

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Univ. Prof. Dr. med. habil. Paolo Fornara)

Ergebnisse der radikalen Zystektomie bei älteren Patienten

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Alexander Mendjeritski
geboren am 23.05.1973 in Rostov am Don/Russland

Gutachter:

1. Prof. P. Fornara
2. Prof. H. Wunderlich
3. Prof. U. Engelmann

Eröffnungsdatum des Promotionsverfahrens: 27.05.2014

Verteidigungsdatum: 05.12.2014

Referat

Infolge der steigenden Lebenserwartung und Erhöhung der Population von älteren Menschen wird die Indikation zur radikalen Zystektomie bei invasivem oder rezidivierendem Harnblasenkarzinom auch bei älteren und multimorbiden Hochrisiko-Patienten immer häufiger gestellt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, den Stellenwert der Zystektomie unter vorwiegend kurativer Zielstellung bei Patienten über 70 Jahren zu beurteilen. Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt: Gruppe I: 70-75 und Gruppe II: >70 Jahre. Es erfolgte eine Vergleichsanalyse beider Gruppen bezüglich präoperativer Parameter mit besonderem Augenmerk auf die präoperative Morbidität, dem Charlson-Comorbidity-Index (CCI), perioperativer Parameter (stat. Aufenthaltsdauer, Transfusionsbedarf) und postoperativer Parameter (Früh- und Spätkomplikationen, Mortalität und postoperative Lebenserwartung).

Im Ergebnis wurde festgestellt, dass die älteren Patienten >75 Jahre, die insbesondere kardiopulmonal mehr Komorbiditäten zeigten, einen längeren stationären Aufenthalt und eine höhere Transfusionsrate aufwiesen, obwohl sie überwiegend eine inkontinente Harnableitung erhielten. Die Früh- und Spätkomplikationsraten, erfasst mittels Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC), waren in beiden Gruppen identisch, wobei in der Gruppe der >75 jährigen Patienten internistische sowie Major-Komplikationen (CDC 3-5) dominierten.

Die Mortalitätsanalyse zeigte, dass die jüngeren Patienten doppelt so lange lebten.

Bei gleicher 30-Tage-Mortalität war die 90-Tage-Mortalität in der älteren Gruppe deutlich höher, Die 5-JÜR war in der Gruppe I wesentlich höher.

Die Ergebnisse sind mit den Daten aus der internationalen Literatur vergleichbar, obwohl sich der Vergleich durch fehlende standardisierte Kriterien bezüglich der Definition von Komplikationen und der Länge des Follow-up teilweise schwierig gestaltet. Übereinstimmend wird in der Literatur berichtet, dass die radikale Zystektomie im hohen Alter mit akzeptabel höheren Komplikationsraten und Mortalität auch bei multimorbiden Patienten nach exakter Risikostratifizierung (CCI und ASA-American Society of Anesthesiologists-Physical Status) anzustreben ist, was auch die eigenen Ergebnisse widerspiegeln.

Ergebnis der eigenen Untersuchungen ist, dass das kalendarische Alter bei der Therapiewahl nicht maßgebend und viel mehr die individuelle biologische Konstellation des Patienten zu berücksichtigen ist, so dass sich letztlich auch ältere Patienten sich umfangreichen Therapiekonzepten einschließlich der Zystektomie unterziehen können.

Inhaltsverzeichnis	
1.0 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Pathologie	1
1.2.1 Staging	2
1.2.2 Grading	3
1.2.3 Wachstumsmuster	4
1.2.4 Carcinoma in situ	5
1.2.5 Prognose	5
1.3 Klinische Symptome und Diagnostik	5
1.3.1 Bildgebende Diagnostik	6
1.3.2 Urinzytologie und Urinmarker	7
1.3.3 Urethrozystoskopie und transurethrale Resektion	8
1.4 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms	9
1.5 Zystektomie und Stellenwert der Lymphadenektomie	10
1.6 Harnableitung nach radikaler Zystektomie	11
1.6.1 Kontinente orthotope Harnableitung	12
1.6.2 Kontinente katheterisierbare Harnableitung	13
1.6.3 Weitere Formen der kontinenten Harnableitung	14
1.6.4 Inkontinente Harnableitung (Ileumconduit)	15
1.6.5 Inkontinente Harnableitung (Ureterokutaneostomie)	16
1.7 Neoadjuvante Therapie	17
1.7.1 Neoadjuvante Chemotherapie	17
1.7.2 Neoadjuvante Radiotherapie	17
1.8 Radiochemotherapie	18
1.9 Adjuvante Chemotherapie	18
2.0 Zielstellung	20

3.0	Material und Methodik	21
3.1	Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	21
3.2	Datenerfassung	22
3.2.1	Morbidität: Charlson-Comorbidity-Index (CCI)	23
3.2.2	Komplikationen (Klassifikation nach Clavien-Dindo)	24
3.3	Operative Techniken der Zystektomie	24
3.3.1	Kontinente Harnableitung	25
3.3.2	Inkontinente Harnableitung: Ileumconduit	26
3.3.3	Inkontinente Harnableitung: Ureterokutaneostomie	27
3.4	Nachsorge	27
3.5	Statistik	28
4.0	Ergebnisse	29
4.1	Anzahl der Zystektomien	29
4.2	Gruppen	30
4.3	Demographie in den Gruppen I und II	30
4.3.1	Altersverteilung	30
4.3.2	Geschlecht	30
4.3.3	Body Maß Index	30
4.4	Präoperative Daten	31
4.4.1	Präoperative Morbidität (Charlson-Comorbidity-Index)	31
4.4.2	Verteilung nach ASA-Physical Status	33
4.4.3	Tumorstadium und Grading nach TUR-B	33
4.4.4	Therapieoptionen	34
4.5	Operative Harnableitungen	35
4.6	Perioperative Daten	36
4.6.1	Transfusionsbedarf	36
4.6.2	Stationäre Aufenthaltsdauer	36
4.7	Postoperative Ergebnisse	37
4.7.1	Histologische Tumorstadien des Zystektomiepräparates	37

4.7.2 Grading (G) nach Zystektomie	37
4.7.3 Frühkomplikationen und operative Frührevisionen	38
4.7.4 Spätkomplikationen und operative Spätrevisionen	40
4.8. Klinisches Follow-up und Mortalität	42
4.8.1 Vergleich der Mortalität im Verlauf nach 30- und 90-Tagen	43
4.8.2 Vergleich der 1-, 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten	43
4.8.3 Todesursachen	44
5.0 Diskussion	44
5.1 Alter, Geschlechtsverteilung und Body Maß Index	45
5.2 Präoperative Komorbiditäten (Charlson-Index und ASA-Status)	46
5.3 Indikationen zur Zystektomie	48
5.4 Harnableitung	49
5.5 Perioperativer Erythrozytenkonzentratverbrauch	50
5.6 Stationäre Aufenthaltsdauer	51
5.7 Frühkomplikationen und Revision (Clavien-Dindo-Klassifikation)	52
5.8 Spätkomplikationen und Revisionen (Clavien-Dindo-Klassifikation)	56
5.9 Mortalität und Todesursache	57
6.0 Zusammenfassung	61
7.0 Literaturverzeichnis	63
8.0 Anhang: Tabellen	78
9.0 Thesen	80

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUG	Ausscheidungsurogramm
BMI	Body mass index
BSC	Best supportive care
CCI	Charlson-Comorbidity-Index
CDC	Clavien-Dindo-Klassifikation
Cis	Carcinomata in situ
CT	Computerthomographie
EAU	European Association of Urology
EK	Erythrozytenkonzentrate
FDG-PET	2-Fluor-2-desoxy-D-glucose- Positronen-Emissions-Tomographie
G	Grading
GC	Gemcitabin, Cisplatin
HAL	Hexaminolävulinsäure
HPV	Humane Papillomaviren
HWI	Harnwegsinfektion
IADL	Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens
5-JÜR	5-Jahre-Überlebensrate
LAD	Lymph Node Dissection (Lymphadenektomie)
MOV	Multiorganversagen
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Doxorubicin und Cisplatin
MVEC	Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCN	Perkutane Nephrostomie
PDD	Photodynamische Diagnostik

PUNLMP	papilläre urotheliale Neoplasie von niedrig malignem Potenzial
SD	Standard Deviation
TUR-B	Transurethrale Resektion der Harnblase
UCN	Ureterokutaneostomie
UICC	Union International Contrè le Cancer

1.0 Einleitung

1.1 Epidemiologie

151200 Menschen, davon 32900 Frauen, erkrankten 2012 in Europa an einem muskelinvasiven Karzinom der Harnblase. Entsprechend den aktuellen Angaben des Robert-Koch-Instituts erkrankten 2010 in der Bundesrepublik Deutschland 15450 Patienten, davon 4150 Frauen. So bleibt die Inzidenzrate bei Männern, sowohl in Europa als auch in Deutschland, mehr als vierfach höher als bei Frauen. Dabei steigen die Erkrankungsraten mit zunehmendem Alter stetig an. Nur jeder vierte Patient erkrankt vor dem 65. Lebensjahr. Das mittlere Alter bei Diagnose eines Harnblasenkarzinoms liegt für Männer mit 73 und für Frauen mit 77 Jahren vergleichsweise hoch [1, 2].

Tabakkonsum ist der wichtigste Risikofaktor, der bei circa 50-60% der betroffenen Männer und circa 20-30% der betroffenen Frauen für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms verantwortlich gemacht werden kann [3]. Der zweithäufigste Risikofaktor ist die berufsbezogene Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien, z.B. aromatische Amine. Die Verwendung aromatischer Amine in der Industrie führt in Abhängigkeit von der Expositionszeit ggf. zur Anerkennung des Harnblasenkarzinoms als berufsbedingte Erkrankung [4]. Rezidivierende Harnwegsinfektionen [5], humane Papillomaviren (HPV) vom Typ 16, 18 und 33 [6] und parasitärer Befall durch *Schistosoma* [7] werden auch zu den disponierenden Faktoren gezählt. Die therapeutische Anwendung alkylierender Chemotherapeutika (Cyclophosphamid, Ifosfamid) ohne Uroprotektion (z.B. Mesna), diverse Immunsuppressiva sowie auch eine Strahlentherapie tragen zur iatrogenen Karzinogenese bei [8]. Bei Prostatakarzinom-Patienten nach kurativer Strahlentherapie ist die Inzidenzrate des Harnblasenkarzinoms im weiteren Verlauf höher als bei Patienten nach radikaler Prostatektomie [9].

1.2 Pathologie

Die meisten Harnblasentumoren (98%) sind epithelialen Ursprungs, davon 92% Übergangszellkarzinome und 7% Plattenepithelkarzinome (*Schistosomiasis*-induziert, so auch bei Dauerkatheter- und Harnblasensteinträgern). 1-2% sind Adenokarzinome, die zu einem Drittel vom Urachus ausgehen [10]. Sarkome, Phäochromozytome, maligne Lymphome und primäre Karzinoidtumore stellen den größten Anteil der nicht epithelialen Tumoren dar (<1%) [11].

1.2.1 Staging

Grundlage für die aktuelle Tumorklassifikation ist die 2002 von der Union International Contré le Cancer (UICC) verabschiedete ``Tumor-Node-Metastases-Classification`` (TNM-Klassifikation) [12]. Sie beinhaltet die Beschreibung der Tumorausbreitung (T) des Lymphknotenstatus (N) und der Metastasierung (M) vor Therapiebeginn. Anhand dieser Informationen ist eine Prognose des Krankheitsverlaufs möglich. Der primäre T-Status wird nach diagnostischer transurethraler Harnblasentumorresektion mit histologischer Bearbeitung des resezierten Tumors durch den Pathologen erhoben. Eine definitive Aussage zum Tumorstadium erfolgt nach kompletter Stagingdiagnostik und histopathologischer Untersuchung des entfernten Tumors.

Tabelle 1: TNM –Klassifikation der Harnblasenkarzinome (UICC 2002) [12]

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Nichtinvasiver papillärer Tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert die Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert die oberflächliche Muskulatur
T2b	Tumor infiltriert die tiefe Muskulatur
T3	Tumor infiltriert das perivesikale Gewebe
T3a	Tumor infiltriert das perivesikale Gewebe mikroskopisch
T3b	Tumor infiltriert das perivesikale Gewebe makroskopisch
T4	Tumor infiltriert eines der benachbarten Organe
T4a	Tumor infiltriert Prostata oder Uterus und/oder Vagina
T4b	Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand

N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in solitärem Lymphknoten, maximal 2 cm in größter Ausdehnung
N2	Metastasen in solitärem Lymphknoten, größer als 2 cm, aber maximal 5 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen Lymphknoten, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastasen in Lymphknoten, größer als 5 cm in größter Ausdehnung
M	Fernmetastasen
Mo	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

1.2.2 Grading

Entsprechend der WHO-Klassifikation von 1973 teilt man Harnblasenkarzinome abhängig von ihrer Differenzierung in vier Differenzierungsgrade ein (Tab. 2) [13, 14].

Tabelle 2: Histopathologisches Grading nach Mostofi

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3/G4	Schlecht differenziert/undifferenziert

Zur Beschreibung der nichtinvasiven urothelialen Tumoren wird gegenwärtig die im Jahre 1998 von der WHO implementierte und im Jahre 2004 empfohlene Klassifikation verwendet (Tab.3) [15]. Diese unterscheidet low- und high-grade-Karzinome. Bei Auftreten einer histologischen Schichtungsstörung mit vermehrt ungeordnetem Zellenbild geht man von einem low-grade Karzinom (niedrig maligne) aus, das genetisch stabil ist. Bei Zell- und Kernpolymorphie gehen low-grade Karzinome in high-grade Karzinome (hochmaligne - TaG3) über, die genetisch instabil sind [16].

Der Grundgedanke für die Einführung der neuen Klassifikation war die in der vorangegangenen Einteilung nicht berücksichtigte Heterogenität der G2-nichtinvasiven Karzinome. Da die Einteilung von 2004 noch nicht ausreichend Anwendung findet, wird nach wie vor die WHO-Klassifikation von 1973 parallel angegeben. Die papillären hochdifferenzierten TaG1-Tumore werden in der WHO-Klassifikation von 2004 in eine papilläre urotheliale Neoplasie von niedrig malignem Potenzial (PUNLMP) und gut differenzierte papilläre Karzinome, die TaG2 in gut und schlecht differenzierte papilläre Karzinome aufgeteilt.

Tabelle 3: WHO-Klassifikation(1973) vs. WHO-Klassifikation (2004) [14,15]

1973	2004
TaG1	PUNLMP (papilläre urotheliale Neoplasie von niedrig malignem Potenzial)
	Gut differenziertes papilläres Karzinom
TaG2	Mäßig differenziertes papilläres Karzinom
	Schlecht differenziertes papilläres Karzinom

1.2.3 Wachstumsmuster

Die nichtinvasiven Harnblasentumore weisen zwei Wachstumsmuster auf, die in Tabelle 4. aufgeführt sind [1, 15].

Tabelle 4: Klassifikation der nichtinvasiven urothelialen Tumoren (WHO 2004) [1, 15]

Flache Läsionen:	Hyperplasie (benigne)
	Reaktive Atypie (benigne)
	Atypie unklarer Signifikanz
	Dysplasie (präneoplastisch)
	Carcinoma in situ (maligne)
<hr/>	
Papilläre Läsionen:	Papillom (benigne)
	PUNLMP (papilläre urotheliale Neoplasie von niedrig malignem Potenzial, maligne)
	Gut differenziertes papilläres Karzinom (maligne)
	Schlecht differenziertes papilläres Karzinom (maligne)

1.2.4 Carcinoma in situ

Eine besonders aggressive Form der oberflächigen Harnblasentumore charakterisiert das Carcinoma in situ, das genetisch instabil ist. Es weist ähnliche genetische Veränderungen aus, die auch bei invasiven Tumoren festgestellt werden können. Klinisch-endoskopisch findet sich meist nur eine multifokale Rötung der Schleimhaut. Das hohe maligne Potenzial, eine hohe Rezidivneigung und frühe Progression sind typisch für ein Carcinoma in situ [16].

1.2.5 Prognose

Die Zahl der Primärtumoren, Tumorgöße, Tumorgrading, Tumorstadium, vorausgegangene Rezidive und das Zeitintervall bis zum Nachweis eines Carcinoma in situ sind entscheidend für die Prognose eines nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms [17]. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach transurethraler Tumorsektion der oberflächlichen Tumoren variiert zwischen 81 und 96%. Die schlecht differenzierten T1-Karzinome weisen eine höhere Progressionsrate auf, wobei die Mortalität innerhalb von 5 Jahren bei 36% liegt [18]. Das Gesamt- und rezidivfreie Überleben bei invasiven Urothelkarzinomen wird durch Tumorgöße, Tumorstadium, R-Situation (Resektionsstatus), konkomitierendes Carcinoma in situ, Lymphknotenbeteiligung, der Radikalität der Lymphknotenentfernung sowie von Alter und Begleiterkrankungen maßgeblich beeinflusst [19].

1.3 Klinische Symptome und Diagnostik

Das häufigste Symptom beim nichtinvasiven und invasiven Blasentumor ist die Mikro- und/oder Makrohämaturie, die bei circa 80% der Patienten schmerzlos auftritt [20, 21]. Bei circa 17% der Patienten entsteht eine Harnblasentamponade aufgrund ausgeprägter Blutungen. Irritative Miktionsbeschwerden wie Pollakisurie, Nykturie und Urgency können ein Hinweis auf eine sekundäre Harnwegsinfektion sein. Häufig sind obstruktive Miktionsbeschwerden oder Beckenschmerzen die ersten Symptome bei lokaler Tumorinvasion [22]. In fortgeschrittenen Tumorstadien mit infiltrativem Wachstum werden häufig Flankenschmerzen als Folge einer durch eine postrenale Obstruktion entstandenen Harntransportstörung angegeben [23]. Nur circa 20% der Patienten sind asymptomatisch, so dass die maligne Erkrankung häufiger im Rahmen einer Untersuchung wegen einer Mikro- oder Makrohämaturie entdeckt wird.

Bei einer Hämaturie sowie Pollakisurie, Dysurie und Strangurie, die auf einen Harnblasentumor hinweisen, werden nach gründlicher Anamneseerhebung diagnostische Maßnahmen zur weiteren Abklärung erforderlich [24]. Eine Tumorentdeckung, vor allem die Erkennung eines nichtinvasiven Tumors, ist bei körperlicher Untersuchung nur schlecht möglich. Dennoch sollte im Rahmen der körperlichen Untersuchung eine digital rektale und bimanuelle vaginale Palpation durchgeführt werden, um die Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor zu identifizieren [23]. Darüber hinaus sollten bimanuelle Untersuchung unter Narkose vor und nach TUR durchgeführt werden, um zu beurteilen, wie ausgeprägt die Tumorausbreitung ist und ob er an die Beckenwand fixiert ist [25]. Die Interpretation der bimanuellen Untersuchung ist kritisch zu werten, da häufig nach Zystektomie eine Diskrepanz zwischen der bimanuellen Palpation und dem T-Stadium festzustellen ist (in 11 % der Fälle - Overstaging und in 31% der Fälle - Understaging) [26].

Urinanalyse, Urinkultur, Laboruntersuchung des Blutserums und der Blutgerinnung sind im Rahmen der präoperativen Vorbereitung obligat.

1.3.1 Bildgebende Diagnostik

Die transabdominale Sonographie wird als das erste bildgebende Verfahren eingesetzt, um die Harnwege zu beurteilen. Sie erlaubt die Beurteilung von Raumforderungen im Bereich der Nieren, die Visualisierung sowohl von intraluminalen Tumoren in der Blase als auch von möglichen Metastasen [23]. Sie ist, wie die Ausscheidungsurographie, auch zur Erkennung einer Harntransportstörung geeignet, kann aber im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren (AUG, CT-Urographie) das Vorhandensein von Tumoren im oberen Harntrakt, einschließlich Cis, nicht ausschließen [27].

Die Ausscheidungsurographie (AUG) gibt Hinweise auf große Tumore durch Kontrastmittelaussparungen in der Harnblase. Mit der Ausscheidungsurographie können auch urotheliale Tumore im oberen Harntrakt, die als Füllungsdefekte in Ureter oder Pyelon zu erkennen sind, sowie auch eine Harntransportstörung diagnostiziert werden [24, 28]. Die Notwendigkeit einer intravenösen Ausscheidungsurographie bei Patienten mit bekannten Harnblasentumoren ist wegen der niedrigen Entdeckungsrate zunehmend in den Hintergrund getreten [29]. Die Inzidenz synchroner Tumoren im Bereich des oberen Harntraktes ist niedrig und liegt bei 1,8 %, steigt aber bis auf 7,5 % bei Harnblasentumoren im Trigonumbereich an [30]. In vielen Zentren wird die CT-Urographie als Alternative zur herkömmlichen

AUG und Sonographie als First-Line-Imaging verwendet, die über die höchste diagnostischen Genauigkeit für die Detektion von Tumoren im oberen Harntrakt verfügt [31]. Die Sensitivität der CT-Urographie für Tumoren im oberen Harntrakt liegt zwischen 0,67 und 1,0, die Spezifität je nach der verwendeten Technik zwischen 0,93-0,99 [32-34]. Vor allem bei muskelinvasiven Tumoren der Harnblase und der oberen Harnwege, gibt die CT-Urographie mehr Informationen als ein Ausscheidungsurogramm (einschließlich Status der Lymphknoten und benachbarter Organe). Ist die Ausscheidungsurographie nicht aussagefähig oder kontraindiziert aufgrund einer Kontrastmittelunverträglichkeit oder Niereninsuffizienz, wird eine retrograde Ureteropyelographie eingesetzt, deren Sensitivität mit der CT-Urographie vergleichbar ist [35].

Die Computertomographie des Abdomens mit Kontrastmittel gilt als die Standarduntersuchung für Diagnostik und Staging von fortgeschrittenen Tumoren des oberen Harntrakts und der Harnblase und liefert gegenüber der Ausscheidungsurographie zusätzliche Informationen [36]. Sie kann ausgedehnte Wandüberschreitungen oder Infiltrationen in Nachbarorgane darstellen, während der kleine Tumorbefall der pelvinen Lymphknoten nur unzureichend erkannt wird, da erst Lymphknotenmetastasen >1cm detektiert werden [20, 37]. Die Spezifität einer CT-Untersuchung in Bezug auf eine mögliche Metastasierung beträgt 70%, die Sensitivität 46% [38]. Die Übereinstimmung zwischen CT-Befund und der tatsächlichen Tumorausbreitung im Zystektomiepräparat liegt zwischen 65-80% [23]. Ist eine besser Weichteilkontrastauflösung erforderlich oder eine CT-Diagnostik nicht möglich, kann die Kernspintomographie eingesetzt werden, trotz der schlechteren räumlichen Auflösung im Vergleich zum CT [39].

Eine FDG-PET/CT kann potenziell eine klinische Anwendung für die Staging-Diagnostik bei einem metastasierenden Harnblasenkarzinom finden, es gibt aber noch keinen Konsens [40].

1.3.2 Urinzytologie und Urinmarker

Mit Hilfe der urinzytologischen Diagnostik können maligne Zellen im Urin oder auch in der Spülflüssigkeit aus den oberen Harnwegen identifiziert werden. Besonders bei der Diagnostik von high-grade Tumoren und Carcinomata in situ (Cis) erreicht die Urinzytologie eine Sensitivität und Spezifität von über 90% [41]. Bei low-grade Karzinomen besteht jedoch eine deutlich niedrigere Sensitivität. Atypien, degenerative Veränderungen, Harnwegsinfektionen, Steine und intravesikale Instillationen können

das Ergebnis beeinflussen [23]. Die hohe Rate an falsch negativen Ergebnissen führte zur Entwicklung von uringebundenen Markersystemen mit unterschiedlichen Nachweismethoden, die die diagnostische Treffsicherheit für low-grade und high-grade-Karzinome verbessern sollten. Sie dienen nicht nur zur Diagnostik sondern auch zur Tumornachsorge. Die häufig genutzten Markersysteme sind in der Tabelle 5 aufgeführt:

Tabelle 5: Uringebundene Markersysteme:

Uringebundene Markersysteme	Sensitivität [%]			Spezifität [%]
	G1	G2	G3	
BTA (Bladder-Tumor-Antigen) [42].	57	56	95	33
NMP-22 (Nuclear-Matrix-Proteins) [43].	82	89	94	68
FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) [44].	36	76	96	96

Die Urintests ermöglichen den Nachweis von Oberflächenantigenen, Kernatypien oder Genexpressionen an abgeschilferten Tumorzellen. Die klinische Relevanz dieser Tests wird nach wie vor kontrovers diskutiert. So gibt es bislang kein diagnostisches Verfahren, das der Endoskopie in Kombination mit Zytologie bzgl. der Sensitivität und Spezifität überlegen ist [45].

