

4 Diskussion

4.1 Vorbemerkung

Es ist die Intention dieser retrospektiven Analyse, die Operationsergebnisse der radikalen Zystektomie beim Harnblasenkarzinom, wie sie in der Urologischen Klinik des Klinikums Benjamin Franklin durchgeführt wurde, in der gesamten Bandbreite darzustellen. Die Studie ist in zwei Teilen aufgebaut. Zuerst sind die Daten der Patienten, die sich wegen eines Urothelkarzinoms im Zeitraum von 1993 – September 2000 einer radikalen Zystektomie unterziehen mussten, nach praxisrelevanten Parametern wie Alter, Geschlecht, verwendeten Harnableitungen, Komorbidität, tumorstadienabhängiger Prognose, perioperativer Parameter, Frühkomplikationen und Spätkomplikationen untersucht worden.

Daran anschließend erfolgte eine Analyse der Daten von Patienten, bei denen als Harnableitung eine Ileumneoblase nach Hautmann angelegt wurde. Zwei Operationszugänge kamen zur Anwendung, der transperitoneale, descendierende und der extraperitoneale ascendierende Ansatz. Die Ergebnisse der beiden Operationsmethoden wurden anhand des Patientengutes von 1993 – August 2002 direkt miteinander verglichen hinsichtlich perioperativer Parameter und Verlauf des Krankenhausaufenthaltes.

Wie bei jeder monozentrischen retrospektiven Studie ist von einer Patientenselektion auszugehen. Die ermittelten Ergebnisse sind daher nicht repräsentativ in Bezug auf Therapie und Krankheitsverlauf. Ihre Berechtigung erhält die vorliegende Arbeit im direkten Methodenvergleich analoger Angaben in der Literatur.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

4.2.1 Altersverteilung

Das mediane Alter der 153 Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug 66,4 Jahre (39 – 86). Die Männer waren mit 65 Jahren ca. vier Jahre jünger als die Frauen. Legt man die aktuellen Zahlen der Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in ihrer 3. Auflage zugrunde [2], so liegt das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland mit 69 Jahren für Männer und 74 Jahren für Frauen deutlich über dem des untersuchten Patientengutes, wenn man auch noch zugute

hält, dass in der vorgelegten Arbeit das Alter zum Zeitpunkt der Operation dargestellt ist und nicht das Erkrankungsalter, vergrößert sich der Abstand noch.

4.2.2 Harnableitungsverfahren

In der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin kamen im Beobachtungszeitraum hauptsächlich zwei „inkontinente“ und zwei „kontinente“ Verfahren zum Einsatz. In 5% der Fälle wurde eine Ureterokutaneostomie und in 44% ein Ileum-Conduit angelegt. Der Mainz-Pouch I kam in 24% und die Ileumneoblase nach Hautmann in 32% der Fälle zum Einsatz. Der Mainz-Pouch I wurde hauptsächlich bis zum Jahr 1996 verwendet und im Jahr 1999 nur noch einmal angelegt.

Während bei Frauen als mögliche kontinente Ableitung der Mainz-Pouch I zum Einsatz kam, wurde die Ileumneoblase ausschließlich für Männer verwendet (eine Ausnahme). Wegen der hohen Störanfälligkeit einerseits und der weiten Verbreitung des orthotopen Blasenersatzes wurde der Mainz-Pouch I seit 1999 in den Hintergrund gedrängt [18]. Durch den Wegfall des Mainz-Pouch I als Ableitungsverfahren in der Urologischen Klinik des Klinikums Benjamin Franklin, ist bei Frauen eine Lücke hinsichtlich kontinenter Harnableitungsverfahren entstanden. Ob die guten Ergebnisse von Hautmann et al. mit der Ileumneoblase bei Frauen sich bestätigen lassen muss die Zukunft zeigen [18, 22].

Im Patientengut sind für die älteren Patienten mit höherem Tumorstadium neben dem Ileum-Conduit auch kontinente Ableitungen verwendet worden, wenn auch verhältnismäßig weniger als bei jüngeren und gesünderen Patienten, wie Abbildung 3-7 zeigen konnte.

Welche Harnableitungen zum Einsatz kommen ist zum einen von den Bedürfnissen des Patienten abhängig und zum anderen von den Tumorausbreitungsbedingungen. Das fortgeschrittene Lebensalter ist keine Kontraindikation für eine kontinente Harnableitung [31, 53]. Auch bei palliativer Indikation sind kontinente Harnableitungsverfahren zur Erhaltung der Lebensqualität durchaus sinnvoll, wenn sie im Einklang mit dem Wunsch des gut beratenen Patienten stehen [31, 40].

Der orthotopen Blasenersatz mit der Ileumneoblase wird heute als das Standardharnableitungsverfahren angesehen. Das von Hautmann um das Jahr 1986

entwickelte Verfahren der modifizierten Ileumneoblase sieht der Autor für 60 – 70% aller Patienten als optimale Lösung an und zwar unabhängig vom Geschlecht [19, 20, 21, 22, 23]. Coloby et al. und Stein et al. wiesen in retrospektiven Studien nach, dass nur 21% respektive 13% von Frauen, deren Blasenhalss vom Urothelkarzinom betroffen war, auch einen Befall der Urethra aufwiesen [9, 62]. Dies rechtfertigt tumorchirurgisch den Erhalt der weiblichen Urethra und damit den orthotopen Blasenersatz bei der Frau in den Fällen, in denen der urethrale Absetzungsrand tumorfrei ist.

