

Aus der
Urologischen Klinik und Poliklinik
Des Klinikums der Universität München
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Christian G. Stief

**Prognostischer Nutzen und therapeutische Implikationen molekularer und
klinischer Marker beim Harnblasenkarzinom**

Habilitationsschrift
Zur Erlangung der Venia Legendi
im Fach
Experimentelle Urologie

vorgelegt von
Dr. med. Gerald Bastian Schulz
geboren in Kirchheim unter Teck
München 2020

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis.....	3
2. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	5
3. Wissenschaftlicher Hintergrund	7
4. Fragestellung	10
5. Diskussion der vorgelegten Arbeiten.....	11
5.1 Molekulare Marker:	11
5.2 Laborchemische Marker.....	18
5.3 Klinische Marker.....	25
5.4 Therapieassoziierte Marker und Verbesserung der chirurgischen und onkologischen Qualität	32
5.5 Epidemiologische Entwicklungen des Harnblasenkarzinoms	42
6. Zusammenfassung und Ausblick.....	48
7. Literaturverzeichnis.....	51
8. Verzeichnis der kommentierten Originalarbeiten	61
10. Vollständiges Schriftenverzeichnis.....	63
11. Curriculum vitae	68
12. Danksagung.....	69
13. Versicherung an Eides Statt.....	70
14. Faksimile der kommentierten Originalarbeiten.....	71

1. Abkürzungsverzeichnis

AAPC	<i>Average Annual Percent Change</i> , durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderung
AHB	Anschlussheilbehandlung
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BGN	Biglycan
BT	Harnblasentumor
CDC	Clavien-Dindo-Klassifikation
EMT	Epitheliale-mesenchymale Transition
GSEA	Gene Set Enrichment Analysis
HR	Hazard Ratio
IC	Ileumconduit
IQR	Interquartilsabstand / <i>interquartile range</i>
KI	Konfidenzintervall
MIBC	Muskelinvasives Harnblasenkarzinom
n.s.	nicht signifikant
NB	Neoblase
NMIBC	Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom
OR	Odds-Ratio
PLR	<i>platelet to leukocyte ratio</i> , Thrombozyten/Leukozyten Ratio
RC	Radikale Zystektomie
RKI	Robert Koch Institut
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>

TUR-BT	transurethrale Resektion eines Harnblasentumors
TUR-P	transurethrale Resektion der Prostata
UC	Urothelkarzinom
UT	Uro Trainer
VR	<i>Virtual Reality</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

2. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Proteinexpression von BGN im normalen Urothel und Urothelkarzinom.	13
Abbildung 2: Assoziation der BGN-Proteinexpression mit der onkologischen Prognose.	14
Abbildung 3: Assoziation der BGN mRNA-Expression mit EMT-Signaturen mittels Gene-Set Enrichment Analysis.	15
Abbildung 4: Korrelation von BGN mit EMT und molekularen Urothelkarzinom-Subtypen.	16
Abbildung 5: Einfluss der Thrombozyten-Leukozyten Ratio auf die Prognose nach radikaler Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten.	20
Abbildung 6: Prognostische Relevanz der präoperativen Thrombozytose bei Harnblasenkrebspatienten nach radikaler Zystektomie.	24
Abbildung 7: Virtuelles Training einer TUR-BT.	34
Abbildung 8: Validierung des virtuellen TUR-BT Trainings.	35
Abbildung 9: Einfluss des virtuellen TUR-BT Trainings auf endourologische Fähigkeiten.	36
Abbildung 10: Farbkodierte Gewebeerkenkung während des virtuellen endourologischen Trainings.	38
Abbildung 11: Harninkontinenz nach radikaler Zystektomie vor und nach der Anschlussheilbehandlung.	40
Abbildung 12: Gesamtinzidenz des Harnblasenkarzinoms 2004 - 2014 in Europa und den USA.	44
Abbildung 13: Geschlechtsspezifische Analyse der altersadjustierten Inzidenz des Harnblasenkarzinoms 2004 – 2014 in Europa und den USA..	44
Abbildung 14: Vergleich der Entwicklung der nicht-muskelinvasiven und muskelinvasiven Harnblasenkarzinomstadien in Europa und den USA 2004 – 2014.	45
Tabelle 1: Multivariate krankheitsspezifische Überlebensanalyse für die Thrombozyten-Leukozyten Ratio.	21

Tabelle 2: Assoziation von klinisch-pathologischen Parametern mit der Thrombozytose.	23
Tabelle 3: Multivariate Analyse des Einflusses der präoperativen Thrombozytose auf das krebspezifische Überleben.	24
Tabelle 4: Komplikationen nach radikaler Zystektomie stratifiziert nach dem ASA-Klassifikation Score.	29
Tabelle 5: Multivariate Risikoanalyse für schwere Komplikationen in der Gesamtkohorte.	30
Tabelle 6: Prädiktoren für Komplikationen nach radikaler Zystektomie bei Risikopatienten.	30

3. Wissenschaftlicher Hintergrund

Das Harnblasenkarzinom ist in Europa die sechsthäufigste Krebsentität und ist hier für ca. 40.000 Todesfälle pro Jahr verantwortlich. Mit 2,9 Milliarden Euro machte die Behandlung von Harnblasenkrebspatienten¹ ca. 5% aller krebsassoziierten Gesundheitskosten in der Europäischen Union im Jahr 2012 aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 73 Jahren, wobei das männliche im Vergleich zum weiblichen Geschlecht ca. dreimal so häufig betroffen ist. Hauptrisikofaktor ist nach wie vor der Nikotinabusus und ein fortgeschrittenes Alter, wobei neben verschiedenen chemischen Verbindungen wahrscheinlich auch geschlechtsabhängige genetische Faktoren eine entscheidende Rolle spielen [2]. Bei über 90% der Harnblasentumoren (BT) handelt es sich um ein Urothelkarzinom (UC), bei dem Rest um Plattenepithel- und Adenokarzinome, sowie neuroendokrine, mikropapilläre und plasmazytoide BT. Die Therapie lässt sich vereinfacht untergliedern für das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom (NMIBC), das muskelinvasive Harnblasenkarzinom (MIBC), sowie für metastasierte Stadien. Das NMIBC kann in der Regel durch eine organerhaltende transurethrale Resektion sowie eine intravesikale Chemo- oder Immuntherapie behandelt werden. Bei Vorliegen eines MIBC dagegen ist die komplette Entfernung der Harnblase (radikale Zystektomie, RC) sowie eine perioperative Chemotherapie aktueller Goldstandard. Metastasierte Tumorstadien werden mittels platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Immun-Checkpoint-Inhibitor Systemtherapie behandelt [3].

Diese weitestgehend auf dem klinisch-pathologischen Tumorstadium basierende Unterteilung der Therapie wird allerdings weder der biologischen noch der patientenbezogenen Heterogenität von BT Patienten gerecht. So zeigten eine Vielzahl von Forschungsarbeiten in den letzten Jahren die signifikant divergierende Malignität und Aggressivität von UC innerhalb der gleichen TNMG-Klassifikation, basierend vorwiegend auf molekularen Markern oder der Gensequenzierung [4, 5]. Neben diesen molekularbiologischen Ansätzen besteht eine weitere bedeutsame Möglichkeit der Patientenstratifizierung in der Verwendung von klinischen Indikatoren wie Gesundheitszustand, Alter oder laborchemischen Routineparametern [6]. Ziel dieser Bemühungen ist eine evidenzbasierte Individualisierung der Therapie von BT

¹ In der folgenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich auf Personen beiderlei Geschlechts

Patienten, wie es beispielsweise bereits für andere Krebsentitäten wie dem Mammakarzinom der Fall ist. Aktuell basiert die leitliniengerechte Diagnostik, Therapie sowie Nachsorge von Patienten mit einem BT allerdings nach wie vor größtenteils auf der pathologischen Begutachtung sowie ggf. einer zusätzlichen Bildgebung zur Umgebungsdiagnostik [7-10].

Die aktuelle Evidenzlage ist somit für mehrere klinische Fragestellungen letztlich ungenügend. Beispielsweise könnte eine bessere perioperative Risikostratifizierung helfen, Patienten mit einem MIBC besser hinsichtlich der radikalen Zystektomie und Alternativen wie der organerhaltenden trimodalen Therapie zu beraten. Durch die Untersuchung von häufigen Frühkomplikationen nach radikaler Zystektomie könnte die Anschlussheilbehandlung (AHB) besser an die speziellen Bedürfnisse angepasst werden. Die lebenslang notwendige und sowohl invasive als auch strahlenbasierte Nachsorge des MIBC könnte durch eine bessere Prognoseeinschätzung individualisiert werden, was unter anderem auch zu einer Kostenreduktion führen könnte. Eine Herausforderung ist die Identifikation der Patientensubgruppe, welche auf eine perioperativen Chemotherapie anspricht. Des Weiteren ist es ein großes Ziel, Marker als therapeutische Zielstrukturen für neue Medikamente zu nutzen.

Verschiedene Marker wurden in den letzten Jahren erforscht, um diese Fragestellungen zu adressieren. Hierbei lassen sich grundsätzlich prognostische von prädiktiven Markern unterscheiden. Erstere geben Auskunft über das Gesamt-, krankheitsspezifische oder rezidivfreie Überleben, im zweiten Fall bezieht sich der Marker auf das Eintreten eines definierten Ereignisses, wie Therapieansprechen oder postoperative Komplikationen. Abhängig von der Fragestellung wurden neben klinischen Parametern beim BT Biomarker auf RNA-, DNA- oder Proteinebene sowohl im Tumorgewebe als auch urin-, oder serumbasiert untersucht [6, 11-14]. Anforderungen für klinisch relevante Marker sind neben Sensitivität und Spezifität auch Verfügbarkeit, Preis und Reproduzierbarkeit im Vergleich zu bereits etablierten Parametern wie dem klinisch-pathologischen Tumorstadium.

Bis auf die PDL1-Proteinexpression bei einem metastasierten UC in der Erstlinie hat sich bisher kein Marker in den europäischen und deutschen Leitlinien durchsetzen können [15]. Beispielsweise sind urinbasierte prädiktive Biomarker zur nichtinvasiven Diagnostik von UC zwar kommerziell erhältlich, werden jedoch in den aktuellen Leitlinien auf Grund mangelnder Spezifität und Sensitivität im Vergleich zur Urinzytologie nicht empfohlen [16]. Therapeutische Marker wie die operative Qualität

bei der primären endourologischen Tumorsektion wurden mit der langfristigen Prognose von BT Patienten korreliert [17]. Hieraus ergibt sich die Fragestellung, wie sich die chirurgische Ausbildung weiter professionalisieren lässt. Somit ist die Erforschung verschiedener Marker für die Risikostratifizierung von BT Patienten und deren klinische Implikationen ein vielversprechender Fokus, um die Behandlung des BT in der Zukunft zu verbessern.

4. Fragestellung

Die Behandlung von Patienten mit einem Harnblasenkarzinom (BT) basiert nach wie vor maßgeblich auf dem klinisch-pathologischen Tumorstadium sowie auf klinischen Erfahrungswerten. Ziel des im Folgenden dargelegten Habilitationsprojektes ist eine Verbesserung der Prognoseeinschätzung von BT Patienten, eine individuelle Einschätzung des perioperativen Risikos nach radikaler Zystektomie (RC) sowie ein tieferes Verständnis für die Tumorbilogie des UC. Des Weiteren sollen innovative Methoden evaluiert werden, um die operative Qualität der transurethralen Harnblasentumorresektion (TUR-BT) zu verbessern. Durch die Untersuchung der epidemiologischen Entwicklung des BT in den letzten Jahren und den Vergleich zwischen verschiedenen Ländern sollen auch Erkenntnisse zu gesundheitspolitischen Aspekten des BT gewonnen werden. Konkret sollen folgende Fragestellungen adressiert werden:

- Welche Moleküle und Signalwege eignen sich für das Harnblasenkarzinom als Biomarker?
- Lassen sich laborchemische Routinemarker als prognostische Marker nach radikaler Zystektomie auf Grund eines Harnblasenkarzinoms verwenden?
- Welche klinischen Parameter haben Einfluss auf die perioperative Morbidität und Mortalität nach radikaler Zystektomie?
- Wie kann die operative Qualität der TUR-BT verbessert werden?
- Welche Beschwerden und Komplikationen spielen nach Harnableitung mittels orthotoper Neoblase eine Rolle?
- Wie hat sich die Inzidenz und Verteilung der Tumorstadien des Harnblasenkarzinoms in den letzten Jahren in verschiedenen Ländern entwickelt?

5. Diskussion der vorgelegten Arbeiten

5.1 Molekulare Marker:

Ein zentrales Kennzeichen von malignen Tumoren und von Weinberg et. al als einer der sechs „*Hallmarks of Cancer*“ benannt ist die epitheliale-mesenchymale Transition (EMT) [18]. Dieser auch im Rahmen von physiologischen Prozessen wie der Embryogenese und der Wundheilung vorkommende Prozess beschreibt den Verlust von epithelialen Zelleigenschaften wie der apikal-basalen Polarisierung, der Ausrichtung des Zytoskeletts, Zell-Zell-Verbindungen sowie eine Verbindung zur Basalmembran. Hierbei erlangen Zellen mesenchymale Eigenschaften, welche bei der Metastasierung von Krebszellen sowohl für die Invasion benachbarter Gewebe als auch der Extravasation in das Gefäßsystem essentiell ist. Des Weiteren kommt es im Rahmen der EMT zu einem Umbau der extrazellulären Matrix. Die Bedeutung der EMT wurde für diverse Tumorentitäten belegt [19]. Beim Harnblasentumor (BT) konnten verschiedene EMT-Marker mit einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert und EMT als wichtiger Prozess im Rahmen der Metastasierung und Entstehung von Therapieresistenzen herausgestellt werden [20-22]. Bestandteil der extrazellulären Matrix, welche im Rahmen der EMT in ihrer Zusammensetzung modelliert wird, ist u.a. das Proteoglycan Biglycan (BGN), welches verschiedene Prozesse wie die Tumorangiogenese im Rahmen der Karzinogenese reguliert [23]. BGN wurde in experimentellen und klinischen Studien bei verschiedenen Krebsarten wie Pankreas-, Kolorektal-, Magen-, Prostata- und Endometriumskarzinomen mit einer schlechteren Prognose korreliert [24-29]. Beim BT ist die Rolle von BGN widersprüchlich. Eine Studie zeigte eine erhöhte Expression von BGN bei BT-Patienten in Serum- und Tumorgewebe im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe und normalem Urothelgewebe [30]. Eine andere wissenschaftliche Arbeit assoziierte eine erhöhten BGN mRNA-Expression im BT mit einer besseren Prognose für Patienten [31]. Ziel unserer Studie war es, den prognostischen Nutzen von BGN sowie die Assoziation mit EMT Markern und molekularen Subtypen im fortgeschrittenen UC zu untersuchen [32].

Hierfür wurden 162 Patienten mit einem high-grade muskelinvasiven Harnblasentumor (MIBC) eingeschlossen, welche in unserer Klinik durch eine radikale Zystektomie (RC) behandelt wurden. Um die Studienergebnisse nicht zu verzerren, wurden Patienten

mit positiven Tumorrändern im Zystektomiepräparat, einer Metastasierung, sowie nach neoadjuvanter Chemotherapie ausgeschlossen. Es erfolgte eine quantitative Auswertung der BGN-Proteinexpression und Korrelation mit der Prognose in univariaten und multivariaten Analysen. Zusätzlich wurde die BGN Expression auf RNA-Ebene mit dem klinischen Outcome in der externen Kohorte des TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) verglichen. EMT-Signaturen wurden mittels *Gene Set Enrichment Analysis* (GSEA) mit der BGN-Expression korreliert. Zusätzlich wurden Marker für molekulare Subtypen und EMT mit der RNA-Expression von BGN assoziiert.

Platzhalter für Abbildung 1. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Sers C, Riemer P, Elmasry M, Kirchner T, et al. Prognostic value and association with epithelial-mesenchymal transition and molecular subtypes of the proteoglycan biglycan in advanced bladder cancer. *Urologic oncology*. 2019;37(8):530 e9- e18. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.05.011. (Figure 1). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Im normalen Urothel ist BGN in der apikalen, luminalen Schicht des Urothels im Zytoplasma sowie im interstitiellen Gewebe und einzelnen mesenchymalen Zellen lokalisiert (Abbildung 1 A). Im Gegensatz hierzu ist BGN im UC gleichmäßig im Zytoplasma verteilt, ohne eine apikal – basale Polarisierung wie im physiologischen

Urothel (Abbildung 1 B). Die Zuordnung der Fälle in eine Gruppe mit niedriger bzw. hoher BGN Expression erfolgte basierend auf einem Cut-off-Wert, welcher durch eine ROC-Kurven Analyse (*Receiver-Operating-Characteristics*) ermittelt wurde. 27 Patienten (16,7%) zeigten eine hohe, 135 Patienten eine niedrige/keine BGN-Proteinexpression (83,3%). Bei einem mittleren Follow-up von 3,6 Jahren ist eine hohe BGN-Expression im UC mit einer signifikant schlechteren krankheitsspezifischen Prognose ($p=0,007$), nicht aber mit dem Gesamtüberleben ($p=0,054$) assoziiert (Abbildung 2).

Platzhalter für Abbildung 2. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Sers C, Riemer P, Elmasry M, Kirchner T, et al. Prognostic value and association with epithelial-mesenchymal transition and molecular subtypes of the proteoglycan biglycan in advanced bladder cancer. *Urologic oncology*. 2019;37(8):530 e9- e18. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.05.011. (Figure 1). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Dieser Zusammenhang wurde in dem externen, RNA-basierten Datensatz des TCGA validiert, wobei ein Cut-off Wert mittels ROC-Analyse ermittelt wurde und hiermit 13,5% vs. 86,5% eine hohe vs. niedrige BGN-Expression zeigten. Im Log-Rank Test zeigte sich analog zu der Korrelation auf Proteinebene in der institutionellen Kohorte eine signifikante Korrelation zwischen einer erhöhten BGN-Expression und einer schlechteren onkologischen Prognose ($p=0,002$) [32]. Klinisch-pathologische Parameter wie Alter, Geschlecht, (adjuvante) Chemo- oder Strahlentherapie, lymphovaskuläre Invasion, T-Stadium und lymphogene Metastasierung waren in Pearson's Chi-Quadrat Test nicht mit der BGN-Expression assoziiert [32]. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden neben BGN die wichtigen Parameter Alter (\geq Median vs. $<$ Median), Geschlecht (männlich vs. weiblich), T- Stadium (T3/4 vs.

T2), lymphogene Metastasierung (pN0 vs. pN1/NX), lymphovaskuläre Invasion (LV11 vs. LV10), (adjuvante) Strahlentherapie oder Chemotherapie eingeschlossen. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einer hohen BGN-Proteinexpression eine signifikante (Hazard Ratio (HR): 1,923; 95%-Konfidenzintervall (KI): 1,032–3,585 p=0,040) und von den anderen Parametern unabhängige schlechtere krankheitsspezifische Prognose haben. Die BGN-Expression war in der multivariaten Analyse nicht mit dem Gesamtüberleben assoziiert [32].

Platzhalter für Abbildung 3. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Sers C, Riemer P, Elmasry M, Kirchner T, et al. Prognostic value and association with epithelial-mesenchymal transition and molecular subtypes of the proteoglycan biglycan in advanced bladder cancer. *Urologic oncology*. 2019;37(8):530 e9- e18. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.05.011. (Figure 2). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

In der GSEA zeigte sich eine signifikante Korrelation von Genen, welche der Korrelation mit BGN nach gerankt wurden, mit der Hallmark EMT- (p<0,001) und der Taube et al. EMT-Signatur (p<0,001) (Abbildung 3). Um die Assoziation von BGN mit EMT zu validieren, wurden ausgesuchte EMT-Marker mit BGN auf RNA-Ebene, basierend auf dem TCGA-Datensatz, korreliert.

