

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

**Implementierung und Analyse des experimentellen Einsatzes von digitalen Technologien in
der Diagnostik und Therapie uro-onkologischer Patienten**



Habilitationsschrift
Zur Erlangung der Venia Legendi
im Fach
Experimentelle Urologie

vorgelegt von
Dr. med. Severin Rodler
geboren in Gräfelfing
München 2021

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------|---|----|
| 1. | Einleitung..... | 2 |
| 1.1. | Überblick über urologische Tumorentitäten..... | 2 |
| 1.2. | Molekulare Alterationen in urologischen Tumorerkrankungen..... | 3 |
| 1.3. | Einsatz digitaler Technologien in der Uro-Onkologie..... | 4 |
| 1.4. | Personalisierte Medizin durch Einsatz digitaler Technologien..... | 6 |
| 2. | Zielsetzung..... | 7 |
| 3. | Wissenschaftliche Arbeiten..... | 8 |
| 3.1. | Digitale Technologien in der Urologie..... | 8 |
| 3.2. | Machbarkeit der raschen Implementierung eines virtuellen Patienten- managements in der Uro-Onkologie..... | 12 |
| 3.3. | Patientenperspektive auf virtuelles Patientenmanagement und Implementier- ung von Telemedizin sowie Einstellung von Urologen gegenüber Telemedizin..... | 15 |
| 3.4. | Next-Generation-Sequencing in der Uro-Onkologie | 19 |
| 3.5. | Der Einsatz von robotischer Radiochirurgie zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms..... | 24 |
| 4. | Zusammenfassung und Ausblick..... | 27 |
| 5. | Abkürzungsverzeichnis..... | 29 |
| 6. | Literaturverzeichnis..... | 31 |
| 7. | Originalarbeiten der Habilitationsleistung..... | 40 |
| 8. | Vollständiges Schriftenverzeichnis..... | 41 |
| 9. | Curriculum Vitae..... | 45 |
| 10. | Danksagung..... | 48 |
| 11. | Versicherung an Eides statt..... | 49 |
| 12. | Faksimilie der kommentierten Originalarbeiten..... | 50 |

1. Einleitung

1.1. Überblick über urologische Tumorentitäten

Uro-onkologische Tumore wie das Prostatakarzinom, Urothelkarzinom und Nierenzellkarzinom machen 13% aller weltweit diagnostizierten Tumoren aus und sind so eine extrem relevante Patientenkohorte in der Onkologie ¹. Zwar werden alle Tumore in die große Gruppe uro-onkologischer Tumore zusammengefasst, jedoch bilden diese Entitäten eine sehr heterogene Gruppe und die Patienten unterscheiden sich stark in ihrer Prognose. Um den einzelnen Tumorarten gerecht zu werden, wird daher auf alle Entitäten kurz getrennt eingegangen.

Das Prostatakarzinom ist mit fast 200.000 Neuerkrankungen pro Jahr das häufigste Karzinom des Mannes in den USA ². Obwohl etwa jeder sechste Mann im Laufe seines Lebens von einer Prostatakarzinomerkrankung betroffen ist, dürfte die Rate der unentdeckten Fälle deutlich höher liegen, da viele Fälle asymptomatisch verlaufen und nicht zu Symptomen oder Verkürzung der Lebenszeit führen ³. Trotzdem führen in einigen Patienten Prostatakarzinome mit aggressivem Wachstumsverhalten zur zweithäufigsten Todesursache in Folge einer malignen Erkrankung ².

Das Urothelkarzinom tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf, wobei es damit bei Männern die vierthäufigste bösartiger Erkrankung ist ². Die Mehrheit aller Urothelkarzinomen ist nicht-muskelinvasiv, so dass initial eine lokale Therapie oft ausreicht. Sobald das Urothelkarzinom allerdings muskulinvasiv ist oder eine Hochrisikosituation vorliegt, ist eine radikale Zystektomie indiziert. Als Prädiktoren für das Überleben nach solchen Eingriffen wird Geschlecht ⁴, Alter ⁵ oder TNM-Stadium ⁶ beschrieben. Zwar stellen sich 75% der Blasentumore als reines Urothelkarzinom dar, doch weisen 25% variante Histologien auf ⁷. Hierbei präsentieren sich diese Subtypen oft mit fortgeschrittenem TNM-Stadium bei Erstdiagnose, es zeigen sich jedoch für die häufigsten Subtypen wie Urothelkarzinom plattenepithelialer Differenzierung, Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben ⁸.

Das Nierenzellkarzinom hat die siebthäufigsten Inzidenzen aller Karzinome ⁹ und ist bei Diagnosestellung in 30 % der Patienten metastasiert ¹⁰ und damit bislang nicht kurativ behandelbar ¹¹. Da das Nierenzellkarzinom grundsätzlich eine hohe Resistenz gegenüber Strahlen – und Chemotherapie aufweist ¹⁰, besteht großes Forschungsinteresse an neuartigen Therapieansätzen. In den letzten Jahren sind neben den Tyrosinkinaseinhibitoren sogenannte Checkpointinhibitoren

zugelassen worden, die über eine Modulation des Immunsystems das Nierenzellkarzinom therapieren können¹². Aktuell werden Kombinationstherapien aus Checkpointinhibitoren und Tyrosinkinaseinhibitoren in Studien getestet, wobei einige Kombinationen bereits zugelassen sind¹³.

Durch verbesserte Vorsorgeuntersuchungen, aber vor allem durch signifikante Verlängerung des Überlebens metastasierter Patienten, wird die Prognose für diese Erkrankungen immer besser. Sukzessive werden auch metastasierte Erkrankungen so in eine chronische Erkrankung umgewandelt. Selbst im Urothelkarzinom konnte das mittlere Überleben metastasierter Patienten seit der Einführung von Cisplatin auf 13,8 Monate gesteigert werden¹⁴. Durch verbesserte Zweit- und Drittlinientherapien können diese Zeiten noch deutlich verbessert werden^{15,16}. Doch auch diese Fortschritte sind nicht unkritisch zu sehen, weil hierdurch die Kosten für Behandlungen massiv ansteigen¹⁷. Zudem steigt die Komplexität der Therapien an und Patienten und Ärzte müssen sich immer wieder auf neue Therapieregime und Therapiekombinationen einstellen¹⁸. Neben der Koordination der Therapien und des Nebenwirkungsmanagements wird auch die Auswahl der richtigen Therapie bei mittlerweile mehreren zugelassenen Medikamenten wichtig¹⁹⁻²¹. Daher sind begleitend zu den großen Fortschritten in den verfügbaren Systemtherapien weitere Neuerungen in den diagnostischen, therapeutischen und supportiven Möglichkeiten notwendig, um eine wirklich personalisierte Medizin in der Uro-Onkologie zu ermöglichen.

1.2. Molekulare Alterationen in urologischen Tumorerkrankungen

Personalisierte Medizin in der Uro-Onkologie basiert auf den neuen Erkenntnissen der molekularen Veränderungen, die zunehmend bei urologischen Tumorentitäten entdeckt werden. Diese haben eine prognostische Bedeutung, können aber auch vermehrt als Ziel von therapeutischen Optionen genutzt werden²²⁻²⁴.

Im Prostatakarzinom spielen genetische Alterationen zunehmend eine wichtige Rolle. So ist bereits gezeigt worden, dass anhand von molekularen Profilen klinische Verläufe charakterisiert werden können, die beispielweise nach klassischen histopathologischen Kriterien als niedriges Risiko eingeschätzt werden²⁵. Bei fortgeschrittenen Erkrankungen zeigt sich zudem, dass bestimmte molekulare Alterationen in den DNA Reparaturgenen einen signifikanten Einfluss auf das

Überleben haben und das Ansprechen von zielgerichteten Therapien wie Olaparib voraussagen^{26,27}.

Im Urothelkarzinom sind bereits viele molekulare Alterationen gefunden worden, wobei die prognostische Aussagekraft oft limitiert bleibt²⁸. Im fortgeschrittenen Urothelkarzinom hat jedoch beispielsweise der Einsatz von Erdafitinib basierend auf Veränderungen im Fibroblast growth Factor Receptor (FGFR) klinische Bedeutung gewonnen²⁴.

Historisch wurde das Nierenzellkarzinom in histomorphologische Subtypen unterteilt, die sich auch in ihrer Biologie unterscheiden. Durch molekulare Analysen lassen sich die Subtypen in weitere Prognosegruppen einteilen, wobei so auch die Tumorentstehung genauer verstanden werden kann²².

Zur Detektion molekularer Alterationen wird zunehmend Next-Generation Sequencing (NGS) angewandt. Dieses Verfahren ist eine Weiterentwicklung der klassischen Sequenzierung nach Sanger und erlaubt eine massive parallele Sequenzierung von RNA und DNA. Dabei werden zunehmend prädefinierte genomische Areale untersucht und beispielsweise mittels Hybrid-Capture-Technologie angereichert und später weiter analysiert²⁹. Hierdurch wird eine schnellere und kostengünstigere Analyse ermöglicht, die allerdings große Rechenleistungen erfordert³⁰.

1.3. Einsatz digitaler Technologien in der Uro-Onkologie

Die Expansion neuer Technologien zur molekulargenetischen Analyse generiert eine Unmenge an Daten, die erst durch den Einsatz fortgeschrittener digitaler Analysetools bearbeitet werden können. Gleichzeitig werden neue Wege geschaffen, um digital mit Patienten zu kommunizieren oder digitale Therapien anzubieten^{31,32}. Der Einsatz digitaler Technologien verändert so die Medizin³³ und zunehmen auch die Urologie in vielen verschiedenen Bereichen³⁴. Digitale Technologien können dabei praktisch über die gesamte Urologie von der Behandlung von Harnwegsinfekten in Form von Telemedizin bis zur automatisierten Analyse von MRTs oder genomischen Analysen mittels NGS angewandt werden³⁵⁻³⁷.

In der Onkologie und zunehmend auch in der Uro-Onkologie sind in den letzten Jahren dabei die Bereiche Patient-Reported-Outcomes (PRO), digitale Biomarker, Genomics, *Digital Therapeutics* und künstliche Intelligenz in das Zentrum der Forschung gerückt. Daneben gehört in der Urologie

seit Jahren der Bereich Robotics zum Forschungsschwerpunkt ³⁸. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick gegeben, wie diese Technologien in der Patientenversorgung eingesetzt werden können:

Patient-Reported-Outcomes (PROs) dienen dazu, von Patienten berichtete Symptome früher zu behandeln. Die Effektivität dieses Ansatzes ist bereits in der Onkologie demonstriert worden ³⁹. Digitale Technologien lassen eine Echtzeitübertragung dieser Daten zu und ermöglichen so ein schnelleres Reagieren auf Nebenwirkungen. Neben PROs können für diese Überwachung und Früherkennung von Symptomen digitale Biomarker eingesetzt werden, die zum Beispiel mittels Wearables auch kontinuierlich gemessen werden können ⁴⁰.

Genomics beginnen aktuell wie oben beschrieben einen immer größeren Bereich innerhalb der Uro-Onkologie einzunehmen. Zwar ist die grundsätzliche technische Durchführbarkeit dieser Analysen in retrospektiven Studien gezeigt worden ⁴¹, aktuell wurden diese aber noch nicht im Hinblick auf den Einsatz in der Klinik und die damit einhergehende Veränderung von Therapielinien für uro-onkologische Patienten und Einfluss auf Überlebenszeiten untersucht.

Traditionell hat der Bereich Robotics einen großen Stellenwert innerhalb der Urologie ⁴². Die Einführung des *da Vinci*-Systems hat für Patienten dabei eine echte Alternative zur herkömmlichen offenen Prostatektomie geboten ⁴³. Weitere Anwendung findet Robotics aktuell auch in der fokussierten Bestrahlung von Patienten. Robotische Radiochirurgie (robotic radiosurgery=RRS) kann dabei sowohl zur Behandlung von Primärtumoren als auch für die Therapie von Metastasen eingesetzt werden ^{44,45}.

Digital Therapeutics beschreibt digitale Anwendungen, die eine medizinische Zulassung besitzen und therapeutisch zur Behandlung von Erkrankungen eingesetzt werden können ⁴⁶. Ein Einsatz in der Urologie erscheint sowohl als Therapiebegleiter bei Prostataoperationen ⁴⁷ als auch zur Behandlung von Belastungsinkontinenz möglich ⁴⁸.

Allen Anwendungsgebieten gemeinsam ist, dass für einen effizienten Einsatz digitaler Technologien eine schnelle automatisierte Auswertung von großen Datenmengen zentral an Bedeutung wird. Viele dieser Anforderungen werden in Zukunft durch *Machine Learning* Anwendungen realisiert werden. Der Begriff *Machine Learning* ist dabei rein deskriptiv und beschreibt die Verarbeitung und Lernprozesse durch Computer anhand von Datensätzen ^{49,50}. Mittlerweile wird anhand verschiedener Inputvarianten zwischen *supervised*, *unsupervised* und

reinforcement learning unterschieden ⁵¹. Für komplexere Anwendungen werden *Deep Learning* Methoden in Form von beispielsweise *convolutional* oder *recurrent neuronal networks* verwendet, die mittlerweile viele verschiedene Anwendungsbereiche in der Medizin gefunden haben ⁵². In der Uro-Onkologie steht dieser Einsatz aktuell am Anfang seiner Entwicklung, und es ist aktuell noch nicht abzusehen, wie dieser Einsatz die Arzt-Patientenbeziehung beeinflussen wird. Zusätzlich bestehen große datenschutzrechtliche Probleme, die noch gelöst werden müssen und zuletzt ist auch künstliche Intelligenz nicht frei von Bias ^{53,54}. Viele dieser Probleme werden aktuell sukzessive gelöst. So wurde gezeigt, dass beispielsweise mit *Federated Learning* viele datenschutzrechtliche Aspekte gelöst werden können ⁵⁵.

