

2 Patientengut und Methode

2.1 Patientenkollektiv I

Die retrospektive Studie erfasst alle Patienten, die sich im Zeitraum vom 1.1.1993 – 30.9.2000 in der Urologischen Abteilung des Klinikums Benjamin Franklin einer radikalen Harnblasenentfernung unterzogen haben. Insgesamt handelt es sich um 169 Patienten. In dieser Zahl sind Patienten enthalten, die nicht an einem primären Harnblasenkarzinom gelitten haben, sondern aus anderen Gründen zystektomiert wurden. Für einen weitergehenden Vergleich epidemiologischer Daten in dieser Arbeit finden diese Patienten keine Berücksichtigung. Von drei weiteren Patienten konnten keine Krankenakten ermittelt werden. Damit ist von einer Zahl von insgesamt 153 Patienten auszugehen, deren Operationsergebnisse für diese Arbeit untersucht wurden.

2.2 Methoden

2.2.1 Aufbau der Datenbank

a.) Entwurf der Basis-Datenbank

In einer selbst entwickelten Basis-Datenbank wurden die zu erfassenden Parameter aus den Akten übertragen. Als Informationsgrundlage dienten im Einzelnen: das Patientenstammblatt, die Anamnesebögen, die urologischen und radiologischen Konsile, der OP-Bericht, der Anästhesiebericht, die Berichte der Pathologischen Abteilung des Hauses, die Arztbriefe der intensivmedizinischen Abteilung und der Wachstation, alle weiteren Arztbriefe.

b.) Fragebogen für die Nachbetreuung

Der nächste Schritt war es, einen Fragebogen an diejenigen niedergelassenen Urologen zu senden, die mit der Nachsorge der Patienten betraut waren. Der verwertbare Rücklauf der Umfrage betrug 50%. Das Datum 14.09.2001 war letzter Einschlusstag für die Bewertung von Spätkomplikationen. Das Datum galt auch für diejenigen Patienten, die in der Urologischen Abteilung des Klinikums Benjamin Franklin weiterbetreut wurden.

c.) Anfrage an das Einwohnermeldeamt

Eine Anfrage an das Einwohnermeldeamt Berlin erbrachte Auskunft über die aktuelle Meldeadresse bzw. ein genaues Sterbedatum. Diese Information wurde für die Erstellung von Überlebensstufen zur Berechnung der stadienabhängigen Überlebensrate verwendet. Stichtag für die vom Einwohnermeldeamt Berlin erhaltenen Informationen war der 14.09.2001. Patienten, die nicht Berliner Bürgerinnen und Bürger waren, fanden bei der Berechnung von Überlebensraten keine Berücksichtigung. Für das Patientenkollektiv I fand die erste radikale Zystektomie am 13.01.1993, die letzte am 18.09.2000 statt. Am Stichtag, dem 14.09.2001 ist eine mediane Beobachtungszeit von 4,8 Jahren gegeben.

d.) Datenbankgliederung

Die Datenbank ist wie folgt gegliedert:

1. Patienten-Stammdaten
2. Vorerkrankungen
3. Daten zur Operation
4. Daten des pathologischen Berichts zum Tumorstadium und Lymphknotenstatus
5. Postoperativer Verlauf und Frühkomplikationen
6. Nachklinischer Verlauf und Spätkomplikationen
7. Aktueller Status

2.2.2 Skalierung der Daten

In der vorliegenden Untersuchung wurden nominal-, ordinal-, intervall- und verhältnisskalierte Daten erhoben. Im einfachsten Fall handelt es sich um Daten, die binär kodiert wurden. Mit 0 kodiert bedeutet Ereignis bzw. Merkmal trifft nicht zu (nein) und mit 1 kodiert heißt Ereignis bzw. Merkmal trifft zu (ja).

2.2.2.1 Patientenstammdaten

Neben den Stammdaten waren der Name und die Adresse des betreuenden Urologen für die Fragebogenaktion wichtig.

Tabelle 2-1 Patientenstammdaten

Aufnahme – Nummer:	Adresse:
Name:	Telefon:
Vorname:	Name des beh. Arztes:
Geschlecht:	Aufnahmetag:
Geb. Datum:	Entlassungstag:
Familienstand:	Nachbetreuender Urologe:

2.2.2.2 Vorerkrankungen

Alle Vorerkrankungen wurden registriert, um einen Komorbiditätsscore in die stadienabhängige Überlebenszeitberechnung mit einzubeziehen, da neben tumorspezifischen Einflussgrößen die Komorbidität für die Prognose des Patienten zu berücksichtigen ist. Die Komorbidität wird definiert als Summe der physischen und psychischen Erkrankungen, die ein Patient neben dem Tumorleiden aufweist [56]. Es war folglich das Ziel, einen validierten Fragebogen zur Erhebung von Zweit- und Dritterkrankungen einzusetzen, der es mit möglichst einfachen Mitteln erlaubt, relevante Erkrankungen neben der des Blasen Tumors zu registrieren.

