

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

**Prognostischer Nutzen klinischer Parameter sowie innovativer Diagnostik
beim Harnblasenkarzinom**



Habilitationsschrift

im Fach

Urologie

Zur Erlangung der Venia Legendi

vorgelegt von

Dr. med. Jan-Friedrich Jokisch

geboren in Berlin

München 2022

1.	Abkürzungsverzeichnis	3
2.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	4
3.	Wissenschaftlicher Hintergrund	5
4.	Fragestellung und Zielsetzung	7
5.	Diskussion der vorgelegten Arbeiten	8
5.1.	Prognostischer Nutzen laborchemischer Parameter beim Blasenkarzinom	8
5.2.	Prognostischer Nutzen pathologischer bzw. zytologischer Parameter beim Blasenkarzinom	19
5.3.	Klinische Parameter und deren Einfluss auf das Blasenkarzinom.....	32
6.	Zusammenfassung und Ausblicke.....	40
7.	Literaturverzeichnis	43
8.	Verzeichnis der kommentierten Originalarbeiten	49

1. Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenokarzinom der Blase
AHB	Anschlussheilbehandlung
AUC	atypical urothelial cells
BCG	Bacillus Calmette Guerin
BT	Blasentumor
CI	Konfidenz Intervall
CIS	carcinoma in situ
CRP	C-reaktives Protein
CSS	tumorspezifisches Überleben
CT	Computertomographie
CUETO	Club Urologico Espanol de Trameinto Oncologico
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisatuon for Research and Treatment of Cancer
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
FGFR	fibroblast growth factor receptor
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
Hb	Hämoglobin
HGUC	high-grade urothelial carcinoma
HR	hazard ratio
IC	Ileum-Conduit
IQR	Interquartilsabstand
MIBC	muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase
MMC	Mitomycin C
MRT	Magnetresonanztomograph
n.s.	nicht signifikant
NB	Ileum-Neoblase
NHGUC	non-high-grade urothelial carcinoma
NMIBC	nicht muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase
OS	Gesamtüberleben
PD-L1	programmed death-ligand 1
PDD	photodynamische Diagnostik
PPV	positiv prädiktiver Wert
RC	radikale Zystektomie
SCC	Plattenepithelkarzinom der Blase
SHGUC	suspicious for high-grade urothelial carcinoma
SUC	UC mit sarkomatoider Differenzierung
TNM	Tumor (T) Nodes (N) Metastasen (M)
TPS	The Paris System For Reporting Urinary Cytology
TUR-B	transurethrale Resektion der Blase
UC	Urothelkarzinom
UCSD	Urothelkarzinom mit plattenepithelialer Komponente
UZ	Urinzytologie

2. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier Grafik für das CSS: Thrombozytose vs. normale Thrombozyten-Werte. (S.11)

Abbildung 2: Plot-Grafik der Laborprofile der präoperativen Biomarker im UC und den histopathologischen Subtypen. Biomarker: A: CRP; B: Hämoglobin-Werte; C: Thrombozyten-Anzahl; D: Leukozyten-Anzahl. (S.16)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für CSS stratifiziert für die Geschlechterverteilung. Die Log-Rank-Methode wurde für die jeweiligen Vergleiche des CSS genutzt. (S.29)

Abbildung 4: CSS für die pT0-Patienten. Kaplan-Meier-Plot für: (A) pT0 vs. pTa/pTIS (B) pT0 vs. pT1 (C) pT0/pT2. Die Log-Rank-Methode wurde für die jeweiligen Vergleiche des CSS genutzt. (S.30)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für das CSS(a) und OS(b) von ERAS und konventionellen perioperativen Management. (S.38)

Tabelle 1: Präoperative Thrombozytose und klinische & pathologische Parameter. (S.10)

Tabelle 2: Multivariates Cox Regressions-Model zur Berechnung des CSS. (S.12)

Tabelle 3: CSS und OS für die verschiedenen BT Subtypen. (S.15)

Tabelle 4: Univariate Analyse der hämatologischen Parameter für die verschiedenen histologischen Subtypen. (S.15)

Tabelle 5: TIP; Paris-Klassifikation der Zytologie der Harnwege. (S.20)

Tabelle 6: Klinische und pathologische Befunde der Kohorte. (S.22)

Tabelle 7: Einfluss der unterschiedlichen Grenzwert-Einteilungen der UZ und deren diagnostische Effektivität. (S.22)

Tabelle 8: Einfluss der zytomorphologischen BCG-Veränderungen auf potenzielle Verfälschungen der UZ-Ergebnisse nach TPS. (S.25)

Tabelle 9: Patienten-Eigenschaften der pT0-Kohorte. (S.29)

Tabelle 10: Univariate Analysen für diverse Patienten-Charakteristika des pT0-Kollektivs. (S.29)

Tabelle 11: Überblick über die verschiedenen Parameter des QLQ-30-Fragebogens nach dem EORTC-Handbuch. (S.38)

3. Wissenschaftlicher Hintergrund

Das Harnblasenkarzinom (BT) stellt laut Krebsregister des Robert-Koch-Instituts die zweithäufigste urologische und global gesehen die neunthäufigste Tumorentität dar [1][2]. Mit jährlich 81.400 neu diagnostizierten BT-Patienten und 17.980 jährlichen Todesfällen, präsentiert das BT das vierthäufigste Malignom für männliche Patienten für die USA [3].

Die Diagnostik, Therapie und Nachsorge gestalten sich oft komplex und langwierig, so dass Malignome der Harnblase mitunter zu den sozio-ökonomisch belastendsten onkologischen Erkrankungen zählen [4]. Das Harnblasenkarzinom geht mit einer hohen Rezidiv- und Progressionsneigung einher und weist, trotz radikaler und potenziell kurativer Therapieoptionen, eine hohe postinterventionelle Metastasierungswahrscheinlichkeit auf. In großen wissenschaftlichen Zystektomie-Kohorten präsentieren sich daher in fast 50% der Fälle im weiteren Verlauf ein Progress der Erkrankung [5].

Aktuell prägen Differenzierungsgrad, Infiltrationstiefe und histologische Entität, neben klinischen Einteilungen in spezielle Risikostratifizierungssysteme (EORTC oder CUETO), die Prognose des Harnblasenkarzinoms [6][7]. Tabakkonsum, das männliche Geschlecht, sowie ein fortgeschrittenes Patientenalter gelten als Hauptrisikofaktoren für sein Auftreten [8]. Histopathologisch präsentieren mehr als 90% der erkrankten Patienten ein Urothelkarzinom (UC). Dabei sind etwa 75% reine Urothelkarzinome ohne andere histomorphologische Aspekte, wohingegen 25% der Blasentumore morphologische in variante Urothelkarzinome oder aber non-urotheliale Karzinome unterteilt werden können [9]. Bei ersterem finden sich neben histologischen klassischen Aspekten des Urothelkarzinoms auch andere histomorphologische Varianten [10]. Zu den urothelialen Varianten des BT zählen neben dem UC mit plattenepithelialer Komponente (UCSD) auch das UC mit sarkomatoider Komponente (SUC) [11]. Seltener non-urotheliale Tumorentitäten in der Blase sind das Plattenepithelkarzinom, sowie das

Adenokarzinom. Beide gehen mit einer schlechteren onkologischen Prognose einher [5][12].

Für die Therapie des nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase (NMIBC) haben sich die transurethrale Resektion der Blase (TUR-B), sowie adjuvante Instillationstherapien etabliert, wohingegen der therapeutische Goldstandard für das muskelinvasive Urothelkarzinom der Harnblase (MIBC) die radikale Zystektomie (RC) darstellt [8]. Je nach Tumorkonstellation wird bei letzterem zusätzlich eine neoadjuvante oder adjuvante platinbasierte Systemtherapie empfohlen [13]. Im Falle einer Metastasierung kommt vor allem die platinbasierte palliative Systemtherapie, aber auch die immuntherapeutische Therapie mit sog. Checkpoint-Inhibitoren zum Tragen [14] [15] [16].

Die klinische Herausforderung in der Behandlung und Nachsorge der Blasentumorpatienten liegt daher in der adäquaten und individuellen Zuordnung der zur Verfügung stehenden Diagnoseverfahren und Therapieoptionen. Gleiches gilt für die risikoadaptierte Nachsorge. Bisher haben sich diesbezüglich und vor allem für das aggressive muskelinvasive Urothelkarzinom nur wenige prognostische Marker als suffiziente Prädiktoren für den weiteren Verlauf der Erkrankung etabliert. Sowohl die neoadjuvante als auch die adjuvante Systemtherapie basieren weiterhin lediglich auf der TNMG-Tumorklassifikation [17]. Ähnliches gilt für die aufwändige und häufig sehr invasive Nachsorge von Harnblasenkarzinomen in den verschiedenen Tumorstadien [18]. Somit lässt sich zusammenfassen, dass weder die Therapie, noch die Nachsorge des Harnblasenkarzinoms der evidenten Heterogenität des Malignoms gerecht werden. Daraus erklärt sich die dringende Notwendigkeit der Validierung von innovativen prädiktiven Markern, die den individuellen onkologischen Verlauf besser vorhersagen. So kann man den Patienten die nötige Therapie und Nachsorge anbieten und im Gegenzug den Patienten, bei denen der onkologische Nutzen nicht gegeben ist, eine nebenwirkungsreiche Therapie bzw. Diagnostik ersparen.

4. Fragestellung und Zielsetzung

Dieses Habilitationsprojekt hat unter anderem als Ziel, klinische und laborchemische Parameter sowie ihren prognostischen Nutzen für Harnblasenkarzinompatienten zu validieren. Die untersuchten Kohorten fokussierten sich auf Hochrisikopatienten (therapierefraktäres Hoch-Risiko-NMIBC sowie MIBC). Hierbei wurden sowohl klinische prognostische Parameter für das häufig vorliegende Urothelkarzinom der Harnblase als auch für die selteneren histologischen Varianten untersucht. Es erfolgte vor allem die Evaluierung hämatologischer Parameter, die im klinischen Alltag leicht zu erheben und zu reproduzieren sind [5][12]. Die dezidierte Frage war hier, ob sich laborchemische Routine-Parameter auch als prognostische Biomarker nach einer radikalen Zystektomie auf Grund eines Harnblasenkarzinoms verwenden lassen. Ein weiterer Fokus lag auf dem onkologischen Einfluss eines „pT0-Status“, also einem mangelnden Tumor-Residuum im endgültigen pathologischen Präparat nach einer radikalen Zystektomie auf Grund eines Urothelkarzinoms der Harnblase. Die klinische Krankengeschichte von Patienten mit dieser sehr speziellen und seltenen Tumorkonstellation wurde dezidiert analysiert um so etwaige Gründe für ein postinterventionellen T0-Status zu identifizieren. Zudem wurde das onkologische Outcome der finalen T0-Patienten analysiert und verglichen. Die diagnostische Schwierigkeit der Detektion von Blasentumoren und deren risikoadäquate Nachsorge stellen eine besondere Herausforderung für behandelnde Ärzte dar. Für NMIBC gilt die TUR-B weiterhin als therapeutischer und diagnostischer Goldstandard. Beim Vorliegen von Hoch-Risiko-NMIBC wird die adjuvante und lokale Bacillus Calmette Guerin (BCG)-Therapie empfohlen [19]. Weiterhin wird neben der o.g. Resektion auch die simultane Gewinnung einer Urinzytologie aus der Blase angeraten, mit dem Ziel, lokale Tumorrezidive frühzeitig und suffizient zu detektieren. Intravesikale BCG-Instillationen können jedoch zu morphologischen Veränderungen der Urothelzellen führen, welche die diagnostische Effektivität der Urinzytologie

potenziell beeinflusst. Daher wurde in einer großen Kohorte der Einfluss einer etwaigen adjuvanten BCG-Therapie auf die Wirksamkeit untersucht [20].