Darüber hinaus wurde der Zusammenhang von Harnröhrensphinkter, Beckenbodenmuskulatur, Aufhängeapparat und Vagina für den weiblichen Kontinenzmechanismus besser verstanden. Die Ileumneoblase wurde seither in der Literatur als bewährtes Verfahren auch für das weibliche Geschlecht beschrieben [1, 22, 40, 45]. Die Hyperkontinenz bei Frauen mit orthotopen Blasenersatz ist aber dennoch Gegenstand aktueller Untersuchungen [1, 40].

Ali-El-Dein et al. fanden immerhin noch 16 Fälle von Hyperkontinenz bei 100 Frauen mit Ileumneoblase [1].

4.2.3 Stadienabhängige Prognose

Zum Zeitpunkt der Zystektomie litten 43% der Patienten an einem Tumor der die Harnblasengrenzen nicht überschritt und 56% an einem Harnblasentumor der über die Harnblasenwand hinauswuchs. Bei 20% der Patienten waren bereits Lymphknotenmetastasen vorhanden. Zur Berechnung der Überlebenszeit standen in der vorliegenden Untersuchung die Daten von 133 der 153 Blasentumorpatienten zur Verfügung.

Tabelle 4-1 Darstellung der stadienabhängigen krankheitsunspezifischen Überlebensrate bei n = 133 Patienten

Überlebenszeit/ Tumorstadium bzw. (Prognosegruppe)	1-Jahres- überlebensrate (%)	3-Jahres- überlebensrate (%)	5-Jahres- überlebensrate (%)	
			Organbezug	Gesamt
oberflächlich (1)	95	90	90	77
organbegrenzt (2)	92	85	71	
Organ über- schreitend (3)	80	41	37	32
Nachbarorgan infiltrierend (4)	36	26	27	
Lymphknoten- positiv (5)	52	15	15	50

In der bereits weiter oben erwähnten retrospektiven Langzeitstudie von Stein et al. wurden die Daten von 1054 Patienten analysiert, die sich von 1971 bis 1997 einer radikalen Zystektomie inkl. Lymphadenektomie unterzogen haben [64, 65]. Das mediane Alter entsprach mit 66 Jahren dem Alter der Patienten in der vorliegenden Analyse. Die mediane follow-up-Zeit war mit 10,2 Jahren länger als in der vorliegenden Untersuchung, diese betrug 4,8 Jahre. Die Therapie nach der Operation gestaltete sich vielfältig und war nicht Fokus der Studie.

Stein et al. unterschieden zwischen progressfreier und stadienabhängig krankheitsunspezifischer (overall) Überlebenszeit. Die progressfreie Überlebenszeit (recurrence-free survival) konnte für die vorliegende Arbeit nicht untersucht werden, da der Tumorprogress zeitlich nicht verifizierbar war. Ein Vergleich der stadienabhängig krankheitsunspezifischen (overall) Überlebenszeit bei Stein et al. war mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie jedoch durchführbar.

In der Studie von Stein et al. wurde nach der UICC-4-Norm klassifiziert, was es zu berücksichtigen galt [24, 25]. 594 Patienten mit lymphknotennegativen T1 und T2 Tumoren (T1, T2, T3a, nach UICC 4) wiesen eine 5-Jahresüberlebensrate von 78% auf. Bei 246 Patienten mit Lymphknotenmetastasen zeigte sich eine 5-Jahresüberlebensrate von 31%. 214 Patienten mit lymphknotennegativen Tumoren ab Stadium T3 (Stadium T3b nach UICC 4) wiesen eine 5-Jahresüberlebensrate von 47% auf. Auffallende große Unterschiede zwischen der Studie von Stein et al. und

der vorliegenden Analyse waren in den 5-Jahresüberlebensraten von Patienten mit lymphknotenpositiven Tumoren zu verzeichnen, 31% versus 15% und bei den lymphknotennegativen Tumoren ab dem Stadium T3 mit 47% versus 32%. Die Ergebnisse für lymphknotennegative Tumoren bis zum Stadium T2 waren mit 78% versus 77% ähnlich.

Stein et al. stratifizierten die lymphknotenpositiven Fälle weiter nach Anzahl der befallenen Lymphknoten (L_{1-4} ; $L_{\geq 5}$) und der Infiltrationstiefe. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant mit der Zunahme befallener Lymphknoten und dem T-Stadium des lymphknotenpositiven Tumors sinkt [15, 16, 26, 27, 28, 34, 35, 42, 49, 64]. Die 5-Jahresüberlebensrate sinkt demnach von 39% auf 17% wenn statt 1-4 Lymphknoten, mehr als 5 befallen sind [64, 65]. Wegen der geringen Zahl der Fälle ist in der vorliegenden Arbeit auf die Stratifizierung der lymphknotenpositiven Fälle verzichtet worden. Stein et al. stellten weiter fest, dass lymphknotennegative Tumoren bis zum Stadium T2 die beste, lymphknotenpositive Tumoren die schlechteste Prognose besitzen. Organüberschreitende und Nachbarorgane infiltrierende Tumoren liegen mit ihrer Prognose dazwischen. Diese Feststellung konnte anhand des Patientengutes der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden.

Gschwend et al. untersuchten die Überlebensraten von 686 Patienten, die mit erweiterter Lymphadenektomie und radikaler Zystektomie zwischen 1980 und 1990 im Memorial Sloan-Kettering Cancer Center behandelt wurden [15, 16].