Eine gute Abschätzung des operativen Risikos hinsichtlich Komorbidität bietet der Charlson Comorbidity Index [8]. Dieser von Mary Charlson et al. empirisch ermittelte Index ist getestet und validiert worden, an Hand einer Längsschnittstudie mit 684 Brustkrebspatientinnen. Der Score soll vorhersagen, wie hoch das relative Risiko ist an Komorbiditätsfaktoren zu versterben.

Der Charlson Comorbidity Index bietet folgende Vorteile: Er ist übersichtlich und einfach auszufüllen, da die Kriterien leicht zu ermitteln sind und sich gut voneinander unterscheiden. Optional kann der Index mit und ohne Alterskorrektur verwendet werden und er ist für onkologische Patienten validiert. Folgende Vorerkrankungen wurden registriert.

Tabelle 2-2 Fragebogen zur Erhebung von Komorbidität

Komorbidität	[Dimension]	Punktwert
Herzinfarkt	[0;1]	1
Angeborener Herzfehler	[0;1]	1
Periphere vaskuläre Verschlusskrankheit	[0;1]	1
Demenz	[0;1]	1
Gefäßkrankung des Gehirns	[0;1]	1
Chronische Lungenerkrankung	[0;1]	1
Bindegewebserkrankung	[0;1]	1
Ulkuserkrankung	[0;1]	1
Milde Lebererkrankung	[0;1]	1
Diabetes mellitus (ohne Folgeerkrankungen)	[0;1]	1
Diabetes mellitus mit Folgeerkrankungen	[0;1]	2
Halbseitenlähmung	[0;1]	2
Mittelschwere bis schwere Nierenerkrankung	[0;1]	2
Solider Zweittumor	[0;1]	2
Leukämie	[0;1]	2
Lymphom, Multiples Myelom, ...	[0;1]	2
Mittelschwere bis schwere Lebererkrankung	[0;1]	3
Metastasierter, solider Zweittumor	[0;1]	3
AIDS	[0;1]	6

Gesamtpunktwert:**Tabelle 2-3** Altersscore Tabelle

Alter	Welche Altersstufe?	Punktwert
50 - 59		1
60 - 69		2
70 - 79		3
80 - 89		4
90 - 99		5

Gesamtpunktwert (Komorbidität + Alter):

Zur vereinfachten Beschreibung der Erkrankungen der Patienten schlagen Mary Charlson et al. eine Einteilung in vier Krankheitskategorien vor. Die Einteilung der Krankheitsstufen folgt gemäß der Tabelle 2-4.

Tabelle 2-4 Einteilung der Komorbidität in vier Krankheitsgrade

Charlson Index Punktwert (ohne Alter):	0	1 - 2	3 - 4	>= 5
Komorbiditätsgrad	1	2	3	4
Einteilung der Komorbidität in vier Krankheitsstufen	Keine Zweit- erkrankung	Leichte - mäßige Erkrankungen	Mittel - schwer erkrankt	Sehr schwer erkrankt

2.2.2.3 Daten zur Operation

Die radikale Zystektomie ist ein invasiver Eingriff. Neben der Entfernung der Harnblase und geschlechtsabhängigen Resektion von Nachbarorganen der Harnblase muss auch die Wahl einer Harnableitung hinsichtlich des Operationsrisikos berücksichtigt werden. Der perioperative Verlauf wurde anhand derjenigen Parameter untersucht, die sich aus dem Anästhesieprotokoll und dem OP-Bericht erschließen ließen. Im Einzelnen waren das die Parameter intraoperativer Blutumsatz in Form von Erythrozyten-Konzentraten oder Eigenblut und die Operationsdauer. Als Operationskomplikationen wurden Verletzungen am Rektum registriert. Die perioperative Morbidität konnte anschließend bestimmt werden.