Neben den o.g. Untersuchungen hinsichtlich des diagnostischen Potenzials von verschiedenen klinischen, laborchemischen, zytologischen und histopathologische Parametern und deren Einfluss auf das onkologische Outcome, wurden in der vorgelegten Arbeit auch klinische Untersuchungen hinsichtlich des postoperativen klinischen Verlaufs von Zystektomie-Patienten, die auf Grund von Harnblasenkarzinomen zystektomiert wurden, durchgeführt. Daher erfolgte eine Analyse von häufigen Frühkomplikationen sowie eine Untersuchung hinsichtlich der dezierten klinischen Verläufe von Patienten nach tumorbedingter Zystektomie [21].

Des Weiteren wurden verschiedene peri- und postinterventionelle klinische Modifikationen und Ansätze untersucht und deren potenzieller Einfluss auf den weiteren onkologischen Verlauf analysiert [21][22].

5. Diskussion der vorgelegten Arbeiten

5.1. Prognostischer Nutzen laborchemischer Parameter beim Blasenkarzinom

Zum onkologischen Einfluss einer präoperativen Thrombozytose bei UC-Patienten mit RC

Alterationen von hämatologischen Parametern, wie zum Beispiel Leukozyten, Lymphozyten, neutrophile Granulozyten oder aber Thrombozyten sind ein gut dokumentiertes Phänomen bei diversen Tumorentitäten [23].

Die Thrombozytose wurde bei verschiedenen soliden Tumorerkrankungen nachgewiesen. Darüber hinaus konnten Assoziationen zu schlechteren onkologischen Prognosen sowie zu fortgeschrittenen und metastasierten Tumorstadien gezogen werden [24].

Bei Patienten im nicht metastasierten Stadium von kolorektalen Karzinomen, Lungenkarzinomen, Nierenkarzinomen sowie metastasierten Mamakarzinomen ging eine pathologische Thrombozytose mit einem signifikant schlechterem tumorspezifischen Überleben einher [25][26][27][28]. Auch für das Ovarialkarzinom konnten erhöhte Thrombozyten-Werte mit einem deutlich reduziertem krebsspezifischen Outcome assoziiert werden [29]. Kombinierte Alterationen in Form von Thrombozytosen und simultanen Leukozytosen sowie manifesten Anämien gingen beim Endometriumkarzinom mit einem signifikant reduzierten Überleben der Patienten einher [30].

Für das Harnblasenkarzinom untersuchten Todenhöfer et al. in einer großen Kohorte die potenziellen Bedeutung von hämatologischen Parametern auf das Tumorverhalten [31]. Dennoch konnte die unabhängige tumorspezifische prognostische Rolle der Thrombozytose für BT-Patienten und speziell für Patienten mit UC der Harnblase nicht abschließend geklärt werden.

Auf Grund der eindrucklichen Ergebnisse für andere solide Malignome sowie der unzureichenden Evidenz für die prognostische Relevanz für Patienten mit Harnblasenkarzinomen, erfolgte die retrospektive Analyse des potenziellen Einflusses einer präoperativen Thrombozytose auf die Prognose von Patienten mit BT und anschließender RC.

Die Kohorte umschloss 866 Patienten, die auf Grund eines UC der Harnblase eine RC in unserer Klinik zwischen 2004 und 2017 erhielten. Ausschlusskriterien umfassten u.a. die Zuführung neoadjuvanter oder induktiver Systemtherapien, da diese mit potenziellen hämatologischen Veränderung einhergehen können [31]. Auch variante Histologien im endgültigen pathologischen Befund des Zystektomiepräparats wurden exkludiert, da hier die Gefahr einer Verzerrung der Ergebnisse vermutet wurde [31]. Die für die Studie untersuchten präoperativen Laborwerte wurden ein bis drei Tage vor der RC entnommen. Eine Thrombozytenzahl

> 400 G/L (>400.000 Thrombozyten/ μ L) wurde als Cut-off Wert für eine Thrombozytose gewählt, dies geschah in Anlehnung an anderen vergleichbare Studien [31][32][33]. In der untersuchten RC-Kohorte lag das mediane Alter bei 70 Jahren (IQR 62-77), 23% der Patienten waren weiblich (n=203/866) und 77% männlich (n=663/866). 22% der untersuchten Patienten präsentierten postoperativ eine NMIBC (n=192/866) und 69% ein MIBC (n=594/866). Insgesamt zeigten 24,5% (n=221/866) histologisch gesicherte, positiv auf Tumor untersuchte, Lymphknoten. In unserem Kollektiv zeigten UC-Patienten mit einem fortgeschrittenen lokalen Tumorbefund ($pT \geq 3$) ($p=0,030$), gesicherten Lymphknotenmetastasen ($pN+$) ($p<0,001$) sowie einem MIBC in der finalen pathologischen Begutachtung ($p=0,004$) signifikant häufiger eine präoperative Thrombozytose (> 400 G/L) (Tabelle 2). Es wurde eine univariate Überlebensanalyse mit dem krebsspezifischen Überleben (CSS) als Endpunkt angefertigt (Log-Rank-Test). Hier präsentierte sich ein signifikant reduziertes Überleben ($p<0,001$) für Tumorpatienten mit präoperativer Thrombozytose (Abbildung 1).

Platzhalter für Tabelle 1, einsehbar unter:

Preoperative Thrombocytosis in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Cancer of the Bladder: An Independent Prognostic Parameter for an Impaired Oncological Outcome. Jokisch JF, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Weinhold P, Stief CG, Karl A, Schulz GB. Urol Int. 2019 Jun 26:1-6. doi: 10.1159/000500729.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Platzhalter für Abbildung 1, einsehbar unter:

Preoperative Thrombocytosis in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Cancer of the Bladder: An Independent Prognostic Parameter for an Impaired Oncological Outcome. Jokisch JF, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Weinhold P, Stief CG, Karl A, Schulz GB. Urol Int. 2019 Jun 26:1-6. doi: 10.1159/000500729.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Eine weitere separate Analyse, in welcher Patienten mit einer Fernmetastasierung exkludiert wurden, ergab ebenfalls eine signifikante ($p < 0,001$) Assoziation zwischen einer Thrombozytose (> 400 G/L) und einem reduzierten tumorspezifischen Überleben. Auf Grund der o.g. Ergebnisse der univariaten Analyse wurde für das Gesamtkollektiv der Studie und auch für die Patienten ohne Fernmetastasierung (cM0) eine weitere, multivariate Analyse (Cox-Regressionsanalyse) durchgeführt. In dieser wurden relevante prognostische Faktoren inkludiert. Zu diesen zählten T-Stadium, Residualtumor-Status, lymphogene Metastasierung sowie das Alter der Patienten.

Beide multivariaten Analysen, sowohl die der Gesamtkohorte (HR: 2,23; 95% KI: 1,51-3,30, $p < 0,001$) als auch die der Subkohorte der cM0-Patienten (HR: 2,75; 95% KI: 1,76-4,28, $p < 0,001$) präsentierten jeweils einen unabhängigen und signifikanten Zusammenhang zwischen einer präoperativen Thrombozytose und einem reduzierten krankheitsspezifischen Überleben (*Tabelle 2*).

Platzhalter für Tabelle 2, einsehbar unter:

Preoperative Thrombocytosis in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Cancer of the Bladder: An Independent Prognostic Parameter for an Impaired Oncological Outcome. Jokisch JF, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Weinhold P, Stief CG, Karl A, Schulz GB. Urol Int. 2019 Jun 26:1-6. doi: 10.1159/000500729.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Das retrospektive Design der Studie, sowie der Mangel an vergleichenden anderen relevanten laborchemischen Markern, muss als wichtige Limitation genannt werden. Dennoch muss anerkannt werden, dass die präoperative Thrombozytose eine einfach zu erhebende und kostengünstige Diagnostik darstellt, die ohne großen Aufwand im Rahmen der Routinediagnostik erhoben werden kann. In unserer Studie lag das Interesse vor allem im prognostischen Nutzen der Thrombozytose als Marker. Daher könnte in der Zukunft und in weiteren Studien ein Zusammenhang zwischen der tumorassoziierten Thrombozytose und dem Rezidiv-Verhalten für Patienten mit UC der Harnblase in den Fokus rücken.

Aktuelle wissenschaftliche Arbeiten deuten darauf hin, dass die tumorassoziierte Thrombozytose sowohl für die Metastasierung eines soliden Malignoms, als auch für die Tumorangiogenese von tumorbiologischer Bedeutung ist [5] [34] [35] [36] [37]. Schlussendlich ist sowohl die Genese der Thrombozytose, als auch die potenzielle Rolle einer Thrombozytose, bezogen auf einen Tumorprogress noch unzureichend verstanden. Daher gelten auch diese Fragen als relevant für weitere Studien. Das Identifizieren einer potenziellen Malignom-assoziierten Interaktion von Tumorzellen mit Thrombozyten könnte in Zukunft helfen, neue

therapeutische Angriffspunkte für eine potente Therapie gegen das UC der Harnblase zu entwickeln.

Zur prognostischen Wertigkeit von präoperativen inflammatorischen Laborparametern bei varianten Histologien von BT und deren Einfluss auf das tumorspezifische Überleben

Da u.a. Todenhöfer et al. in ihrer wissenschaftlichen Arbeit in Bezug auf hämatologische Veränderungen bei Blasen tumorpatienten in ihrer Kohorte einen hohen Anteil an varianten Histologien (8,9%) aufwiesen und es zudem belegt ist, dass Patienten mit BT nicht-urothelialer Genese oder varianten urothelialen BT höhere Progressionsraten und erniedrigte onkologische Überlebensraten aufweisen, galt diese Assoziation als besonders interessant [31][38].

