen:**

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
53. Wie stark waren Sie an Sex interessiert?	1	2	3	4
54. In welchem Ausmass waren Sie sexuell aktiv (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)?	1	2	3	4
55. <b>Nur für Männer:</b> Hatten Sie Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten?	1	2	3	4
56. <b>Nur für Männer:</b> Hatten Sie Ejakulationsprobleme (z. B. trockene Ejakulation)?	1	2	3	4

**Bitte beantworten Sie die folgenden 4 Fragen nur, wenn Sie in den vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren:**

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
57. Hatten Sie ein ungutes Gefühl, weil Sie sexuell intim waren?	1	2	3	4
58. Waren Sie beunruhigt darüber, dass Sie Ihren Partner beim Geschlechtsverkehr wegen Ihrer Blasenbehandlung anstecken könnten?	1	2	3	4
59. In welchem Ausmass haben Sie den Sex genossen?	1	2	3	4
60. <b>Nur für Frauen:</b> Hatten Sie beim Geschlechtsverkehr eine trockene Scheide oder andere Probleme?	1	2	3	4

### **7.3. Erklärung**

Schwerin, 27.01.2009

Die Untersuchungen wurden bei der zuständigen Ethikkommission beantragt und mit dem Schreiben vom 21.09.2006/AZ: 06-134 genehmigt.

Tobias Severin

## **8. Danksagungen**

Meine Danksagung geht an PD Dr. Kausch für die Überlassung des Themas, sowie an Prof. Jocham, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität zu Lübeck. Weiterhin an den Chefarzt Dr. Bub für die Überlassung der Patientendaten. Mein weiterer Dank gilt, wobei die Reihenfolge zufällig ist, Dr. Stellmacher, Fr. OÄ Dr. Winter, Fr. Behncke, Dr. Janitz, Fr. Thode, Dr. Hinze, Dr. Igl, dem Institut für Pathologie der Universität zu Lübeck.

Eine solche Arbeit wäre nicht möglich, wenn die Unterstützung im Privatleben fehlen würde. Daher gilt mein besonderer Dank meiner Frau Christiane.

## **9. Lebenslauf**

Name: Tobias Severin

Geboren: 31.08.1973 in Borna/Sachsen

Staatsangehörigkeit: deutsch

Anschrift: Steinstrasse 24, 19053 Schwerin

Familie: Ehefrau Christiane Severin  
Sohn Jan Henrik Severin

### **Schulbildung**

1979 – 1988 43.POS „Walter Ulbricht“ (Realschule), Leipzig

1988 – 1993 Gymnasium Lüchow

11.05.1993 Abitur

### **Bundeswehr**

1993 – 1995 Ausbildung zum Reserveoffizier

### **Medizinische Ausbildung**

1995 – 2002 Studium der Medizin an der Universität Leipzig

### **Ärztliche Weiterbildung**

01.03.2003 - 31.08.2004 AiP, Klinik für Chirurgie, Medizinisches Zentrum Schwerin  
(spätere Helios Kliniken Schwerin)

01.09.2004 Approbation als Arzt

Seit 01.09.2004 Weiterbildungsassistent, Klinik für Urologie, Helios Kliniken Schwerin

Dissertation: Beginn im Juni 2006. Abschluss im Januar 2009.