Hierbei zeigte sich eine positive Korrelation mit den mesenchymalen Markern ZEB1 (r=0,704; P<0,001), ZEB2 (r=0,732; p<0,001), TWIST2 (r=0,756; p<0,001), VIM

($r=0,819$; $p<0,001$), SNAI1 ($r=0,681$; $p<0,001$), TWIST1 ($r=0,743$; $p<0,001$), FN1 ($r=0,770$; $p<0,001$), and SNAI2 ($r=0,236$; $p<0,001$) und eine negative Korrelation mit dem epithelialen Marker E-Cadherin ($r=-0,208$; $p<0,001$). Marker für den luminalen molekularen Subtyp korrelierten negativ, FGFR3 ($r=-0,310$; $p<0,001$), GATA3 ($r=-0,273$; $p<0,001$), KRT20 ($r=-0,203$; $p<0,001$), FOXA1 ($r=-0,478$; $p<0,001$), CD24 ($r=-0,104$; $p<0,001$), Marker für den basalen Subtyp positiv (KRT14 ($r=0,220$; $p<0,001$), KRT6B ($r=0,104$; $p=0,036$) mit der RNA-Expression von BGN (Abbildung 4).

Platzhalter für Abbildung 4. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Sers C, Riemer P, Elmasry M, Kirchner T, et al. Prognostic value and association with epithelial-mesenchymal transition and molecular subtypes of the proteoglycan biglycan in advanced bladder cancer. *Urologic oncology*. 2019;37(8):530 e9- e18. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.05.011. (Figure 3). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Expression von BGN im UC in zwei unabhängigen Kohorten sowohl auf Protein- als auch auf RNA-Ebene mit einem signifikant schlechteren Überleben korreliert. In der institutionellen Kohorte konnte BGN als vom Tumorstadium unabhängiger prognostischer Marker validiert werden. BGN wurde mit dem krebspezifischen Überleben, nicht aber mit der Gesamtprognose korreliert. Dies unterstreicht die tumorspezifische Bedeutung von BGN, unabhängig von der altersassoziierten Mortalität. BGN konnte in unserer Arbeit des Weiteren mit dem basalen molekularen BT Subtyp assoziiert werden. Da dieser Subtyp mit einem besseren Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie assoziiert wurde, könnte sich für BGN auch ein prädiktiver Nutzen ergeben [33]. Ein möglicher Vorteil gegenüber einem auf RNA-Sequenzierung basierenden Marker besteht in der einfachen und kostengünstigen Erhebung von BGN im UC.

Basierend auf verschiedenen Studien, welche die proangiogene Rolle von BGN herausstellten, könnten Angiogeneseinhibitoren eine interessante Möglichkeit für die Subgruppe von BT Patienten mit einer erhöhten BGN-Expression sein [34, 35]. In unserer Studie wurde die Expression von BGN mit der EMT sowohl basierend auf einer GSEA als auch durch Korrelation mit mehreren EMT-Indikatoren im TCGA gezeigt. Neue Studien zeigen, dass die EMT neben der Tumorzellinvasion und Metastasierung auch Therapieresistenzen, Induktion von Tumorstammzellen und die Immunevasion reguliert [19]. Auf Grund der Bedeutung der EMT bei einer Vielzahl von Tumoren wird an mehreren Inhibitoren geforscht. Einige Substanzen, wie zum Beispiel der kleinmolekulare Inhibitor Sunitinib, werden bereits in präklinischen und klinischen Studien getestet [36].

Ein weiterer bei mehreren Tumorentitäten wichtiger Signalweg ist NOTCH [37]. Dieser auch bei physiologischen Prozessen wie der Embryogenese, Angiogenese und EMT wichtige interzelluläre Signalweg besteht aus vier Rezeptoren (NOTCH 1 – 4) und fünf Liganden (DLL1, DLL3, DLL4, JAG1, JAG2). Hierbei ist interessant, dass NOTCH abhängig von der Tumorentität und dem Rezeptor entweder als Onkogen oder als Tumorsuppressor agieren kann [37]. Beim UC scheinen Studien darauf hinzuweisen, dass NOTCH1 eher eine tumorsuppressive, NOTCH2 dagegen onkogene Funktion hat [38]. Der genaue Wirkmechanismus ist hierbei jedoch noch weitestgehend unklar. In unserer Studie zu vaskulären Neoplasmen konnten wir zeigen, dass NOTCH3 die Neoangiogenese inhibiert, und eine Inhibition dieses Signalweges zu einem unkontrollierten Gefäßwachstum führt [39]. Die Neoangiogenese ist ein zentrales

Merkmal vieler Tumoren und essentiell, um die sich schnell teilenden Krebszellen mit Nährstoffen und Sauerstoff zu versorgen. Angiogeneseinhibitoren werden in einigen Krebsentitäten wie dem Nierenzellkarzinom erfolgreich eingesetzt [40]. Auch beim BT spielt die Tumorangio-genese eine wichtige Rolle, wobei bisher noch keine Präparate für diese Indikation zugelassen wurden [41].

Für die Inhibition des NOTCH-Signalweges wurden mehrere Medikamente entwickelt und in klinischen Studien getestet [42]. In einer Kolonkarzinom-Studie, bei welchem die onkogene Rolle von NOTCH1 nachgewiesen wurde, haben wir die Kombination von einem pan-NOTCH- Inhibitor unter anderem mit etablierten Chemotherapeutika getestet, wobei die Kombination mit einem unspezifischen NOTCH-Inhibitor keinen Vorteil bezüglich der Reduktion des Tumorwachstums erbrachte [43]. Die teilweise konträre Rolle der verschiedenen NOTCH-Rezeptoren und das damit auch einhergehende Nebenwirkungsspektrum scheinen wichtige Gründe dafür zu sein, dass bisher noch kein NOTCH-Inhibitor klinisch zugelassen wurde.

Zusammenfassend für diesen Teil konnte gezeigt werden, dass der NOTCH-Signalweg die Angiogenese in Neoplasma-ta regulieren kann. Da verschiedene Studien die Bedeutung der verschiedenen NOTCH-Rezeptoren sowie der Tumorangio-genese beim BT nachgewiesen haben, ist die Untersuchung von NOTCH, Angiogenese und deren Inhibition ein sinnvoller Ansatz für zukünftige Studien. Vor allem die Entwicklung von selektiven, rezeptorspezifischen kleinmolekularen Inhibitoren des NOTCH-Signalweges ist ein vielversprechender Ansatz für das BT [44].

5.2 Laborchemische Marker

Die Veränderung hämatologischer Parameter wie zum Beispiel Thrombozyten, Lymphozyten, neutrophile Granulozyten oder Leukozyten ist ein bei verschiedenen Tumoren seit langer Zeit bekanntes Phänomen. Bereits 1863 vermutete Rudolph Virchow eine ursächliche Verbindung von Leukozyten in malignen Tumoren und einer Inflammation [45]. Eine Thrombozytose und Leukozytose wurde bei verschiedenen Krebsentitäten festgestellt, und teilweise mit fortgeschrittenen Tumorstadien und einer schlechteren Prognose assoziiert. Bei Patienten mit einem nicht-metastasierten Nierenzellkarzinom, Lungenkarzinom sowie metastasierten Mammakarzinom wurde die Thrombozytose mit einem signifikant schlechteren krebsspezifischen Outcome assoziiert [46-48]. Eine Leukozytose korrelierte bei Patienten mit einem Ovarial-, Endometrium- sowie Gebärmutterhalskarzinom mit einer unabhängigen schlechteren Prognose [49-51]. Interessanterweise konnte sowohl für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom als auch für das Endometriumkarzinom die Kombination aus Thrombozytose, Anämie und Leukozytose mit einem signifikant reduzierten Überleben korreliert werden [52, 53]. Bei BT-Patienten wurden ebenfalls die Bedeutung verschiedener hämatologischer Parameter untersucht [54].

Basierend auf den Ergebnissen bei anderen Tumorentitäten und der bisher unzureichend präzisen Prognoseeinschätzung bei BT Patienten haben wir den Einfluss der Kombination von Thrombozytose und Leukozytose bei Patienten nach RC in unserer institutionellen Kohorte untersucht [55].

Hierfür wurden 665 BT Patienten, welche durch eine RC behandelt wurden, retrospektiv identifiziert und in die Studie eingeschlossen. Wichtige Einschlusskriterien waren ein UC in der endgültigen pathologischen Begutachtung, da eine variante Histologie wie ein Plattenepithelkarzinom Ergebnisse verzerren könnte. Wichtiges Ausschlusskriterium war der Verdacht auf eine Fernmetastasierung (cM1), da dies eine starke Beeinflussung der Überlebensanalysen zur Folge haben kann.

Laborwerte wurden routinemäßig am Tag vor der Operation bestimmt. Das mediane Alter lag bei 70 Jahren, 77% (n=513) bzw. 23% (n=152) waren männlich bzw. weiblich, 58% (n=386) und 42% (n=279) hatten ein lokal begrenztes pT \leq 2 bzw. lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom pT3-4, bei 22% (n=144) der Patienten wurden postoperativ Lymphknotenmetastasen festgestellt (pN+) und 11% (n=70) hatten

positive Tumorränder/Residualtumor (R1). Das mediane Follow-up lag bei 27 Monaten (IQR: 12 – 61 Monate).

Platzhalter für Abbildung 5. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Grabbert M, Schneevoigt BS, et al. Prognostic Value of the Preoperative Platelet-to-leukocyte Ratio for Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *Clinical genitourinary cancer*. 2017;15(6):e915-e21. doi: 10.1016/j.clgc.2017.05.009. (Figure 1). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Die Cut-off Werte für Thrombozytose ($>247.000/\mu\text{L}$), Leukozytose ($>8000/\mu\text{L}$) und das Verhältnis, PLR (*platelet to thrombocyte ratio*) (≤ 28) wurden mit einer ROC-Kurvenanalyse bestimmt, wobei das krebsspezifische Überleben nach 5 Jahren als binärer Klassifikator verwendet wurde.

Thrombozytose, Leukozytose und die PLR wurden mit verschiedenen klinisch-pathologische Parametern korreliert. Sowohl eine Leukozytose ($p < 0,001$) als auch eine erniedrigte PLR ($p = 0,006$) korrelierten signifikant mit einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium.

Die univariate Analyse (Log-Rank Test) für das krebsspezifische Überleben zeigte eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit einer Leukozytose ($p = 0,010$) und einer PLR ≤ 28 ($p = 0,033$) (Abbildung 5 A). Das Gesamtüberleben war ebenfalls bei Patienten mit einer Leukozytose ($p = 0,001$) und PLR ≤ 28 ($p = 0,029$) signifikant reduziert (Abbildung 5 B). Patienten mit einer Leukozytose hatten ein vermindertes progressionsfreies Überleben ($p = 0,003$). Wichtig hierbei ist, dass die Auftrennung der Überlebenskurven erst nach mehreren Monaten erfolgte. Dies unterstreicht, dass der Einfluss der PLR auf das Überleben auf langfristigen Mechanismen beruht, und nicht etwa auf einer perioperativ veränderten Mortalität.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse war neben anderen etablierten Prognoseparametern wie dem T-Stadium ($p = 0,003$), der lymphogenen Metastasierung

($p=0,004$), dem Residualtumorstatus ($p<0,001$) sowie der lymphovaskulären Invasion auch eine $PLR\leq 28$ signifikant ($p=0,022$) und unabhängig von den anderen Faktoren mit einem schlechteren krebsspezifischen Überleben assoziiert (Tabelle 1).

Platzhalter für Tabelle 1. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Grabbert M, Schneevoigt BS, et al. Prognostic Value of the Preoperative Platelet-to-leukocyte Ratio for Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *Clinical genitourinary cancer*. 2017;15(6):e915-e21. doi: 10.1016/j.clgc.2017.05.009. (Table 3). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Zusammenfassend konnten wir in diesem Projekt zeigen, dass die Kombination von Leukozytose und Thrombozytose ein vom TNMG-Status unabhängiger prognostischer Marker für das krebsspezifische Überleben bei BT Patienten nach RC ist.

Eine mögliche Ursache für eine tumorassoziierte Thrombozytose und Leukozytose ist eine Sekretion von Zytokinen wie G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*), Thrombopoietin oder verschiedenen Interleukinen durch Tumorzellen. Verschiedene Pathomechanismen, welche für die schlechtere Prognose bei Patienten mit einer Thrombozytose oder Leukozytose verantwortlich sein könnten, wurden diskutiert. So können Thrombozyten mit Krebszellen im Gefäßsystem Komplexe bilden und diese somit vor einer Zerstörung durch die körpereigene Abwehr schützen. Auch die Extravasation von Tumorzellen aus dem Gefäßsystem in das Gewebe im Rahmen der

Metastasierung könnte durch Tumorzell-Thrombozyten Aggregate erleichtert werden. Des Weiteren wurden proangiogene Faktoren wie VEGF (*vascular endothelial growth factor*) in Thrombozyten nachgewiesen, welche die Tumorangio-genese im prothrombotischen Mikrogefäßsystem des Tumors unterstützen könnte [56]. Eine Leukozytose als möglicher Surrogatparameter für G-CSF wurde mit einer erhöhten Anzahl an myeloiden Tumorsuppressorzellen in Verbindung gebracht, welche wiederum die körpereigene immunvermittelte Tumorabwehr inhibieren können [57]. In einer zweiten Studie haben wir den Fokus auf die Untersuchung der Thrombozytose gerichtet [58]. Eine Thrombozytose wurde bei BT Patienten in verschiedenen Studien signifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert [59, 60]. Des Weiteren konnte die von anderen klinisch-pathologischen Faktoren unabhängige blasenkrebs-spezifische prognostische Rolle der Thrombozytose in einer reinen UC Kohorte bisher nicht abschließend geklärt werden, was ein weiterer Grund für die Durchführung der Studie war.

Retrospektiv wurden 866 Patienten, welche auf Grund eines BT zwischen 2004 und 2017 mit einer RC therapiert wurden, in die Studie eingeschlossen. Wichtiges Einschlusskriterium war das Vorliegen eines reinen UC. Die Kohortenzusammensetzung bzgl. des medianen Alters (70 Jahre, IQR 62–77), der Geschlechterverteilung (weiblich: 23%, n=203/866; männlich: 77%, n=663/866), der Verteilung von NMIBC (22%, n=192/866) und MIBC (69%, n=594/866) sowie von Patienten mit histologisch gesicherten tumorpositiven Lymphknoten (24,5%, n=221/866) entsprach hierbei vergleichbaren RC Kohorten. Der Cut-off für die Thrombozytose von 400.000/ μ l (8%, n=67/866) wurde bewusst höher als in unserer ersten Studie gesetzt, jedoch in Anlehnung an andere Studien [59, 61].

In der Gesamtkohorte hatten Patienten mit einem fortgeschrittenen Lokaltumor-befund ($pT \geq 3$) ($p=0,030$), Lymphknotenmetastasen ($pN+$) ($p<0,001$) sowie einem MIBC ($p=0,004$) signifikant häufiger eine Thrombozytose (Tabelle 2). In der univariaten Überlebensanalyse (Log-Rank-Test) mit dem krebsspezifischen Überleben als Endpunkt zeigte sich ein signifikanter Überlebensnachteil ($p<0,001$) für Patienten mit einer Thrombozytose (Abbildung 6). In einer separaten Analyse, bei welcher alle Patienten mit einer Fernmetastasierung ausgeschlossen wurden, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter ($p<0,001$) Zusammenhang zwischen einer Thrombozytose und einem verminderten krankheitsspezifischen Überleben.

Platzhalter für Tabelle 2. Einsehbar unter Jokisch JF, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Weinhold P, Stief CG, et al. Preoperative Thrombocytosis in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Cancer of the Bladder: An Independent Prognostic Parameter for an Impaired Oncological Outcome. Urol Int. 2020;104(1-2):36-41. doi: 10.1159/000500729. (Table 2). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Auf Grund der Ergebnisse in den univariaten Analysen wurde sowohl für die Gesamtkohorte als auch für Patienten ohne Fernmetastasierung (cM0) eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, wobei wichtige Prognosefaktoren wie T-Stadium, lymphogene Metastasierung, Residualtumorstatus und Alter eingeschlossen wurden.

Sowohl für die Gesamtkohorte (HR: 2,23; 95% KI: 1,51–3,30, $p < 0,001$) als auch für die cM0 Subkohorte (HR: 2,75; 95% KI: 1,76–4,28, $p < 0,001$) zeigte sich ein signifikanter und unabhängiger Zusammenhang zwischen einer Thrombozytose und einem schlechteren krebsspezifischen Überleben (Tabelle 3).

Platzhalter für Abbildung 6. Einsehbar unter Jokisch JF, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Weinhold P, Stief CG, et al. Preoperative Thrombocytosis in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Cancer of the Bladder: An Independent Prognostic Parameter for an Impaired Oncological Outcome. Urol Int. 2020;104(1-2):36-41. doi: 10.1159/000500729. (Figure 1). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Platzhalter für Tabelle 3. Einsehbar unter Jokisch JF, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Weinhold P, Stief CG, et al. Preoperative Thrombocytosis in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Cancer of the Bladder: An Independent Prognostic Parameter for an Impaired Oncological Outcome. Urol Int. 2020;104(1-2):36-41. doi: 10.1159/000500729. (Supplementary Table 2). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Der Unterschied zur ersten Studie, bei welcher eine Thrombozytose nicht signifikant mit der Prognose assoziiert war, ist am wahrscheinlichsten mit den unterschiedlichen

Cut-off Werten für die Definition einer Thrombozytose zu erklären. Dies ist auch bei einem Vergleich mit anderen Studien zu beachten, welche eine Thrombozytose mit einer Thrombozytenzahl von $>450.000/\mu\text{l}$ definierten [60]. Als wichtige Limitation für beide Studien ist das retrospektive Design zu nennen sowie der fehlende Vergleich mit anderen hämatologischen Markern wie der Neutrophilen-Lymphozyten Ratio [54, 62]. Klarer Vorteil des PLR oder auch der Thrombozytose ist die einfache und kostengünstige Bestimmung im Rahmen der Routinediagnostik, da ein Differentialblutbild nicht notwendig ist. In unseren beiden Studien haben wir uns auf den prognostischen Nutzen konzentriert. Im Rahmen zukünftiger Fragestellungen wäre es interessant zu erforschen, ob sich die Thrombozytose und die PLR beispielsweise bei der Diagnostik von Rezidiven als prädiktive Marker eignen könnten. Verschiedene Arbeiten wiesen in den letzten Jahren auf die Bedeutung von Thrombozyten vorwiegend bei der Metastasierung, aber auch bei der Tumorangiogenese hin [56, 63-65]. Bisher konnte jedoch nicht abschließend geklärt werden, ob die Thrombozytose lediglich ein Epiphänomen im Rahmen fortgeschrittener Tumorerkrankungen ist, oder Thrombozyten eine zentrale Rolle im Rahmen der Tumorprogression darstellen. Hiervon ist auch abhängig, ob die Thrombopoese oder die Interaktion von Thrombozyten mit Tumorzellen als therapeutisches Ziel in Betracht kommen könnte.