Obwohl 75% der diagnostizierten BT Patienten in der histologischen Aufarbeitung reines UC aufweisen, präsentieren etwa 25% der Patienten entweder variante UC oder aber nicht-urotheliale Karzinome der Blase [39]. Auf Grund der hohen Tumoraggressivität und dem teilweise rapiden Progress, empfehlen die urologischen Fachgesellschaften die frühzeitige Zystektomie dieser Patienten[18][40]. Nichtsdestotrotz stellt die RC ein Eingriff mit hoher Morbiditäts- und Mortalitätsrate dar [41]. Daher bestünde die Möglichkeit einer Senkung der Morbidität durch eine suffiziente Risikostratifizierung anhand von z.B. prognostischen Biomarkern, welche den längerfristigen onkologischen Verlauf reflektieren könnten. Wie an anderer Stelle bereits erwähnt, reduzieren sich bisherige Studien lediglich auf UC-Patienten und schlagen hier u.a. die präoperative Verwendung von Standard-Laborparametern, wie das c-reaktive Protein (CRP), Hämoglobin (Hb), Thrombozyten und Leukozyten als prognostische Marker vor [5][23][42].

Da die prognostische Effektivität dieser Biomarker sowohl für variante Histologien als auch für nicht-urothelialer BT bisher wenig untersucht ist, untersuchten wir als erste Gruppe die prognostische Wertigkeit von definierten präoperativen Standard-Laborparametern bei diesen Patienten vor der RC.

Das retrospektiv erhobene Studienkollektiv umschloss 886 Patienten, die zwischen 2004 und 2019 eine RC auf Grund eines BT erhielten. Alle Patienten wiesen entweder ein MIBC oder ein Hoch-Risiko bzw. therapierefraktäres NMIBC auf. Ein reines UC der Harnblase präsentierten 799 Patienten, als variante UC wurde UC mit plattenepithelialer Komponente (UCSD; n=47) inkludiert. Als Nicht-urotheliale BT wurden Plattenepithelkarzinom der Blase (SCC; n=44) und Adenokarzinom der Blase (AC; n=16) eingeschlossen. Die zu evaluierenden Laborparameter wurden ein bis drei Tage vor der RC entnommen. Erfasst wurden CRP (Cut-off-Wert mit Obergrenze der Norm: $\leq 0,5$ mg/dl), Hb (untere Grenze der Norm: 12,5 mg/ dl), Thrombozyten (obere Grenze der Norm: ≤ 328 G/l) und für Leukozyten (obere Grenze der Norm: $\leq 9,8$ G/l). Die Kaplan-Meier-Methode und der Log-Rank-Test wurden verwendet, um das Gesamtüberleben (OS) und das CSS miteinander zu vergleichen. Für die Analyse von unabhängigen Prognosefaktoren wurde eine multivariate Analyse via Cox-Regressions-Modell verwendet. Für die Darstellung der jeweiligen Unterschiede in der Verteilung der zu untersuchenden kategorialen Variablen der unterschiedlichen histologischen Subtypen wurden sowohl der Kruskal-Wallis ANOVA-Test als auch der Covors-Post-hoc-Test angewandt.

Das mediane Follow-Up der Kohorte lag bei 39 Monaten (IQR 18-78 Monate). Das 1-Jahres CSS nach RC lag bei 93% für UC, 81% für UCSD, 82% für SCC und 81% für AC. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für das CSS

Platzhalter für Tabelle 3, einsehbar unter:

Prognostic value of pretreatment inflammatory markers in variant histologies of the bladder: is inflammation linked to survival after radical cystectomy? Rodler S, Buchner A, Ledderose ST, Eismann L, Volz Y, Pfitzinger P, Kretschmer A, Schulz GB, Karl A, Schlenker B, Stief CG, Jokisch F. *World J Urol.* 2020 Oct 21. doi: 10.1007/s00345-020-03482-8.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Anschließend erfolgte die univariate Analyse der inflammatorischen Laborparameter und ihre jeweiligen Einflüsse auf das CSS und das OS der Patienten mit verschiedenen histologischen Varianten. Hier zeigte sich für das reine UC, dass erhöhte CRP-Werte, eine erhöhte Thrombozyten-Anzahl sowie ein erniedrigter Hb-Wert mit einem reduzierten onkologischen Outcome einhergingen. Diese Aussage deckt sich mit vorherigen Publikationen unserer Forschungsgruppen [5][23][42]. Interessanterweise zeigt sich für das SCC eine signifikante Assoziation zwischen reduzierten Hb-Werten und schlechterem Outcome, jedoch keine Korrelation für die weiteren untersuchten inflammatorischen Laborwerte. Für UCSD und AC ergaben sich jeweils keinerlei signifikante Korrelationen (*Tabelle 4*).

Platzhalter für Tabelle 4, einsehbar unter:

Prognostic value of pretreatment inflammatory markers in variant histologies of the bladder: is inflammation linked to survival after radical cystectomy? Rodler S, Buchner A, Ledderose ST, Eismann L, Volz Y, Pfitzinger P, Kretschmer A, Schulz GB, Karl A, Schlenker B, Stief CG, Jokisch F. *World J Urol.* 2020 Oct 21. doi: 10.1007/s00345-020-03482-8.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Für das UC präsentierte sich in der multivariaten Analyse eine unabhängige Beeinflussung des OS durch Resektionsstatus, TNM-Stadium, Alter sowie präoperative CRP-Werte. Für Patienten mit UCSD erwiesen sich T-Status und Fernmetastasierung als unabhängige Prognosefaktoren. Bei SCC-Patienten zeigten sich der Hb-Wert, Fernmetastasierung sowie Lymphknotenbefall als unabhängige Prognosefaktoren in unserem Kollektiv. Auf Grund der geringen Fallzahl war eine multivariate Analyse der AC-Fälle leider nicht möglich.

Im weiteren Verlauf erfolgte die Analyse der etwaigen Unterschiede der präoperativen Laborwerte zwischen UC und den verschiedenen histopathologischen Subtypen. Verglichen mit UC (1,230; CI 1,042-1,417) zeigten sich die CRP-Werte für SCC (2,112; CI 1,160-3,604) und UCSD (2,209; CI 1,000-3,418) signifikant erhöht. Verglichen mit den histopathologischen Subtypen (SCC (12,643; CI 12,079-13,207) und UCSD (12,546; CI 11,926-13,165)) waren die Hb-Werte beim UC (13,469; CI 13,330-13,608) signifikant erhöht. Signifikant erhöhte Thrombozyten-Werte ergaben sich wiederum für die SCC-Patienten (SCC: 320,636; CI 288,941-352,331 vs. UC: 260,530; CI 253,986-267,074). Interessanterweise ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezogen auf Differenzen bei den Leukozyten-Werten (*Abbildung 2*).

Platzhalter für *Abbildung 2*, einsehbar unter:

Prognostic value of pretreatment inflammatory markers in variant histologies of the bladder: is inflammation linked to survival after radical cystectomy? Rodler S, Buchner A, Ledderose ST, Eismann L, Volz Y, Pfitzinger P, Kretschmer A, Schulz GB, Karl A, Schlenker B, Stief CG, Jokisch F. *World J Urol.* 2020 Oct 21. doi: 10.1007/s00345-020-03482-8.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Platzhalter für Abbildung 2, einsehbar unter:

Prognostic value of pretreatment inflammatory markers in variant histologies of the bladder: is inflammation linked to survival after radical cystectomy? Rodler S, Buchner A, Ledderose ST, Eismann L, Volz Y, Pfitzinger P, Kretschmer A, Schulz GB, Karl A, Schlenker B, Stief CG, Jokisch F. *World J Urol.* 2020 Oct 21. doi: 10.1007/s00345-020-03482-8.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Zusammenfassend zeigte sich in unserer Patienten-Kohorte kein Überlebensvorteil bezogen auf das CSS für UC-Patienten im Vergleich zu den histopathologischen Subtypen, wenngleich die Subtypen höhere postoperative TNM-Stadien aufwiesen. Dies deckt sich mit anderen Studienergebnissen. Zwar fanden z.B. Xylinas E et. al. fortgeschrittenen Tumorstadien im Kollektiv der varianten Histologien von BT, jedoch präsentierte auch ihre Kohorte keine signifikanten Unterschiede für das Überleben in der multivariaten Analyse [43].

In unserer Kohorte wies gerade das UC, verglichen mit den anderen histologischen Varianten, deutlich geringere inflammatorische Laborwerte auf. Jedoch gingen sie, wenn erhöht, mit einer schlechteren Prognose einher. Dies deckt sich u.a. mit Daten für das UC der Harnblase und das UC des oberen Harntraktes [42][44]. Im Vergleich dazu zeigte das UCSD keine Korrelation zwischen hohen Entzündungswerten und einem reduzierten Überleben. Für das SCC waren hingegen geringe Hb-Werte mit einem negativen Einfluss auf das Überleben assoziiert. Schlussendlich kann jedoch auch eine Anämie ein indirekter Surrogator für eine tumorassoziierte und generalisierte Inflammation sein [45]. Gleichzeitig werden auch bei UC-Patienten niedrige Hb-Werte mit einem

reduzierten Überleben assoziiert. Daher wäre es durchaus denkbar, dass eine entzündliche Komponente bei der Progression beider histologischer Entitäten relevant ist. Nichtsdestotrotz weisen die präoperativen Laborwerte verschiedene prognostische Wertigkeiten für die unterschiedlichen untersuchten histopathologischen Varianten der BT auf. Dies erscheint vor allem in Hinblick auf die neuen und vielversprechenden molekularen Marker, wie z.B. PD-L1, *fibroblast growth factor receptor* (FGFR), *DNA damage repair pathways* oder sogar digitale Biomarker interessant [12][46][47][48]. Da sich jedoch im klinischen Setting bisher lediglich das Tumor-Stadium als verlässlicher Biomarker durchgesetzt hat, reflektiert dies auch die Notwendigkeit der Identifikation weiterer prognostischer und vor allem therapierelevanter Parameter für das Malignom der Harnblase. So können oben dargestellte Differenzen zum einen auf Unterschiede in der Karzinogenese und Mikroumgebung des Tumors hinweisen und zum anderen auf unterschiedliche pathophysiologische Prozesse hindeuten. Letzteres könnte zudem deskriptiv für unterschiedliche Tumorentitäten sein. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die von uns beschriebenen Ergebnisse auf molekularer Ebene zu bestätigen und die Auswirkungen auf die z.B. therapeutischen Optionen zu untersuchen [12]. Auch für diese Arbeit gilt es als Limitation das retrospektive und unizentrische Kollektiv zu benennen. Eine weitere Limitation stellen die geringen Fallzahlen der Subkohorten da.