Das mittlere Alter der Patienten war mit 64 Jahren ähnlich dem der vorliegenden Studie mit 66 Jahren. Die mediane follow-up-Zeit war mit 6,2 Jahren etwas länger als in der vorliegenden Studie mit 4,8 Jahren. Gschwend et al. verlangten die tumorspezifische Prognose (disease specific) der allgemeinen (overall) vorzuziehen, da er Unterschiede im Langzeitüberleben bis zu 20% gefunden hat und zur Identifizierung von weiteren Prognosefaktoren das stadienabhängige Überleben entscheidend ist [15, 16]. Bisher stehen laut Gschwend noch nicht genügend Studien zur Verfügung, die diesem Umstand Rechnung tragen. In der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls darauf verzichtet das krankheitsspezifische Überleben zu ermitteln, da dies voraussetzten würde die Todesursache genau zu kennen, ein Umstand der in den seltensten Fällen zu erreichen war.

Die Überlebenszeitanalyse von Gschwend et al. wurde für Tumoren kleiner/gleich T2, lymphknotenpositive und Tumoren größer/gleich T3 durchgeführt. Es sind jeweils die Zahlen für krankheitsspezifische- und krankheitsunspezifische 5-Jahresüberlebensraten aufgeführt.

Patienten mit Tumoren kleiner/gleich T2 N0 zeigten eine 5-Jahresüberlebensrate von 80% bzw. 70%. Patienten mit lymphknotenpositiven Tumoren zeigten 5-Jahresüberlebensraten von 35% bzw. 28%. Patienten mit Tumoren größer/gleich T3 N0 wiesen eine 5-Jahresüberlebensrate auf von 40% bzw. 35%. Auch in der Analyse von Gschwend et al. fällt die gute Prognose für die Patienten mit Lymphknotenmetastasen auf.

Nicht alle Studien weisen so gute Prognosen für lymphknotenpositive Tumoren auf. In einer Studie von Bassi et al. mit 396 Patienten, die zwischen 1982 und 1994 operiert wurden, war die stadienabhängig krankheitsspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 78 Patienten mit Lymphknotenmetastasen 15% [4].

Hara et al. analysierten 154 Patienten, die zwischen 1985 und 2000 mit Lymphadenektomie und radikaler Zystektomie wegen eines Urothelkarzinoms behandelt wurden und für Patienten mit lymphknotenpositiven Tumoren eine 5-Jahresüberlebensrate von 22% berechneten [17]. Soloway et al. fanden bei 130 Patienten mit positiven Lymphknotenbefund eine 5-Jahresüberlebensrate von 18% [59].

Otto et al. wiesen darauf hin, dass das hervorragende Ergebnis von Stein et al. [64, 65], bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen mit einer 5-Jahresüberlebensrate von >30% auf die erweiterte Lymphadenektomie zurückzuführen sei, die bis zur Aortenbifurkation reiche [43]. Otto et al. und Poulsen et al. fanden zwar eine Verlängerung des progressfreien Überlebens bei Patienten mit erweiterter Lymphadenektomie, die Überlebensrate war jedoch nicht signifikant verbessert [42, 46]. Die Untersuchungen von Herr et al. und Leissner et al. zeigten, dass eine erweiterte Lymphadenektomie einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit pN0 und pN+ Tumoren bietet [26, 27, 28, 35]. In neuerer Zeit wird von einigen Autoren das Konzept der Lymphknotendichte vertreten, die besagt, dass Patienten mit geringerer Lymphknotendichte eine bessere Prognose aufweisen [62]. Der Vergleich mit anderen Studien zeigt, dass gerade bei fortgeschrittenen Tumoren

erhebliche Unterschiede in den Überlebensraten bestehen. Die Ergebnisse in der Prognose lassen sich durchaus mit denen anderer Studien messen. Zur Stratifizierung in Subgruppen ist die Fallzahl in vorliegender Studie zu klein.

4.2.4 Die Komorbidität als Prognosefaktor

Intention der vorliegenden Arbeit war es u.a., die Einflussgröße Komorbidität in ihrer Wertigkeit in Bezug auf die Prognose zu bestimmen, da die Patienten mit vielen Vorerkrankungen belastet waren. Der Charlson-Index erschien als validierter Komorbiditätsscore geeignet, den Einfluss von Komorbidität auf das Überleben zu untersuchen [8].

Nur 18% der Patienten wiesen keinerlei Vorerkrankungen auf. 38% der Patienten wiesen einen Charlson-Score von 1 – 2 auf und 36% der Patienten einen Charlson-Score von 3 – 4. 8% hatten einen Charlson-Score ≥ 5 .

Mit Hilfe der Cox-Regression konnte in einem zweiten Schritt der Einfluss von Tumorstadium und Komorbidität untersucht werden. Die Analyse mit der Cox-Regression konnte keinen signifikanten Zusammenhang von höherem Komorbiditätsscore und fortgeschrittenem Tumorstadium aufzeigen. Tendenziell war der Einfluss der Komorbidität auf die Prognose umso ungünstiger, je geringer das Tumorstadium war. In fortgeschrittenem Tumorstadium war kein Einfluss der Komorbidität auf das Überleben erkennbar. Miller et al. fanden bei 106 Patienten mit organbegrenzten Harnblasenkarzinomen eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit höheren Komorbiditätswerten und gleichzeitig höheren Tumorstadien [39]. Die unterschiedlichen Ergebnisse können daher rühren, dass in der Studie von Miller et al. nur Patienten mit organbegrenzten Tumoren eingeschlossen waren, während in der vorliegenden Studie Patienten aller Tumorstadien vertreten waren. Der Einfluss von Komorbidität, so die These, ist umso wahrscheinlicher, je länger das Überleben ist, das heißt, je geringer das Tumorstadium ist. Insofern würde die These von Miller et al. die in der vorliegenden Arbeit gemachte Beobachtung stützen können. Die Einbeziehung der Komorbidität in Prognoseberechnungen ist ein Gebiet, das noch am Anfang der Entwicklung steht [15, 16, 39].

