

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. Christian Stief

## **Radikale Zystektomie bei älteren Patienten**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Yeliz Yıldız, geb. Ekiz  
aus München

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

**Berichterstatter:**

Prof. Dr. Derya Tilki

**Mitberichterstatter:**

Prof. Dr. Paul Gerhard Fabricius

Prof. Dr. Rolf Muschter

**Dekan:**

Prof. Dr. med.dent. Reinhard Hickel

**Tag der mündlichen Prüfung: 26.07.2018**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	5
1.1. Epidemiologie und Ätiologie .....	5
1.1.1. Risikofaktoren .....	6
1.2. Symptomatik .....	6
1.3. Diagnostik .....	6
1.4. Tumorklassifikation und Grading.....	7
1.5. Therapie.....	10
1.5.1. Die radikale Zystektomie.....	11
1.5.1.1. Indikationen .....	11
1.5.1.2. Lymphadenektomie .....	11
1.5.2. Harnableitungsverfahren .....	12
1.5.2.1. Neoblase .....	12
1.5.2.2. Pouch .....	12
1.5.2.3. Uretersigmoidostomie .....	13
1.5.2.4. Ureterkutaneostomie.....	13
1.5.2.5. Ileum-Conduit.....	14
<b>2. Aufbau und Ziel unserer Studie</b> .....	14
<b>3. Patienten und Methoden</b> .....	14
<b>4. Ergebnisse</b> .....	17
4.1. Perioperative Mortalität.....	18
4.2. Perioperative Komplikationen.....	18
4.3. OP-Zeit und Blutverlust .....	20
4.4. Chirurgische Revision .....	21
4.5. Stationäre Aufenthaltsdauer .....	23
4.6. Histologie .....	23
4.7. Korrelation zwischen ASA Score und Komplikationsrate .....	23

<b>5. Diskussion</b> .....	24
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	26
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	27
<b>8. Anhang</b> .....	30
8.1. Verwendete Fragebögen .....	30
8.1.1. Allgemeiner Fragebogen (A-II).....	30
8.1.2. Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 Ver.3.0 IV) .....	30
8.1.3. EORTC QLQ-BLM30 .....	32
8.1.4. Fragebogen zur Erektion (IIEF-5) modifiziert nach Rosen et al. Int J Impot Res. 1999.....	34
8.2. Artikel aus Word J Urol DOI 10.1007/s00345-009-0482-1 von Tilki, Zaak, Trottmann, Buchner, Ekiz et al. 2009 Radical cystectomy in the elderly patient: a contemporary comparison of perioperative complications in a institution series .....	34
<b>9. Danksagung</b> .....	41
<b>10. Eidesstattliche Versicherung</b> .....	42

# **Radikale Zystektomie bei älteren Patienten**

## **1. Einleitung**

### 1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes erkrankten im Jahr 2012 etwa 15.400 Personen an einem invasiven Harnblasenkarzinom, davon waren gut ein Viertel weiblichen Geschlechts. Weitere 13.500 Personen erkrankten an nicht-invasiven papillären Tumoren und in-situ Tumoren der Blase. Die Anzahl der Neuerkrankungsrate in Deutschland wird für dasselbe Jahr auf 11.270 bei den Männern, und 4140 bei den Frauen geschätzt. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt, bezogen auf die Jahre 2011 und 2012, für Männer 58% und für Frauen 48%.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 70 und für Frauen bei 73 Jahren. [1] Aufgrund der stetig steigenden durchschnittlichen Lebenserwartung steigt auch die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms, vor allem bei Patienten über 70 Jahre [2].

Das Harnblasenkarzinom ist nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste maligne Tumor des Urogenitaltrakts.

Ein Großteil der Patienten hat bei Erstdiagnose eine nicht-invasive Form des Tumors. Bei etwa 20-40% der Erkrankten liegt entweder bereits bei Erstvorstellung ein invasiver Harnblasentumor vor, oder sie entwickeln im Laufe der Zeit eine invasive Form.

In etwa 15% der Fälle liegen bereits Metastasen vor.

Das Urothelkarzinom (Transitionalzellkarzinom, Übergangszellkarzinom) stellt mit über 90% die häufigste Tumorform der Harnblase dar, gefolgt von Plattenepithel- und Adenokarzinom und dem kleinzelligen Karzinom.

Sekundäre Blasentumoren durch Infiltration und Metastasierungen in die Harnblase sind selten.

Ebenso selten sind benigne und maligne mesenchymale Tumoren, Infiltrationen von Hämoblastosen und Endometriose der Blase [1].

### 1.1.1 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren zählen neben Alter, Geschlecht und Rasse der Patienten auch chemische Farbstoffe insbesondere aromatische Amine wie Benzidin.

Ein weiteres großes Risiko stellt wegen dem im Rauch enthaltenem 2-β-Naphthylamin, auch der Nikotinkonsum dar. Bis zu 50% der Patienten mit Harnblasenkarzinom sind regelmäßige Zigarettenraucher [3].

Einige Medikamente wie Phenacetin und Cyclophosphamid stellen ebenfalls Risikofaktoren dar. Auch das Antidiabetikum Pioglitazon wurde 2013 von der internationalen Krebsforschungsagentur (IARC) als Risikofaktor für die Entstehung von Blasenkrebs eingestuft.

Weitere Risikofaktoren sind chronische Harnwegsinfekte und die chronifizierte Bilharziose [4].

### 1.2 Symptomatik

20% der Patienten mit Blasentumoren sind asymptomatisch. Das häufigste Leitsymptom ist die schmerzlose Makro- bzw. Mikrohämaturie [5].

Bei muskelinvasiven Tumoren können außerdem noch Flankenschmerzen, dysurische oder irritative Beschwerden und Schmerzen im kleinen Becken dazu kommen.

### 1.3 Diagnostik

Bei Verdacht auf einen Blasentumor sind neben einer ausführlichen Anamnese folgende Untersuchungsverfahren obligatorisch: klinische Untersuchung, Urinuntersuchung, Urinzytologie, Blutuntersuchungen, Sonographie des Abdomens und der Blase, intravenöse Pyelographie (IVP), Urethro-Zystoskopie und die Fluoreszenzzystoskopie. Fakultativ kommen noch folgende Untersuchungen dazu: Uringebundene Markersysteme, BTA (Bladder Tumor Antigens) – Test, NMP-22 (Nuclear Matrix Protein) – Test, FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) und Mikrosatelliten-Analyse zur Detektion von Karzinomzellen, Survivin (ein Anti-Apoptose Protein), Zytokeratin (das dominierende Zytoskelett-Protein epithelialer Zellen).

Zur Diagnostik bei V.a. einen Blasentumor gehören außerdem Blasenbiopsien, Transurethrale Resektionen (TUR) und gegebenenfalls auch Nachresektionen.

Die Einteilung in die TNM Klassifikation (s. 1.4.) erfolgt nach Ausbreitungsdiagnostik des Primärtumors in der Harnblase.

Für die Bestimmung der T-Kategorie gehören die TUR und jeweils ein CT und ein MRT des kleinen Beckens.

Die Einteilung der N-Kategorie erfolgt ebenso durch CT oder MRT Aufnahmen des kleinen Beckens, welche hier allerdings eine nur geringe Sensitivität aufweisen.

Für die M-Kategorie werden folgenden Untersuchungen durchgeführt:

- ⤴ Röntgenaufnahmen des Thorax in zwei Ebenen. Bei verdächtigen Befunden wird ein CT-Thorax gemacht
- ⤴ Sonographie oder CT der Leber
- ⤴ Knochenszintigraphie (durchgeführt bei erhöhter alkalischer Phosphatase, klinischen Symptomen und muskelinvasiven Tumoren  $\geq T2$ )
- ⤴ CT mit Kontrastmittel zur Beurteilung der Ausscheidungsphase

[1]

#### 1.4 Tumorklassifikation und Grading

Die TNM Klassifikation der UICC von 1997 beschreibt die Ausbreitung des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und der Fernmetastasierung (M).

Der Zusatz von p steht für eine pathologische/ histologische Überprüfung.

#### **TNM Klassifikation für Harnblasentumore (1997)**

<b>pT</b>	
pTX	Primärtumor nicht beurteilbar
pT0	Kein Anhalt für ein Karzinom
pTa	Nichtinvasives papilläres Karzinom
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Invasion der Lamina propria

pT2	Invasion des Detrusormuskels
pT3	Invasion von perivesikalem Gewebe
pT4	Invasion angrenzender Organe
<b>pN</b>	
pNX	Regionäre Lymphknotenmetastasen nicht beurteilbar
pN1	Solitäre Lymphknotenmetastase $\leq 2\text{cm}$
pN2	Solitäre oder multiple LK-Metastasen $>2\text{cm}$ und $\leq 5\text{cm}$
pN3	LK-Metastasen $> 5\text{cm}$
<b>pM</b>	
pMX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Die TNM Klassifikation des Harnblasenkarzinoms wurde zuletzt im Februar 2016 aktualisiert:

### **TNM Klassifikation für Harnblasentumore (2016)**

#### **T Primärtumor**

- TX Primärtumor kann nicht bewertet werden
- T0 Kein Nachweis von Primärtumor
- Ta Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
- Tis Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
- T1 Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
- T2 Tumor dringt in Muskularis propria ein
- T2a Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)
- T2b Tumor dringt tief in Muskularis propria ein (äussere Hälfte)
- T3 Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:
  - T3a Mikroskopisch
  - T3b Makroskopisch (Extravesikale Masse)
- T4 Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus,

Vagina, Beckenwand

T4a Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina

T4b Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand

### **N Regionale Lymphknoten**

NX Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden

N0 Keine regionalen Lymphknotenmetastasen

N1 Metastase in einem Lymphknoten des Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)

N2 Metastase in mehreren Lymphknoten des Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)

N3 Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis

### **M Fernmetastasen**

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

### **Stadien-Einteilung**

Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a-b	N0	M0
Stage III	T3a-b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IV	T4b	N0	M0
	Any T	N1-3	M0
	Any T	Any N	M1

## Grading

Im Vergleich zur früheren Klassifikation von 1973, welche die einfache Graduierung von G1 (gut differenziert) über G2 (mittelgradig differenziert) bis G3 (schlecht differenziert) beinhaltete, erlaubt das aktuelle Grading (2004) eine genauere Trennung zwischen benignen und malignen urothelialen Zellveränderungen.