5.2. Prognostischer Nutzen pathologischer bzw. zytologischer Parameter beim Blasenkarzinom

Zu den Auswirkungen der intravesikalen BCG-Therapie auf die diagnostische Effektivität der TPS zur Befundung der Urinzytologie bei Patienten mit high grade UC

Wie an anderer Stelle bereits erwähnt, erfolgt die Therapie des NMIBC risikostratifiziert und umschließt neben endourologischen Resektionen lokale adjuvante Instillationstherapien. Hierfür wird im intermediären und Hoch-Risiko-Profil BCG als immuntherapeutisch wirksames Medikament empfohlen [19][40]. BCG besitzt das Potenzial die Progressionsrate, bezogen auf eine Muskelinvasion, um bis zu 27% zu reduzieren [49]. Nichtsdestotrotz geht eine BCG-Therapie mit einem 5-Jahres Rezidivrisiko von mehr als 67% einher [7][50]. Daher ist ein suffizientes Follow-Up notwendig, welches ggf. noch ein kuratives „Salvage-Vorgehen“ ermöglicht. Hier bestehen neben der Möglichkeit der RC und erneuten intravesikalen Instillationen aber auch die Anwendung von Checkpoint-Inhibitoren [51]. Dementsprechend müssen sich NMIBC-Patienten sowohl während der BCG - Therapie (Intervall von 12-36 Monaten) als auch im weiteren Verlauf einem aufwendigen Follow-Up-Regime unterziehen. Dies beinhaltet neben regelmäßigen Zystoskopien und radiologischen Untersuchungen vor allem auch die Gewinnung von Urinzytologien (UZ). Die UZ stellt dabei ein nicht-invasives, jedoch sehr suffizientes, Diagnostikum dar, welches gerade beim schwer zu detektierenden *carcinoma in situ* (CIS) eine hohe Spezifität besitzt [52]. Somit schließt eine negativ ausfallende UZ ein *high grade* und/oder CIS mit großer Wahrscheinlichkeit aus [18]. Für die einheitliche zytopathologische Beurteilung der UZ besteht die sog. Paris-Klassifikation aus dem Jahr 2015 (TPS: *The Paris System For Reporting Urinary Cytology*)[53]. Hierbei handelt es sich

um ein international einheitliches, hoch-standardisiertes und praxisorientiertes Berichtssystem [53].

Die zytomorphologische Evaluierung umfasst folgende diagnostische Parameter: Zellkern-Morphologie, Zellgrenzen, Kern-Plasma-Relation, Hyperchromasie, Chromatinstruktur und Nukleon-Veränderungen. Auf Grund der o.g. zytomorphologischen Kriterien erfolgt dann die klinische Einteilung (*Tabelle 5*):

Tabelle 5: *TIP; Paris-Klassifikation der Zytologie der Harnwege.*

C-Kategorie	Beschreibung
Nicht diagnostisch	Nicht diagnostisch/repräsentativ
<i>NHGUC</i>	Negativ für high grade UC
<i>AUC</i>	Atypische Urothelzellen
<i>SHGUC</i>	Verdächtig auf high grade UC
<i>HGUC</i>	High grade UC
<i>LGUC</i>	Low grade UC

Auch mehrere Dekaden nach der klinischen Zulassung von BCG verbleibt der unterliegende immun-biologische Wirkungsmechanismus noch immer ungeklärt [54]. Dennoch präsentieren sich zytomorphologische Korrelate, die auf komplexe lokale Interaktionen zwischen BCG und dem Urothel hindeuten. Solche Veränderungen sind oft unspezifischer Natur, können jedoch noch Monate nach der letzten BCG-Instillation nachgewiesen werden. Die morphologischen Alterationen umfassen u.a. Veränderungen der Zellkerne, zytoplasmatische Einschlüsse, Zell-Lysen, Zell-Degeneration, reaktive Atypien sowie ein Zunahme der Granulozyten[55][56]. Auf Grund potenzieller BCG-assoziiierter Veränderungen von Urothelzellen, wurde die Gefahr einer negativen Beeinflussung der diagnostischen Genauigkeit der UZ nach BCG untersucht. Es zeigten sich hierbei deutliche Sensitivitäts-Schwankungen von 33% bis 67% [57] [58].

Dies gab den Anlass, eine wissenschaftliche Untersuchung eines entsprechenden NMIBC-Kollektivs nach BCG-Instillationstherapie durchzuführen. Es erfolgte eine TPS-konforme Evaluierung von UZ nach BCG-Therapie. Zudem wurden verschiedene TPS-Grenzwerte definiert, verschiedene Untersuchungsintervalle angewandt und BCG-assoziierte zytomorphologische Ergebnisse erfasst und deren Einflüsse untersucht. Des Weiteren erfolgte die Evaluierung der Interobserver-Variabilität.

Es wurden Patienten (n=197), die zwischen 2011 und 2018 eine TURB wegen NMIBC (n=383) in unserer Institution erhielten, retrospektiv untersucht. Inkludiert wurden lediglich *high-grade* NMIBC Patienten, die im Vorfeld eine BCG-Therapie erhielten. Die initiale Überprüfung der UZ und eine konsekutive Einteilung nach TPS erfolgte jeweils durch 2 erfahrene Ärzte blind gegenüber den pathologischen und klinischen Befunden. Gleichzeitig wurden auffällige zytomorphologische Ergebnisse, wie z.B. Bakterien, Granulozyten, Lymphozyten oder Blut, in eine Nominalskala eingefügt. Zusätzlich erfolgte das gleiche Vorgehen für typische BCG-assoziierte Befunde (s.o.).

Statistisch erfolgte die Auswertung der Interobserver-Variabilität (Cohen κ Methode), der Sensitivität, der Spezifität sowie des positiven prädiktiven Werts (PPV), des negativen prädiktiven Werts (NPV) und eines 95% Konfident Intervalls (CI). Die Untersuchungen erfolgten zum einen bezogen auf die gewählten Grenzwerte für TPS, zum anderen jedoch auch auf den chronologischen Abstand zur letzten BCG-Instillation (< 100 Tage vs. > 100 Tage).

Bezogen auf die diagnostische Effektivität der UZ nach BCG und unter Zuhilfenahme der TPS ergaben sich folgende Ergebnisse: Insgesamt zeigten 60 der 383 Urinbefunde ein HGUC (15,7%), NHGUC in 191 Befunden (49,9%), AUC bei 80 (20,9%) und SHGUC bei 56 (14,6%) (Tabelle 6).

Platzhalter für Tabelle 6, einsehbar unter:

Impact of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy on the diagnostic efficacy of The Paris System for Reporting Urinary Cytology in patients with high-grade bladder cancer. Hermans J, Jokisch F, Volz Y, Eismann L, Pfitzinger P, Ebner B, Weinhold P, Schlenker B, Stief CG, Tritschler S, Schulz GB. Cancer Cytopathol. 2022 Apr;130(4):294-302. doi: 10.1002/cncy.22539.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Nach der Untersuchung der diagnostischen Qualitätskriterien anhand des TPS in unserem Kollektiv, erfolgte die klinische Evaluation der Definition eines „positiven“ UZ-Befundes. Hierfür wurden drei verschiedenen Grenzwerte definiert. War die Sensitivität für HGUC noch gering (0,45; 95% CI; 0,32-0,58), wenn nur HGUC-Befunde als „positiv“ gewertet wurde, stieg sie jedoch um 66,7%, wenn die Cut-off-Definition neben HGUC auch SHGUC miteinschloss (95% CI; 0,64-0,86). Zeitgleich wies diese Definitions-Erweiterung einen Rückgang der Spezifität um 13,1% von 0,91 (95% CI; 0,88-0,94) auf 0,79 (95% CI; 0,75-0,84). Nach der Inklusion von AUC stieg die Sensitivität lediglich um 4%, wobei auch die Spezifität weiter sank (0,79 (95% CI; 0,75-0,84) auf 0,55 (95% CI; 0,50-0,61)) (Tabelle 7).

Platzhalter für Tabelle 7, einsehbar unter:

Impact of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy on the diagnostic efficacy of The Paris System for Reporting Urinary Cytology in patients with high-grade bladder cancer. Hermans J, Jokisch F, Volz Y, Eismann L, Pfitzinger P, Ebner B, Weinhold P, Schlenker B, Stief CG, Tritschler S, Schulz GB. Cancer Cytopathol. 2022 Apr;130(4):294-302. doi: 10.1002/cncy.22539.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Ein Ziel der Arbeit war es, verschiedene Grenzwertdefinitionen für eine „positive“ UZ an Hand der TPS Klassifikation zu evaluieren, so zeigte sich eine hohe Spezifität, bei lediglich moderater Sensitivität, für post-BCG UZ. Dies wurde vor allem ersichtlich bei HGUC als Cut-Off-Wert und stimmt somit mit vorherigen Publikationen überein [57][58][59]. Dennoch gilt es zu bemerken, dass keine der vorherigen Arbeiten einheitlich die TPS Klassifikation anwandte. Auch die mit einer Erweiterung der Grenzwerte (Inklusion von SHGUC und AUC) steigende Sensitivität, deckt sich mit vorherigen Arbeiten [57][60]. Untersuchungen bezogen auf die Sensitivität für HGUC ohne vorherige BCG Applikation präsentieren ähnliche Werte.

Eine weitere Fragestellung der Arbeit umfasste die Reproduzierbarkeit (Inter-Observer-Reliabilität) der Ergebnisse der UZ unter Anwendung der TPS-Klassifikation. Die Interobserver-Reliabilität zwischen den zwei Untersuchern zeigte für HCUG und unter der Anwendung der Interpretation von Landis und Koch unter Zuhilfenahme eines Skalen-Systems, eine erhebliche Übereinstimmung ($\kappa = 0,660$) [61]. Dieses Ergebnis liegt innerhalb des, von anderen Arbeiten postulierten, Bereichs [62][63]. Ein andere multizentrische Studie präsentierte für eine HGUC-Einschätzung einen κ -Koeffizient von 0,67 [64]. Bei Sahai et al. waren die Übereinstimmung zwischen den Observern als moderat bis gut einzuschätzen [62]. Nichtsdestotrotz suggerierten andere Studien, auch unter Anwendung der TPS-Klassifikation, eine enttäuschende Zuverlässigkeit zwischen jeweiligen Untersuchern (κ -Werte zwischen 0,3229 und 0,36) [65].

Zusammenfassend indizieren die o.g. Ergebnisse, SHGUC in die Definition der „positiven“ Zytologie zu inkludieren, da dies mit einer enormen Zunahme der Sensitivität und nur minimaler Abnahme der Spezifität einhergeht [66]. Die Analyse bezogen auf potenzielle Einflüsse der intravesikalen Immuntherapie auf die diagnostische Qualität der UZ bei HGUC-Befunden, ergab Folgendes:

In 88 Fällen (23%) zeigten sich Granulozyten, in 80 Fällen (20,9%) Lymphozyten, in 16 (4,2%) eine Hämaturie und in 6 (1,6%) Bakterien. Die reaktiven Atypien sowie Anzeichen einer zellmorphologischen Degeneration, welches als typisches Merkmal als BCG-Instillation gewertet wird, präsentierte sich in 52 (13,6%) und 26 (6,8%) Proben (*Tabelle 6*). Als Auffälligkeiten gab es erhöhte falsch-positive Werte verbunden mit reaktiven Atypien und Zelldegeneration in der UZ nach BCG zu benennen (Odds Ratio: 4,155; 95% CI, 2,316-8,085; $p < 0,001$) und (Odds Ratio: 5,050; 95% CI, 2,094-12,175; $p < 0,001$) (*Tabelle 8*).