1.4. Personalisierte Medizin durch Einsatz digitaler Technologien

Digitale Technologien können die Schlüsseltechnologie in der Etablierung personalisierter Medizin in der Uro-Onkologie werden. Sie ermöglichen wie dargestellt potentiell den Einsatz von digitalen Biomarkern, PROs sowie die Analyse großer Datenmengen beim Einsatz molekularer Untersuchungen. Darüber hinaus kommen digitale Technologien bei robotischen Therapieverfahren zum Einsatz. Digitale Technologien eröffnen so sowohl neue Diagnostik- und Therapieoptionen und können als Infrastruktur für eine Integration verschiedener Therapieoptionen in den Behandlungsplan von Patienten eingesetzt werden ⁵⁶.

Hierbei sollte nicht nur eine Prognoseverbesserung der Patienten im Fokus stehen, sondern auch die Verbesserung der Lebensqualität unter den gewählten Therapien. Die Lebensqualität unter urologischen Tumorerkrankungen ist in den letzten Jahren in den Fokus gerückt und stellt im Rahmen personalisierter Medizin und abgestimmter Therapiekonzepte einen wichtigen klinischen Endpunkt dar ⁵⁷. Digitale Technologien können hier durch eine wirkliche Personalisierung von Behandlungsplänen einen großen Stellenwert für Patienten erreichen.

2. Zielsetzung

Aus diesem Kontext heraus ergibt sich die Fragestellung, ob eine Implementierung von digitalen Biomarkern und Telemedizin in der Uro-Onkologie überhaupt möglich ist. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob der bereits begonnene aber immer noch experimentelle Einsatz von NGS-Untersuchungen in einem klinischen Setting möglich und effektiv ist und ob der Einsatz von robotischer Radiochirurgie (RRS) in klinischer Routine sicher und effektiv ist. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen helfen die Arzt-Patienten-Beziehung vor dem Hintergrund des Einsatzes digitaler Technologien besser zu verstehen und so personalisierte Therapien erst wirklich zu ermöglichen.

Die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit wurden in den folgenden Publikationen näher beleuchtet:

- Was sind Einflussfaktoren für die Akzeptanz von digitalen Technologien in der Uro-Onkologie? **(Teilprojekte 3.1)**
- Lässt sich virtuelles Patientenmanagement mittels Telemedizin experimentell in einer akuten Krisensituation (COVID-19 Pandemie) in der Uro-Onkologie umsetzen? **(Teilprojekt 3.2)**
- Wie ist die aktuelle Akzeptanz von Telemedizin durch Patienten und Urologen vor dem Hintergrund der COVID-19 Pandemie und darüber hinaus? **(Teilprojekt 3.3)**
- Ist der Einsatz von NGS-Untersuchungen unter *Real World*-Bedingungen möglich und haben diese Untersuchungen einen Einfluss auf das Überleben von uro-onkologischen Patienten? **(Teilprojekt 3.4)**
- Verbessert der Einsatz robotischer Radiochirurgie die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom? **(Teilprojekt 3.5)**

3. Wissenschaftliche Arbeiten

3.1. Digitale Technologien in der Urologie ⁵⁸

Digitale Technologien beeinflussen bereits jetzt große Bereiche der Medizin und dieser Einfluss nimmt aktuell auch verstärkt durch die COVID-19 Pandemie rapide zu ⁵⁹. In der Uro-Onkologie ist dabei ähnlich wie bei benignen chronischen Erkrankungen eine der Hauptherausforderungen, Patienten in Zukunft sinnvoll remote zu behandeln und zu tracken. Dabei sollte neben einer Optimierung von Therapien die Lebensqualität von Patienten im Fokus stehen.

Digitale Biomarker werden potentiell eine große Rolle in der Onkologie und damit auch in der Uro-Onkologie spielen ³⁹. Anwendung finden solche Biomarker bisher vor allem in der Neurologie. Hier dienen solche Biomarker zum Beispiel zur Einteilung von Schweregraden beim Morbus Parkinson ⁶⁰. PROs werden dagegen auch zunehmend in der Onkologie eingesetzt und können so Nebenwirkungen von Systemtherapien genauer erfassen ^{61,62}. Sowohl digitale Biomarker als auch PROs können benutzt werden, um frühzeitig unerwünschte Therapienebenwirkungen zu detektieren und im besten Fall zu verhindern ^{40,63}. Weiterhin kann durch aktives Monitoring von vegetativen Symptomen potentiell die Lebensqualität von Patienten unter Systemtherapien verbessert werden, und so nicht nur längere Überlebenszeiten gerade durch den Einsatz neuer Therapien erzielt werden, sondern auch eine höhere Qualität der Überlebenszeiten. In der Uro-Onkologie sind die ersten Studien gestartet, die untersuchen, ob der Einsatz von mobilen Applikationen zu einer Verbesserung der körperlichen Fitness und damit zu besseren klinischen Outcomes führt. Aktuell wird so untersucht, ob Patienten mit Nierenzellkarzinom durch die Nutzung von Fitbit Versa tatsächlich körperlich aktiver sind und wie hoch die Adhärenz an solche Maßnahmen durch Patienten ist (NCT03671304).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, wie hoch die Nutzung digitaler Technologien in der Zielpopulation ist, da hiervon die Skalierbarkeit digitaler Gesundheitslösungen abhängt. Außerdem sollte die Motivation zur Benutzung von Wearables in klinischen Studien, das Interesse an potentiell von Wearables zu erhebenden vegetativen Daten wie Schlaf und Aktivität sowie die Bereitschaft zum Ausfüllen von digitalen Fragebögen als Teil von PRO-Lösungen untersucht werden.

Als Zielpopulation wurden alle Patienten mit Systemtherapie einer uro-onkologischen Erkrankung, die am Comprehensive Cancer Center (CCC) der LMU behandelt werden, nach vorheriger Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Dabei konnten von 108 Patienten, die zu diesem Zeitpunkt unter Behandlung waren, 101 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Hiervon mussten 4 Patienten aufgrund unvollständiger Fragebögen ausgeschlossen werden, so dass die Auswertung anhand von 97 Patienten durchgeführt wurde.

Zunächst wurde die Altersabhängigkeit der Nutzung von Internet, Smartphones und Wearables untersucht. Die jüngste befragte Gruppe zwischen 40 und 49 Jahren zeigt eine 100% Nutzungsrate für Smartphones und Internet. Diese Rate nimmt sukzessive ab, bis Patienten zwischen 80 und 89 Jahren nur noch 38,5% Nutzung von Internet und Smartphones aufweisen und keine Wearables nutzen ($p_{\text{Internet}}=0.017$, $p_{\text{Smartphone}}=0.029$, $p_{\text{Wearable}}=0.019$). Im Anschluss wurde untersucht, inwieweit Wearables zu medizinischen Zwecken getragen werden, abhängig davon, ob der Patient die generierten Daten erhält oder nicht. Grundsätzlich ist die Bereitschaft höher, wenn die Patienten die generierten Daten auch erhalten ($p<0.001$). Zwar ist kein signifikanter Unterschied im Interesse an Wearabledaten zwischen den verschiedenen Altersgruppen zu sehen, es zeigt sich jedoch ein signifikant höheres Interesse bei männlichen gegenüber weiblichen Patienten, wenn die Daten vom Patienten erhalten werden ((3.0/5, $p=0.0187$). Interessanterweise hat der Abstand zwischen Patienten und Therapiezentrum keinen Einfluss auf die Bereitschaft, ein Wearable zu tragen.

Als nächstes wurde analysiert, welche Art von Daten Patienten bevorzugen. Es wurden Aktivitätsdaten und Schlafdaten durch den Fragebogen erfasst, da beide Daten Rückschlüsse auf den vegetativen Zustand des Patienten bereitstellen. Das Objektivieren dieser Parameter kann dabei wichtige Rückschlüsse auf die häufigsten behandlungsassoziierten Nebenwirkungen wie Fatigue⁶⁴ liefern und so frühzeitige Interventionen zulassen. Daneben ist eine Veränderung des Immunsystems durch körperliche Aktivität bekannt und kann damit potentiell die Effektivität von Immuntherapien beeinflussen⁶⁵. Insgesamt ist das Interesse von Patienten an Aktivitätsdaten (3.7/5) höher als an Schlafdaten (2.7/5, $p<0.001$). Beim Vergleich von Erstlinienpatienten und Patienten mit weiter fortgeschrittenen Therapielinien zeigt sich für Aktivitätsdaten ein Anstieg des Interesses von 3.5/5 in der Erstlinie zu 4.1/5 in der mindestens dritten Therapielinie ($p=0.027$). Dieser Anstieg fällt noch deutlicher für das Interesse an Schlafdaten aus ausgehend von 2.6/5 in der ersten Therapielinie zu 3.9/5 in der mindestens dritten Therapielinie ($p=0.008$).

Patienten sind bereit, alle 2,6 Tage einen digitalen Fragebogen auszufüllen. In der Subgruppenanalyse zeigt sich, dass Patienten mit fortgeschrittener Therapielinie (4,0/5) oder im jungen Alter (3,3/5) seltener befragt werden wollen als Patienten in der Erstlinie (2,4/5; $p < 0,001$) oder in höherem Alter (2,2/5; $p = 0,05$). Patienten geben zudem an, dass sie einen täglich auszufüllenden Fragebogen maximal 2,2 Minuten ausfüllen möchten. Die Subgruppenanalyse ergab hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Interessanterweise weisen auch höhere Altersgruppen bereits hohe Nutzungsraten digitaler Technologien auf. Da die meisten Patienten nicht aufhören werden, diese Technologien zu verwenden, wenn sie älter werden, werden ähnlich hohe Nutzungsraten wie in den jüngeren Altersgruppen in einigen Jahren vorliegen. Hierdurch ist die Infrastruktur für jede Art von Gesundheitsanwendung gegeben und eine Skalierbarkeit wird vereinfacht³³, weil die Hardware ubiquitär verfügbar ist. Gleichzeitig zeigt unsere Studie, dass von Patientenseite die Voraussetzungen für einen erfolgreichen Einsatz digitaler Biomarker gegeben ist. Im Design solcher Lösungen sollte aber das Alter der Patienten, die aktuelle Therapielinie und das Geschlecht mit einbezogen werden, um den maximalen Erfolg zu erzielen. Gleichzeitig sollte mit der Einführung solcher Lösungen dem Patienten weiterhin eine „krebsfreie“ Zeit verbleiben, in der er sich nicht mit der Erkrankung auseinandersetzen muss. Gerade für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung erscheint nach den Ergebnissen unserer Studie neben dem eigenen Einsatz für die Therapie auch diese „freie“ Zeit wichtig, um mit der Diagnose und den Therapien leben zu können.

Der Einsatz neuer digitaler Biomarker scheint gerade für klinische Studien interessant zu sein. Wie in unserer Studie gezeigt, stellt dabei die „digitale Infrastruktur“ keine Limitation mehr dar, da der Großteil der Patienten bereits Endgeräte wie Smartphones besitzt. Die Altersstruktur lässt zudem die Annahme zu, dass auch ältere Patienten in Kürze ähnlich hohe Nutzerzahlen haben werden wie jüngere Patienten, da mit dem Alter die Smartphone-Nutzung nicht beendet wird. Da die digitale Infrastruktur für digitale Biomarker mittlerweile breit verfügbar ist, könnten traditionelle Einschlusskriterien wie ECOG, die auch in den meisten uro-onkologischen Studien benutzt werden^{12,13}, durch digitale Technologien weiter objektiviert werden oder neue Studienendpunkte geschaffen werden. Neue Studienendpunkte können dabei die vegetative Beeinträchtigung von Patienten oder Stresslevel in Form von Herzfrequenzvariabilität mit einbeziehen und so deutlich weiter gehen als konventionelle Lebensqualitätsfragebögen⁶⁶.

Aktuell ist der Einfluss solcher digitalen Lösungen auf die Lebensqualität und Überlebensrate uro-onkologischer Patienten unklar, weshalb prospektive Studien zum Einsatz solcher Technologielösungen dringend notwendig sind. Gleichzeitig muss gezeigt werden, dass diese Lösungen auch außerhalb von klinischen Studien eine hohe Adhärenz besitzen ⁶⁷ und so auch in die klinische Routine integriert werden können.

3.2. Machbarkeit der raschen Implementierung eines virtuellen Patientenmanagements in der Uro-Onkologie ^{68,69}

Mit Beginn der Coronavirus 2019 (COVID-19) Pandemie, wurde die telemedizinische Versorgung von uro-onkologischen Patienten schlagartig sehr viel relevanter. Da wir als Forschungsgruppe dieses Thema bereits länger bearbeitet haben, haben wir mit den ersten Fällen in Deutschland begonnen, den Einsatz von digitalen Technologien in einem Real-World Setting zu implementieren und in diesem künstlich erzeugten Setting zu untersuchen.

Der *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV2) hat dabei direkt und indirekt die Urologie betroffen. Bereits sehr früh in der Pandemie sind direkte Auswirkungen auf das Miktionsverhalten beobachtet worden und von unserer Arbeitsgruppe wurde so als Erstbeschreiber „Urge“ als SARS-CoV-2 vermitteltes Symptom beschrieben. Dabei war im Anschluss an die Beobachtung, dass ein Patient mit COVID-19 initial in einem anderen Krankenhaus falsch als Urosepsis triagiert wurde, das Leitsymptom „Urge“ bei weiteren 5 Patienten von insgesamt 57 stationären Patienten gefunden worden ⁷⁰. Daneben war der indirekte Einfluss auf die Urologie massiv ⁷¹. Durch die Notwendigkeit des Schutzes urologischer Patienten vor Infektionen mit dem neuartigen Virus, wurden viele verschiedene Maßnahmen notwendig, die innerhalb kürzester Zeit umgesetzt werden mussten ^{72,73}.