Tabelle 2-5 Daten zur Operation

Operationsverlauf:	[Dimension] :
Operateur	[Name]
OP Datum	[Datum]
OP Dauer	[Zeit in Minuten]
Operationsart	[extra- vs. intraperitoneal]
Lymphadenektomie	[0;1]
Nerven schonende Operation	[0;1]
Blutumsatz intraoperativ	[in ml]
Harnableitung:	[Dimension] :
Ureterokutaneostomie	[0;1]
Ileum-Conduit	[0;1]
Mainz-Pouch I	[0;1]
Ileumneoblase	[0;1]
Andere Ableitung	[Bezeichnung]
Harnleiter-Anastomose	[Bezeichnung]
OP Komplikationen:	[Dimension] :
Rektumverletzung	[0;1]

2.2.2.4 Informationen aus dem pathologischen Bericht

Im pathologischen Bericht sind außer der Anzahl entnommener Lymphknoten das Tumorstadium und der histopathologische Befund angegeben. Beide Aussagen haben prognostische Bedeutung bezüglich der Überlebenszeit der Patienten.

Tabelle 2-6 Daten des pathologischen Berichts

Pathologie Daten:	[Dimension]:
pTNM-Stadium	pT[1;2;3;4] pN[1;2;3] M[0;1]
Grading	G [1;2;3]
UICC Klassifikation	[4te Auflage; 5te Auflage]
Anzahl entnommener Lymphknoten	[Anzahl]
Solider Zweittumor	[Bezeichnung]

Im Jahr 1997 erfolgte durch das Komitee der UICC (International Union Against Cancer) eine Änderung der TNM-Klassifikation auf den damals aktuellen Stand der onkologischen Forschung [24, 25]. Es wurde daher eine Untersuchung des pTNM-Stadiums dahingehend notwendig, ob die uroonkologisch tätigen Pathologen des Klinikums Benjamin Franklin das pathologische Präparat nach der neuen oder alten UICC-Norm klassifiziert haben. Tabelle 2-7 zeigt die alte und neue UICC-Klassifikation im Vergleich:

Tabelle 2-7 Vergleich der UICC Auflage 4 und 5 und dessen Auswirkung auf das T3-Stadium

UICC 4te Auflage (bis 1997)	UICC 5te Auflage (ab Ende 1997)
Tis Carcinoma in situ	Tis Carcinoma in situ
Ta exophytisch, nicht infiltrativ	Ta exophytisch, nicht infiltrativ
T1 subepithelial, Invasion in lamina propria	T1 subepithelial, Invasion in lamina propria
T2 oberflächlich muskelinvasiv, innere Hälfte	T2 muskelinvasiv T2a infiltriert innere Hälfte T2b infiltriert äußere Hälfte
T3 tief muskelinvasiv oder infiltriert das perivesikale Fettgewebe	T3 Tumor infiltriert das perivesikale Fettgewebe
T3a tief muskelinvasiv	T3a mikroskopisch
T3b perivaskuläres Fettgewebe	T3b makroskopisch
T4 Tumor infiltriert die Nachbarorgane Prostata, Uterus, Vagina, Bauch/Beckenwand	T4 Tumor infiltriert die Nachbarorgane
T4a Prostata, Uterus, Vagina	T4a Prostata, Uterus, Vagina
T4b Bauch/Beckenwand	T4b Bauch/Beckenwand

Der Unterschied besteht im Stadium T3 beim Übergang vom tief muskelinvasiven zum Organ überschreitenden ins perivesikale Fettgewebe reichenden Tumor (hervorgehoben). Ob die alte bzw. neue Klassifikation von den Pathologen verwendet wurde, musste jeweils im Einzelfall untersucht werden. Die Zeit der Umstellung war das Jahr 1997.

2.2.2.4.1 Einteilung in fünf Prognosegruppen

Eine Einteilung in fünf prognostisch relevante Gruppen erlaubt es, zum einen die Ergebnisse der Arbeit mit Veröffentlichungen aus der Uroonkologie zu vergleichen, zum anderen ist die unterschiedliche UICC-Klassifikation angeglichen. Als sinnvoll hat sich folgende Gruppeneinteilung ergeben:

Tabelle 2-8 Einteilung in fünf klinisch relevante Gruppen

Gruppe 1:
Oberflächliche Tumore
(Tis, Ta, T1)
Gruppe 2:
Organbegrenzte Tumore
(nach UICC 4: T2, T3a nach UICC 5: T2a, T2b)
Gruppe 3:
Organüberschreitende Tumore
(nach UICC 4: T3b nach UICC 5: T3a, T3b)
Gruppe 4:
Nachbarorgane infiltrierende Tumore
(T4a, T4b; N0)
Gruppe 5:
Lymphknotenpositive Tumore
(N+)

Im Ergebnisteil erfolgte eine Überlebenszeitanalyse mit dem Log-Rank-Test für die fünf stadienabhängigen Prognosegruppen. Es kann zwischen einer stadienabhängig krankheitsunspezifischen und krankheitsspezifischen Überlebensrate differenziert werden. Bei der Berechnung des stadienabhängig krankheitsspezifischen Überlebens ist in einigen Fällen eine Schätzung notwendig, da ein Wissen über die Todesursache nicht bestand, es wurde daher der Berechnung der krankheitsunspezifischen Überlebensrate der Vorzug gegeben.