Die durch BCG ausgelöste sterile Entzündung kann zu einer hohen Anzahl von inflammatorischen Zellen führen [54]. Zellen, wie Granulozyten, Lymphozyten und Erythrozyten werden exprimiert und können zahlenmäßig die vorliegenden Urothelzellen übertreffen. Natürlich können diese zytomorphologischen Veränderungen, die Sensitivität und Spezifität deutlich beeinträchtigen. Hierzu gibt zu bemerken, dass unser Kollektiv eine signifikant hohe Korrelation von falsch positiven Zytologie-Befunden und reaktiven Atypien sowie Zelldegenerationen zeigte. Gerade die durch reaktive Atypien ausgelöste Zell-Alterationen können dysplastischen und pathologischen Urothelzellen stark ähneln und daher nicht sicher von malignen Zellen unterschieden werden.

Takashi et al. beschrieben o.g. zytomorphologische Veränderungen in ähnlichen Verteilungen und im Vergleich zu einem BCG-naiven Kollektiv. Auffällig war ein zeitlicher Zusammenhang zur intravesikalen Therapie, da die Veränderungen nur innerhalb der ersten 3 Monate nach BCG auftraten [55][56].

Eine andere Arbeit zeigte sogar zytomorphologische Veränderungen nach BCG, die länger als 2 Jahre nachweisbar waren [67].

Zusammengefasst lässt sich aussagen, dass BCG zytomorphologische Veränderungen im Urothel induziert, die mitunter über lange zeitliche Intervalle weiterbestehen. Diese Feststellung rechtfertigt regelmäßige Zystoskopien mit ggf. histologischer bzw. bioptischer Sicherung nach stattgehabter BCG-Instillation.

Platzhalter für Tabelle 8, einsehbar unter:

Impact of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy on the diagnostic efficacy of The Paris System for Reporting Urinary Cytology in patients with high-grade bladder cancer. Hermans J, Jokisch F, Volz Y, Eismann L, Pfitzinger P, Ebner B, Weinhold P, Schlenker B, Stief CG, Tritschler S, Schulz GB. Cancer Cytopathol. 2022 Apr;130(4):294-302. doi: 10.1002/ency.22539.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Um weitere potenzielle Faktoren zu detektieren, die im klinischen Alltag ggf. die Aussagekraft der UZ-Befundung nach BCG schmälern, erfolgte die Analyse des chronologischen Zusammenhangs zwischen BCG-Exposition und UZ-Befundung. Interessanterweise zeigte sich, dass die Sensitivität der UZ, verglichen mit kürzeren Applikations-Intervallen, > 30% höher war, wenn die BCG-Instillation > 100 Tage zurücklag. Dementsprechend scheint es so, dass BCG, vor allem im kurzen zeitlichen Intervall zur zytologischen Untersuchung, einen Einfluss auf die Sensitivität der UZ hat.

Eine besondere Fragestellung der Studie behandelte noch das klinische Dilemma einer „positiven“ UZ bei negativer Biopsie, da gegenwertig für dies Konstellation kein fachspezifischer Konsens vorliegt [68]. Daher wurden entsprechende falsch-positive Fälle (negative Histologie/positive UZ) in der Follow-Up-Datenbank detektiert und analysiert. Für 38 Patienten lagen entsprechende Befunde vor. Das mediane Follow-Up-Intervall betrug 227 Tage. Dramatischerweise erfuhren 17 der 38 Patienten (44,7%) eine *high-grade* UC des Urogenitaltraktes.

Schlussendlich sollten Patienten mit o.g. Konstellation mit positiver Zytologie und negativer Biopsie daher unbedingt einem engmaschigem Nachsorge-Regime unterzogen werden

Zu den onkologischen Ergebnissen und prognostischen Faktoren bei UC-Patienten ohne Residualtumor in der endgültigen histologischen Begutachtung nach RC

Patienten, die auf Grund eines UC einer RC unterzogen werden, ohne vorherige neoadjuvante oder induktive Therapie und pT0 in der endgültigen histologischen Befundung aufweisen, stellen behandelnde Ärzte, nicht nur bezogen auf die initiale Indikation, aber vor allem auf Grund des unklaren Verlaufs und dem entsprechenden Follow-Ups vor große Herausforderungen. Zwar suggerieren Daten, dass Patienten ohne Tumorresiduum im endgültigen Zystektomie-Präparat oftmals eine günstigere onkologische Prognose aufweisen, nichtsdestotrotz erfahren einige dieser Patienten dennoch einen Tumorprogress [69][70][71].

Das primäre Ziel dieser Arbeit stellte die Evaluierung des onkologischen Überlebens von UC-Patienten mit pT0 in der finalen Histologie dar. Da die bisherigen Daten meist nur kleine Kollektive betrachten und kontroverse Ergebnisse zeigten, war es uns zum einen wichtig, eine homogene sowie prädefinierte und zum anderen eine aktuelle pT0-Kohorte zu analysieren. Um den natürlichen Verlauf dieser Entität zu reflektieren, wurden Patienten mit neoadjuvanter Therapie exkludiert. Dies erschien vor allem auch vor dem Hintergrund der COVID-19-Pandemie, in der von der Durchführung neoadjuvanter Chemotherapien abgeraten wurde, sehr interessant [72].

Die Patientenkohorte wurde retrospektiv erhoben und umfasste 1068 Patienten (n=1068), die auf Grund eines therapierefraktären NMIBC oder MIBC einer RC unterzogen wurden. Patienten mit neoadjuvanter oder induktiver Therapie (systemischer Chemotherapie oder Radiatio) sowie Patienten mit varianten Histologien von BT wurden ausgeschlossen. Es wurden neben den präoperativen intravesikalen Therapien auch die lokalen prä-interventionellen Tumorbeschaffenheiten erfasst. Zusätzlich wurden alle pT0-Befunden erneut

durch einen erfahrenen Uro-Pathologen mikroskopisch begutachtet. Für alle Patienten erfolgte ein aufwendiges Follow-Up, basierend auf Empfehlungen der urologischen Fachgesellschaften sowie zusätzlichen und regelmäßigen individuellen Patienten-Validations-Fragebögen. Für die Berechnung des CSS wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Ein Log-rank-Test wurde für die Analyse der unterschiedlichen Überlebens-Raten der einzelnen Gruppen verwendet. Für die Evaluierung potenzieller Prognosefaktoren wurden univariat Cox-Regressions-Modelle verwendet und p-Werte $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

Insgesamt wurden 72 Patienten (6,2%) mit pT0 in der postoperativen Histologie gefunden, was sich mit der Literatur zu der Thematik deckt, in denen Raten von 5-25% beschrieben sind [70][73].

Das mediane Patientenalter lag bei 70 Jahren (IQR 64-75) und der mediane Follow-Up-Zeitraum belief sich auf 80 Monate (IQR 37-116). 31 Patienten (43,1%) präsentierten präoperativ ein MIBC in der TURB vor der RC. pT1 wiesen 25 Patienten (35%) auf, pTis zeigte sich in 11 Fällen (15%) und pTa in 5 Fällen (7%). Das mediane Zeitintervall zwischen der ersten TURB und der RC war 2,3 Monate (IQR 1,0-6 Monate). Bei 58 Patienten (81%) wurden Lymphknoten im finalen histopathologisch RC-Präparat gefunden. Kein Patient der pT0-Kohorte zeigte präoperativ radiomorphologische und postoperativ histomorphologische Zeichen einer Metastasierung auf (Tabelle 9). Für die nun folgenden präoperativen und klinischen Charakteristika erfolgte eine univariate Analyse (Tabelle 10).

Bezogen auf etwaige präoperative intravesikale Instillationstherapien an sich (HR: 0,32, 95% CI 0,07-1,43), sowie dezidiert für Mitomycin C (MMC) (HR: 0,43, 95% CI 0,05-3,39) oder für BCG (HR: 0,38, 95% CI 0,08-1,78), konnten in der univariaten Analyse jeweils keine signifikante CSS-Korrelation hergestellt werden. Dieses Ergebnis könnte die Relevanz einer radikalen endurologischen

Resektion nahelegen. Dies wird durch Studien gestützt, die die Anwendungen von standardisierten TURB-Verfahren, Erfahrung des Operateurs sowie „vollständige“ TURBs als Prädiktor für hohe pT0-Raten nachwiesen [74]. Im Gegenzug kann bei einer TURB ein vermeintlicher T0-Status nicht mit einem pT0-Befund im RC-Präparat gleichgesetzt werden [75]. Dies wird vor allem bei blasenerhaltenden Therapie-Strategien relevant [76].

Neben den initialen Tumorstadien, könnten aber auch andere individuelle klinische Patienten-Befunde Aufschluss über die Ergebnisse der pT0-Kohorte geben.

Daher wurden auch chirurgische und technischen Aspekte der Resektion (TURB) analysiert. Sowohl die Anzahl der TURB vor der RC (HR: 1,47, 95% CI 0,25-6,18), die etwaige Anwendungen von photodynamischer Diagnostik (PDD) (HR: 0,64, 95% CI 0,14-3,02), die Durchführung einer sog. „Nachresektion“ binnen 6 Wochen (HR: 0,87, 95% CI 0,27-2,86) sowie das mediane zeitliche Intervall zwischen TURB und RC (HR: 1,02, 95% CI 0,31-3,34) konnten univariat mit dem CSS korreliert werden. Im Vergleich dazu konnten bei May et al. ein kurzes zeitliches Intervall zwischen RC und primärer TURB mit pT0 assoziiert werden [77]. Wie bereits erwähnt, zeigte sich in unserer Kohorte keine signifikante pT0-Assoziation zwischen dem zeitlichen Intervall zwischen initialer TURB und RC. Auch andere Daten zeigen, dass ein verkürztes zeitliches Intervall keinen Einfluss auf pT0-Raten zu scheinen hat [74].

Auch die Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs wurde univariat analysiert, hier zeigte sich keine Assoziation hinsichtlich des onkologischen Outcomes (*Abbildung 3*). Trotz zahlreicher Arbeiten, die geschlechterspezifische Unterschiede für Überlebensraten, höhere Inzidenzen sowie höhere Tumorstadien für BZ für weibliche Patienten aufzeigten, spiegelte sich dies nicht signifikant in unserer Kohorte wieder. [78] Auch die Ergebnisse einer Analyse einer SEER-Medicare-Datenbank kam zu ähnlichen Resultaten und konnte keine signifikante n geschlechterspezifischen CSS für weibliche Individuen mit UC nachweisen [79].

Auch dies spiegelt sich in unserer Arbeit wieder und suggeriert daher, dass Differenzen in soziodemografischen Faktoren für eine mögliche geschlechtsspezifische Diskrepanz in den Tumorüberlebensraten verantwortlich sein könnten [76].