1.3.3 Urethrozystoskopie und transurethrale Resektion (TUR)

Beim klinischen Verdacht auf einen Harnblasentumor ist die endoskopische Abklärung mit simultaner Gewinnung des histologischen Materials aus den suspekten Arealen mittels transurethraler Resektion unersetzlich. Die Urethrozystoskopie kann unter ambulanten Bedingungen entweder mit einem starren oder flexiblen Urethrozystoskop durchgeführt werden. Falls bereits in der bildgebenden Diagnostik ein eindeutiger Befund zu erheben ist, ist die diagnostische Urethrozystoskopie in Kombination mit einer transurethralen Resektion durchzuführen [46]. Im Rahmen der Zystoskopie sollten eine genaue Lokalisation, das Erscheinungsbild (papillär oder solid), Tumorgöße und Anzahl von visualisierten Tumoren sowie die Eigenschaften der Harnblasenschleimhaut beschrieben werden [47].

Zur besseren Beurteilung der Tumorgrenzen sowie zur besseren Detektion der flach wachsenden urothelialen Läsionen (hochgradige Dysplasie oder Carcinoma in situ),

welche bei der Weißlichtzystoskopie oft übersehen werden, wird die Fluoreszenzzytoskopie (photodynamische Diagnostik-PDD) eingesetzt [48]. Durch die Anwendung von Hexaminolävulinsäure (HAL) kann die Detektionsrate des Carcinoma in situ fast verdoppelt werden [49].

Mehrere Studien zeigen, dass die Detektionsrate auch der oberflächlichen Tumoren durch die PDD gegenüber der Weißlichtzystoskopie verbessert werden kann, die auch hinsichtlich der Resttumorraten und des rezidivfreien Überlebens der konventionellen WL-TUR überlegen ist [50, 51]. Eine qualitativ durchgeführte TUR ist entscheidend für die Prognose. Das Ziel einer TUR-B ist eine histopathologische Sicherung der Diagnose eines Harnblasenkarzinoms sowie die Beurteilung der Invasionstiefe des Tumors. Die Strategie der Resektion hängt von der Größe der Läsion ab. Kleine Tumore (weniger als 1 cm) können en bloc reseziert werden, wobei die Probe den kompletten Tumor, seinen Tumorgrund einschließlich Blasenmuskulatur enthält.

Größere Tumoren müssen separat, fraktioniert reseziert werden, zuerst der exophytische Anteil des Tumors, danach die darunter liegende Harnblasenmuskulatur und die Tumorränder. Bei Anwendung der photodynamischen Diagnostik sollten die fluoreszierenden Bereiche reseziert werden, um primäre oder assoziierte Cis-Läsionen zu erkennen [52]. Die Biopsien aus unauffälligen Harnblasenbereichen, so genannte randomisierte Biopsien, zeigen eine geringe Aussagekraft [53].

Eine Biopsie aus der prostatichen Harnröhre wird bei einem nachgewiesenen Tumor im Bereich des Harnblasenhalses, bei Verdacht auf Cis oder einem bereits diagnostizierten Cis sowie bei positiver Zytologie ohne Nachweis eines Tumors empfohlen [52, 54].

1.4 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Das muskelinvasive Blasenkarzinom ist als eine histologisch gesicherte Erkrankung im Stadium T>1 N0 M0 zu werten [55]. 10-20% der Patienten haben bereits bei primärer Diagnosestellung ein muskelinvasives Karzinomwachstum, mit oder ohne Metastasierung. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keinen wissenschaftlich prospektiv-randomisierten Vergleich zwischen der radikalen Zystektomie und einer organerhaltenden multimodalen Therapie im Sinne einer radikalen TUR-B mit Radiochemotherapie oder TUR-B mit Strahlentherapie [47, 56, 57, 58]. So ist die radikale Zystektomie die Behandlungsoption der ersten Wahl für fortgeschrittene Harnblasenkarzinome [59]. Eine Harnblasenteilresektion hat in Ausnahmefällen einen

Stellenwert nur bei solitären gut zugänglichen Tumoren (z.B. Blasendach) oder Divertikelkarzinomen [60].

Ein organerhaltendes multimodales Konzept im Sinne einer Radiochemotherapie könnte alternativ transvesikaler Instillationstherapie oder früherer radikaler Zystektomie Patienten mit pT1-high-risk Harnblasentumoren angeboten werden, oder Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien im Falle der Inoperabilität oder Operationsablehnung [47, 61].

Das Alter, die Komorbiditäten sowie die kognitiven Fähigkeiten des Patienten beeinflussen die Wahl der Primärtherapie sowie die Art der Harnableitung und gelten als Prädiktoren für die Behandlungsergebnisse [62].

1.5 Zystektomie und Stellenwert der Lymphadenektomie

Die radikale Zystektomie ist der Goldstandard zur Therapie von muskelinvasiven Harnblasentumoren [59]. Sie beinhaltet beim Mann die radikale Zystektomie, Prostatovesikulektomie, Resektion der distalen Ureteren und beidseitige Lymphadenektomie im Bereich der lymphatischen Harnblasenabflussgebiete. Der Erhalt der anterioren und membranösen Harnröhre mit dem Rhabdosphinkter erlaubt die Bildung einer kontinenten Harnableitung [60]. Darüber hinaus wird über die bessere Kontinenz und Potenz durch eine nervenerhaltende Technik berichtet, wobei das neurovaskuläre Bündel geschont wird. Diese Modalitäten sollten aber mit dem Patienten wegen eines erhöhten onkologischen Risikos genau beraten werden [63].

Die Zystektomie bei der Frau umfasst die radikale Entfernung der Harnblase, der distalen Ureteren, der Urethra, des ventralen proximalen Scheidendrittels und der pelvinen Lymphknoten. Eine Hysterektomie und Adnexektomie werden nicht mehr standardmäßig durchgeführt [64]. Wenn sich der Primärtumor nicht am Harnblasenhals oder in der Urethra befindet, ist es möglich, einen Großteil der funktionellen Urethra (vorausgesetzt komplette Tumorresektion) und das neurovaskuläre Bündel zu erhalten, so dass eine kontinente Harnableitung mittels Neoblase durchgeführt werden kann [65]. Die Vermeidung der Hysterektomie und ventralen Vaginarsektion wird in jüngster Zeit wegen der besseren anatomischen Unterstützung der Neoblase und des Schutzes der autonomen Nerven diskutiert [66].

Die laparoskopische und roboter-assistierte radikale Zystektomie und erweiterte Lymphadenektomie findet ebenfalls zunehmend Anwendung, sowohl bei Frauen

als auch bei Männern. Sie ist jedoch nur in Zentren mit entsprechender chirurgischer Expertise zu realisieren [67]. Die Nutzung minimal-invasiver Techniken im Vergleich zur konventionellen radikalen Zystektomie ist aufgrund der begrenzten Fallzahlen und des Fehlens von langfristigen onkologischen und funktionellen Ergebnissen jedoch optional zu sehen. Darüber hinaus liegen in der internationalen Fachliteratur bisher nur kleine Fallzahlen von minimal-invasiven Eingriffen im Vergleich zur offenen radikalen Zystektomie vor [70].

Die internationale Fachliteratur belegt übereinstimmend den Nutzen der simultanen Entfernung der regionalen Lymphknoten (LAD) zusammen mit der tumortragenden Harnblase. Die LAD ist mittlerweile ein obligater Bestandteil der radikalen Zystektomie und hat eine kurative, diagnostische (postoperatives Staging) wie auch prognostische Bedeutung. Es ist wissenschaftlich belegt, dass die LAD das Gesamtüberleben der Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasentumor positiv beeinflusst. Nach wie vor wird über die anatomische Ausdehnung der LAD diskutiert, wobei die aktuellen Daten die limitierte (Fossa obturatoria bis zur Bifurkation der V. iliaca communis) oder gar unilaterale LAD als nicht ausreichend bezeichnen [71, 72]. Die Patienten mit einer ausgedehnten LAD (zwischen Harnblase und Beckenwand, entlang der iliakal externen und internen Gefäße bis hin zum oberen Drittel der Vasa iliaca communes) weisen ein längere 5-JÜR auf [73], haben aber onkologisch vergleichbare Ergebnisse wie eine maximal ausgedehnte LAD bis zur A. mesenterica inferior [74] (Abb.1).

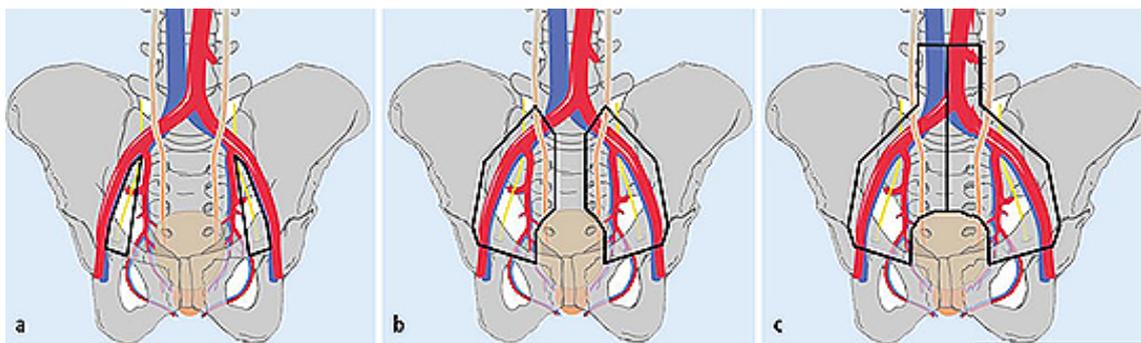


Abbildung 1: LAD-Regionen: a: eingeschränkt, b: ausgedehnt, c: max. ausgedehnt [74]

1.6. Harnableitung nach radikaler Zystektomie

Es gibt grundsätzlich zwei alternative Formen der Harnableitung, die nach einer Zystektomie angestrebt werden: Die kontinente und inkontinente Harnableitung. Bei der kontinenten Form ist zwischen nicht katheterisierbarer (Ileumneoblase in verschiedenen Variationen) und katheterisierbarer Modifikation (z.B. Mainz-Pouch-I)

zu differenzieren [75]. Bei der inkontinenten Harnableitung wird das Ileum-Conduit oder eine Ureterokutaneostomie zur Harnableitung genutzt [59].

1.6.1 Kontinente orthotope Harnableitung

Seit ca. 30 Jahren ist der kontinente Harnblasenersatz mit Ileumanteilen und ileozökalen Darmsegmenten ein etabliertes Harnableitungsverfahren, das bei 66% der Patienten nach Zystektomie angewendet wird, wobei die Ileumneoblase nach Hautmann und Studer am häufigsten zur Anwendung kommt [76] (Abb.2).

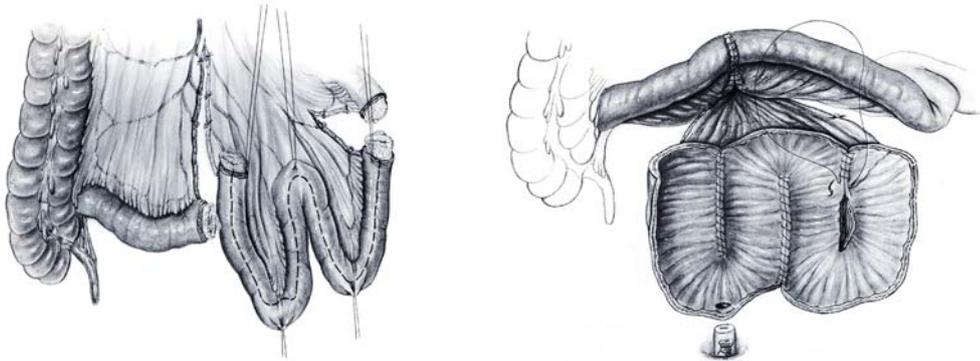


Abbildung 2: Ileumneoblase nach Hautmann [81]

Entscheidende Vorteile der kontinenten Ableitung sind die Möglichkeit einer spontanen Miktion und das Fehlen eines Stoma auf der Bauchdecke. Aufgrund des geschlossenen Harnableitungssystems treten Infektionen im oberen Harntrakt deutlich seltener auf als im Vergleich zu offenen inkontinenten Ableitungsformen. Auch die Rate der ureteroilealen Anastomosenstrikturen (vor allem ohne antirefluxiven Schutz) liegt mit 2-3% wesentlich niedriger [77]. Entscheidend für die Lebensqualität nach der Operation ist das Ausmaß der täglichen und nächtlichen Inkontinenzraten, die vom intraoperativen Erhalt der Sphinkteranatomie und der Bildung einer Neoblase mit ausreichender Kapazität abhängig sind. Eine nerverhaltende Zystektomie soll die funktionellen Ergebnisse verbessern [78]. Dennoch wird ein allmählicher Verlust der Sphinkterfunktion mit steigendem Alter beobachtet [76]. Alternativ zur Verwendung eines ilealen wird zur Bildung einer Neoblase auch ein ileozökales Darmsegment genutzt. Das Ileozökalreservoir wird aus 15 cm Zökum und 30 cm terminalem Ileum gebildet [79]. Die am häufigsten genutzte Technik dieser Reservoirrekonstruktion ist der Mainz-Pouch-I (Bildung eines katheterisierbaren kontinenten Stomas), wobei der Appendix als kutanes Bindeglied und Stoma Verwendung findet. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen der ilealen Ersatzblase. Aufgrund einer

antirefluxiven Harnleiterimplantation sind Strikturen im Bereich der ureteroilealen Anastomose jedoch häufiger als bei einer Ileumneoblase [80].

1.6.2 Kontinente katheterisierbare Harnableitung

Eine kontinente katheterisierbare Harnableitung (Mainz-Pouch I) (Abb.3) kommt bei Patienten zur Anwendung, bei denen ein Pouch aus anatomischen (neurogene Harnblasenentleerungsstörung) und onkologischen Gründen (Tumorbefall der Urethra) mit der distalen Urethra nicht anastomosiert werden kann [82].

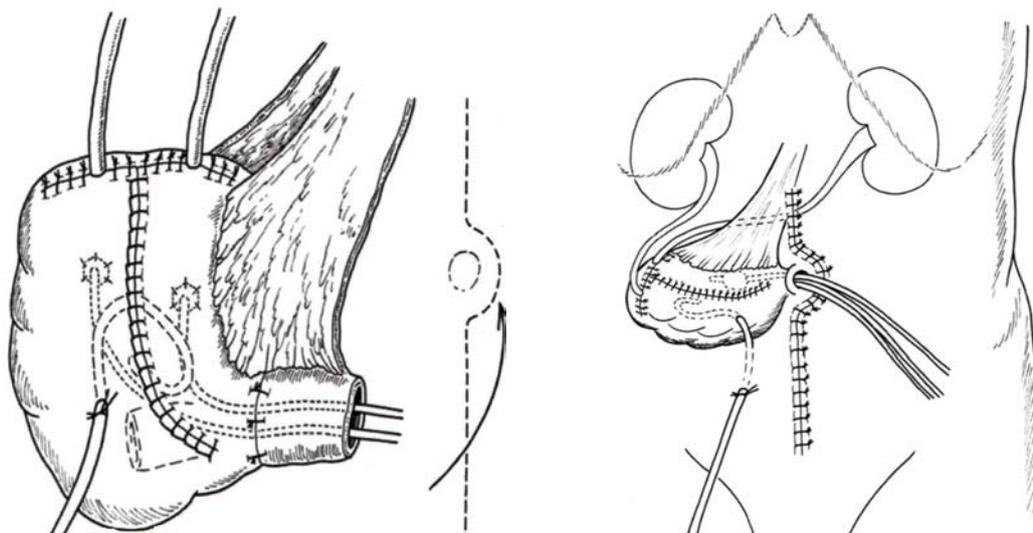


Abbildung 3: Ileozökalpouch (Mainz-Pouch-I) [81]

Die Kontinenz wird durch den in die Submucosa eingebetteten Appendix vermiformis, das Ileum und den Ileuminvagnationsnippel gewährleistet [83]. Der Pouch wird vom Patienten mittels Einmal-Selbstkatheterismus in 4-6 stündlichen Zeitintervallen über den in der Regio umbilicalis implantierten Appendixnippel entleert. Die Voraussetzung für diese Ableitungsform ist eine gute Compliance des Patienten, um eine problemlose Selbstkatheterisierung zu ermöglichen. Mögliche postoperative Komplikationen sind eine Steinbildung im Pouch (21%), Stomastenosen (19,2%), Ureteroimplantationsstenosen (6,5%) und eine Stomaintinenz (3,5%) [84]. Eine gestörte enterale Resorption durch die Ausschaltung eines Segmentes des terminalen Ileums und Verzicht auf die Rekonstruktion der Ileozökalklappe kann, wenn auch selten, zur metabolische Entgleisungen im Sinne eines substitutionspflichtigen Vit-B12-Mangels (32%), einer chologen Diarrhoe (32%) sowie einer hyperchlorämischen Azidose führen, die ggf. therapiebedürftig ist [85].

1.6.3 Weitere Formen der kontinenten Harnableitung

Die Implantation der beiden Ureteren in das intakte Rektosigmoideum (Ureterosigmoidostomie), bekannt als Mainz-Pouch II (Abb. 4), stellt eine weitere Form der kontinenten Harnableitung dar [86].

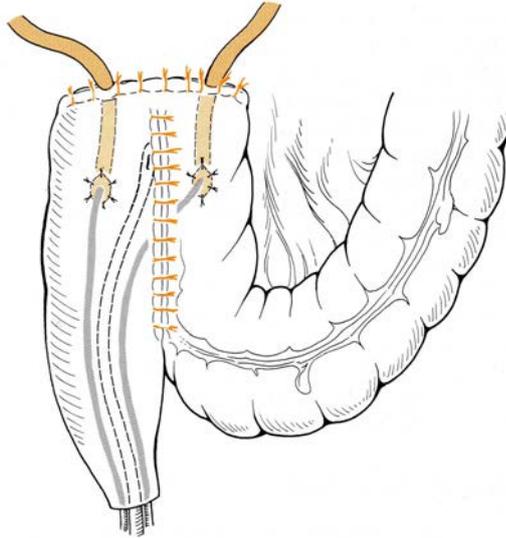


Abbildung 4: Sigma-Rektum-Pouch (Mainz-Pouch-II) [20]

Die Anastomosierung der Ureteren erfolgt antirefluxiv, wobei der anale Sphinkter die Kontinenzfunktion gewährleistet. Aufgrund häufig rezidivierender Harnwegsinfektionen (20%) mit Schädigung des oberen Harntrakts, einer hyperchlorämischen Azidose (circa 30%) sowie des erhöhten Risiko eines Kolonkarzinoms (5%) im Bereich der Ureterosigmoidostomie wird die Indikation zur dieser Ableitungsform nur noch selten gestellt [87, 88]. Im Rahmen der Nachsorge müssen diese Patienten ab dem 5. postoperativen Jahr jährlich zum Ausschluss eines Kolonkarzinoms koloskopiert werden.

1.6.4 Inkontinente Harnableitung (Ileumconduit)

Das Ileumconduit (Abb.5) ist die am häufigsten genutzte inkontinente Ableitungsform, die nicht nur in Europa bei circa 41% der Fälle, sondern auch in den USA bei circa 64% der Fälle Anwendung findet [89].

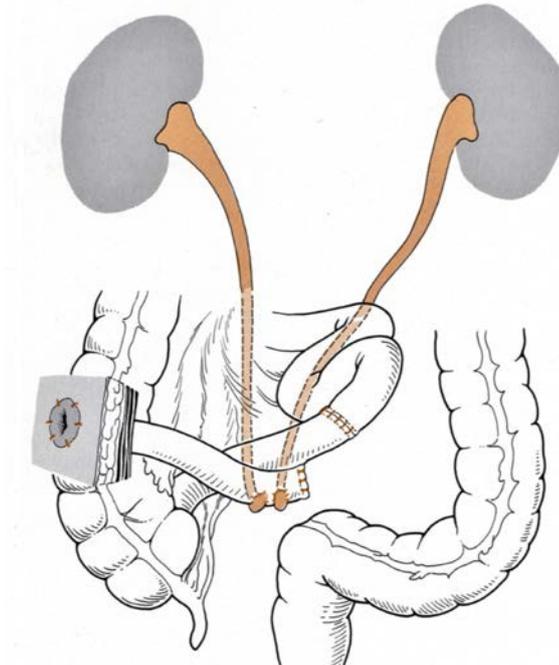


Abbildung 5: Ileum-Conduit mit ureteroilealer Anastomose nach Wallace I [20]

Multimorbide ältere Patienten wie auch Patienten mit geminderter Compliance, für die der Umgang mit der kontinenten Ableitung voraussichtlich problematisch sein kann, sind am besten für diese Ableitungsform geeignet. Dabei wird ein 15 cm langes Ileumsegment ausgeschaltet und zur Harnableitung genutzt. Die Ureteren werden am oralen Ende des ausgeschalteten Ileumconduits ohne Refluxschutz implantiert. Das Stoma wird dann im rechten Unterbauch an einer bereits präoperativ markierten Stelle auf der Haut ausgeleitet. Rezidivierende Harnwegsinfektionen, Urinreflux und ureteroileale Strikturen einhergehend mit Harntransportstörungen können im Langzeitverlauf zur Einschränkung der Nierenfunktion wie auch zur Steinbildung führen [90]. Weitere Komplikationen sind parastomale Hernien und Stomastenosen (24%), die in bis zu 17% operativ versorgt werden müssen [89, 91]. Eine Senkung der Komplikationsrate durch die Verwendung antirefluxiver Techniken oder der Bildung eines Kolonconduits hat sich wenig bewährt [92].

1.6.5 Inkontinente Harnableitung (Ureterokutaneostomie)

Die UCN ist die einfachste Form der Urinableitung, wobei die Harnleiter entweder miteinander anastomosiert (Abb. 6 links, S. 16) auf einer Seite oder getrennt auf den beiden Seiten der Bauchdecke ausgeleitet werden (Abb. 6 rechts, S. 16).

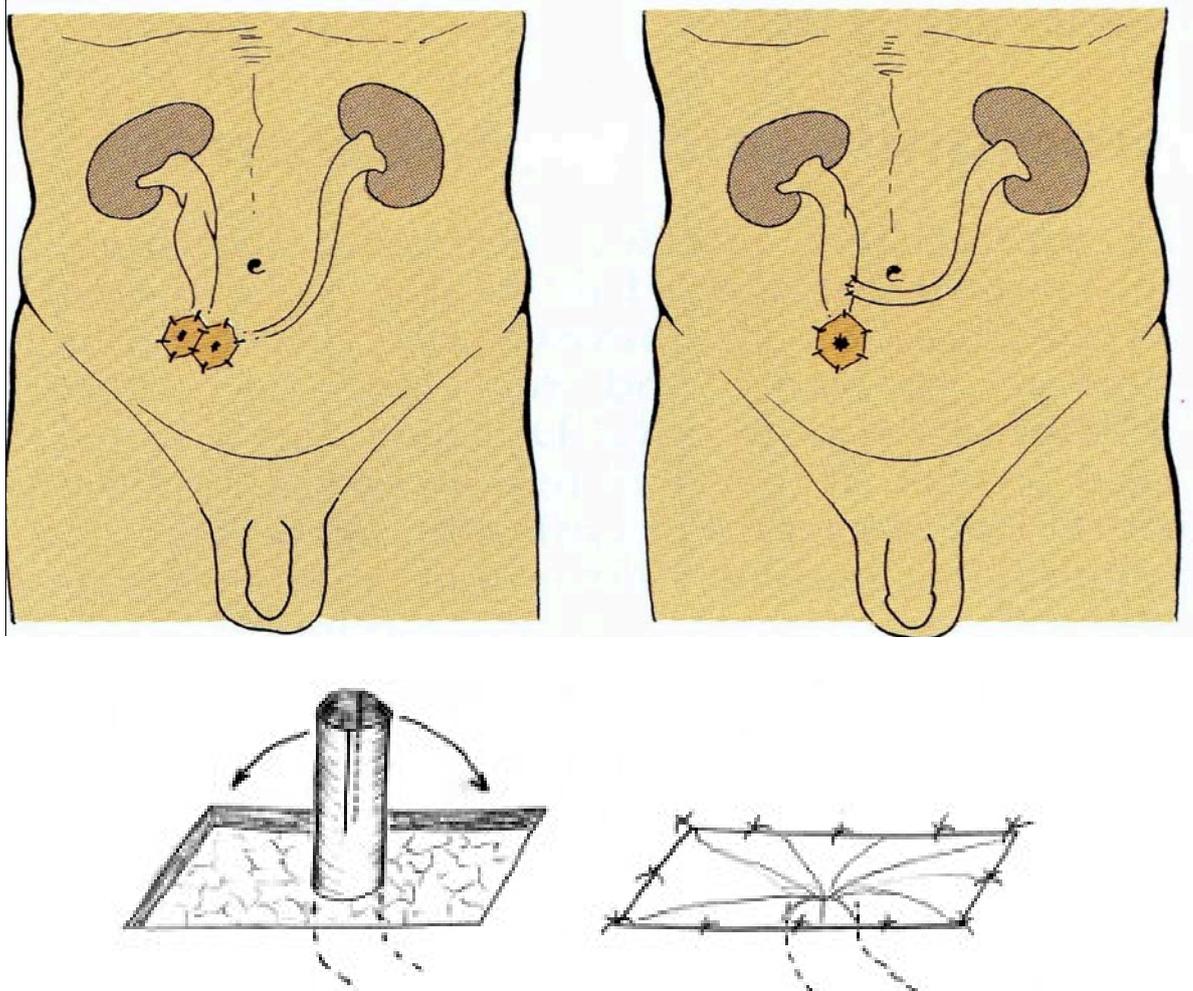


Abbildung 6: Variationen einer Ureterokutaneostomie: einseitig und beidseitig nach Toyoda [20,97]

Sie erfolgt bevorzugt bei älteren Patienten, bei am Darm voroperierten oder bestrahlten Patienten, aber auch Patienten mit chronischen Darmerkrankungen, niedriger Lebenserwartung oder schlechter Prognose, z.B. infolge eines fortgeschrittenen Stadiums des Harnblasenkarzinoms (Peritonealkarzinose), so dass in diesem Falle eine Harnableitung mit Verwendung eines Darmsegments nicht in Frage kommt [93, 94]. Ein großer Nachteil der Ureterokutaneostomie ist die mit bis zu 60% im Langzeitverlauf auftretende, hohe Rate an Stomastenosen. So ist in den meisten Fällen eine Dauerableitung mit Ureterschienen (z.B. Mono-J-Katheter)

vor allem bei sogenannten terminalen Dauerkonzepten sinnvoll [95]. Jedoch ist die Komplikationsrate bei einer Ureterokutaneostomie deutlich niedriger im Vergleich zu einem Ileum- oder Kolonconduit [96]

1.7 Neoadjuvante Therapie

1.7.1 Neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie wird in jüngster Zeit erneut bei Patienten mit operablem muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase vor der definitiven Operation oder Bestrahlung diskutiert. Vorteile dieser Therapie sind die Applikation des Chemotherapeutikums zum Zeitpunkt mit einer zu erwartenden okkulten minimalen Mikrometastasenlast und vermutlich einer besseren Verträglichkeit der Chemotherapie vor der Operation. Die Nachteile liegen in einer potenziell unnötigen Behandlung nahezu der Hälfte der Patienten mit cNo und cMo-Karzinomen und einem möglichen negativen Einfluss auf die operativen und onkologischen Ergebnisse durch eine zeitliche Operationsverzögerung bei Non-Respondern [98]. In der klinischen Routine wird gegenwärtig die neoadjuvante Chemotherapie allein nicht als primäre Therapie bei lokal muskelinvasiven Karzinomen empfohlen [99].