4.2.5 Perioperative Parameter

Als wichtiger perioperativer Parameter, der den Verlauf der Operation charakterisieren soll, war der Blutersatz durch Erythrozyten Konzentrate dokumentiert worden. Die häufigste intraoperative Komplikation war die Rektumverletzung. Sie wurde unter dem Begriff intraoperative Morbidität verzeichnet.

Hinsichtlich Blutersatz war die radikale Zystektomie inkl. Anlage eines Mainz-Pouch I mit einem Bedarf von durchschnittlich etwas mehr als fünf Blutkonserven (1325 ml Erythrozyten Konzentrat), die aufwendigste Operation. Die Durchschnittswerte für den Erythrozyten Konzentratverbrauch bei Ileum-Neoblase und Ileum-Conduit war mit 1040 ml versus 1070 ml annähernd gleich und entspricht in etwa 4 Blutkonserven pro Operation.

Während der radikalen Zystektomie inkl. Harnableitung kam es im Patientengut zu fünf Rektumverletzungen, was einer perioperativen Morbidität von 3,3% entspricht. Osterwitz et al. [41] stellten fest, dass der Blutverlust unabhängig von der verwendeten Harnableitung vorwiegend durch den Verlauf der Zystoprostektomie bestimmt war. Da in der vorliegenden Studie nicht der Blutverlust, sondern der Blutverbrauch angegeben wurde, ist eine Vergleichbarkeit der Mengenangabe nicht möglich, dennoch ist zu sehen, dass auch im Patientengut der vorliegenden Studie der Blutersatz weitgehend unabhängig war von inkontinenten und kontinenten Ableitungen war mit 1220 ml zu 1165 ml.

Angaben über die intra- und perioperative Morbidität wurden in der Literatur selten gemacht und schwankten zwischen 0,3% und 2,7% [6, 7, 31, 34, 49, 60, 66]. Die Operationsmorbidity in vorliegender Studie ist mit 3,3% etwas höher. Auch hier zeigt sich die Schwierigkeit des Datenvergleichs, da keine Angaben darüber gemacht wurden, welche Vorfälle als Operationsmorbidity gewertet wurden.

4.2.5.1 Operationsletalität

Legt man in der vorliegenden Studie zur Berechnung der Operationsletalität die Definition zugrunde, dass jeder Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Zystektomie

einen Fall von Operationsletalität darstellt, ist ein Wert von 4,6% anzugeben. Gemäß einer zweiten Definition ist jeder mit der Operation in Zusammenhang stehende Tod als Fall von perioperativer Letalität zu werten. Die Operationsmortalität im Patientengut beträgt demnach 2,6%.

In der Literatur zeigten sich Letalitätsraten zwischen 0,3% und 4,5%, wobei unterschiedliche Definitionen zugrunde lagen [6, 7, 11, 31, 37, 60, 64, 65, 66].

Figuroa et al. fanden in einer Studie mit 404 älteren Blasen tumorpatienten eine Letalitätsrate von 3,2% für Patienten im 7. Dezennium, 0% für Patienten im 8. Dezennium und 2% für alle jüngeren [13], wobei eine 90-Tage-Letalitätsgrenze gezogen wurde.

Die 30-Tage Letalität in der Studie von Chang et al. mit 304 Zystektomie-Patienten, war mit nur 0,3% erstaunlich gering [6, 7, 11]. In der Studie von Stein et al. mit 1054 Patienten ist eine 30-Tage-Letalität von 3% angegeben [64, 65].

Die vorliegenden Zahlen zeigen, wie inhomogen die Ergebnisse sind. Die unterschiedlichen Definitionen können nur ein Grund von mehreren für diese Schwankungsbreite sein. Es muss offen bleiben, welche Einflussfaktoren dabei noch eine Rolle gespielt haben.

4.2.6 Frühkomplikationen

In der vorliegenden Analyse wurden bei 146 Patienten für die vier hauptsächlich verwendeten Harnableitungen alle unerwünschten Ereignisse, die sich während des Krankenhausaufenthaltes ereigneten als Frühkomplikationen definiert und in allgemein internistische sowie lokale Komplikationen ohne und mit chirurgischer Intervention unterteilt. Die höchste Frühkomplikationsrate mit durchschnittlich 1,5 Komplikationen pro Patient stellte sich bei den Patienten mit Ureterokutaneostomie ein. Die Patienten mit Ileumneoblase wiesen eine Rate von 1,2, Patienten mit Ileum-Conduit eine Rate von 0,9 und Patienten mit Mainz-Pouch wiesen eine Frühkomplikationsrate von 1 auf.

Die häufigste allgemein-internistische Komplikation war die Pneumonie. 25 Patienten erkrankten daran (ca. 17%). In sieben Fällen (ca. 5%) kam es zu einer Sepsis. 19 der 73 Patienten mit einer kontinenten Harnableitung litten an einer metabolischen Azidose.

Die häufigsten lokalen Komplikationen waren Harnwegsinfekte 12% (n=18), Wundheilungsstörungen 11% (n=16) und Darmlähmungen 11% (n=16). In 18 Fällen (12%) war eine Nachoperation erforderlich.

In sieben Fällen kam es zu einem mechanischen Ileus, in sieben Fällen zu Nachblutungen und in fünf Fällen waren Nahtinsuffizienzen ursächlich für eine Nachoperation, um die wichtigsten zu nennen.

Insgesamt verliefen 44% aller stationären Aufenthalte komplikationslos.

Durchschnittlich hatte aber jeder Patient mit einer Komplikation zu rechnen.

