

Karsten Busse

Karzinomentstehung nach Harnableitung über Darmsegmente

Geboren am 03.02.1966 in Hannover

Reifeprüfung am 13.06.1985 in Koblenz

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis SS 1995

Physikum am 02.10.1990 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 14.11.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Urologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Tilman Kälble

Supravesikale Harnableitungen unter Verwendung von Darm bergen die Gefahr einer Tumorentstehung an der uro-intestinalen Anastomose. Die ganz überwiegende Mehrzahl der benignen und vermutlich aus diesen im Sinne der Adenom-Karzinom-Sequenz hervorgehenden malignen Neoplasien nehmen ihren Ausgang von Kolonepithel. Sie weisen histologische und biologische Besonderheiten auf. Ihre Infiltrations- und Metastasierungstendenz ist gering, aufgrunddessen sind sie als prognostisch vergleichsweise günstig anzusehen. Nach Harnableitung ohne Kontakt von Stuhl zur Anastomose scheinen sich Urothelkarzinome zu häufen, die bislang meist als Einzelfälle eingeordnet wurden, möglicherweise jedoch eine eigenständige Tumorentität darstellen und gleichermaßen, wie die von Kolon ausgehenden „typischen Harnableitungskarzinome“ ätiopathogenetisch auf die Operation zurückzuführen sind. Die Latenzzeiten bis zum Nachweis maligner Tumoren betragen um 26 Jahre, benigne Tumoren werden im Schnitt einige Jahre früher gefunden. Bei maligner Grunderkrankung treten Karzinome, Adenome und Polypen deutlich früher auf.

Der Grund ist unklar. Vergleicht man das Tumorrisiko der unterschiedlichen harnableitenden Verfahren, liegt dieses,

vorbehaltlich niedriger Fallzahlen, für kontinente Operationsverfahren, höher, als für Conduits. Ursache könnte die längere Expositionszeit der Schleimhäute gegenüber Urin oder Urin/Stuhl-Gemisch sein. Aufgrund der klinischen Datenlage ist die Vermutung eines niedrigeren Risikos unter Verwendung von Ileum im Vergleich zu Kolon an der uro-intestinalen Anastomose spekulativ. Die Annahme liegt jedoch nahe, zumal Ileum bekanntermaßen spontan wesentlich seltener Tumoren bildet, als Kolon und tierexperimentelle Arbeiten für Ileum eine größere Resistenz karzinogenen Reizen gegenüber aufzeigten. In der vorliegenden Arbeit konnten wir anhand des etablierten Rattenmodells von CRISSEY und GITTES zeigen, daß eine Interposition von Ileum zwischen Harnblase und Sigma geeignet ist, im Vergleich zur originären Vesikosigmoideostomie die Karzinominzidenz hochsignifikant zu senken. Das Ergebnis spricht für den Einsatz von Ileum an der Einleitungsstelle der Ureteren bei der Ureterosigmoideostomie (die durch das Rattenmodell simuliert wird), vermutlich kann man die Aussage jedoch nicht für alle kontinenten Formen der Harnableitung verallgemeinern.

Urin ist multifaktoriell karzinogen, wie ROWLAND, OYASU und BABAYA haben zeigen können. ROE und STRACHAN wiesen im Tiermodell eine gesteigerte Empfindlichkeit heilender Kolon-Anastomosen in den ersten 12 postoperativen Wochen nach. In der vorliegenden Arbeit wollten wir untersuchen, ob ein Fernhalten des Urins von der Anastomose in der vulnerablen Wundheilungsphase einen tumorprotektiven Effekt ausübt. Es resultierte im Gegenteil ein (nicht sigifikanter) Anstieg der Karzinominzidenz in der entsprechenden Gruppe im Vergleich zur Kontrolle. Das Ergebnis verdeutlicht in Übereinstimmung mit den übrigen Ausführungen, daß weniger der Urin und das umgebende Milieu, als die proliferative Instabilität an der Grenzfläche der beiden Gewebe entscheidend zur Karzinogenese beiträgt.

Die Ätiopathogenese bleibt derzeit offen. Zu der offensichtlichen Inkompatibilität von Urothel und intestinaler Mukosa könnte eine Reihe von Faktoren additiv beitragen, die aktuell nicht sicher einzuordnen sind. Nitrosamine scheinen eine, wenn überhaupt, untergeordnete Rolle zu spielen. Ein

Mißverständnis bei der Zell-Zell-Kommunikation der unterschiedlichen Gewebe könnte auf der Ebene von Wachstumsfaktoren entstehen, deren Interaktion sich entkoppelt. Möglicherweise tragen genetische Alterationen dazu bei. Nur gezielte Untersuchungen können in dieser Frage weiter führen. Eine differenzierungsfördernde Therapie mit geeigneten Chemotherapeutika, evtl. mit topischen Steroiden, könnte transformierte Zellen retransformieren und der Karzinogenese entziehen. Ggf. ergibt sich daraus ein therapeutischer Ansatz. Da Hinweise auf eine Beteiligung von Wachstumsfaktoren der EGF-Familie und deren Rezeptor bei der Karzinogenese vorliegen, könnte der EGF-hemmende Effekt von Aminoquinazolinen nutzbar gemacht werden. Die Wirkung wurde bislang nur in vitro beobachtet, ein möglicher Einsatz in vivo ist zu prüfen. Eine gesteigerte ODC-Aktivität scheint karzinogenes Potential zu besitzen, ebenso könnte eine Akkumulation von Prostaglandinen ursächlich zur Tumorentstehung beitragen. Medikamentöse Therapieversuche mit DFMO bzw. NSAID „ex juvantibus“ sind u.U. in der Lage, einerseits die Vorgänge bei der Karzinogenese weiter zu erhellen und andererseits den Weg zu wirksamen tumorprophylaktischen Maßnahmen zu weisen.