Platzhalter für Tabelle 9, einsehbar unter:

Outcomes and Prognostic Factors of Patients with Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Cystectomy and pT0 in the Final Histology Without Neoadjuvant Chemotherapy. Rodler S, Buchner A, Eismann L, Schulz GB, Marcon J, Ledderose S, Schlenker B, Stief CG, Karl A, Jokisch JF. Res Rep Urol. 2022;14:281-290. <https://doi.org/10.2147/RRU.S374068>.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Platzhalter für Abbildung 3, einsehbar unter:

Outcomes and Prognostic Factors of Patients with Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Cystectomy and pT0 in the Final Histology Without Neoadjuvant Chemotherapy. Rodler S, Buchner A, Eismann L, Schulz GB, Marcon J, Ledderose S, Schlenker B, Stief CG, Karl A, Jokisch JF. Res Rep Urol. 2022;14:281-290. <https://doi.org/10.2147/RRU.S374068>.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Platzhalter für Tabelle 10, einsehbar unter:

Outcomes and Prognostic Factors of Patients with Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Cystectomy and pT0 in the Final Histology Without Neoadjuvant Chemotherapy. Rodler S, Buchner A, Eismann L, Schulz GB, Marcon J, Ledderose S, Schlenker B, Stief CG, Karl A, Jokisch JF. Res Rep Urol. 2022;14:281-290. <https://doi.org/10.2147/RRU.S374068>.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Zu guter Letzt erfolgte die Evaluierung histomorphologischer Faktoren, wie z.B. das simultane Vorliegen eines CIS (HR: 0,21, 95% CI 0,03-1,61), MIBC vor RC (HR: 1,0; 95% CI 0,31-3,29) sowie eine Tumorgröße (>3cm) (HR: 0,98, 95% CI 0,21-4,67). Auch hier konnte keine signifikante Korrelation zum CSS hergestellt werden.

Bei der durchgeführten Überlebensanalyse zeigte sich, dass das 5-Jahres-CSS für alle untersuchten T-Stadien unserer Kohorte signifikant unterschiedlich ausfiel ($p=0,001$): Für pT0 88%, für pTa/pTIS 80%, für pT1 78% und für pT2 76%, für pT3 51% und für pT4 27%. Anschließend erfolgte der Vergleich des CSS zwischen pT0 und pTa/pTIS ($p=0,073$) und zwischen pT0 und pT1 ($p=0,184$), allerdings zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied für das Überleben [76]. Der Vergleich von pT0 gegenüber pT2 wies jedoch einen signifikanten Unterschied auf ($p=0,003$) (*Abbildung 4*).

Platzhalter für *Abbildung 4*, einsehbar unter:

Outcomes and Prognostic Factors of Patients with Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Cystectomy and pT0 in the Final Histology Without Neoadjuvant Chemotherapy. Rodler S, Buchner A, Eismann L, Schulz GB, Marcon J, Ledderose S, Schlenker B, Stief CG, Karl A, Jokisch JF. *Res Rep Urol*. 2022;14:281-290. <https://doi.org/10.2147/RRU.S374068>.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

In Zusammenschau präsentierte unser Patienten-Kollektiv mit pT0 nach RC dieselben onkologische Überlebensraten, wie BT-Patienten mit NMIBC (pTa, pTIS oder pT1). Zusätzlich wiesen Patienten mit pT0 in der endgültigen Histologie ein signifikant verbessertes CSS im Vergleich zu MIBC-Patienten auf (88% vs. 76%). Interessanterweise zeigte sich allgemein beim sog. Down-Staging

zu pT0 eine Tendenz zu besseren onkologischen Überlebensraten, unabhängig vom vorherigen Tumorstadium [76]. Auch Volkmer et al. erhoben ähnliche Ergebnisse und konnten zwar keine Überlebens-Differenzen zwischen pT0 und NMIBC, jedoch eine Verbesserung des stadiengleichen CSS von pT0 zu MIBC, erfassen [71]. Weitere Arbeiten konnten einen signifikanten Überlebensvorteil für pT0 nach cT2 und im Vergleich zu Patienten mit residualem BT nachweisen [73][77][80].

Diese Ergebnisse konsolidieren unsere Resultate, sodass davon auszugehen ist, dass ein initialer MIBC, der nach RC eine histologische Herunterstufung auf pT0 zeigt, einen besseren onkologischen Verlauf aufweist, als bei Patienten mit residualem Tumor.

Limitation der Studie ist auch hier das retrospektiv gewählte Studien-Format. Nichtsdestotrotz ist die Arbeit auf Grund der hohen Fallzahlen, sowie dem ausführlichen Follow-Up eine der größten und aktuellsten Studien zu diesem Thema. Dennoch wiesen lediglich 72 Patienten kein Tumor-Residuum nach RC auf. Diese relativ geringe Fallzahl könnte die statistische Aussagekraft der Arbeit schwächen und dazu führen, dass die p-Werte keine Signifikanz erreichen. Zusammenfassend kann man sagen, dass, trotz des Mangels an profunder Evidenz für Prädiktoren einer pT0-Situation nach RC, ein fehlendes Tumorresiduum in der finalen Pathologie anzustreben ist, da es gerade für das prognostisch schlechter verlaufende MIBC das CSS nachweislich senkt. Ggf. können erfahren Operateure sowie eine „radikale“ TURB einen pT0-Status unterstützen. Dennoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die pT0-Situation nach RC eventuell lediglich eine günstigeres tumorbiologisches Verhalten reflektiert. Gerade in Zeiten der COVID-19-Pandemie, die vor allem neoadjuvante Therapie-Regime massiv einschränkte, erscheint dieses Thema mehr als relevant [81]. Nichtsdestotrotz sollte weiterhin beim lokal-beschränkten MIBC eine neoadjuvante Chemotherapie empfohlen werden.

5.3. Klinische Parameter und deren Einfluss auf das Blasenkarzinom

Zum Einfluss des Aufenthalts in einer Frührehabilitationseinrichtung nach RC und orthotoper Ileum-Neoblase

Eine Vielzahl von wissenschaftlichen Arbeiten bezüglich der operativen Therapie des BT, konzentriert sich auf perioperative Modifikationen, OP-Verfahren sowie spezielle Operationstechniken. Bezogen auf RC-assoziierten Komplikationen werden neben den onkologischen Outcomes vor allem die Langzeit-Komplikationen beschrieben. Wesentlich schwächer ist die Datenlage hingegen für frühe Phasen der unmittelbaren Rehabilitation, wenngleich die Relevanz der Frührehabilitation enorm erscheint. Zusätzlich gibt es im internationalen Vergleich der Gesundheitssysteme große Diskrepanzen bezogen auf die Art der Rehabilitation. In Deutschland wird nach Zystektomie mit Harnableitung eine stationäre Anschlussheilbehandlung (AHB) empfohlen. Die Rehabilitation sollte in einem stationären Setting und fachurologisch erfolgen [82].

Eine AHB erfolgt mit dem Ziel einer adäquaten Nachsorge um die Erkennung und Vermeidung von Frühkomplikationen, zudem soll Spätkomplikationen entgegengewirkt werden [82]. Gleichzeitig hat die AHB das Ziel einer Vorbereitung auf eine eigenständige und stabile Teilhabe am sozialen aber auch am Berufsleben [82]. Nach RC gibt es verschiedene Möglichkeiten der Harnableitung, neben orthotoper Ileum-Neoblase (NB) gibt es u.a. die Möglichkeit des Ileum-Conduits oder aber eines Pouches. Die individuelle Entscheidung welche Harnableitung gewählt wird, basiert neben der Patienten-Präferenz auf Komorbiditäten, Alter, Nierenfunktion sowie dem individuellen und lokalen Tumorbefund [83][84][85].

In der vorgelegten Studie wurde evaluiert, welche Beschwerden und welche Frühkomplikationen BT-Patienten nach RC und NB in der stationären Rehabilitation aufwiesen. Des Weiteren wurden die funktionellen Auswirkungen der AHB auf das Outcome der RC-Patienten untersucht [22]. Im Fokus lag hierbei eine profunde Hilfestellung für Patienten, bezogen auf die Wahl der Harnableitung, zu finden und zum anderen die Wirksamkeit der AHB zu überprüfen.

Die retrospektiv gewählte Kohorte stammte aus einer anerkannten AHB-Anstalt aus Süddeutschland und umschloss Patienten, die auf Grund eines BT und einer konsekutiven RC eine NB erhielten. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv wurde zu Beginn, der auf 21 Tage angesetzten AHB, eine Blutlaboranalyse, Blutgasanalyse, Urinuntersuchung, sowie eine Abdomen-Sonografie (Becken, Blase, Nieren) durchgeführt. Unmittelbar vor Beginn der AHB und nach Abschluss dieser wurden etwaige Beschwerden aufgenommen. Bezogen auf die Kontinenz-Funktionalität wurde zudem der jeweilige Verbrauch von Vorlagen, Einweisung in Selbstkatheterisierung sowie die Benutzung von Urinalkondomen mit aufgezeichnet. Zudem wurden die angebotenen spezifischen funktionellen Therapieformen, wie z.B. Lymphdrainage, Ergotherapie, Schmerztherapie und Sexualtherapie dokumentiert.

Insgesamt wurden 103 Patienten untersucht, das mediane Alter des Kollektivs lag bei 70 Jahren (IQR 64-76). Das mediane Intervall zwischen RC und Einweisung in die AHB lag bei 29 Tagen (IQR 23-39). 28,2% der Patienten erhielten während der Rehabilitation eine AHB-Verlängerung um mind. 7 Tage. Für die Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens wurde der Performance Status via Karnofsky-Index angewandt, dieser lag im median bei 70% (gut; IQR 70-90%; Minimum: 60%). Der o.g. Index-Wert von 70% kann zwar als „gut“ definiert werden, dennoch sollte angemerkt werden, dass Patienten mit einem Index-Wert <90% schon im Allgemeinen eine signifikante Reduktion des krankheitsspezifischen Überlebens aufweisen [86].

Bezogen auf die initial erhobenen Blutlaborparameter wiesen 21,4% erhöhte Retentionsparameter (Kreatininwert $> 1,3$ mg/dl) und 7,8% pathologische Leukozyten-Werte ($>11,300$ uL) auf. 15,5% der NB-Patienten wiesen eine therapienotwendige metabolische Azidose auf. Mehr als 28% der Patienten erlitten während des Aufenthalts einen antibiotikapflichtigen Harnwegsinfekt. Die transvesikale Ultraschalluntersuchung zeigte bei 5,8% der Patienten Restharn von > 100 ml. Eine Hydronephrose Grad I wurde bei 22,7%, ein Grad II bei 10,7% und ein Grad III bei 1% der Untersuchten detektiert.

Zu den mehrfach angegebenen Beschwerden der Patienten bei Aufnahme in die AHB gehörten in abfallender Reihenfolge: Inkontinenz (80,6%), körperliche Abgeschlagenheit und Schwäche (73,8%), symptomatische Mukus-Beimengungen in der NB (49,5%) sowie psychische Beschwerden (44,7%).