5.3 Klinische Marker

Die RC gehört zu den urologischen Eingriffen mit der höchsten Morbidität und Mortalität [66]. Neben der Entfernung der Harnblase werden beim Mann standardmäßig die Prostata und Samenblasen entfernt, bei der Frau teilweise die Adnexe und Teile der inneren Geschlechtsorgane. Sowohl bei der Harnableitung mittels Ileumconduit (IC) als auch mittels orthotoper Ileum-Neoblase (NB) wird das harnableitende System mit Teilen des Dünndarms verbunden, nachdem ein Teil hierfür aus der Darmkontinuität herausgenommen wurde. Bedingt durch die Komplexität der Operation, aber auch durch die Art der Harnableitung ergibt sich ein typisches Spektrum an Früh- und Spät komplikationen. Innerhalb der ersten Tage nach der RC dominieren Wundheilungsstörungen, Blutungen, Anastomoseninsuffizienzen, kardiovaskuläre Komplikationen wie Lungenembolien, Darmmotilitätsstörungen sowie Infektionen. Nach Monaten bis Jahren kann es zu ureteroenteralen sowie enterourethralen Strikturen, metabolischen Störungen, sowie Harnentleerungsstörungen kommen [66-68]. Hauptgründe für die Morbidität sind neben der Art der Operation das oftmals fortgeschrittene Alter bei Diagnose sowie die hohe Prävalenz an Komorbiditäten. Dies wiederum hängt mit dem Hauptrisikofaktor für das UC zusammen, dem Nikotinabusus. Dieser steigert die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen, welche generell das perioperative Risiko erhöhen. Die 90-Tages-Mortalität nach RC beträgt, abhängig von der Studie und der zu Grunde liegenden Kohorte, zwischen 5,7% und bis zu 9,0% [69-71]. Weniger invasive Alternativen zur RC wie die Radiochemotherapie oder insbesondere die trimodale Therapie zeigen sowohl onkologisch als auch hinsichtlich des langfristigen Blasenerhalts vielversprechende Ergebnisse [72].

Somit ist es umso wichtiger, im Rahmen der Indikationsstellung vor RC eine möglichst präzise individuelle Risikoabwägung vorzunehmen, auf Basis derer der Patient eine Entscheidung vornehmen kann. Hierfür wurden verschiedene prädiktive Parameter wie der Charlson Comorbidity Index, das biologische Alter, oder der ASA (*American Society of Anesthesiologists*) Klassifikation Score getestet [73-75]. Da sich die Kohortenzusammensetzung bezüglich des operativen Risikos zwischen den Studien erheblich unterscheidet und manche prädiktive Scores auf Grund der Komplexität außerhalb von wissenschaftlichen Studien kaum angewendet werden, besteht ein Bedarf nach einer individuellen und praxistauglichen Risikoabschätzung vor RC.

Ziel unserer Studie war es, Komplikationen, Morbidität und Mortalität stratifiziert nach der weltweit angewendeten und einfach zu erhebenden ASA-Klassifikation zu erfassen und in einem zweiten Schritt Risikofaktoren für schwere perioperative Komplikationen für die Gesamtkohorte als auch die Subgruppe mit einem erhöhten Operationsrisiko zu identifizieren [76].

1206 Patienten wurden retrospektiv identifiziert, welche auf Grund onkologischer und nicht-onkologischer Indikationen zwischen 2004 und 2017 in unserer Abteilung zystektomiert wurden. Im Rahmen der präoperativen Vorbereitung wurde routinemäßig bei allen Patienten vor der Operation der ASA-Score erhoben. Die ASA-Klassifikation teilt Patienten in sechs Kategorien ein. ASA 1 und ASA 2 Patienten sind gesund bzw. haben eine leichte Allgemeinerkrankung. ASA 3 ist durch eine schwere Allgemeinerkrankung definiert und ASA 4 bedeutet eine ständige Lebensbedrohung. Patienten mit einem ASA-Klassifikationsscore von 5 (todkrank) und 6 (hirntod) werden grundsätzlich keinen elektiven onkologischen Eingriffen unterzogen. Komplikationen, welche während des stationären Aufenthalts auftraten, wurden anhand der etablierten Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC) eingeteilt, welche zwischen fünf verschiedenen Schweregraden unterteilt [77]. Zusammengefasst können Grad 2 Komplikationen nicht-interventionell, beispielsweise mit Medikamenten oder Bluttransfusionen behandelt werden, CDC Grad 3 Komplikationen benötigen eine invasive Intervention, wie zum Beispiel eine Operation oder einen radiologischen Eingriff, CDC Grad 4 Komplikationen sind per Definition als lebensgefährlich einzuschätzen und CDC Grad 5 Komplikationen sind durch den Tod des Patienten klassifiziert [77].

Unsere Kohorte wurde in eine Niedrigrisiko-, ASA 1-2, und eine Hochrisikogruppe, ASA ≥ 3 eingeteilt und die beiden Gruppen wurden bezüglich wichtiger klinischer Variablen mit einem Chi-Quadrat-Test verglichen. Pathologische Parameter wurden ausschließlich in der Subgruppe von BT-Patienten verglichen. Anschließend wurden Komplikationen und Mortalität zwischen diesen beiden Gruppen verglichen und der Einfluss potentieller Risikofaktoren für das Eintreten schwerer Komplikationen (CDC ≥ 3) univariat getestet. Signifikante Parameter wurden anschließend in einer multivariaten Analyse mittels logistischer binäre Regression mit CDC ≥ 3 Komplikationen als Endpunkt getestet.

Das mediane Alter betrug 70 Jahre (IQR 62-76 Jahre), 71,1% (n=857) waren männlich und 28,9% (n=349) weiblich. 58,6% (n=707) der Patienten wurden der

Hochrisikogruppe (ASA \geq 3) und 41,4% (n=499) der Niedrigrisikogruppe (ASA \geq 2) zugeordnet. 92,7% der Patienten wurden auf Grund eines BT zystektomiert.

Der Vergleich der beiden Risikogruppen zeigte für die ASA \geq 3 im Vergleich zur ASA 1-2 Subgruppe hinsichtlich der präoperativen Parameter ein signifikant höheres Alter (\geq Median: 58,5% vs. 37,3%; p<0,001), eine höhere Prävalenz an Adipositas BMI>30 kg/m² (20,9% vs. 15,7%; p=0,024), mehr kardiovaskuläre (76,8% vs. 54,3%; p<0,001), metabolische (47,2% vs. 32,2%; p<0,001) und pulmonale (27,4% vs. 16,7%; p<0,001) Vorerkrankungen, häufiger eine Anämie (Hämoglobin <10mg/dl) (16,3% vs. 7,4%; p<0,001), einen erhöhten Kreatininwert >1,1mg/dl (48,7% vs. 34,5%, p<0,001) sowie eine höhere Prävalenz an abdominalen Voroperationen (48,0% vs. 38,2%, p<0,001). Während die Anzahl der intensivpflichtigen Patienten in der Hochrisikogruppe höher war (7,8% vs. 50,9%; p<0,001), gab es keine Unterschiede bezüglich der Gesamtliegedauer (Median 20 Tage, \geq Median 52,5% vs. 53,1%, nicht signifikant (n.s.)), Operationsdauer (Median 235 Minuten, \geq Median 46,7% vs. <Median 51,3%, n.s.) und Blutverlust (Median 600 ml, \geq Median 51,5% vs. <Median 48,5%; n.s.). Die Anzahl der Patienten ohne Lymphadenektomie (pNX) war in der Hochrisikogruppe im Vergleich zur ASA 1 – 2 Subgruppe zwar signifikant höher (13,8% vs. 7,5%; p<0,001), wobei absolut gesehen 86,2% der Hochrisikopatienten einer Lymphadenektomie unterzogen wurden.

Vergleicht man die Komplikationsrate sowie die 90-Tages Mortalität zwischen der ASA \geq 3 mit der ASA \leq 2 Subgruppe, zeigen sich in der Hochrisikokohorte hochsignifikant mehr schwerwiegende Komplikationen (CDC \geq 3) (p<0,001) sowie eine signifikant höhere 90-Tages-Mortalität (p=0,002). Des Weiteren hatten Patienten mit einer ASA \geq 3 Klassifikation mehr operativ zu sanierende Wundheilungsstörungen (p<0,001), kardiale Komplikationen (p=0,001) und Pneumonien (p=0,002) (Tabelle 4). Die fünf häufigsten Komplikationen in der Hochrisikogruppe waren Wundheilungsstörungen (19,8%), gefolgt von Darmmotilitätsstörungen/Ileus (9,1%), kardialen Komplikationen (8,8%), Harnwegsinfekten (6,5%) und Pneumonien (2,7%) (Tabelle 4).

In der multivariaten Analyse für die Gesamtkohorte zeigten sich ein organüberschreitendes Tumorwachstum sowie ein erhöhter ASA-Score als unabhängige signifikante prädiktive Parameter für das Auftreten von schweren Komplikationen (Tabelle 5).

Platzhalter für Tabelle 4. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Kretschmer A, Casuscelli J, et al. Surgical High-risk Patients With ASA \geq 3 Undergoing Radical Cystectomy: Morbidity, Mortality, and Predictors for Major Complications in a High-volume Tertiary Center. *Clinical genitourinary cancer*. 2018;16(6):e1141-e9. doi: 10.1016/j.clgc.2018.07.022. (Table 3). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Platzhalter für Tabelle 5. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Kretschmer A, Casuscelli J, et al. Surgical High-risk Patients With ASA \geq 3 Undergoing Radical Cystectomy: Morbidity, Mortality, and Predictors for Major Complications in a High-volume Tertiary Center. *Clinical genitourinary cancer*. 2018;16(6):e1141-e9. doi: 10.1016/j.clgc.2018.07.022. (Table 4). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Platzhalter für Tabelle 6. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Kretschmer A, Casuscelli J, et al. Surgical High-risk Patients With ASA \geq 3 Undergoing Radical Cystectomy: Morbidity, Mortality, and Predictors for Major Complications in a High-volume Tertiary Center. *Clinical genitourinary cancer*. 2018;16(6):e1141-e9. doi: 10.1016/j.clgc.2018.07.022. (Table 5). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

In der binären logistischen Regression für die Subgruppe der Hochrisikopatienten waren der ASA-Score, vorhergehende abdominelle Operationen sowie ein BMI \geq 30 kg/m² signifikant mit dem gehäuften Auftreten von schwere Komplikationen assoziiert. (Tabelle 6). In die multivariaten Analysen wurden ausschließlich Parameter eingeschlossen, welche in einer univariaten Analyse mit dem gleichen Endpunkt signifikant waren.

Abschließend wurde die Morbidität und Mortalität in der Hochrisikogruppe zwischen der ersten (2004–2010) und zweiten Hälfte (2010–2017) des Studienzeitraums untersucht. Obwohl sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Anteils onkologischer Patienten (92,1% vs. 90,8%; n.s.), Alter ≥ 70 Jahre (54,8% vs. 61,2%; n.s.) und BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (18,2% vs. 22,8%; n.s.) zeigten, ist der Anteil lokal fortgeschrittener Tumore pT ≥ 3 (57,5% vs. 48,8%; p=0,040) signifikant zurückgegangen. Interessant hierbei ist, dass sowohl die Operationszeit ≥ 235 Minuten (=Median) (51,7% vs. 43,2%; p=0,025), Blutverlust $\geq 600 \text{ ml}$ (=Median) (55,9% vs. 47,7%, p=0,033), CDC ≥ 3 Komplikationen (31,7% vs. 24,3%, p=0,029) und die 90-Tages-Mortalität (10,4% vs. 5,6%, p=0,018) in der zweiten Zeithälfte signifikant gesunken sind.

Die Verteilung von Komorbiditäten und pathologischen Laborwerten spiegelt die nach der ASA-Klassifikation vorgenommene Risikoeinteilung in unserer Kohorte wieder, und bestätigt somit die Validität dieses Risikoscores. Die Morbidität und Mortalität ist vergleichbar mit anderen publizierten Kohorten, welche eine CDC ≥ 3 Komplikationsrate nach RC zwischen 17,3% und 27,9% zeigten [78-80]. Hierbei ist es wichtig, dass es signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Studien bezüglich der Risikokonstellation gibt. Der Anteil der ASA ≥ 3 Patienten lag zwischen 6% [81], 42,8% [78], 45,6% [80] und 47,8% [67], und somit niedriger verglichen mit unserer Kohorte. Eine der Hauptresultate in unserer Studie ist die im Vergleich zu Patienten mit einem ASA Score von 1 oder 2 etwa doppelt so hohe Mortalität und Morbidität in der Hochrisiko-Subgruppe (≥ 3) in unserer Studie. Es stellt sich somit die Frage nach onkologisch gleichwertigen Alternativen für diese Patienten. Die bereits angesprochene trimodale Therapie, bestehend aus einer transurethralen Resektion sowie einer Radio-Chemotherapie ist aktuell die vielversprechendste blasenerhaltende Therapie, mit guten Langzeitergebnissen in retrospektiven Studien [72, 82]. Da eine vergleichende prospektive Studie bisher fehlt, kann die trimodale Therapie aktuell jedoch nicht als onkologisch gleichwertige Alternative empfohlen werden. In sorgfältig ausgewählten Einzelfällen können durch eine spinale oder epidurale Anästhesie die Risiken einer Allgemeinnarkose umgangen werden [83, 84]. Obwohl eine Reduktion von Morbidität und Mortalität wichtige Ziele sind, sollte die onkologische Qualität der Operation hierunter nicht leiden. Durch die Nichtdurchführung einer Lymphadenektomie oder eine sehr großzügige Indikationsstellung zur Bluttransfusion ließen sich womöglich Komplikationen

reduzieren, doch hätten Patienten ein höheres Rezidivrisiko [85-87]. Selbst in der Hochrisikogruppe wurden in unserer Studie in über 85% der BT-Fälle eine Lymphadenektomie durchgeführt, was höher im Vergleich zu anderen Studien ist [85]. Blutverlust, Residualtumorstatus, Operationsdauer und Gesamtliegedauer waren in unserer Studie zwischen den Risikosubgruppen gleichverteilt.

ASA-Score, BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ und abdominelle Voroperationen, nicht jedoch biologisches Alter, Art der Harnableitung oder Erfahrung des Operateurs wurden als unabhängige Risikofaktoren für schwere Komplikationen in der Hochrisikogruppe identifiziert. Dies deckt sich weitestgehend mit anderen Studien, welche den ASA-Score [69, 78, 80], aber weder das biologische Alter [88], Operationsvolumen [89] oder Art der Harnableitung [90] mit dem Auftreten von Komplikationen assoziieren konnten.

Die in der zweiten Hälfte des von der Studie abgedeckten Zeitraums signifikant reduzierte Morbidität und Mortalität lässt sich möglicherweise durch die Einführung von standardisierten perioperativen Protokollen wie dem ERAS (*early recovery after surgery*) erklären [91, 92].

Als Limitationen der Studie sind das retrospektive Studiendesign zu nennen, wodurch sich ein Risiko für eine Untererfassung von niedriggradigen Komplikationen ergibt. Des Weiteren wurden Komplikationen nur während des stationären Aufenthalts erfasst, womit sich womöglich eine Verzerrung hinsichtlich von Spätkomplikationen ergibt. Obwohl die Validität des ASA-Scores in vielen Studien nachgewiesen wurde, existieren alternative Risikoscores, wie zum Beispiel der Charlson Score, der modifizierte Charlson Comorbidity Score [93], der modifizierte Gebrechlichkeitsscore [94] oder Kombinationen aus dem ASA-Score mit anderen Parametern [69, 95, 96].

Abschließend lassen sich aus unserer Studie drei klinisch relevante Schlussfolgerungen treffen. Erstens werden dringend randomisierte und kontrollierte Studien zur trimodalen Therapie im Vergleich zur RC bevorzugt bei Hochrisikopatienten benötigt. Zweites sollte jedes Krankenhaus eigene Daten zu Morbidität und Mortalität im Rahmen der Qualitätssicherung erheben, um Patienten vor RC entsprechend über Risiken zu beraten. Drittens bietet die kontinuierliche Verbesserung des perioperativen Managements von Patienten nach RC eine wichtige Möglichkeit, die Morbidität signifikant zu verbessern.

5.4 Therapieassoziierte Marker und Verbesserung der chirurgischen und onkologischen Qualität

In den bisher diskutierten Arbeiten wurden prognostische und prädiktive Marker für Patienten mit einem BT untersucht. Neben der Erforschung neuer innovativer Marker stellt sich aber auch die Frage, welche Konsequenzen sich aus bereits etablierten prognostischen Faktoren ableiten lassen. Der erste Eingriff im Verlauf einer BT-Erkrankung ist die TUR-BT. Dieser endourologische Eingriff wurde noch vor wenigen Jahren im Vergleich zur komplexen RC als ideale „Anfänger“-Operation angesehen, um sich mit der Endourologie vertraut zu machen. Mehrere Studien zeigten jedoch, dass die Qualität der TUR-BT ein signifikanter prognostischer Parameter für das onkologische Outcome ist und mit der operativen Erfahrung korreliert [17, 72, 97, 98]. Interessanterweise wurde eine erhöhte Komplikationsrate bei erfahrenen im Vergleich zu unerfahrenen Assistenzärzten gefunden, was durch die Operation von womöglich disproportional schwierigen Fällen begründet werden könnte [99]. Somit scheint neben der technischen Expertise auch eine gute Selbsteinschätzungsfähigkeit von großer Bedeutung zu sein. Mangelnde operative Fähigkeiten können bei einer onkologischen Operation für den Patienten mit einer signifikant schlechteren Prognose einhergehen, im Extremfall bei groben Fehlern juristische Konsequenzen zur Folge haben und durch Komplikationen und ineffizientes Operieren mit höheren Kosten für das Krankenhaus assoziiert sein. Während die Bedeutung einer qualitativ hochwertigen chirurgischen Ausbildung belegt ist, stellt sich die Frage, wie man dieses Ziel am besten erreichen kann [100-103].

In der Pilotenausbildung sind regelmäßige Simulationsübungen unter Verwendung von Virtueller Realität (VR) seit vielen Jahren fest etablierter Bestandteil von Ausbildung, aber auch kontinuierlichem Training. VR Systeme wurden für verschiedene operative Eingriffe getestet. Durch die hohe Technizität der Endourologie scheint die TUR-BT für ein virtuelles Training geeignet zu sein, und einige Studien untersuchten bereits ältere VR Simulator-Modelle [104-107].

Ziel unserer Studie war es, die neueste Version des Uro Trainers (UT, Karl Storz GmbH, Deutschland) hinsichtlich Validität und Nutzen bei Ausbildung und Training der TUR-BT zu untersuchen [108].

Hierzu wurden 15 urologische Assistenzärzte und 7 Fachärzte für Urologie eingeschlossen. Zuerst wurde eine auf Fragebögen basierte detaillierte

prozedurspezifische Bedarfsanalyse durchgeführt. Alle Ergebnisse und Daten, welche im Rahmen der Studie erhoben wurden, wurden anonymisiert, um eine mögliche Benachteiligung zu vermeiden.

Platzhalter für Abbildung 7. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Casuscelli J, Kretschmer A, et al. Validation of a High-End Virtual Reality Simulator for Training Transurethral Resection of Bladder Tumors. J Surg Educ. 2019;76(2):568-77. doi: 10.1016/j.jsurg.2018.08.001. (Figure 1). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Alle Teilnehmer unterliefen zu Beginn sowohl einer theoretischen als auch praktischen Einführung in die Handhabung des UT. Hierbei handelt es sich um eine Art Konsole inklusive Fußpedale, Resektoskop und Bildschirm, welche die reale Situation im Operationssaal inklusive Blutung, Spülstrom und Gewebetiefe simuliert (Abbildung 7). Nach jedem virtuellen Fall wird dem Teilnehmer eine Rückmeldung bezüglich der zystoskopisch inspizierten Fläche, Blutverlust, Komplikationen wie Ostiumüberresektion und Anteil der resezierten Tumoren gegeben. Hierbei konnte jeder Teilnehmer auch erkennen, welcher Anteil der Harnblasenoberfläche nicht inspiziert wurde (Abbildung 7 B). Insgesamt wurden von jedem Teilnehmer vier unterschiedliche virtuelle TUR-BT Fälle bearbeitet und der Mittelwert der vier Fälle ermittelt. Sowohl bevor als auch nach Abschluss des praktischen Teils wurden verschiedene Parameter per Fragebogen erfasst.