Papilläre Läsionen werden eingeteilt in Papillome, papilläre urotheliale Neoplasien „with low malignant potential (PUNLMP)“ und papilläre „low-grade“ bzw. „high-grade“ Karzinome.

Das intermediäre Risiko, welches dem früheren Grad 2 entsprach wurde aufgehoben.

Die neue Klassifikation macht eine genauere Prognosestellung möglich.

### WHO Grading 2004

Normal	⤴ Unauffälliges Urothel (schließt auch milde Dysplasien ein)
Hyperplasie	⤴ Flache Hyperplasie ⤴ Papilläre Hyperplasie
Flache Läsionen mit Atypien	⤴ Reaktive (entzündliche) Atypie ⤴ Atypie mit unklarer Bedeutung ⤴ Urotheliale Dysplasien (intraurotheliale Low-grade Neoplasie) ⤴ Carcinoma in situ (intraurotheliale High-grade Neoplasie)
Papilläre Läsionen	⤴ Papillom ⤴ invertiertes Papillom ⤴ Papilläre urotheliale Neoplasie of low malignant potential (PUNLMP) ⤴ Papilläres urotheliales Low-grade-Karzinom ⤴ Papilläres urotheliales High-grade-Karzinom
Invasive Neoplasien	⤴ Invasion der Lamina propria ⤴ Invasion der Muscularis propria

### 1.5 Therapie

Zu organerhaltenden kombinierten Therapien gibt es bereits verschiedene Arbeiten, in

welchen die hohe Morbidität und Mortalität verdeutlicht werden [6-8].

Bei älteren Patienten wird bei einer radikalen Zystektomie ein höheres perioperatives Risiko bezüglich Morbidität und Mortalität befürchtet [9]. Nichtsdestotrotz konnte in verschiedenen Arbeiten gezeigt werden, dass dank chirurgischer Fortschritte und Verbesserungen im perioperativem Management auch ältere Patienten von einer radikalen Zystektomie profitieren können [10-13].

### 1.5.1 Radikale Zystektomie

Aktuell ist die radikale Zystektomie mit entsprechender Harnableitung die Standardtherapie beim invasiven Harnblasenkarzinom [14-16].

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei über 70% [1].

#### 1.5.1.1 Indikationen zur Zystektomie

”

- ⤴ T2-T4, N0-x
- ⤴ High-grade Karzinome, die die Submukosa infiltrieren (früher pT1, G3; primär oder nach BCG-Therapieversagen (intravesikale Instillation mit BCG = Bacillus-Calmette-Guérin ))
- ⤴ Nichtinvasive Tumoren, bei denen transurethrale Maßnahmen nicht mehr ausreichen, den Tumor zu kontrollieren.
- ⤴ Konservativ nicht beherrschbare Blutungen oder Funktionseinschränkungen nach vorausgegangener Therapie (z.B. Schrumpfblase) .“ [1]

#### 1.5.1.2 Lymphadenektomie

Mehrere Arbeiten konnten eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach radikaler pelviner Lymphadenektomie zeigen.

Dazu gehört die Entfernung der Lymphknoten entlang der Iliaca-externa und der Iliaca-interna Gefäße, von der Ureterkreuzung bis zum Leistenband und ebenso die Lymphknotenentfernung in der Fossa obturatoria. [1]

## 1.5.2 Harnableitungsverfahren

Die Art der Harnableitung wird abhängig von Tumorbefund und Prognose, Alter und Allgemeinzustand des Patienten, Komorbiditäten, Funktionszustand des oberen Harntrakts und natürlich entsprechend dem Wunsch des Patienten gewählt.

Man unterscheidet zwischen kontinenten und inkontinenten Harnableitungen. Zu den kontinenten Formen gehören die Ileumblase, der katheterisierbare Pouch, und die Uretersigmoidostomie.

Inkontinente Formen sind die Ureterokutaneostomie und das Ileum-Conduit (selten auch das Colon-Conduit). [1]

### 1.5.2.1 Neoblase (orthotoper kontinenter Harnblasenersatz)

Die Neoblase, eine kontinente Form der Harnableitung, besteht aus einem Ileum Reservoir im kleinen Becken und wird gerne bei kurativer Absicht eingesetzt.

Mittels eigenem Sphinkter bleiben die Patienten kontinent und entleeren das Reservoir durch intraabdominelle Druckerhöhung.

Kontraindikationen sind Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen sowie chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Bei Blasenhalbefall und/ oder Urethrektomie ist das Einsetzen einer Neoblase ebenfalls nicht möglich.

Zu den häufigsten Komplikationen zählen: Stenosen der ureterointestinalen Anastamosen, metabolische Azidose, Vitamin-B-12-Mangel, chologene Diarrhoe, Harnwegsinfektionen und Entleerungsstörungen des Reservoirs. [17]

### 1.5.2.2 Pouch

Ein heterotoper Pouch besteht aus einem Ileum- bzw. einem Ileozökalsegment und wird meistens dann eingesetzt, wenn ein Anschluss an die Harnröhre z.B. wegen Tumorbefall bei Inkontinenz oder Fehlbildungen nicht möglich ist. Das kontinente Nabelstoma muss regelmäßig von den Patienten katheterisiert werden. Die Kontinenz wird durch ein submuköses Appendixnippel, ein Ileuminvagnationsnippel oder ein Yang-Monti-Rohr erreicht.

Kontraindikationen für diese Art der Harnableitung sind Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen sowie intestinale Erkrankungen.

Mögliche Komplikationen sind Steinbildungen im Reservoir (10-14%), Entleerungsstörungen des Reservoirs durch Stomastenosen (7-11%), Harnleiterimplantationsstenosen (7-8%), metabolische Azidosen, Vitamin-B-12-Mangel und chologene Diarrhoe [17].

#### 1.5.2.3 Uretersigmoidostomie

Bei der rektalen Harnableitung werden die Ureteren antirefluxiv in das Rektosigmoid ausgeleitet. Der vor dem Eingriff auf Funktion überprüfte, anale Sphinkter gewährleistet die Kontinenz.

Kontraindikationen für eine Harnleiterdarmimplantation sind Niereninsuffizienz, rektosigmoidale Pathologien und stattgehabt oder bevorstehende Radiotherapien des kleinen Beckens.

Harnleiterimplantationsstenosen (7-22%), rezidivierende ascendierende Harnwegsinfekte (etwa 16%) und schwere metabolische Azidosen (0-4%) zählen zu den häufigsten Komplikationen. Da das Risiko der Entwicklung eines Adenokarzinoms an der Implantationsstelle erhöht ist, werden ab dem fünften postoperativen Jahr, jährlich Koloskopien durchgeführt. [17]

#### 1.5.2.4. Ureterkutaneostomie

Die Harnleiterhautfistel ist operativ das einfachste Harnableitungsverfahren und wird in der palliativen Therapie bei schweren Komorbiditäten oder bei chronischen Darmerkrankungen eingesetzt.

Die Ureterokutaneostomie bringt eine hohe Komplikationsrate, vor allem in Form von Ureterstenosen mit sich, was zu einem hohen Einsatz von Ureterkathetern führt.

#### 1.5.2.5. Ileum-Conduit

Das Ileum-Conduit ist mit 33-63% die häufigste Form der Harnableitungen. Die Ureteren werden hierbei refluxiv in ein etwa 15cm lang ausgeschaltetes Ileumsegment implantiert, welches lateral im Unterbauch als Stoma liegt.

Diese Form der Harnableitung kann auch bei schwerer Niereninsuffizienz (Serum Kreatinin > 2mg/dl), bei mangelnder Compliance, bei eingeschränkter Lebenserwartung, im höheren Alter und vor geplanter Radiotherapie im kleinen Becken eingesetzt werden.

Zu den häufigsten Komplikationen gehören Verschlechterung der Nierenfunktion (bis zu 80% in 15 Jahren), Stomaprobleme (bis zu 24%), rezidivierende Harnwegsinfektionen (bis zu 23%), Ureterstenosen (14%) mit Entwicklung von Schrumpfnieren und Urolithiasis. [17]

## **2. Aufbau und Ziel unserer Studie**

Ziel unserer Studie war der Vergleich perioperativer Morbidität und Mortalität bei Patienten einerseits über und andererseits unter 75 Jahren.

Hierfür erfassten wir, mittels Krankenakten und Follow-up Fragebögen, wichtige perioperative Daten von Patienten, die innerhalb von vier Jahren in unserer Klinik radikal zystektomiert und mit einer Harnableitung versorgt worden waren.

Die Follow-up Dauer betrug 30 Tage. Alle ungünstigen Zustände in diesem Zeitraum wurden als perioperative Komplikation bzw. Mortalität gewertet.

## **3. Patienten und Methoden**

Wir werteten retrospektiv 326 Patientendaten von insgesamt 345 Patienten aus, welche von Mai 2004 bis April 2008 radikal zystektomiert und mit einer Harnableitung versorgt

worden waren.

19 Patienten wurden wegen fehlender Rücksendung der Fragebögen und Unerreichbarkeit ausgeschlossen.

Folgende perioperative Daten wurden erfasst:

ASA Klassifikation, Operationsdauer, Blutverlust, Transfusionsrate, Art der Harnableitung, stationäre Aufenthaltsdauer, Histologie, perioperative Komplikationen und perioperative Mortalität.

245 (75%) der insgesamt 326 Patienten waren männlich, 81 (25%) weiblich.