Unklar war zudem zu Beginn der Pandemie, ob onkologische Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Infektion aufweisen. Erste Publikationen aus China stellten die Hypothese auf, dass Patienten mit maligner Erkrankung ein erhöhtes Risiko für SARS-CoV-2 Infektionen und für schwere Verläufe der Erkrankung haben ⁷⁴. Kurze Zeit später wurde diese Hypothese jedoch bereits kritisiert, zumal onkologische Patienten keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Überaktivierung des Immunsystems aufweisen ⁷⁵. Somit ergaben sich die Fragestellungen, ob eine schnelle Isolierung von uro-onkologischen Patienten möglich ist bei gleichzeitig optimaler Versorgung und ob eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Infektion mit SARS-CoV-2 vorliegt.

Der erste bestätigte COVID-19 Fall wurde in München am 01.02.2020 gemeldet. Bereits am 27.02.2020 wurden erweiterende Hygieneregeln für die Behandlung onkologischer Patienten am Comprehensive Cancer Center (CCC) der LMU München erlassen. Das Team der Uro-Onkologie führte zudem am 11.03.2020 eine allgemeine Maskenpflicht für behandelte Patienten und

betreuende Ärzte ein, die über die allgemein verschärften Hygieneregeln hinausgingen, allerdings bereits eine wissenschaftliche Rationale bestand ⁷⁶. Der am 19.03.2020 detektierte COVID-19 Ausbruch unter medizinischen Fachkräften führte zur Notwendigkeit, neue Maßnahmen einzuführen. Bei diesem Ausbruch infizierte sich einer der drei im CCC arbeitenden Ärzte sowie das gesamte Pflegepersonal und drei Ärzte der Onkologie.

Im Rahmen dieses Projektes wurde nun untersucht, ob eine radikale Umstellung der Präsenzbetreuung von uro-onkologischen Patienten auf ein „virtuelles Patientenmanagement“ möglich ist. Auf diese Weise sollte der maximale Schutz vor Ansteckung für uro-onkologische Patienten geschaffen und gleichzeitig eine hohe Versorgungsqualität für Patienten gewährleistet werden. Zentrale Bestandteile dieses Experiments sind die Reduktion von physischen Patientenkontakten und Dezentralisierung von Therapiegaben.

Zum Zeitpunkt des Ausbruchs waren 120 Patienten in uro-onkologischer Behandlung des Klinikums der Universität München. Davon haben 26 Patienten die Tagesklinik während des SARS-CoV-2 Ausbruchs unter dem medizinischen Personal besucht. Von diesen Patienten hatten 3 Patienten keinen direkten Kontakt zu dem medizinischen Personal. Jeder Patient mit Kontakt wurden im Nachgang getestet. Zum Zeitpunkt der Publikation waren jedoch nur 6 Patienten getestet worden, weshalb dieser Zeitpunkt für das vorliegende Manuskript gewählt wurde. Von den ersten durchgeführten Tests zeigten 5 keinen Nachweis für SARS-CoV-2 und ein Test war positiv. Im Verlauf wurde kein weiterer Patient während des initialen Ausbruchs positiv auf SARS-CoV-2 getestet (nicht publiziert).

Nach Implementierung des virtuellen Patientenmanagements, wurden 12,5% der Patienten weiterhin für Therapiegaben an der LMU behandelt, ohne dass das Therapieregime verändert wurde. Hierunter waren 2 Patienten mit Chemotherapie, 11 Patienten unter Immuntherapie und 2 Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie BCG erhielten.

30.8% der Patienten wurden ebenfalls weiterhin an der Klinik und Poliklinik für Urologie behandelt, es wurde allerdings das Therapieregime verändert. Hierunter waren 9 Patienten mit Chemotherapie und 29 mit Immuntherapie. Die Veränderung des Therapieschemas beinhaltete für Immuntherapien die Gabe einer höheren Dosierung (im Rahmen der Zulassung) und damit einhergehende Ausweitung des Abstandes zwischen zwei Applikationen. Patienten mit zytopenisierender Chemotherapie erhielten prophylaktische Gaben von Granulozyten-Kolonien-

stimulierende Faktoren (G-CSF) oder frühzeitige Reduktionen der Chemotherapeutikadosis.

Bei 19,2% der Patienten wurde zwar weiterhin eine Therapieplanung an der LMU durchgeführt, die Therapiegabe wurde aber an niedergelassene Onkologen ausgelagert. Hierunter waren drei Patienten mit Immuntherapie und 20 Patienten mit Chemotherapie.

37.5% aller Patienten konnten auf ein komplett virtuelles Behandlungsmanagement umgestellt werden. Hierunter befanden sich 13 Patienten unter Immuntherapie, 23 mit einer antihormonellen Therapie, 5 mit Tyrosinkinaseinhibitoren und 4 Patienten mit anderen Therapien.

Zusätzlich wurde analysiert, welche Charakteristika Patienten aufweisen, die im Rahmen ihrer Behandlung an der Klinik und Poliklinik für Urologie Kontakt zu infizierten medizinischen Fachkräften hatten. 13 Patienten mit Chemotherapie und 10 Patienten unter Immuntherapie hatten direkten Kontakt. Häufigste Tumorentität in beiden Gruppen waren metastasierte Blasen Tumore, die häufigste Nebenerkrankung ein Hypertonus.

Die vorliegenden Daten stellten zum Publikationszeitpunkt eine der ersten Publikationen zum Patientenmanagement unter den Anforderungen der COVID-19 Pandemie dar. In der Folge beschäftigten sich eine Vielzahl von Arbeitsgruppen mit der Thematik. Gerade die Frage der Infektionswahrscheinlichkeit und die Schwere von Verläufen onkologischer Patienten wird weiterhin kontrovers diskutiert ⁷⁷. Unsere Daten stellten hierzu aber in einem kleinen Kollektiv genaue Charakteristika für nachfolgende Metaanalysen bereit.

Die Machbarkeit von virtuellem Patientenmanagement konnte von uns in diesem experimentellen Setting gezeigt werden. Das vorliegende Projekt zeigt jedoch keine Ergebnisse zur Langzeitanwendung und wie Patienten auf diesen schnellen Einsatz von Telemedizin und drastischer Reduktion in persönlichen Besuchen reagieren. Daher wurde in der Folge untersucht, was die Patientenperspektive auf diese rasche Implementierung von virtuellem Patientenmanagement ist und wie die Veränderungen wahrgenommen werden.

3.3. Patientenperspektive auf virtuelles Patientenmanagement und Implementierung von Telemedizin sowie Einstellung von Urologen gegenüber Telemedizin ^{78,79}

Mit Beginn des Abflachens der ersten COVID-19 Welle, wurde eine genaue Analyse telemedizinischer Lösungen notwendig. Die COVID-19 Pandemie hatte zu Anpassungen von Datenschutzrichtlinien und Vergütungsstrukturen in Hinblick auf Telemedizin geführt, und so eine möglicherweise nachhaltige Veränderung im Gesundheitssystem ausgelöst ⁸⁰.

Das in Abschnitt 3.1 bereits initial analysierte virtuelle Patientenmanagement wurde während der Pandemie weiter spezifiziert und verbessert. Dabei übernahm das Uro-Onkologie Team der LMU München die zentrale Koordination. Ein Netzwerk von niedergelassenen Onkologen, niedergelassenen Hausärzten und Radiologen wurde etabliert, um Patienten dezentral mit potentiell weniger Kontakt zu infektiösen Patienten behandeln zu können. Niedergelassene Hausärzte führten alle wichtigen Laborkontrollen durch und unterstützen bei SARS-CoV-2 Antigentestungen. Staging-Untersuchungen wurden in externe Radiologien zur verminderten Exposition verlegt und die Ergebnisse an das Uro-Onkologie-Team der LMU geschickt. Therapieentscheidungen und Staging-Untersuchungen wurden mit den Patienten telemedizinisch besprochen, um die Kontakt- und Expositionszeiten möglichst gering zu halten. Sämtliche Tumorboard-Vorstellungen erfolgten ebenfalls virtuell, um auch das Infektionsrisiko des Ärzteteams zu verringern.

Zwar wurde im Vorprojekt die Machbarkeit dieses virtuellen Patientenmanagements beschrieben, mit Fortschreiten der Pandemie und Erfahrung stellten wir als Hypothese auf, dass die ergriffenen radikalen Maßnahmen nicht unverändert für eine Post-COVID-19 Zeit übertragbar sind, jedoch einige Bereiche der Telemedizin überdauern werden.

Die eingeschlossene Patientenkohorte (n=92) von Patienten am CCC zeigte ein medianes Alter von 69 Jahren Range (33-88). 74 Patienten waren männlich (80.4%) und 18 weiblich (19.6%). Dabei hatten 30 Patienten ein Prostatakarzinom (32.6%), 37 Patienten ein Urothelkarzinom (40.2%) und 25 Patienten ein Nierenzellkarzinom (27.2%). Die Mehrheit der Patienten erhielt entweder eine Immuntherapie (48.9%) oder eine Chemotherapie (37.0%). Die gerade für COVID-19 Erkrankungen wahrscheinlich relevanten Komorbiditäten zeigten sich am häufigsten mit Bluthochdruck (57.6%), Herzerkrankungen (29.3%), Diabetes mellitus (19.6%), chronische Niereninsuffizienz (13.05%), Übergewicht (12.0%) oder Lungenerkrankungen (6.5%) ^{81,82}.

Zunächst wurde die Angst vor COVID-19 und der Krebserkrankung erfasst, um zu analysieren,

wie gefährdet sich Patienten tatsächlich sehen und wie starke Einschränkungen sie deshalb bereit sind in Kauf zu nehmen. Dabei zeigte sich eine Angst vor einer COVID-19 Erkrankung mit im Median 4/10 und eine Angst der aktuellen onkologischen Situation von im Median 6/10 ($p < 0.001$), wobei 56% aller Patienten mehr Angst auf Grund der aktuellen onkologischen Situation als vor COVID-19 haben. 25% aller Patienten gibt an, dass die COVID-19 Pandemie einen signifikanten Einfluss auf ihre Therapie haben wird, wobei die Mehrheit der Patienten keine Veränderung der Therapie oder der Staging-Intervalle auf Grund der Pandemie haben möchte. Insgesamt haben 44.6% der eingeschlossenen Patienten Angst vor einer Progression der Erkrankung und wünschen daher keine Unterbrechung der Therapie auf Grund der aktuellen Pandemie. Erstaunlicherweise ist dieser Anteil signifikant höher unter Patienten, die aktuell eine Chemotherapie durchlaufen (61.8%) als bei Patienten unter Immuntherapie (33.3%, $p = 0.021$).

Interessanterweise stuft die Mehrheit der Patienten das eigene Risiko für eine Infektion ähnlich oder geringer als für die Gesamtbevölkerung ein. Die in unsere Studie beobachtete niedrige Angst vor einer COVID-19 Erkrankung steht in Gegensatz zu Studien mit der gleichen Fragestellung, die in den USA an Patienten mit Nierenzellkarzinom durchgeführt wurde. Hier zeigte sich eine deutlich höhere Angst vor einer COVID-19 Erkrankung⁸³. Diese Unterschiede können durch die erlebte Gefährdung in dem jeweiligen Gesundheitssystem zustande kommen, wobei die Auswirkungen in den USA zu dem Zeitpunkt zumindest in der Wahrnehmung wahrscheinlich stärker waren. Hier wurden bereits früh mögliche negative Einflüsse auf die Versorgung onkologischer Patienten befürchtet⁸⁴.

Zunächst wurde die Reduktion der persönlichen Krankenhausaufenthalte, die teilweise auch ohne Therapieapplikation stattfinden, bewertet. Patienten möchten im Schnitt mit einem Median von 7/10 weiterhin persönliche Visitationen vor Ort haben, auch wenn keine Therapie verabreicht wird. Patienten unter Chemotherapie bevorzugen persönliche Visitation häufiger als Patienten unter Immuntherapie. Virtuelle Therapiemaßnahmen mit hoher Akzeptanz umfassen virtuelle Diskussion von Staging-Ergebnissen und Therapieplanung (8/10) und externe Laborkontrollen (8.5/10). Eine niedrige Akzeptanz lässt sich für die Verlagerung von Therapiegaben an externe Onkologen darstellen (2.5/10).

Über die aktuelle Pandemie hinaus steht die Mehrheit der Patienten den getroffenen Maßnahmen zurückhaltend gegenüber und wünscht sich einen Schritt zurück zur Normalität. Externe

Laborkontrollen und Übertragung an das Team der Uro-Onkologie wird aber weiterhin von 60,9%, digitales Terminmanagement von 48,9% und virtuelles Besprechen von Staging-Untersuchungen von 44,6% aller Patienten befürwortet, wohingegen nur 17,4% aller Patienten eine Betreuung durch einen externen Onkologen mit Therapieplanung an der LMU befürworten. Beim Vergleich von Patienten, die die Gesamtmaßnahmen weiter befürworten gegenüber Patienten, die sie ablehnen, zeigt sich der größte Unterschied in der Zustimmung für die beschriebenen Maßnahmen für virtuelle Besprechung von Therapiemaßnahmen. Durch die Ergebnisse wird klar, dass telemedizinische Maßnahmen immer an die jeweiligen externen Erfordernisse angepasst sein müssen. Die COVID-19 Pandemie kann wie dann auch tatsächlich geschehen jederzeit wieder an Fallzahlen zunehmen. Generell ist durch die Globalisierung ein deutlicherhöhtes Risiko für weltweite Pandemien entstanden ⁸⁵. Somit sollten nachhaltige telemedizinische Lösungen geschaffen werden, die jederzeit je nach Notwendigkeit wieder angepasst werden können. Hierfür sind trainierte Ärzte und medizinisches Personal auf der einen Seite, und eine robuste Infrastruktur auf der anderen Seite notwendig. Um den Zeitaufwand für derartige Lösungen zu minimieren, könnte in Zukunft Techniken wie synchrone und asynchrone Telemedizin flexibel eingesetzt werden ⁸⁶. Zwar wurden Modelle für den Erwerb digitaler Kompetenzen für Ärzte bereits früh vorgeschlagen ⁸⁷, doch ist bis heute ein solches Training kein bedeutender Teil medizinischer Curricula in Deutschland ⁸⁸.