22,7% der Teilnehmer gaben eine hohe Zufriedenheit mit der Rückmeldung bezüglich Verbesserungsmöglichkeiten bei der TUR-BT an. Mehr als die Hälfte aller Teilnehmer gaben die Verminderung von Unsicherheiten bei der selbständigen Durchführung der TUR-BT, die korrekte Resektionstiefe, das Handling des Resektoskopes und eine

vollständige zystoskopische Inspektion der Harnblasenoberfläche als primäre Ziele eines VR Trainings an [108]. Hier liegt ein möglicher Vorteil eines VR Trainings, da eine objektive Rückmeldung, zum Beispiel bezüglich der inspizierten Oberfläche der Harnblase oder Vollständigkeit des resezierten Tumors gegeben werden kann. Essentiell bei der Bewertung eines neuen VR-Systems ist die Evaluation der Validität. Fachärzte zeigten bezüglich der Gesamtleistung, 97,7% vs. 92,1% ($p < 0,001$), bei den Subkategorien Sicherheit 95,3% vs. 80,4% ($p = 0,004$) und Visualisierung / vollständige Inspektion 99,6% vs. 91,2% ($p = 0,001$) eine signifikant bessere Gesamtleistung, was auf eine hohe Konstrukt-Validität hinweist (Abbildung 8 A). Interessanterweise konnte die durch Selbsteinschätzung erfasste Fähigkeit, eine TUR-BT selbständig durchzuführen, signifikant ($r = 0,539$; $p = 0,01$) mit der Gesamtleistung im virtuellen TUR-BT Training korreliert werden. Dies deutet auf eine hohe Inhaltsvalidität hin (Abbildung 8 B). Des Weiteren korrelierte die Häufigkeit der Überforderung im OP-Saal während einer TUR-BT signifikant ($r = -0,686$; $p < 0,001$) mit einem schlechteren VR-Gesamtscore. Da die durch Selbsteinschätzung zu Beginn der Studie erfassten Parameter signifikant mit den Resultaten des VR-Training korrelierten, unterstreicht dies die methodische Validität der Selbsteinschätzung.

Platzhalter für Abbildung 8. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Casuscelli J, Kretschmer A, et al. Validation of a High-End Virtual Reality Simulator for Training Transurethral Resection of Bladder Tumors. J Surg Educ. 2019;76(2):568-77. doi: 10.1016/j.jsurg.2018.08.001. (Figure 2). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Um den Einfluss des VR Trainings auf die endourologischen Skills zu untersuchen, wurden verschiedene Parameter vor und nach Abschluss des VR-Curriculums auf einer 5-Punkte Skala verglichen. Die Fähigkeit, eine TUR-BT selbständig durchzuführen (2,9-3,7; $p=0,003$), die Harnblasenoberfläche komplett zu inspizieren (4,2-4,4; $p=0,046$), die korrekte Handhabung des Resektoskopes (3,5-4,1; $p=0,005$), die komplette Entfernung der Blasentumore (3,5-4,0; $p=0,026$), und die Fähigkeit zur Selbsteinschätzung (3,7-4,1; $p=0,046$), nicht aber die Blutungskontrolle und das Erkennen von pTis konnten signifikant verbessert werden (Abbildung 9).

Platzhalter für Abbildung 9. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Casuscelli J, Kretschmer A, et al. Validation of a High-End Virtual Reality Simulator for Training Transurethral Resection of Bladder Tumors. J Surg Educ. 2019;76(2):568-77. doi: 10.1016/j.jsurg.2018.08.001. (Figure 3). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Nach dem VR TUR-BT Training wurde analysiert, in welchen Teilbereichen die Teilnehmer subjektiv einen Fortschritt verzeichneten. Hierbei wurden das Handling des Resektoskopes (68,2% d. Teilnehmer), Reduktion von Unsicherheiten (59,1%) und eine komplette zystoskopische Inspektion (54,5%) als die drei führenden endourologische Skills identifiziert, welche durch ein VR Training verbessern werden konnten [108]. Signifikante Unterschiede zwischen Assistenzärzten und Fachärzten gab es hierbei nicht.

Bezüglich der Realitätsnähe des Trainers (Augenscheinvalidität, *face validity*) wurde der UT bis auf das Gewebefeedback und Darstellung der verschiedenen Gewebeschichten positiv beurteilt [108].

Insgesamt konnten die Erwartungen der Teilnehmer hinsichtlich der Verbesserung des Handlings des Resektoskopes, zystoskopischer Inspektion als auch Reduktion von Unsicherheiten durch das VR-Training adressiert werden. Ein großer Vorteil des endourologischen VR Trainings scheint sowohl das geschützte Setting des Trainings als auch das objektive Leistungsfeedback nach jeder virtuellen TUR-BT zu sein. Die Identifikation der richtigen Gewebeschicht und das Erkennen von pTis scheinen jedoch nach wie vor von einem Training im realen Operationssaal abzuhängen.

Während in unserer Studie die Inhalts-, Konstrukt- und Augenscheinvalidität für die aktuelle Version des UT gezeigt werden konnten, wurde die Kriteriumsvalidität nicht validiert, was eine wichtige Limitation der Studie darstellt. Diese beschreibt den Zusammenhang zwischen einem VR-Training und ‚realen‘ Parametern wie die komplikationsfreie Durchführung der TUR-BT oder Muskelgewebe im TUR-BT Präparat. Auf Grund der großen Heterogenität der TUR-BT Operationen ist die Durchführung jedoch schwierig, was sich unter anderem daran zeigt, dass die Kriteriumsvalidität auch in Vorgängerstudien nicht untersucht worden ist [105, 106].

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass mit aktuellen VR-Systemen technische Teilaspekte der TUR-BT in einem kontrollierten Setting effizient trainiert werden können und sich ein VR-Training gerade vor Beginn der endourologischen Ausbildung anzubieten scheint. In jedem Fall bedarf es weiteren intensiven Anstrengungen, um die Qualität der TUR-BT auch weiterhin sicherzustellen und zu verbessern.

Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen des VR TUR-BT Trainings wurde ein ähnliches Studienprotokoll für die TUR-P (transurethrale Resektion der Prostata) aufgesetzt [109]. Hierbei sollte untersucht werden, ob sich ein virtuelles Training auch für andere urologische Eingriffe einsetzen lässt und sich Ergebnisse aus der ersten Studie extrapolieren lassen. Während bei der TUR-BT auf eine komplette und ausreichend tiefe Resektion bei gleichzeitiger Vermeidung einer Blasenperforation geachtet werden muss, stehen bei der TUR-P neben der umfassenden Resektion die Schonung des Schließmuskels und der Prostatakapsel sowie eine suffiziente Blutstillung im Vordergrund.

Insgesamt wurden 20 urologische Assistenzärzten (n=9) und Fachärzten (n=11) in die Studie eingeschlossen. 4 verschiedene virtuelle TUR-P Fälle mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad wurden von allen Teilnehmern nach einer theoretischen und praktischen Einführung durchlaufen.

Platzhalter für Abbildung 10. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Kretschmer A, Stief CG, Jokisch F, Karl A. Benefits and Limitations of Transurethral Resection of the Prostate Training With a Novel Virtual Reality Simulator. Simul Healthc. 2020;15(1):14-20. doi: 10.1097/SIH.0000000000000396. (Figure 1). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

In der initialen Bedarfsanalyse zeigte sich, dass eine korrekte Resektionstiefe (75% der Teilnehmer), eine Verbesserung der Blutungskontrolle (75% d. T.) und eine bessere Handhabung des Resektoskops (65%) die drei Skills mit dem größten Verbesserungsbedarf waren. Eine interessante Funktion hierbei ist, dass die Gewebetiefe farbkodiert angezeigt werden kann (Abbildung 10).

Durch das VR TUR-P Training konnte das prozentuale Resektionsausmaß, ermittelt durch den UT, signifikant verbessert werden (100–117,6%, $p < 0,001$), die Blutungskontrolle verschlechterte sich jedoch (100–88,5%; $p = 0,034$).

Nach dem VR Training verbesserte sich die Schonung der Prostatakapsel (2,2–3,6; $p < 0,001$) und des urethralen Schließmuskels (2,8–4,1; $p = 0,002$) signifikant. Die Gesichtvalidität zeigte sich auf einer 5-Punkte-Skala sowohl für das Handling des Resektoskops (3,7) und die Spülung (3,4), nicht aber für das Gewebefeedback und die Blutungssimulation als ausreichend (≤ 3). Als Zielgruppe wurden von 80% der Teilnehmer Assistenzärzten innerhalb der ersten drei Jahre der Facharztausbildung identifiziert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Stärken und Schwächen eines VR Trainings in der Endourologie abhängig von der jeweiligen zu trainierenden Operation sind. Abhängig von zukünftigen Innovationen in der technischen Ausstattung dieser Simulatoren, wie zum Beispiel in der besseren Darstellung der Gewebeschichten, haben Simulatoren das Potenzial, das operative Training signifikant zu verbessern. In einem weiteren Projekt haben wir den Fokus auf die Herausforderungen und Komplikationen der Rehabilitation nach RC auf Grund eines BT gelegt. Während es eine Vielzahl an Studien zur Verbesserung der Operationstechnik, der perioperativen Versorgung und langfristigen Komplikationen nach RC gibt, ist die Datenlage für die frühe rehabilitative Phase insgesamt schwach. Dies steht im Kontrast zum oftmals fortgeschrittenen Alter der Patienten und der morbiditätsträchtigen Operation, wie bereits in unserer oben diskutierten Studie dargestellt wurde [76, 110]. Hinzu kommt, dass es international eine Vielzahl von verschiedenen Modellen der Anschlussheilbehandlung (AHB) gibt, von der ambulanten, über die teilstationäre bis zur vollstationären Behandlung. Nach einer RC gibt es mehrere onkologisch gleichwertige Möglichkeiten der Harnableitung, insbesondere der NB, IC sowie seltener verwendeten Arten wie die Ileocutaneostomie oder der Pouch. Die Entscheidung, welche Harnableitung gewählt wird, ist von den Präferenzen des Patienten sowie vom Alter, allgemeiner körperlicher Verfassung, Nierenfunktion und lokalem Tumorstadium abhängig [111-113].

In unserer Studie haben wir untersucht, welche Beschwerden und Komplikationen Patienten nach RC und Harnableitung mittels NB in der AHB haben, und welchen Einfluss die stationäre Rehabilitation unter anderem auf das funktionelle Outcome hat [114]. Ziel hierbei ist es, dass Patienten erstens eine bessere Entscheidungsgrundlage bei der Wahl der Harnableitung haben und zweitens die Effektivität der AHB untersucht wird.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv bei BT Patienten mit einer NB in einer staatlich anerkannten Rehabilitationsklinik. Bei allen Patienten wurden zu Beginn eine Analyse der Laborparameter, des Urinsediments, eine Blutgasanalyse sowie eine fokussierte Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Vor und nach der AHB, welche standardmäßig 21 Tage dauert, wurden Beschwerden inklusive des Verbrauchs von Inkontinenzvorlagen erfasst. Spezielle Programme für diese Patientengruppe umfassten Beckenbodentraining, Einweisung in die Selbstkatheterisierung, Benutzung

von Urinalkondomen, Ergo- und Schmerztherapie, Lymphdrainage sowie Angebote zur sexuellen Dysfunktion.

Das mediane Alter der 103 Patienten betrug 70 Jahre (IQR 64–76 Jahre) und die mediane Differenz zwischen RC und Beginn der AHB betrug 29 Tage (IQR 23–39). 28,2% der Patienten benötigten eine ärztlich begründete Verlängerung der AHB für mindestens 7 weitere Tage. Der mediane Karnovsky Performance Status war mit 70% gut (IQR 70-90%; Minimum 60%). Allerdings zeigten 21,4% und 7,8% der Patienten einen pathologisch erhöhten Kreatininwert (>1,3 mg/dL) bzw. eine Leukozytose (>11,300/ μ L). Ein Restharn von über 100ml sowie eine Hydronephrose Grad 1,2 und 3 wurde in 5,8% und 22,7%, 10,7% und 1,0% der Patienten festgestellt.

Platzhalter für Abbildung 11. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Stief CG, Karl A, et al. Benefits and Complications during the Stay at an Early Rehabilitation Facility after Radical Cystectomy and Orthotopic Ileum Neobladder Reconstruction. Urol Int. 2019;103(3):350-6. doi: 10.1159/000502657. (Figure 3). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Die 5 häufigsten Beschwerden zu Beginn der AHB waren eine Urininkontinenz (80,6%), generelle körperliche Schwäche (73,8%), signifikante Schleimbeimengungen der Neoblase (49,5%), psychologische Beschwerden (44,7%) und Fatigue (30,1%). Während der AHB wurde bei 28,2% und 15,5% der Patienten eine antibiotikapflichtige Harnwegsinfektion, bzw. eine behandlungspflichtige metabolische Azidose diagnostiziert.

Der Verbrauch von Inkontinenzvorlagen vor und nach der AHB reduzierte sich sowohl tagsüber (4 [IQR 2–7] vs. 3 [IQR: 1–6]; $p < 0,001$) als auch nachts (2 [IQR 1–4] vs. 2 [IQR 1–3]; $p = 0,028$) statistisch signifikant (Abbildung 11).

Nach der AHB gaben 76,0%, 54,8%, 30,8%, und 27,9% eine Besserung der Beschwerden hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit, Harninkontinenz, psychologischen Beschwerden und Schleimbeimengungen an.

Unsere Studie ist die Erste, welche die stationäre AHB spezifisch bei BT Patienten mit einer NB untersuchte. Bisherige Studien haben die Effektivität einer Prerehabilitation [115] untersucht, was allerdings angesichts des onkologischen Charakters und dem damit angestrebten möglichst geringen Zeitintervall zwischen Indikationsstellung und RC nur bedingt möglich zu sein scheint. Eine der Hauptergebnisse unserer Studie ist, dass sowohl die Harninkontinenz als auch die psychologische Belastung nach einer onkologischen RC signifikant ist. Dies ist relevant, da beispielsweise eine Studie von Sharma et al. zeigen konnte, dass eine psychische Komorbidität signifikant mit dem vermehrten Auftreten von Komplikationen assoziiert ist [116]. In dieser Hinsicht ist ebenfalls interessant, dass eine präoperative Malnutrition bei BT Patienten mit einer signifikant erhöhten Morbidität nach RC einhergeht, da eine Ernährungsanpassung ebenfalls Teil der AHB ist [117]. Obwohl der Karnovsky-Performance Status in unserer Kohorte akzeptabel war, zeigen Studien, dass Patienten bereits mit einem Karnovsky Performance Status von $< 90\%$ ein signifikant schlechteres krankheitsspezifisches Überleben hatten [118]. Dies deutet darauf hin, dass eine Rehabilitation nicht nur für die Lebensqualität und ärztlich Betreuung in dieser vulnerablen Phase wichtig ist, sondern sehr wohl auch einen Einfluss auf das onkologische Outcome haben könnte. Obwohl die NB eine kontinente Harnableitung ist, kann die Herstellung vor allem einer normalen nächtlichen Kontinenz mehrere Monate bis Jahre in Anspruch nehmen [119-121]. Die hohe Rate an Harninkontinenz in unserer Kohorte, welche Patienten als größtes Problem noch vor psychologischen Problemen sowie Fatigue nannten, unterstreicht, dass Patienten mit dem Wunsch einer orthotopen Harnableitung mittels NB über eine Harninkontinenz ausreichend aufgeklärt werden müssen.

Zusammenfassend zeigte sich die Effektivität der AHB in der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Harninkontinenz und psychologischer Belastung und an der relativ hohen Prävalenz von behandlungspflichtigen metabolischen Azidosen und Harnwegsinfekten, welche während der AHB behandelt werden konnten.

Neben dem retrospektiven Charakter der Studie ist eine weitere Limitation, dass keine standardisierten Fragebögen zur Inkontinenz, Lebensqualität oder psychoonkologischen Belastung verwendet wurden. Dies scheint unter anderem daran zu liegen, dass diese Fragebögen in der klinischen Praxis oftmals zu aufwendig, zu lang und zu komplex sind, gerade für ein älteres Patientenkollektiv.

Auf Grund der international äußerst heterogenen Gestaltung der poststationären Betreuung, der Bedeutung des Themas für BT Patienten, aber auch hinsichtlich der assoziierten Kosten sollten weitere Studien verschiedene Modelle der Frührehabilitation vergleichend untersuchen.

5.5 Epidemiologische Entwicklungen des Harnblasenkarzinoms

Während die Prognose des NMIBC bei engmaschiger Nachsorge und konsequenter Behandlung gut ist, beträgt das Gesamtüberleben beim MIBC nach 5 Jahren abhängig vom initialen Tumorstadium zwischen 55% und 65% [122]. Trotz der Fortschritte, beispielsweise bei der perioperativen Versorgung, zeigte sich in den letzten Jahrzehnten keine signifikante Verbesserung hinsichtlich des durchschnittlichen Überlebens nach RC [123]. Obwohl Innovationen wie die Einführung der Immuntherapie oder neuerdings der FGFR-Rezeptor Inhibitoren die Therapieoptionen in einer Subgruppe von Patienten maßgeblich verbessern, ist das onkologische Outcome nach wie vor maßgeblich von dem initialen Tumorstadium abhängig [124]. Somit scheint die Reduktion der Inzidenz des BT oder zumindest der muskelinvasiven Stadien nach wie vor die effektivste Methode zu sein, die durch das Harnblasenkarzinom bedingte Mortalität signifikant zu reduzieren.

Die durchgeführten epidemiologischen Studien zum BT decken oftmals nicht die letzten Jahre ab, sind auf einzelne Regionen oder Länder beschränkt oder differenzieren nicht nach Geschlecht und Tumorstadium [125-128]. Es ist hierbei wichtig hervorzuheben, worin die Relevanz epidemiologischer Studien liegt. Sowohl die Verteilung von Geldern für die Wissenschaft [129], als auch die Entscheidung, welche Erkrankungen durch Aufklärungskampagnen in den Fokus der Öffentlichkeit geholt werden, hängen nicht nur von der Bedeutung der Erkrankung, sondern auch von der epidemiologischen Entwicklung ab. Des Weiteren können epidemiologische Studien einen Rückschluss auf die Bedeutung von Risikofaktoren geben und helfen, neue Risikogruppen zu identifizieren.

Ziel unserer Studie war es, die Entwicklung der Inzidenz des BT zwischen 2004 und 2014 in einer institutionellen RC-Kohorte, in verschiedenen europäischen Ländern und den USA stratifiziert nach dem Tumorstadium und nach dem Geschlecht zu analysieren und statistisch signifikante Trends zu identifizieren [130].