Das mittlere Patientenalter betrug am Operationstag 69 Jahre (zwischen 35-95);

85 (26%) Patienten waren  $\geq 75$  Jahre (57 Patienten zwischen 75-80 Jahren; 23 Patienten zwischen 80-85 Jahren und 3 Patienten zwischen 86-90 Jahren).

51% dieser Patienten hatten präoperativ einen ASA Score von  $\geq 3$ . Nach anästhesiologischer Beurteilung waren es bei den jüngeren Patienten 32% [18].

Die präoperative Vorbereitung beinhaltete eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, Röntgen Thorax, Urographie, Nierenultraschall, Routine Labor und jeweils ein CT von Brust, Abdomen und Becken.

Jedem Patienten wurde jeweils präoperativ, am ersten postoperativen Tag und am Entlassungstag eine Blutprobe entnommen.

Alle Patienten trugen Antithrombosestrümpfe und es wurde ihnen prophylaktisch subkutan niedrig molekulares Heparin gespritzt.

Zur Darmvorbereitung wurde den Patienten am letzten präoperativen Tag 3 Liter Elektrolytlösung (Polyethylenglykol) oral verabreicht.

Am Operationstag wurde mit der Gabe einer intravenösen Breitbandantibiose begonnen. Die intraoperativ gelegte Nasensonde wurde gemäß den Eintragungen in den Krankenakten, spätestens 48 Stunden nach der Operation entfernt.

Der Kostaufbau begann am ersten postoperativen Tag mit zwei Tassen Tee und wurde am zweiten Tag mit Suppe ergänzt. Am dritten postoperativen Tag durften die Patienten auch feste Nahrung zu sich nehmen.

Postoperativ wurden zunächst alle Patienten im Aufwachraum überwacht um dann, je nach Zustand, entweder auf die Intensivstation oder auf die reguläre Station verlegt zu werden.

Bei Männern wurde die Zystektomie mit Entfernung der Blase, der distalen Ureteren, der Prostata und der Samenstränge durchgeführt.

Bei den Frauen wurde nach vorheriger Rücksprache eine Hysterektomie mit

beidseitiger Adnexektomie durchgeführt. Außerdem wurde, mit Ausnahme der Anlage von Neoblasen, auch die vaginale Vorderwand und die Urethra mit entfernt [19].

Bei 271 Patienten wurde eine pelvine Lymphadenektomie (iliaca interna, iliaca externa, obturatoria und iliaca communis) durchgeführt. Bei Palliativpatienten wurden von vornherein davon abgesehen.

Die Anzahl der Patienten mit palliativer Therapieabsicht war in beiden Altersgruppen vergleichbar hoch.

Bei 70 Patienten  $\geq 75$  Jahre (83%) wurde ein Ileumconduit angelegt. In der jüngeren Altersgruppe waren es 112 Patienten (46%).

14 Patienten  $\geq 75$  Jahre (16%) erhielten eine Ileum Neoblase und 1 Patient eine kontinente Harnableitung mit einem Ileum Pouch.

Bei 122 Patienten  $<75$  Jahre (51%) wurde eine Neoblase angelegt.

Fünf Patienten  $<75$  Jahre erhielten einen Ileum Pouch (2%) und ein Patient (1%) wurde mit einer Harnleiterhautfistel (Uretercutaneostomie) versorgt.

Bei der Wahl der Urinableitung wurden die Kontraindikationen für eine orthotopen Blasenrekonstruktion gemäß den EAU (european association of urology) Leitlinien berücksichtigt.

Die Entscheidung fiel abhängig von Komorbiditäten (wie z.B. Inkontinenz) und ebenso auch von den Wünschen der Patienten.

Intraoperativ wurden an die ureterointestinalen Anastomosen Stents implantiert.

In der Regel wurde am zwölften postoperativen Tag der erste Stent und einen weiteren Tag später der zweite Stent entfernt.

Nach Anlage von Neoblasen wurde etwa drei Wochen später die Durchgängigkeit der Anastomosen mittels Kontrast-Zystogramm überprüft und danach der Urinkatheter gezogen.

Sämtliche ungünstige Zustände innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage wurden als perioperative Komplikation gewertet.

Diese waren: Infektionen, pulmonale Komplikationen, Myokardinfarkte, sekundäre Blutungen, Wunddehiszenzen, Komplikationen an den Anastomosen, Ileus, Darmperforation, Fistelbildung und tiefe Venenthrombosen.

Wir unterteilten die Komplikationen nicht nur in die übliche Clavien Klassifikation ein, sondern verwendeten die modifizierte Form wie folgt: Clavien 1 und 2 wurden als leichte Komplikationen und Clavien 3 bis 5 als schwere Komplikationen zusammengefasst [20].

Todesfälle innerhalb der ersten dreißig postoperativen Tage wurden zur perioperativen Mortalität hinzugezählt.

Kategoriale Werte (wie z.B. der ASA Score, Altersgruppe) wurden mit dem chi-square Test analysiert.

Die Komplikationen wurden mit dem Fisher Test analysiert. Variable Parameter in beiden Gruppen (wie der intraoperative Blutverlust) wurden mit Hilfe des Mann-Whitney U Tests verglichen.

P Werte unter 0.05 wurden als signifikant betrachtet.

Die Auswertungen wurden mit Hilfe der STATISTICA Software durchgeführt (release 8, StatSoft, Tulsa, USA).

#### 4. Ergebnisse

Im folgenden zunächst eine tabellarische Übersicht der klinischen Patientendaten und der Pathologiebefunde:

**Tabelle 1**

Merkmale	Median (IQR) or Frequency (%) IQR=interquartile range		p-Wert
	Alter $\geq 75$	Alter $\leq 75$	
<b>Alter</b>	79 (77,81)	65 (59,70)	
<b>Geschlecht (n=326)</b>			0,362
Männlich	67 (79%)	178 (74%)	
Weiblich	18 (21%)	63 (26%)	
<b>ASA Score (n=325)</b>			0,011
1	3 (4%)	11 (5%)	
2	39 (46%)	153 (64%)	
3	41 (48%)	75 (31%)	
4	2 (2%)	1 (0,4%)	
<b>Tumorstadium (n=298)</b>			0,291
pT0	6 (7%)	28 (13%)	
pTa	1 (1%)	0 (0,3%)	
pTis	10 (12%)	19 (9%)	
pT1	6 (7%)	16 (7%)	

pT2	21 (25%)	41 (19%)	
pT3	24 (29%)	78 (36%)	
pT4	15 (18%)	33 (15%)	
<b>Lymphknotendissektion</b> (n= 307)			0,314
Ja	69 (85%)	202 (89%)	
Nein	12 (15%)	24 (11%)	
<b>Art der Harnableitung</b> (n=325)			<0,001
Ileum Conduit	70 (82,4%)	112 (46,7%)	
Neoblase	14 (16,4%)	122 (50,8%)	
Ileum-Pouch	1 (1,2%)	5 (2,1%)	
Uretercutaneostomy	0	1 (0,4%)	

#### 4.1 Perioperative Mortalität

In der Gruppe der Patienten unter 75 Jahren gab es einen perioperativen Todesfall.

Ein 74-jähriger Patient mit Hypertension und Z.n. abdominaler Aortenprothese starb am 30. postoperativen Tag an einer Lungenembolie.

Folglich betrug die Gesamtmortalitätsrate in dieser Altersgruppe 0,4% (1/241).

Ein 95-jähriger Patient mit koronarer Herzkrankheit und chronischer Niereninsuffizienz starb am 21. postoperativen Tag durch kardiopulmonales Versagen in Folge einer Pneumonie mit Sepsis.

Damit betrug die Gesamtmortalitätsrate für die Altersgruppe größer gleich 75 Jahre, 1,2% (1/85)

#### 4.2 Perioperative Komplikationen

19 von 85 Patienten  $\geq 75$  Jahre (22%) unterlagen mindestens einer perioperativen Komplikation. Auch nach erneuter Unterteilung dieser Gruppe in zwei weitere Altersgruppen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (75-85 Jahre und 86-95 Jahre,  $p=0,9$ ).

Diese Zahl glich der perioperativen Komplikationsrate in der jüngeren Altersgruppe, welche 21% betrug (51 von 241 Patienten).

Auch die Unterteilung in große (modifiziert nach Clavien 3-5) und kleine Komplikationen (modifiziert nach Clavien 1-2) machte in beiden Altersgruppen keinen Unterschied (p=0,818) – siehe folgende Tabelle:

Tabelle 2

Patientenbezogene Zusammenfassung der größten Komplikationen - modifiziert nach Clavien

<b>Modifizierte Einteilung nach Clavien</b>	<b>Anzahl der Patienten <math>\geq</math> 75 Jahre [n(%)]</b>	<b>Anzahl der Patienten &lt; 75 Jahre [n(%)]</b>
<b>0</b>	66 (78%)	190 (79%)
<b>1</b>	2 (2,4%)	5 (2,1%)
<b>2</b>	8 (9,4%)	19 (7,9%)
<b>3 (a/b)</b>	8 (9,4%) (2/6)	22 (9,1%) (3/19)
<b>4 (a/b)</b>	0 (1,2%)	4 (1,7%) (0/4)
<b>5</b>	1 (1,2%)	1 (0,4%)
<b>Kleine Komplikationen (Grad 1-2)</b>	10 (11,8%)	24 (10,0%)
<b>Große Komplikationen (Grad 3-5)</b>	9 (10,6%)	27 (11,2%)

Im Folgenden ist zur Vervollständigung die eigentliche Clavien Klassifikation dargestellt:

### **Clavien-Klassifikation für postoperative Komplikationen**

<b>Grad 1</b>	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer Intervention (medikamentös, radiologisch, chirurgisch)
<b>Grad 2</b>	Leichte Komplikationen, die einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen
<b>Grad 3</b>	Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist
<b>Grad 3a</b>	wie zuvor jedoch ohne Vollnarkose
<b>Grad 3b</b>	wie zuvor jedoch mit Vollnarkose

<b>Grad 4</b>	Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
<b>Grad 4a</b>	Versagen eines Organs
<b>Grad 4b</b>	Versagen mehrerer Organe
<b>Grad 5</b>	Tod durch Komplikation hervorgerufen

Die Hauptkomplikationen in beiden Altersgruppen ( $\geq 75$  und  $< 75$  Jahre) waren Wunddehiscenzen (5,9 vs. 7,5%,  $p=0,42$ ), Infektionen (4,7 vs. 4,6%,  $p=0,58$ ) und Lungenembolien (3,5 vs. 2,1%,  $p=0,35$ ), wobei auch hier kein signifikanter Unterschied in den zwei Altersgruppen auszumachen war.