Komplikationen darzustellen wurde in der Literatur unterschiedlich gehandhabt. In

den USA ist die Unterscheidung zwischen „major complications“ und „minor complications“ verbreitet, was den Vergleich der einzelnen Komplikationen nicht

erschwerte. Die Entscheidung darüber, welches unerwünschte Ereignis als

Komplikation gewertet wurde und welches nicht, wurde nicht einheitlich gehandhabt.

Tabelle 4-2 Frühkomplikationen im Vergleich mit anderen Studien

Autor (Jahr)	Chang et al.* (2002, 2003)	Malavaud* et al. (2001)	Osterwitz* et al. (2001)	Krege et al. (1996)	Vorliegende Studie
Patienten	304	161	86	200	146
Zeitraum	1995 - 2000	1993 - 1998	1992 - 1999	1990 - 1994	1993 - 2000
Komplikations- rate gesamt	0,36	0,56	0,15	0,18	1,03
Re- Operations- rate in %	0,02	0,09	0,10	0,09	0,12
Ileus operativ Fisteln (Darm- und Urinfisteln)	o.A.	o.A.	0,03	0,02	0,05
Ileus konservativ	0,02	0,03	-	-	0,10
Pneumonie	0,02	-	-	0,02	3,70
Wund- infektion	0,03	0,02	-	0,06	0,10
Sepsis	0,01	0,04	-	0,01	0,05

* Frühkomplikationen definiert bis 30 Tage nach der radikalen Zystektomie

In der Studie von Chang et al. mit 304 Patienten ergab sich eine Komplikationsrate von 36%. Das waren 30,9% Nebenkomplikationen und 4,9% Hauptkomplikationen, die sich innerhalb von 30 Tagen ab dem Zeitpunkt der Operation ereigneten [6, 7, 11]. Die Studie von Malavaud et al. mit 161 Patienten ergab eine Komplikationsrate von 56%, wobei 30,4% Neben- und 25,5% Hauptkomplikationen registriert wurden [37]. Bei der Untersuchung von Oesterwitz et al. wurde eine Komplikationsrate von 15% angegeben [41] und bei Krege et al. eine Rate von 18,5% [31]. Die wesentlich höhere Komplikationsrate der vorliegenden Studie hat u.a. ihre Ursache in der unterschiedlichen Registrierung von unerwünschten Ereignissen. So geht aus den Untersuchungen von Chang et al., Malvaud et al., Oesterwitz et al. und Krege et al. nicht hervor, ob Harnwegsinfekte, Harnstauungen und metabolische Azidosen in der Frühphase überhaupt als Komplikation betrachtet wurden. Die Häufigkeit von Pneumonien, Sepsis und die Re-Operationsrate in der vorliegenden Studie ist hoch, was mit der hohen Komorbidität und den hohen Tumorstadien im Patientengut in Zusammenhang stehen kann.

4.2.7 Spätkomplikationen

Als Spätkomplikationen sind alle Ereignisse registriert worden, die sich nach dem Krankenhausaufenthalt ereignet haben und nicht in Verbindung mit einem Tumorprogress standen. Es wurde zwischen Komplikationen mit und ohne operativen Eingriff unterschieden.

Da es sich bei den Patienten mit einer Ureterokutaneostomie um Palliativpatienten mit kurzer Überlebenszeit handelte, wurden Spätkomplikationen selten beobachtet. 12% der Patienten mit Ileum-Conduit mussten sich einer Nachoperation unterziehen. Ursächlich dafür waren die Revision der stenosierten Harnleiteranastomose und an zweiter Stelle die Stomastenose. In nahezu der Hälfte der Fälle traten rezidivierende Harnwegsinfekte auf. Die Gesamtkomplikationsrate betrug 0,6.

Patienten mit Mainz-Pouch mussten in 71% der Fälle nachoperiert werden. In 50% der Fälle wurde eine Stomastenose revidiert. Metabolische Störungen traten in 43% der Fälle auf. Die Gesamtkomplikationsrate betrug 1,9, d.h. jeder Patient hatte mit knapp 2 Komplikationen zu rechnen.

Die Komplikationsrate bei Patienten mit Ileumneoblase viel weit geringer aus.

15 % aller Patienten mussten im nachstationären Beobachtungszeitraum wegen Problemen am Harntrakt operiert werden. In den meisten Fällen waren die Harnleiteranastomose bzw. die Harnröhre verengt. Jeder vierte Patient litt an einer metabolischen Störung. Die Gesamtkomplikationsrate betrug 0,8.

Die Spätkomplikationsraten von Patienten mit Ileum-Conduit und Ileumneoblase waren die geringsten in der Serie. Die wenigsten Patienten mit Ileumneoblase hatten nach dem Krankenhausaufenthalt wesentliche Kontinenzprobleme. Acht der 36 Patienten waren vollständig kontinent, 18 Patienten hatten eine nächtliche Inkontinenz oder eine geringfügige Stressinkontinenz, die sich in sieben Fällen besserte, bei acht von zehn Patienten stellte sich eine Verbesserung einer höhergradigen Inkontinenz im Beobachtungszeitraum ein.

Hautmann et al. sahen die Indikation zum Anlegen eines Pouches bereits 1987 hauptsächlich bei Frauen und ausgewählten Patienten. Die hohe Stomastenoserate und die langsame Lernkurve der Operateure seien dafür die Hauptgründe gewesen [19].