Aktuell ist das von Patienten bevorzugte Medium digitaler Kommunikation das Telefon (76.9%), gefolgt von E-Mail (56.7%), PROs 22.0% und Videotelefon (14.3%). Limitierend an dieser Stelle ist, dass die Befragung sehr früh in der Pandemie durchgeführt wurde, wodurch Videotelefonlösungen teilweise noch nicht häufig benutzt worden sind. Die Pandemie hat gerade in diesem Bereich gezeigt, dass eine Einführung grundsätzlich sinnvoll ist, aber die genaue Anwendung differenziert betrachtet werden muss ⁵⁹.

Zur Bewertung der vorliegenden Ergebnisse ist wichtig zu beachten, dass das eingeführte virtuelle Patientenmanagement eine Maximalvariante von telemedizinischer Versorgung für Patienten darstellt. Diese Maßnahmen müssen vor dem Hintergrund des experimentellen Versuchs gesehen werden sich schnell auf die Bedingungen der ersten Welle der COVID-19 Pandemie einzustellen. Virtuelles Management kann teilweise die emotionale Unterstützung zu kurz kommen lassen, die die Patienten brauchen ^{89,90}. Zukünftige Lösungen werden zwischen maximalen Patientenschutz und kompletter virtueller Betreuung auf der einen Seite, und optimaler Versorgung und

emotionalen Kontakt zu den betreuenden Ärzten auf der anderen Seite die Balance halten müssen, und je nach äußeren Bedingungen sich in die eine oder andere Richtung bewegen.

Parallel zu dem dargestellten Projekt wurde von unserer Arbeitsgruppe die Einstellung von niedergelassenen Urologen gegenüber dem Einsatz von Telemedizin untersucht. Hierzu wurden 257 Urologinnen und Urologen aus Deutschland in die Studie eingeschlossen, womit wir 8.7% aller deutschen niedergelassenen Urologen mit unserer Studie erreicht haben ⁹¹.

36 Urologen (14.0%) benutzten Telemedizin und 221 (86%) benutzten keine Telemedizin im Rahmen ihrer Patientenversorgung. Hauptbarriere für eine Implementierung wird von 50% aller Telemedizinnutzer die fehlende Nutzung telemedizinischer Angebote durch Patienten gesehen, wohingegen nur 15.8% der Nicht-Nutzer dies als relevantes Problem sehen ($p < 0.001$). Eine wichtige Barriere für Nicht-Nutzer ist die Unsicherheit über die Indikationen für einen Einsatz von Telemedizin (25.6%) gegenüber 3.1% bei den Telemedizinutzern ($p = 0.004$).

In der Uro-Onkologie sehen Urologen eine größere Rolle für den Einsatz von Telemedizin in der Behandlung und Beratung von Patienten mit nicht metastasierter Erkrankung (36/257) als von Patienten mit metastasierter Erkrankung (67/257; $p < 0.001$). Urologen bevorzugen als Indikationen für den Einsatz von Telemedizin das Follow-up von chronischen Erkrankungen wie benigne Prostatahyperplasie (130/257), Inkontinenz (134/257) oder andrologische Erkrankungen (122/257).

Urologen, die in Zukunft Telemedizin benutzen möchten, wünschen sich eine aktive Beteiligung der deutschen Urologischen Gesellschaft (DGU) für das Thema Telemedizin sowie Berücksichtigung von Telemedizin in Guidelines. Urologische Fachgesellschaften beginnen aktuell diese Lücke zu schließen. So wurde 2021 von der amerikanischen urologischen Gesellschaft (AUA) ein neues Amendement zu der Thematik veröffentlicht ⁹². Auch in Europa wurden während der COVID-19 Pandemie zum ersten Mal Empfehlungen von der europäischen Fachgesellschaft für Urologie (EAU) erarbeitet und veröffentlicht ³⁴.

3.4. Next-Generation-Sequencing in der Uro-Onkologie ⁹³

Die Akzeptanz digitaler Technologien war für die vorangegangenen Studien wichtig, um so den zukünftigen Einsatz von digitalen Technologien unter anderem in der Telemedizin zu analysieren. In anderen Bereichen der Urologie haben digitale Lösungen bereits Einzug in die experimentelle Behandlung von Patienten gefunden. Die Beschleunigung digitaler Prozesse und eine massive Zunahme an Rechenleistung ermöglichen molekulare Untersuchungen mittels Next-Generation Sequencing ⁹⁴.

Vor einem Einsatz in der normalen Patientenversorgung müssen jedoch noch viele offene Fragen geklärt werden. Aktuell hat mit der Zulassung von Olaparib für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom die Thematik an Brisanz gewonnen. Dieses Medikament ist für Patienten mit einer vorangegangenen Therapie entweder mit Enzalutamid oder Abiraterone zugelassen. Einzige zusätzliche Voraussetzung ist der Nachweis einer *BRCA1* oder *BRCA2* Alteration ⁹⁵. Da knapp 20% aller Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom diese Alterationen aufweisen ⁹⁶ und ein Großteil der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom die Zulassungsvoraussetzungen erfüllt, wird hier absehbar eine große Nachfrage generiert werden.

Die Analyse von molekularen Alterationen bringt viele Schwierigkeiten mit sich. Zunächst ist das der Zeitpunkt des Testens und der Zugang zu Material. Hinter dieser Frage steht die Frage nach Mutationsdruck auf Tumoren unter Therapie und die unterschiedlichen genetischen Signaturen von Primarius und Metastasen.

Im Nierenzellkarzinom ist gezeigt worden, dass Primarius und korrespondierende Metastase ein heterogenes Mutationsprofil aufweisen ²³. Ein ähnlich komplexes Bild zeigt sich für das Prostatakarzinom, wo innerhalb des Primarius und zwischen den Metastasen verschiedene genetische Profile zu finden sind ⁹⁷. Neben dem Gewebe, das sich für eine Testung und für das Voraussagen des Ansprechens von Therapien eignet, ist auch der Zeitpunkt des Testens von Bedeutung. Systemische Therapie hat einen Selektionsdruck auf das Gewebe, womit sich Mutationsmuster verändern können. So zeigen sich bestimmte Mutationsmuster in Gewebe von Prostatakarzinompatienten nach antiandrogener Therapie ⁹⁸.

Ein Verfahren, was theoretisch das Probengewinnungsproblem löst beziehungsweise umgeht, sind sogenannte *liquid biopsies*. Dabei werden sich zirkulierende Tumorzellen beziehungsweise

zirkulierende DNA zunutze gemacht, um Information über den Tumor zu erhalten. Trotz interessanter Anwendungsmöglichkeiten beispielsweise Therapiemonitoring besteht auch hier noch eine starke Varianz zwischen eigentlichen Tumorgewebe und der *liquid biopsy*⁹⁹.

In einem weiterhin experimentellen Setting haben uro-onkologische Patienten der LMU seit 2017 in Zusammenarbeit mit der Pathologie Zugang zu NGS-Testungen des Tumorgewebes. Um die Konsequenz der Diagnostikergebnisse zu erhöhen, werden Patienten mit unter anderem seltenen Krankheitsverläufen, jungem Alter oder seltenen histologischen Varianten eingeschlossen.

Nach Möglichkeit wurde auf höchstens 6 Monate alte Gewebeproben zurückgegriffen, wobei sowohl der Primärtumor als auch Metastasen für Analysen herangezogen wurden. Zur Sequenzierung wurde auf das Oncomine Focus Assay, Oncomine Comprehensive Assay und Tumor Mutation Load (TML)-Assay oder alternativ auf das Ampliseq Comprehensive Panel v3 (ThermoFisher Scientific, Darmstadt, Deutschland) zurückgegriffen. Neben der reinen Analyse besteht eine der Schwierigkeiten von NGS-Untersuchungen in der Bestimmung, ob Alterationen auch klinisch relevant sind. Deshalb wurde im nächsten Schritt eine Bewertung der Alterationen anhand von Gendatenbanken durchgeführt, danach eine Bewertung nach der ESMO Skala für klinische Aktionabilität molekularer Targets (ESCAT)¹⁰⁰ und nach einem daran angelehnten deutschen Framework. Nach Sequenzierung wurde gezielt ein konservativer Ansatz zur Filterung und Bestimmung relevanter Alterationen verwendet.

65 Patienten konnten insgesamt in die Studie eingeschlossen werden, wobei ein Patient keine Sequenzierung bei Ablehnung durch die Krankenkasse erhielt. Zwei Patienten wurden zweimal getestet, so dass insgesamt 66 Sequenzierungen durchgeführt wurden. In vier Proben zeigte sich ein insuffizientes Ergebnis, so dass diese von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden. Insgesamt zeigte sich basierend auf den gefundenen Alterationen für 6 Patienten die Möglichkeit einer On-Label Therapie, für 23 Patienten eine Off-Label Therapie und für 33 Patienten keine neue Therapiemöglichkeit.

Im Anschluss wurden die Proben nach ihrer Herkunft analysiert. 45 Proben kamen von Primärtumoren ((Prostata (n=15), Niere (n=4), Blase (23) und andere Lokalisation (n=3)) und 22 von Metastasen ((Prostata (n=4), Niere (n=3), Blase (14) und andere Lokalisation (n=1)). Die Gewebeproben unterschieden sich nach Anzahl der vorangegangenen Therapien signifikant ($p < 0.001$), wobei bei 75.6% der Proben von Primärtumoren der Patient vor NGS-Analyse keine

Systemtherapie erhalten hatte und bei Proben von Metastasen 40.9%. Bei der NGS-Untersuchung von Gewebe von Metastasen und Primärtumoren zeigt sich kein Qualitätsunterschied ($p=0.451$). Es ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied für die Anzahl der klinisch relevanten Mutationen ($p=0.034$). Gewebe von Primärtumoren zeigte in 21.4% der Fälle keine klinisch relevante Mutation und in 38.1% eine klinisch relevante Mutation, wohingegen Gewebe von Metastasen nur in jeweils 15% der Fälle keine oder eine Mutation zeigten. Die Anzahl der medikamentös behandelbaren Alterationen unterschied sich nicht ($p=0.987$), wobei 45.3% (Primärtumor) und 45.5% (Metastasen) aller Patienten mindestens eine solche Alteration zeigten.

Zwar wird die erweiterte molekulare Diagnostik am CCC weiterhin als experimentelles Verfahren eingesetzt, doch konnte seit Beginn der Diagnostik eine deutliche Beschleunigung und Standardisierung des Verfahrens beobachtet werden. Nachdem 2017 nur 3 Patienten mit einer Analysezeit von 30 Tagen (Range 23-42) eingeschlossen werden konnten, ist die Anzahl der Patienten sukzessive gestiegen auf 26 Patienten 2020 (Jahr noch nicht abgeschlossen zum Zeitpunkt der Analyse) mit einer Analysezeit von 17.5 Tagen (Range 13-35; $p=0.001$).

Die häufigsten molekularen Alterationen in der Gesamtkohorte finden sich in den Genen *TP53* (32.3%), *PIK3CA* (14.5%) und *TMPRSS2-ERG* (9.7%). Die Mutationsmuster in der Kohorte mit Prostatakarzinom ($n=18$) und Urothelkarzinom ($n=34$) wurden genauer analysiert, wobei sich im Prostatakarzinom am häufigsten molekulare Alterationen in *TMPRSS2* (27.8%), *TP53* (22.2%), Genen der DNA Reparatur (16.7.4%) und dem Androgenrezeptor (11.1%) zeigten. Alterationen in DNA Reparaturgenen waren in *BRCA2*, *MRE11* und *PALP-2* zu finden. Im Urothelkarzinom wurden am häufigsten Alterationen in *TP53-MDM2* (50.0%), in der Fibroblast-growth factor Familie (35.3%), *PIK3Ca-AKT-PTEN* (29.4.5%) und bei Cyclin-abhängigen Kinasen (17.6%) detektiert. Interessanterweise wurde ein Patient mit Urothelkarzinom zweimal sequenziert, wobei sich im Primärtumor eine Mutation in *KIT* (L656I) zeigte. Die nach mehreren Therapielinien entnommene Lymphknotenmetastase zeigte dagegen Mutationen in *PTEN* (P342H) und *TP53* (D242N und S202F).