#### 4.3 OP-Zeit und Blutverlust

Die mittlere OP-Zeit bei Patienten  $\geq 75$  Jahren betrug 220min (im Bereich zwischen 110 und 460min.).

In der jüngeren Altersgruppe hingegen betrug die mittlere OP-Zeit 270min. (im Bereich zwischen 90 und 520min) ( $p < 0,01$ ).

Bei den jüngeren Patienten mit einem Ileum Conduit betrug die mittlere OP-Zeit 270min (im Bereich zwischen 90 und 495min) und für Patienten mit einer Neoblase 260min (im Bereich zwischen 140 und 520min).

Bei den älteren Patienten dauerte die Anlage eines Ileum Conduits im Mittel 220min (im Bereich 110 und 460min) und im Falle einer Neoblase 213min (im Bereich zwischen 145-445min) ( $p=0,82$ ).

Der Zeitunterschied in beiden Altersgruppen war bei Anlage eines Ileum Conduits signifikant ( $p < 0,01$ ), nicht jedoch bei Neoblasen Operationen ( $p=0,41$ ).

Der mittlere Blutverlust in der älteren Altersgruppe betrug 500ml (zwischen 100 und 2500ml).

In der jüngeren Altersgruppe lag der Blutverlust bei 600 ml (zwischen 100 und 4000ml), also ohne großen Unterschied zur älteren Patientengruppe ( $p=0,14$ ).

33 Patienten (39%) in der älteren Gruppe erhielten intraoperativ Bluttransfusionen, in der jüngeren Altersgruppe waren es 76 Patienten (32%).

Postoperativ, erhielten 11 Patienten (12,9%) in der älteren Altersgruppe und 14

Patienten (5,7%) in der jüngeren Altersgruppe Bluttransfusionen im Rahmen ihres stationären Aufenthalts ( $p=0,01$ ).

#### 4.4 Chirurgische Revision

Bei 8 Patienten  $\geq 75$  Jahre (9,4%) und 20 Patienten  $< 75$  Jahre (8,3%) war eine chirurgische Revision notwendig ( $p=0,75$ ). Bei 6 (7,1%) bzw. 17 (7,1%) Patienten wurde eine offene chirurgische Revision durchgeführt. Die übrigen 5 Patienten wurden mit einer perkutanen Drainage bei Abszess oder Urinom versorgt.

Ursachen für eine offene chirurgische Revision waren Wunddehiszenzen, Komplikationen im Bereich der Anastomosen, Ileus und sekundäre Blutungen.

Siehe folgende Tabelle 3:

Tabelle 3

	<b>Alter <math>\geq 75</math> J. Anzahl der Patienten [n (%)]</b>	<b>Alter <math>\leq 75</math> J. Anzahl der Patienten [n (%)]</b>	<b>p Wert (Fisher Test)</b>
<b>PERIOPERATIVE KOMPLIKATIONEN</b>			
<b>Infektionen</b>	4 (4,7)	11 (4,6)	0,580
Sepsis	3 (3,5)	4 (1,7)	0,265
Abszess	1 (1,2)	1 (0,4)	0,454
Peumonie	0	4 (1,7)	0,297
Entzündliche Nierenbeckenentzündung	0	1 (0,4)	0,739
Pseudomembranöse Kolitis	0	1 (0,4)	0,739
<b>Komplikationen der Lunge</b>	8 (9,4)	7 (2,9)	0,019
Lungenödem	1 (1,2)	1 (0,4)	0,454
Lungenembolie	3 (3,5)	5 (2,1)	0,348
Pneumothorax	1 (1,2)	1 (0,4)	0,454
Pleuraerguss	3 (3,5)	0	0,017
<b>Myokardinfarkt</b>	3 (3,5)	1 (0,4)	0,056
<b>Sekundäre Blutung</b>	1 (1,2)	0	0,261
<b>Wunddehiszenz</b>	5 (5,9)	18 (7,5)	0,416

Sekundärheilung	2 (2,4)	5 (2,1)	0,584
mit Revision	3 (3,5)	13 (5,4)	0,362
<b>Stenose der Anastomose</b>	0	1 (0,4)	0,739
<b>Anastomoseninsuffizienz</b>	0	1 (0,4)	0,739
<b>Subileus</b>	0	7 (2,9)	0,118
<b>Ileus</b>	2 (2,4)	1 (0,4)	0,168
<b>Intestinale Perforation</b>	1 (1,2)	0	0,261
<b>Fistelbildung</b>	2 (2,4)	2 (0,8)	0,279
<b>Tiefe Venenthrombose</b>	1 (1,2)	3 (1,2)	0,721
<b>GRÜNDE FÜR EINE REVISION</b>			
<b>Abszess</b>	1 (1,2)	1 (0,4)	0,454
<b>Wunddehiszenz</b>	3 (3,5)	13 (5,4)	0,362
<b>Urinom</b>	1 (1,2)	2 (0,8)	0,597
<b>Sekundäre Blutung</b>	1 (1,2)	0	0,261
<b>Stenose der Anastomose</b>	0	1 (0,4)	0,739
<b>Anastomoseninsuffizienz</b>	0	1 (0,4)	0,739
<b>Peritonitis</b>	1 (1,2)	1 (0,4)	0,454
<b>Ileus</b>	1 (1,2)	1 (0,4)	0,454
<b>GESAMT</b>	8 (9,4)	20 (8,3)	0,452

Die Komplikationen wurden unterteilt in Infektionen, Komplikationen der Lunge, Myokardinfarkte, Sekundäre Blutungen, Wunddehiszenzen, Komplikationen welche die Anastomosen betreffen, Ileus, intestinale Perforationen, Fistelbildungen und tiefe Venenthrombosen.

Bei 19 von 85 Patienten  $\geq 75$  Jahre und bei 51 von 241 Patienten  $< 75$  Jahre sind Komplikationen aufgetreten.

Insgesamt fünf Patienten aus beiden Gruppen erhielten eine perkutane Drainage aufgrund eines Abszesses oder eines Urinoms.

Die übrigen Patienten mussten offen revidiert werden. Einige dieser Patienten hatten mehrere Komplikationen.

#### 4.5 Stationäre Aufenthaltsdauer

Die mittlere Dauer des stationären Aufenthalts betrug in beiden Altersgruppen 23 Tage. Die postoperative Aufenthaltsdauer betrug bei den Patienten über 75 Jahre 19 Tage und bei den Patienten unter 75 Jahre 21 Tage.

#### 4.6 Histologie

Hauptentität nach Zystektomie war das Transitionalzellkarzinom (252 Patienten; 77,3%).

Die pathologischen Befunde der Zystektomie-Proben der Blasenkarzinom Patienten (n=298) sind in Tabelle 1 aufgeführt.

30,7% der Patienten hatten einen positiven Lymphknotenbefall (pN1 in 11,2%, pN2 in 19,5%).

Bei 20% der Patienten konnte kein freier Resektionsrand verzeichnet werden.

13 Patienten hatten ein squamöses Zellkarzinom der Blase (4,0%), 8 Patientinnen einen gynäkologischen Tumor (2,5%), 8 Patienten hatten ein die Blase infiltrierendes Prostata-Karzinom (2,5%), 6 Patienten einen intestinalen Tumor (1,8%), 3 Patienten hatten einen neuroendokrinen Blasentumor (0,9%) und 1 Patient hatte einen Adenokarzinom der Blase (0,3%).

Bei 34 Patienten wurde nach Zystektomie kein Anhalt für Malignität beschrieben, obwohl nach einer vorangehenden TURB (Transurethrale Resektion der Blase) maligne Zellen in den Proben beschrieben worden waren.

#### 4.7 Korrelation zwischen ASA score und der Komplikationsrate

Die Patienten wurden in folgende ASA scores eingestuft:

14 Patienten ASA 1 (4%), 192 Patienten ASA 2 (59%) und 116 Patienten ASA 3 (36%)  
Drei Patienten mit ASA 4 (1%). (s. Tab. 1) wären ohne Bluttransfusionen in Lebensgefahr geraten.

In beiden Altersgruppen traten bei Patienten mit ASA score 1 bzw. 2, in 17% der Fälle (34 von 206) Komplikationen auf. Patienten mit einem ASA score  $\geq 3$ , hatten

vergleichsweise eine deutlich höhere Komplikationsrate (30%, 36 von 120 Fällen,  $p=0,004$ ).

#### ASA Klassifikation

Klasse	Präoperativer Zustand
1	Gesunder Patient
2	Geringgradige bis mittelschwere systemische Erkrankung
3	Schwere systemische Erkrankung
4	Schwere, lebensbedrohliche Erkrankung
5	Moribunder Patient, der ohne Operation wahrscheinlich nicht überleben würde

## 5 . Diskussion

Eine wertvolle Option bei invasivem Blasenkrebs ist die multimodale, organerhaltende Therapie bestehend aus TUR (transurethrale Resektion), Radiatio und Chemotherapie. Gemäß der Publikation von Lodde et al. [7] konnten im Verlauf von 4 Jahren keine Vorteile der konservativen, organerhaltenden Therapie des invasiven Blasenkrebses gezeigt werden.

Etwa die Hälfte aller Patienten, die initial konservativ behandelt wurde musste im Verlauf wegen schwerwiegender Komplikationen zystektomiert werden.

Bei den restlichen Patienten wird neben einer verkürzten Überlebensdauer auch über Komplikationen berichtet, welche die Lebensqualität enorm einschränken.