In der uroonkologischen Literatur fassen einige Autoren ihre Ergebnisse zusammen in organbegrenzte, lymphknotennegative (Gruppe 1 und 2), organüberschreitende, lymphknotennegative Tumoren (Gruppe 3 und 4) und lymphknotenpositive Tumore (Gruppe 5). Die Einteilung in organbegrenzte- und organüberschreitende Tumore konnte anhand der fünf Prognosegruppen problemlos erfolgen.

Einschlusskriterien:

- ✓ Zyklenzahl 1 – 3
- ✓ Alle verwendeten Therapieschemata
- ✓ Tumorstadium: mindestens pT3pN0 oder pTXpN1-3
- ✓ Rückmeldung vom Einwohnermeldeamt

Ausschlusskriterien:

- ✓ Krankenhausletalität
- ✓ Nicht an den Folgen des Tumors verstorben

2.2.2.7 Nachstationärer Verlauf und Spätkomplikationen

Die Rücklaufquote der vollständig ausgefüllten Fragebögen zur Erfassung von Spätkomplikationen betrug 50%. In vielen Fällen kam es zu einer Nachbetreuung im Hause, wodurch es möglich wurde, die Erhebung der Spätkomplikationen zu ergänzen. Als Spätkomplikationen wurden diejenigen Ereignisse verstanden, die sich nach dem Krankenhausaufenthalt bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes ereigneten. Jede Harnableitung hat spezifische Charakteristika und Schwachstellen, deshalb wird im Ergebnisteil jede Harnableitung gesondert besprochen.

Tabelle 2-10 Fragebogenteil zum nachstationären Verlauf und Spätkomplikationen

Spätkomplikationen	[Dimension]:
Operative Revision urologischer Komplikationen	[Art; Anzahl]
Revision der Harnleiteranastomose	[0;1]
Revision von Harnröhren- bzw. Nippelstenose	[0;1]
Narbenhernie	[0;1]
Sonstige urologische Komplikationen	[Art; Anzahl]
Harnwegsinfekt	[0;1]
Metabolische Azidose	[0;1]
Harnstau	[0;1]
Steinbildung	[0;1]
Erektile Dysfunktion	[0;1]
Probleme beim Stuhlgang	[0;1]

2.2.2.8 Aktueller Status

Im Datenbank-Gliederungspunkt aktueller Status wurde registriert, ob es im Beobachtungszeitraum zu einer Tumorprogression kam, wie diese behandelt wurde und ob bzw. wann ein Patient verstorben ist. Aus diesen Angaben konnte u.a. auch die perioperative Letalität berechnet werden. Ein Sterbedatum wurde allerdings nur nach Verifizierung durch das Einwohnermeldeamt weiterverwendet.

Tabelle 2-11 Fragebogenteil zum aktuellen Status

Aktueller Status:	[Dimension]:
Rezidiv	[0;1]
Therapie	[Art; Anzahl]
Chemotherapie	[0;1]
Operation	[0;1]
Radiatio	[0;1]
Sterbedatum	[0;Datum]
Todesursache	[am Tumor; unbekannt; andere Ursache]

2.3 Patientenkollektiv II - primär extraperitoneale Zystektomie

Die primär intraperitoneale Operationsmethode war 1993 ein lang erprobtes Verfahren. Erst 1998 wurde die neue, primär extraperitoneale Operationsmethode zum ersten Mal durchgeführt. Bis zum Jahr 2001 waren alle urologischen Operateure mit dem neuen Verfahren geschult, und es kam seither nur noch die extraperitoneale Methode zum Einsatz, wenn eine Ileumneoblase als Harnableitungsverfahren mit dem Patienten besprochen war.