1.7.2 Neoadjuvante Radiotherapie

Der Einsatz der Radiotherapie bei der radikalen Zystektomie wurde in der Literatur häufiger in Bezug auf eine adjuvante Radiotherapie und seltener in Bezug auf eine neoadjuvante Radiotherapie im Vergleich zu allgemein chirurgischen Eingriffen diskutiert [100], obwohl die adjuvante Radiotherapie nach der radikalen Zystektomie, möglicherweise aufgrund gastrointestinaler Spätkomplikationen, nie weit verbreitet war. Mit Verbesserung der Bestrahlungstechniken, die präzise und weniger schädlich für das umliegende Gewebe in der bestrahlten Region sind, kann diese Option ihren Stellenwert in Zukunft erneut finden [101, 102]. Ziel einer neoadjuvanten Radiotherapie ist ein Tumor-Downstaging. Viele Studien, jedoch nur retrospektiv und mit begrenzter Fallzahl, zeigten einen Vorteil der radikalen Zystektomie nach einer Strahlentherapie bezüglich des Downstaging, was auch zu einem längeren progressionsfreien Überleben führte [103]. Ein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte nicht eindeutig belegt werden [104]. Eine präoperative Radiatio mit einer Dosis von 40,5 Gy in Fraktionen von 1,8-2 Gy führte innerhalb von vier bis sechs Wochen zum Downstaging, ohne jedoch wesentliche Toxizitätssymptome postoperativ hervorzurufen [105, 106].

1.8 Radiochemotherapie

Die Radiochemotherapie ist Bestandteil eines organerhaltenden Konzepts in der Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms der Harnblase. Falls eine radikale Zystektomie nicht möglich ist oder vom Patienten prinzipiell abgelehnt wird, besteht eine Behandlungsoption im Sinne einer multimodalen Therapie. Diese beinhaltet eine radikale TUR-B (R0-Resektion) mit Radiochemotherapie oder TUR-B mit Strahlentherapie [47, 56, 58, 61]. Das Ziel dieses Konzeptes ist die lokale Tumorkontrolle. Im Rahmen der Chemotherapie wurden bisher verschiedene Schemata mit Methotrexat, Cisplatin, Vinblastin (MCV) und Gemcitabin verwendet. Der Vergleich beider Optionen der multimodalen Therapie zeigte eine komplette Remission von 70 %, wobei die Radiochemotherapiegruppe zusätzlich einen Überlebensvorteil aufwies [107]. Eine komplette Radikalität der TUR-B führte zur Besserung der Remissionsraten, jedoch abhängig vom Tumorstadium [108]. Dieses Konzept erfordert eine sehr enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und ein hohes Maß an Patienten-Compliance. Selbst wenn ein Patient ein komplettes Ansprechen auf eine multimodale Therapie zeigt, bleibt die belassene Harnblase eine potentielle Quelle für ein Rezidiv.

1.9 Adjuvante Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie dient dem Ziel den Erfolg der vorausgegangenen lokalen operativen Maßnahmen zu konsolidieren und vermutete Tumorresiduen bzw. Mikrometastasen zu erfassen. Ein wichtiger prognostischer Faktor ist die Eignung der Patienten für die Behandlung mit einer kombinierten Cisplatin-basierten Chemotherapie. Cisplatin ist das effektivste Chemotherapeutikum zur Behandlung von Urothelkarzinomen. Alter, chronische Entzündungen, metabolische Entgleisungen, ein schlechter allgemeiner Gesundheitszustand des Patienten sowie eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion stellen jedoch die Applikation von Cisplatin unabhängig von der Dosis in Frage [72]. Die Studienergebnisse bezüglich der routinemäßigen Anwendung der adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom werden in der Literatur unterschiedlich bewertet. Jedoch zeigte eine Metaanalyse aus 6 randomisierten Studien eine definitive Aussage über einen Überlebensvorteil nach 3 Jahren bei ca. 9% (59% vs. 50%) in der Chemotherapiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe mit alleiniger Operation [72]. Die Resultate einer adjuvanten Phase III-Studie bei Patienten mit pT3/T4 oder pN1-Situation nach radikaler Zystektomie bestätigen den Vorteil von fast 30% bezüglich der 5-Jahre-Überlebensrate für die Patienten nach Chemotherapie

(Paclitaxel/Cisplatin/Gemcitabin) [109]. Die pN1-Patienten profitieren besonders von einer adjuvanten Chemotherapie [110]. Grundsätzlich kamen bis vor wenigen Jahren zwei cisplatinhaltige Schemata: MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin) bzw. MVEC (Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin), alternativ (Gemcitabin, Cisplatin) zur Anwendung. Die Studie von van der Maase et al. zeigte aber vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Remissionsraten sowie des medianen Überlebens, die sich auch nach 5 Jahren bestätigten [111, 112]. Die geringere Toxizität des GC-Schema führte zur Verdrängung des MVAC-Schema und damit zur Etablierung von GC als aktuelles Standard-Regime. Bei Therapieversagern wird inzwischen ein Vincaalkaloid der dritten Generation mit minimaler Nephrotoxizität, Vinflunin, in der second-line-Therapie angewendet [113]. In einer multizentrischen und randomisierten Phase-III-Studie wurde der Vorteil von Vinflunin gegenüber bestmöglicher Supportivtherapie (BSC, Best supportive care) bezüglich des medianen Gesamtüberlebens (2 Monate) gezeigt [114]. Das Nutzen-Risiko-Profil von Vinflunin in der Therapie des Urothelkarzinoms nach Cisplatin-Versagen ist positiv zu werten [115]. Ein Therapieversuch mit Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel zeigte keine signifikante Differenz im Hinblick auf die mediane Überlebensrate [116]. In der Testungsphase befinden sich gegenwärtig die Target-Therapeutika, z.B. Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab und Everolimus, deren Einsatz jedoch lediglich in Kombination mit klassischen Zytostatika und nur in Studienprotokollen erfolgt. Aufgrund der hohen Toxizität bei normaler Dosierung ist eine Optimierung dieser Protokolle dringend erforderlich, wenn sie zukünftig in der klinischen Praxis Verwendung finden sollten [117].

2.0 Zielstellung

Die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms nimmt mit steigendem Alter zu und erreicht ihr Maximum in der siebenten und achten Lebensdekade, wobei ein Drittel der neu diagnostizierten Harnblasenkarzinome bereits muskelinvasiv ist, was die radikale Zystektomie per se auch zu einem Eingriff des höheren Alters macht. In Anbetracht der steigenden Lebenserwartung und der anteilmäßigen Erhöhung der Population älterer Menschen in vielen Teilen der Welt ist die Indikation zur radikalen Zystektomie in dieser Patientengruppe vor allem bei muskelinvasiven sowie bei rezidivierenden oder progredient symptomatischen Harnblasenkarzinomen zunehmend häufiger gegeben. Das fortgeschrittene Alter, multiple Komorbiditäten sowie die hohe Invasivität des Eingriffs machen den Entschluss zur radikalen Zystektomie oftmals sehr schwer. Trotz wesentlicher Fortschritte im postoperativen Management dieses Patientenkontingents bleibt das Problem sowohl der erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität als auch der funktionellen Ergebnisse und Lebensqualität nach wie vor aktuell, was von behandelnden Ärzten eine genaue Risikostratifizierung erfordert. In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse nach Durchführung der radikalen Zystektomie bei über siebzigjährigen Patienten mit folgenden Zielstellungen ausgewertet:

1. Stellenwert der radikalen Zystektomie bei Patienten über siebzig Jahre.
2. Vergleich des postoperativen Verlaufes von Patienten zwischen 70 und 75 Jahren mit Patienten über 75 Jahren.
3. Erfassung der Komplikationsraten und der postoperativen Mortalität differenziert in 2 Gruppen:
 - A: Patienten zwischen 70-75 Jahren.
 - B: Patienten über 75 Jahre.
4. Ist die radikale Zystektomie vor dem Hintergrund der Lebenserwartung im höheren Alter gerechtfertigt?

Die erfassten Ergebnisse werden den Mitteilungen aus der internationalen Literatur gegenübergestellt und diskutiert.

3.0 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Es erfolgt eine retrospektive Analyse der Daten von 77 Patienten über 70 Jahre mit einem Urothelkarzinom der Harnblase, die sich im Zeitraum von Januar 2000 bis August 2010 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie (Direktor: Univ. Prof. Dr. Paolo Fornara) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg einer radikalen Zystektomie unterzogen haben.

Als Datenquellen wurden die stationären und ambulanten Akten der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie übermittelte Daten der niedergelassenen Urologen und Hausärzte verwendet. Dabei wurde ein eigener Fragebogen erstellt, der den ambulant tätigen Ärzten zugeschickt wurde (siehe Tabellenanhang S. 79/80).

8 Patienten mussten aus der Auswertung ausgeschlossen werden. 4 Patienten weil sie sich einer radikalen Zystektomie aufgrund eines fortgeschrittenen Sigma- und Rektumkarzinoms unterzogen, 2 Patienten weil sie histologisch jeweils ein Plattenepithelkarzinom bzw. ein undifferenziertes Sarkom aufwiesen und 2 weitere Patientinnen weil sich bei ihnen ein T4-Uteruskarzinom bzw. eine postaktinisch therapierefraktäre vesikovaginale Fistel fand.

So konnten 69 Patienten mit einem invasiven Urothelkarzinom der Harnblase, unter Berücksichtigung der in der Tabelle 6 (S. 23) erfassten Kriterien, ausgewertet werden.

3.2. Datenerfassung

Zur Datenerfassung wurde für jeden dieser 69 Patienten ein Erhebungsbogen (siehe Tabellenanhang, S. 82/83) mittels Microsoft Access erstellt, in dem alle verfügbaren Informationen erfasst wurden. Dabei wurden allgemeine Patientendaten, präoperative, intraoperative, perioperative und postoperative Parameter berücksichtigt, die in der Tabelle 6 aufgelistet sind.

Tabelle 6: Erfasste Kriterien

Präoperativ	BMI Präoperative Morbidität Charlson-Comorbidity-Index (CCI) ASA-Physical Status T-Stadium n. TUR-B Grading n. TUR-B Operative Strategie
Intraoperativ	Operative Harnableitung
Perioperativ	Länge des stationären Aufenthaltes Transfusionsbedarf (Anzahl der Erythrozytenkonzentrate)
Postoperativ	Tumorstadium Grading Frühkomplikationen und Frührevisionen (bis 90 Tag p.o.) Spätkomplikationen und Spätrevisionen (nach 90 Tag p.o.) 30- und 90-Tage Mortalität Gesamtmortalität und Todesursachen

3.2.1 Charlson-Comorbidity-Index (CCI)

Zur Vorhersage einer Langzeitprognose für einen Patienten mit multiplen Begleiterkrankungen wurde von M.E. Charlson 1987 ein Index anhand der 1-Jahres Mortalität von 604 allgemein internistischen Patienten entwickelt und an der 10-Jahres Mortalität von 685 Patientinnen mit Mamma-Karzinom getestet. Dieser Index basiert auf einem Punktesystem (0 bis 37), wobei jede Punktzahl einer spezifischen Begleiterkrankung entspricht und für die Prognose der Letalität maßgeblich ist. Mit der Punktzahlerhöhung erhöht sich auch das Risiko, an Komorbiditäten zu versterben. Mittels des CCI wird sowohl die Anzahl der Komorbiditäten erfasst, als auch deren Intensität bewertet. Der CCI umfasst 22 verschiedene Zustände, denen insgesamt 19 Erkrankungen mit unterschiedlicher Wertigkeit zugeordnet werden. Die einzelnen Organsysteme erhalten damit keine gewichtete Zuordnung, vielmehr gehen nur die relevanten Ausprägungen in den Index ein.

Der Endscore ist die Summe der Einzelscores und kann maximal 33 betragen, zuzüglich der Punktzahl für das Alter, die sich aus einem Punkt pro Dekade ab dem 40. Lebensjahr ergibt. Der CCI hat damit die höchste maximal mögliche Punktzahl in der Analyse der Komorbiditätsscores. Der CCI ist der in der Literatur am häufigsten angewandte Komorbiditätsscore. Er wurde als Prädiktor für Mortalität in verschiedenen medizinischen Bereichen benutzt und bestätigt bei soliden Tumoren seine Aussagekraft.

Tabelle 7: Präoperative Morbidität (Charlson-Comorbidity-Index-CCI) [118]

Erkrankungen und Symptome	Punkte	Erkrankungen und Symptome	Punkte
Myokardinfarkt	1	Diabetes mellitus ohne EOS	1
Herzinsuffizienz	1	Hemiplegie	2
pAVK	1	Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	2
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	1	Diabetes mellitus mit EOS	2
Demenz	1	Tumorerkrankung	2
Chronische Lungenerkrankungen	1	Leukämie	2
Kollagenose	1	Lymphom	2
Ulkuskrankheit	1	Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	3
Leichte Lebererkrankungen	1	Metastasierter solider Tumor	6
Alter 41-50	1	AIDS	6
Alter 51-60	2	Alter 61-70	3
		Alter 71-80	4

3.2.2 Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC)

Zur Beurteilung von postoperativen Komplikationen wurde von Pierre-Alain Clavien ein Kriterienkatalog erstellt, wobei die möglichen postoperativen Komplikationen in sieben Schweregrade eingeteilt werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Frühkomplikationen in den Gruppen (Clavien-Dindo-Klassifikation-CDC) [119]

Grad	Kriterien
1	Nicht invasiv, orale Medikation
2	Nicht invasiv, erweiterte Medikamente
3a	Invasive Maßnahmen ohne Allgemeinanästhesie
3b	Invasive Maßnahmen mit Allgemeinanästhesie
4a	Lebensbedrohliche Situation, inklusive Rückverlegung Intensivstation - ein Organsystem
4b	Lebensbedrohliche Situation, inklusive Rückverlegung Intensivstation - mehrere Organsystem
5	Tod

Als Komplikationen gelten alle Ereignisse, die nicht dem normalen Verlauf nach einer Operation entsprechen.

Clavien teilt die Komplikationen nach der Art der ärztlichen Behandlung ein, die ein solches Ereignis nötig macht. Beim leichten Wundinfekt, der keine medikamentöse Behandlung braucht, handelt es sich um eine Komplikation des Schweregrads I. Lebensbedrohende Komplikationen, die eine Einweisung auf die Intensivstation mit weiteren Operationen nötig machen, entsprechen so dem Schweregrad IV. Stirbt der Patient auf Grund einer Komplikation nach einer Operation, entspricht dies dem Grad V. Trägt der Patient eine bleibende Behinderung davon, wird dies unabhängig vom Schweregrad mit dem Buchstaben d (für disability) vermerkt.

3.3. Operative Techniken der Zystektomie

Die operativen Techniken der radikalen Zystektomie sind an der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie (Direktor: Univ. Prof. Dr. Paolo Fornara) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg standardisiert. Es wird ein transperitonealer Zugang favorisiert. Dabei werden nach medianer Laparotomie und Eröffnung des Peritoneums zuerst die beiden Ureteren aufgesucht, maximal nach distal zur Harnblase hin

mobilisiert und an der Harnblase abgesetzt. Die Absetzungsränder der Ureteren werden zusätzlich nachreseziert und zur Schnellschnittuntersuchung eingesandt.

Nach Inzision der Peritonealumschlagsfalte am tiefsten Punkt und stumpfem Entwickeln der Schicht zwischen Rektum und Harnblase erfolgt die Durchtrennung der rechten und linken Harnblasenpfeiler. Danach sollte die Denonvilliersche Faszie durchtrennt und in die Schicht zwischen Rektum und Prostata stumpf eingegangen werden. Nach Durchtrennung des hinteren Harnblasenpfeilers wird die deszendierende Präparation der Prostata durchgeführt. Im nächste Schritt folgt die Freipräparation der ventralen Prostataoberfläche vom Fettgewebe, mit Koagulation und Durchtrennung der oberflächlichen Venen und anschließend beidseitiger Eröffnung der endopelvinen Faszie bis zum Ligamentum puboprostaticum, das beidseits nahe am Ramus inferior des Os pubis durchtrennt wird. Danach wird der Venenplexus über dem Prostataapex gefasst und mit einer Durchstichligatur versorgt. Nach Absetzen der Urethra unter Sphinkterkontrolle und Entfernung des Katheters ist die Schicht zwischen Prostata und Rektum stumpf nach basal zu verfolgen, bis das Rektum von der Prostata bis zu den Samenblasen abgelöst wird. Nach Entnahme des Operationspräparates und sorgfältiger Blutstillung folgt die Übernähung der Harnblasenpfeilerstümpfe. Abhängig von der Tumorlokalisation und vom Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung des Urethraabsetzungsrandes, so auch von der vorgesehenen Harnableitung, entscheidet sich der Operateur für den Erhalt oder die Entfernung der Urethra. Auf die Durchführung einer Hysterektomie mit Resektion der ventralen Scheidenwand wird zunehmend verzichtet. Nach Absetzung der Harnblase folgt unter kurativer Zielsetzung eine erweiterte pelvine Lymphadenektomie. Die anatomischen Grenzen der pelvinen Lymphknotendisektion sind: lateral der N. genitofemoralis; medial der N. obturatorius; kranial die Aufteilung der A. iliaca communis; kaudal die endopelvine Faszie. Falls intraoperativ der Verdacht auf das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen besteht, wird ebenfalls eine Schnellschnittuntersuchung der entnommenen Lymphknoten veranlasst, was für die Wahl der Harnableitung maßgeblich ist.

3.3.1 Kontinente Harnableitung (Prinzip siehe: Abb. 2-4, S. 12-14)

Im Rahmen der kontinenten Harnableitung kommt vorwiegend die Operationstechnik nach Hautmann zur Anwendung [120, 121]. Nach Ausschaltung eines 60-70 cm langen Dünndarmsegments, ausgehend von der Ileozökalklappe, erfolgen die Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung, die W-förmige Anordnung sowie die antimesenteriale Eröffnung. Anschließend erfolgt die Modulation des Ileumsegmentes

in W-Form mit Adaptation der Darmränder mit fortlaufender Naht, wodurch eine so genannte „Dünndarmplatte“ entsteht, die zu einem Pouch geformt wird. Der nächste Schritt ist die Adaptation der für die Anastomose markierten Stelle im Bereich der gebildeten „Darmplatte“ an den Urethrastumpf, mit Eröffnung der „Darmplatte“ über eine Länge von ca. 1,5 cm. Nach Vorlegen von 4 Anastomosennähten und Einlegen eines Spülkatheters erfolgt eine Anastomosierung des Ileums mit dem Urethrastumpf, mit anschließendem partiellem Verschluss der Vorderwand der Neoblase mit fortlaufender 3-0-Vicryl-Naht. Als nächstes folgt die Ureterenimplantation, indem die distalen Ureterenenden, nach Inzision der Darmschleimhaut bis zur Muskelschicht, unter Bildung eines Mucosa-Tunnels durchgezogen werden. Nach Spatulierung werden zunächst die Ureterenspitzen und schließlich die Seiten mittels adaptierender Schleimhautnähten mit der Darmschleimhaut anastomosiert. Nach Einbringen von Ureterschienen erfolgt der komplette Verschluss der Vorderwand (siehe auch Abb. 1, S. 12).

3.3.2 Inkontinente Harnableitung: Ileumconduit (Prinzip siehe: Abb. 5, S. 15)

Falls die Anlage einer orthotopen kontinenten Harnableitung nicht möglich oder kontraindiziert ist, erfolgt die Urinableitung mittels eines Ileumconduits. Präoperativ sollte die zukünftige Stomastelle an der Haut, unterhalb des Mittelpunktes einer Linie zwischen Nabel und Spina iliaca anterior superior, markiert und mit anschließendem Aufkleben eines mäßig gefüllten Stomabeutels für einen Tag versehen werden. Nach Zystektomie und pelviner Lymphadenektomie wird eine 20 cm lange Dünndarmschlinge 10-15 cm proximal der Ileozökalklappe ausgeschaltet. Für eine gute Blutversorgung sollte das auszuschaltende Darmsegment mindestens 1-2 Gefäßarkaden haben. Nach dem zweischichtigen Ileumverschluss mit 3-0-Vicryl-Naht folgt das Überprüfen der Darmanastomose auf Durchgängigkeit. Zur Stomaanlage ist die Haut an der vormarkierten Stelle kreisförmig zu exzidieren. Nach konischem Ausschneiden des subkutanen Fettgewebes erfolgt eine kreuzförmige Inzision der vorderen Rektusfaszie und Auseinanderdrängen der Rektusfasern. Schließlich sollte eine kreuzförmige Inzision des Peritoneums mit anschließendem Durchzug des aboralen Endes des Ileumconduits durch die Bauchwandschichten ca. 2-3 cm über dem Hautniveau durchgeführt werden. Der Conduit-Kanal muss für 2 Finger durchgängig sein. Das Conduit wird an die Faszie und danach mit evertierenden Nähten zusätzlich an der Haut fixiert. Die ureteroileale Anastomose erfolgt grundsätzlich in Wallace-Technik (Wallace I) mit einer End-zu-End-Anastomose. Dazu werden die spatulierten Ureteren mit fortlaufender 4-0-Vicrylnaht Seit-zu-Seit

anastomosiert, mit anschließender Verbindung dieser so genannten „Ureterenplatte“ mit dem oralen Ende des ausgeschalteten Ileumsegments durch fortlaufende 4-0-Vicryl-Allschichtnaht.

3.3.3 Inkontinente Harnableitung: Ureterokutaneostomie (Prinzip siehe: Abb. 6, S. 16)

Bei Patienten mit schlechter Prognose, kurzer Lebenserwartung und hoher Komorbidität sowie nach multiplen abdominellen Eingriffen, bei denen eine Harnableitung mittels Darmsegment nicht in Frage kommt, wird eine Harnableitung durch eine Ureterokutaneostomie vorgenommen. Nach Zystektomie und pelviner Lymphadenektomie erfolgt die Spatulierung der distalen Ureterenden. An vorher markierten Stellen wird die Haut im linken Unterbauch kreisförmig exzidiert. Nach kreuzförmiger Spaltung der Faszie werden die Rektusfasern stumpf im Faserverlauf auseinander gedrängt und das Peritoneum inzidiert. Die distalen Enden der Ureteren werden durch den etablierten Kanal auf Hautniveau verlagert und mit Hautnähten fixiert. Schließlich folgt der Operation die Einlage von zwei Mono-J-Endoureterkathetern, die ebenfalls an der Haut fixiert werden.

3.4. Nachsorge

Die Nachsorge wird entsprechend den Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) durchgeführt (Tabelle 9): Sie richtet sich maßgeblich nach dem histologischen Tumorstadium und der Art der Harnableitung.