Im Gegensatz dazu führte ein aggressiv chirurgisches Management in der Therapie von Blasenkrebs zu hervorragendem Langzeitüberleben und guter Lebensqualität.

Die Arbeit von Stein et al. schließt 1054 Zystektomie Patienten, aus dem Zeitraum von 1971 bis 1997 ein. Die klinischen Ergebnisse dieser großen Studie verdeutlichen, dass eine radikale Zystektomie zu guten Überlebenschancen und wenigen Lokalrezidiven führt [21].

Die Studien beweisen, dass die radikale Zystektomie mit Harnableitung auch bei älteren Patienten mit gewissen Morbiditäten durchgeführt werden kann.

Unsere Ergebnisse stimmen mit mehreren Studien überein, die das Outcome der Zystektomien bei älteren und jüngeren Patienten verglichen [8-10].

In dieser Arbeit zeigte der Vergleich von Patienten unter und über 75 Jahren, weder in der operativen Mortalität noch in Bezug auf frühe perioperative Komplikationen, signifikante Unterschiede.

Die perioperative Komplikationsrate betrug jeweils 22% bzw. 21%.

In beiden Gruppen betrug die Rate von schweren Komplikationen etwa 11%. Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Frazier et.al. und Parekh et. al. war auch in unserer Studie die frühe Komplikationsrate unabhängig von der Art der Harnableitung [22,23].

In der älteren Patientengruppe mussten bei 39% intraoperativ etwa drei Blutkonserven gegeben werden. In älteren Studien war die Transfusionsrate mit 63,8% deutlich höher [24,25].

Die Revisionsrate betrug in der älteren Patientengruppe 9,4%, in der jüngeren Patientengruppe 8,3%. In beiden Gruppen gab es perioperativ jeweils einen Todesfall. Die mittlere Operationsdauer war mit durchschnittlich 220 Minuten in der älteren Patientengruppe und 270 Minuten in der jüngeren Patientengruppe deutlich verschieden. Interessanterweise war die Operationszeit bei einem Ileum Conduit in der jüngeren Patientengruppe signifikant länger. Dies lässt sich folgendermaßen erklären: Aufgrund der größeren Anzahl an Patienten mit einem ASA Score <3 in der jüngeren Altersgruppe, operierten hier häufiger urologische Assistenzärzte in Weiterbildung.

In unserer Arbeit korrelierte die Komplikationsrate mit dem physischen Zustand der Patienten, welche wir mit dem ASA Score bewertet haben. Unsere Ergebnisse in der älteren Patientengruppe stimmen mit dem Bericht von Malavaud et al. überein, der den ASA Score als einzigen unabhängigen Marker für Komplikationen nach Zystektomie beschreibt [26].

Es gibt einige wichtige limitierende Faktoren in unserer Studie. Zunächst einmal die inhärenten Einschränkungen, welche eine retrospektive Analyse mit sich bringt. Ein limitierender Faktor ist das kurze postoperative Follow-up von 30 Tagen, das zu einer Unterschätzung der mit einer Zystektomie und der Harnableitung verbundenen Morbidität führen kann. Außerdem können wir die Anzahl der Patienten, welche auf eigenen Wunsch oder auf Empfehlung des Chirurgen keine Zystektomie erhalten, nicht einschätzen, da uns viele Patienten von auswärtigen Kollegen zur Zystektomie zugewiesen werden.

## **6. Zusammenfassung**

Ältere und jüngere Patienten mit invasiven Blasenkrebs haben nach einer radikalen Zystektomie eine vergleichbar hohe perioperative Mortalitätsrate und ähnliche Komplikationsraten.

Die frühe Komplikationsrate korreliert nicht mit dem Alter des Patienten, sondern mit dem ASA score. Damit können auch ältere Patienten mit tolerierbaren Morbiditäts- und Mortalitätsraten radikal zystektomiert werden.

Das Alter allein sollte bei einem invasiven Blasenkrebs keine Kontraindikation für eine radikale Zystektomie darstellen.

Die therapeutische Entscheidung zur radikalen Zystektomie setzt eine individuelle Risikoabwägung voraus und muss dabei den ASA score vor das Patientenalter setzen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Treiber, Zaak (2008): Manual Urogenitale Tumoren, 4. Auflage, München
2. Ahmed A, Tollesbol T (2001) Telomeres and telomerase: basic science implications for aging. *J AM Geriatr. Soc* 49:1105-1109
3. Kunze E., Chang-Claude J, Frentzel-Beyme Ret al 1992 Lifestyle and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study *Cancer* 69:1776-1790
4. Lucas SB (1982) Squamos-cell carcinoma of the bladder and schistosomiasis *East African medical journal* 59:345-351)
5. Talbot RW, Bannister JJ, Hills NH (1984) A haematuria diagnostic service in a district general hospital *Ann R Coll Surg Engl.* 66:348-350
6. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM et al (1997) Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 15:1022-1029
7. Lodde M, Palermo S, Comploj E et al (2005) Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 47:773-778
8. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS et al (1998) Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 16:3576-3583
9. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D (2005) Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int* 95:1211-1214
10. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M et al (1998) Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer* 83:141-147
11. Koch MO, Smith JA Jr (1996) Influence of patient age and co-morbidity on outcome of a collaborative care pathway after radical prostatectomy and cystoprostatectomy. *J Ruol* 155:1681-1684
12. Leibowitch I, A vigad I, Ben-Chaim J et al (1993) Is ist justified to avoid radical cystoprostatectomy in elderly patients with invasive transitional cell carcinoma

- of the bladder ? *Cancer* 71:3098-3101
13. Lawrence WT, Rumohr JA, Chang SS et al (2008) Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 179:1313-1318
  14. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC et al (2006) Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J.Urol* 176:486-492
  15. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F et al (2003) Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 21: 690-696
  16. 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 Consortium. *J Urol* 176:2421-2422
  17. Stein R, Hohenfellner M, Pahernik S, Roth S, Thüroff JW, Rübber H: Urinary diversion – approaches and consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(38): 617-22.DOI; 10.3238/arztebl.2012.0617
  18. Keats AS (1978) The ASA classification of physical status – a recapitulation. *Anesthesiology* 49:233-236
  19. Hautmann RE, Schumacher M, Gschwend JE et al (2006) Longterm results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*
  20. 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* 240:205-213
  21. Stein JP, Skinner DG (2006) Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 24:296-304
  22. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF (1992) Complications of radical cystectomy and urinary diversion: a retrospective review of 675 cases in 2 decades. *J Urol* 148:1401-1405
  23. Parekh DJ, Gilbert WB, Koch MO et al (2000) Continent urinary reconstruction versus ileal conduit: a contemporary single-institution comparison of perioperative morbidity and mortality. *Urology* 55:852-855
  24. Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D et al (2007) Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol* 51:397-401
  25. Stroumbakis N, Herr HW, Cookson MS et al (1997) Radical cystectomy in the

octogenarian. J Urol 158:2113-2117

26. Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M et al (2001) Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. Eur Urol 39:79-84

## 8. Anhang

### 8.1. Verwendete Fragebögen

#### 8.1.1 Allgemeiner Fragebogen

- ♣ Datum und Initialen
- ♣ Alter, Körpergröße, Körpergewicht
- ♣ Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein ? (wenn ja, welche ?)
- ♣ Benutzen Sie Medikamente oder eine spezielle Diät zur Stuhlregulation ? (wenn ja, welche ?)
- ♣ Sind bei Ihnen weitere Erkrankungen bekannt ?
  - Weitere Erkrankungen Herz/ Kreislauf ? (z.B. Bluthochdruck, Herzinfarkt...)
  - Weitere Erkrankungen der Nerven ? (z.B. Schlaganfall, Parkinsonerkrankung...)
  - Weitere Erkrankungen der Lungen ? (z.B. Asthma, chronischer Reizhusten...)
  - Weitere Erkrankungen des Stoffwechsels ? (z.B. Blutzuckererkrankung...)
  - Andere Erkrankungen? (z.B. weitere Krebserkrankungen...)
- ♣ Zufriedenheit mit Ihrer Therapie nach Zystektomie (Skala von 1-7)
- ♣ Würden Sie eine Totalentfernung nochmals durchführen (Skala 1-7)

#### 8.1.2 Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 Ver. 3.0.III)

- 1) Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. einen Koffer zu tragen)?
- 2) Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?
- 3) Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?
- 4) Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?
- 5) Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette ?

#### Während der letzten Woche...

- 6) Waren Sie in Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?
- 7) Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?

- 8) Waren Sie kurzatmig?
- 9) Hatten Sie Schmerzen?
- 10) Mussten Sie sich ausruhen?
- 11) Hatten Sie Schlafstörungen?
- 12) Fühlten Sie sich schwach?
- 13) Hatten Sie Appetitmangel?
- 14) War Ihnen übel?
- 15) Haben Sie erbrochen?
- 16) Hatten Sie Verstopfung?
- 17) Hatten Sie Durchfall?
- 18) Waren Sie müde?
- 19) Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?
- 20) Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitung lesen oder das Fernsehen?
- 21) Fühlten Sie sich angespannt?
- 22) Haben Sie sich Sorgen gemacht?
- 23) Waren Sie reizbar?
- 24) Fühlten Sie sich niedergeschlagen?
- 25) Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?
- 26) Hat ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung ihr Familienleben beeinträchtigt?
- 27) Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?
- 28) Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?
- 29) Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Wochen einschätzen? (Skala 1-7 )
- 30) Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Wochen einschätzen? (Skala 1-7)

Während der letzten Woche...

- 31) Mussten Sie tagsüber häufig Wasser lassen?
- 32) Mussten Sie nachts häufig Wasser lassen?

- 33) Wenn Sie Harndrang verspüren, mussten Sie sich dann beeilen, um auf die Toilette zu kommen?
- 34) Hatten Sie Schwierigkeiten, genug Schlaf zu bekommen, weil Sie nachts Wasserlassen mussten?
- 35) War es schwierig für Sie aus dem Haus zu gehen, weil Sie in der Nähe der Toilette bleiben mussten?
- 36) Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Harnabgang?
- 36a) Konnten Sie den Urinstrahl willkürlich vollständig unterbrechen?
- 37) Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?