Im Rahmen der Studien wurden Patienten (n=803) eingeschlossen, welche auf Grund eines BT in unserer Klinik zwischen 2006 und 2016 radikal zystektomiert wurden. Für die Betrachtung der Inzidenz in Deutschland wurden Daten des ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) des RKI (Robert Koch Institut) (n= 111.002) ausgewertet, welche basierend auf dem Bundeskrebsregisterdatengesetz erhoben werden. Dies ist unseres Wissens nach die erste Studie, welche die epidemiologische Entwicklung des

BT in Deutschland getrennt nach Tumorstadien basierend auf den vom RKI erhobenen Daten wissenschaftlich ausgewertet hat. Für die Nordischen Länder (Norwegen, Dänemark, Finnland, Schweden, Faröer Inseln, Island, Grönland) (n= 77.585) [131, 132] die Niederlande (n= 64.226) [133] und England (n= 179.883) [134] wurden öffentlich zugängliche Datenbanken verwendet. Für die USA wurde der SEER-18 (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) Datensatz (n= 184,519) [135] des NCI (*National Cancer Institute*) verwendet.

Platzhalter für Abbildung 12. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Kretschmer A, Stief CG, et al. Bladder Cancer Stage Development, 2004-2014 in Europe Compared With the United States: Analysis of European Population-based Cancer Registries, the United States SEER Database, and a Large Tertiary Institutional Cohort. *Clinical genitourinary cancer*. 2020;18(3):162-70 e4. doi: 10.1016/j.clgc.2019.10.008. (Figure 2). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Platzhalter für Abbildung 13. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Kretschmer A, Stief CG, et al. Bladder Cancer Stage Development, 2004-2014 in Europe Compared With the United States: Analysis of European Population-based Cancer Registries, the United States SEER Database, and a Large Tertiary Institutional Cohort. *Clinical genitourinary cancer*. 2020;18(3):162-70 e4.. doi: 10.1016/j.clgc.2019.10.008. (Supplementary Figure 1). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Für die statistische Evaluation der Inzidenzen wurde die AAPC (*Average Annual Percent Change*, durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderung) nach Adjustierung bezüglich der europäischen Standardpopulation mittels der „Jointpoint“-Methode berechnet [136]. In der institutionellen RC Kohorte zeigte sich weder für die Gesamtkohorte noch für die geschlechtsspezifischen Subgruppen eine signifikante Veränderung bezüglich des Anteils der NMIBC und MIBC.

In der Gesamtpopulation in Deutschland und den Niederlanden änderte sich die altersadjustierte Inzidenz aller BT-Tumorstadien nicht. Dagegen stieg die Inzidenz signifikant im gleichen Zeitraum in England (AAPC: 1,2; 95% KI: 0,3 bis 1,2) und den Nordischen Ländern (AAPC: 0,5; 95% KI: 0,1 bis 1,0). Interessanterweise sank die Inzidenz in den USA 2004–2014 signifikant (AAPC: -1,4; 95% KI: -1,6 bis -1,2) (Abbildung 12).

Für die männliche Population zeigte sich sowohl für Deutschland (AAPC: -0,5; 95% KI: -0,9 bis -0,2) als auch für die USA (AAPC: -1,5; 95% KI: -1,8 bis -1,2) jeweils ein signifikant abnehmender Trend aller BT-Stadien (Abbildung 13 A).

Für die weibliche Bevölkerung zeigte sich sowohl für die Niederlande (AAPC: 1,3; 95% KI: 0,9 bis 1,7), England (AAPC: 0,9; 95% KI: 0,5 – 1,3) und die Nordischen Länder (AAPC: 0,6; 95% KI: 0,3 – 0,9) ein signifikanter Anstieg der BT-Inzidenz, für die USA (AAPC: -1,6; 95% KI: -2,0 bis -1,7) zeigte sich ein signifikant rückläufiger Trend (Abbildung 13 B).

Platzhalter für Abbildung 14. Einsehbar unter Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Kretschmer A, Stief CG, et al. Bladder Cancer Stage Development, 2004-2014 in Europe Compared With the United States: Analysis of European Population-based Cancer Registries, the United States SEER Database, and a Large Tertiary Institutional Cohort. *Clinical genitourinary cancer*. 2020;18(3):162-70 e4. doi: 10.1016/j.clgc.2019.10.008. (Figure 2). Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Für das NMIBC und nicht-metastasierte MIBC zeigte sich für die Gesamtpopulation in Deutschland keine signifikante Veränderung (Abbildung 14). Die altersadjustierte BT-Inzidenz in den USA sank sowohl für das NMIBC (AAPC: -1,6; 95% KI: -1,8 bis -1,3) (Abbildung 14 A) als auch für das MIBC (AAPC: -1,6; 95% KI: -2,0 bis -1,2) (Abbildung 14 B). Die epidemiologische Darstellung des NMIBC und MIBC für England, die Nordischen Länder und die Niederlande ist nicht möglich, da hier nur die Gesamtinzidenz des BT erhoben wird.

In einer anderen Studie zur BT-Inzidenz in Deutschland 1998–2007 zeigte sich eine geschätzte jährliche Änderungsrate für Männer von -0,1 und für Frauen von +0,9 [2]. Dies unterstreicht, dass in den letzten zwei Jahrzehnten in Deutschland kein signifikanter Rückgang der BT-Inzidenz zu verzeichnen ist. Für die Niederlande und England liegen nur ältere, bis 1989 bzw. 1995 reichende Studien vor [137, 138]. Hierbei ist interessant, dass sowohl für England als auch für Schweden ein im Vergleich zum männlichen Geschlecht deutlich stärkerer Anstieg der Inzidenz für Frauen gezeigt wurde, in Übereinstimmung mit unseren Studienergebnissen für England, die Niederlande und die Nordischen Länder [139].

Zwei auf der SEER-Datenbank basierende Studien für den Zeitraum 2004–2010 [140] und 1993-2005 [141] konnten im Gegensatz zu unserer Studie keine signifikante Änderung der BT Inzidenz erkennen, was sowohl an dem unterschiedlichen Zeitraum als auch an der unterschiedlichen statistischen Herangehensweise liegen kann.

Eine Ursache für die zwischen den Ländern unterschiedliche epidemiologische Entwicklungen zu finden, ist schwierig. Der unbestritten mit großem Abstand bedeutendste Risikofaktor für ein BT ist der Nikotinabusus [2, 142]. In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass die Reduktion der Prävalenz des Nikotinabusus zwischen 1980 und 2012 in den USA deutlich ausgeprägter (30,6% - 15,8%) im Vergleich zu Deutschland (33,2% - 25,0%) war [143]. Auch andere, teilweise auf den Daten des Statistischen Bundesamts basierende Studien zeigten, dass ein signifikanter Rückgang des Tabakkonsums in Deutschland im Vergleich zu den USA erst ca. 20 Jahre später zu verzeichnen ist [144-146]. Dies ist ein plausibler Grund für die in unserer Studie gezeigte sinkende Inzidenz des BT in den USA im Vergleich zu Deutschland. Eine ähnliche Entwicklung lässt sich auch beim Lungenkarzinom beobachten, bei welchem die Inzidenz für Frauen in Deutschland noch steigt, während diese in den USA bereits seit der mehr als 20 Jahren stabil ist bzw. sinkt [147, 148].

Obwohl Rauchen einen erheblichen Einfluss auf die epidemiologische Entwicklung des BT hat, kann beispielsweise die in unserer Studie gezeigte steigende Inzidenz des BT bei Frauen in England, Niederlande und den Nordischen Ländern nur schwer mit dem Nikotinabusus begründet werden, da dieser im Vergleich zu Deutschland nicht signifikant zunahm [143].

Andere, genetische oder geschlechtsabhängige Risikofaktoren sowie Unterschiede in der Erfassung von BT-Erkrankungen in den jeweiligen nationalen Krebsregistern müssen ebenso in Betracht gezogen werden [149].

Limitierend bei unserer Arbeit ist, dass die bisherigen Krebsregister kein Follow-up enthalten, somit beispielsweise nicht erfasst werden kann, wie viele Patienten nach der Diagnose eines NMIBC im weiteren Verlauf einen Progress zu einem MIBC zeigten. Des Weiteren sind die bisherigen Krebsregister hinsichtlich der Erfassung von BT-Fällen sehr heterogen. So werden bei manchen nationalen Registern alle BT-Stadien zusammengefasst, bei anderen zwischen NMIBC und MIBC unterschieden oder sogar eine Unterteilung nach dem TNMG-Tumorstadium vorgenommen. Zusätzlich schwankt auch der Prozentteil der erfassten Bevölkerung erheblich, was den Vergleich zwischen verschiedenen Ländern zusätzlich erschwert. Beispielsweise hat das European Network of Cancer Registries (ENCR) die Zielsetzung, einheitliche Daten zur Epidemiologie von verschiedenen Krebsentitäten für Europa bereitzustellen. Angesichts der sehr heterogenen Erfassung scheint dies sowohl aktuell als auch in den nächsten Jahren nicht umsetzbar zu sein.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit ein deutlich Rückgang des Nikotinabusus in den letzten Jahrzehnten zu einem signifikanten Rückgang der BT-Inzidenz in den USA geführt hat. In keinem der untersuchten europäischen Ländern kam es zu einem Rückgang der BT-Inzidenz, teilweise jedoch bei Frauen zu einem Anstieg.

Hieraus lässt sich ableiten, dass gerade in Entwicklungsländern Programme zur Nikotinbekämpfung gestärkt werden sollten, da gerade hier die Prävalenz des Tabakkonsums am stärksten steigt, auf der anderen Seite viele neue Therapien auf Grund des hohen Preises nicht verfügbar sind. Des Weiteren sollte überlegt werden, welche Konsequenzen sich aus der in einigen europäischen Ländern steigenden Inzidenz bei Frauen ergeben, wie zum Beispiel eine rigorosere Abklärung der Mikrohämaturie bei Frauen mit einer positiven Raucheranamnese.

Neben der Reduktion von Risikofaktoren könnten öffentliche Aufklärungskampagnen helfen, dass Patienten bei typischen Frühsymptome wie der Makrohämaturie umgehend einen Arzt aufsuchen [150].

6. Zusammenfassung und Ausblick

Das primäre Ziel des Habilitationsprojektes war die Evaluation molekularer, laborchemischer als auch klinischer prognostischer und prädiktiver Marker für Patienten mit einem Harnblasenkarzinom (BT). Ein zweiter Schwerpunkt war die Verbesserung der Qualität der transurethralen Blasentumorresektion und die Evaluation der Frührehabilitation nach onkologischer radikaler Zystektomie. Weiterhin sollte die epidemiologische Entwicklung des Harnblasenkarzinoms in europäischen Ländern und den USA verglichen werden.

Wir konnten zeigen, dass das Proteoglycan Biglycan sowohl auf Proteinebene in einer institutionellen Kohorte als auch auf RNA-Ebene im TCGA (The Cancer Genome Atlas) ein prognostischer Marker für Patienten mit einem muskelinvasiven BT ist. Zusätzlich korrelierten wir die Expression von Biglycan sowohl mit Markern der epithelial-mesenchymalen-Transition (EMT) als auch mit dem basalen molekularen Subtyp des BT [32]. Neben dem besseren Verständnis der Tumorbilogie ist interessant, dass vorangehende Untersuchungen den basalen molekularen Subtyp mit einem besseren Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie korrelierten und neue Inhibitoren der EMT aktuell in der Entwicklung sind.

In einer anderen Studie untersuchten wir die Rolle von NOTCH3 als Suppressor der Neoangiogenese [39]. NOTCH1 und NOTCH2 scheinen beim Harnblasentumor als Tumorsuppressor bzw. Onkogen zu agieren. Weiterhin spielt die Tumorangio-genese auch beim BT eine wichtige Rolle. Ob eine NOTCH-gerichtete Therapie als Angiogeneseinhibitor beim BT effektiv ist, wurde bisher allerdings noch nicht untersucht, was auch an dem Fehlen rezeptorspezifischer NOTCH-Inhibitoren liegen könnte.

Ein weiterer Fokus war die Untersuchung von laborchemischen Routineparametern als prognostische Marker nach radikaler Zystektomie auf Grund eines BT. Wir konnten in zwei unabhängigen Studien im Rahmen des Habilitationsprojektes zeigen, dass sowohl die Thrombozytose [58] als auch das Verhältnis Thrombozytose zu Leukozytose [55] als unabhängige prognostische Faktoren mit dem krankheitsspezifische Überleben assoziiert sind. Der Vorteil gegenüber komplexen genetischen Markern liegt sowohl in der einfachen Bestimmung und der Möglichkeit, die Diagnostik im Rahmen der Nachsorge durch eine Blutentnahme zu wiederholen. Obwohl die Thrombozytose und die Leukozytose bei verschiedenen Krebsentitäten mit

fortgeschrittenen Tumorstadien und einer schlechten Prognose korreliert wurden, konnte bisher noch nicht abschließend geklärt werden, ob es sich hierbei um Epiphänomene fortgeschrittener Krebserkrankungen handelt oder ob diese hämatologischen Veränderungen beispielsweise die Metastasierung unterstützen.

Auf Grund der zunehmend älter werdenden Bevölkerung, zunehmender Komorbiditäten und möglicher Alternativen wie der trimodalen Therapie ist es wichtig, die Morbidität und Mortalität nach radikaler Zystektomie individuell einschätzen zu können. In unserer Studie zeigten wir, dass Patienten mit einem ASA (*American Society of Anesthesiologists*)-Klassifikationsscore von 3–4 ein etwa doppelt so hohes 90-Tage Mortalitätsrisiko und Rate an schweren perioperativen Komplikationen (Clavien-Dindo-Klassifikation Score ≥ 3) haben [76]. Innerhalb dieser Hochrisikogruppe (ASA 3-4) sind interessanterweise neben der ASA-Klassifikation ein erhöhter BMI und eine abdominelle Operation in der Vorgeschichte, nicht aber das biologische Alter, unabhängige Risikofaktoren für schwere Komplikationen. Hieraus ergibt sich, dass im Rahmen der Indikationsstellung neben dem Alter der allgemeine Gesundheitszustand und Voroperationen im Operationsgebiet besonders beachtet werden sollten. Auf Grund der deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität sollte die Indikationsstellung zur radikalen Zystektomie bei Patienten mit einer ASA Klassifikation ≥ 3 sorgfältig erfolgen. Die Bedeutung der korrekt durchgeführten transurethralen Harnblasentumorentfernung (TUR-BT) für das weitere onkologische Outcome wurde in verschiedenen Studien belegt. Hieraus ergibt sich die Herausforderung, die endourologische Ausbildung effizient und sicher zu gestalten. In unserer Studie zeigten wir eine gute Augenschein-, Konstrukt-, und Inhaltsvalidität für einen VR (*Virtual Reality*) Simulator [108, 109]. Gerade durch das objektivierbare Feedback und die standardisierte Trainingsbedingung scheint sich ein virtuelles Training im Rahmen der operativen Ausbildung anzubieten, und könnte somit zu einer Verminderung von Komplikationen beitragen.

Der Fokus einer weiteren Studie war die Frührehabilitation nach radikaler Zystektomie und Harnableitung mittels orthotoper Neoblase bei Patienten mit einem BT [114]. Harninkontinenz und eine hohe psychologische Belastung gehörten zu den Hauptproblemen, welche sich durch die stationäre Anschlussheilbehandlung allerdings verbesserten. Der Anteil der behandlungspflichtigen metabolischen Azidosen und Harnwegsinfekte war in den ersten Wochen nach radikaler Zystektomie relativ hoch, was die Bedeutung der engmaschigen poststationären Betreuung dieser

Patienten unterstreicht. Zukünftige Studien sollten vor allem die international unterschiedlichen Modelle der poststationären Versorgung, von der ambulanten bis zur vollstationären Behandlung, miteinander vergleichen.

In einer epidemiologischen Studie verglichen wir die Entwicklung der Inzidenz des BT in europäischen Ländern und den USA, basierend unter anderen auf den Daten des Robert-Koch-Instituts und der SEER-Datenbank (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) [130]. Während die Inzidenz zwischen 2004 und 2014 in den europäischen Ländern stabil war oder sogar anstieg, sank die altersadjustierte Inzidenz in den USA sowohl für das nicht-muskelinvasive als auch das muskelinvasive BT. Hauptgrund hierfür scheint die deutlich unterschiedliche Entwicklung des Tabakkonsums in den letzten Jahrzehnten zu sein. Sinnvolle Gegenmaßnahmen sollten neben Präventionsprogrammen gegen den Nikotinabusus auch die Steigerung des öffentlichen Bewusstseins für Frühsymptome des BT beinhalten.

7. Literaturverzeichnis

1. Leal, J., R. Luengo-Fernandez, R. Sullivan, and J.A. Witjes, *Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union*. Eur Urol, 2016. **69**(3): p. 438-47.
2. Antoni, S., J. Ferlay, I. Soerjomataram, A. Znaor, A. Jemal, and F. Bray, *Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends*. Eur Urol, 2016.
3. J.A. Witjes (Chair), M.B., R. Cathomas, E. Comp erat, G.G. N.C. Cowan, V. Hern andez, A. Lorch, G.N.T. M.J. Ribal (Vice-chair), and E.V. A.G. van der Heijden, *EAU Guideliens on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer*. 2019, Arnhem, The Netherlands.: EAU Guidelines Office.
4. Robertson, A.G., J. Kim, H. Al-Ahmadie, J. Bellmunt, G. Guo, A.D. Cherniack, T. Hinoue, P.W. Laird, K.A. Hoadley, R. Akbani, M.A.A. Castro, E.A. Gibb, R.S. Kanchi, D.A. Gordenin, S.A. Shukla, F. Sanchez-Vega, D.E. Hansel, B.A. Czerniak, V.E. Reuter, X. Su, B. de Sa Carvalho, V.S. Chagas, K.L. Mungall, S. Sadeghi, C.S. Pedomallu, Y. Lu, L.J. Klimczak, J. Zhang, C. Choo, A.I. Ojesina, S. Bullman, K.M. Leraas, T.M. Lichtenberg, C.J. Wu, N. Schultz, G. Getz, M. Meyerson, G.B. Mills, D.J. McConkey, T.R. Network, J.N. Weinstein, D.J. Kwiatkowski, and S.P. Lerner, *Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer*. Cell, 2018. **174**(4): p. 1033.
5. da Costa, J.B., E.A. Gibb, T.K. Nykopp, M. Mannas, A.W. Wyatt, and P.C. Black, *Molecular tumor heterogeneity in muscle invasive bladder cancer: Biomarkers, subtypes, and implications for therapy*. Urol Oncol, 2018.
6. Kluth, L.A., P.C. Black, B.H. Bochner, J. Catto, S.P. Lerner, A. Stenzl, R. Sylvester, A.J. Vickers, E. Xylinas, and S.F. Shariat, *Prognostic and Prediction Tools in Bladder Cancer: A Comprehensive Review of the Literature*. Eur Urol, 2015. **68**(2): p. 238-53.
7. M. Babjuk (Chair), M.B.V.-c., E. Comp erat, P. Gontero, A.H. Mostafid, J. Palou, B.W.G. van Rhijn, M. Roupr t, S.F. Shariat, R. Sylvester, R. Zigeuner and D.C. Guidelines Associates: O. Capoun, J.L. Dominguez Escrig, V. Hernandez, B. Peyronnet, T. Seisen, V. Soukup *EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS)*. 2019; Available from: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.
8. J.A. Witjes (Chair), M.B., R. Cathomas, E. Comp erat, N.C. Cowan, G. Gakis, V. Hern andez, A. Lorch, M.J. Ribal (Vice-chair), G.N. Thalmann, A.G. van der Heijden, E. Veskim e, *EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer*. 2019.
9. Schulz, G.B., C.G. Stief, and B. Schlenker, *[Follow-up surveillance of muscle-invasive urinary bladder cancer after curative treatment]*. Urologe A, 2019. **58**(9): p. 1093-1106.
10. Schulz, G.B., B. Schlenker, and C.G. Stief, *[Aftercare of non-muscle invasive bladder cancer]*. Urologe A, 2019.
11. Schmitz-Drager, C., N. Bonberg, B. Pesch, T. Todenhofer, S. Sahin, T. Behrens, T. Bruning, and B.J. Schmitz-Drager, *Replacing cystoscopy by urine markers in the follow-up of patients with low-risk non-muscle-invasive bladder cancer?-An International Bladder Cancer Network project*. Urol Oncol, 2016. **34**(10): p. 452-9.
12. Abbosh, P.H., J.E. Rosenberg, and E.R. Plimack, *Circulating biomarkers to guide systemic therapy for urothelial carcinoma*. Urol Oncol, 2016. **34**(11): p. 502-509.
13. Mbeutcha, A., I. Lucca, R. Mathieu, Y. Lotan, and S.F. Shariat, *Current Status of Urinary Biomarkers for Detection and Surveillance of Bladder Cancer*. Urol Clin North Am, 2016. **43**(1): p. 47-62.
14. Gakis, G., C. Schwentner, T. Todenhofer, and A. Stenzl, *Current status of molecular markers for prognostication and outcome in invasive bladder cancer*. BJU Int, 2012. **110**(2): p. 233-7.
15. Eckstein, M., P. Erben, M.C. Kriegmair, T.S. Worst, C.A. Weiss, R.M. Wirtz, S. Wach, R. Stoehr, D. Sikic, C.I. Geppert, V. Weyerer, S. Bertz, J. Breyer, W. Otto, B. Keck, M. Burger, H. Taubert, W. Weichert, B. Wullich, C. Bolenz, A. Hartmann, and F. Erlmeier, *Performance of the Food and Drug Administration/EMA-approved programmed cell*