Zur Klärung der Frage, wie die Effektivität von Therapieänderungen basierend auf dem genomischen Profil des Tumors ist, wurden alle Fälle analysiert, in denen es basierend auf NGS-Testung zu einer Veränderung in den gewählten Therapielinien kam. Insgesamt konnte bei 6 Patienten nach NGS-Testung eine Empfehlung ausgesprochen werden, die auch die Therapie des

Patienten verändert hat. Für zwei spannende Fälle mit Alterationen in *BRCA2* im Prostatakarzinom sowie *FGFR3* im Urothelkarzinom wurde die jeweilige Therapieoption mit Olaparib beziehungsweise Erdafitinib durch die jeweilige Krankenkasse abgelehnt, wobei zu diesem Zeitpunkt zwar noch keine Zulassung für Olaparib beim metastasiertem Prostatakarzinom bestand, allerdings bereits die Ergebnisse der PROFound Studie bekannt waren. Als Ergebnis der NGS-Testung erhielt ein Patient mit Urothelkarzinom und Vortherapie mit Gemcitabin und Cisplatin sowie Nivolumab eine Therapie mit Lenvatinib basierend auf einer *FGFR3* Mutation. Ein Patient mit Plattenepithelkarzinom der Harnblase erhielt basierend auf einer intermediären Tumormutationslast Pembrolizumab als Zweitlinientherapie nach Gemcitabin und Cisplatin. Ein weiterer Patient mit Plattenepithelkarzinom der Harnblase erhielt nach vorheriger Chemotherapie und Immuntherapie Everolimus basierend auf einer *PIK3CA* Alteration. Ein Patient mit Adenokarzinom der Harnblase erhielt als Erstlinientherapie Pembrolizumab bei hoher Tumormutationslast. Ein Patient mit serösem Karzinom des Hodens erhielt Everolimus bei einer Mutation von *AKT1* und Vortherapie mit Chemotherapie. Zuletzt erhielt ein Patient bei metastasiertem Adenokarzinom der Harnblase und Diagnose einer *ERBB2* Amplifikation nach multiplen Vor-Chemotherapien eine Therapie mit Trastuzumab.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass der Einsatz von NGS in der Routinediagnostik möglich ist. Die deutliche Verkürzung der Turn-Around-Zeit auf etwas länger als zwei Wochen ermöglicht mittlerweile auch den sinnvollen Einsatz zur Therapiewahl bei Progress eines Patienten. Dabei ist jedoch zu beachten, dass weiterhin die zeitliche Dauer von Bildgebung bis zur Gewinnung von Testmaterial und die anschließende Testung weiterhin eine vor allem logistische Herausforderung für behandelnde Ärzte sein wird. Unsere Studie gibt zudem einen ersten Hinweis, dass in klinischer Routine sowohl auf Primärtumorgewebe als auch aus Metastasen NGS Analysen möglich sind. Welche Gewebearten sich besser für NGS Analysen eignen hinsichtlich des prädiktiven und prognostischen Wertes sowie Ansprechens auf Therapien wird in weiteren prospektiven Studien analysiert werden müssen, da unsere Studie für diese Fragestellung ein zu heterogenes Patientenkollektiv hat.

Mit dem Aufkommen molekularer Diagnostik wird ein multidisziplinäres Management der Patienten notwendig. So werden Molekularpathologen für diese hochspezialisierten Testungen notwendig sowie interdisziplinäre Tumorboards. Zudem löst sich durch molekulare Testungen die Uro-Onkologie von klassischen organzentrierten Tumorklassifikationen und berücksichtigt so

stärker molekulare Alterationen. Das Beispiel der Zulassung durch die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA von Pembrolizumab für alle Tumore, die eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI High) aufweisen, verdeutlicht dieses tumoragnostische Vorgehen¹⁰¹. Zudem wird eine enge Zusammenarbeit mit anderen onkologischen Disziplinen notwendig, da zunehmend Patienten auch in Rahmen von mutationsspezifischen klinischen Studien unabhängig von der Tumorentität eingeschlossen werden können¹⁰².

Zwar wird vorrangig nach somatischen Mutationen des Tumors gesucht, es können jedoch aus der Testung auch gleichzeitig Ergebnisse hervorgehen, die auf Keimbahnmutationen hinweisen¹⁰³. Hier ist die frühe Involvierung von Humangenetikern zu beachten, die durch die teilweise auch ethisch schwierigen Situation zu einem wichtigen Teil des Behandlungsteams werden¹⁰⁴.

Unsere Publikation spiegelt auch die schnelle Entwicklung des Feldes der zielgerichteten Therapien wieder. Einige Therapieempfehlungen sind aus heutiger Sicht nur vor dem Hintergrund nachvollziehbar, dass Erdafitinib und Olaparib erst vor kurzem positive Studien gezeigt haben beziehungsweise zugelassen wurden. Aktuell entwickelt sich das gesamte Feld mit rasanter Geschwindigkeit weiter und die ersten Empfehlungen für den klinischen Einsatz von NGS-Testungen in klinischer Routine zum Beispiel für das Prostatakarzinom werden herausgegeben¹⁰⁵. Diese Empfehlungen basieren allerdings aktuell noch nicht auf *Real-World* Daten, sondern auf retrospektiv gewonnenen Daten. Genau diese Evidenzlücke schließt unsere Studie und zeigt somit die erste prospektiv-analytierte uro-onkologische Kohorte, bei der die Durchführbarkeit und klinische Relevanz von NGS-Untersuchungen in einem normalen klinischen Umfeld untersucht wird. Gleichzeitig wird aber durch unsere Studie auch deutlich, dass für den sinnvollen Einsatz molekular-gerichteter Therapien und für die Etablierung wirklich personalisierter Medizin auch die diagnostischen Möglichkeiten weiter standardisiert und verbessert werden müssen.

3.5. Der Einsatz von robotischer Radiochirurgie zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms ¹⁰⁶

Die vorangegangenen Teilprojekte haben die Verbesserung in Diagnostik und Organisation von Behandlung durch den Einsatz von digitalen Biomarkern, Digital Therapeutics, Telemedizin und molekularer Testung untersucht. Im letzten Teilprojekt wird sich auf die Fragestellung fokussiert, ob der Einsatz digitaler Technologien im Rahmen der Therapie einen Überlebensvorteil für Patienten bringen kann.

Robotische Radiochirurgie (RRS) stellt eine Weiterentwicklung der stereotaktischen Bestrahlung dar und dient zur Applikation hoher Strahlendosen im Zielgewebe, das oft chirurgisch nicht gut erreichbar ist ¹⁰⁷. So wurde RRS initial für die Behandlung von zerebralen Metastasen entwickelt, wurde aber schon bald für viele andere solide Tumorentitäten verwendet ¹⁰⁸. Im Nierenzellkarzinom spielte eine Bestrahlung lange Zeit hauptsächlich zur Symptomkontrolle in palliativen Indikationen eine Rolle, da von einer Strahlenresistenz der Tumorentität ausgegangen wurde ¹⁰⁹. Erst mit stereotaktischer Bestrahlung konnten hohe ablativ Dosen verabreicht werden, die auch die Strahlenresistenz des Nierenzellkarzinoms überwinden ¹¹⁰. Hierbei wird die Strahlendosis weiterhin durch die Toxizität benachbarter Strukturen sowie Organbewegungen limitiert, weshalb RRS durch seine Echtzeitbestimmung der Tumorlokalisierung und Korrektur zwischen den einzelnen Fraktionen sowie flexiblen Strahlenwinkel geeignet erscheint, dieses Problem zu lösen ⁴⁵.

Die Studienpopulation dieser retrospektiven Studie umfasste 60 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Diese Patienten erhielten zwischen Dezember 2005 und September 2019 eine Behandlung mittels RRS. Es wurden nur Patienten ausgewählt, die eine Behandlung einer viszeralen Metastase oder von Lymphknotenmetastasen erhalten haben. Dabei wurden Patienten mit oligoprogressiver Erkrankung, oligometastatischer Erkrankung und mit gemischtem Ansprechen auf Systemtherapie wie Tyrosinkinaseinhibitoren oder Immuntherapie eingeschlossen. RRS wurde mittels Cyberknife-System (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA) durchgeführt. Dabei werden in einer Einzelsitzung bis zu 120 Strahlen von 270° abgegeben, womit eine Applikation hoher, ablativer Strahlendosen möglich wird. Organbewegungen werden permanent verfolgt und die Bestrahlung daran adaptiert ⁴⁵. Die primären Endpunkte der Studie war das progressionsfreie

Überleben und die lokale Tumorkontrolle. Nebenwirkungen wurden nach der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Klassifikation eingeteilt ¹¹¹.

In der finalen Studienkohorte wurden 44 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und viszerale Metastasen eingeschlossen und 16 Patienten mit Lymphknotenmetastasen. 21 Patienten haben bereits vor RRS eine TKI-Therapie erhalten und 9 eine Immuntherapie. Das mediane Alter der Kohorte betrug 55 Jahre (37-77) für Patienten mit viszerale Metastasen und 60 Jahre (38-81) für Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Es wurden in maximal 5 Fraktionen bis zu 2 Metastasen pro Patient behandelt.

In der Gesamtkohorte zeigte sich ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) nach der RRS Behandlung von 17,4 Monate (2,7 - 70). Patienten mit viszerale Metastasen zeigten ein medianes PFS von 17,2 Monaten (2,7 – 70) und mit Lymphknotenmetastasen von 22,5 Monaten (2,8 – 45,6), wobei sich die Überlebenszeiten nicht signifikant unterscheiden ($p=0.595$). Eine lokale Tumorkontrolle konnte bei 58 Patienten (96.7%) erreicht werden. Zwei viszerale Metastasen zeigten sich 2,3 und 7,5 Jahre nach RRS Behandlung progredient. Bisher geht die S3-Leitlinie für Nierenzellkarzinom vor allem auf die chirurgische Resektion von Metastasen als Behandlungsoption ein ¹¹². Diese hohe Tumorkontrolle, die in unserer Studie beobachtet wurde, ist vergleichbar zu chirurgischen Interventionen ¹¹³ und kann somit als Therapieoption in ausgewählten Fällen in Erwägung gezogen werden. 97.2% Tumorkontrollen sind für RRS Therapien im lokalbegrenztem Nierenzellkarzinom beobachtet worden. Eine Behandlung des nichtmetastasierten Nierenzellkarzinoms wurde jedoch häufig bei älteren oder signifikanten Komorbiditäten aufweisenden Patienten eingesetzt ¹¹⁴. Unsere Kohorte ist im Median sechs Jahre jünger als Patienten der genannten Metaanalyse von *Correa et. al.*.

Als sekundärer Endpunkt der Studie wurde das Gesamtüberleben (OS) untersucht. Hier zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 65,7 (2,9–108,6) Monaten. Genauso wie bei der Analyse des PFS zeigte sich für OS kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0.258$) zwischen Patienten mit viszerale Metastasen (Medianes OS: 65,7 Monate (2.9–108.6)) und Lymphknotenmetastasen (medianes OS 36,8 Monate (10.0–48.2)). Im Vergleich zur Literatur zeigen sich somit für die mit RRS behandelten Patienten ein überdurchschnittlich langes medianes OS ¹¹⁵. Für eine finale Beurteilung der Frage der Effektivität von RRS in Patienten mit Lymphknoten- und viszerale

Metastasen und dem Einfluss auf Überlebenszeiten reicht unsere retrospektive Studie allerdings nicht aus, so dass prospektive, randomisierte Studien benötigt werden.

Es zeigte sich eine sehr niedrige Rate an Nebenwirkungen, die im direkten Zusammenhang mit der Behandlung standen. Während und direkt nach RRS Eingriffen kam es zu keiner direkten Nebenwirkung. Es wurden zusätzlich Nebenwirkungen erfasst, die innerhalb der ersten 6 Wochen nach RRS auftreten. Hier zeigte sich bei 5 (8.3%) Patienten Nebenwirkungen, wobei bei drei Patienten Erschöpfung mit CTCAE Grad 1, bei einem Patienten Erschöpfung mit CTCAE Grad 2 und bei einem Patienten Schlaganfall und Thrombose des rechten Arms (CTCAE Grad 4) auftraten. Diese niedrige Nebenwirkungsrate steht im Kontrast zu der hohen Mortalität und Morbidität, die in vergleichbaren Kollektiven für chirurgische Interventionen beobachtet wurde ¹¹⁶.

Unsere Studie konnte somit die hohe Sicherheit und Effektivität von RRS für die Behandlung von Lymphknotenmetastasen und viszerale Metastasen zeigen. Zudem war ein großer Teil der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Therapie unter Systemtherapie. Aktuell sind die additiven Effekte von RRS und Systemtherapien unklar. Erste Studien weisen jedoch auf solche Effekte hin, so dass sich bei Kombination von RRS und Immuntherapie eine höhere Rate an Komplettremissionen zeigt im Vergleich zu den Zulassungsstudien der Substanzen ¹¹⁷.

Moderne uro-onkologische Therapien werden komplexer und verwenden oft multimodale Therapieansätze. Im vorliegenden Projekt konnte so die sinnvolle Ergänzung von Systemtherapien durch RRS in ausgewählten Patienten demonstriert werden. Die Rolle von digitalen Technologien für die Koordination uro-onkologischer Behandlungen ist bereits in den Vorprojekten diskutiert worden. Dieses letzte Teilprojekt konnte die besprochenen Aspekte um den direkten therapeutischen Einsatz von digitalen Technologien als wichtige Voraussetzung für die Funktionsfähigkeit von RRS-Systemen zeigen.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit zeigt zusammenfassend neue Erkenntnisse über digitale Technologien für Patienten mit uro-onkologischen Tumorerkrankungen. Die Variabilität des Einsatzes digitaler Technologien von digitalen Biomarkern, über den experimentellen Einsatz von Telemedizin und virtuellen Patientenmanagement bis hin zur experimentellen Diagnostik durch NGS-Testung und Therapie mittels robotischer Radiochirurgie zeigt einen ersten Ansatz der zukünftigen Bedeutung dieser Technologie für Patienten mit uro-onkologischen Erkrankungen.