30,1% der Patienten gaben vor der AHB ein Fatigue-Syndrom an, 76% dieser Patienten zeigte jedoch eine deutliche Besserung der Erschöpfungssymptome nach Vollendung selbiger. Funktionelle Ergebnisse der AHB umfasste sowohl eine signifikante Reduktion des Vorlagen-Verbrauchs tagsüber (4 (IQR 2-7) auf 3 (IQR 1-6); $p > 0,001$) als auch nachts (2 (IQR 1-4) vs. 2 (IQR 1-3); $p = 0,028$). 54,8% der Patienten gaben eine Besserung der Urininkontinenz nach der AHB an. Auch die psychologische Belastung bei 44,7% der Patienten vor AHB, konnte bei 30,8% der Patienten reduziert werden. Die intravesikale Schleimproduktion konnte bei 27,9% gebessert werden.

Zusammenfassend zeigte diese Arbeit, dass die stationäre Frührehabilitation sowohl die, als für Patienten sehr belastend empfundene, Harninkontinenz, als auch die psychische Belastung in dem untersuchten Kollektiv signifikant reduzieren konnte. Diese Ergebnisse für BT-Patienten nach RC und NB erscheinen äußerst wichtig, da psychologische Komorbiditäten signifikant mit dem Auftreten von etwaigen weiteren Komplikationen korrelieren [87].

Auch die an anderer Stelle bereits erwähnte Assoziation von beeinträchtigten Karnovsky- Performance-Indices und einem reduziertem CSS, zeigt den enormen

onkologischen und weiterführend natürlich auch sozio-ökonomischen Stellenwert der AHB für unser Patientenkollektiv [86].

Bezogen auf die initiale Fragestellung einer ärztlichen Beratung der individuell adäquaten Harnableitung nach RC, konnte die Studie zeigen, dass die Harninkontinenz mit 80,6%, die führende Beschwerde nach RC war. Da eine postoperative Kontinenz nach RC und NB mitunter Jahre in Anspruch nehmen kann, sollte dies im Vorfeld mit den Patienten besprochen werden und in die Entscheidungsfindung mit einfließen [88][89]. Gerade in diesem Zusammenhang ist es wichtig zu nennen, dass eine wirksame Verbesserung der Kontinenz nach RC und NB durch die AHB erzielt werden konnte. Gleiches gilt für eine effektive Verbesserung der psychischen Belastung, der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie die Detektion und Therapie von Harnwegsinfektionen und metabolischen Azidosen.

Als Limitationen dieser Arbeit sind die retrospektive Datenerhebung sowie die wenig standardisierte Erhebung der Patientenbefunde zu benennen. Daher wären weiterführende Studien mit prospektivem Studiendesign und spezifischen validierten Fragebögen sicherlich sinnvoll. Im internationalen Vergleich könnten dann verschieden Frührehabilitations-Systeme hinsichtlich der Effektivität gegenübergestellt werden.

Zum Langzeit-Follow-Up und dem Onkologischen Outcome von Patienten mit Blasentumor und RC nach ERAS-Protokoll

Das Akronym ERAS kommt aus dem Englischen und steht für „*Enhanced Recovery After Surgery*“. Vor allem in der Kolorektal-Chirurgie erfolgte bereits eine erfolgreiche Implementierung dieses perioperativen „fast-track“ Konzepts und der klinische Nutzen konnte mehrfach nachgewiesen werden [90]. Ziel hierbei ist es, die perioperative und postoperative Morbidität zu senken und die Rekonvaleszenz zu optimieren. Zudem soll der Analgetikagebrauch sowie die

Hospitalisierung reduziert werden [91][92]. Das perioperative und Fast-Track-Protokoll beinhaltet unter anderem minimalinvasive Operationsverfahren, einen schnellen Kostenaufbau, die Entfernung von Magensonden, medikamentöse Ileus-Prophylaxe und vor allem eine schnelle Mobilisation der Patienten [93][94].

Wenngleich das ERAS-Konzept mittlerweile Einzug in die perioperativen Therapie-Regime der RC gefunden hat, ist die Datenlage hierzu noch sehr begrenzt [21][94]. Daher führte unsere Arbeitsgruppe 2014 eine prospektive und randomisierte Studie zur Effektivität der ERAS bei 101 RC-Patienten durch [95]. Damals erfolgte die Randomisierung in zwei Patientenarme: 39 Patienten erhielten ein „konservatives“ perioperatives Management, 62 Patienten wurden einem ERAS-Regime unterzogen. Für die ERAS-Kohorte zeigte sich ein signifikanter Vorteil bezogen auf die postoperative Morbidität, Lebensqualität sowie den postoperativen Analgetikagebrauch [95].

Da sich die Arbeit auf den perioperativen Verlauf der RC-Patienten fokussierte und sich damals schon eine unmittelbare postoperative Verbesserung der Lebensqualität zeigte, lag das Interesse dieser Folgearbeit auf dem Langzeit-Verlauf der ehemaligen Kohorte. Untersucht wurde daher die Lebensqualität (primärer Endpunkt), das tumorspezifische Outcome sowie ein potenzieller Einfluss auf die Kontinenz der NB-Patienten (sekundäre Endpunkte). Aus der damaligen Kohorte waren noch 52 Patienten am Leben, davon hatten 29 Patienten das ERAS-Programm erhalten und 17 wurden dem konservativen Therapieregime unterzogen. Ein vollständiges Follow-Up war lediglich bei 35 der o.g. 52 Patienten möglich und konnten somit in die Studie einbezogen werden, 25 Patienten mit NB und 10 mit Ileum-Conduit (IC). In der NB-Kohorte waren 16 im ERAS-Arm und 9 in der konservativen Gruppe. Insgesamt erhielten 21 (60%) der 35 Patienten ein ERAS-Konzept und 14 (40%) ein herkömmliches perioperatives Management. 5 (14%) Patienten waren weiblich und 30 (86%) männlich. Das mediane Alter der ERAS-Kohorte lag bei 70 Jahren (IQR 78-89) und das der konservativ behandelten Gruppe bei 67,5 Jahren (IQR 57-77)

($p=0,439$, n.s.). Der mediane Follow-Up-Zeitraum lag bei 83 Monaten (IQR 78-89). Der primäre Endpunkt wurde anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogen validiert und ein Mann-Whitney-U-Test wurde zur Berechnung verwendet [96]. Die oben aufgeführten sekundären Endpunkte der postoperativen Inkontinenz wurden mittels ICIQ-UI für beiden Kohorte objektiviert [97]. Das CSS und das OS wurde für das gesamte Follow-Up-zugängliche Kollektiv (46 verstorbene Patienten und 52 lebende Patienten) erhoben und entsprechend das ERAS-Kollektiv mit der konservativen Gruppe verglichen. Unterschiede im Überleben wurden mittels Log-Rank-Test analysiert. Fünf bis sieben Jahren nach der Inklusion in die initiale Studie, konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die multiplen Fragestellungen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für beide Kohorten nachgewiesen werden. Die jeweiligen p -Werte lagen zwischen 0,112 und 0,970 (*Tabelle 11*).

Die Kontinenz wurde innerhalb der NB-Kohorte validiert und durch den ICIQ-Fragenkatalog verglichen. Auch hier präsentierte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der ERAS und konservativ behandelten Patienten (medianer ICIQ-Wert 7 vs. 5,5; $p=0,785$). Das tumorspezifische Überleben wurde zwischen ERAS und konservativer Gruppe verglichen. 45,5% der Patienten aus der initialen Patientenhorte waren zum Zeitpunkt dieser Arbeit bereits verstorben (46/98), davon hatten 29 ERAS und 17 nicht. In 73,9% (34/46) war der Tod tumorassoziiert, bei 2 Patienten kardialer Genese (4,3%), sonstige Todesursachen bei 3 (6,5%) sowie unklare Todesursache bei 7 Patienten (15,2%). Somit war ein Progress der UC die Haupt-Todesursache in unserer Studie und war jeweils mit höheren Tumorstadien, sowie einer lymphogenen Metastasierung sowie positiven Schnitträndern assoziiert.

Platzhalter für Tabelle 11, einsehbar unter:

Long-Term Follow-Up and Oncological Outcome of Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer following an Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol: Results of a Large Randomized, Prospective, Single-Center Study. Ziegelmüller BK*, Jokisch JF*, Buchner A, Grimm T, Kretschmer A, Schulz GB, Stief C, Karl A. *Urol Int.* 2019 Dec 4:1-7. doi: 10.1159/000504236. Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen anderer wissenschaftlicher Arbeiten überein [21]. Ein signifikanter Einfluss auf das CSS bezogen auf das ERAS bzw. konservative perioperative Management, ließ sich in unserer Arbeit nicht nachweisen. Die 5-Jahres-Überlebensrate war 49% für die ERAS-Gruppe und 58% für das Vergleichskollektiv ($p=0,725$). Auch für das OS ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,550$) (Abbildung 5).

Platzhalter für Abbildung 5, einsehbar unter:

Long-Term Follow-Up and Oncological Outcome of Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer following an Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol: Results of a Large Randomized, Prospective, Single-Center Study. Ziegelmüller BK*, Jokisch JF*, Buchner A, Grimm T, Kretschmer A, Schulz GB, Stief C, Karl A. *Urol Int.* 2019 Dec 4:1-7. doi: 10.1159/000504236. Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

In Zusammenschau lässt sich feststellen, dass die Anwendung des perioperativen ERAS- bzw. Fast-Track-Regimes einen positiven Einfluss auf den unmittelbaren

klinischen Verlauf von RC-Patienten aufweist. Für intraoperativ konnten geringerer Blutverluste sowie geringere Transfusionsraten nachgewiesen werden [98]. Zudem konnte eine kürzere Klinikverweildauer und frühere Patientenentlassungen für ERAS-Kohorten gezeigt werden [98][99][100]. Gleiches gilt für den postoperativen Aufenthalt von RC-Patienten auf Intensivstationen [95]. Bezogen auf Lebensqualität (erfasst durch EROTC-Handbuch: EORTC QLQ-30) zeigten sich auch hier signifikante kurzfristige Vorteile für die Patienten unter dem perioperativen Fast-Track-Management [95]. Ein limitierender Faktor dieser Arbeit ist sicherlich die geringe Anzahl von Patienten, vor allem gemessen an der großen Kohorte der initialen Studie.

Für etwaige Effekte aus einer Langzeit-Perspektive fehlten bisher randomisierte und prospektive Daten bezogen auf RC-Patienten nach ERAS-Behandlung. Dies war der Grund für die Weiterführung unserer primären Studie [95].

Trotz der exzellenten Wirksamkeit von perioperativen Fast-Track-Programmen auf die Rekonvaleszenz und auf die Lebensqualität von BT-Patienten nach RC, konnte diese Arbeit keinen positiven Langzeit-Effekt nachweisen. Weder funktionelle (Kontinenz-Raten) noch onkologische Ergebnisse waren signifikant vom perioperativen Patienten-Management abhängig.