Tabelle 9: Nachsorgekonzept nach EAU (Monate nach Zystektomie) [47]

	3	6	12	18	24	30	36	48	60
<PT1									
Sonographie der Nieren			+						
CT/MRI/Thorax/Abdomen			+		+		+	+	+
Labor, Harnstatus, Zytologie	+	+	+		+		+	+	+
pT2									
Sonographie der Nieren			+						
CT/MRI/Thorax/Abdomen		+	+	+	+		+	+	+
Labor, Harnstatus, Zytologie	+	+	+		+		+	+	+
>pT3 oder N+									
Sonographie der Nieren			+						
CT/MRI/Thorax/Abdomen	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Labor, Harnstatus, Zytologie	+	+	+		+	+	+	+	+

3.5 Statistik

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 19.0 (SPSS Inc., U.S.A.). Die Darstellung der metrischen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile angegeben wurden. Die metrischen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Während einige der getesteten Variablen keine Normalverteilung aufwiesen (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p < 0,05$), konnte für andere Variablen eine Normalverteilung berechnet werden (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p \geq 0,05$). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden daher Tests für normal verteilte Stichproben und nicht parametrische Tests für nicht normal verteilte Stichproben herangezogen [122, 123].

Zum Vergleich von zwei unabhängigen, normal verteilten Stichproben fand der t-Test Anwendung. Dabei wurde vorher zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen der Levene-Test durchgeführt und bei nicht normal verteilten Stichproben der Mann-Whitney-U-Test als nicht parametrisches Verfahren genutzt. Die kategorisierten Daten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests waren die erforderlichen Testvoraussetzung erfüllt, so dass bei den Tests überwiegend weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit < 5 war. In den Fällen, in denen diese Testvoraussetzung nicht gegeben war, wurde dies jeweils bei der Ergebnisdarstellung angegeben. Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde [124].

Die Überlebensstatistiken erfolgten mittels Kaplan-Meier-Analysen. Als Testverfahren zum Vergleich der Sterberaten wurde der Log Rank-Test verwendet. In den grafischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mittelwerte bei normalverteilten Stichproben Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler aufgeführt wurden. Zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände bei nicht normalverteilten Stichproben wurden Boxplots verwendet. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen wurden, entsprachen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert. Die Extremwerte waren dabei Werte, die zwischen $1 \frac{1}{2}$ - 3 Boxlängen außerhalb der Box lagen und als Kreise dargestellt wurden, während Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, als Kreuze aufgetragen wurden [122, 125].

4.0 Ergebnisse

4.1 Anzahl der Zystektomien

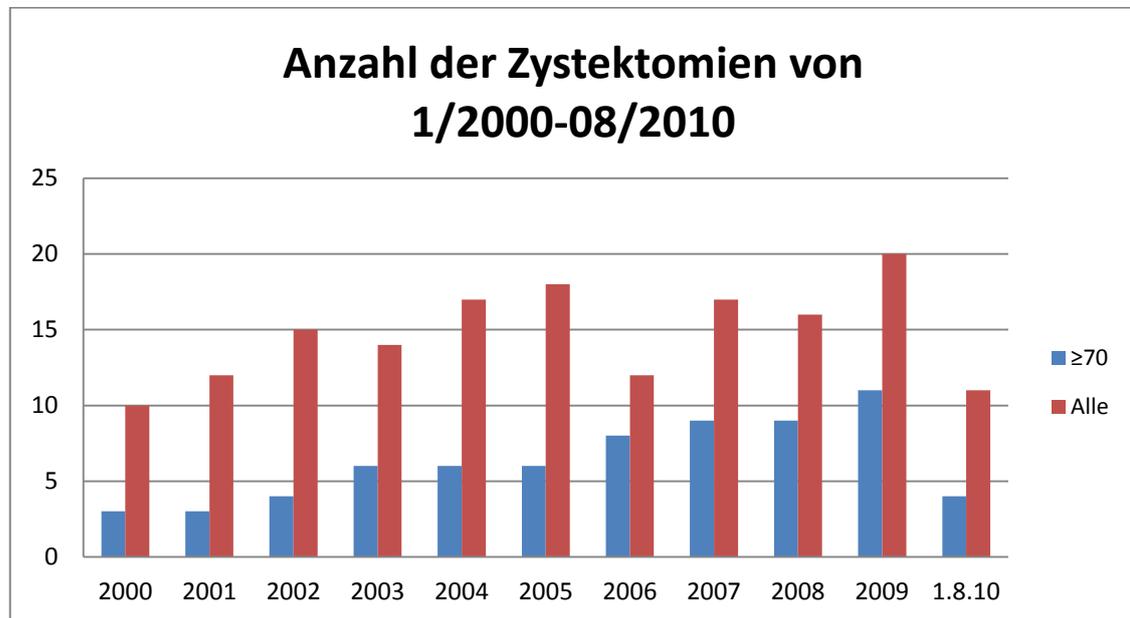


Abbildung 7: Zystektomien bei Patienten <70 Jahren und >70 Jahre in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie (Direktor: Univ. Prof. Dr. Paolo Fornara) der Martin- Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Im Zeitraum von Januar 2000 bis August 2010 unterzogen sich an der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 231 Patienten aufgrund eines Urothelkarzinoms der Harnblase einer radikalen Zystektomie. Davon wurden 69 Patienten im Alter über 70 Jahren operiert, was 29,9% entsprach (Abb. 7).

Tabelle 10: Anzahl der Zystektomien von 2000-2005 und von 2005-08/2010
(Patienten ≥70 Jahren)

Gruppen	2000-2005	2005-8/2010
Gruppe I	16	19
Gruppe II	12	22
n	28	41

Die Anzahl der operierten Patienten ≥70 Jahre nahm im Zeitraum 2005-8/2010 im Vergleich zum Zeitraum von 2000-2005 um ca. 32 % zu (41 vs. 28 Patienten). Der Tabelle 10 ist zu entnehmen, dass ein deutlicher Anstieg der Anzahl der radikalen Zystektomien überwiegend in der Gruppe II (von 12 auf 22) festzustellen war.

4.2 Gruppen

Es erfolgte eine altersbezogene Einteilung in 2 Gruppen:

Gruppe I: Patienten 70-75 Jahre (35 Patienten) und

Gruppe II: Patienten >75 Jahre (34 Patienten).

4.3 Demographie in den Gruppen I und II

4.3.1 Altersverteilung

Tabelle 11: Alter in den Gruppen

Gruppen	Alter (Jahre) [MW±SD]	Median	Minimum	Maximum	n
Gruppe I	71,9±1,4	72,0	70	74	35
Gruppe II	79,8±4,4	78,5	75	93	34

Die Tabelle 11 weist das Alter der Patienten in beiden Gruppen aus. Hierbei war in der jüngeren Gruppe I ein mittleres Alter von 71,9±1,4 (Median 72,0) Jahren festzustellen, wohingegen die älteren Patienten im Mittel 79,8±4,4 (Median 78,5) Jahre alt waren.

4.3.2 Geschlecht

Im Gesamtkollektiv betrug der Anteil der Männer 75,4 % (52/69), der Anteil der Frauen entsprechend 24,6 % (17/69). Differenziert man in Gruppe I und II, zeigte sich vor allem in Gruppe I ein deutliches Überwiegen des Anteils der Männer (Gruppe I: 27/69 [39,1 %] Männer, 8/69 [11,6 %] Frauen; Gruppe II: 25/69 [36,2 %] Männer, 9/69 [13,1 %] Frauen).

4.3.3 Body Maß Index

Tabelle 12: BMI in den Gruppen

Gruppen	BMI (kg/m ²)				
	MW±SD	Median	Minimum	Maximum	n
Gruppe I	27±4,3	28	18	37	35
Gruppe II	26,7±4,3	27	17	39	34

Tabelle 12 zeigt den BMI (Body Maß Index) der Patienten. Der mediane BMI betrug für Gruppe I 28 kg/m², für Gruppe II 27 kg/m², wobei die Spannweite in Gruppe I von 18-37 kg/m² und in Gruppe II von 17-39 kg/m² reichte. Entsprechend war die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen übergewichtig oder adipös.

4.4 Präoperative Daten

4.4.1 Präoperative Morbidität

Zur Analyse der präoperativen Morbidität wurden die Erkrankungen, die bei der Einschätzung des operativen Risikos relevant waren und Einfluss auf die postoperativen Ergebnisse sowie die Rekonvaleszenz hatten, durch den Charlson-Comorbidity-Index (CCI) erfasst.

Tabelle 13: Präoperative Morbidität (Charlson-Comorbidity-Index-CCI) [118]

Erkrankungen und Symptome	Häufigkeit (n)		Punkte
	Gruppe I n=35	Gruppe II n=34	
Myokardinfarkt	7	10	1
Herzinsuffizienz	11	14	1
pAVK	1	2	1
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	4	7	1
Demenz	3	5	1
Chronische Lungenerkrankungen	1	5	1
Kollagenose	0	0	1
Ulkuskrankheit	1	2	1
Leichte Lebererkrankungen	3	6	1
Diabetes mellitus ohne Endorganschäden	10	6	1
Mäßige und schwere Nierenerkrankungen	5	10	2
Hemiplegie	2	1	2
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	6	2	2
Tumorerkrankungen	2	2	2
Leukämie	0	0	2
Lymphom	0	0	2
Mäßige und schwere Lebererkrankungen	1	0	3
Metastasierter solider Tumor	0	0	6
AIDS	0	0	6

Wie Tabelle 13 zeigt, fand sich im Gesamtkollektiv eine insgesamt höhere Prävalenz von kardialen (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz), endokrinen (Diabetes mellitus), mäßigen und schweren Nierenerkrankungen sowie cerebrovaskulären Erkrankungen, wobei die Patienten der Gruppe I etwas weniger kardial vorbelastet waren (Myokardinfarkt : Gruppe I 7/35 vs. Gruppe II 10/34; Herzinsuffizienz: Gruppe I 11/35 vs. Gruppe II 14/34) sowie auch

weniger renale Vorerkrankungen vorwies (mäßige und schwere Nierenerkrankungen: Gruppe I 5/35 vs. Gruppe II 10/34). Die gleiche Tendenz war bei den cerebrovaskulären und chronischen pulmonalen Erkrankungen festzustellen (cerebrovaskuläre Erkrankungen: Gruppe I 4/35 vs. Gruppe II 7/34; chronische Lungenerkrankungen: Gruppe I 1/35 vs. Gruppe II 5/34). Eine Demenz war in Gruppe I bei nur 3/35, dagegen in Gruppe II bei 5/34 anzutreffen. In Gruppe I hatten jedoch auffällig mehr Patienten einen Diabetes mellitus (Diabetes mellitus ohne Organschäden: Gruppe I 10/35 vs. Gruppe II 6/34; Diabetes mellitus mit Endorganschäden: Gruppe I 6/35 vs. Gruppe II 2/34). Jeweils zwei Patienten aus beiden Gruppen hatten in ihrer Anamnese bereits eine Tumorerkrankung. Lediglich ein Patient aus der Gruppe I litt an einer chronische Lebererkrankung.

So lässt sich feststellen, dass die älteren Patienten der Gruppe II bereits präoperativ eine höhere Morbidität aufwiesen, ohne dass jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden konnte.

Tabelle 14: CCI: Punktenverteilung in der Gruppe I und II

CCI	Gruppe I n=35	Gruppe II n=34
0	0	0
1-2	20 (11-9)	17 (4+13)
3-4	14 (8+6)	17 (11+6)
>4	1 (5)	0

Die Tabelle 14 zeigt die Verteilung des CCI in den beiden Gruppen. Es fand sich bezüglich der Punktezahlen 1-2 sowie 3-4 eine nahezu gleichmäßige Verteilung. Jedoch zeigt sich ein signifikanter Unterschied in den Gruppen zwischen den Patienten mit der CCI-1 (Gruppe I: 11/35 vs. Gruppe II: 4/34) und CCI-2 (Gruppe I: 9/35 vs. Gruppe II: 13/34), was eine insgesamt höhere Morbidität in der Gruppe II belegt (in der Gruppe II waren mehr Patienten mit einem CCI-3: 8/35 vs. 11/34).

4.4.2 Verteilung nach ASA-Physical Status

Tabelle 15: ASA in der Gruppe I und II [127]

ASA	Gruppe I n=35	Gruppe II n=34
ASA 1	0	0
ASA 2	16	17
ASA 3	18	17
ASA 4	1	0

In der Tabelle 15 zeigt die Verteilung entsprechend den ASA-Kriterien. Infolge der präoperativ höheren Morbidität wurde der Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen ein ASA II bzw. ASA III zugeordnet, ohne dass dabei ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand.

4.4.3 Tumorstadium und Grading nach TUR-B

Tabelle 16: T-Stadium nach TUR-B in den Gruppen

T-Stadium	Gruppe I n=35	Gruppe II n=34
pTa	0	5
pT1	8	6
pT1, Tis	5	3
pT2a	21	19
pT2b	1	0
pT3	0	1

In der Tabelle 16 ist die Verteilung der Tumorstadien nach TUR-B und vor radikaler Zystektomie aufgeführt. Es zeigt sich, dass in Gruppe I kein Patient mit einem pTa-Karzinom zystektomiert wurde, während in der Gruppe II jedoch 5 Patienten ein nur oberflächliches, nicht-invasives Karzinom aufwiesen. Hierbei erfolgte die radikale Zystektomie bei drei dieser Patienten infolge einer transurethral nicht beherrschbaren Blutung und bei zwei weiteren Patienten infolge eines klinisch, als auch radiologisch fortgeschrittenen Tumorstadiums, was sich letztlich auch histopathologisch bestätigte.

Eine Infiltration der Lamina propria (pT1) sowie die Infiltration der Lamina propria in Begleitung von einem Carcinoma in situ (Cis) war bei 13/35 Patienten der Gruppe I und bei 9/34 Patienten der Gruppe II festzustellen.

Die muskelinvasiven Karzinome waren in beiden Gruppen stadienbezogen gleichmäßig verteilt, wobei in Gruppe I 21/35 Patienten ein pT2a- und 1/35 ein pT2b-Karzinom aufwies. Im Vergleich hierzu fand sich in der Gruppe II bei 19/34 Patienten ein pT2a-Karzinom. In der Gruppe II fand sich ein Patient mit einem monströsen soliden Harnblasentumor, bei dem bereits nach TUR-B ein fortgeschrittenes Karzinom mit Infiltration des perivesikalen Fettgewebes (pT3) vermutet wurde und letztlich auch histologisch nachweisbar war. Bei vier Patienten der Gruppe I und drei Patienten der Gruppe II bestand bereits vor radikaler Zystektomie klinisch und bildmorphologisch der Verdacht einer Organüberschreitung bzw. Metastasierung, weswegen bei diesen Patienten initial eine palliative operative Therapie angestrebt wurde.

Tabelle 17: Grading nach TUR-B in den Gruppen I und II

G	Gruppen	
	Gruppe I n=35	Gruppe II n=34
G1	0	1
G2	3	3
G3	31	29
G4 undiff.	0	1

Wie die Tabelle 17 zeigt, fanden sich in beiden Patientengruppen auffällig viele schlecht differenzierte Karzinome (G3) nach TUR-B: Gruppe I 31/35 und Gruppe II 29/34, so dass hier deutlich aggressiveres Wachstumspotenzial des Tumors bestand.

4.4.4 Therapieoptionen

Tabelle 18: Therapiestrategien in den Gruppen I und II

Operative Strategien	Gruppe		n
	Gruppe I n=35	Gruppe II n=34	
Kurative Zielsetzung	27/35	26/34	53/69
Palliative Zielsetzung (z.B. Not-Zystektomie)	6 (2)	3 (5)	9 (7)

Im Gesamtkollektiv wurde bei 53/69 Patienten eine kurative Therapie realisiert (Gruppe I: 27/35 vs. Gruppe II: 26/34). Zur Reduktion der Tumorlast und Verbesserung der Lebensqualität in fortgeschrittenen Tumorstadien konnte bei 6 Patienten der Gruppe I nur noch ein palliativer Eingriff durchgeführt werden, wogegen in der Gruppe II nur 3 Patienten mit palliativer Zielsetzung operiert wurden. Persistierende Hämoglobin-wirksame und damit transfusionsbedürftige Harnblasenblutungen zwangen

trotz mehrfacher Versuche einer transurethralen Blutstillung zur so genannten Notzystektomie, welche wesentlich seltener bei Patienten der Gruppe I (2/35) als bei Patienten der Gruppe II (5/34) erfolgen musste.

4.5 Operative Harnableitungen

Tabelle 19: Harnableitungen in den Gruppen I und II

Harnableitungen	Gruppen	
	Gruppe I n=35	Gruppe II n=34
Neoblase	22	6
Ileumconduit	10	20
Ureterokutaneostomie	3	8

Tabelle 19 zeigt die Verteilung der durchgeführten operativen Harnableitungen. Es ist ersichtlich, dass die Patienten der Gruppe I häufiger eine kontinente Harnableitung im Sinne einer Neoblase erhielten (Gruppe I: 22/35 vs. Gruppe II: 6/34). Der Anteil der palliativen Ureterokutaneostomien (UCN) war in Gruppe I deutlich geringer (3/35) als in Gruppe II (8/34). Drei Patienten mit einer UCN aus der Gruppe I hatten klinisch und bildmorphologisch den Verdacht auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium, was sich intra- als auch postoperativ bestätigte (2 Patienten - pT4 und 1 Patient - pT3a). 8 Patienten aus der Gruppe II, die mit einer UCN versorgt wurden, waren über 80 Jahre und hatten ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium (5 von 8 Patienten - pT3a-b und 2 Patienten - pT4). Ein 82-jähriger Patient mit einer UCN bei einem pTa-Stadium nach TUR-B musste aufgrund einer nicht beherrschbaren Blutung notfallmäßig zystektomiert werden. Die häufigste Harnableitungsform in der Gruppe II war eine inkontinente Harnableitung mittels Ileumconduit (Gruppe I: 10/23 vs. Gruppe II: 20/34).

4.6 Perioperative Daten

4.6.1 Transfusionsbedarf

Tabelle 20: Anzahl der Erythrozytenkonzentrate

Gruppen	Anzahl der EK's				
	MW±SD	Median	Minimum	Maximum	n
Gruppe I	2 ±2,6	2	0	12	35
Gruppe II	2,8±3,2	2	0	14	34

Im Gesamtkollektiv mussten bei 44 von 69 Patienten Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden (Gruppe I: 21/35 vs. Gruppe II: 23/34). Der intraoperativer Blutverlust betrug im Durchschnitt 1163 ml (150-2800 ml) in Gruppe I und 970 ml (200-3200 ml) in Gruppe II. Alle Transfusionen erfolgten entweder prä- oder postoperativ, intraoperativ nur bei Revisionen wegen einer Nachblutung. Wie die Tabelle 20 zeigt, wurden den Patienten der Gruppe I (2,0±2,6) im Vergleich zu den Patienten der Gruppe II (2,8±3,2) weniger Blutkonserven verabreicht. Die Anzahl von Erythrozytenkonzentrate variierte dabei zwischen 0-12 Konzentraten in Gruppe I und 0-14 Konzentraten in der Gruppe 2. Hier sind auch die Patienten zu berücksichtigen, die perioperativ eine Massentransfusion (>8 EK) unter Notfallbedingungen im Sinne einer ``Not``-Zystektomie erhielten (Gruppe I: 2 und Gruppe II: 5) bzw. die postoperativ aufgrund einer Nachblutung revidiert werden mussten (Gruppe I: 1 und Gruppe II: 3).

4.6.2 Stationäre Aufenthaltsdauer

Tabelle 21: Gesamtaufenthaltsdauer (Tage) und Aufenthaltsdauer mit und ohne Komplikationen (K.)

	Gruppe I (n=35)			Gruppe II (n=34)		
	mit und ohne K.	ohne K.	mit K.	mit und ohne K.	ohne K.	mit K.
Minimum	13	13	18	16	16	22
Maximum	52	26	52	45	31	45
MW±SD (Tage)	27±9,6	19,4±3,8	33±8	29±8,4	23±5	36±5,7
Median	28	18	31	30	23	36

Wie in Tabelle 21 gezeigt, waren die Patienten der Gruppe I mit durchschnittlich 27±9,6 Tagen (median 28) kürzer hospitalisiert als Patienten der Gruppe II mit im Schnitt

29±8,4 Tagen (median 30). Differenziert man weiter in Patienten ohne sowie mit Komplikationen wird dieser Unterschied größer. So waren bei Auftreten von Komplikationen Patienten der Gruppe II im Vergleich zu Gruppe I im Median 5 Tage länger stationär (Gruppe I: 33±8 Tage und Gruppe II: 36±5,7 Tage). Auch ohne Komplikationen waren die Patienten der Gruppe II im Vergleich zu Gruppe I im Median 5 Tage länger stationär (Gruppe I: 19,4±3,8 Tage und Gruppe II: 23±5 Tage).

4.7 Postoperative Ergebnisse

4.7.1 Histologische Tumorstadien des Zystektomiepräparates

Tabelle 22: pT-Stadien der OP-Präparate nach radikaler Zystektomie

pT-Stadien	Gruppen		n
	Gruppe I (n=35)	Gruppe II (n=34)	
pTo	3	2	5
pTis	1	1	2
pTa	0	1	1
pT1	2	2	4
pT1Tis	4	1	5
pT2	18	16	34
pT3	5	7	12
pT4	2	4	13

Im Gesamtkollektiv konnte bei 5 von 69 Patienten histologisch kein Karzinom (pTo) nachgewiesen werden (Gruppe I: 3/35 vs. Gruppe II: 2/34). Oberflächliche Karzinome (einschließlich pT1 mit Carzinomata in situ/pTis) wurden bei 12 von 69 Patienten gefunden (Gruppe I: 7/35 vs. Gruppe II: 5/34). Muskelinvasive pT2-Karzinome wurden nahezu bei der Hälfte aller operierten Patienten entdeckt (Gruppe I: 18/35 vs. Gruppe II: 16/34). Im Vergleich beider Gruppen waren die fortgeschrittenen Tumorstadien (pT3 und pT4) häufiger in Gruppe II anzutreffen: pT3 (Gruppe I: 5/35 vs. Gruppe II: 7/34) und pT4 (Gruppe I: 2/35 vs. Gruppe II: 4/34).

4.7.2 Grading (G) nach Zystektomie

Tabelle 23: Grading nach Zystektomie in den Altersgruppen

Grading	Gruppen		n
	Gruppe I (n=35)	Gruppe II (n=34)	
G1	0	1	1
G2	3	3	6
G3	29	27	56
G4	0	1	1

Die Tabelle 23 (S.37) zeigt, dass histopathologisch nach radikaler Zystektomie am häufigsten schlecht differenzierte Karzinome (G3) anzutreffen waren (Gruppe I: 29/35 vs. Gruppe II: 27/34). Dies belegt, dass im höheren Alter meist aggressivere Tumoren vorherrschen.

4.7.3 Frühkomplikationen und operative Frührevisionen

Die Frühkomplikationen und Frührevisionen waren definiert als Komplikationen, die in den ersten 90 Tagen nach der Operation auftraten.

Tabelle 24: Frühkomplikationen in den Gruppen I und II

Frühkomplikationen		Häufigkeit [n]	
		Gruppe I n=35	Gruppe II n=34
Internistisch Komplikationen	Prolongierter Ileus	5	7
	Pyelonephritis	5	6
	Pneumonie	1	4
	Niereninsuffizienz	2	2
	Durchgangssyndrom	1	3
	Tiefe Beinvenenthrombose	1	2
	TAA	1	2
	Hypertensive Entgleisung	2	1
	Myokardinfarkt	1	2
	Sepsis mit MOV	1	2
	Lungenembolie	1	1
Chirurgisch Komplikationen	Ureteroileale Anastomoseninsuffizienz	2	3
	Akute Blutung	1	3
	Fasziendehiszenz	2	2
	Oberflächliche Wundinfektion	2	1
	Tiefe Wundinfektion (Spreizung)	1	2
	Urinfistelbildung	2	0
	Obstruktive Nephropathie (PCN)	1	1

Die Frühkomplikationsrate war in beiden Gruppen nahezu gleich (Gruppe I: 16 von 35 vs. Gruppe II: 17 von 34 und 33 von 69). 7 Patienten der Gruppe I wie auch 7 Patienten der Gruppe II hatten nur eine Komplikation. Die Anzahl der Patienten, die 2 oder mehr Komplikationen aufwiesen, war in beiden Gruppen ebenfalls nahezu gleich (Gruppe I: 9 und Gruppe II: 10). Alle Komplikationen wurden zusätzlich nach ``internistischer`` und

„chirurgischer“ Genese differenziert, wobei in Gruppe I weniger internistischer Komplikationen auftraten als in Gruppe II (Gruppe I: 21 vs. Gruppe II: 32). Die häufigsten internistischen Komplikationen in beiden Gruppen waren ein paralytischer Ileus (Gruppe I: 5/35 vs. Gruppe II: 7/34), der konservativ beherrscht werden konnte, sowie eine Pyelonephritis (Gruppe I: 5/35 vs. Gruppe II: 6/34). Bezüglich chirurgischer Komplikationen bestand zwischen beiden Gruppen kein wesentlicher Unterschied (Gruppe I: 11/35 und Gruppe II: 12/34). Wundheilungsstörungen wie auch eine Insuffizienz der ureteroilealen Anastomose traten öfter auf als obstruktive Nephropathien, Nachblutungen und Urinfistelbildungen. Zusammenfassend zeigte sich, dass Frühkomplikationen sehr unterschiedlich waren und fast bei jedem zweiten Patienten unabhängig vom Alter auftraten. Dennoch war eine Dominanz von internistischen Komplikationen in der Gruppe II auffällig (Tab. 24, S. 38).