Beantworten Sie die nächste Frage nur, wenn Sie eine Inkontinenzhilfe tragen.

- 38) Wenn Sie eine Inkontinenzhilfe tragen, empfinden Sie dies als Problem?

### **8.1.3 EORT QLQ – BLM30**

Patienten klagen oft über die folgenden Symptome und Probleme. Geben Sie bitte an, in welchem Umfang diese Symptome und Probleme während der letzten Woche bei Ihnen aufgetreten sind.

Markieren Sie bitte die Zahl, die Ihrem Fall am ehesten entspricht. (Skala 1-4)

Bitte beantworten Sie die Frage 31-37 nur, wenn sie nicht unter einer Urostomie leiden

- 31) Mussten Sie tagsüber häufig urinieren?
- 32) Mussten Sie nachts häufig urinieren?
- 33) Mussten Sie sich beeilen, zur Toilette zu kommen, sobald Sie Harndrang verspürten?
- 34) War es schwer für Sie, genügend Schlaf zu bekommen, weil Sie nachts oft aufstehen mussten, um zu urinieren?
- 35) War es schwierig für Sie, das Haus zu verlassen, weil Sie immer in der Nähe einer Toilette sein wollten?
- 36) Kam es bei Ihnen zu unkontrolliertem Austreten von Harn?
- 37) Spürten Sie Brennen oder Schmerzen beim Wasserlassen?

Bitte beantworten Sie Frage 38-43 nur, wenn sie unter einer Urostomie leiden

- 38) Ist Urin aus dem Urostomiebeutel ausgetreten?
- 39) War die Pflege der Urostomie schwierig?

- 40) Litten Sie unter Hautreizungen im Bereich der Urostomie?
- 41) War Ihnen die Urostomie peinlich?
- 42) Waren Sie bei der Pflege der Urostomie von anderen abhängig?
- 43) Mussten Sie den Urostomiebeutel häufig wechseln?

Bitte beantworten Sie Frage 44 nur, wenn Sie im Verlauf der letzten Woche einen Katheter verwendet haben

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

Während der letzten Woche:

- 45) Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?
- 46) Haben Sie sich Sorgen wegen der Ergebnisse von Untersuchungen und Test gemacht?
- 47) Haben Sie sich Sorgen über eventuelle spätere Behandlungen gemacht?
- 48) Fühlte sich Ihr Bauch aufgebläht an?
- 49) Hatten Sie Blähungen?
- 50) Fühlten Sie sich weniger attraktiv aufgrund Ihrer Krankheit oder Behandlung?
- 51) Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?
- 52) Fühlten Sie sich aufgrund Ihrer Krankheit oder Behandlung weniger als Frau / als Mann?

In den vergangenen 4 Wochen:

- 53) Wie stark waren Sie an Sex interessiert?
- 54) In welchem Ausmaß waren Sie sexuell aktiv (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)?
- 55) Nur für Männer: Hatten Sie Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten?
- 56) Nur für Männer: Hatten Sie Ejakulationsprobleme(z.B. Trockene Ejakulation) ?

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

- 57) Hatten Sie ein ungutes Gefühl, weil Sie sexuell intim waren?
- 58) Waren Sie beunruhigt darüber, dass Sie Ihren Partner beim Geschlechtsverkehr wegen Ihrer Blasenbehandlung anstecken könnten?

59) In welchem Ausmaß haben Sie den Sex genossen?

60) Nur für Frauen: Hatten Sie beim Geschlechtsverkehr eine trockene Scheide oder andere Probleme?

#### **8.1.4 Fragebogen zur Erektion (IIEF-5) modifiziert nach Rosen et.al. Int J Impot Res 1999**

Diese Fragen beziehen sich auf Ihr Sexualleben während der letzten 6 Monate. Bitte beantworten Sie diese Fragen so offen und eindeutig wie möglich. Bitte beantworten Sie jede Frage, indem sie das zutreffende Kästchen ankreuzen. Wenn sie sich nicht sicher sind, wie sie antworten sollen, geben sie bitte die bestmögliche Antwort. (Kästchen 1-5)

- 1) Wie groß ist die Zuverlässigkeit, eine Erektion zu erhalten und aufrecht zu erhalten?
- 2) Wenn Sie eine Erektion durch sexuelle Stimulation haben, wie oft ist Ihre Erektion hart genug für eine Penetration?
- 3) Wie oft können Sie während des Geschlechtsverkehrs Ihre Erektion nach der Penetration Ihrer Partnerin aufrecht erhalten?
- 4) Wie schwierig ist es für Sie, Ihre Erektion für die Dauer des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?
- 5) Wie oft empfanden Sie eine sexuelle Befriedigung beim Versuch eines Geschlechtsverkehrs?

Auf dieser Seite können Sie Ihren persönlichen Kommentar zum Krankheitsverlauf, zur OP und zu Ihrem Aufenthalt in der Reha-Klinik anbringen oder zu weiteren Ihnen wichtigen Themen, die von uns nicht angesprochen wurden.

Bitte sagen Sie uns ehrlich Ihre Meinung, hiervon können alle profitieren! Danke.

## Radical cystectomy in the elderly patient: a contemporary comparison of perioperative complications in a single institution series

Derya Tilki · Dirk Zaak · Matthias Trottmann · Alexander Buchner · Yeliz Ekiz · Niklas Gerwens · Boris Schlenker · Alexander Karl · Sebastian Walther · Patrick J. Bastian · Christian Gratzke · Stefan Tritschler · Ruth Knüchel-Clarke · Süleyman Ergün · Christian G. Stief · Oliver Reich · Michael Seitz

Received: 27 March 2009 / Accepted: 30 September 2009 © Springer-Verlag 2009

### Abstract

**Purpose** To report on our recent experience with periand postoperative morbidity of radical cystectomy in patients 75 years and older compared to younger patients. **Patients and methods** Medical records of 326 consecutive patients undergoing radical cystectomy from May 2004 through April 2008 were reviewed.

**Results** Eighty-five of 326 patients (26%) were ≥75 years (75–95) old. ASA score was equal 3 or greater in 51% of patients ≥75 years and 32% of patients <75 years. Ileal conduit was performed in 83% of patients ≥75, 16% received an ileal neobladder compared to 46 and 51%, respectively, in patients <75. A total of 33 patients (39%) in the older patient group received blood transfusions intraoperatively compared to 76 patients (32%) in the younger age group. In 6 patients ≥75 years (7.1%) and 17 patients

<75 (7.1%) open surgical revision was necessary, perioperative complication rate was 22 and 21%, respectively. The most common complications were wound dehiscence (5.9 vs. 7.5%), infections (4.7 vs. 4.6%), and pulmonary embolism (3.5 vs. 2.1%). Perioperative mortality was 1.2% (1 patient) in the elderly versus 0.4% (1 patient) in the younger age group.

**Conclusion** Our data show that radical cystectomy can be offered to the elderly patient with acceptable morbidity. Because of higher comorbidity rate in the elderly, therapeutic decision for radical cystectomy in elderly patients should be made carefully and individually. Nevertheless our results demonstrate that age itself is not a main criterion which has to be considered strongly in decision making for radical cystectomy.

**Keywords** Bladder cancer · Cystectomy · Outcome assessment · Elderly patient · Intraoperative complications

Oliver Reich and Michael Seitz share senior authorship.

D. Tilki (✉) · D. Zaak · M. Trottmann · A. Buchner · Y. Ekiz · N. Gerwens · B. Schlenker · A. Karl · S. Walther · P. J. Bastian · C. Gratzke · S. Tritschler · C. G. Stief · O. Reich · M. Seitz  
Department of Urology, Ludwig-Maximilians-University Munich, Campus Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 Munich, Germany  
e-mail: [Derya.Tilki@med.uni-muenchen.de](mailto:Derya.Tilki@med.uni-muenchen.de)

D. Zaak  
Department of Urology, Clinie Traunstein-Trostberg, Traunstein, Germany

R. Knüchel-Clarke  
Department of Paibology, RWTH Aachen, Aachen, Germany

S. Ergün  
Institute of Anatomy, University Hospital Essen, Essen, Germany

### Introduction

Bladder cancer is the second most common genitourinary malignancy, with transitional cell carcinoma (TCC) comprising about 90% of all primary bladder tumors. The majority of patients presents with non-muscle invasive bladder tumors. Overall, 20–40% of the patients with TCC will present with or develop muscle-invasive disease. Today, radical cystectomy is the standard treatment for patients with muscle-invasive disease [1–3]. With the increase in the average life span, the number of cases of bladder cancer is steadily increasing, particularly in patients older than 70 years [4]. Bladder preservation in elderly patients by combined modality therapies has been

presented by different centers. Nevertheless these options showed high morbidity and mortality rates [5-7].

Elderly people undergoing radical cystectomy have been reported to be at greater risk for perioperative morbidity and mortality (8). Nevertheless, many centers have shown that radical cystectomy with urinary diversion can be performed safely in elderly patients [9-12], which is a result of refinements in surgical technique and perioperative management.

We analyzed a contemporary radical cystectomy series at a single high volume center allowing a comparison of patient population and complication rate in a time where a significant decrease in the need of intensive care unit and a reduction of hospital stay have taken place. The goal of our study was to evaluate the perioperative morbidity and mortality of radical cystectomy patients older than 75 years of age compared with younger patients (<75 years old).

### Patients and methods

Records of 326 patients out of 345 patients who underwent open radical cystectomy and urinary diversion between May 2004 and April 2008 in our department were available and have been retrospectively reviewed. Perioperative data included ASA classification, operative time, blood loss, transfusion rate, type of urinary diversion, length of hospital stay, histology, perioperative complications and mortality.