Zwölf Jahre später, 1999, analysierten Hautmann et al. [21] in einer Untersuchung bei 363 Patienten mit Ileumneoblase und einem follow-up von elf Jahren einen prozentualen Anteil an Re-Operationen von insgesamt 30%. Bei 12,6% der Patienten zeigten sich ileoureterale Stenosen, wobei 9,3% der Operationen minimalinvasiv durchgeführt werden konnten. 6% der Patienten erkrankten an einer urointestinalen Fistel, die in vier Fällen operativ und in zwei Fällen konservativ behandelt werden konnten. Narbenhernien traten in 3,8% der Fälle auf.

Eine metabolische Azidose wurde in schweren Fällen mit 1,1% und in leichteren Fällen mit 48% angegeben, eine akute Pyelonephritis war mit 6,3% eine häufige Spätkomplikation.

Ein wichtiger Faktor in allen Untersuchungen mit der Ileumneoblase ist das Kontinenzverhalten. Hautmann et al. unterschieden zwischen Tag- und Nacht Ergebnissen, eine Differenzierung, die in vorliegender Arbeit nicht gemacht wurde. 83,7% der Patienten waren tags und 66,3% nachts kontinent, 12,2% der Patienten waren tags und 28,7% nachts zufriedenstellend d.h. geringfügig inkontinent und schließlich 4,1% der Patienten waren tags und 5% nachts unbefriedigend inkontinent [21]. Trotz der relativ vielen Komplikationen und der Kontinenzprobleme ist für Hautmann ein akzeptables Ergebnis erreicht worden. Die gleiche Auffassung vertraten Kulkarni et al., die 102 Patienten mit Ileumneoblase über einen medianen Zeitraum von 73 Monaten beobachteten [33].

Neben dem bewährten Verfahren des Ileum-Conduits ist die Ileumneoblase mit nur geringfügig höheren Komplikationen das Standardharnableitungsverfahren geworden. Die Unterscheidung zwischen tumorspezifischer Indikation und patientenspezifischer Indikation für die Wahl der Harnableitung kann heute mehr denn je zugunsten der patientenzentrierten Indikation ausfallen [31, 53]. Im Gegensatz zum Ileum-Conduit würden sich laut Hobisch et al. hinsichtlich Kontinenz 75% der Patienten sicher mit einer Ileumneoblase fühlen, während dies nur für 33% der Patienten mit Ileum-Conduit zugetroffen hätte [29]. Wenn man berücksichtigt, dass hinter der hohen Stomastenoserate beim Mainz-Pouch I, lange bestehende Kontinenzprobleme die Lebensqualität beeinträchtigten, so fand die Einstellung dieses komplizierten Verfahrens mit einigem Recht statt.

4.2.8 Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf die Prognose

Die vorliegende Studie hat für Patienten mit Lymphknotenmetastasen gezeigt, dass eine adjuvante Polychemotherapie einen Überlebensvorteil bietet. 29 von 65 Patienten mit einem organüberschreitenden Tumor \geq pT3 pNX M0 erhielten eine adjuvante Polychemotherapie. Für Patienten mit lymphknotennegativen Tumoren konnte kein signifikanter Überlebensvorteil mit Chemotherapie nachgewiesen werden ($p = 0,7$). Hingegen konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für $n = 25$ Patienten mit Lymphknotenmetastasen gezeigt werden. Für die 13 Patienten mit Chemotherapie betrug das mediane Überleben 21,5 Monate und 10,8 Monate für die zwölf Patienten ohne Chemotherapie ($p = 0,02$).

In einer prospektiven Studie von Stöckle et al. wurde die progressfreie Zeit bei 49 Patienten mit fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom und radikaler Zystektomie untersucht. Die Studienarme waren Chemotherapie (M-VAC oder M-VEC) gegen therapiefreie Nachsorge. Ergebnis war, dass sowohl die Patienten ohne als auch mit Lymphknotenmetastasen von einer Polychemotherapie hinsichtlich progressfreier Zeit signifikant profitierten [71]. Bereits 1991 fand die Arbeitsgruppe um Skinner et al. für 91 Patienten mit fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom einen signifikanten Vorteil im medianen Überleben von 1,9 Jahren ($p=0,0062$) [58].

Freiha et al. führten eine randomisierte Studie mit 50 Patienten durch, die an einem fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom litten [14]. Die Therapiearme waren CMV Chemotherapie und therapiefreie Nachsorge. Das mediane Überleben war mit 63 Monaten länger als das in der Vergleichsgruppe mit 36 Monaten. Das Langzeitüberleben zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Rübben und Otto fanden gemäß einer Phase III Studie, die im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Urologischer Onkologie durchgeführt wurde, weder einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit fortgeschrittenen, lymphknotennegativen Tumoren als auch keinen für Patienten mit lymphknotenpositiven Tumoren pN1-2 [51].

Auch Tekin et al. fanden bei 27 Patienten mit mindestens vier Zyklen einer cisplatinhaltigen Polychemotherapie weder einen Langzeitüberlebensvorteil ($p=0,501$) noch eine signifikant verbesserte progressfreie Überlebenszeit [73].

Nicht alleine wegen der unterschiedlichen Ergebnisse der Studien, sondern auch wegen methodischer Kritik, wird die Rolle der adjuvanten Chemotherapie bis heute kontrovers diskutiert [47, 55, 67, 68, 69, 70, 72].

Der Vorteil der adjuvanten Chemotherapie, so Sternberg et al., könne in der Zerstörung von Mikrometastasen liegen und somit die progressfreie Zeit verlängern, eine neoadjuvante Chemotherapie wäre aber diesbezüglich effektvoller.

Ein Überlebensvorteil, so Sternberg et al., der in o.g. Studien nachgewiesen worden sei, könne von der hochgradigen Patientenselektion herrühren [67, 70].

Dennoch bestünde laut Sternberg ein Benefit für Patienten mit Lymphknotenmetastasen und Tumoren, die die Nachbarorgane infiltrieren [68].