Tabelle 25: Frühkomplikationen in den Gruppen I und II (nach Clavien-Dindo-Klassifikation, CDC) [119]

Grad	Gruppe I n=35	Gruppe II n=34
1	5	3
2	3	3
3a	1	1
3b	3	5
4a	2	2
4b	0	0
5	2	3

Zur Erfassung des Ausmaßes der Komplikationen wurde die Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC) verwandt, wobei bei Patienten mit mehreren Komplikationen nur die schwerste Komplikation berücksichtigt wurde. Die Major-Komplikationen (CDC 3-5), die klinisch relevant und mit einem komplizierteren postoperativen Verlauf einhergingen, waren in Gruppe I seltener (Gruppe I: 8/35 vs. Gruppe II: 11/34), während die Minor-Komplikationen (CDC 1-2) bei 8 von 35 der Patienten der Gruppe I und 6 von 34 Patienten der Gruppe II anzutreffen waren (Tabelle 25).

Tabelle 26: Operative Frührevisionen

Frührevisionen	Gruppen		n
	Gruppe I n=35	Gruppe II n=34	
Fasziendehiszenz	2	2	6
Blutungen	1	3	4
Urin fisteln	1	0	2

Tabelle 26 zeigt die operativen Frührevisionen. Die häufigsten Ursachen einer Frührevision waren eine Fasziendehiszenz, Revisionen bei Blutungen und operative Urin fistel-Revisionen. Eine Fasziendehiszenz musste jeweils bei 2 Patienten in beiden Gruppen operativ versorgt werden. Revisionsbedürftige Blutungen waren in der Gruppe I wesentlich seltener als in der Gruppe II (Gruppe I: 1/35 vs. Gruppe II: 3/34).

4.7.4 Spätkomplikationen und operative Spätrevisionen

Die Spätkomplikationen und Spätrevisionen waren definitionsgemäß, jene, die später als 90 Tage post operationem eintraten, wobei nur die Spätkomplikationen erfasst wurden, die zur erneuten stationären Aufnahme geführt haben.

Tabelle 27: Spätkomplikationen in den Gruppen

Spätkomplikationen		Häufigkeit [n]	
		Gruppe I n=33	Gruppe II n=29
Internistisch Komplikationen	Rezidivierende Harnwegsinfektionen	4	4
	Postoperative Niereninsuffizienz	3	3
	Metabolische Stoffwechselstörungen	5	4
Chirurgisch Komplikationen	Ureteroileale Strikturen	3	3
	Parastomale und Narbenhernien	2	1
	Urin fistelbildung	1	1
	Urethroileale Strikturen	1	0

90 Tage nach der Operation waren 62 Patienten am Leben (Gruppe I: 33/35 vs. Gruppe II: 29/34). Dabei entwickelten 23 der 62 Patienten eine oder mehrere Spätkomplikationen. Die Art und Häufigkeit der Spätkomplikationen war in der Gruppe I mit 19 Komplikationen (12 internistische Komplikationen und 7 chirurgische Komplikationen) im Vergleich zu Gruppe II mit 16 Komplikationen (11 internistische Komplikationen und 5 chirurgische Komplikationen) sehr ähnlich verteilt. Alle Spätkomplikationen konnten dem Grad 2-3 nach Clavien-Dindo-Klassifikation zugeordnet werden. So boten bezüglich internistischer

Komplikationen jeweils vier Patienten beider Gruppen rezidivierende Infektionen im Sinne einer obstruktiven oder refluxiven Pyelonephritis, welche in jedem Fall eine intravenöse Antibiose erforderlich machte. Eine chronische postrenale Niereninsuffizienz (in beiden Gruppen jeweils drei Patienten) sowie eine metabolische Stoffwechselstörung im Sinne einer metabolischen Azidose (Gruppe I: 5/33 vs. Gruppe II: 4/29) konnten stationär nach Beseitigung der postrenalen Komponente beherrscht werden. Alle in Tabelle 27 (S. 39) aufgeführten chirurgischen Komplikationen waren operationspflichtig.

Tabelle 28: Operative Spätrevisionen

Art der Spätrevision	Gruppe		n
	Gruppe I n=35	Gruppe II n=34	
Revision ureteroilealer Stenosen (Ureter-Reimplantation/PCN)	2	3	5
Parastomale und Narbenhernien	2	1	3
Pouch- bzw. Conduitrevision wegen Fistelbildung	1	1	2
TUR der urethroilealen Anastomose	1	0	1

Wie in Tabelle 28 ausgewiesen, erfolgten insgesamt 11 späte operative Reinterventionen (Gruppe I: 6/12 vs. Gruppe II: 5/12). Dies betraf 6 Patienten mit einer ureteroilealen Stenose (in beiden Gruppen jeweils drei Patienten), wobei 2 der 3 Patienten der Gruppe I eine Ureterreimplantation, jedoch alle drei Patienten der Gruppe II eine perkutane Nephrostomie als Dauerableitung erhielten. Es entwickelten 3 Patienten eine symptomatische parastomale Narbenhernien, die operativ versorgt wurde (Gruppe I: 2/2 vs. Gruppe II: 1/1). Eine Pouch- bzw. Conduitrevision wegen Fistelbildung erfolgte in jeder der beiden Gruppen jeweils einmal. Darüber hinaus entwickelte 1 Patient der Gruppe I nach Anlage einer orthotopen Ileumneoblase eine urethroileale Stenose, die mittels einer transurethralen Resektion operativ versorgt wurde. Zusammengefasst zeigt sich im Vergleich beider Gruppen kein Unterschied bei der Indikationsstellung zur operativen Spätrevisionen.

4.8 Klinisches Follow-up und Mortalität

Für das Gesamtkollektiv betrug das mediane Follow-up 1,4 Jahre (Gruppe I: 1,7 Jahre, Gruppe II: 1 Jahr). Im Vergleich zu den Patienten der Gruppe II ($1,4 \pm 1,3$ Jahre) haben Patienten der Gruppe I ($2,9 \pm 2,7$ Jahre) doppelt so lang gelebt.

Im erfassten Follow-up Zeitraum verstarben 47 von 69 Patienten. Dabei war die Anzahl der Verstorbenen in Gruppe I deutlich niedriger (Gruppe I: 22/34 vs. Gruppe II: 25/34).

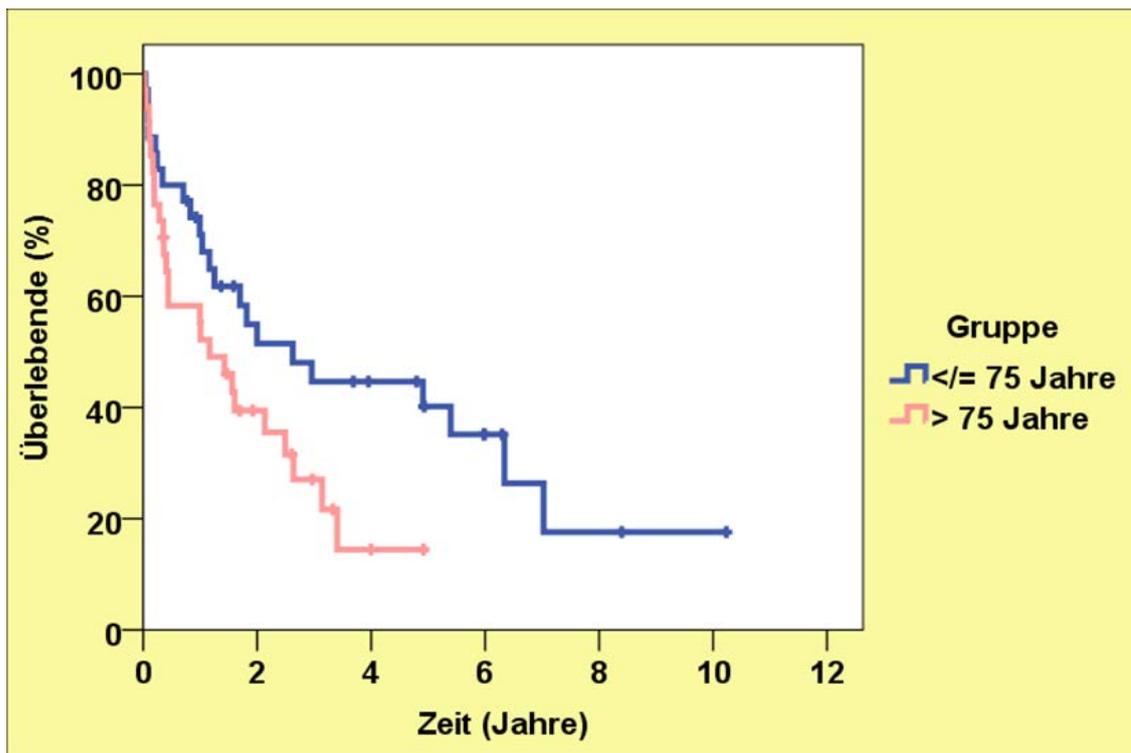


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Vergleich der Mortalität in Gruppe I und II

Die Kaplan-Meier-Statistik (Abb. 8) weist eine geschätzte Überlebenszeit in Gruppe I von mehr als 4 Jahren aus (4,0 Jahre [Konfidenzintervall: 2,7-5,4 Jahre], während die geschätzte Überlebenszeit in Gruppe II weniger als 2 Jahre betrug (1,8 Jahre [Konfidenzintervall: 1,2-2,4 Jahre]). Bezüglich der sehr unterschiedlichen Überlebenszeiten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Long Rank; $p=0,047$). Der Kaplan-Meier-Vergleich (Abb. 8) belegte für ältere Patienten eine deutlich höhere Mortalität.

4.8.1 Vergleich der 30- und 90- Tagen-Mortalität.

Als 30- und 90-Tage-Mortalität wird in der vorliegenden Arbeit die Sterblichkeit der Patienten bis nach 30 und bis nach 90 Tagen nach der Operation unabhängig von der Todesursache ausgewiesen.

Tabelle 29: 30- und 90-Tage-Mortalität in den Gruppen I und II

30-Tages-Mortalität		90-Tages-Mortalität	
Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II
2/35	2/34	2/35	5/34

Die 30-Tage-Mortalität war für beide Gruppen vergleichbar. So starben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation in Gruppe I 2 von 35 Patienten, in Gruppe II 2 von 34 Patienten. Innerhalb der ersten 90 Tage war die Sterblichkeitsrate für Patienten der Gruppe II jedoch doppelt so hoch wie für die Patienten der Gruppe I (Gruppe I: 2/35 vs. Gruppe II: 5/34).

4.8.2 Vergleich der 1-, 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten

Zur Bestimmung der Überlebenszeiten wurde der Zeitraum zwischen radikaler Zystektomie und Todeszeitpunkt erfasst.

Tabelle 30: 1-, 2-Jahres-Überlebensraten in den Gruppen I und II

1-JÜR		2-JÜR	
Gruppe I ≤ 75	Gruppe II > 75	Gruppe I ≤ 75	Gruppe II > 75
27/35	20/34	21/35	18/34

Tabelle 31: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in den Gruppen

5-JÜR		10-JÜR	
Gruppe I ≤ 75	Gruppe II > 75	Gruppe I ≤ 75	Gruppe II > 75
12/35	7/34	3/35	0

Wie Tabelle 30 zeigt, lag die 1- und 2-JÜR in beiden Gruppen bei über 50%. Ein deutlicher Unterschied im Überleben fand sich erst, wie in Tabelle 31 dargestellt, nach 5 Jahren, wobei in Gruppe I noch 12 Patienten, in Gruppe II jedoch nur noch 7 Patienten am Leben waren. 10 Jahre nach der radikalen Zystektomie haben in Gruppe I nur 3 von 35 Patienten, in Gruppe II kein Patient überlebt.

4.8.3 Todesursachen

Tabelle 32: Todesursachen nach Zystektomie

Todesursache	Gruppen		n
	Gruppe I	Gruppe II	
Progress (tumorspezifisch)	9	12	21
Kardiovaskuläre Erkrankungen	6	3	9
Multiorganversagen, Sepsis	2	7	9
Pulmonale Erkrankungen	2	1	3
Terminale Niereninsuffizienz	1	2	3
Andere Tumorerkrankungen	2	0	1

Bei der Analyse der Todesursachen ließ sich feststellen, dass ein Tumorprogress, kardiovaskuläre Ereignisse und Multiorganversagen bzw. eine Sepsis die häufigsten Todesursachen waren. In der Tabelle 32 ist die Verteilung der Todesursachen in den beiden Gruppen ersichtlich, wobei ein Tumorprogress (Gruppe I: 9/35 vs. Gruppe II: 12/34), Multiorganversagen bzw. eine Sepsis (Gruppe I: 2/35 vs. Gruppe II: 7/34) häufiger als Todesursachen in Gruppe II zu verzeichnen war als in der Gruppe I.

5.0 Diskussion

Ziel der Untersuchungen ist der Vergleich der Operationsergebnisse der radikalen Zystektomie bei älteren Patienten im Alter von 70-75 mit Patienten über 75 Jahre, die an der Urologischen Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie (Direktor Univ. Prof. Dr. Paolo Fornara) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg von Januar 2000 bis August 2010 operiert wurden. Besondere Aufmerksamkeit gilt dabei den Komplikationsraten und der postoperativen Mortalität im Verlauf. Die Daten dienen dazu, den Stellenwert der radikalen Zystektomie in beiden Gruppen zu bestimmen, um mögliche relevante Unterschiede hinsichtlich der obengenannten Kriterien zu eruieren. Daraus resultiert die Fragestellung, ob die älteren Patienten über 75 Jahre ein höheres operatives Risiko für eine radikale Zystektomie und den postoperativen Verlauf haben als im Vergleich zu jüngeren Patienten unter 75 Jahre.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums zeigt sich, dass die Zahl der radikalen Zystektomien bei den älteren Patienten seit dem Jahre 2000 kontinuierlich zunahm. Bereits 1993 wiesen Leibovitch et al. nach, dass das kalendarische Alter allein die Ablehnung einer radikalen Zystektomie nicht rechtfertigt [128]. Stein et al. 2001 (1054 Patienten) und Donat et al. 2010 (1142 Patienten) kamen ausgehend von

ihren erhobenen Daten zu dem Ergebnis, dass ein hohes kalendarisches Alter aufgrund der zunehmenden Optimierung des Operationsverlaufs, der Operationstechnik und der Verbesserung des perioperativen Managements in den letzten Jahren, und des damit verbundenen Mortalitätsrückganges, keine Kontraindikation für eine radikale Zystektomie mehr sein darf [129, 130]. Die mit dem ansteigenden Alter einhergehende Komorbiditäten sind nach Megwalu et. al. ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben [131]. Einzelne Fallberichte über Patienten, die sich keiner der möglichen operativen Therapien unterziehen wollten, zeigen eine höhere karzinomspezifische Mortalität bereits innerhalb von 30 Monaten nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Tumorbiologie [132].

5.1 Alter, Geschlechtsverteilung und Body Maß Index

Zum Begriff ``Alter`` gibt es gegenwärtig weltweit keine eindeutige Definition. Nach Crews und Zavotka gilt ein Mensch dann als alt, wenn er über 65 Jahre alt ist. Hierbei unterscheiden sie 3 Gruppen: young old (65-75 Jahre), old old (75-84 Jahre) und oldest old (≥ 85 Jahre) [133]. Froehner et al. betonen, dass in den meisten Publikationen, die sich mit der radikalen Zystektomie im Alter befassen, die 70- bis 75-jährige Patienten als ``alt`` bezeichnet werden [134].

Das Durchschnittsalter des hier untersuchten Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie betrug in Gruppe I $71,9 \pm 1,4$ Jahre und in Gruppe II $79,8 \pm 4,4$ Jahre, was mit der Aussage von Frohner et al., Knapp et al. und Zebic et al. korreliert [134-136]. Bislang gab es keine Empfehlungen bezüglich der radikalen Zystektomie im fortgeschrittenen Alter, wie z.B. die 10-Jahre-Überlebenserwartung bei der radikalen Prostatektomie, um eine kurative Behandlung beim Prostatakarzinom im Frühstadium zu rechtfertigen. Bei multimorbiden Patienten wurde von Peyromaure et al. und Skinner et al. noch im Jahre 2004 eine Lebenserwartung von nur zwei Jahren beschrieben [137, 138]. Wichtig zur Erstellung von Therapieempfehlungen ist, dass eine definierte Altersgrenze auch bei multimorbiden Patienten in Anbetracht des Fehlens von alternativen Behandlungsmöglichkeiten nicht hilfreich ist, da ein unbehandeltes Harnblasenkarzinom in der Regel mit einem raschen Progress und einem damit verbundenen schweren Leiden des Patienten, bei fehlender lokaler Tumorkontrolle, einhergeht.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung war in der vorgestellten Untersuchung ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 2,5:1 festzustellen, wobei das Verhältnis in Gruppe I 3:1 und in Gruppe II 3,6:1 betrug. Diese Gegenüberstellung variiert in der internationalen Literatur von 2,5:1 bis 4,1:1 für alle Altersgruppen. Bezogen auf die Altersgruppen ergibt sich ein Verhältnis für die Patienten zwischen 70-75 Jahren von 3,7:1, ein Verhältnis von 4,1:1 zwischen 75-79 Jahren und 3,9:1 zwischen 80-84 jährigen Patienten [1, 126]. Das Geschlechterverhältnis der Patientinnen und Patienten der eigenen Untersuchungen ist somit mit den internationalen Daten vergleichbar. Führende Ursache der höheren Prävalenz von Männern beim Harnblasenkarzinom sind übereinstimmend eine längere berufliche Exposition mit industriellen Noxen (z.B. Anilinfarben, Benzidine, chlorierte Kohlenwasserstoffe und Aldehyde) sowie der Nikotinabusus [139-141].

Die Rolle des Body Mass Index (BMI) zur Risikoabschätzung für große urologische Eingriffe (z.B. Zystektomie) wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Lee CT et. al. hielten einen erhöhten BMI für einen relevanten perioperativen Risikofaktor, der die Durchführung einer radikalen Zystektomie deutlich erschwert, einhergehend mit einem höheren perioperativen Blutverlust, einer längeren Operationsdauer, einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate und einer meist weniger komfortablen inkontinenten Urinableitung [142]. Mauer et al. fanden jedoch in ihren Untersuchungen keine signifikant erhöhte intra- und postoperative Morbidität bei übergewichtigen und adipösen Patienten. Das Gesamtüberleben adipöser im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten war in ihrer Untersuchung nicht wesentlich geringer. Beide Arbeitsgruppen schlussfolgern, dass ein erhöhter BMI kein Ausschlusskriterium für eine radikale Zystektomie bei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom ist [142, 143]. In beiden Studien wurden die Zystektomiepatienten jedoch ohne besondere Berücksichtigung der Risikokonstellation älterer Patienten untersucht. Im eigenen Patientenkollektiv lag der BMI in beiden Gruppen durchschnittlich bei 27, was zeigt, dass eine radikale Zystektomie auch bei übergewichtigen älteren Menschen mit guten Ergebnissen einhergeht. Dennoch gilt ein erhöhter BMI als Risikofaktor unabhängig vom Patientenalter.

5.2. Präoperative Komorbiditäten (Charlson-Index und ASA-Status)

Zur Erfassung der präoperativen Morbidität wurde der CCI und ASA-Status genutzt [118, 127]. Präoperativ fand sich ein breites Spektrum von Nebenerkrankungen in beiden Gruppen. Bei den meisten Patienten aus Gruppe I und II dominierte der CCI von ≥ 2 , wobei der Anteil der Patienten mit einem höheren CCI (2 und 3) in

Gruppe II vermehrt anzutreffen war. Die Patienten aus Gruppe II waren hinsichtlich ihrer Komorbiditäten bzgl. kardiopulmonaler, cerebrovaskulärer und nephrologischer Erkrankungen erwartungsgemäß wesentlich mehr vorbelastet. Anhand des CCI konnten Miller et al. einen Zusammenhang zwischen einer erhöhte Morbidität bzw. hohem CCI und einem reduzierten Gesamt- und tumorspezifischen Überleben in einer Serie von radikalen Zystektomien mit 106 Patienten nachweisen [144], was sich auch in der eigenen Untersuchungen bestätigt.

In einer Studie von Koppi et al. mit einer wesentlich höheren Zahl (1121) von radikalen Zystektomien erfolgte diese bei über einem Drittel der Patienten mit einem CCI von 4-5 [145]. Bei Patienten mit einem CCI von 6 (5%) und mit einem CCI von ≥ 7 (3%) erfolgte ebenso eine radikale Zystektomie. Bezüglich der Prognose zeigte sich eine direkte Korrelation zwischen der Höhe des CCI und der Prävalenz des extravesikalen Tumorwachstums. In dieser Serie wurden die Patienten mit einem höheren CCI seltener lymphadenektomiert und postoperativ chemotherapiert. Im Vergleich zu der Studie von Miller et al. [144] war zwar nur die Reduktion des Gesamtüberlebens, nicht aber die des tumorspezifischen Überlebens, mit einem ansteigenden CCI assoziiert [145].

Bezüglich der Auswertung des ASA-Status der vorgestellten eigenen Untersuchungen fiel eine gleichmäßige Verteilung von ASA II und ASA III in beiden Gruppen auf. Die ASA-Klassifikation beinhaltet ein etabliertes Skalierungssystem für die chirurgischen Fächer, um anhand der erfassten Komorbiditäten eine Prognoseabschätzung bezüglich der perioperativen Morbidität und Mortalität zu erarbeiten [146]. Je höher der ASA-Status, desto höher ist auch das Risiko postoperativer Komplikationen, verbunden mit einem längeren stationären Aufenthalt [147-150]. Ein Vergleich der Komorbiditäten ist schwierig, da in den verschiedenen Studien zur Erfassung der Komorbidität unterschiedliche Messinstrumente bzw. Scores genutzt wurden, die nicht unmittelbar vergleichbar sind, wie ist es auch von Elting et al. mitgeteilt wurde [151].

Die Arbeitsgruppen um Deliveliotis und Chang konnten zeigen, dass die radikale Zystektomie auch bei Hoch-Risiko-Patienten mit ASA III und ASA IV bei einer minimalen perioperativer Mortalität (0-2%) durchgeführt werden kann [93, 152]. Gschwend et al. wiesen durchaus begründet darauf hin, dass die radikale Zystektomie bei älteren multimorbiden Patienten aufgrund des modernen perioperativen Managements, der intensivmedizinischen Möglichkeiten und der Verbesserung der chirurgischen Techniken ein Teil der klassischen

Behandlungsmöglichkeiten des Urothelkarzinoms mit guten Erfolgen und niedriger Morbidität ist. Dennoch sollte die Indikation zur radikalen Zystektomie bei Menschen mit einem Alter über 75 Jahren in Abhängigkeit von präoperativem Risiko-Score mittels ASA-Status und mit einer Lebenserwartung von mindestens zwei Jahren individuell kritisch gestellt werden [56].

5.3 Indikation zur Zystektomie

Die Indikation zur radikalen Zystektomie verfolgt auch bei älteren Menschen in Abhängigkeit vom onkologischen Ausgangsbefund vorwiegend eine kurative ggf. auch eine palliative Zielsetzung. Gschwend et al. favorisierten eine komplette Tumorentfernung als primäres Ziel bei kurativer Zielsetzung. Bei palliativer Zielsetzung standen die Beseitigung oder Vermeidung von Obstruktionen, die lokale Tumorkontrolle und die Reduktion der Schmerzsymptomatik im Vordergrund [56]. In diesem Zusammenhang empfahlen sie eine palliative Zielsetzung anzustreben, überwiegend bei Patienten mit therapierefraktären Schmerzen und Dysurie, nicht beherrschbarer Makrohämaturie und zunehmender Niereninsuffizienz mit konsekutiver Verschlechterung des Allgemeinzustandes, z.B. im Falle eines fortgeschrittenen Tumorstadiums mit bereits stattgehabter Lymphknoten- und (N1) und Organmetastasierung (M1). Die Reduktion der Tumormasse zur besseren lokale Tumorkontrolle zwecks Optimierung der Lebensqualität steht im Vordergrund und ist entscheidend bei der Realisierung eines palliativen Konzeptes im Individualfall.

Ausgehend von dem präoperativen Tumorstadium (pT2 nach TUR-B), wurden die meisten Patienten unter kurativer Zielsetzung operiert (Gruppe I: 27/35 und Gruppe II 26/34). Bei 4 Patienten in Gruppe I und bei 3 Patienten in Gruppe II bestand bereits vor Zystektomie trotz des TUR-B-Befundes (pT2) klinisch und bildmorphologisch der Verdacht auf eine Organüberschreitung bzw. Metastasierung, weshalb bei diesen Patienten initial ein palliatives Konzept angestrebt wurde.