Patienten mit uro-onkologischen Erkrankungen haben flächendeckend Zugang zu digitalen Technologien. Sowohl die Bereitschaft zum Tragen von Wearables im Rahmen von klinischen Studien als auch das Interesse an mit Wearables gewonnenen Daten ist hoch. Zwar können digitale Biomarker eine kontinuierliche Überwachung und Betreuung gewährleisten, Patienten geben aber gerade in fortgeschrittenen Therapielinien den Wunsch nach weniger häufigen Befragungen an. Hier sollte in Zukunft eine sinnvolle Balance zwischen dem Generieren von Daten und der Autonomie des Patienten gefunden werden.

In Ausnahmesituationen wie der COVID-19 Pandemie können digitale Technologien zu einem Schutz der Patienten durch Reduktion von Präsenzterminen und virtuellem Patientenmanagement führen. Die rasche Implementierung wurde am KUM demonstriert, wobei abhängig von der aktuellen Therapie eines Patienten das Ausmaß der virtuellen Behandlung festgelegt wurde.

Patienten unterstützen diesen Einsatz von virtuellem Patientenmanagement in der akuten Krisensituation durch die COVID-19 Pandemie. Aus Patientensicht können bevorzugt Maßnahmen, die im Bereich der Organisation liegen, wie Terminvereinbarungen oder Blutabnahmen, digitalisiert oder externalisiert werden. Patienten wünschen sich allerdings trotz des Einsatzes von Technologien authentische Ärzte, die sie auf ihren Weg begleiten.

Genomische Veränderungen beginnen aktuell immer größere Bedeutung in der Uro-Onkologie zu gewinnen. Erst im November 2020 wurde so zum Beispiel Olaparib für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen, die eine Alteration in BRCA1 oder BRCA2 aufweisen⁹⁵. Aktuell nur in den USA ist das Medikament Erdafitinib zugelassen, das bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom und einem Mutationsnachweis für FGF-R eingesetzt werden kann¹¹⁸. Viele weitere zielgerichtete Therapien werden folgen, die allerdings

basierend auf robuster und einfach zugänglicher Diagnostik appliziert werden sollen. Grundsätzlich hat sich NGS als eine technisch zuverlässig durchführbare Diagnostikmethode gezeigt, die sowohl mit Material aus Primärtumoren als auch Metastasen funktioniert. Obwohl ein Großteil der sequenzierten Patienten genetische Alterationen zeigte, waren diese nur für einen kleinen Teil von Relevanz und führten hier zu Therapieänderungen. Weitere Anstrengungen sind daher notwendig, um NGS-Testungen routinemäßig für Patienten sinnvoll anbieten zu können.

Die Integration von digitalen Technologien in Form von Biomarkern, virtuellem Patientenmanagement oder NGS-Diagnostik sollen in Zukunft zu einem personalisierten, diagnostischen und therapeutischen Vorgehen führen und so die Prognose und Lebensqualität von uro-onkologischen Patienten verbessern. Neben dieser Schaffung neuer diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten durch digitale Technologien, dienen digitale Technologien zunehmend als Infrastruktur einer modernen und personalisierten Medizin. Nur durch komplexe Organisation werden in Zukunft multimodale Therapiekonzepte sinnvoll und kosteneffizient koordiniert werden.

Ohne digitale Technologien wird eine personalisierte Patientenversorgung in der Uro-Onkologie nicht mehr möglich sein. Die Evidenz für den Einsatz in der Routine ist aber teilweise noch nicht geschaffen, womit eine Abbildung in deutschen Leitlinien aktuell noch nicht stattfindet^{112,119,120}. Daneben bestehen weiterhin Probleme in der Standardisierung solcher Anwendungen und Regulation¹²¹. Meine Arbeitsgruppe „Anwendung von künstlicher Intelligenz und digitalen Technologien in der Urologie“ möchte die in der vorliegenden Habilitationsschrift aufgezeigte Spannweite des experimentellen Einsatzes digitaler Technologien in der Uro-Onkologie in den nächsten Jahren weiter mitgestalten. Der Einsatz künstlicher Intelligenz und die Generierung von Evidenz für *digital therapeutics* sind dabei die großen Zukunftsfelder, die die Uro-Onkologie neben der Art und Weise, wie mit Patienten über synchrone und asynchrone Telemedizin kommuniziert wird, nachhaltig verändern wird. Beide Bereiche entwickeln sich aktuell mit hoher Geschwindigkeit und ziehen massiv Risikokapital an¹²². Für die optimale Patientenversorgung sollten hier allerdings akademische Spitzenzentren weiterhin einen wichtigen Beitrag leisten und über die präklinische und klinische Forschung Rahmenbedingungen vorgeben.

5. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| AKT1 | AKT Serine/Threonine Kinase 1 |
| AUA | American Urological Association |
| BRCA1 | Breast Cancer 1 |
| BRCA2 | Breast Cancer 2 |
| CCC | Comprehensive Cancer Center |
| COVID-19 | Coronavirus disease 2019 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DGU | Deutsche Gesellschaft für Urologie |
| DNA | Deoxyribonucleic Acid |
| ERBB2 | Human epidermal growth factor receptor 2 |
| EAU | European Association of Urology |
| ESMO | European Society of Medical Oncology |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FGFR | Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptor |
| FGFR3 | Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptor 3 |
| KIT | Protoonkogen |
| KUM | Klinikum der Universität München |
| LMU | Ludwig-Maximilian-Universität |
| NGS | Next generation sequencing |
| MRE-11 | Double-strand break repair protein MRE11 |
| MSI | Mikrosatelliteninstabilität |
| OS | Overall Survival (Gesamtüberleben) |
| P | p-Wert (Signifikanzniveau) |
| PALP-2 | Partner and localizer of BRCA2 |
| PFS | Progression free survival (Progressionsfreies Überleben) |
| PIK3CA | Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase |
| PRO | Patient-reported-Outcome |
| PTEN | Phosphatase and Tensin homolog |
| RNA | Ribonucleic Acid |
| RRS | Robotische Radiochirurgie (Robotic radiosurgery) |

| | |
|------------|---|
| SARS-CoV-2 | Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 |
| TKI | Tyrosinkinaseinhibitor |
| TMPRSS2 | Transmembrane protease serine subtype 2 |
| TP53 | Tumorsupressorprotein |
| TML | Tumour mutational load |

6. Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2020;70(1):7-30.
3. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2015;137(12):2795-802.
4. Messer JC, Shariat SF, Dinney CP, Novara G, Fradet Y, Kassouf W, et al. Female gender is associated with a worse survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: a competing risk analysis. *Urology.* 2014;83(4):863-7.
5. Fairey AS, Kassouf W, Aprikian AG, Chin JL, Izawa JI, Fradet Y, et al. Age \geq 80 years is independently associated with survival outcomes after radical cystectomy: results from the Canadian Bladder Cancer Network Database. *Urologic oncology.* 2012;30(6):825-32.
6. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2017;67(2):93-9.
7. Moschini M, D'Andrea D, Korn S, Irmak Y, Soria F, Comperat E, et al. Characteristics and clinical significance of histological variants of bladder cancer. *Nature reviews Urology.* 2017;14(11):651-68.
8. Rodler S, Buchner A, Ledderose ST, Eismann L, Volz Y, Pfitzinger P, et al. Prognostic value of pretreatment inflammatory markers in variant histologies of the bladder: is inflammation linked to survival after radical cystectomy? *World J Urol.* 2021;39(7):2537-43.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2016;66(1):7-30.
10. Lim C, Savan R. The role of the IL-22/IL-22R1 axis in cancer. *Cytokine & growth factor reviews.* 2014;25(3):257-71.
11. Rini BI, Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2009;10(10):992-1000.
12. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2018;378(14):1277-90.
13. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2019;380(12):1116-27.
14. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2000;18(17):3068-77.

15. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(13):1218-30.
16. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, McGregor BA, Heath EI, Yu EY, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(29):2592-600.
17. Sarfaty M, Leshno M, Gordon N, Moore A, Neiman V, Rosenbaum E, et al. Cost Effectiveness of Nivolumab in Advanced Renal Cell Carcinoma. *European urology*. 2018;73(4):628-34.
18. Kouspou MM, Fong JE, Brew N, Hsiao STF, Davidson SL, Choyke PL, et al. The Movember Prostate Cancer Landscape Analysis: an assessment of unmet research needs. *Nature Reviews Urology*. 2020;17(9):499-512.
19. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(Suppl 4):iv264-iv6.
20. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(14):1289-300.
21. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(9):829-41.
22. Casuscelli J, Weinhold N, Gundem G, Wang L, Zabor EC, Drill E, et al. Genomic landscape and evolution of metastatic chromophobe renal cell carcinoma. *JCI Insight*. 2017;2(12).
23. Becerra MF, Reznik E, Redzematovic A, Tennenbaum DM, Kashan M, Ghanaat M, et al. Comparative Genomic Profiling of Matched Primary and Metastatic Tumors in Renal Cell Carcinoma. *European urology focus*. 2018;4(6):986-94.
24. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2019;381(4):338-48.
25. Cooperberg MR, Erho N, Chan JM, Feng FY, Fishbane N, Zhao SG, et al. The Diverse Genomic Landscape of Clinically Low-risk Prostate Cancer. *European urology*. 2018;74(4):444-52.
26. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(18):1697-708.
27. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(22):2091-102.
28. Millis SZ, Bryant D, Basu G, Bender R, Vranic S, Gatalica Z, et al. Molecular Profiling of Infiltrating Urothelial Carcinoma of Bladder and Nonbladder Origin. *Clinical genitourinary cancer*. 2015;13(1):e37-e49.
29. Koboldt Daniel C, Steinberg Karyn M, Larson David E, Wilson Richard K, Mardis ER. The Next-Generation Sequencing Revolution and Its Impact on Genomics. *Cell*. 2013;155(1):27-38.

30. Puckelwartz MJ, Pesce LL, Nelakuditi V, Dellefave-Castillo L, Golbus JR, Day SM, et al. Supercomputing for the parallelization of whole genome analysis. *Bioinformatics*. 2014;30(11):1508-13.
31. Rodler S, von Büren J, Buchner A, Stief C, Elkhanova K, Wülfing C, et al. Epidemiology and Treatment Barriers of Patients With Erectile Dysfunction Using an Online Prescription Platform: A Cross-Sectional Study. *Sex Med*. 2020;8(3):370-7.
32. Patel NA, Butte AJ. Characteristics and challenges of the clinical pipeline of digital therapeutics. *npj Digital Medicine*. 2020;3(1):159.
33. Sim I. Mobile Devices and Health. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(10):956-68.
34. Rodriguez Socarrás M, Loeb S, Teoh JY, Ribal MJ, Bloemberg J, Catto J, et al. Telemedicine and Smart Working: Recommendations of the European Association of Urology. *Eur Urol*. 2020;78(6):812-9.
35. Rastogi R, Martinez KA, Gupta N, Rood M, Rothberg MB. Management of Urinary Tract Infections in Direct to Consumer Telemedicine. *J Gen Intern Med*. 2020;35(3):643-8.
36. Bardis MD, Houshyar R, Chang PD, Ushinsky A, Glavis-Bloom J, Chahine C, et al. Applications of Artificial Intelligence to Prostate Multiparametric MRI (mpMRI): Current and Emerging Trends. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5).
37. De Santis M, Mottet N, Cornford P, Gillessen S. Precision Oncology for Metastatic Prostate Cancer: Translation into Practice. *European Urology*. 2020;78(6):771-4.
38. Abboudi H, Khan MS, Guru KA, Froghi S, de Win G, Van Poppel H, et al. Learning curves for urological procedures: a systematic review. *BJU international*. 2014;114(4):617-29.
39. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *Jama*. 2017;318(2):197-8.
40. Coravos A, Khozin S, Mandl KD. Developing and adopting safe and effective digital biomarkers to improve patient outcomes. *npj Digital Medicine*. 2019;2(14).
41. Teo MY, Mota JM, Whiting KA, Li HA, Funt SA, Lee C-H, et al. Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Alteration Status is Associated with Differential Sensitivity to Platinum-based Chemotherapy in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma. *European urology*. 2020;78(6):907-15.
42. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *European urology*. 2012;62(3):431-52.
43. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *The Lancet*. 2016;388(10049):1057-66.
44. Staehler M, Bader M, Schlenker B, Casuscelli J, Karl A, Roosen A, et al. Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors. *The Journal of urology*. 2015;193(3):771-5.
45. Muacevic A, Kufeld M, Rist C, Wowra B, Stief C, Staehler M. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urologic oncology*. 2013;31(4):455-60.
46. Sverdlov O, van Dam J, Hannesdottir K, Thornton-Wells T. Digital Therapeutics: An Integral Component of Digital Innovation in Drug Development. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2018;104(1):72-80.