- death ligand-1 assays in urothelial carcinoma with emphasis on therapy stratification for first-line use of atezolizumab and pembrolizumab*. Eur J Cancer, 2019. **106**: p. 234-243.
16. Duquesne, I., L. Weisbach, A. Aziz, L.A. Kluth, E. Xylinas, and U. Young Academic Urologist Urothelial Carcinoma Group of the European Association of, *The contemporary role and impact of urine-based biomarkers in bladder cancer*. Transl Androl Urol, 2017. **6**(6): p. 1031-1042.
 17. Mariappan, P., S.M. Finney, E. Head, B.K. Somani, A. Zachou, G. Smith, S.F. Mishriki, J. N'Dow, K.M. Grigor, and G. Edinburgh Urological Cancer, *Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking*. BJU Int, 2012. **109**(11): p. 1666-73.
 18. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *The hallmarks of cancer*. Cell, 2000. **100**(1): p. 57-70.
 19. Dongre, A. and R.A. Weinberg, *New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019. **20**(2): p. 69-84.
 20. Breyer, J., M. Gierth, S. Shalekenov, A. Aziz, J. Schafer, M. Burger, S. Denzinger, F. Hofstadter, C. Giedl, and W. Otto, *Epithelial-mesenchymal transformation markers E-cadherin and survivin predict progression of stage pTa urothelial bladder carcinoma*. World J Urol, 2016. **34**(5): p. 709-16.
 21. Liu, B., H. Miyake, M. Nishikawa, and M. Fujisawa, *Expression profile of epithelial-mesenchymal transition markers in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: correlation with intravesical recurrence following transurethral resection*. Urol Oncol, 2015. **33**(3): p. 110 e11-8.
 22. McConkey, D.J., W. Choi, L. Marquis, F. Martin, M.B. Williams, J. Shah, R. Svatek, A. Das, L. Adam, A. Kamat, A. Siefker-Radtke, and C. Dinney, *Role of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in drug sensitivity and metastasis in bladder cancer*. Cancer Metastasis Rev, 2009. **28**(3-4): p. 335-44.
 23. Schaefer, L., C. Tredup, M.A. Gubbiotti, and R.V. Iozzo, *Proteoglycan neofunctions: regulation of inflammation and autophagy in cancer biology*. FEBS J, 2017. **284**(1): p. 10-26.
 24. Andriova, H., J. Mastroianni, J. Madl, J.S. Kern, W. Melchinger, H. Dierbach, F. Wernet, M. Follo, K. Technau-Hafsi, C. Has, V. Rao Mittapalli, M. Idzko, R. Herr, T. Brummer, H. Ungefroren, H. Busch, M. Boerries, A. Narr, G. Ihorst, C. Vennin, A. Schmitt-Graeff, S. Minguet, P. Timpson, J. Duyster, F. Meiss, W. Romer, and R. Zeiser, *Biglycan expression in the melanoma microenvironment promotes invasiveness via increased tissue stiffness inducing integrin-beta1 expression*. Oncotarget, 2017. **8**(26): p. 42901-42916.
 25. Aprile, G., C. Avellini, M. Reni, M. Mazzer, L. Foltran, D. Rossi, S. Cereda, E. Iaiza, G. Fasola, and A. Piga, *Biglycan expression and clinical outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma*. Tumour Biol, 2013. **34**(1): p. 131-7.
 26. Gu, X., Y. Ma, J. Xiao, H. Zheng, C. Song, Y. Gong, and X. Xing, *Up-regulated biglycan expression correlates with the malignancy in human colorectal cancers*. Clin Exp Med, 2012. **12**(3): p. 195-9.
 27. Hu, L., Y.T. Duan, J.F. Li, L.P. Su, M. Yan, Z.G. Zhu, B.Y. Liu, and Q.M. Yang, *Biglycan enhances gastric cancer invasion by activating FAK signaling pathway*. Oncotarget, 2014. **5**(7): p. 1885-96.
 28. Jacobsen, F., J. Kraft, C. Schroeder, C. Hube-Magg, M. Kluth, D.S. Lang, R. Simon, G. Sauter, J.R. Izbicki, T.S. Clauditz, A.M. Luebke, A. Hinsch, W. Wilczak, C. Wittmer, F. Buscheck, D. Hoflmayer, S. Minner, M.C. Tsourlakis, H. Huland, M. Graefen, L. Budaus, I. Thederan, G. Salomon, T. Schlomm, and N. Melling, *Up-regulation of Biglycan is Associated with Poor Prognosis and PTEN Deletion in Patients with Prostate Cancer*. Neoplasia, 2017. **19**(9): p. 707-715.

29. Liu, Y., W. Li, X. Li, Y. Tai, Q. Lu, N. Yang, and J. Jiang, *Expression and significance of biglycan in endometrial cancer*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **289**(3): p. 649-55.
30. Appunni, S., V. Anand, M. Khandelwal, A. Seth, S. Mathur, and A. Sharma, *Altered expression of small leucine-rich proteoglycans (Decorin, Biglycan and Lumican): Plausible diagnostic marker in urothelial carcinoma of bladder*. Tumour Biol, 2017. **39**(5): p. 1010428317699112.
31. Niedworok, C., K. Rock, I. Kretschmer, T. Freudenberger, N. Nagy, T. Szarvas, F. Vom Dorp, H. Reis, H. Rubben, and J.W. Fischer, *Inhibitory role of the small leucine-rich proteoglycan biglycan in bladder cancer*. PLoS One, 2013. **8**(11): p. e80084.
32. Schulz, G.B., T. Grimm, C. Sers, P. Riemer, M. Elmasry, T. Kirchner, C.G. Stief, A. Karl, and D. Horst, *Prognostic value and association with epithelial-mesenchymal transition and molecular subtypes of the proteoglycan biglycan in advanced bladder cancer*. Urol Oncol, 2019.
33. Seiler, R., H.A.D. Ashab, N. Erho, B.W.G. van Rhijn, B. Winters, J. Douglas, K.E. Van Kessel, E.E. Fransen van de Putte, M. Sommerlad, N.Q. Wang, V. Choeurng, E.A. Gibb, B. Palmer-Aronsten, L.L. Lam, C. Buerki, E. Davicioni, G. Sjodahl, J. Kardos, K.A. Hoadley, S.P. Lerner, D.J. McConkey, W. Choi, W.Y. Kim, B. Kiss, G.N. Thalmann, T. Todenhofer, S.J. Crabb, S. North, E.C. Zwarthoff, J.L. Boormans, J. Wright, M. Dall'Era, M.S. van der Heijden, and P.C. Black, *Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy*. Eur Urol, 2017. **72**(4): p. 544-554.
34. Hu, L., M.D. Zang, H.X. Wang, J.F. Li, L.P. Su, M. Yan, C. Li, Q.M. Yang, B.Y. Liu, and Z.G. Zhu, *Biglycan stimulates VEGF expression in endothelial cells by activating the TLR signaling pathway*. Mol Oncol, 2016. **10**(9): p. 1473-1484.
35. Xing, X., X. Gu, T. Ma, and H. Ye, *Biglycan up-regulated vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and promoted angiogenesis in colon cancer*. Tumour Biol, 2015. **36**(3): p. 1773-80.
36. Kothari, A.N., Z. Mi, M. Zapf, and P.C. Kuo, *Novel clinical therapeutics targeting the epithelial to mesenchymal transition*. Clin Transl Med, 2014. **3**: p. 35.
37. Bray, S.J., *Notch signalling: a simple pathway becomes complex*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006. **7**(9): p. 678-89.
38. Hayashi, T., K.M. Gust, A.W. Wyatt, A. Goriki, W. Jager, S. Awrey, N. Li, H.Z. Oo, M. Altamirano-Dimas, R. Buttyan, L. Fazli, A. Matsubara, and P.C. Black, *Not All Notch Is Created Equal: The Oncogenic Role of Notch2 in Bladder Cancer and Its Implications for Targeted Therapy*. Clin Cancer Res, 2016.
39. Schulz, G.B., E. Wieland, J. Wustehube-Lausch, G. Boulday, I. Moll, E. Tournier-Lasserre, and A. Fischer, *Cerebral Cavemous Malformation-1 Protein Controls DLL4-Notch3 Signaling Between the Endothelium and Pericytes*. Stroke, 2015. **46**(5): p. 1337-43.
40. Chappell, J.C., L.B. Payne, and W.K. Rathmell, *Hypoxia, angiogenesis, and metabolism in the hereditary kidney cancers*. J Clin Invest, 2019. **129**(2): p. 442-451.
41. Schulz, G.B. and A. Karl, *The Value of Anti-angiogenics in Bladder Cancer Therapy*, in *Tumor Angiogenesis: A Key Target for Cancer Therapy*, D. Marmé, Editor. 2017, Springer International Publishing: Cham. p. 1-13.
42. Espinoza, I. and L. Miele, *Notch inhibitors for cancer treatment*. Pharmacol Ther, 2013. **139**(2): p. 95-110.
43. Spartalis, C., E.M. Schmidt, M. Elmasry, G.B. Schulz, T. Kirchner, and D. Horst, *In vivo effects of chemotherapy on oncogenic pathways in colorectal cancer*. Cancer Sci, 2019.
44. Dobranowski, P., F. Ban, A. Contreras-Sanz, A. Cherkasov, and P.C. Black, *Perspectives on the discovery of NOTCH2-specific inhibitors*. Chem Biol Drug Des, 2018. **91**(3): p. 691-706.
45. Virchow, R., *Die Krankhaften Geschwülste. Dreissig Vorlesungen, gehalten während des Wintersemesters 1862–1863 an der Universität zu Berlin (The malignant neoplasias. Thirty lectures hold within the winter-semester 1862–1863 at Berlin-*

- University). The malignant neoplasias. Thirty lectures hold within the winter-semester, 1862. **1863**.
46. Hutterer, G.C., D. Krieger, E. Mrcic, K. Pohlmann, A. Bezan, T. Stojakovic, K. Pummer, R. Zigeuner, and M. Pichler, *Preoperative Leucocytosis, Thrombocytosis and Anemia as Potential Prognostic Factors in Non-metastatic Renal Cell Carcinoma*. *Anticancer Res*, 2015. **35**(6): p. 3463-9.
 47. Maraz, A., J. Furak, Z. Varga, Z. Kahan, L. Tizslavicz, and K. Hideghety, *Thrombocytosis has a negative prognostic value in lung cancer*. *Anticancer Res*, 2013. **33**(4): p. 1725-9.
 48. Stravodimou, A. and I.A. Voutsadakis, *Pretreatment thrombocytosis as a prognostic factor in metastatic breast cancer*. *Int J Breast Cancer*, 2013. **2013**: p. 289563.
 49. Mabuchi, S., Y. Matsumoto, F. Isohashi, Y. Yoshioka, H. Ohashi, E. Morii, T. Hamasaki, K. Aozasa, D.G. Mutch, and T. Kimura, *Pretreatment leukocytosis is an indicator of poor prognosis in patients with cervical cancer*. *Gynecol Oncol*, 2011. **122**(1): p. 25-32.
 50. So, K.A., J.H. Hong, H.M. Jin, J.W. Kim, J.Y. Song, J.K. Lee, and N.W. Lee, *The prognostic significance of preoperative leukocytosis in epithelial ovarian carcinoma: a retrospective cohort study*. *Gynecol Oncol*, 2014. **132**(3): p. 551-5.
 51. Worley, M.J., Jr., C.C. Nitschmann, M. Shoni, A.F. Vitonis, J.A. Rauh-Hain, and C.M. Feltmate, *The significance of preoperative leukocytosis in endometrial carcinoma*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(3): p. 561-5.
 52. Njolstad, T.S., H. Engerud, H.M. Werner, H.B. Salvesen, and J. Trovik, *Preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis identify aggressive endometrial carcinomas*. *Gynecol Oncol*, 2013. **131**(2): p. 410-5.
 53. Tomita, M., T. Shimizu, M. Hara, T. Ayabe, and T. Onitsuka, *Preoperative leukocytosis, anemia and thrombocytosis are associated with poor survival in non-small cell lung cancer*. *Anticancer Res*, 2009. **29**(7): p. 2687-90.
 54. Gakis, G., T. Todenhofer, and A. Stenzl, *The prognostic value of hematological and systemic inflammatory disorders in invasive bladder cancer*. *Curr Opin Urol*, 2011. **21**(5): p. 428-33.
 55. Schulz, G.B., T. Grimm, A. Buchner, F. Jokisch, M. Grabbert, B.S. Schneevoigt, A. Kretschmer, C.G. Stief, and A. Karl, *Prognostic Value of the Preoperative Platelet-to-leukocyte Ratio for Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer*. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. **15**(6): p. e915-e921.
 56. Buergy, D., F. Wenz, C. Groden, and M.A. Brockmann, *Tumor-platelet interaction in solid tumors*. *Int J Cancer*, 2012. **130**(12): p. 2747-60.
 57. Tavakkoli, M., C.R. Wilkins, J.V. Mones, and M.J. Mauro, *A Novel Paradigm Between Leukocytosis, G-CSF Secretion, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Myeloid-Derived Suppressor Cells, and Prognosis in Non-small Cell Lung Cancer*. *Front Oncol*, 2019. **9**: p. 295.
 58. Jokisch, J.F., T. Grimm, A. Buchner, A. Kretschmer, P. Weinhold, C.G. Stief, A. Karl, and G.B. Schulz, *Preoperative Thrombocytosis in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Cancer of the Bladder: An Independent Prognostic Parameter for an Impaired Oncological Outcome*. *Urol Int*, 2019: p. 1-6.
 59. Moschini, M., N. Suardi, F. Pellucchi, L. Rocchini, G. La Croce, U. Capitanio, A. Briganti, R. Damiano, F. Montorsi, and R. Colombo, *Impact of preoperative thrombocytosis on pathological outcomes and survival in patients treated with radical cystectomy for bladder carcinoma*. *Anticancer Res*, 2014. **34**(6): p. 3225-30.
 60. Todenhofer, T., M. Renninger, C. Schwentner, A. Stenzl, and G. Gakis, *A new prognostic model for cancer-specific survival after radical cystectomy including pretreatment thrombocytosis and standard pathological risk factors*. *BJU Int*, 2012. **110**(11 Pt B): p. E533-40.
 61. Foerster, B., M. Moschini, M. Abufaraj, F. Soria, K.M. Gust, M. Roupret, P.I. Karakiewicz, A. Briganti, M. Rink, L. Kluth, R. Mathieu, V. Margulis, Y. Lotan, A. Aziz, H. John, S.F. Shariat, and U. Collaboration, *Predictive and Prognostic Value of Preoperative Thrombocytosis in Upper Tract Urothelial Carcinoma*. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. **15**(6): p. e1039-e1045.

62. Bhindi, B., T. Hermanns, Y. Wei, J. Yu, P.O. Richard, M.S. Wettstein, A. Templeton, K. Li, S.S. Sridhar, M.A. Jewett, N.E. Fleshner, A.R. Zlotta, and G.S. Kulkarni, *Identification of the best complete blood count-based predictors for bladder cancer outcomes in patients undergoing radical cystectomy*. Br J Cancer, 2016. **114**(2): p. 207-12.
63. Gay, L.J. and B. Felding-Habermann, *Contribution of platelets to tumour metastasis*. Nat Rev Cancer, 2011. **11**(2): p. 123-34.
64. Jain, S., J. Harris, and J. Ware, *Platelets: linking hemostasis and cancer*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010. **30**(12): p. 2362-7.
65. Pinedo, H.M., H.M. Verheul, R.J. D'Amato, and J. Folkman, *Involvement of platelets in tumour angiogenesis?* Lancet, 1998. **352**(9142): p. 1775-7.
66. Hautmann, R.E., S.H. Hautmann, and O. Hautmann, *Complications associated with urinary diversion*. Nat Rev Urol, 2011. **8**(12): p. 667-77.
67. De Nunzio, C., L. Cindolo, C. Leonardo, A. Antonelli, C. Ceruti, G. Franco, M. Falsaperla, M. Gallucci, M. Alvarez-Maestro, A. Minervini, V. Pagliarulo, P. Parma, S. Perdona, A. Porreca, B. Rocco, L. Schips, S. Serni, M. Serrago, C. Simeone, G. Simone, R. Spadavecchia, A. Celia, P. Bove, S. Zaramella, S. Crivellaro, R. Nucciotti, A. Salvaggio, B. Frea, V. Pizzuti, L. Salsano, and A. Tubaro, *Analysis of radical cystectomy and urinary diversion complications with the Clavien classification system in an Italian real life cohort*. Eur J Surg Oncol, 2013. **39**(7): p. 792-8.
68. Djaladat, H., B. Katebian, S.T. Bazargani, G. Miranda, J. Cai, A.K. Schuckman, and S. Daneshmand, *90-Day complication rate in patients undergoing radical cystectomy with enhanced recovery protocol: a prospective cohort study*. World J Urol, 2017. **35**(6): p. 907-911.
69. Aziz, A., M. May, M. Burger, R.J. Palisaar, Q.D. Trinh, H.M. Fritsche, M. Rink, F. Chun, T. Martini, C. Bolenz, R. Mayr, A. Pycha, P. Nuhn, C. Stief, V. Novotny, M. Wirth, C. Seitz, J. Noldus, C. Gilfrich, S.F. Shariat, S. Brookman-May, P.J. Bastian, S. Denzinger, M. Gierth, F. Roghmann, and P.r. group, *Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort*. Eur Urol, 2014. **66**(1): p. 156-63.
70. Mayr, R., M. May, T. Martini, M. Lodde, A. Pycha, E. Comploj, W.F. Wieland, S. Denzinger, W. Otto, M. Burger, and H.M. Fritsche, *Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder*. BJU Int, 2012. **110**(6 Pt B): p. E222-7.
71. Nielsen, M.E., K. Mallin, M.A. Weaver, B. Palis, A. Stewart, D.P. Winchester, and M.I. Milowsky, *Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base*. BJU Int, 2014. **114**(1): p. 46-55.
72. Giacalone, N.J., W.U. Shipley, R.H. Clayman, A. Niemierko, M. Drumm, N.M. Heney, M.D. Michaelson, R.J. Lee, P.J. Saylor, M.F. Wszolek, A.S. Feldman, D.M. Dahl, A.L. Zietman, and J.A. Efstathiou, *Long-term Outcomes After Bladder-preserving Trimodality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience*. Eur Urol, 2017. **71**(6): p. 952-960.
73. Berger, I., T. Martini, C. Wehrberger, E. Comploj, A. Ponholzer, M. Wolfgang, E. Breinl, M. Dunzinger, J. Hofbauer, W. Holtl, K. Jeschke, S. Krause, W. Kugler, W. Pauer, M. Rauchenwald, A. Pycha, and S. Madersbacher, *Perioperative complications and 90-day mortality of radical cystectomy in the elderly (75+): a retrospective, multicentre study*. Urol Int, 2014. **93**(3): p. 296-302.
74. Bostrom, P.J., J. Kossi, M. Laato, and M. Nurmi, *Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy*. BJU Int, 2009. **103**(2): p. 191-6.
75. Djaladat, H., H.M. Bruins, G. Miranda, J. Cai, E.C. Skinner, and S. Daneshmand, *The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer*. BJU Int, 2014. **113**(6): p. 887-93.