Nagele et al. beschrieben die Möglichkeit einer primären radikalen Zystektomie bei palliativer Zielsetzung (T4-Karzinomen) mit nur befriedigenden Ergebnissen, auch bei älteren Patienten [153]. Dennoch erwies sich die Durchführung einer radikalen Zystektomie in fortgeschrittenem Tumorstadien (T4) als durchführbar.

Bei persistierenden hämoglobinwirksamen, transfusionsbedürftigen Harnblasenblutungen und frustraner transurethraler Blutstillung wurde im eigenen Patientenkollektiv in Einzelfällen die Indikation zur ``Notzystektomie`` als ultima ratio gestellt. In Gruppe II

war die notfallmäßige radikale Zystektomie dabei häufiger erforderlich (Gruppe I: 2 vs. Gruppe II: 5). Es ist anzunehmen, dass diese Fälle bei immer früher erkannten Urothelkarzinomen zukünftig die Ausnahme werden sollten.

In der internationalen Literatur ist mehrfach belegt, dass auch im hohen Alter nicht nur kurative, sondern auch palliative radikale Zystektomien durchgeführt wurden [56, 153].

5.4 Harnableitung

Die Indikation zur Art der Harnableitung richtet sich entsprechend den Mitteilungen von Thüroff et al. in erster Linie nach medizinischen Kriterien wie z.B. Grunderkrankung, Alter, Komorbidität und BMI, sowie auch nach persönlichen Kriterien wie z.B. Motivation, manuelle Fertigkeit zum intermittierenden Selbstkatheterismus und persönlicher Präferenz des Patienten [154].

Der orthotope kontinente Harnblasenersatz mittels einer Ileumneoblase stellt gegenwärtig den Goldstandard dar [155]. Jedoch sind im hohen Alter diesen Forderungen Grenzen gesetzt, so dass, wie auch unsere eigenen Daten belegen, die inkontinente Harnableitung einen höheren Stellenwert hat. Die Daten von Gschwend et al. und Froehner et al. bestätigten diesen Trend. Beide Arbeitsgruppen beschrieben, dass bei älteren Patienten nur zwischen 22,2 % und 30% Ileumneoblasen angelegt wurden [56, 79].

Maßgebend für die Entscheidung zur Art der Harnableitung sind nicht nur der prä- und intraoperative pathomorphologische und onkologische Status, sondern auch die mentalen Fähigkeiten des Patienten, sich mit der Art der mit der Harnableitung verbundenen Problematik (z.B. intermittierender Selbstkatheterismus) vertraut zu machen, was auch die manuelle Geschicklichkeit des Patienten im Individualfall einbezieht.

Sogni et al. berichteten 2008 über eine vergleichbare Komplikationsrate bei älteren Patienten, unabhängig davon ob ein Ileumconduit oder einer orthotope Neoblase angelegt wurde [157]. Clark et al. konnten gleichfalls keinen Unterschied bezüglich der Komplikationsrate zwischen den unterschiedlichen Harnableitungsformen bei älteren Patienten feststellen [158]. Darüber hinaus war auch die perioperative Mortalität nach Anlage einer Ileumneoblase im Vergleich zum Ileumconduit nicht erhöht.

Im eigenen Patientenkollektiv erfolgte bei fast der Hälfte eine kontinente Harnableitung, wobei sie jedoch in Gruppe I wesentlich häufiger durchgeführt wurde (Gruppe I: 22/35 vs. Gruppe II: 6/34). Insgesamt erfolgte bei 28 von 69 Patienten eine kontinente orthotope Harnableitung. Festzustellen ist, dass in Gruppe II wesentlich häufiger eine inkontinente Harnableitung (Ileumconduit) durchgeführt wurde.

Da in den letzten Jahren zunehmend ältere multimorbide Patienten radikal zystektomiert werden, wird die bislang zurückhaltende Einstellung wegen hoher Stenosierungsgefahr gegenüber der Ureterhautfistel bei Risikopatienten kritisch betrachtet [158]. Yoshimura et al. gaben in einer Studie mit 61 Patienten im Vergleich zu anfänglich hohen Stenoserraten von 40% eine Stenoserrate von 11% an [57]. Über gleichfalls gute Ergebnisse mit einer Stenoserrate von nur 4,5% berichteten Rodriguez et al. [159], weil er ein Jahr eine Ureterableitung mittels Ureterschienen verwandt hat. Bereits 1980 hielten Zingg et al. die Ureterokutaneostomien aufgrund ihrer schnellen Durchführbarkeit und relativ niedriger Komplikationsrate auch bei Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung für eine gute Option innerhalb des palliativen Konzepts [160]. Im eigenen Patientenkollektiv erfolgte bei 11 von 69 Patienten eine Ureterokutaneostomie (Gruppe I:3 vs. Gruppe II:8).

De Nunzio et al. berichteten bei über 30 radikalen Zystektomien mit Ureterokutaneostomie bei über 80-jährigen-Patienten nicht nur über eine geringe perioperative Morbidität (13%) und Mortalität, sondern auch über eine erwartungsgemäß kurze Operationszeit (median 100 Min) und Krankenhausaufenthaltsdauer (median 8 Tage) [161].

High-Risk-Patienten in hohem Alter (>75 Jahre) mit einem hohen Charlson-Index, bei ASA III bzw. ASA IV-Status sind nur selten für eine kontinente Urinableitung geeignet, da eine inkontinente Harnableitung, z.B. im Sinne einer beidseitigen Ureterokutaneostomie, eine risikoärmere Alternative mit guten postoperativen Ergebnissen bieten kann.

5.5 Perioperativer Erythrozytenkonzentratverbrauch

Die in der internationalen Literatur angegebenen Transfusionsraten sind sehr unterschiedlich und variieren zwischen 42% und 82,4%. Novotny et al. berichteten über eine Transfusionsrate von 82,4% bei jüngeren Patienten (durchschnittliches

Alter 66,3 Jahre), die von 1993 bis 2005 radikal zystektomiert wurden und 63% bei älteren Patienten (über 75 Jahre), die zwischen 1993 bis 2010 radikal zystektomiert wurden [162, 163]. Die Arbeitsgruppe um M. Soulié et al. ergab eine Transfusionsrate von 42% bei 73 Patienten (durchschnittliches Alter 79 Jahre) [164]. Im eigene Patientenkollektiv wurden 44 Patienten (63,7%) transfundiert (Gruppe I: 21/35 vs. Gruppe II: 23/34). Hinsichtlich des intraoperativen Blutverlustes liegen die Daten in der Literatur zwischen 560-3000 ml [164, 165]. In der eigenen Untersuchung fand sich ein Blutverlust von durchschnittlich 1163 ml für Patienten der Gruppe I und 970 ml für Patienten der Gruppe II. Die mittlere Transfusionsrate wird in der internationalen Literatur zwischen 1,3 bis 3,2 Erythrozytenkonzentraten angegeben [164-167]. In der eigenen Untersuchung betrug die Transfusionsrate $2,0 \pm 2,6$ (median 2,0) Erythrozytenkonzentrate in Gruppe I und $2,8 \pm 3,2$ (median 2,0) in Gruppe II. Bei über 75-jährigen Patienten wurde von Tilki D et al. über einen höheren Transfusionsbedarf, durchschnittlich von drei bis vier Transfusionseinheiten, berichtet [168], was der Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentraten bei den älteren Patienten der eigenen Untersuchungen entspricht. Einen hohen Transfusionsbedarf wiesen in Einzelfällen vor allem die Patienten auf, bei denen eine Notzystektomie (Gruppe I: 2 vs. Gruppe II: 5) unumgänglich war.

Die Blutungsanämie im Rahmen einer radikalen Zystektomie ist eine häufige Komplikation, die auch in Einzelfällen mit einem hohen Transfusionsbedarf einhergeht. Insofern sind der zu erwartende Blutverlust und der Transfusionsbedarf von großer Bedeutung [169].

5.6 Stationäre Aufenthaltsdauer

Die stationäre Aufenthaltsdauer ist ein wesentliches Kriterium zur Beurteilung des postoperativen Verlaufes. Bezüglich der medianen Aufenthaltsdauer berichteten Soulié M et al. bei Patienten zwischen 75-89 Jahren 34 Tage [164, 165]. Farnham SB und Cookson MS berichten für Patienten zwischen 75-87 Jahre eine mediane Aufenthaltsdauer zwischen 7 und 20 Tagen [170]. Die mediane Aufenthaltsdauer in der Arbeitsgruppe um Tilki betrug 23 Tage, unabhängig vom Alter der Patienten [168]. Vor allem die postoperativen Komplikationen beeinflussen die Länge der stationären Behandlung, wie Wood et al, Figueroa et al. und Gamé et al. berichteten [171-173]. So fanden Novotny et al. in ihrer Studie über die stationäre Aufenthaltsdauer bei über 75 jährigen Patienten $23,1 \pm 11,7$ Tage (median 17) „mit“ Komplikationen und $16,8 \pm 3,2$ Tage (median 15) „ohne“ Komplikationen [163], was mit unseren eigenen Ergebnissen übereinstimmt. Wie in Tabelle 23 auf Seite 34

ausgewiesen, betrug der stationäre Aufenthalt der Patienten in Gruppe I „ohne“ Komplikationen median 18 Tage, „mit“ Komplikationen 31 Tage, während die Hospitalisierung der Patienten in Gruppe II insgesamt höher war: „ohne“ Komplikationen 23 Tage, „mit“ Komplikationen 36 Tagen.

In einer früheren Studie betonten Novotny et al. den großen Unterschied in den durchschnittlichen Krankenhausaufenthalten für chirurgische Eingriffe zwischen europäischen und amerikanischen Kliniken, die zum Teil mit kulturellen und sozialen Faktoren zusammenhängen, zum Teil auch von finanziellen Aspekten des jeweiligen Gesundheits- und Pflegesystems diktiert werden [162]. So zitierten sie die amerikanischen Studien von Chang et al., Figueroa et al. und Stroumbakis et al. mit einer kürzeren stationären Aufenthaltsdauer [162, 166, 169, 172]. Die Analyse von May et al. zeigte eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von circa 22 Tagen in der Bundesrepublik Deutschland, wobei die älteren Patienten über 75 Jahre signifikant länger stationär verblieben [174].

Die eigenen Daten und die Daten der internationalen Studien belegen, dass die stationäre Aufenthaltsdauer von vielen Faktoren abhängig ist, vor allem vom postoperativen Verlauf „mit“ oder „ohne“ Komplikationen, von der klinikspezifischen Patientenführung sowie gesundheitspolitischen Aspekten, jedoch weniger vom Alter der Patienten.

5.7 Frühkomplikationen und Revisionen

Die Analyse der Frühkomplikationen (innerhalb von 90 Tagen) in beiden Gruppen zeigte, dass fast die Hälfte aller Patienten eine oder mehrere Frühkomplikationen hatten (Gruppe I: 16/35 vs. Gruppe II: 17/34). In der internationalen Literatur wurde eine signifikante Schwankung der Frühkomplikationsraten zwischen 29,7 % (Gupta et al.: bei 41 Patienten über 70 Jahre) und 64% (Gamé et al: bei 25 Patienten über 75 Jahre) angegeben [173, 175]. Im Durchschnitt lag die Komplikationsrate zwischen 30 und 40%. Novotny et al. gaben in einer in diesem Jahr publizierten Studie eine Komplikationsrate von 33% an; May et al. in ihrer Studie von 2007 38,6%. Beide Studien untersuchten die Komplikationsrate bei Patienten >75 Jahre [163, 174].

Clark et al., wie auch Shabsigh et al., bestätigten mit größeren Patientenzahlen diese Aussage [157, 176]. Shabsigh et al. verwiesen darauf, dass bei Einhaltung strenger Richtlinien zur Erfassung der postoperativen Komplikationen, eine höhere perioperative Morbidität nach radikaler Zystektomie zu erwarten ist, als es bislang publiziert wurde.

In den Publikationen von Bartsch et al. und Roghmann et al. wurde zunehmend über Anwendung der Clavien-Dindo-Klassifikation im Fachgebiet Urologie für die Dokumentation chirurgischer Komplikationen berichtet [119, 177, 178]. Hier wird eine Betonung besonders auf klinisch relevante bzw. schwerwiegende Major-Komplikationen (CDC 3-5) gesetzt, die in den eigenen Untersuchungen in der älteren Patientengruppe häufiger festzustellen waren (Gruppe I:8/16 vs. Gruppe II:11/17). Eine aussagekräftige Analyse der Major-Komplikationen ist in der internationalen Literatur aufgrund der heterogenen Studienprotokolle erschwert. Roghmann et al. berichteten anhand von 260 radikalen Zystektomien über eine höhere Rate der Major-Frühkomplikationen (ebenfalls 90 Tage nach der Operation) bei Patienten <75 Jahre (20,4%) gegenüber Patienten >75 Jahre (16,2%) [177]. Bei Vergleich der Zystektomieergebnisse bei <70-jährigen (465 Patienten) und >70-jährigen Patienten (365 Patienten) stellten Novotny et al. eine höhere Rate der Major-Frühkomplikationen (innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation) bei den älteren Patienten fest: 19,4 % vs. 11,8% [179]. De Vries et al. verglichen die Major-Frühkomplikationsrate (innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation) bei 2 Gruppen von Patienten unabhängig vom Alter (85 Patienten), die postoperativ unterschiedlich ernährt wurden (PEG vs. komplette parenterale Ernährung), wobei die Major-Komplikationen in circa 25 % der Fälle beschrieben wurden, allerdings zugunsten der PEG-Ernährung [180]. In einer 2013 von Madersbacher bei der 39. Gemeinsamen Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie und der Bayerischen Urologenvereinigung vorgestellten retrospektiven, noch nicht publizierten Multicenter-Studie konnte belegt werden, dass bei >75-jährigen Patienten (256 Patienten) innerhalb der ersten 90 Tage nach der Operation nach Ureterokutaneostomie seltener Clavien 3-5 Frühkomplikationen auftraten als bei Patienten mit einer Darmableitung. Jedoch war die 90-Tage-Mortalität signifikant höher.

Ein Teil der bereits erwähnten Heterogenität der Studien besteht darin, dass bisher Publikationen mit standardisierten Kriterien z.B. bezüglich der Definition von Komplikationen und der Länge des Follow-up nach der Operation fehlen. Zebic et al. wie auch die Arbeitsgruppe um Figueroa werteten die Komplikationen innerhalb der ersten drei Monaten nach der Operation [136, 172], Rosarion et al. [167] innerhalb der ersten zwei Monate nach der Operation und Gamé et al. innerhalb nur des stationären Aufenthaltes [173] als Frühmortalität.

Hautmann et al. und Leissner et al. empfahlen, die Frühkomplikationen in Abhängigkeit von Revisionsbedürftigkeit „mit“ und „ohne“ Revisionen zu unterscheiden [181, 182]. Malavaud et al. differenzierte die Komplikationen in schwerwiegende und nicht schwerwiegende Komplikationen [147], de Vries et al. in Major und Minor [180.], Novotny et al. in internistische und chirurgische Komplikationen [179].

Wie von Gamé et al., Yamanaka et al. und Mediola et al. mitgeteilt wurde, waren die Pyelonephritis und der paralytischer Ileus die häufigsten internistischen Komplikationen, was sich auch in unserer eigenen Untersuchungen zeigte. Ihre Häufigkeit war nicht nur innerhalb beider Gruppen, sondern auch mit den Daten aus dem internationalen Schrifttum vergleichbar [173, 183, 184].

Alle in den eigenen Untersuchungen aufgetretenen Ileusfälle wurden unabhängig von der Art der Harnableitung erfasst (Gruppe I:5/35 vs. Gruppe II:7/34). In allen Fällen handelte es sich um einen paralytischen Ileus, welcher jeweils konservativ beherrscht werden konnte. Die in der Literatur angegebenen Ileusraten bei älteren Patienten variierten unabhängig von der Urinableitung zwischen 2% und 32% [134, 173]. Die eigenen Ergebnisse wurden durch die Literaturdaten bestätigt.

Die kardiovaskulären Komplikationen wurden in der Literatur zwischen 5,7% bis 37,8 %, die pulmonalen Komplikationen zwischen 2% und 20% angegeben [93, 157, 173, 184]. Auch hier stellte sich das Definitionsproblem, da z.B. die Arrhythmie, die arterielle Hypertonie und der Myokardinfarkt studienabhängig unterschiedlich erfasst wurden.

Donat et al. belegten, dass ältere Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für frühe kardiale Komplikationen hatten [130]. Die eigenen Ergebnisse entsprachen diesen Mitteilungen, dass die kardiopulmonalen Komplikationen vornehmlich in der Gruppe II auftraten. Miller et al. bestätigten auch, dass präoperative kardiopulmonale Komorbiditäten zwangsläufig die Komplikationsraten postoperativ beeinflussten [144].

Das postoperative Durchgangssyndrom ist eine Komplikation, die mit steigendem Alter häufiger anzutreffen ist. Die eigenen Untersuchungen (Gruppe I: 1/35 vs. Gruppe II 3/34), wie auch die Studien von Gamé et al. mit 20% [173], Gupta et al. mit 12% [175] und Saika et al. mit 8% [185], belegten dies übereinstimmend. Donat et al. verwiesen darauf, dass ältere Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Durchgangssyndrom in der frühen postoperativen Phase ausweisen [130].

So lässt sich bezüglich der Frühkomplikationen feststellen, dass postoperativ bei den älteren Patienten vorwiegend internistische Komplikationen (kardiovaskulär, pulmonal) sowie das Durchgangssyndrom auftraten.

Die Anzahl der Wundinfektionen, die den chirurgischen Komplikationen zugeordnet wurden, war unabhängig vom Alter (Gruppe I:4/35 vs. Gruppe II:4/34) gleich und korrelierte mit den Zahlen aus der Literatur. So berichteten Chang et al. über 2% [152], Lance et al. sowie Novotny et al. über jeweils 9% [186, 163], Knap et al. über 7% [165] und Yamanaka et al. sogar über 19% [183] Wundinfektionen. Eine relevante Altersabhängigkeit konnte dabei nicht festgestellt werden [183].

Eine obstruktive Nephropathie wurde in der internationalen Literatur mit 1,9%-14% angegeben [187-189]. Laut Gamé et al. war es relevant, ob die Ureterschienen postoperativ im Intervall entfernt wurden oder zur definitiven Dauerableitung dienten. Die Patienten, die mit Ureterschienen bei einer Ureterokutaneostomie oder einem Ileumconduit ständig als terminale Lösung abgeleitet wurden, entwickelten entsprechend seltener eine obstruktive Nephropathie bzw. Harntransportstörungen [173]. Die obstruktive Nephropathie, die nur durch eine sonographisch nachgewiesene Harnstauungsnieren ohne Symptome und deutlichen Kreatininanstieg erkannt wurde, bestand in unserer eigenen Untersuchung innerhalb der ersten 3 Monate nur jeweils bei einem Patienten aus beiden Gruppen und war durch eine ureteroileale Anastomosenenge bedingt.

Novotny et al. fassten die bisherigen Studienergebnisse, die die Risikofaktoren für die postoperative Morbidität eruierten, zusammen [163]. Boström et al. konnten eine Korrelation zwischen ASA-Status ≥ 3 , Alter, präexistenten Komorbiditäten und postoperativen Major-Komplikationen feststellen. ASA-Status, Carcinomata in situ, T-Stadium und Alter zählen nach Hautmann et al. zu den prädesponierenden Faktoren für die Frühkomplikationen [181]. Die Arbeitsgruppe um Hollenbeck definiert das Alter, eine pulmonale Problematik in der Anamnese, die chronische Einnahme von Kortikosteroiden und einen ASA-Status ≥ 3 als unabhängige Risikofaktoren für die postoperative Morbidität [148], während March et al. nur das Alter und kardiale Erkrankungen als unabhängige Risikofaktoren betrachten [190]. Die prospektive Analyse von Wolters et al., die den Einfluss von ASA-Status auf postoperative Ergebnisse analysierte, kamen ebenfalls zum Ergebnis, dass ein ASA-Status ≥ 3 ein signifikanter prognostischer Parameter ist [191]. Roghmann et al. fanden ihrerseits keinen Zusammenhang zwischen dem Alter ≥ 75 Jahre,

ASA und postoperativer Morbidität, dagegen soll ein erhöhter Charlson-Index die postoperative Morbidität beeinflussen [177].

Anhand der aufgeführten Datenanalyse lässt sich feststellen, dass sich die Raten und das Spektrum der Frühkomplikationen der eigenen Untersuchungen von den internationalen Berichten nicht wesentlich unterscheiden. Das Alter stellte bei der Analyse der unterschiedlichen Altersgruppen ($>und<80$, $>und<75$, $>und<70$) primär keinen entscheidenden prognostischen Parameter hinsichtlich der postoperativen Morbidität dar. Solange kein einheitliches System zur Erfassung der postoperativen Komplikationen besteht und verschiedene Klassifikationen zur Anwendung herangezogen werden, bleibt der Vergleich der internationalen Daten problematisch.

Die revisionsbedürftigen Komplikationen waren durch eine Fasziendehiszenz (Gruppe I: 2/35 vs. Gruppe II:2/34), Fistelbildungen (Gruppe I:1/35) und Nachblutung (Gruppe I: 1/35 vs. Gruppe II:3/34) bedingt. Saika et al. berichteten über eine hohe Revisionsrate von 33% [129], während May et al., Yamanaka et al., Knapp et al und Saika et al. Revisionsraten von ca. 4% mitteilten [132, 135, 183, 185]. Die frühe operative Interventionsbedürftigkeit war im eigenen Patientenkollektiv vorwiegend aufgrund akuter Blutungen und Fasziendehiszenzen erforderlich.

5.8 Spätkomplikationen und Revisionen

Die Spätkomplikationen (nach 90 Tagen) wiesen ein breites Spektrum auf. Chirurgische Komplikationen, z.B. ureteroileale Strikturen mit Harnstauung und konsekutiver Niereninsuffizienz, parastomale Hernien und Narbenhernien sowie Fistelbildungen standen im Vordergrund. Die Daten der internationalen Literatur sind bezüglich der Spätkomplikationsraten sehr unterschiedlich und variieren zwischen 6% und 52% [132, 152, 164, 166, 172, 175, 185, 186]. Deliveliotis et al. differenzierten die Spätkomplikationen ebenfalls nach internistischen und chirurgischen Gesichtspunkten (35%), allerdings ohne Angabe von Altersunterschieden [93]. Clark et al. stellten einen Unterschied bezüglich der Spätkomplikationen zugunsten der Patienten über 80 Jahre (14%) im Vergleich zu Patienten zwischen 70-79 (22%) fest, was letztendlich auf die unterschiedlichen Formen der Harnableitung in diesen Gruppen und die Operationsdauer [157] zurückzuführen war.

Die Rate der Spätkomplikationen in unserer eigenen Untersuchung, unabhängig von der Unterscheidung in internistische oder chirurgische Spätkomplikationen lag im Bereich der Angaben der internationalen Literatur (23 von 62). Es war eine Dominanz

der chirurgischen Komplikationen und deren Folgen, z.B. der Niereninsuffizienz, in beiden Gruppen auffällig. Da die internistischen Komplikationen meist chirurgisch bedingt waren (z.B. Strikturen) sollte bei der Analyse der Spät komplikationen die Art der Harnableitung berücksichtigt werden. So berichteten Saika et al. über eine höhere Rate von Spät komplikationen von bis zu 42 % bei Patienten mit einer orthotopen Neoblase im Vergleich zu Ileumconduit oder UCN. In den Publikationen von Hautmann et al. und Gschwend et al. zeigte sich eine deutlich niedrigere Komplikationsrate nach der Entlassung, was letztlich auf verbesserte chirurgische Techniken und ein optimiertes postoperatives Management zurückzuführen war [76, 95, 192].

Bei der Auswertung der Spät komplikationen ist es wichtig, zwischen Komplikationen, die zur stationären Aufnahme bzw. operativen Behandlung führten und denen, die konservativ ambulant behandelt wurden, zu unterscheiden. In unserer eigenen Untersuchung wurden ausschließlich die Spät komplikationen erfasst, die stationär behandelt werden mussten und eine chirurgische Ursache hatten. Darüber hinaus ist die Spät komplikationsrate hinsichtlich der operativen Revisionsbedürftigkeit zu werten. Msezane et al. teilten in ihrer Studie mit, dass die offene Revision der ureteroilealen Stenosen bei älteren Patienten seltener durchgeführt als diagnostiziert wurde. Die klinische Symptomatik, potenziell lebensbedrohliche Zustände mit z.B. drohendem Nierenfunktionsverlust waren maßgebend für die Indikationsstellung [193]. Die ureteroilealen Stenosen in der eigenen Untersuchung, die klinisch symptomatisch relevant waren, wurden in der älteren Gruppe minimal invasiv mit einer perkutanen Nephrostomie versorgt, während bei den jüngeren Patienten eine offene Anastomosenrevision erfolgte. So Tal et al. forderten in ihrer Studie, die Indikation zu einem Revisionseingriff bei älteren multimorbiden Patienten strenger, abhängig vom aktuellen Allgemeinzustand, zu stellen [194].