Tabelle 2-12 Anteil der extraperitonealen Zystektomie bei Patienten mit Ileumneoblase

OP-Methode /Jahr	1998	1999	2000*	2001	2002
Extraperitoneal	2 von 12	3 von 5	6 von 6	12 von 12	10 von 10

*1.1.2000 – 14.9.2000

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes wurde bei zehn Patienten die extraperitoneale Methode angewandt. Es bot sich daher an, speziell für die interessante Fragestellung der perioperativen Komplikationen und der Frühkomplikationen eine weitere Untersuchung durchzuführen. Aufgenommen in die Studie wurden 23 Patienten, die zwischen dem 1.1.2001 und dem 31.8.2002 mit der extraperitonealen Methode operiert wurden. Für den primär extraperitonealen Operationsweg standen somit die Datensätze von 33 Patienten zur Verfügung. Für die Gruppe, die intraperitoneal operiert wurde, standen Daten von 39 Patienten zur Verfügung. Die Begründung für den Schritt, eine zweite Untersuchung durchzuführen, lag zum einen darin, die Fallzahl für den primär extraperitonealen Operationsansatz zu erhöhen und damit evtl. statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten, zum anderen, schien die extraperitoneale Methode Anlass zur Annahme zu

bieten, in einigen klinischen und urologischen Aspekten, über die im einzelnen noch gesprochen wird, der herkömmlichen Methode überlegen zu sein. Die Ergebnisse werden im Kapitel 3.7 dargestellt und im Kapitel 4 diskutiert.

2.3.1 Methode für das Patientenkollektiv II

Im Patientenkollektiv II werden die beiden o.g. Operationswege gegenübergestellt und die Ergebnisse miteinander verglichen. Für das Patientenkollektiv II gilt die gleiche Vorgehensweise in der Datenerhebung und Verarbeitung, wie bereits für das Patientenkollektiv I beschrieben worden ist.

2.4 Statistische Methoden

Die Informationen der handschriftlich ausgefüllten Fragebögen wurden in zwei Excel-Tabellen gespeichert, eine für das Patientenkollektiv I und eine für das Patientenkollektiv II. Diese Datendateien wurden in das lizenzierte Statistikprogramm SPSS 11.0 übertragen. Mit dem SPSS-Programm fanden sämtliche Berechnungen statt, nachdem eine Kontrolle zwischen Datendatei Version und Fragebogen Version durchgeführt wurde.

2.4.1 Statistische Methoden für das Patientenkollektiv I

Für das Patientenkollektiv I erfolgte eine Überlebenszeitanalyse mit dem Log-Rank-Test. Berechnet wurde die stadienabhängig krankheitsunspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten der Prognosegruppen 1 – 5. Mit Hilfe der Cox-Regression konnte der Einfluss der Komorbidität auf die Überlebenszeit im Zusammenspiel mit dem Tumorstadium berechnet werden. Die Cox-Regression ist ein statistisches Verfahren, das es erlaubt, mehrere Faktoren gleichzeitig hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Prognose zu analysieren. Zielgröße ist nicht die Überlebenswahrscheinlichkeit, sondern die sog. Hazardfunktion. Ein positiver Regressionskoeffizient ($\beta_j > 0$) entspricht einem wachsenden Hazard und drückt die Verringerung der Überlebenswahrscheinlichkeit aus oder anders gesagt die wachsende Wahrscheinlichkeit zu sterben.

Das Verfahren fand nochmals Anwendung wiederum im Anschluss an eine Überlebenszeitanalyse mit dem Log-Rank-Test, diesmal um einen etwaigen Überlebensvorteil für Patienten mit adjuvanter Chemotherapie zu ermitteln. Für alle anderen Untersuchungen des Patientenkollektives I wurde die Form der deskriptiven Statistik angewandt. Die Ergebnisse wurden für jede Harnableitung gesondert dargestellt. Mit den nominal skalierten Daten wurden Häufigkeiten gebildet. Mit den metrisch skalierten Variablen fand eine Mittelwertberechnung statt. Signifikanzberechnungen wurden bei der Darstellung der intra- und postoperativen Ergebnisse nicht durchgeführt, da die vier hauptsächlich verwendeten Harnableitungen Verfahren mit unterschiedlicher Indikation darstellen und damit keine unabhängigen Variablen sind. Vielmehr dient die Aufschlüsselung nach Harnableitungen dem Interesse, die Komplikationen und Besonderheiten des jeweiligen Verfahrens darzustellen.

2.4.2 Statistische Methoden für das Patientenkollektiv II

Die statistischen Berechnungen auf signifikante Unterschiede von intra- und postoperativen Parametern im Patientenkollektiv II mit den Patientensubgruppen extraperitoneale- und intraperitoneale Operationsmethode mit Verwerfung der Nullhypothese bei einem $p < 0.05$ erfolgte für die nominal skalierten Daten mit dem Chi-Quadrat Test. Bei der Berechnung der Komorbidität wurde der nichtparametrische U-Test nach Mann und Witney zur Signifikanzberechnung verwendet. Die Signifikanz der metrischen Variablen (Blutverlust, OP-Dauer, Krankenhausliegezeit) wurde mit dem t-Test für unabhängige Variablen berechnet.