Genaue Zahlen fehlen aber auch hier noch. Eine internationale Studie der EORTC (Protokoll 30994) soll methodische Fehler ausräumen und Fragen zur Prognose beantworten helfen [30, 69, 70].

Es ist anzunehmen, dass auch in vorliegender Studie eine Patientenselektion stattgefunden hat. Das methodische Vorgehen der retrospektiven Analyse, die an sich schon zu Verzerrungen führt, unterscheidet sich nicht von den weiter oben beschriebenen Studien. Der Überlebensvorteil gerade für Patienten mit Lymphknotenmetastasen scheint dennoch beachtenswert und interessant für weitere Untersuchungen.

4.2.9 Progress im Patientengut

Dieses Thema sei hier nur kurz abgehandelt. In 111 beobachtbaren Verläufen ist es im Beobachtungszeitraum bei 47% der Patienten zu Rezidiven gekommen. In 22,2% handelte es sich um Lokalrezidive.

In der Studie von Stein et al. erkrankten 30% aller Patienten an einem Rezidiv. 25% davon hatten ein Lokalrezidiv, und 75% erkrankten an Fernmetastasen. 86% der Rezidive ereigneten sich bis zu drei Jahren nach der Zystektomie.

Ein Vergleich mit anderen Studien ist aus folgenden Gründen schwierig. Zum einen ist die Progressionsrate stark davon abhängig, wie lange der Beobachtungszeitraum reicht. Zum anderen ist die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Rezidivs stark vom Stadium des Primärtumors abhängig, wie Abbildung 3-9 zeigen konnte, damit ist die Zusammensetzung des Patientenguts für das Ergebnis von großer Bedeutung.

Da die poststationäre Betreuung der Patienten in den meisten Fällen in den Praxen von niedergelassenen Urologen stattfand, führte die Datenerhebung nicht zu genauen Zeitangaben hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven.

Eine progressfreie Überlebenszeit konnte daher nicht ermittelt werden. Dies wäre allerdings Voraussetzung für einen korrekten Vergleich mit anderen Studien.

4.3 Die extraperitoneale retrograde Operationsmethode im Vergleich

Der primär extraperitoneale Operationszugang sollte die Ergebnisse der Ileumneoblase-Operationen nochmals verbessern helfen. Dies war der Grund für eine Nacherhebung mit Patienten, die von 1998 bis zum August 2002 mit dieser von Kulkarni et al. entwickelten Methode in der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin operiert wurden [32]. Die Operationsergebnisse von 33 Patienten, die primär extraperitoneal operiert wurden, standen den Ergebnissen von 39 Patienten gegenüber, die intraperitoneal zystektomiert wurden.

Seit der Aspekt des Nervenerhalts bei der Zystoprostektomie von Schlegel und Walsh 1987 eindrucksvoll dokumentiert wurde [52], sind ständig neue Operationsverfahren entwickelt worden, die den Erhalt der Sexualfunktion in den Mittelpunkt ihrer Untersuchungen gestellt haben. Kulkarni et al 1999 [32], Spitz et al. [61], Colombo et al. 2001 [10] und Serel et al. 2003 [57] beschrieben verschiedene Verfahren in der Nerven erhaltenden Chirurgie mit guten Erfolgen. Der extraperitoneale retrograde Ansatz der von Kulkarni et al. beschrieben wurde [32], hat die Operationsmethode, wie sie in der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin durchgeführt wird, nachhaltig beeinflusst. Wurde eine Ileumneoblase als Ableitung verwendet, kam seit 2002 nur noch dieses Verfahren zum Einsatz. Bisher sind jedoch keine auf konkreten Zahlen basierenden Untersuchungen vorgestellt worden, die den Vorteil der extraperitonealen retrograden Zystektomie untermauern konnten.

Der Erstbeschreiber erhoffte sich, ähnlich wie bei der Prostatektomie, die Morbidität des Eingriffs zu senken. Mit der Operationsmethode sollten die diffizilen Arbeitsschritte am quergestreiften Harnröhrensphinkter und am neurovaskulären Bündel unter besseren Sichtbedingungen und im ungestörten Operationsfeld möglich

werden. Vorteile soll ein zuverlässigerer Erhalt der erektilen Funktion und eine Erhöhung der Kontinenzrate sein. Die Rate der Rektumverletzungen soll durch die bessere Sicht im retrovesikalen Raum gesenkt werden.

Außerdem erwartet der Autor einen positiven Effekt durch die Verlagerung der Harn führenden Anastomosen nach extraperitoneal und der damit verbundenen räumlichen Trennung von der intestinalen Anastomose. Eine Reduzierung von Infektionen und der Schutz der empfindlichen harnführenden Anastomosen sei besser gewährleistet, zudem würden sich Anastomosenleckagen nicht primär in den Bauchraum entleeren.

Die Arbeit von Kulkarni et al. basiert auf praktischen Erfahrungen, die er bei Patienten mit oberflächlichen Harnblasenkarzinom erzielt hatten, diese sind jedoch bisher nicht in Form einer verifizierbaren Untersuchung veröffentlicht.