5.9 Mortalität und Todesursache

Eine detaillierte Mortalitätsauswertung auf der Basis ausgewerteter Studien bei älteren Patienten führten 2009 Froehner et al durch [134]. Die frühe Mortalitätsrate variierte zwischen 0 und 11% [134]. Dabei wurde sie differenziert nach 30, 60 und 90 Tagen ausgewertet [135, 151, 157, 164, 173, 174, 177, 184, 195-197].

Froehner et al. fand eine Korrelation zwischen Anzahl der Patienten in den Studien und der Mortalitätsrate [134]. In der Arbeit von March Villalba et al. (57 Patienten >70 Jahre) wurde eine postoperative Mortalität von 8,8% angegeben [190]; in der Publikation von Knap et al. (55 Patienten ≥70 Jahre) von 7,2% [135]. In den

größeren Patientenkollektiven von Elting et al. (842 Patienten ≥ 65 Jahre), Clark et al. (364 Patienten ≥ 70 Jahre) und Madersbacher (845 Patienten im Alter von 70-89 Jahre) wurde über eine niedrigere Mortalität von 0,7%-3,1, 0-4% und 0,5-5,2% berichtet [151, 157, 195]. Elting et al. betonten den Unterschied der Mortalität in den Zentren mit höheren und niedrigen Operationszahlen [151], Zebic et al. fanden eine Differenz nach kurativer und palliativer Zystektomie (30-T-Mortalität: 4% vs. 29%) [136] und Deliveliotis et al. zwischen Patienten mit einem Ileumconduit- und einer Ureterokutaneostomie (30-T-Mortalität: 4% vs. 0%) [93].

Die 30 Tage-Mortalität variierte von 0% [152, 157, 186] bis 9,5% [184], wobei bei einigen Autoren die 30 Tage-Mortalität bei über 80-jährigen Patienten besser als bei den unter 80 jährigen Patienten lag [157, 177].

Eine große Studie mit 845 Patienten [195], welche die 60-Tage-Mortalität auswertete, ergab eine höhere Mortalität bei >75 und >80 jährigen Patienten im Vergleich zu <75 (0,5 vs. 1,5 vs. 5,2).

In der Datenanalyse von Libermann et al. wurden bei 12722 Patienten eine Korrelation zwischen Alter und Mortalität gefunden [196]. Die 90-Tage-Mortalität lag für alle Altersgruppen bei 4%, wobei sie in der Gruppe <70 Jahren bei 2%, im Alter 70-79 Jahren bei 5,4% und >80 Jahren bei 9,2% lag [196]. Dies bestätigte auch die Studie von May et al. (2556 Patienten), in der die 90-Tage-Mortalität bei den älteren Patienten: ≥ 75 vs. <75 und ≥ 80 vs. <80 höher war (6,2% vs. 3,7% und 7,9% vs. 3,9%) [197]. In unserer eigenen Untersuchung lag die 90-Tage-Mortalität in Gruppe II signifikant höher als in Gruppe I (Gruppe I: 2/35 [5,7%] vs. Gruppe II: 5/34 [14%]). Roghmann et al. fanden keinen Unterschied hinsichtlich der 90-Tage-Mortalität in den Gruppen >75 Jahre vs. ≤ 75 Jahre (jeweils 5,4%). In der Gruppe der >80 Jährigen verstarb in dieser Studie kein Patient [177], wobei es sich allerdings um eine Auswertung von nur 24 Patienten handelte. In unserer eigenen Untersuchung mit einer vergleichbar kleinen Patientenzahl entsprach die 30- sowie 90-Tage-Mortalität den international publizierten Daten, mit einem erwarteten Trend zur höheren Mortalität bei den älteren Patienten.

Die Datenlage in der Literatur hinsichtlich des Langzeitüberlebens ist ebenfalls nicht einheitlich, da in den verschiedenen Studien unterschiedliche Auswertungszeitpunkte (2-, 3-, 5-, 8- oder 10-JÜR) angegeben wurden [157, 174, 192, 195, 196, 197]. Hier war bei den älteren Patienten ein deutlicher Trend zugunsten der Überlebensraten unabhängig vom Follow up zu verfolgen. In der Studie von Libermann et al. betrug die

2-JÜR bei ≥ 70 Jährigen 60% und bei >80 Jährigen 45%. Die 3-JÜR variierten in den großen Serien für Patienten zwischen 70-79 Jahren zwischen 52 % und 64% [157, 192] und für > 80 -jährige Patienten zwischen 28% und 50% [192, 195].

Die Ergebnisse der 5-JÜR lagen im Durchschnitt um 43% bei den ≥ 70 -jährigen Patienten [135, 175, 185], mit Schwankungen zwischen 8% [136] und 50% [174] bei den ≥ 75 -jährigen Patienten und zwischen 26% [198] und 46% [195] bei ≥ 80 -jährigen Patienten, was mit den eigenen Ergebnissen vergleichbar ist. Die größeren Zystektomie-Serien wiesen unabhängig vom Alter eine bessere 5-JÜR zwischen 45-60% aus [199, 200]. Die über 30% 5-JÜR bei über 80-jährigen Patienten zeigt, dass Patienten in gutem biologischen Allgemeinzustand, die 5 Jahre überleben könnten, präoperativ exakt zu identifizieren waren, um so hochbetagten älteren Patienten einen großen operativen Eingriff zu ersparen [198]. Die eigenen Ergebnisse entsprachen offensichtlich der Gesamtentwicklung der postoperativen Mortalität nach radikaler Zystektomie im höheren Alter. Die Langzeitüberlebensraten wurden in 2 Studien ausgewiesen. May et al verglichen eine 8-JÜR bei ≥ 75 und <75 - jährigen Patienten (22% vs. 44%) [197], Libermann et al. ihrerseits die 10-JÜR bei ≥ 70 und >80 jährigen Patienten (25% vs. 9%) [196]. In unserer eigenen Untersuchung haben nur 3/35 Patienten aus der Gruppe I 10 Jahre überlebt. In der Analyse der Todesursache waren Tumorprogress, Multiorganversagen, Sepsis sowie kardiovaskuläre Ereignisse führende Gründe der Mortalität. Die älteren Patienten wiesen eine deutlich höhere tumorspezifische Mortalität (Gruppe II: 12 vs. Gruppe I: 9) auf. May et al. kamen zu der Feststellung, dass das aggressive Harnblasenkarzinom auch bei älteren Patienten nach radikaler Zystektomie die häufigste Todesursache sei [197]. Es ist bekannt, dass das höhere Alter mit einem reduzierten karzinomspezifischen Überleben einhergeht [201, 202]. Eine Sepsis als Todesursache ist meist die Folge chirurgischer Komplikationen, ausgehend von einer stauungsbedingter Harnwegsinfektion, z.B. aufgrund einer ureteroilealen Stenose. Vardi et al. verwiesen darauf, dass das hohe Alter auch hier maßgeblich ist. Sie fanden, dass ältere Menschen aufgrund einer deutlich geminderten Fähigkeit zur Immunantwort und reduzierten biologischen Reserven schlechtere Überlebenschancen bei einem septischen Zustand bzw. septischen Schock mit Multiorganversagen aufweisen [203].

Kardiovaskuläre Komplikationen führten überraschenderweise in der jüngeren Gruppe der eigenen Untersuchung doppelt so häufig zum Tode (Gruppe I: 6/35 vs. Gruppe II: 3/34), obwohl die älteren Patienten (Gruppe II) präoperativ kardiovaskulär mehr

vorbelastet waren. Eine wissenschaftliche Begründung für diese Konstellation lässt sich aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht führen. Es gibt bisher kein einheitliches Konzept zur Evaluierung der Komorbiditäten in Verbindung mit dem Risiko, postoperativ Komplikationen nicht-chirurgischer Ursache zu entwickeln und zur Einschätzung der Therapiefähigkeit. May et al. zitierten die Studie von Miller et al. [144] über den Einfluss des Alters auf das karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Zystektomie, woraus die Evaluation der Komorbiditäten Erkenntnisse zum onkologischen Verlauf nach radikaler Zystektomie ermöglichte [197]. Miller et al. wiesen eine Korrelation zwischen einem erhöhten Charlson-Score und einer extravesikalen Tumorausbreitung sowie einer karzinomspezifischen Mortalität aus. Inwieweit die Clavien-Dindo-Klassifikation die Validierung verschiedener präoperativer Komorbiditäten zur Einschätzung der Zystektomiefähigkeit verbessern kann, bleibt zukünftigen Langzeituntersuchungen überlassen.

Die diversen Klassifikationen (ASA-Status, Charlson-Score, Clavien-Dindo) dienen der Analyse der Komorbiditäten, aber nur bedingt der Erfassung des funktionellen Status der Patienten, um den postoperativen Verlauf abzuschätzen. Cohen et al. kamen zur Erkenntnis, dass mit zunehmendem Alter eine Einschränkung in verschiedenen funktionellen Bereichen zu beobachten sei [204]. Dazu gehören Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), instrumentelle Aktivitäten (IADL) des täglichen Lebens, Mobilität, Ernährung, kognitive Leistungsfähigkeit, soziale Situation, sensorische Defizite und die Lebensqualität [205]. Mittels eines geriatrischen Assessments, das die Evaluierung der oben genannten Kriterien beinhaltet, erfasste Monfardini et al. therapie- und prognoserelevante Defizite, aber auch die für das kalendarische Alter überdurchschnittliche Leistungsfähigkeit [206]. So betonten Krege et al. auch die enorme Bedeutung eines geriatrischen Assessments, dessen Ziel es ist, neben der Prognose der Tumorerkrankung, die individuelle Toleranz gegenüber einer operativen Therapie abzuschätzen, indem subklinische funktionelle Defizite erfasst werden könnten, die sich möglicherweise erst unter den Bedingungen einer erforderlichen intensiven Therapie manifestieren [204]. So lässt sich feststellen, dass bislang keine einheitlichen Kriterien zur Vorhersage der Ergebnisse der radikalen Zystektomie vor allem zur postoperativen Mortalität und zum Gesamtüberleben bei älteren Patienten existieren. Die bisher entwickelten Nomogramme bzw. Indices sind zwar hilfreich, bedürfen aber dennoch einer weiteren Verbesserung. Das kalendarische Alter ist offensichtlich kein prognostischer Parameter für die radikale Zystektomie und kann nur

gemeinsam mit den Komorbiditäten und dem mentalen Zustand des Patienten zur Indikationsstellung Berücksichtigung finden.

6.0 Zusammenfassung

Die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms nimmt mit steigendem Alter zu und erreicht ihr Maximum in der siebenten und achten Lebensdekade. In Anbetracht der steigenden Lebenserwartung wird die Indikation zur radikalen Zystektomie bei dieser Patientengruppe mit einem muskelinvasiven oder einem rezidivierenden Harnblasenkarzinom in den letzten Jahren immer häufiger gestellt. Ziel der vorliegenden Untersuchung war der Vergleich des postoperativen Verlaufs von Patienten zwischen 70 bis 75 Jahre mit Patienten über 75 Jahre nach Durchführung einer radikalen Zystektomie, einschließlich der Erfassung der Komplikationsraten und der postoperativen Mortalität. Es wurden die Daten von 69 Patienten im Alter von >70 Jahren mit einem Urothelkarzinom der Harnblase, die im Zeitraum von Januar 2000 bis August 2010 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie (Direktor Univ. Prof. Dr. med. Paolo Fornara) der Universität Halle-Wittenberg zystektomiert wurden, ausgewertet.

Neben klinischen Charakteristika wurden perioperative Parameter wie stationäre Aufenthaltsdauer und Transfusionsbedarf erfasst. Ein besonderer Akzent wurde auf Früh- und Spätkomplikationen wie auch auf die postoperative Mortalität gelegt. 35 Patienten der Gruppe I zwischen 70 und 75 Jahren (mittleres Alter von $71,9 \pm 1,4$ Jahre) und 34 Patienten der Gruppe II über 75 (mittleres Alter von $79,8 \pm 4,4$ Jahre) mit einer mittleren Beobachtungszeit von $2,2 \pm 2,3$ Jahren (Median 1,4 Jahre) wurden verglichen. Die präoperative Erfassung der Morbidität erfolgte mittels Charlson-Comorbidity-Index (CCI) und ASA-Physical-Status.

Die älteren Patienten aus Gruppe II waren präoperativ erwartungsgemäß bezüglich kardiopulmonaler, cerebrovaskulärer (einschließlich Demenz) und nephrologischer Erkrankungen wesentlich mehr vorbelastet, was durch den CCI bestätigt wurde. Demgegenüber waren die jüngeren Patienten der Gruppe I häufiger am Diabetes mellitus erkrankt. ASA II- und ASA III-Status war in der Gruppe I und II jeweils mit circa 50 % gleichmäßig verteilt.

Die meisten Patienten wurden primär unter kurativer Zielsetzung operiert. Die jüngeren Patienten der Gruppe I erhielten häufiger eine kontinente Harnableitung. Die Patienten der Gruppe I bedurften im Vergleich zu den älteren Patienten deutlich weniger Blutkonserven. Es wurde ein signifikant längerer stationärer Aufenthalt innerhalb der Gruppen bei Patienten mit Komplikationen im Vergleich zu

Patienten ohne Komplikationen festgestellt. Die Patienten der Gruppe I wiesen sowohl ohne als auch mit Komplikationen eine kürzere Aufenthaltsdauer auf.

Alle Komplikationen wurden bezüglich internistischer und chirurgischer Ursachen erfasst und mittels Clavien-Dindo-Klassifikation ausgewertet. Die Rate der Frühkomplikationen in beiden Gruppen sowie deren Spektrum waren in beiden Gruppen identisch und mit den Daten der internationalen Literatur vergleichbar. Dennoch ist es schwierig, die Studien miteinander zu vergleichen, da standardisierte Kriterien, vor allem bezüglich der Definition von Komplikationen und der Länge des Follow-up nach der Operation, noch nicht bestehen. Eine frühe operative Revisionsbedürftigkeit war überwiegend aufgrund akuter Blutungen und Faziendehiszenzen erforderlich. Die Rate der Spätkomplikation entsprach der der Frühkomplikationen. Dies traf ebenso auf die Spätrevisionen zu. Diese Ergebnisse entsprechen den Mitteilungen aus der internationalen Literatur.

Die Patienten der Gruppe I haben im Vergleich zu den Patienten der Gruppe II doppelt so lange gelebt. Die 30-Tage-Mortalität war in beiden Gruppen gleich, wobei die 90-Tage-Mortalität in Gruppe II deutlich höher war. Diese Ergebnisse sind mit Ergebnissen der internationalen Studien vergleichbar. Die 5-JÜR war in der Gruppe I wesentlich höher. 10 Jahre hat kein Patient aus der Gruppe II überlebt.

So ist zur Beurteilung der Operabilität und Planung der radikalen Zystektomie mit entsprechender Harnableitung die präoperative Morbidität mit Risikostratifizierung auf der Basis des CCI und dem ASA-Status zu empfehlen. Die Beurteilung der funktionellen Defizite (geriatrisches Assessment) sollte zukünftig zusätzlich in die klinische Praxis integriert werden.

Im Ergebnis der eigenen Untersuchung ist festzustellen, dass das kalendarische Alter bei der Therapiewahl nicht maßgebend ist, da viel mehr die biologische Konstellation des Patienten mit seinen Komorbiditäten entscheidend ist, so dass sich durchaus auch ältere Patienten umfangreicheren Therapiekonzepten, einschließlich der radikalen Zystektomie, unterziehen können.

7.0 Literaturverzeichnis

- [1] Ferlay J, Steliarova-Foucher E et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 49(6):1374-403.
- [2] Krebs in Deutschland 2009/2010. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 9. Ausgabe, Robert Koch Institut, Berlin 2013, S. 100-103.
- [3] Brennan P, Bogillot O, Cordier S et al. (2000) Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2:289-294.
- [4] Norpöth K, Woitowitz HJ. (2005) 5.3 Beruflich verursachte Tumoren. Kompendium internistische Onkologie Standards in D, 1, 248.
- [5] Kantor AF, Hartge P, Hoover RN et al. (1984) Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Arch Klin Chir* 119:510-515.
- [6] Hausen zur H (1989) Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. *Cancer Res* 49(17):4677-4681.
- [7] Aboul Nasr AL, Boutros SG, Hussein MH (1986) Cancer occurrence in developing countries. *Egypt IARC Sci Publ* 75:37-41.
- [8] Boice JD, Jr., Engholm G, Kleinermann RA et al. (1988) Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 116(1):3-55.
- [9] Boorjian S, Cowan JE, Konety BR et al. (2007) Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor Investigators. *J Urol* 177:883-887.
- [10] Wetterauer U, Rutishauer G, Sommerkamp H: *Urologie*. Berlin: de Gruyter, 1995, S. 215-223 und 289-292.
- [11] Schmelz H.U, Sparwasser C und Weidner W (Hrsg): *Facharztwissen Urologie. Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 1. Aufl. Springer Verlag, Wiesbaden. 2006, S. 175-203.
- [12] Sobin LH, Wittekind C (eds): *TNM Classification of malignant tumors*. 6th ed. New York, NY: Wiley Liss, 2002, S. 199-202.
- [13] Mostofi FK, Sobin LK, Torloni H (1973) Histological typing of urinary bladder tumors. *International Histological Classification of Tumors No 10*. WHO, Geneva.
- [14] Epstein JI, Amin MB et al. (1998) The World Health Organisation/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasm of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 22:1435-1448.

- [15] Sauter G, Algaba F, Amin M et al: Tumors of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Ebler JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn: WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. 1 ed. IARCC Press, Lyon, 2004, S. 29-34.
- [16] Goebel PJ, vom Dorp F, Rödel C et al. (2006) Nichtinvasives und invasives Harnblasenkarzinom, Diagnostik und Therapie. *Der Urologe* 45:873-885.
- [17] Sylvester RJ, van der Meijden APM et al. (2006) Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 49:46-77.
- [18] Vom Dorp F, Kausch I, Jocham D (2007) Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt* 104 (12): A797-802.
- [19] Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS et al. (2006) Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research. *J Urol* 176:2414-2422.
- [20] Jocham D. Maligne Tumore der Harnblase. In: Jocham D, Miller K, eds. *Praxis der Urologie Band II. 2. Auflage* Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2003
- [21] Metts MC, Metts JC, Milito SJ et al. (2000). Bladder cancer: a review of diagnosis and management. *J Natl Med Assoc* 92:285-294.
- [22] Pashos CL, Botteman MF et al. (2002) Bladder cancer epidemiology, diagnosis and management. *Cancer Practice* 10:311-322.
- [23] Karl A, Zaak D, Tilki D et al. (2008) Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. *Der Urologe* 47:357-367.
- [24] Vom Dorp F, Schenck M, Zaak D, Rübber H. Diagnostik. In: Rübber H, Hrsg. *Uroonkologie. 4. Auflage* Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag, 2007, S. 310-315.
- [25] Wijkström H, Norming U, Lagerkvist M et al. (1998) Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol* 81:686-691.
- [26] Ploeg M, Kiemeny LA, Smits GA et al. (2012) Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol Oncol* 30(3):247-251.
- [27] Goessl C, Knispel HH, Millar K et al. (1997) Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 57(2):480-481.
- [28] Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ et al. (1996) Microscopic hematuria: urological investigations using a standard protocol. *Br J Urol* 78:691-698.

- [29] Holmang S, Hedelin H et al. (1998) Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary. *J Urol* 160:45-48.
- [30] Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J et al. (2005) Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 174:859-861.
- [31] Cowan NC (2012) CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol* 9(4):218-226.
- [32] Chow LC, Kwan SW, Olcott EW et al. (2007) Split-bolus MDCT urography with synchronous nephrographic and excretory phase enhancement. *AJR Am J Roentgenol* 189(2):314-322.
- [33] Cowan NC, Turney BW et al. (2007) Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumor. *BJU Int* 99(6):1363-1370.
- [34] Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E et al. (2011) Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2011 196(5):1102-1109.
- [35] E. Tanago, J Mc.Aninch (Hrsg) *Smiths Urologie*. 3. Aufl. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New -York 1992.
- [36] Van der Molen AJ, Cowan NC et al. (2008) CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 18:4-17.
- [37] Huland H, Friedrich MG. Harnblasenkarzinom. In: Hautmann R, Huland H, Hrsg. *Urologie*. 3.Auflage Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag, 2006, S. 202-212.
- [38] Mehrsai A, Mansoori D, Taheri MM et al. (2004) A comparison between clinical and pathologic staging in patients with bladder cancer. *Urol J*:85-89.
- [39] Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA et al. (1996) Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MR imaging and a comparison with CT. *Eur Radiol* 6(2):129-133.
- [40] Yang Z, Cheng J, Pan L et al. (2012) Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer. *Ann Nucl Med* 26(7):571-577.
- [41] Lokeshwar VB, Habuchi T et al. (2005) Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 66 (Suppl1):35-63.
- [42] Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ et al. (1997) Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat Test. *Urology* 50: 349-353.

- [43] Poulakis V, Witzsch U, de Vries et al. (2001) A comparison of urinary nuclear matrix protein-22 and bladder tumor antigen tests with voided urinary cytology in detecting and following bladder cancer: the prognostic value of false-positive results. *BJU Int* 88: 692-701.
- [44] Halling KC, King W, Sokolova IA et al. (2002) A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis UroVysion assays for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Urol* 167: 2001-2006.
- [45] Glas AS, Roos D, Deutekom M et al. (2003) Tumor marker in the diagnosis of primary bladder cancer. A systemic review. *J Urol* 169:1975-1982.
- [46] Bellmunt J, Orsola A, Maldonado X et al. (2010-2) Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol* 21 (Suppl 5):134-136.
- [47] Stenzel A, Cowan NC, De Santis Maria et al. (2011) Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Update of the EAU Guidelines. *Eur Urol* 59:1009-1018.
- [48] Kirkali Z, Chjan T, Manoharan M et al. (2005) Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 66: 4-34.
- [49] Fradet Y, Grossman HB, Gomella L et al. (2007) A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol* 178: 68-73.
- [50] Filbeck T, Roessler W, Knuchel R et al. (1999) 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy applied at secondary transurethral resection after conventional resection of primary superficial bladder tumors. *Urology* 53: 77-81.
- [51] Denzinger S, Burger M, Walter B et al. (2007) Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-years results of prospective randomized study. *Urology* 69: 675-679.
- [52] Babjuk M, Burger M, Zigeuner R et al. (2013) EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 64(4):639-653.
- [53] May F, Treiber U, Hartung R et al. (2003) Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 44(1):47-50.
- [54] Mungan MU, Canda AE, Tuzel E et al. (2005) Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 48(5):760-763.
- [55] Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE et al. (2010) An updated critical analysis of the treatment strategy of the newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 57(1):60-70.

- [56] Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R et al. (2002) Combined-modality treatment and selective organpreservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 20(14):3061-3071.
- [57] Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E et al. (2002) Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 60(1):62-67; discussion 67-68.
- [58] Wittlinger M, Rödel CM, Weiss C et al. (2009) Quadrimodal treatment of high-risk T1 and T2 bladder cancer: transurethral tumor resection followed by concurrent radiochemotherapy and regional deep hyperthermia. *Radiother Oncol* 93(2):358-363.
- [59] Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K et al. (2007) Urinary diversion, WHO Concesus Conference on Bladder Cancer. *Urology* 69 (Sup1):17-49.
- [60] Stenzel A, Nagel U, Kuczyk M et al. (2005) Cystectomy-technical considerations in male and female patients. *EAU Update Series* 3:138-146.
- [61] Weiss C, Wolze C, Engehausen DG et al. (2006) Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol* 24(15):2318-2324.
- [62] Extermann M, Overcash J, Lyman GH et al. (1998) Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 16(4):1582-1587.
- [63] Rödel C, Weiss C, Sauder R (2006) Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol* 24:5536-5544.
- [64] Frohneberg D (2007) Muskelinvasives Harnblasenkarzinom. *Dtsch Arztebl* 104:868-872.
- [65] Stenzel A, Colleselli K, Poisel S et al. (1995) Rationale and technique of nerve sparing radical cystectomy before an orthotopic neobladder procedure in women. *J Urol* 154: 2044-2049.
- [66] Nagele U, Kuczyk M, Anastasiadis AG et al. (2006) Radical cystectomy an orthotopic bladder replacement in females. *Eur Urol* 50(2):249-257.
- [67] Smith AB, Raynor M, Amling CL et al. (2012) Multi-institutional analysis of robotic radical cystectomy for bladder cancer: perioperative outcomes and complications in 227 patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 22(1):17-21.
- [68] Pruthi RS, Nix J, Mc Rackan D et al. (2010) Robotic-assisted laparoscopic intracorporeal urinary diversion. *Eur Urol* 57(6):1013-1021.
- [69] Smith AB, Raynor M, Amling CL et al. (2012) Multi-institutional analysis of robotic radical cystectomy for bladder cancer: perioperative outcomes and complications in 227 patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 22(1):17-21.