76. Schulz, G.B., T. Grimm, A. Buchner, F. Jokisch, A. Kretschmer, J. Casuscelli, B. Ziegelmueller, C.G. Stief, and A. Karl, *Surgical High-risk Patients With ASA \geq 3 Undergoing Radical Cystectomy: Morbidity, Mortality, and Predictors for Major Complications in a High-volume Tertiary Center*. Clin Genitourin Cancer, 2018.
77. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
78. Schiavina, R., M. Borghesi, M. Guidi, V. Vagnoni, Z. Zukerman, C. Pultrone, G. Passaretti, D. Romagnoli, L. Bianchi, A. Morselli-Labate, E. Brunocilla, M. Garofalo, F. Manferrari, S. Concetti, and G. Martorana, *Perioperative complications and mortality after radical cystectomy when using a standardized reporting methodology*. Clin Genitourin Cancer, 2013. **11**(2): p. 189-97.
79. Patidar, N., P. Yadav, S.K. Sureka, V. Mittal, R. Kapoor, and A. Mandhani, *An audit of early complications of radical cystectomy using Clavien-Dindo classification*. Indian J Urol, 2016. **32**(4): p. 282-287.
80. Roghmann, F., Q.D. Trinh, K. Braun, C. von Bodman, M. Brock, J. Noldus, and J. Palisaar, *Standardized assessment of complications in a contemporary series of European patients undergoing radical cystectomy*. Int J Urol, 2014. **21**(2): p. 143-9.
81. Takada, N., T. Abe, N. Shinohara, A. Sazawa, S. Maruyama, Y. Shinno, S. Sato, K. Mitsuhashi, T. Sato, K. Sugishita, S. Kamota, T. Yamashita, J. Ishizaki, T. Hioka, G. Mouri, T. Ono, N. Miyajima, T. Sakuta, T. Mochizuki, T. Aoyagi, H. Katano, T. Akino, K. Hirakawa, K. Minami, A. Kumagai, T. Seki, M. Togashi, and K. Nonomura, *Perioperative morbidity and mortality related to radical cystectomy: a multi-institutional retrospective study in Japan*. BJU Int, 2012. **110**(11 Pt B): p. E756-64.
82. Seisen, T., M. Sun, S.R. Lipsitz, F. Abdollah, J.J. Leow, M. Menon, M.A. Preston, L.C. Harshman, A.S. Kibel, P.L. Nguyen, J. Bellmunt, T.K. Choueiri, and Q.D. Trinh, *Comparative Effectiveness of Trimodal Therapy Versus Radical Cystectomy for Localized Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder*. Eur Urol, 2017. **72**(4): p. 483-487.
83. Karl, A., B. Schneevoigt, E. Weninger, T. Grimm, and C. Stief, *Feasibility of radical cystectomy in exclusive spinal and/or epidural anaesthesia*. World J Urol, 2013. **31**(5): p. 1279-84.
84. Tzortzis, V., K. Dimitropoulos, A. Karatzas, I. Zachos, K. Stamoulis, M. Melekos, and S. Gravas, *Feasibility and safety of radical cystectomy under combined spinal and epidural anesthesia in octogenarian patients with ASA score \geq 3: A case series*. Can Urol Assoc J, 2015. **9**(7-8): p. E500-4.
85. Abdollah, F., J. Schmitges, M. Sun, R. Thuret, O. Djahangirian, C. Jeldres, S.F. Shariat, M. Graefen, P. Perrotte, F. Montorsi, and P.I. Karakiewicz, *Hospital and surgical caseload are predictors of comprehensive surgical treatment for bladder cancer: a population based study*. J Urol, 2011. **186**(3): p. 824-8.
86. Bruins, H.M., E. Veskimae, V. Hernandez, M. Imamura, M.M. Neuberger, P. Dahm, F. Stewart, T.B. Lam, J. N'Dow, A.G. van der Heijden, E. Comperat, N.C. Cowan, M. De Santis, G. Gakis, T. Lebrecht, M.J. Ribal, A. Sherif, and J.A. Witjes, *The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review*. Eur Urol, 2014. **66**(6): p. 1065-77.
87. Buchner, A., T. Grimm, B.S. Schneevoigt, G. Wittmann, A. Kretschmer, F. Jokisch, M. Grabbert, M. Apfelbeck, G. Schulz, C. Gratzke, C.G. Stief, and A. Karl, *Dramatic impact of blood transfusion on cancer-specific survival after radical cystectomy irrespective of tumor stage*. Scand J Urol, 2017. **51**(2): p. 130-136.
88. Donat, S.M., T. Siegrist, A. Cronin, C. Savage, M.I. Milowsky, and H.W. Herr, *Radical cystectomy in octogenarians--does morbidity outweigh the potential survival benefits?* J Urol, 2010. **183**(6): p. 2171-7.
89. Vetterlein, M.W., C.P. Meyer, S.R. Leyh-Bannurah, R. Mayr, M. Gierth, H.M. Fritsche, M. Burger, B. Keck, B. Wullich, T. Martini, C. Bolenz, A. Pycha, J. Hanske, F. Roghmann, J. Noldus, P.J. Bastian, C. Gilfrich, M. May, M. Rink, F.K. Chun, R. Dahlem, M. Fisch, A. Aziz, and P.s. group, *Effect of Hospital and Surgeon Case Volume on*

- Perioperative Quality of Care and Short-term Outcomes After Radical Cystectomy for Muscle-invasive Bladder Cancer: Results From a European Tertiary Care Center Cohort.* Clin Genitourin Cancer, 2017. **15**(5): p. e809-e817.
90. Monn, M.F., H.Z. Kaimakliotis, K.C. Cary, J.A. Pedrosa, C.K. Flack, M.O. Koch, and R. Bihrlle, *Short-term morbidity and mortality of Indiana pouch, ileal conduit, and neobladder urinary diversion following radical cystectomy.* Urol Oncol, 2014. **32**(8): p. 1151-7.
 91. Karl, A., A. Buchner, A. Becker, M. Staehler, M. Seitz, W. Khoder, B. Schneevoigt, E. Weninger, P. Rittler, T. Grimm, C. Gratzke, and C. Stief, *A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study.* J Urol, 2014. **191**(2): p. 335-40.
 92. Ziegelmueller, B.K., J.F. Jokisch, A. Buchner, T. Grimm, A. Kretschmer, G.B. Schulz, C. Stief, and A. Karl, *Long-Term Follow-Up and Oncological Outcome of Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer following an Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol: Results of a Large Randomized, Prospective, Single-Center Study.* Urol Int, 2019: p. 1-7.
 93. Meng, X., B. Press, A. Renson, J.S. Wysock, S.S. Taneja, W.C. Huang, and M.A. Bjurlin, *Discriminative Ability of Commonly Used Indexes to Predict Adverse Outcomes After Radical Cystectomy: Comparison of Demographic Data, American Society of Anesthesiologists, Modified Charlson Comorbidity Index, and Modified Frailty Index.* Clin Genitourin Cancer, 2018. **16**(4): p. e843-e850.
 94. Pearl, J.A., D. Patil, C.P. Filson, S. Arya, M. Alemozaffar, V.A. Master, and K. Ogan, *Patient Frailty and Discharge Disposition Following Radical Cystectomy.* Clin Genitourin Cancer, 2017. **15**(4): p. e615-e621.
 95. Froehner, M., R. Koch, U. Heberling, V. Novotny, M. Hubler, and M.P. Wirth, *An easily applicable single condition-based mortality index for patients undergoing radical prostatectomy or radical cystectomy.* Urol Oncol, 2017. **35**(1): p. 32 e17-32 e23.
 96. Novotny, V., M. Froehner, R. Koch, S. Zastrow, U. Heberling, S. Leike, M. Hubler, and M.P. Wirth, *Age, American Society of Anesthesiologists physical status classification and Charlson score are independent predictors of 90-day mortality after radical cystectomy.* World J Urol, 2016. **34**(8): p. 1123-9.
 97. Jancke, G., J. Rosell, and S. Jahnsen, *Impact of surgical experience on recurrence and progression after transurethral resection of bladder tumour in non-muscle-invasive bladder cancer.* Scand J Urol, 2014. **48**(3): p. 276-83.
 98. Roupret, M., D.R. Yates, J. Varinot, V. Phe, E. Chartier-Kastler, M.O. Bitker, and E. Comperat, *The presence of detrusor muscle in the pathological specimen after transurethral resection of primary pT1 bladder tumors and its relationship to operator experience.* Can J Urol, 2012. **19**(5): p. 6459-64.
 99. Nieder, A.M., D.S. Meinbach, S.S. Kim, and M.S. Soloway, *Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting.* J Urol, 2005. **174**(6): p. 2307-9.
 100. Pycha, A., M. Lodde, L. Lusuardi, S. Palermo, D. Signorello, A. Galantini, C. Mian, and R. Hohenfellner, *Teaching transurethral resection of the bladder: still a challenge?* Urology, 2003. **62**(1): p. 46-8.
 101. Pycha, A. and S. Palermo, *How to teach the teacher to teach the TUR-B.* Int J Surg, 2007. **5**(2): p. 81-5.
 102. Brunckhorst, O., A. Volpe, H. van der Poel, A. Mottrie, and K. Ahmed, *Training, Simulation, the Learning Curve, and How to Reduce Complications in Urology.* Eur Urol Focus, 2016. **2**(1): p. 10-18.
 103. Capogrosso, P., U. Capitanio, E. Ventimiglia, L. Boeri, A. Briganti, R. Colombo, F. Montorsi, and A. Salonia, *Detrusor Muscle in TUR-Derived Bladder Tumor Specimens: Can We Actually Improve the Surgical Quality?* J Endourol, 2016. **30**(4): p. 400-5.
 104. de Vries, A.H., H.G. van Genugten, A.J. Hendriks, E.L. Koldewijn, B.M. Schout, I.M. Tjiam, J.J. van Merrienboer, A.M. Muijtjens, and C. Wagner, *The Simbla TURBT Simulator in Urological Residency Training: From Needs Analysis to Validation.* J Endourol, 2016. **30**(5): p. 580-7.

105. Kruck, S., J. Bedke, J. Hennenlotter, B. Amend, A. Merseburger, A. Stenzl, and K.D. Sievert, *Virtual bladder tumor transurethral resection: an objective evaluation tool to overcome learning curves with and without photodynamic diagnostics*. Urol Int, 2011. **87**(2): p. 138-42.
106. Schout, B.M., B.L. Bemelmans, E.J. Martens, A.J. Scherpbier, and A.J. Hendrikx, *How useful and realistic is the uro trainer for training transurethral prostate and bladder tumor resection procedures?* J Urol, 2009. **181**(3): p. 1297-303; discussion 1303.
107. Arora, S., B. Lamb, S. Undre, R. Kneebone, A. Darzi, and N. Sevdalis, *Framework for incorporating simulation into urology training*. BJU Int, 2011. **107**(5): p. 806-810.
108. Schulz, G.B., T. Grimm, A. Buchner, F. Jokisch, J. Casuscelli, A. Kretschmer, J.N. Mumm, B. Ziegelmuller, C.G. Stief, and A. Karl, *Validation of a High-End Virtual Reality Simulator for Training Transurethral Resection of Bladder Tumors*. J Surg Educ, 2018.
109. Schulz, G.B., T. Grimm, A. Kretschmer, C.G. Stief, F. Jokisch, and A. Karl, *Benefits and Limitations of Transurethral Resection of the Prostate Training With a Novel Virtual Reality Simulator*. Simul Healthc, 2019.
110. Perimenis, P. and E. Koliopanou, *Postoperative management and rehabilitation of patients receiving an ileal orthotopic bladder substitution*. Urol Nurs, 2004. **24**(5): p. 383-6.
111. Lee, R.K., H. Abol-Enein, W. Artibani, B. Bochner, G. Dalbagni, S. Daneshmand, Y. Fradet, R.E. Hautmann, C.T. Lee, S.P. Lerner, A. Pycha, K.D. Sievert, A. Stenzl, G. Thalmann, and S.F. Shariat, *Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes*. BJU Int, 2014. **113**(1): p. 11-23.
112. Kretschmer, A., T. Grimm, A. Buchner, M. Grabbert, F. Jokisch, B.S. Schneevoigt, M. Apfelbeck, G. Schulz, C.G. Stief, and A. Karl, *Prospective evaluation of health-related quality of life after radical cystectomy: focus on peri- and postoperative complications*. World J Urol, 2016.
113. Kretschmer, A., T. Grimm, A. Buchner, C.G. Stief, and A. Karl, *Prognostic features for quality of life after radical cystectomy and orthotopic neobladder*. Int Braz J Urol, 2016. **42**(6): p. 1109-1120.
114. Schulz, G.B., T. Grimm, A. Buchner, A. Kretschmer, C.G. Stief, A. Karl, and F. Jokisch, *Benefits and Complications during the Stay at an Early Rehabilitation Facility after Radical Cystectomy and Orthotopic Ileum Neobladder Reconstruction*. Urol Int, 2019: p. 1-7.
115. Jensen, B.T., S. Laustsen, J.B. Jensen, M. Borre, and A.K. Petersen, *Exercise-based pre-habilitation is feasible and effective in radical cystectomy pathways-secondary results from a randomized controlled trial*. Support Care Cancer, 2016. **24**(8): p. 3325-31.
116. Sharma, P., C.H. Henriksen, K. Zargar-Shoshtari, R. Xin, M.A. Poch, J.M. Pow-Sang, W.J. Sexton, P.E. Spiess, and S.M. Gilbert, *Preoperative Patient Reported Mental Health is Associated with High Grade Complications after Radical Cystectomy*. J Urol, 2016. **195**(1): p. 47-52.
117. Gregg, J.R., M.S. Cookson, S. Phillips, S. Salem, S.S. Chang, P.E. Clark, R. Davis, C.J. Stimson, Jr., M. Aghazadeh, J.A. Smith, Jr., and D.A. Barocas, *Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer*. J Urol, 2011. **185**(1): p. 90-6.
118. Evers, P.D., J.E. Logan, V. Sills, and A.I. Chin, *Karnofsky performance status predicts overall survival, cancer-specific survival, and progression-free survival following radical cystectomy for urothelial carcinoma*. World J Urol, 2014. **32**(2): p. 385-91.
119. Grimm, T., J. Grimm, A. Buchner, G. Schulz, F. Jokisch, C.G. Stief, A. Karl, and A. Kretschmer, *Health-related quality of life after radical cystectomy and ileal orthotopic neobladder: effect of detailed continence outcomes*. World J Urol, 2019.
120. Clifford, T.G., S.H. Shah, S.T. Bazargani, G. Miranda, J. Cai, K. Wayne, H. Djaladat, A.K. Schuckman, and S. Daneshmand, *Prospective Evaluation of Continence Following Radical Cystectomy and Orthotopic Urinary Diversion Using a Validated Questionnaire*. J Urol, 2016. **196**(6): p. 1685-1691.

121. Liedberg, F., G. Ahlgren, G. Baseckas, S. Gudjonsson, U. Hakansson, S. Lindquist, A. Lofgren, O. Patschan, C. Siller, and G. Sjodahl, *Long-term functional outcomes after radical cystectomy with ileal bladder substitute: does the definition of continence matter?* Scand J Urol, 2017. **51**(1): p. 44-49.
122. Khan, M.S., K. Omar, K. Ahmed, C. Gan, M. Van Hemelrijck, R. Nair, R. Thurairaja, P. Rimington, and P. Dasgupta, *Long-term Oncological Outcomes from an Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL)*. Eur Urol, 2019.
123. Zehnder, P., U.E. Studer, E.C. Skinner, G.N. Thalmann, G. Miranda, B. Roth, J. Cai, F.D. Birkhauser, A.P. Mitra, F.C. Burkhard, R.P. Dorin, S. Daneshmand, D.G. Skinner, and I.S. Gill, *Unaltered oncological outcomes of radical cystectomy with extended lymphadenectomy over three decades*. BJU Int, 2013. **112**(2): p. E51-8.
124. Nadal, R. and J. Bellmunt, *Management of metastatic bladder cancer*. Cancer Treat Rev, 2019. **76**: p. 10-21.
125. Nielsen, M.E., A.B. Smith, A.M. Meyer, T.M. Kuo, S. Tyree, W.Y. Kim, M.I. Milowsky, R.S. Pruthi, and R.C. Millikan, *Trends in stage-specific incidence rates for urothelial carcinoma of the bladder in the United States: 1988 to 2006*. Cancer, 2014. **120**(1): p. 86-95.
126. Abdollah, F., G. Gandaglia, R. Thuret, J. Schmitges, Z. Tian, C. Jeldres, N.M. Passoni, A. Briganti, S.F. Shariat, P. Perrotte, F. Montorsi, P.I. Karakiewicz, and M. Sun, *Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis*. Cancer Epidemiol, 2013. **37**(3): p. 219-25.
127. Schned, A.R., P. Lenz, L.E. Moore, A. Johnson, M. Jones, M. Kida, D.T. Silverman, M. Schwenn, K.T. Kelsey, A.S. Andrew, D. Baris, and M.R. Karagas, *Analysis of the Distribution and Temporal Trends of Grade and Stage in Urothelial Bladder Cancer in Northern New England from 1994 to 2004*. ISRN Pathol, 2012. **2012**.
128. Vaidya, A., M.S. Soloway, C. Hawke, R. Tiguert, and F. Civantos, *De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend?* J Urol, 2001. **165**(1): p. 47-50; discussion 50.
129. Carter, A.J. and C.N. Nguyen, *A comparison of cancer burden and research spending reveals discrepancies in the distribution of research funding*. BMC Public Health, 2012. **12**: p. 526.
130. Schulz, G.B., T. Grimm, A. Buchner, F. Jokisch, A. Kretschmer, C.G. Stief, R. Knüchel, K. Kraywinkel, and A. Karl, *Bladder cancer stage development 2004-2014 in Europe compared to the US - Analysis of European population based cancer registries, the US SEER database and a large tertiary institutional cohort*. Clinical Genitourinary Cancer.
131. Engholm, G., J. Ferlay, N. Christensen, F. Bray, M.L. Gjerstorff, A. Klint, J.E. Kotlum, E. Olafsdottir, E. Pukkala, and H.H. Storm, *NORDCAN--a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research*. Acta Oncol, 2010. **49**(5): p. 725-36.
132. Danckert B, F.J., Engholm G , Hansen HL, Johannesen TB, Khan S, Køtlum JE, Ólafsdóttir E, Schmidt LKH, Virtanen A and Storm HH. , *NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.2 (26.03.2019)*.
. 2019.
133. *The Netherlands Cancer Registry. Dutch Cancer figures*.
134. Statistics, O.f.N., *Cancer Registration Statistics, England: 2013, 2014, 2015.*, O.f.N. Statistics, Editor.
135. National Cancer Institute. Surveillance, E., and End Results (SEER) Program *Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2016 Sub (2000-2014) <Katrina/Rita Population Adjustment>*. 2016.
136. Kim, H.J., M.P. Fay, E.J. Feuer, and D.N. Midthune, *Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates*. Stat Med, 2000. **19**(3): p. 335-51.
137. Hayne, D., M. Arya, M.J. Quinn, P.J. Babb, C.J. Beacock, and H.R. Patel, *Current trends in bladder cancer in England and Wales*. J Urol, 2004. **172**(3): p. 1051-5.