Die Studie am Patientengut des Patientenkollektivs II zeigt verschiedene Aspekte der Operationsergebnisse. Die Operationszeit ist nicht signifikant um 30 Minuten verkürzt, der Blutverlust ist signifikant um knapp zwei Blutkonserven pro Operation verringert. Bei der extraperitonealen Methode kam es zu keiner Rektumverletzung, hingegen kam es bei der herkömmlichen Methode zu zwei Rektumverletzungen. Mit der neuen Methode musste kein Fall von Operationsletalität verzeichnet werden, während es bei der primär intraperitonealen Methode zu zwei Fällen von Operationsletalität kam. Die Möglichkeit, Nerven sparend zu operieren, wurde in 42% der Fälle wahrgenommen, signifikant mehr als bei der descendierenden, herkömmlichen Methode mit nur 15 % Anteil Nerven sparender Operationen. Die Anzahl der Frühkomplikationen ist, ohne diese qualitativ zu bewerten, in beiden Gruppen nahezu gleich groß. 49 Frühkomplikationen in der Gruppe mit der extraperitonealen und 57 in der Gruppe mit der intraperitonealen Methode entspricht nahezu identischen Komplikationsraten. Betrachtet man kompliziertere Verläufe, schneidet die neue Methode jedoch besser ab. Bei der extraperitonealen Methode ist es zu zwei Nachoperationen, einer Nachblutung und keinem Fall von Sepsis gekommen. Mit der intraperitonealen Methode hingegen ist es zu sechs Nachoperationen, fünf Nachblutungen und drei Fällen von Sepsis gekommen. Kontinenzergebnisse im unmittelbaren Anschluss an die Operation zu vergleichen, ist sicherlich verfrüht. Hier sollten Langzeitergebnisse in weiteren Arbeiten

abgewartet werden. Hatten die günstigen Operationsergebnisse eine Auswirkung auf die Krankenhausliegezeit?

Es konnten Verkürzungen der Liegezeit unter intensivmedizinischer Betreuung um einen halben Tag und auf Normalstation um zwei Tage verzeichnet werden. Die Unterschiede zur Vergleichsgruppe sind allerdings nicht signifikant.

Die hohe Zahl der Nerven sparenden Operationen weist darauf hin, dass eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden kann, was die Sexualfunktion betrifft. Anders als von Kulkarni et al. beschrieben, weist die Gruppe der extraperitoneal zystektomierten Patienten in der vorliegenden Analyse auch höhergradige Tumorstadien auf, nämlich neben den vier oberflächlichen, 15 organbegrenzte, drei Organ überschreitende, neun Lymphknoten positive und zwei Nachbarorgan infiltrierende Tumoren. Dies ist ein Indiz dafür, dass auch für schwerer erkrankte Patienten eine möglichst gute Lebensqualität erreicht werden kann.

4.4 Offene Fragen und methodische Probleme

Die zahlreichen in der Literatur beschriebenen Ergebnisse ließen sich nicht ohne weiteres miteinander vergleichen. Nicht nur die Vielfalt von Definitionen, wie es bei der Operationsletalität deutlich wurde, sondern auch die Auffassung von dem, was im Beobachtungszeitraum als medizinisch dokumentationswürdig angesehen wurde, ist von Krankenhaus zu Krankenhaus, von Urologe zu Urologe, doch sehr verschieden. Trotz der relativ hohen Fallzahl von insgesamt 153 Patienten entstanden nach Stratifizierung in Subgruppen erheblich kleinere Patientenpopulationen, die signifikante Aussagen oft nicht erlaubten. Eine Stratifizierung von lymphknotenpositiven Tumoren war zwar wünschenswert, aber nicht sinnvoll, ebenso wie die Berücksichtigung einzelner Therapieregime bei der Polychemotherapie. Die Fallzahl wäre zu gering geworden. Trotz der Fülle des Materials in der vorliegenden Arbeit ist u.U. die Betonung bedeutender Teilaspekte zu kurz gekommen. Es wäre noch wünschenswert gewesen, den Einfluss von Vorbehandlungen wie z. B. Bestrahlungen im kleinen Becken wegen gynäkologischer Tumoren oder Voroperationen in die Risikoberechnungen einzuführen. Ebenso fanden selten verwendete Harnableitungsverfahren keine Würdigung in dieser Arbeit. Auch wurde Fortschritten von Disziplinen, wie der

Anästhesie oder der Krankenpflege keine Beachtung geschenkt. Dennoch war es gerade für diese Arbeit wichtig, den Gesamtzusammenhang zu erkennen, um so wichtige Rückschlüsse auf die urologischen Schwerpunkte der Therapie des Harnbasenkarzinoms zu gewinnen.

5 Zusammenfassung

Wie die vorliegende Arbeit zeigen konnte, hat sich in den Jahren zwischen 1993 – 2002 ein deutlicher Wandel in der Tumorchirurgie und ein Umschwung in der Verwendung der Harnableitungsverfahren beim Harnblasenkarzinom vollzogen. Neben tumorspezifischen sind immer mehr die patientenspezifischen Fragestellungen in den Vordergrund gerückt. Deutlich wurde diese Entwicklung an der Infragestellung der kontinenten suprapubesikalen Harnableitungen und an der Einführung der extraperitonealen Zystektomie, die es zunehmend erlaubt, Aspekte der Lebensqualität wie z. B. die potenterhaltende Chirurgie zu berücksichtigen. Dieser Entwicklungsprozess ist alles andere als abgeschlossen. Es wäre wünschenswert, wenn für Patienten, die z.B. wegen einer bestehenden Lymphknotenmetastasierung über eine besonders schlechte Prognose verfügen, Therapieregime entwickelt würden, die das Überleben verbessern und die Lebensqualität erhöhen können. Dazu ist eine Stratifizierung der Prognosegruppen und ein prospektives Studiendesign sicher von Vorteil. Bisher existiert noch kein validiertes Lebensqualitätsmodul für die Patienten mit den verschiedenen Harnableitungen. Ein qualitativ orientierter Forschungsansatz zur Erfassung von Lebensqualität wäre sicher lohnenswert.