- [70] Liss MA, Kader AK (2013) Robotic-assisted laparoscopic radical cystectomy: history, techniques and outcomes. *World J Urol* 31(3):489-97.
- [71] Whitmore WF Jr, Marshall VF (1962) Radical total cystectomy for cancer of the bladder: 230 consecutive cases five years later. *J Urol* 87:853–868.
- [72] Roth B, Wissmeyer MP et al (2009) A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol* 57:205–211.
- [73] Dhar NB, Klein EA, Reuther AM et al (2008) Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol* 179:873–878.
- [74] Zehnder P, Studer UE, Skinner EC et al (2011) Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol* 186:1261–1268.
- [75] Gakis G, Stenzl A (2010) Ileal neobladder and its variants. *Eur urol Supp* 9: 745-53.
- [76] Hautmann RE (2003) Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. *J Urol* 169:834-842.
- [77] Studer UE, Burkhardt FC et al. (2006) Twenty years experiences with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute-lessons to be learned. *J Urol* 176:161-166.
- [78] Kessler TM, Burkhardt FC et al. (2004) Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol*. 172:1323-7.
- [79] Thüroff JW, Alken P, Engelmann U et al. (1985) The Mainz pouch (mixed augmentation ileum, zecum) for bladder augmentation and continent urinary diversion. *Eur Urol* 11:152-60.
- [80] Leissner J, Stein R et al. (1999) Radical cystoprostatectomy combined with Mainz pouch bladder substitution to the urethra: long-term results. *BJU Int* 83:964-970.
- [81] F. Schreiter (Hrsg): *Plastisch-rekonstruktive Chirurgie in der Urologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1999.
- [82] Wiesner C, Bonfig R, Stein R et al. (2006) Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol* 24:315-318.
- [83] Gerharz EW, Köhl UN, Melekos MD et al. (2001) Ten years' experience with the submucosally embedded in situ appendix in continent cutaneous diversion. *Eur Urol* 40(6):625-31.

- [84] Wiesner C, Stein R, Pahernik S et al. (2006) Long-term follow-up of the intussuscepted ileal nipple and the in situ, submucosally embedded appendix as continence mechanisms of continent urinary diversion with the cutaneous ileocecal pouch (Mainz pouch I). *J Urol* 176(1):155-9; discussion 159-60.
- [85] Pfitzenmaier, Lotz J, Faldum A et al. (2003) Metabolic evaluations of 94 patients 5 to 16 years after ileocecal pouch (Mainz pouch I) continent urinary diversion. *J Urol* 170:1884-1887.
- [86] Coffey R (1911) Physiologic implantation of the severed ureter or common bile duct into the intestine. *JAMA* LVI(6):397-403.
- [87] Gerharz EW, Turner WH, Kälble T et al. (2003) Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int* 91(2):143-149.
- [88] Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ et al. (1999) Neoplasia after ureterosigmoidostomy. *Dis Colon Rektum* 42:1632-1638.
- [89] Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM et al. (2003) Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J. Urol* 169:985-990.
- [90] Neal DE (1985) Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Br Med J* 290:1695-1697.
- [91] Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A et al. (2008) Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 53: 834-42; discussion 842-4.
- [92] Elder DD, Moisey CU, Rees RW et al. (1979) A long-term follow-up of the colonic conduit operation in children. *Br J Urol* 51:462-465.
- [93] Deliveliotis C, Papatsoris A et al. 2005 Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 66:299-304.
- [94] Kilciler M, Bedir S et al. (2006) Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol Int* 77(3):245-50.
- [95] Gschwend JE, Hautmann RE, Volkmer BG (2004) Radical cystectomy and urinary diversion in elderly patients with comorbid medical conditions. *Urologe A* 43:930-934.
- [96] Pycha A, Comploj E, Martini T et al. (2008) Comparison of complications in three incontinent urinary diversions. *Eur Urol* 54:825-32.
- [97] Yoshimura K, Maekawa S, Ichioka K et al. (2001) Tubeless cutaneous ureterostomy: the Toyoda method revisited. *J Urol* 165 (3):785-788.
- [98] Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F et al. (2003) Can Patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 97:1644-52.

- [99] Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al. (2003) Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 349:859-66.
- [100] Zaghloul MS, Awwad HK et al. (1992) Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23(3):511-7.
- [101] Zaghloul MS. (2010) The need to revisit adjuvant and neoadjuvant radiotherapy in bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 10(10):895-901.
- [102] El-Monim HA, El-Baradie MM, Younis A et al. (2011) A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 31(3):359-365.
- [103] Granfors T, Tomic R, Ljungberg B. (2009) Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 43(4): 293-299.
- [104] Smith JA, Crawford ED, Paradelo JC et al. (1997) Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol* 157(3):805-807.
- [105] Pollack A, Zagars GK, Dinney C et al. (1994) Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. Long term follow-up and prognostic factors for 338 patients. *Cancer* 74(10):2819-2827.
- [106] Widmark A, Flodgren P, Damber JE et al. (2003) A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 42(5-6):567-581.
- [107] Krause FS, Walter B, Ott OJ et al. (2011) 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 31(3): 985-990.
- [108] Hara T, Nishijima J, Miyachika Y et al. (2011) Primary cT2 bladder cancer: a good candidate for radiotherapy combined with cisplatin for bladder preservation. *Jpn J Clin Oncol* 41(7):902-907.
- [109] Paz-Ares LG, Solsana E, Esteban E et al. (2010) Randomised phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Result of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol* 28 (Suppl 18):4518.
- [110] Heck MM, Gschwend JE, Retz M et al. (2010) Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom. *Urologe* 49:1294-1300.

- [111] Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. (2000) Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer; results of a large, randomized, multinational, multicenter phase III study. *J Clin Oncol*; 18:3068-3077.
- [112] Von der Maase H, Sengelov L, Robert JT et al. (2005) Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin plus cisplatin in patients with bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 23:4602-4608.
- [113] Bachner M, De Santis M (2008) Vinflunine in the treatment of bladder cancer. *The Clin Risk Manag* 4:1243-1253.
- [114] Bellmunt J, Theodore C, Demkov T et al. (2009) Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regime in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 27:4454-4461.
- [115] Morel A, Talbot D (2010) Critical evaluation of vinflunine in the treatment refractory metastatic urothelial carcinoma. *Open Access Journal of Urology* 2:99-108.
- [116] Albers P, Park SI, Niegisch G et al. (2011) Randomised phase III trial of 2nd line gemcitabine und paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short terms versus prolonged treatment. [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99] *Ann Oncol* 22(2):288-294.
- [117] Pliarchopoulou K, Laschos K et al. (2013) Current chemotherapeutic options for the treatment of advanced bladder cancer: a review. *Urol Oncol* 31(3):294-302.
- [118] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J et al. (1994) Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 47(11):1245-1251.
- [119] Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2):205-213.
- [120] Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC et al. (2006) Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 24(3):305-314.
- [121] World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG (2007) Urinary diversion. *Urology* 69(1 Suppl):17-49.
- [122] Bortz J, Schuster C. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Heidelberg: Springer, 2010.
- [123] Zöfel P. *Statistik verstehen – Ein Begleitbuch zur computergestützten Anwendung*. München, Boston, San Francisco: Addison-Wesley, 2000.

- [124] Sachs L. Angewandte Statistik – Anwendung statistischer Methoden. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2003.
- [125] Brosius F: SPSS 2. Heidelberg:mitp, 2013.
- [126] Rübber H, Otto T: Harnblasenkarzinom. In: Uroonkologie. Rübber H [Hrsg.] 3. Aufl. Springer. Berlin, Heidelberg, New York, 2001, S. 85-168.
- [127] American Society of Anesthesiologists (ASA) (1963): New classification of physical status. *Anesthesiology* 24:111.
- [128] Leibovitch I, Avigad I et al. (1993) Is it justified to avoid radical cystoprostatectomy in elderly patients with invasive transitional cell carcinoma of the bladder? *Cancer* 71(10):3098-3101.
- [129] Stein JP, Lieskovsky G et al. (2001) Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 19(3):666-675.
- [130] Donat SM, Siegrist T, Cronin A et al. (2010) Radical cystectomy in octogenarians- does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol* 183 (6):2171-2177.
- [131] Megwalu II, Vlahiotis A, Radwan M et al. (2008) Prognostic impact of comorbidity in patients with bladder cancer. *Eur Urol* 53 (3):581-589.
- [132] May M, Fuhrer S, Braun KP et al. (2007) Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *Int Braz J Urol* 33 (6):764-776.
- [133] Crews DE, Zavotka S (2006) Aging, disability and frailty: implications for universal design. *J Physiol Anthropol* 25:113-118.
- [134] Froehner M, Brausi MA et al. (2009) Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urology* 56:443-454.
- [135] Knapp MM, Lundbeck F et al. (2004) Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy. *Scand J urol Nephrol* 38:153-160.
- [136] Zebic N, Weinknecht S et al. (2005) Radical cystectomy in patients aged ≥ 75 years: an update review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int* 95:1211-1214.
- [137] Peyromaure M, Guerin F et al. (2004) Surgical management of infiltrating bladder cancer in elderly patients. *Eur Urol* 45:147-154.
- [138] Skinner EC, Stein JP et al. (2007) Surgical benchmarks for the treatment of invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 25:113-118.
- [139] Wyndner EL, Goldsmith R (1977) The epidemiology of bladder cancer: a second look. *Cancer* 40(3):1246-1268.

- [140] Altwein JE, Jacobi GH. Urologie. 2 Aufl., Enke. Stuttgart 1986; S. 91-201.
- [141] Castela JE, Yuan JM et al. (2001) Gender- and smoking-related bladder cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 93(7):538-545.
- [142] Lee CT, Dunn RL, Chen BT et al. (2004) Impact of body mass index on radical cystectomy. *J Urol* 172:1281-1285.
- [143] Maurer T, Maurer J et al. (2009) Influence of body mass index on operability, morbidity and disease outcome following radical cystectomy. *Urol Int* 82(4):432-439.
- [144] Miller DC, Taub DA, Dunn RL et al. (2003) The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol* 169(1):105-109.
- [145] Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ et al. (2008) Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 112(11):2384-2392.
- [146] Marx GF, Meteo CV, Orkin LR (1973) Computer analysis of postanesthetic death. *Anesthesiology* 39(1):54-58.
- [147] Malavaud B, Vaessen C et al. (2001) Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol* 39(1):79-84.
- [148] Hollenbeck BK, Miller DC et al. (2005) Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy. *J Urol* 174:1231-1237.
- [149] Shabsigh A, Koretes R et al. (2009) Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 55:164-176.
- [150] Boström PJ, Kössi J et al. (2009) Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU Int* 103:191-196.
- [151] Elting LS, Pettaway C et al. (2005) Correlation between annual volume of cystectomy, professional staffing and outcome: a state-wide, population-based study. *Cancer* 104:975-984.
- [152] Chang SS, Alberts G et al. (2001) Radical cystectomy is safe in elderly patients at high risk. *J Urol* 166(3):938-941.
- [153] Nagele U, Anastasiadis AG et al. (2007) The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol* 25(4):401-405.
- [154] Thüroff JW, Hampel C et al. (2012) Indications for different types of urinary diversion. *Urologe A* 51(4):473-476.

- [155] Daneshmand S, Bartsch G (2001) Improving selection of appropriate urinary diversion following radical cystectomy for bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 11:941-948.
- [156] Sogni F, Brausi M et al. (2008) Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology* 71: 919-923.
- [157] Clark PE, Stein JP et al. (2005) Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer* 104(1):36-43.
- [158] Degerner S, Brandt AS et al. (2012) Imperative cystectomy in patients at risk ileal conduit or ureterocutaneostomy. *Urologe A* 51 (9):1220-1227.
- [159] Rodriguez AR, Lockhart A, King J et al. (2011) Cutaneous ureterostomy technique for adults and effects of ureteral stenting: an alternative to the ileal conduit. *J Urol* 186(5):1939-1943.
- [160] Zingg EJ, Bornet B et al. (1980) Urinary diversion in the elderly patient. *Eur Urol* 6(6):347-351.
- [161] De Nunzio C, Cicione A et al. (2011) Extraperitoneal radical cystectomy and ureterocutaneostomy in octogenarians. *Int Urol Nephrol* 43(3):663-667.
- [162] Novotny V, Hackenberg OW et al. (2007) Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol* 51:397-402.
- [163] Novotny V, Hakenberg OW, Froehner M et al. (2013) Systematic assessment of complications and outcome of radical cystectomy undertaken with curative intent in patients with comorbidity and over 75 years of age. *Urol Int.* 90(2):195-201.
- [164] Soulié M, Straub X et al. (2002) A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in selected elderly patients with bladder cancer. *J Urol* 167:1325–1328.
- [165] Knap M, Lundbeck F et al. (2004) Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy. *Scand J Urol Nephrol* 38:153–160.
- [166] Stroumbakis N, Herr HW, Cookson MS et al. (1997) Radical cystectomy in the octogenarian. *J Urol* 158:2113–2117.
- [167] Rosario DJ, Becker M, Anderson JB et al. (2000) The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. *BJU Int* 85:427–430.
- [168] Tilki D, Zaak D, Trottmann M et al (2010) Radical cystectomy in the elderly patient: a contemporary comparison of perioperative complications in a single institution series. *World J Urol* 28(4):445–450.
- [169] Chang SS, Smith JA Jr et al. (2001) Estimated blood loss and transfusion requirements of radical cystectomy. *J.Urol* 166: 2151-2154.

- [170] Farnham SB, Cookson MS et al. (2004) Benefit of radical cystectomy in the elderly patient with significant comorbidities. *Urol Oncol* 22:178-181.
- [171] Wood DP Jr, Montie JE et al. (1987) Radical cystectomy for carcinoma of the bladder in the elderly patient. *J Urol* 138 (1):46-48.
- [172] Figueroa AJ, Stein JP et al. (1998) Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer* 83:141-147.
- [173] Gamé X, Soulié M, Seguin P et al. (2001) Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. *Eur Urol* 39:525–529.
- [174] May M, Fuhrer S, Braun KP et al. (2007) Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *Int Braz J Urol* 33(6):764-773.
- [175] Gupta NP, Goel R et al. (2004) Radical cystectomy in septuagenarian patients with bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 36:353-358.
- [176] Shabsigh A, Korets R et al. (2009) Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 55(1):164-174.
- [177] Roghmann F, Noldus J, von Bodman C et al. (2012) Cystectomy in elderly patients: analysis of complications using the Clavien-Dindo classification. *Urologe A* 51(10):1386-1392.
- [178] Bartsch G, Gust K et al. (2013) Cystectomy in the elderly patient. *Urologe A* 2(6):821-826.
- [179] Novotny V, Zastrow S et al. (2012) Radical cystectomy in patients over 70 years of age: impact of comorbidity on perioperative morbidity and mortality. *World J Urol* 30(6):769-776.
- [180] De Vries RR, Kauer P, van Tinteren H et al. (2012) Short-term outcome after cystectomy: comparison of two different perioperative protocols. *Urol Int* 88(4):383-389.
- [181] Hautmann RE, de Petriconi R et al. (1999) The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of follow-up. *J Urol* 161:422-427.
- [182] Leissner J, Stein R et al. (1999) Radical cystoprostatectomy combined with Mainz pouch bladder substitution to the urethra: long-term results. *BJU Int* 83:964-970.
- [183] Yamanaka K, Miyake H et al. (2007) Significance of radical cystectomy for bladder cancer in patients over 80 years old. *Int Urol Nephrol* 39:209-214.

- [184] Mendiola FP, Zorn KC (2007) Cystectomy in the ninth decade: operative results and long-term survival outcomes. *Can J Urol* 14:3628-3634.
- [185] Saika T, Syama B et al. (2001) Orthotopic neobladder reconstruction in elderly bladder cancer patients. *Int J Urol* 39: 79-84.
- [186] Lance RS, Dinney CR et al. (2001) Radical cystectomy for invasive bladder, cancer in the octogenarian. *Oncol Rep* 8:723-726.
- [187] Kouba E, Sands M, Lentz A et al. (2007) A comparison of the Bricker versus Wallace ureteroileal anastomosis in patients undergoing urinary diversion for bladder cancer. *J Urol* 178:945-948.
- [188] Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM et al. (2003) Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 169(3):985-990.
- [189] Large MC, Cohn JA et al (2013) The impact of running versus interrupted anastomosis on ureterointestinal stricture rate after radical cystectomy. *J Urol* 193:923-927.
- [190] March Villalba JA, Martinez et al (2008) Radical cystectomy as a muscle-invasive bladder cancer treatment in elderly patients. *Actas Urol Esp* 32:696-704.
- [191] Wolters U, Wolf T et al. (1996) ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth* 77(2):217-222.
- [192] Gschwend JE (2003) Bladder substitution. *Curr Opin Urol* 13(6):477-482.
- [193] Msezane L, Reynolds WS et al. (2008) Open surgical repair of ureteral strictures and fistulas following radical cystectomy and urinary diversion. *J Urol* 179(4):1428-1431.
- [194] Tal R, Sivan B et al. (2007) Management of benign ureteral strictures following radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *J Urol* 178(2):538-542.
- [195] Madersbacher S, Bauer W et al. (2010) Radical cystectomy for bladder cancer in the 70+ population: a nation-wide registry analysis of 845 patients. *Urol Int* 85(3):287-290.
- [196] Liberman D, LughezzanieG, Sun M et al. (2011) Perioperative mortality is significantly greater in septuagenarian and octogenarian patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 77:660-666.
- [197] May M, Fritsche H-M et al. (2011) Einfluss des Alters auf das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Zystektomie. *Urologe* 50:821-829.
- [198] Liguori G, Trombetta C et al. (2007) Major invasive surgery for urologic cancer in octogenarians with comorbid medical conditions. *Eur Urol* 51:1600-1605.

- [199] Dalbagni G, Genega E et al. (2001) Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 165:1111-1116.
- [200] Takahashi A, Tsukamoto T et al. (2004) Radical cystectomy for invasive bladder cancer: results of multi-institutional pooled analysis. *Jpn J Clin Oncol* 34:14-19.
- [201] Nielsen ME, Shariat SF et al. (2007) Bladder Cancer Research Consortium (BCRC). Advanced age is associated with poorer bladder cancer-specific survival in patients treated with radical cystectomy. *Eur Urol* 51(3):699–706.
- [202] Lughezzani G, Sun M et al. (2011) A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 117(1):103-109.
- [203] Vardi M, Ghanem-Zuobi NO et al. (2012) Sepsis in nonagenarians admitted to Internal Medicine departments: a comparative study of outcomes. *QJM* 106(3):261-266.
- [204] Cohen HJ (1997) Cancer and the functional status of the elderly. *Cancer* 80(10):1883-1886.
- [205] Krege S, Friedrich C et al. (2004) Geriatric assessment. Is it significantly helpful in selection of elderly tumor patients for a difficult therapy? *Urologe A* 43(8):922–929.
- [206] Monfardini S, Balducci L (1999) A comprehensive geriatric assessment (CGA) is necessary for the study and the management of cancer in the elderly. *Eur J Cancer* 35(13):1771-1772.

8.0 Anhang: Tabellen

Fragebogen zur Auswertung postoperativer Ergebnisse bei Patienten über 70 J.a. nach radikaler Cystoprostatovesikulektomie. Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie (Direktor: Univ. Prof. Dr. P. Fornara) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Op-Datum: _____

<u>Spätkomplikationen</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>
<u>Ureteroileale Anastomosenenge</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>
<u>Neoblase-Harnröhren-Anastomosenenge</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>
<u>Signifikante Infektionen (PN, Sepsis)</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>
<u>Nicht signifikante Infektionen (HWI)</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>
<u>Niereninsuffizienz</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>
<u>Metabolische Entgleisung</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>
<u>Andere</u>		

	<u>PCN</u>	<u>Mono-J</u>	<u>D-J</u>
<u>Auxilläre Maßnahmen</u>			

<u>Revisionsoperation</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>
---------------------------	-----------	-------------

<u>Operationsart</u>	
<u>Operationsdatum</u>	

<u>Adjuvante Chemotherapie</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>
--------------------------------	-----------	-------------

<u>Chemoschema</u>	<u>Gemzar-Mono</u>	<u>GC</u>	<u>Andere:</u>
<u>Zyklenzahl</u>			

<u>Stable Deasese</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>
<u>Progress</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>
<u>Lokalrezidiv</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>
<u>Metastasen</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>
<u>Metastasenlokalisierung</u>		

<u>Letzte Nachsorgeuntersuchung</u>		
<u>Zahl der US</u>		

<u>Letzter Krea-Wert</u>	
<u>Letzter PSA-Wert</u>	

<u>Mortalität</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>
<u>Todesdatum</u>		
<u>Todesursache</u>		

9.0 Thesen

1. In den letzten 10 Jahren hat sich international die Anzahl der radikalen Zystektomien bei älteren Patienten >75 Jahre fast verdoppelt.
2. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Ergebnisse der Patienten zwischen 70-75 Jahren (Gruppe I) und >75 Jahren (Gruppe II) nach radikaler Zystektomie ausgewertet. Die älteren Patienten der Gruppe II wiesen präoperativ eine höhere Morbidität auf. Sie wurde mittels Charlson-Comorbidity-Index erfasst. Die älteren Patienten waren bezüglich kardiopulmonaler, cerebrovaskulärer (einschließlich Demenz) und nephrologischer Erkrankungen mehr vorbelastet. Ebenso wurde die ASA-Klassifikation berücksichtigt.
3. Bei der Mehrzahl der Patienten aus beiden Gruppen erfolgte die radikale Zystektomie primär unter kurativer Zielsetzung.
4. Die jüngeren Patienten (Gruppe I) erhielten vorwiegend eine kontinente Harnableitung (Neoblase). Die häufigste Harnableitungsform bei älteren Patienten (Gruppe II) war das Ileumconduit.
5. Bei den Patienten der Gruppe I bestand ein deutlich geringerer Transfusionsbedarf, bei kürzerer stationärer Aufenthaltsdauer.
6. Der Schwierigkeitsgrad der Komplikationen wurde mit der Clavien-Dindo-Klassifikation erfasst, wobei die Major-Komplikationen (CDC 3-5), die klinisch relevant und mit einem komplizierten postoperativen Verlauf verbunden waren, in der Gruppe II häufiger auftraten.

Die Anzahl der Spätkomplikationen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation bestanden vorwiegend Grad 2-3 Komplikationen.

7. Die 30-Tage-Mortalität war in beiden Gruppen nahezu gleich, die 90-Tage-Mortalität in Gruppe II erwartungsgemäß deutlich höher.
8. Die Ergebnisse zeigen im Vergleich mit der internationalen Literatur, dass die radikale Zystektomie auch im höheren Alter bezüglich des onkologischen Outcomes, bei strenger Indikationsstellung, unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, eine anzustrebende wichtige Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen rezidivierenden Harnblasenkarzinoms ist.

LEBENS LAUF

Name : Mendjeritski Alexandre
Straße: Giebelwaldstr. 55
Wohnort: Mudersbach
Geburtsdatum: 23.05.73
Geburtsort Russland, Rostov am Don
Staatsangehörigkeit: deutsch-russisch
Familienstand: Lebenspartnerschaft, 2 Kinder

Berufsausbildung und beruflicher Werdegang in Deutschland:

11.1999 Immatrikulation im Fachbereich Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität-Erlangen-Nürnberg
10. 2000 Abschluß 3.Abschnittes der ärztlichen Prüfung
01.2001 - 07. 2002 AiP in der chirurgischen Klinik I
Klinikum Fürth (Chefarzt Prof. R. Bötticher)
08. 2002-02.10 Assistenzarzt in der Urologischen Klinik
des ev. Jung-Stilling KH , Siegen (Chefarzt Prof. P-J Funke;
seit 11.07 Dr. med. P. Weib)
17.01.07 Erlangen der Approbation
27.04.07 Anerkennung als Facharzt für Urologie
Seit 02.10 Facharzt für Urologie Universitätsklinik Halle/Wittenberg
06.10 FEBU
02.12 Zusatzbezeichnung ``Medikamentöse Tumorthherapie``
10.12 Zusatzbezeichnung ``Ändrologie``

Berufsausbildung und beruflicher Werdegang in Russland:

09. 1990-06. 1996 Staatliche Medizinische Universität,
Fakultät für Pädiatrie, Russland, Rostov am Don
06.1996 - 07. 1997 Internatur in der Urologie, Akademisches
Notfall-KH Nr.2 , Rostov am Don, Russland

Alexander Mendjeritski

Selbständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß §16 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Halle (Saale), den 12.05.2014

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich versichere, dass von mir, Alexander Mendjeritski, keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation erfolgt sind. Es wurde nur dieser Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens eingereicht.

Halle (Saale), den 12.05.2014

Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Chef, Herrn Univ. Prof. Dr. med. P. Fornara, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt für meinen Betreuer PD Dr. med. Rashid Hoda für die Unterstützung und Ratschläge bei der Fertigstellung dieser Arbeit, ebenso Prof. H. Heynemann bei der Fertigstellung.

Meiner Familie danke ich für die kontinuierliche Motivierung und Unterstützung

Halle (Saale), den 12.05.2014