Of the 326 patients, 245 (75%) were male and 81 (25%) female. The median patient age was 69 (range 35-95); 85 (26%) patients were  $\geq 75$  (75-80, 57 patients; 80-85, 23 patients; 86-90 2 patients; 91-95, 3 patients) at the day of surgery; 51 % of these had preoperative ASA score of  $\geq 3$  compared to 32% of the patients in the younger age group, which was assessed by the staff anaesthesiologist (13) (Table I).

Preoperative workup included a detailed medical history, physical examination, chest x-ray, urography and renal ultrasound, routine blood chemistry and computerized tomography of the chest, abdomen and pelvis. From all patients, a minimum of blood samples was taken preoperatively, 1 day after surgery and at the day of discharge.

Prophylactic low-molecular weight heparin was given to all patients subcutaneously. Additionally, all patients were provided with compression stockings. Bowel preparation was carried out by 3 l oral electrolyte solution 1 day before surgery. Intravenous broad-spectrum antibiotic coverage was started at the day of surgery. A nasogastric tube was placed intraoperatively and removed no later than 48 h after surgery in almost all cases. Enteralization was started on postoperative day 1 with two cups of tea, continued with

Table 1 Patient clinical and pathological characteristics

Characteristic	Median (IQR) or Frequency (%)		p value
	Age $\geq 75$	Age <75	
Age	79 (77, 81)	65 (59, 70)	
Gender (n = 326)			0.362
Male	67 (79%)	178 (74%)	
Female	18 (21 %)	63 (26%)	
ASA score (n = 325)			0.011
I	3 (4%)	II (5%)	
2	39 (46%)	153 (64%)	
3	41 (48%)	75 (31%)	
4	2 (2%)	1 (0.4%)	
Tumor stage (n = 298)			0.291
pT0	6 (7%)	28 (13%)	
pT1	1 (1%)	0 (0.3%)	
pT1s	10 (12%)	19 (9%)	
pT1	6 (7%)	16 (7%)	
pT2	21 (25%)	41 (19%)	
pT3	24 (29%)	78 (36%)	
pT4	15 (18%)	33 (15%)	
Lymph node dissection			0.314
(n = 307)			
Yes	69 (85%)	202 (89%)	
No	12 (15%)	24 (11 %)	
Type of urine diversion			<0.001
(n = 325)			
Ileum conduit	70 (82.4%)	112 (46.7%)	
Neobladder	14 (16.4%)	122 (50.8%)	
Ileum-Pouch	1 (1.2%)	5 (2.1%)	
Urterocutaneous stoma	0	1 (0.4%)	

IQR interquartile range

soup and tea on postoperative day 2 and solid food on postoperative day 3.

After surgery, all patients were monitored in the anaesthetic recovery room and either transferred to the regular or intensive care unit.

Radical cystectomy included the bladder, distal ureters, prostate and seminal vesicles in men. In women, large anterior pelvicotomy was performed with hysterectomy, bilateral adneetomy if not otherwise decided by the individual patient, removal of the anterior vagina and the urethra, except in cases of neobladder diversion (14). Pelvic lymphadenectomy (iliaca interna, iliaca externa, obturatoria and iliaca communis) was carried out in 271 patients. Patients in palliative situation did not receive lymphadenectomy. The proportion of patients treated in palliative intent was comparable in both age groups.

In 70 patients ~ 75 years (83%) an ileal conduit was performed, compared to 112 patients (46%) in the younger patients. 14 patients (16%) 75 years and older underwent ileum neobladder reconstruction and 1 patient received a continent urinary diversion (ileum-pouch). Ileum neobladder was performed in 122 patients <75 years (51%). Five patients <75 received an ileum-pouch (2%) and 1 patient an ureterocutaneostomy (1%). In terms of the type of urinary diversion, we respected the contraindications for orthotopic bladder substitution as described in the EAU guidelines. Decision making was also influenced by co-morbidities (e.g., incontinence) and patient's request.

AU ureterointestinal anastomoses were stented intraoperatively; the first stent was usually removed on the twelfth day after surgery and the second on the thirteenth day. In ileal neobladder, urethral catheter was removed 3 weeks postoperatively after patency of the anastomosis was documented by a contrast cystogram. Perioperative complications have been defined as any adverse event within 30 days of surgery.

Complications were further divided into infections, pulmonary complications, myocardial infarction, secondary hemorrhage, wound dehiscence, anastomosis-related complications, ileus, intestinal perforation, fistula and deep venous thrombosis. Furthermore, complications were graded by a modified Clavien classification [15]. Perioperative mortality has been defined as death from any cause within 30 days of surgery.

Categorized variables (e.g., ASA score, age group) were analyzed with the chi-square test. Analysis of complications was performed using Fisher's exact test. Continuous variables (e.g., intraoperative blood loss) were compared between groups with the Mann-Whitney *U* test. *P* values below 0.05 were regarded as significant. Calculations were performed using the software STATISTICA (release 8, StatSoft, Tulsa, USA).

## Results

### Perioperative mortality

There was one perioperative death among patients younger than 75 years of age. One male 74 years of age, who had hypertension and a medical history of prosthesis for repair of abdominal aortic aneurysm, died on day 30 after surgery due to pulmonary embolism. Thus, overall mortality rate in this age group was 0.4% (1/241). One patient, 95 years of age, with coronary heart disease and chronic renal insufficiency, died of cardiopulmonary failure after hypostatic pneumonia and septicemia on day 21 after surgery. The overall mortality rate for the patient group age 75 years or older was 1.2% (1/85).

### Perioperative complications

A total of 19 of 85 patients (22%) age 75 years or older sustained at least one perioperative complication, whereby there was no significant difference in complication rate when subdividing the patients of this group into two age groups (75-85 and 86-95,  $p = 0.9$ ). This was comparable to a perioperative complication rate of 21% (51 of 241 patients) in patients younger than 75 years (Table 2). When subdivided into major (modified Clavien 3-5) and minor complications (modified Clavien 1-2) according to a modification of the Clavien system, major and minor complication rates did not differ in these groups as well ( $p = 0.818$ ) (Table 3). The most common complications for both age groups (~75/<75) were wound dehiscence (5.9 vs. 7.5%,  $p = 0.42$ ), infections (4.7 vs. 4.6%,  $p = 0.58$ ), and pulmonary embolism (3.5 vs. 2.1%,  $p = 0.35$ ) and showed no significant differences between elderly and younger patients.

### Operative time and blood loss

The median operative time was 220 min (range 110-460) in patients ~75 versus 270 min for patients under 75 years old (range 90-520) ( $p < 0.01$ ). In the younger patients, the median operative time was 270 min (range 90-495) for ileum conduit and 260 min (range 140-520) for neobladder ( $p = 0.12$ ). In the elderly patients, the median operative time was 220 min (range 110-460) for ileum conduit and 213 min (range 145-445) for neobladder ( $p = 0.82$ ). The difference of operative time between the age groups was significant for ileum conduit ( $p < 0.01$ ), but not for neobladder ( $p = 0.41$ ).

The median blood loss was 500 ml (range 100- 2,500 ml) for patients ~75 of age and 600 ml for patients <75 of age (range 100-4,000 ml) with no significant difference ( $p = 0.14$ ). Blood transfusions had to be given intraoperatively to 33 patients (39%) and 76 patients (32%), respectively (1-6 vs. 1-8 units of blood;  $p = 0.22$ ). 11 patients (12.9%) in the elderly group versus 14 patients (5.7%) in the younger group received blood transfusions during their hospital stay ( $p = 0.01$ ).

### Rate of surgical revision

In 8 patients ~ 75 years (9.4%) and 20 patients <75 (8.3%) surgical revision was necessary ( $p = 0.75$ ). Open surgical revision was performed in 6 (7.1%) and 17 (7.1%) patients, respectively, while the remaining five patients from both age groups underwent percutaneous drainage of an abscess or urinoma. Among reasons for open surgical revision were wound dehiscence,

Table 2 Incidence of perioperative complications of cystectomy and reasons for surgical revision in all patients 75 years and older (n = 85) compared to patients younger than 75 (n = 241)

	Age ≥75; No. of patients [n (%)]	Age <75 No. of patients [n (%)]	p value (Fisher's exact test)
<b>Perioperative complications</b>			
Infections	4 (4.7)	11 (4.6)	0.580
Septicemia	3 (35)	4 (1.7)	0.265
Abscess	1 (1.2)	1 (0.4)	0.454
Pneumonia	0	4 (1.7)	0.297
Infected renal pelvic dilatation	0	1 (0.4)	0.739
Pseudomembranous colitis	0	1 (0.4)	0.739
Pulmonary complications	8 (9.4)	7 (2.9)	0.019
Pulmonary edema	1 (1.2)	1 (0.4)	0.454
Pulmonary embolism	3 (35)	5 (2.1)	0.348
Pneumothorax	1 (1.2)	1 (0.4)	0.454
Pleural effusion	3 (35)	0	0.017
Myocardial infarction	3 (3.5)	1 (0.4)	0.056
Secondary Hemorrhage	1 (1.2)	0	0.261
Wound dehiscence	5 (5.9)	18 (7.5)	0.416
Secondary Healing	2 (2.4)	5 (2.1)	0.584
With revision	3 (35)	13 (5.4)	0.362
Anastomosis stenosis	0	1 (0.4)	0.739
Anastomosis insufficiency	0	1 (0.4)	0.739
Subileus	0	7 (2.9)	0.118
Ileus	2 (2.4)	1 (0.4)	0.168
Intestinal perforation	1 (1.2)	0	0.261
Fistula	2 (2.4)	2 (0.8)	0.279
Deep venous thrombosis	1 (1.2)	3 (1.2)	0.721
<b>Reason for revision</b>			
Abscess	1 (1.2)	1 (0.4)	0.454
Wound dehiscence	3 (3.5)	13 (5.4)	0.362
Urinoma	1 (1.2)	2 (0.8)	0.597
Secondary hemorrhage	1 (1.2)	0	0.261
Anastomotic stenosis	0	1 (0.4)	0.739
Anastomotic insufficiency	0	1 (0.4)	0.739
Peritonitis	1 (1.2)	1 (0.4)	0.454
Ileus	1 (1.2)	1 (0.4)	0.454
Total	8 (9.4)	20 (8.3)	0.452

Complications are divided into infections, pulmonary complications, myocardial infarction, secondary hemorrhage, wound dehiscence, anastomosis-related complications, ileus, intestinal perforation, fistula and deep venous thrombosis. The complications occurred in 19 of 85 patients and in 51 of 241 patients, respectively. Five patients from both groups underwent percutaneous drainage of an abscess or urinoma. The remaining patients had to undergo open surgical revision. Individual patients may have more than one complication

anastomosis-related complications, ileus and secondary hemorrhage (Table 2).