47. Belarmino A, Walsh R, Alshak M, Patel N, Wu R, Hu JC. Feasibility of a Mobile Health Application To Monitor Recovery and Patient-reported Outcomes after Robot-assisted Radical Prostatectomy. *European Urology Oncology*. 2019;2(4):425-8.
48. Nyström E, Asklund I, Sjöström M, Stenlund H, Samuelsson E. Treatment of stress urinary incontinence with a mobile app: factors associated with success. *Int Urogynecol J*. 2018;29(9):1325-33.
49. Murphy KP. Machine learning: a probabilistic perspective. http://noiselab.ucsd.edu/ECE228/Murphy_Machine_Learning.pdf (Zugriff am 15.05.2021).
50. Franklin J. The elements of statistical learning: data mining, inference and prediction. *The Mathematical Intelligencer*. 2005;27(2):83-5.
51. Rashidi HH, Tran NK, Betts EV, Howell LP, Green R. Artificial Intelligence and Machine Learning in Pathology: The Present Landscape of Supervised Methods. *Acad Pathol*. 2019;6:2374289519873088.
52. Trabelsi A, Chaabane M, Ben-Hur A. Comprehensive evaluation of deep learning architectures for prediction of DNA/RNA sequence binding specificities. *Bioinformatics*. 2019;35(14):i269-i77.
53. Adamson AS, Welch HG. Machine Learning and the Cancer-Diagnosis Problem — No Gold Standard. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(24):2285-7.
54. Mehta MC, Katz IT, Jha AK. Transforming Global Health with AI. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(9):791-3.
55. Rieke N, Hancox J, Li W, Milletari F, Roth HR, Albarqouni S, et al. The future of digital health with federated learning. *npj Digital Medicine*. 2020;3(1):119.
56. Garg S, Williams NL, Ip A, Dicker AP. Clinical Integration of Digital Solutions in Health Care: An Overview of the Current Landscape of Digital Technologies in Cancer Care. *JCO Clinical Cancer Informatics*. 2018(2):1-9.
57. Catto JWF, Downing A, Mason S, Wright P, Absolom K, Bottomley S, et al. Quality of Life After Bladder Cancer: A Cross-sectional Survey of Patient-reported Outcomes. *European urology*. 2021;79(5):621-32.
58. Rodler S, Buchner A, Stief CG, Heinemann V, Staehler M, Casuscelli J. Patients' Perspective on Digital Technologies in Advanced Genitourinary Cancers. *Clin Genitourin Cancer*. 2021;19(1):76-82.e6.
59. Keesara S, Jonas A, Schulman K. Covid-19 and Health Care's Digital Revolution. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(23):e82.
60. Zhan A, Mohan S, Tarolli C, Schneider RB, Adams JL, Sharma S, et al. Using Smartphones and Machine Learning to Quantify Parkinson Disease Severity: The Mobile Parkinson Disease Score. *JAMA neurology*. 2018;75(7):876-80.
61. LeBlanc TW, Abernethy AP. Patient-reported outcomes in cancer care - hearing the patient voice at greater volume. *Nature reviews Clinical oncology*. 2017;14(12):763-72.
62. Dueck AC, Scher HI, Bennett AV, Mazza GL, Thanarajasingam G, Schwab G, et al. Assessment of Adverse Events From the Patient Perspective in a Phase 3 Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2020;6(2):e193332.
63. Singhal SM, Dormady S, Li J, Singhal S, Chin L. A digital therapeutic for proactive monitoring of patients on immune checkpoint inhibitor therapy for early detection of immune-related adverse events. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(5_suppl):101-.
64. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2017;376(11):1015-26.

65. Fiuza-Luces C, Valenzuela PL, Castillo-García A, Lucia A. Exercise Benefits Meet Cancer Immunosurveillance: Implications for Immunotherapy. *Trends Cancer*. 2021;7(2):91-3.
66. Kim H-G, Cheon E-J, Bai D-S, Lee YH, Koo B-H. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig*. 2018;15(3):235-45.
67. Wright AA, Raman N, Staples P, Schonholz S, Cronin A, Carlson K, et al. The HOPE Pilot Study: Harnessing Patient-Reported Outcomes and Biometric Data to Enhance Cancer Care. *JCO Clin Cancer Inform*. 2018;2:1-12.
68. Mumm JN, Osterman A, Ruzicka M, Stihl C, Vilsmaier T, Munker D, et al. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *European urology*. 2020;78(4):624-8.
69. Rodler S, Apfelbeck M, Stief C, Heinemann V, Casuscelli J. Lessons from the coronavirus disease 2019 pandemic: Will virtual patient management reshape uro-oncology in Germany? *Eur J Cancer*. 2020;132:136-40.
70. Mumm J-N, Osterman A, Ruzicka M, Stihl C, Vilsmaier T, Munker D, et al. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *European Urology*. 2020;78(4):624-8.
71. Westhofen T, Magistro G, Lennartz S, Casuscelli J, Stief C, Rodler S. Confronting hidden COVID-19 burden: a telemedical solution for elective urological outpatient clinics. *Infection*. 2020;48(6):935-9.
72. Waterhouse JV, Hull JH, Linch M. Corticosteroids for Urological Cancer Care During Coronavirus Disease 2019. Treat or Not to Treat? *European urology*. 2020;78(1):9-10.
73. Ribal MJ, Cornford P, Briganti A, Knoll T, Gravas S, Babjuk M, et al. European Association of Urology Guidelines Office Rapid Reaction Group: An Organisation-wide Collaborative Effort to Adapt the European Association of Urology Guidelines Recommendations to the Coronavirus Disease 2019 Era. *European urology*. 2020;78(1):21-8.
74. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):335-7.
75. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):e180.
76. Klompas M, Morris CA, Sinclair J, Pearson M, Shenoy ES. Universal Masking in Hospitals in the Covid-19 Era. *N Engl J Med*. 2020;382(21):e63.
77. Lee LYW, Cazier J-B, Starkey T, Briggs SEW, Arnold R, Bisht V, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(10):1309-16.
78. Rodler S, Apfelbeck M, Schulz GB, Ivanova T, Buchner A, Staehler M, et al. Telehealth in Uro-oncology Beyond the Pandemic: Toll or Lifesaver? *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):1097-103.
79. Rodler S, Schütz JM, Styn A, Weinhold P, Casucelli J, Eismann L, et al. Mapping Telemedicine in German Private Practice Urological Care: Implications for Transitioning beyond the COVID-19 Pandemic. *Urol Int*. 2021;105(7-8):650-6.
80. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1679-81.
81. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9.

82. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*. 2020;NEJMoa2002032.
83. Staehler M, Battle D, Pal SK, Bergerot CD. Counterbalancing COVID-19 with Cancer Surveillance and Therapy: A Survey of Patients with Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Focus*. 2020.
84. Lewis MA. Between Scylla and Charybdis - Oncologic Decision Making in the Time of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2285-7.
85. Gates B. Responding to Covid-19 - A Once-in-a-Century Pandemic? *N Engl J Med*. 2020;382(18):1677-9.
86. Eschler J, Liu LS, Vizer LM, McClure JB, Lozano P, Pratt W, et al. Designing Asynchronous Communication Tools for Optimization of Patient-Clinician Coordination. *AMIA Annu Symp Proc*. 2015;2015:543-52.
87. Slovensky DJ, Malvey DM, Neigel AR. A model for mHealth skills training for clinicians: meeting the future now. *mHealth*. 2017;3:24-.
88. Foadi N, Koop C, Behrends M. Medizinische Ausbildung: Welche digitalen Kompetenzen braucht der Arzt? *Dtsch Arztebl International*. 2020;117(12):A-596.
89. Pfefferbaum B, North CS. Mental Health and the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med*. 2020;383(6):510-2.
90. Cohen S, Janicki-Deverts D, Turner RB, Doyle WJ. Does hugging provide stress-buffering social support? A study of susceptibility to upper respiratory infection and illness. *Psychological science*. 2015;26(2):135-47.
91. Bundesärztekammer: Ärztstatistik zum 31. Dezember 2019. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Statistik2019/Stat19AbbTab.pdf. (Zugriff am 15.05.2021).
92. Gettman M., Kirshenbaum E., Rhee E. ; Spitz A.; AUA Telemedicine Workgroup: Telemedicine in Urology. <https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/telemedicine-in-urology>. (Zugriff am: 15.05.2021).
93. Rodler S, Jung A, Greif PA, Rühlmann K, Apfelbeck M, Tamalunas A, et al. Routine application of next-generation sequencing testing in uro-oncology-Are we ready for the next step of personalised medicine? *Eur J Cancer*. 2021;146:1-10.
94. Pereira R, Oliveira J, Sousa M. Bioinformatics and Computational Tools for Next-Generation Sequencing Analysis in Clinical Genetics. *J Clin Med*. 2020;9(1).
95. European Medicines Agency: Lynparza. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>. (Zugriff am: 15.05.2021).
96. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015;161(5):1215-28.
97. Woodcock DJ, Riabchenko E, Taavitsainen S, Kankainen M, Gundem G, Brewer DS, et al. Prostate cancer evolution from multilineage primary to single lineage metastases with implications for liquid biopsy. *Nature communications*. 2020;11(1):5070.
98. Grasso CS, Wu Y-M, Robinson DR, Cao X, Dhanasekaran SM, Khan AP, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature*. 2012;487(7406):239-43.
99. Cimadamore A, Gasparrini S, Massari F, Santoni M, Cheng L, Lopez-Beltran A, et al. Emerging Molecular Technologies in Renal Cell Carcinoma: Liquid Biopsy. *Cancers (Basel)*. 2019;11(2).

100. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of Oncology*. 2018;29(9):1895-902.
101. Food and Drug administration: FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication>. (Zugriff am 15.05.2021).
102. U.S. National Library of Medicine: Study of TPX-0046, A RET/SRC Inhibitor in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors Harboring RET Fusions or Mutations. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04161391?term=ret&draw=2&rank=3>. (Zugriff am 15.05.2021).
103. Hirotsu Y, Ooka Y, Sakamoto I, Nakagomi H, Omata M. Simultaneous detection of genetic and copy number alterations in BRCA1/2 genes. *Oncotarget*. 2017;8(70):114463-73.
104. Kenny J, Burcher S, Kohut K, Eastman N. Ethical Issues in Genetic Testing for Inherited Cancer Predisposition Syndromes: the Potentially Conflicting Interests of Patients and Their Relatives. *Current Genetic Medicine Reports*. 2020;8(2):72-7.
105. Merseburger AS, Waldron N, Ribal MJ, Heidenreich A, Perner S, Fizazi K, et al. Genomic Testing in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Pragmatic Guide for Clinicians. *Eur Urol*. 2021;79(4):519-29.
106. Rodler S, Schott M, Tamalunas A, Marcon J, Graser A, Mumm JN, et al. Safety and Efficacy of Robotic Radiosurgery for Visceral and Lymph Node Metastases of Renal Cell Carcinoma: A Retrospective, Single Center Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4).
107. Hara W, Tran P, Li G, Su Z, Puataweepong P, Adler JR, Jr., et al. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Neurosurgery*. 2009;64(2 Suppl):A26-A32.
108. Adler JR, Jr., Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 1997;69(1-4 Pt 2):124-8.
109. Tselis N, Chatzikonstantinou G. Treating the Chameleon: Radiotherapy in the management of Renal Cell Cancer. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2019;16:7-14.
110. Siva S, Kothari G, Muacevic A, Louie AV, Slotman BJ, Teh BS, et al. Radiotherapy for renal cell carcinoma: renaissance of an overlooked approach. *Nature reviews Urology*. 2017;14(9):549-63.
111. U.S. Department of Health and Human Services: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. (Zugriff am 15.05.2021).
112. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF Registernummer: 043/017OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/> (Zugriff am: 15.05.2021).
113. Bruno JJ, 2nd, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU international*. 2006;97(5):933-8.
114. Correa RJM, Louie AV, Zaorsky NG, Lehrer EJ, Ellis R, Ponsky L, et al. The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European urology focus*. 2019;5(6):958-69.

115. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(34):5794-9.
116. Tanis PJ, van der Gaag NA, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. *The British journal of surgery*. 2009;96(6):579-92.
117. Hammers HJ, Vonmerveldt D, Ahn C, Nadal RM, Drake CG, Folkert MR, et al. Combination of dual immune checkpoint inhibition (ICI) with stereotactic radiation (SBRT) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (RADVAX RCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(6_suppl):614-.
118. Food and Drug Administration (FDA): FDA grants accelerated approval to erdafitinib for metastatic urothelial carcinoma. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-erdafitinib-metastatic-urothelial-carcinoma> (Zugriff am: 15.05.2021).
119. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (Zugriff am: 15.05.2021).
120. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/> (Zugriff am: 15.05.2021).
121. Adamo JE, Bienvenu Ii RV, Dolz F, Liebman M, Nilsen W, Steele SJ. Translation of Digital Health Technologies to Advance Precision Medicine: Informing Regulatory Science. *Digital biomarkers*. 2020;4(1):1-12.
122. Landi H. COVID-19 supercharged digital health funding in 2020 to reach record levels: report. <https://www.fiercehealthcare.com/tech/covid-19-supercharged-digital-health-funding-2020-record-21-6b-invested-report> (Zugriff am: 15.05.2021).