138. Kiemeney, L.A., J.W. Coebergh, N.P. Koper, L.H. van der Heijden, R.P. Pauwels, R.F. Schapers, and A.L. Verbeek, *Bladder cancer incidence and survival in the south-eastern part of The Netherlands, 1975-1989*. Eur J Cancer, 1994. **30a**(8): p. 1134-7.
139. Malmstrom, P.U., T. Gardmark, A. Sherif, V. Strock, A. Hosseini-Aliabad, S. Jahnson, F. Aljabery, and F. Liedberg, *Incidence, survival and mortality trends of bladder cancer in Sweden 1997-2016*. Scand J Urol, 2019: p. 1-7.
140. Charlton, M.E., M.P. Adamo, L. Sun, and S. Deorah, *Bladder cancer collaborative stage variables and their data quality, usage, and clinical implications: a review of SEER data, 2004-2010*. Cancer, 2014. **120 Suppl 23**: p. 3815-25.
141. David, K.A., K. Mallin, M.I. Milowsky, J. Ritchey, P.R. Carroll, and D.M. Nanus, *Surveillance of urothelial carcinoma: stage and grade migration, 1993-2005 and survival trends, 1993-2000*. Cancer, 2009. **115**(7): p. 1435-47.
142. Bjerregaard, B.K., O. Raaschou-Nielsen, M. Sorensen, K. Frederiksen, J. Christensen, A. Tjonneland, K. Overvad, F.C. Chapelon, G. Nagel, J. Chang-Claude, M.M. Bergmann, H. Boeing, D. Trichopoulos, A. Trichopoulou, E. Oikonomou, F. Berrino, D. Palli, R. Tumino, P. Vineis, S. Panico, P.H. Peeters, H.B. Bueno-de-Mesquita, L. Kiemeney, I.T. Gram, T. Braaten, E. Lund, C.A. Gonzalez, G. Berglund, N. Allen, A. Roddam, S. Bingham, and E. Riboli, *Tobacco smoke and bladder cancer--in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. Int J Cancer, 2006. **119**(10): p. 2412-6.
143. Ng, M., M.K. Freeman, T.D. Fleming, M. Robinson, L. Dwyer-Lindgren, B. Thomson, A. Wollum, E. Sanman, S. Wulf, A.D. Lopez, C.J. Murray, and E. Gakidou, *Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012*. JAMA, 2014. **311**(2): p. 183-92.
144. Thamm M, L.T., *Tabak - Zahlen und Fakten zum Konsum*, in *Jahrbuch Sucht 2005*. 2005, Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (DHS), (Hrsg.) Neuland Geesthacht. p. 29-51.
145. Federal Statistical Office (DESTATIS, S.B., *Absatz von Tabakwaren, Fachserie 14 Reihe 9.1.1*.
146. (RKI), R.K.-I., *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 2006, Robert Koch-Institut (RKI) (Hrsg) Berlin. p. 108.
147. Haberland, J., J. Bertz, U. Wolf, T. Ziese, and B.-M. Kurth, *German cancer statistics 2004*. 2010, Robert Koch-Institut.
148. Lewis, D.R., D.P. Check, N.E. Caporaso, W.D. Travis, and S.S. Devesa, *US lung cancer trends by histologic type*. Cancer, 2014. **120**(18): p. 2883-92.
149. Cumberbatch, M.G.K., I. Jubber, P.C. Black, F. Esperto, J.D. Figueroa, A.M. Kamat, L. Kiemeney, Y. Lotan, K. Pang, D.T. Silverman, A. Znaor, and J.W.F. Catto, *Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018*. Eur Urol, 2018. **74**(6): p. 784-795.
150. Messing, E.M., *Why should we increase public awareness of bladder cancer, and how can we do it?* Nat Clin Pract Urol, 2008. **5**(3): p. 117.

8. Verzeichnis der kommentierten Originalarbeiten

1. **Schulz, G.B.**, T. Grimm, C. Sers, P. Riemer, M. Elmasry, T. Kirchner, C.G. Stief, A. Karl, and D. Horst, *Prognostic value and association with epithelial-mesenchymal transition and molecular subtypes of the proteoglycan biglycan in advanced bladder cancer*. Urol Oncol, 2019.
(Impact Factor: 2,86)
2. **Schulz, G.B.**, T. Grimm, A. Kretschmer, C.G. Stief, F. Jokisch, and A. Karl, *Benefits and Limitations of Transurethral Resection of the Prostate Training With a Novel Virtual Reality Simulator*. Simul Healthc, 2019.
(Impact Factor: 2,34)
3. **Schulz, G.B.**, T. Grimm, A. Buchner, A. Kretschmer, C.G. Stief, A. Karl, and F. Jokisch, *Benefits and Complications during the Stay at an Early Rehabilitation Facility after Radical Cystectomy and Orthotopic Ileum Neobladder Reconstruction*. Urol Int, 2019: p. 1-7.
(Impact Factor: 1,40)
4. Jokisch, J.F., T. Grimm, A. Buchner, A. Kretschmer, P. Weinhold, C.G. Stief, A. Karl, and **G.B. Schulz**, *Preoperative Thrombocytosis in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Cancer of the Bladder: An Independent Prognostic Parameter for an Impaired Oncological Outcome*. Urol Int, 2019: p. 1-6.
(Impact Factor: 1,40)
5. **Schulz, G.B.**, T. Grimm, A. Buchner, F. Jokisch, A. Kretschmer, J. Casuscelli, B. Ziegelmuller, C.G. Stief, and A. Karl, *Surgical High-risk Patients With ASA \geq 3 Undergoing Radical Cystectomy: Morbidity, Mortality, and Predictors for Major Complications in a High-volume Tertiary Center*. Clin Genitourin Cancer, 2018.
(Impact Factor: 2,45)
6. **Schulz, G.B.**, T. Grimm, A. Buchner, F. Jokisch, J. Casuscelli, A. Kretschmer, J.N. Mumm, B. Ziegelmuller, C.G. Stief, and A. Karl, *Validation of a High-End Virtual Reality Simulator for Training Transurethral Resection of Bladder Tumors*. J Surg Educ, 2018.
(Impact Factor: 2,21)
7. **Schulz, G.B.***, T. Grimm*, A. Buchner, F. Jokisch, M. Grabbert, B.S. Schneevoigt, A. Kretschmer, C.G. Stief, and A. Karl, *Prognostic Value of the Preoperative Platelet-to-leukocyte Ratio for Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer*. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15(6): p. e915-e921.
(Impact Factor: 2,54)

8. **Schulz, G.B.**, E. Wieland, J. Wustehube-Lausch, G. Boulday, I. Moll, E. Tournier-Lasserre, and A. Fischer, *Cerebral Cavemous Malformation-1 Protein Controls DLL4-Notch3 Signaling Between the Endothelium and Pericytes*. *Stroke*, 2015. 46(5): p. 1337-43.
(Impact Factor: 5,79)

9. **Schulz, G.B.**, T. Grimm, A. Buchner, F. Jokisch, A. Kretschmer, C.G. Stief, R. Knüchel, K. Kraywinkel, and A. Karl, *Bladder cancer stage development 2004-2014 in Europe compared to the US - Analysis of European population based cancer registries, the US SEER database and a large tertiary institutional cohort*. *Clinical Genitourinary Cancer*.
(Impact Factor: 2,45)

* geteilte Erstautorschaft

10. Vollständiges Schriftenverzeichnis

Originalarbeiten als Erst-/Letztautor

1. **Schulz, G.B.**, T. Grimm, C. Sers, P. Riemer, M. Elmasry, T. Kirchner, C.G. Stief, A. Karl, and D. Horst, *Prognostic value and association with epithelial-mesenchymal transition and molecular subtypes of the proteoglycan biglycan in advanced bladder cancer*. Urol Oncol, 2019.
(Impact Factor: 2,86)
2. **Schulz, G.B.**, T. Grimm, A. Kretschmer, C.G. Stief, F. Jokisch, and A. Karl, *Benefits and Limitations of Transurethral Resection of the Prostate Training With a Novel Virtual Reality Simulator*. Simul Healthc, 2019.
(Impact Factor: 2,34)
3. **Schulz, G.B.***, T. Grimm*, A. Buchner, A. Kretschmer, C.G. Stief, A. Karl, and F. Jokisch, *Benefits and Complications during the Stay at an Early Rehabilitation Facility after Radical Cystectomy and Orthotopic Ileum Neobladder Reconstruction*. Urol Int, 2019: p. 1-7.
(Impact Factor: 1,40)
4. Jokisch, J.F., T. Grimm, A. Buchner, A. Kretschmer, P. Weinhold, C.G. Stief, A. Karl, and **G.B. Schulz**, *Preoperative Thrombocytosis in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Cancer of the Bladder: An Independent Prognostic Parameter for an Impaired Oncological Outcome*. Urol Int, 2019: p. 1-6.
(Impact Factor: 1,40)
5. **Schulz, G.B.**, T. Grimm, A. Buchner, F. Jokisch, A. Kretschmer, J. Casuscelli, B. Ziegelmüller, C.G. Stief, and A. Karl, *Surgical High-risk Patients With ASA \geq 3 Undergoing Radical Cystectomy: Morbidity, Mortality, and Predictors for Major Complications in a High-volume Tertiary Center*. Clin Genitourin Cancer, 2018.
(Impact Factor: 2,45)
6. **Schulz, G.B.**, T. Grimm, A. Buchner, F. Jokisch, J. Casuscelli, A. Kretschmer, J.N. Mumm, B. Ziegelmüller, C.G. Stief, and A. Karl, *Validation of a High-End Virtual Reality Simulator for Training Transurethral Resection of Bladder Tumors*. J Surg Educ, 2018.
(Impact Factor: 2,21)

7. **Schulz, G.B.**, T. Grimm, A. Buchner, F. Jokisch, M. Grabbert, B.S. Schneevoigt, A. Kretschmer, C.G. Stief, and A. Karl, *Prognostic Value of the Preoperative Platelet-to-leukocyte Ratio for Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer*. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15(6): p. e915-e921.
(Impact Factor: 2,54)
8. **Schulz, G.B.**, E. Wieland, J. Wustehube-Lausch, G. Boulday, I. Moll, E. Tournier-*DLL4-Notch3 Signaling Between the Endothelium and Pericytes*. Stroke, 2015. 46(5): p. 1337-43.
(Impact Factor: 5,79)
9. **Schulz, G.B.**, T. Grimm, A. Bucner, F. Jokisch, A. Kretschmer, C.G. Stief, R. Knüchel, K. Kraywinkel, and A. Karl, *Bladder cancer stage development 2004-2014 in Europe compared to the US - Analysis of European population based cancer registries, the US SEER database and a large tertiary institutional cohort*. Clinical Genitourinary Cancer. Epub ahead of print 2019 (Impact Factor: 2,45)

Originalarbeiten als Co-Autor

1. Ziegelmueller, B.K., J.F. Jokisch, A. Buchner, T. Grimm, A. Kretschmer, **G.B. Schulz**, C. Stief, and A. Karl, *Long-Term Follow-Up and Oncological Outcome of Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer following an Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol: Results of a Large Randomized, Prospective, Single-Center Study*. Urol Int, 2019: p. 1-7.
(Impact Factor: 1,40)
2. Spartalis, C., E.M. Schmidt, M. Elmasry, **G.B. Schulz**, T. Kirchner, and D. Horst, *In vivo effects of chemotherapy on oncogenic pathways in colorectal cancer*. Cancer Sci, 2019.
(Impact Factor: 4,37)
3. Kretschmer, A., T. Grimm, A. Buchner, F. Jokisch, B. Ziegelmueller, J. Casuscelli, **G. Schulz**, C.G. Stief, and A. Karl, *Midterm Health-related Quality of Life After Radical Cystectomy: A Propensity Score-matched Analysis*. Eur Urol Focus, 2019.
(Impact Factor published 2020)
4. Jokisch, F., A. Buchner, **G.B. Schulz**, T. Grimm, P. Weinhold, P.L. Pfitzinger, M. Chaloupka, C.G. Stief, B. Schlenker, and D.A. Clevert, *Prospective evaluation of 4-D contrast-enhanced-ultrasound (CEUS) imaging in bladder tumors*¹. Clin Hemorheol Microcirc, 2019.
(Impact Factor: 1,64)

5. Grimm, T., J. Grimm, A. Buchner, **G. Schulz**, F. Jokisch, C.G. Stief, A. Karl, and A. Kretschmer, *Health-related quality of life after radical cystectomy and ileal orthotopic neobladder: effect of detailed continence outcomes*. World J Urol, 2019.
(Impact Factor: 2,76)
6. Kretschmer, A., T. Grimm, A. Buchner, J. Grimm, M. Grabbert, F. Jokisch, B.S. Schneevoigt, M. Apfelbeck, **G. Schulz**, R.M. Bauer, C.G. Stief, and A. Karl, *Prognostic Features for Objectively Defined Urinary Continence after Radical Cystectomy and Ileal Orthotopic Neobladder in a Contemporary Cohort*. J Urol, 2017. 197(1): p. 210-215.
(Impact Factor: 5,38)
7. Kretschmer, A., T. Grimm, A. Buchner, M. Grabbert, F. Jokisch, B.S. Schneevoigt, M. Apfelbeck, **G. Schulz**, C.G. Stief, and A. Karl, *Prospective evaluation of health-related quality of life after radical cystectomy: focus on peri- and postoperative complications*. World J Urol, 2017. 35(8): p. 1223-1231.
(Impact Factor: 2,98)
8. Grabbert, M., T. Grimm, A. Buchner, A. Kretschmer, M. Apfelbeck, **G. Schulz**, F. Jokisch, B.S. Schneevoigt, C.G. Stief, and A. Karl, *Risks and benefits of pelvic lymphadenectomy in octogenarians undergoing radical cystectomy due to urothelial carcinoma of the bladder*. Int Urol Nephrol, 2017. 49(12): p. 2137-2142.
(Impact Factor: 1,69)
9. Buchner, A., T. Grimm, B.S. Schneevoigt, G. Wittmann, A. Kretschmer, F. Jokisch, M. Grabbert, M. Apfelbeck, **G. Schulz**, C. Gratzke, C.G. Stief, and A. Karl, *Dramatic impact of blood transfusion on cancer-specific survival after radical cystectomy irrespective of tumor stage*. Scand J Urol, 2017. 51(2): p. 130-136.
(Impact Factor: 1,68)
10. Apfelbeck, M., T. Grimm, A. Kretschmer, A. Buchner, B.S. Schneevoigt, F. Jokisch, M. Grabbert, **G. Schulz**, C.G. Stief, and A. Karl, *Follow-up of high-risk bladder cancer-Is it safe to perform fluorescence endoscopy multiple times in the same patient?* Urol Oncol, 2017. 35(10): p. 602 e19-602 e23.
(Impact Factor: 3,40)

Übersichtsarbeiten als Erst-/Letztautor

1. **Schulz, G.B.**, C.G. Stief, and B. Schlenker, *[Follow-up surveillance of muscle-invasive urinary bladder cancer after curative treatment]*. Urologe A, 2019. **58**(9): p. 1093-1106.
(Impact Factor: 0,52)

2. **Schulz, G.B.**, B. Schlenker, and C.G. Stief, [*Aftercare of non-muscle invasive bladder cancer*]. Urologe A, 2019.
(Impact Factor: 0.52)
3. **Schulz, G.B.**, E.K. Gresser, J. Casuscelli, F. Strittmatter, S. Tritschler, A. Karl, C.G. Stief, and D. Norenberg, [*Value of imaging in upper urinary tract tumors*]. Urologe A, 2019. **58**(1): p. 5-13.
(Impact Factor: 0,52)
4. Kraywinkel, K., J. Fiebig, and **G.B. Schulz**, Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland. Der Onkologe, 2018(01/2018).
(Impact Factor: n.a.)
5. **Schulz, G.B.**, V. Beck, M. Apfelbeck, M. Grabbert, S. Tritschler, and C.G. Stief, [*Management of acute renal colic in the ambulatory care setting*]. MMW Fortschr Med, 2016. 158(17): p. 43-45.
(Impact Factor: n.a.)

Übersichtsarbeiten als Co-Autor

1. Szabados, B., S. Foller, **G.B. Schulz**, M. Staehler, M.O. Grimm, C.G. Stief, and J. Casuscelli, [*Follow-up of renal cell carcinoma in a nonmetastatic stage*]. Urologe A, 2019. 58(1): p. 65-76.
(Impact Factor: 0,52)
2. Magistro, G., J. Marcon, **G.B. Schulz**, R. Bischoff, and C.G. Stief, [*Burning sensation during urination*]. MMW Fortschr Med, 2018. 160(20): p. 52-55.
(Impact Factor: n.a.)
3. Grabbert, M., M. Apfelbeck, **G. Schulz**, V. Beck, C.G. Stief, and S. Tritschler, [*Emergency checklist - acute urinary retention*]. MMW Fortschr Med, 2016. 158(17): p. 47-49.
(Impact Factor: n.a.)
4. Beck, V., M. Grabbert, M. Apfelbeck, **G. Schulz**, C.G. Stief, and S. Tritschler, [*The acute scrotum - primary diagnostic approach and treatment*]. MMW Fortschr Med, 2016. 158(17): p. 49-50.
(Impact Factor: n.a.)
5. Apfelbeck, M., M. Grabbert, V. Beck, **G. Schulz**, C.G. Stief, and S. Tritschler, [*Acute pyelonephritis*]. MMW Fortschr Med, 2016. 158(17): p. 45-47.
(Impact Factor: n.a.)

Buchkapitel

1. **Schulz, G.B.** and A. Karl, *The Value of Anti-angiogenics in Bladder Cancer Therapy*, in *Tumor Angiogenesis: A Key Target for Cancer Therapy*, D. Marmé, Editor. 2017, Springer International Publishing: Cham. p. 1-13.
(Impact Factor: n.a.)

11. Curriculum vitae

Nicht gezeigt wegen Datenschutz

12. Danksagung

Ich möchte an erster Stelle meiner Ehefrau Elfriede danken, welche mich seit vielen Jahren hervorragend in meiner wissenschaftlichen Arbeit unterstützt und motiviert. Des Weiteren danke ich meiner gesamten Familie für die Unterstützung und das Verständnis für die in dieses Projekt investierte Zeit.

Prof. Dr. med. Christian Stief und Prof. Dr. med. Alexander Karl möchte ich dafür danken, dass sie mich für die Urologie und das Harnblasenkarzinom im Besonderen sowohl klinisch als auch wissenschaftlich begeistert und stets unterstützt haben.

13. Versicherung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, Dr. Gerald Bastian Schulz, geb. 18.11.1987, an Eides Statt, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren gebe ich die Erklärung ab, dass ich nicht schon zweimal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe oder mir ein akademischer Grad entzogen wurde und auch kein Verfahren anhängig ist, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

Gerald Bastian Schulz

14. Faksimile der kommentierten Originalarbeiten