**Length of hospital stay**

Median length of hospital stay was 23 days for both patient groups. Median length of postoperative hospital stay was

19 days for patients 75 years or older and 21 days for patients younger than 75 years of age.

**Histology**

The major tumor entity after cystectomy was transitional cell carcinoma (252 patients; 77.3 %). Pathological stages in cystectomy specimen of patients with a history of bladder cancer (n = 298) are listed in Table I. Lymph node metastases were found in 30.7% of the patients (pN1 in 11.2%, pN2 in 19.5%). Positive surgical margin was found in 20% of the patients. 13 patients had squamous cell carcinoma of the bladder (4.0%), 8 patients had gynaecological tumors (2.5%), 8 patients had bladder infiltrating prostate cancer (2.5%), 6 patients had cancer of the intestine (1.8%), 3 patients had neuroendocrine bladder tumors (0.9%), 1 patient had adenocarcinoma of the bladder (0.3%), 1 patient had bladder melanoma (0.3%) and 34 patients with bladder cancer in the foregoing transurethral resection of the bladder did not have malignancy in the cystectomy specimen.

**Correlation of ASA score to the complication rate**

Patients were categorized by an ASA score of 1 in 14 cases (4%), 2 in 192 cases (59%), 3 in 116 cases (36%) and 4 in 3 cases, who were at risk to die without blood transfusions (1 %) (Table 1). Patients graded to ASA score 1 or 2, either <75 years or younger, showed complications in 17% of cases (34 out of 206). Patients with an ASA score >3 had a significantly higher rate of complications (30%, 36 out of 120 cases, p = 0.004).

**Discussion**

Multimodality organ-sparing treatment has been discussed as a valuable option for invasive bladder cancer. The recently published series by Lodde et al. [6] reporting 4 years of experience in bladder preserving management of invasive bladder cancer does not confirm earlier results of conservative multimodal therapy. Nearly half of the patients initially treated conservatively, had to undergo salvage cystectomy because of major complications. The other half is reported to suffer from other severe complications reducing quality of life and remaining life span. In contrast, aggressive surgical management of bladder cancer has led to excellent long-term survival and good quality of life. Recently, Stein et al. updated their series of 1,054 patients which underwent radical cystectomy from 1971 to 1997. The clinical results from this large group show that radical cystectomy provides good survival rates with excellent local recurrence rates [16].

Table 3 Summary of complications by the highest grade experienced by each patient graded according to the modified Clavien classification

Modified Clavien Grade	Age $\geq$ 75 No. of patients [n. (%)]	Age <75 No. of patients [n. (%)]
0	66 (78%)	190 (79%)
1	2 (2.4%)	5 (2.1%)
2	8 (9.4%)	19 (7.9%)
3 (alb)	8 (9.4%) (216)	22 (9.1%) (309)
4 (alb)	0	4 (1.7%) (014)
5	1 (1.2%)	1 (0.4%)
Minor complications (Grade 1-2)	10 (11.8%)	24 (10.0%)
Major Complications (Grade 3-5)	9 (10.6%)	27 (11.2%)

*Grade 0* No event observed

*Grade 1* Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions

*Grade 2* Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications

*Grade 3* Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention; *Grade 3a* Intervention not under general anesthesia; *Grade 3b* Intervention under general anesthesia

*Grade 4* Life-threatening complication (including CNS complications) requiring IC/ICU management; *Grade 4a* Single organ dysfunction (including dialysis); *Grade 4b* Multiorgan dysfunction

*Grade 5* Death of a patient

*p*: 0.818 (chi-square test)

The present study demonstrates that radical cystectomy and urinary diversion can be offered to elderly patients with acceptable morbidity. Our results are in line with several reports which have compared the outcome of cystectomy in elderly versus younger patients [9-11].

We did not find a significant difference in either operative mortality rates or early perioperative complications when comparing patients 75 years of age and older with younger patients. Perioperative complication rates were 22 and 21 %, respectively. Major complication rate was 11 % in both groups. Conforming with reports by Frazier et al. and Parekh et al. [17, 18], the type of urinary diversion did not change the rate of early complications in our series.

A mean of 3 blood units had to be transfused intraoperatively in 39% of elderly patients compared to higher intraoperative transfusion rates up to 63.8% in previous studies [19, 20]. The reoperation rate was 9.4% in the elderly compared to 8.3% in the young patients. There was one perioperative case of death in each age group. Median operative time differed significantly between both groups and amounted 220 min in average in the elderly compared to 270 min in the younger patient group. Interestingly, operative time for ileum conduit was significantly longer in

the younger patient group. This might be explained by the higher rate of patients with ASA score <3 in this group, since these patients were more frequently operated by a urologist in training.

Complication rates correlated with physical status assessed by ASA score in our series. Our results for elderly patients are consistent with a report by Malavaud et al. [21], which described the ASA score as the only independent predictor of complications after cystectomy.

There are several important limitations to our study. First and foremost are the limitations inherent to retrospective analyses. Moreover, short postoperative follow-up of 30 days may lead to an underestimation of morbidity associated with cystectomy and urinary diversion. Furthermore, due to the fact that a lot of patients are referred to us for cystectomy from outside, we were not able to estimate the proportion of patients who did not undergo cystectomy because of patient choice or surgeon's recommendation.

In conclusion, elderly patients undergoing cystectomy for invasive bladder cancer have comparable perioperative mortality and early complication rates as young patients. Complications correlated with the ASA score and not with age of the patient. Radical cystectomy can be accomplished safely and with acceptable morbidity and mortality. Chronological age itself cannot be encountered as a contraindication for radical cystectomy in the case of invasive bladder carcinoma. The therapeutic decision has to involve an individual and careful risk assessment.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

## References

- Hautmann RE, Gschwend JE, de Petroni RC et al (2006) Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 176:486-492
- Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F et al (2003) Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 21:690-696
- 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 Consortium. *J Urol* 176:2414-2422
- Ahmed A, Tollefsbol T (2001) Telomeres and telomerase: basic science implications for aging. *J Am Geriatr Soc* 49:1105-1109
- Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM et al (1997) Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 15:1022-1029
- Lodde M, Palermo S, Comploj E et al (2005) Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 47:773-778
- Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS et al (1998) Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 16:3576-3583

8. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D (2005) Radical cystectomy in patients aged  $\geq$  75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int* 95: 1211-1214
9. Koch MO, Smith JA Jr (1996) Influence of patient age and comorbidity on outcome of a collaborative care pathway after radical prostatectomy and prostatectomy. *J Urol* 155:1681-1684
10. Leibovitch I, Avigad I, Ben-Chaim J et al (1993) Is it justified to avoid radical cystoprostatectomy in elderly patients with invasive transitional cell carcinoma of the bladder? *Cancer* 71:3098-3101
11. Lowrance WT, Rumohr JA, Chang SS et al (2008) Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 179:1313-1318
12. Keats AS (1978) The ASA classification of physical status—a recapitulation. *Anesthesiology* 49:233-236
13. Hautmann RE, Schurnacher M, Gschwend JE et al (2006) Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*
14. 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* 240:205-213
15. Stein JP, Skinner DG (2006) Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 24:296-304
16. Frazier HA, Roberson JE, Paulson DF (1992) Complications of radical cystectomy and urinary diversion: a retrospective review of 675 cases in 2 decades. *J Urol* 148:1401-1405
17. Parekh DJ, Gilbert WB, Koch MO et al (2000) Continent urinary reconstruction versus ileal conduit: a contemporary single-institution comparison of perioperative morbidity and mortality. *Urology* 55:852-855
18. Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D et al (2007) Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol* 51:397-401
19. Stroumbakis N, Herr HW, Cookson MS et al (1997) Radical cystectomy in the octogenarian. *J Urol* 158:2113-2117
20. Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M et al (2001) Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol* 39:794-14

## 9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Christian Stief danke ich für die Überlassung des Themas.

Ein ganz besonderes Wort des Dankes möchte ich an meine Doktormutter **Frau Prof. Dr. Derya Tilki** richten und zwar nicht nur für die prompte Übernahme dieser Arbeit, sondern auch für die hervorragende, professionelle Betreuung und ihre große Geduld.

Ebenfalls gebührt mein Dank **Herrn PD Dr. med. Matthias Trottmann** für die fachlichen Hilfestellungen und **Herrn Dr. med. Alexander Buchner** für seine große Hilfe im administrativen Bereich.

Danken möchte ich außerdem meiner Familie, die mich auf meinem Weg begleitet und moralisch unterstützt hat – insbesondere meiner Mutter **Nilüfer Ekiz** und meinem Vater **Mehmet Ekiz**. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

Ein ganz herzlicher Dank gilt meinem Ehemann **Hakan Yıldız** für seinen starken Rückhalt. Ohne seine unermüdliche Unterstützung, wäre mir die Fertigstellung dieser Arbeit nicht gelungen.

Abschließend danke ich unseren Söhnen **Semih Yıldız** und **Sinan Yıldız** für die unbeschreiblich große Liebe, die mir stets die notwendige Energie gegeben hat.

# Eidesstattliche Versicherung

Yildiz, Yeliz

---

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

## **Radikale Zystektomie bei älteren Patienten**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde

Unterföhring, 01.08.2018

Yeliz Yildiz