7. Originalarbeiten der Habilitationsleistung

Der Habilitationsleistung liegen folgende Originalarbeiten zugrunde:

1. **Rodler, S.**, Buchner, A., Stief, C. G., Heinemann, V., Staehler, M., and Casuscelli, J. (2020). Patients' perspective on digital technologies in advanced genitourinary cancers. *Clinical genitourinary cancer*. 2020; Vol. 19 Issue 1 Pages 76-82.e6. **(IF: 2.695)**
2. **Rodler, S.**, Apfelbeck, M., Stief, C., Heinemann, V., and Casuscelli, J. (2020) Lessons from the coronavirus disease 2019 pandemic: Will virtual patient management reshape urooncology in Germany? *European Journal of Cancer*. 2020; Vol. 132 Pages 136-140. **(IF: 7.275)**
3. Mumm J.N., Osterman A., Ruzicka M., Stihl C., Vilsmaier T., Munker D., Khatamzas E., Giessen-Jung C., Stief C., Staehler M., **Rodler S.** (2020). Urinary frequency as a possibly overlooked symptom in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients - does the novel corona virus cause viral cystitis? *European Urology*. 2020; Vol. 78 Issue 4 Pages 624-628 **(IF: 18.729)**
4. **Rodler S.**, Apfelbeck M., Schulz G.B., Ivanova T., Buchner A., Staehler M., Heinemann V., Stief C., Casuscelli J. (2020) Telehealth in uro-oncology beyond the pandemic: toll or lifesaver? *European Urology Focus*. 2020; Vol. 6 Issue 5 Pages 1097-1103. **(IF: 4.827)**
5. **Rodler S.**, Schuetz J., Styn A., Weinhold P., Casuscelli J., Eismann E., Bauer R., Staehler M., Stief C., Buchner A., Mumm J. (2021). Mapping telemedicine in German private practice urological care – implications for transitioning beyond the COVID-19 pandemic. *Urologia internationalis*. 2021; Vol. 105 Issue 7-8 Pages 650-656. **(IF: 1.698)**
6. **Rodler S.**, Jung, A., Greif P. A., Rühlmann K., Apfelbeck M., Tamalunas A., Kretschmer A., Schulz G. B., Szabados B., Stief C., Heinemann V., Westphalen C. B., Casuscelli J. (2021). Routine application of next-generation sequencing testing in uro-oncology-Are we ready for the next step of personalised medicine? *European Journal of Cancer*. 2021; Vol. 146 Pages 1-10. **(IF: 7.275)**
7. **Rodler S.**, Schott, M., Tamalunas A., Marcon J., Graser A., Mumm J. N., Casuscelli J., Stief, C. G., Fürweger C., Muacevic A., Staehler M. (2021). Safety and Efficacy of Robotic Radiosurgery for Visceral and Lymph Node Metastases of Renal Cell Carcinoma: A Retrospective, Single Center Analysis. *Cancers*. 2021; Vol. 13 Issue 4. **(IF: 6.126)**

8. Vollständiges Schriftenverzeichnis

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. **Rodler S.**, Schuetz J., Styn A., Weinhold P., Casuscelli J., Eismann E., Bauer R., Staehler M., Stief C., Buchner A., Mumm J. (2021). Mapping telemedicine in German private practice urological care – implications for transitioning beyond the COVID-19 pandemic. *Urologia internationalis*. 2021; Vol. 105 Issue 7-8 Pages 650-656. **(IF: 1.698)**
2. **Rodler S.**, Schott, M., Tamalunas A., Marcon J., Graser A., Mumm J. N., Casuscelli J., Stief, C. G., Fürweger C., Muacevic A., Staehler M. (2021). Safety and Efficacy of Robotic Radiosurgery for Visceral and Lymph Node Metastases of Renal Cell Carcinoma: A Retrospective, Single Center Analysis. *Cancers*. 2021; Vol. 13 Issue 4. **(IF: 6.126)**
3. **Rodler S.**, Jung, A., Greif P. A., Rühlmann K., Apfelbeck M., Tamalunas A., Kretschmer A., Schulz G. B., Szabados B., Stief C., Heinemann V., Westphalen C. B., Casuscelli J. (2021). Routine application of next-generation sequencing testing in uro-oncology-Are we ready for the next step of personalised medicine? *European Journal of Cancer*. 2021; Vol. 146 Pages 1-10. **(IF: 7.275)**
4. Eismann L., Bohn L., Wülfing C., Knüchel-Clarke R., Casuscelli J., Waidelich R., Stief C., Schlenker B., **Rodler S.** (2021). The impact of fluorescence in-situ hybridization on the staging of upper tract urothelial carcinoma. *Urologia internationalis*. 2021; Vol. 105 Issue 7-8 Pages 631-636. **(IF: 1.698)**
5. **Rodler S.**, Buchner A., Ledderose S.T., Eismann L., Volz Y., Pfitzinger P., Kretschmer A., Schulz G. B., Karl A., Schlenker B., Stief C.G., Jokisch F. (2020). Prognostic value of pretreatment inflammatory markers in variant histologies of the bladder: is inflammation linked to survival after radical cystectomy? *World journal of urology*. 2020: Vol. 39 Issue 7 Pages 2537-2543. **(IF: 3.217)**
6. Westhofen T, Magistro G, Lennartz S, Casuscelli J, Stief C, **Rodler S.** (2020). Confronting hidden COVID-19 burden: a telemedical solution for elective urological outpatient clinics. *Infection*. 2020; Vol. 48 Issue 6 Pages 935-939. **(IF: 3.04)**
7. Mumm J.N., Osterman A., Ruzicka M., Stihl C., Vilsmaier T., Munker D., Khatamzas E., Giessen-Jung C., Stief C., Staehler M., **Rodler S.** (2020). Urinary frequency as a possibly overlooked symptom in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients - does the novel

corona virus cause viral cystitis? *European Urology*. 2020; Vol. 78 Issue 4 Pages 624-628.

(IF: 18.729)

8. **Rodler S.**, Apfelbeck M., Schulz G.B., Ivanova T., Buchner A., Staehler M., Heinemann V., Stief C., Casuscelli J. (2020) Telehealth in uro-oncology beyond the pandemic: toll or lifesaver? *European Urology Focus*. 2020; Vol. 6 Issue 5 Pages 1097-1103. **(IF: 4.827)**
9. **Rodler S.***, von Büren J.*, Buchner A., Buchner A., Stief C., Elkhanova K., Wülfing C., Jungmann S. (2020). Epidemiology and Treatment Barriers of Patients with Erectile Dysfunction Using an Online Prescription Platform: A Cross-Sectional Study. *Sexual Medicine*. 2020; Vol. 8 Issue 3 Pages 370-377 **(IF: 1.923)**
10. **Rodler, S.**, Apfelbeck, M., Stief, C., Heinemann, V., and Casuscelli, J. (2020) Lessons from the coronavirus disease 2019 pandemic: Will virtual patient management reshape uro-oncology in Germany? *European Journal of Cancer*. 2020; Vol. 132 Pages 136-140. **(IF: 7.275)**
11. **Rodler, S.**, Buchner, A., Stief, C. G., Heinemann, V., Staehler, M., and Casuscelli, J. (2020). Patients' perspective on digital technologies in advanced genitourinary cancers. *Clinical genitourinary cancer*. 2020; Vol. 19 Issue 1 Pages 76-82.e6. **(IF: 2.695)**
12. Weidenbusch M. *, **Rodler S.***, Song S., Romoli S., Marschner J., Kraft F., Holderied A., Kumar S, Mulay S., Honarpisheh M, Devarapu S., Lech M., Anders H.-J. (2017) Gene expression profiling of the Notch-AhR-IL22 axis at homeostasis and in response to tissue injury. *Bioscience Reports*. 2017; Vol. 37 Issue 6 **(IF: 2.535)**

Originalarbeiten als Koautor

1. von Büren M., **Rodler S.**, Wiesenhütter I., Schröder F., Buchner A., Stief C., Gratzke C., Wülfing C. *, von Büren J*. (2021). Patient Preference for Tadalafil over Sildenafil in Patients with Erectile Dysfunction. *European Urology Focus*. 2021. **(IF: 4.827)**
2. Mumm J.-N., Schütz J., Klehr B., Rodler S., Vilsmaier T., Gozzi C., Rehder P., May F., Homberg R., Gebhartl P., Stief C.G., Buchner A., Bauer R. (2021) Age at surgery is not a prognostic factor for the AdVance-XP male sling efficacy: a post-hoc analysis of a prospective seven-year multi centric study. *Neurourology and Urodynamics*. 2021; Vol. 40 Issue 6 Pages 1616-1624. **(IF: 2.35)**
3. Volz Y., Eismann L., Pfitzinger P. L., Jokisch J. F., Schulz G., **Rodler S.**, Buchner A., Schlenker B., Stief C. G., Kretschmer A. (2021). Salvage cystectomy and ileal conduit

- urinary diversion as a last-line option for benign diseases-perioperative safety and postoperative health-related quality of life. *Neurourology and Urodynamics*. 2021; Vol. 40 Issue 5 Pages 1154-1164. **(IF: 2.35)**
4. Mittlmeier L., Unterrainer M., **Rodler S.**, Todica A., Albert N., Burgard C., Cyran C., Kunz W., Ricke J., Bartenstein P., Stief C., Ilhan H, Staehler M. (2020). 18F-PSMA-1007 PET/CT for response assessment in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing tyrosine kinase or checkpoint inhibitor therapy: preliminary results. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021; Vol. 48 Issue 6 Pages 2031-2037. **(IF: 7.081)**
 5. Apfelbeck M., Staehler M., **Rodler S.**, Stredle R., Chaloupka M., Mumm J.N., Buchner A., Stief C.G., Casuscelli J. (2020). Does pandemic anxiety affect urology health care workers? *Urologia Internationalis*. 2021; Vol. 105 Issue 3-4 Pages 192-198. **(IF: 1.698)**
 6. Mumm J.N., Klehr B., **Rodler S.**, Kretschmer A., Vilsmaier T., Westhofen T., Chaloupka M., Schulz G.B., Gozzi C., Rehder P., May F., Homberg R., Stief C.G., Grabbert M., Bauer R.M. (2020). 5-year results of a prospective multicenter trial - Advance XP for post-prostatectomy-incontinence in patients with favorable prognostic factors. *Urologia Internationalis*. 2021; Vol. 105 Issue 5-6 Pages 421-427. **(IF: 1.698)**
 7. Marcon J., Trottmann M., **Rodler S.**, Becker A., Stief CG, Bauer R.M., Casuscelli J. (2020). Impact of antiangiogenic treatment on the erectile function in patients with advanced renal cell carcinoma. *Andrologia*. 2021; Vol. 53 Issue 1 Pages e13881. **(IF: 1.951)**
 8. Tamalunas A., Volz Y., Schlenker B.A., Buchner, A., Kretschmer A., Jokisch F., **Rodler S.**, Schulz G., Eismann L., Pfitzinger P., Stief, C. G., Grimm T. (2020). Is It Safe to Offer Radical Cystectomy to Patients above 85 Years of Age? A Long-Term Follow-Up in a Single-Center Institution. *Urologia Internationalis*. 2020; Vol. 104 Issue 11-12 Pages 975-981. **(IF: 1.698)**
 9. Schulz G., **Rodler S.**, Graser A., Buchner A., Stief C., Szabados B., Casuscelli J. (2020). Safety, efficacy and prognostic impact of immune checkpoint inhibitors in older patients with genitourinary cancers. *Journal of Geriatric Oncology*. 2020; Vol. 11 Issue 7 Pages 1061-1066. **(IF: 2.761)**
 10. Schlemmer M., Spek A., **Rodler S.**, Schott, M., Casuscelli J., and Staehler M. (2019) Sequential Treatment Based on Sunitinib and Sorafenib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cureus*. 2019; Vol. 11 Issue 3 Pages e4244. **(IF: n.a.)**
 11. Staehler M., Spek A., **Rodler S.**, Schott M., Casuscelli J., Mittlmeier L., Schlemmer M. (2019) Real-World Results from One Year of Therapy with Tivozanib. *Kidney Cancer*. 2019;

2019 Vol. 3 Pages 235-239. (IF: 0)

12. Weidenbusch, M., Song, S., Iwakura, T., Shi, C., **Rodler, S.**, Kobold, S., Mulay, S. R., Honarpisheh, M. M., and Anders, H. J. (2018) IL-22 sustains epithelial integrity in progressive kidney remodeling and fibrosis. *Physiological reports*. 2018; Vol. 6 Issue 16 Pages e13817. (IF: 2.13)

Kasuistiken/Case Reports als Erstautor

1. **Rodler, S.**, Weig, T., Finkenzeller, C., Stief, C. G., Staehler, M. (2018). Fournier's gangrene under SGLT2 inhibitor therapy as a life threatening adverse event - a case report and review of the literature. *Cureus*. 2019; Vol. 11 Issue 9 Pages e5778. (IF: n.a.)

Kasuistiken/Case Reports als Koautor

1. Mittlmeier, L. M., Unterrainer, M., Todica, A., Clevert, D. A., Cyran, C. C., Schmoeckel, E., **Rodler, S.**, Bartenstein, P., Stief, C. G., Ilhan, H., and Staehler, M. (2020) Advanced Molecular Imaging in Histologically Verified Metanephric Adenoma. *Urology*. 2020; Vol. 140 Pages e10-e11. (IF: 1.924)

Übersichtsartikel/Reviews als Koautor

1. Tamalunas A., Schulz G. B., **Rodler S.**, Apfelbeck M., Stief C. G., Casuscelli J. (2021). Systemic treatment of bladder cancer. *Der Urologe*. 2021; Vol. 60 Issue 2 Pages 247-258. (IF: 0.58)
2. Mumm J. N., **Rodler S.**, Mumm M. L., Bauer R. M., Stief C. G. (2020). [Digital innovation in medicine: the COVID-19 pandemic as an accelerator of "digital health"]. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*. 2021; Vol. 28 Issue 1 Pages 1-5. (IF: n.a.)
3. Weidenbusch M., **Rodler S.**, Anders H.-J. (2015) Interleukin-22 in kidney injury and regeneration. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015; Vol. 308 Issue 10 Pages F1041-6. (IF: 3.323)

* geteilte Autorenschaft

9. Curriculum Vitae

Nicht gezeigt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Nicht gezeigt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Nicht gezeigt aus datenschutzrechtlichen Gründen

10. Danksagung

An erster Stelle danke ich meiner Freundin, die mich immer bei allen Projekten unterstützt und an mich glaubt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med Christian Stief, der mich sowohl klinisch als auch wissenschaftlich begeistert und unterstützt hat; vor allem für die Unterstützung bei dem initial komplett (an der LMU) neuen Forschungsgebiet der digitalen Technologien in der Urologie sowie beim Aufbau der eigenen Arbeitsgruppe.

Daneben danke ich allen, die mich in den letzten Jahren in der Urologie unterstützt haben, insbesondere PD Dr. med. Jozefina Casuscelli und Prof. Dr. med. Michael Staehler.

11. Versicherung an Eides statt

Hiermit erkläre ich, Severin Rodler, geboren am 08.08.1993, an Eides statt, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig 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.

München, den 17.05.2021

Severin Rodler

12. Faksimilie der kommentierten Originalarbeiten