Auswertungen unserer Arbeitsgruppe suggerieren zudem, statt der perioperativen ERAS-Regime eher spezifische Faktoren, wie der präoperative ECOG-Performance-Status, die postoperative Kontinenz über Tage und die individuelle Erfahrung der Operateurs als unabhängige Faktoren für die Patienten-Lebensqualität bei NB-Patienten nach RC zu werten sind [84].

6. Zusammenfassung und Ausblicke

Diese Habilitationsarbeit hatte das Ziel, laborchemische, histopathologische bzw. zytomorphologische sowie klinische Parameter hinsichtlich ihres prognostischen Nutzen bei Harnblasenkarzinom-Patienten zu evaluieren.

Es konnte u.a. gezeigt werden, dass vereinzelte präoperative laborchemische Parameter als prognostische Biomarker anwendbar sind. So wurde die präoperative Thrombozytose bei Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase und konsekutiver RC als unabhängiger prognostische Faktor mit dem tumorspezifischen Überleben korreliert [5]. Da es sich hierbei um routinemäßig entnommen Laborparameter handelt, liegt ein potenzieller klinischer Nutzen auf der Hand und könnte somit aufwendigen und teure genetische Markersysteme ersetzen. Da es sich hierbei um leicht zu erhebende Parameter handelt, könnten diese sowohl als Diagnostikum als auch als Nachsorge-Tool genutzt werden.

Des Weiteren erfolgte die Evaluierung laborchemischer Parameter für verschieden Varianten des Harnblasenkarzinoms. Hier konnte u.a. gezeigt werden, dass histologische Variationen des Harnblasenkarzinoms zwar mit signifikant höheren Tumorstadien diagnostiziert wurden, aber sich das krankheitsspezifische Überleben gegenüber des reinen Urothelkarzinoms der Harnblase nicht signifikant verschlechterte. Zusätzlich präsentierten sich für das reine Urothelkarzinom der Harnblase alle untersuchten laborchemischen Parameter außerhalb der Norm als negative Prädiktoren für einen schlechten onkologischen Outcome (ausgenommen der isolierten Leukozytose). Für das seltenere Plattenepithelkarzinom der Harnblase konnte eine präoperative Anämie mit einem reduzierten CSS assoziiert werden [12]. Auch hier konnten die

Wertigkeiten der einzelnen laborchemischen Parameter als Biomarker gezeigt werden. Gleichzeitig suggerieren die dargestellten Alterationen für die varianten Histologien, dass Unterschiede der Karzinogenese und der Tumorbilogie für die o.g. Differenzen verantwortlich sind. Diese Tatsache könnte in der Verwendung von zielgerichteten Tumorthapien gegen die entsprechenden Entitäten genutzt werden.

Ein weiterer Fokus des Projekts lag auf der Untersuchung des Einflusses einer stattgehabten intravesikalen BCG-Instillationstherapie auf die klinische Effektivität und den klinischen Nutzen einer diagnostischen Urinzytologie. Mit der Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine BCG-Therapie einen passageren negativen Einfluss hinsichtlich der Effektivität der Urinzytologie aufweist. Zusätzlich konnte hinsichtlich des klinischen Nutzens gezeigt werden, dass SHGUC (verdächtig auf HGUC) als positive Urinzytologie gewertet werden sollte und daher entsprechend weitere Diagnostik bzw. Therapie indiziert sein sollte [66]. Gleichzeitig muss vor allem bei positiven urinzytologischen Befunden und fehlendem Tumornachweis bei Patienten nach BCG und NMIBC unbedingt ein engmaschiges Follow-Up erfolgen, um wahrscheinlich vorliegende Rezidive frühzeitig zu detektieren. Die Aussagekraft der Urinzytologie zu stärken und somit eventuell Störanfälligkeiten bzw. etwaige Schwächen aufzuzeigen, erscheint enorm wichtig, da die Urinzytologie immer noch die meisten urinbasierten Biomarkersysteme hinsichtlich ihrer Effektivität deutlich übertrifft [82][101].

Da die Abwesenheit von Residualtumoren nach RC auf Grund von einem therapierefraktären NMIBC oder einem MIBC, ohne vorherige neoadjuvante Chemotherapie, behandelnde Ärzte vor ein klinisches Dilemma stellt, wurde in diesem Projekt das onkologische Outcome dieser Patienten sowie potenzielle prognostische Faktoren für ein pT0-Status untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass ein pT0-Status Vorteile hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens aufweist. Dies stellte sich signifikant für Patienten mit MIBC und einem

Downstaging auf pT0 nach RC dar [76]. Klinische Parameter, die das Auftreten eines pT0-Status begünstigen, ließen sich nicht identifizieren. Gerade in Zeiten der COVID-19-Pandemie, die neoadjuvante Chemotherapie-Regime deutlich erschwerte, wird die Relevanz einer Optimierung der Effektivität einer chirurgischen Therapie immer deutlicher. Daher sollte ein pT0-Status nach RC als onkologisch vorteiliger Befund angesehen werden und das Erreichen solcher Befunde forciert werden. Weitere Studien sollten sich daher auf die Identifikation prognostische Faktoren für einen pT0-Status und auf eine Verbesserung der endourologischen Resektion bzw. Therapie von BT konzentrieren, um somit das onkologische Überleben der Chemotherapie-naiven Patienten so weiter zu verbessern.

Die Bedeutung der stationären Frührehabilitation nach blasentumorbedingter radikaler Zystektomie und Versorgung mit Ileum-Neoblase wurde in einem weiteren Forschungsprojekt untersucht [22]. Zu den für die Patienten belastendsten Faktoren, zählte die Harninkontinenz sowie eine hohe psychische Belastung. Beide Aspekte konnten durch die stationär durchgeführte Anschlussheilbehandlung deutlich gebessert werden. Zusätzlich wurden metabolische Azidosen und antibiotikapflichtig Harnwegsinfekt oftmals bei der Aufnahme detektiert, was eine engmaschiges laborbasiertes Nachsorge-Regime rechtfertigt. Weitere Studien könnten die verschiedenen Rehabilitationsmodelle hinsichtlich der Effektivität vergleichen.

In der Follow-UP-Studie zum perioperativen ERAS-Management bei BT-Patienten und RC, erfolgte die Analyse der Langzeit-Effekte bezogen auf das onkologische Outcome und die Lebensqualität 5-7 Jahre nach der initialen prospektiv und randomisierten Studie [95]. Perioperative Fast-Track-Regime zeigen in der kurzfristigen postoperativen Nachbeobachtung eine hohe Lebensqualitäts - und Rekonvaleszenzverbesserung. Dennoch unterstützt unsere Follow-Up-Studie keinen langfristigen Impact bezogen auf die Lebensqualität oder das krankheitsspezifische Überleben [21]. Da sich jedoch das initial große

Studien-Kollektiv über die Jahre deutlich reduzierte, müssten zur weiteren Evaluierung von den Langzeit-Einflüssen des ERAS bei RC-Patienten größere Kollektive überprüft werden.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al.: Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol* 2018;74:784–795.
- 2 Robert-Koch-Institut: Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, Entwicklungen der Prävalenzen in Deutschland zwischen 1990 und 2010 2012;www.krebsdaten.de.
- 3 Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7–30.
- 4 Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, Laskin B, Hauser R: The Health Economics of Bladder Cancer: A Comprehensive Review of the Published Literature. *Pharmacoeconomics* 2003;21:1315–1330.
- 5 Jokisch JF, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Weinhold P, Stief CG, et al.: Preoperative Thrombocytosis in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Cancer of the Bladder: An Independent Prognostic Parameter for an Impaired Oncological Outcome. *Urol Int* 2019; DOI: 10.1159/000500729
- 6 Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al.: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy after Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol* 2016;69:231–244.
- 7 Fernandez-gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-piñeiro L, Gonzalez M, et al.: Predicting Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Recurrence and Progression in Patients Treated With Bacillus Calmette-Guerin: The CUETO Scoring Model. *JURO* 2009;182:2195–2203.
- 8 Jokisch J-F, Ganswindt U, Hentrich M, Stief C, Karl A: Harnblasenkrebs: frühe Detektion essenziell für die erfolgreiche Therapie. *MMW - Fortschritte der Medizin* 2015;157:42–46.
- 9 Moschini M, D’Andrea D, Korn S, Irmak Y, Soria F, Compérat E, et al.: Characteristics and clinical significance of histological variants of bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2017;14:651–668.
- 10 Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE: The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70:106–119.
- 11 Amin MB: Histological variants of urothelial carcinoma: Diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 2009;22:S96–S118.
- 12 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* 2020;1–7.
- 13 J.A. Witjes (Chair), M.B., R. Cathomas, E. Compérat,, G.G. N.C. Cowan, V.

- Hernández, A. Lorch, G.N.T. M.J. Ribal (Vice-chair) and EVAG van der H: EAU Guideliens on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. EAU Guidel Off
- 14 No Witjes AJ, Lebre T, Compéreat EM et al.: Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.020>Title
- 15 Horn T, Krege S, Retz M: Fortgeschrittenes Urothelkarzinom. *Urologe* 2018;57:686–692.
- 16 Miller K, Gschwend JE, Merseburger A, Retz M, Stenzl A: Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelzellkarzinom. *Aktuelle Urol* 2018;49:142–156.
- 17 Schulz GB, Schlenker B, Stief CG: Aftercare of non-muscle invasive bladder cancer. *Urol* 2019;58:943–952.
- 18 Onkologie L: S3-Leitlinie Früherkennung , Nachsorge des Harnblasenkarzinoms 2016;1–371.
- 19 Jokisch J-F, Karl A, Stief C: Intravesical immunotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer. *Indian J Urol* 2015;31:304–311.
- 20 Kamat a M, Lamm DL: Immunotherapy for bladder cancer. *Curr Urol Rep* 2001;2:62–69.
- 21 Ziegelmueller BK, Jokisch JF, Buchner A, Grimm T, Kretschmer A, Schulz GB, et al.: Long-Term Follow-Up and Oncological Outcome of Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer following an Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol: Results of a Large Randomized, Prospective, Single-Center Study. *Urol Int* 2020;104:55–61.
- 22 Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Stief CG, Karl A, et al.: Benefits and Complications during the Stay at an Early Rehabilitation Facility after Radical Cystectomy and Orthotopic Ileum Neobladder Reconstruction. *Urol Int* 2019;103:350–356.
- 23 Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Grabbert M, Schneevoigt B-S, et al.: Prognostic value of the preoperative platelet/leukocyte ratio for the oncologic outcome in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017;13:e229–e233.
- 24 Brookman-May S, May M, Ficarra V, Kainz MC, Kappel-Kettner K, Kohlschreiber S, et al.: Does preoperative platelet count and thrombocytosis play a prognostic role in patients undergoing nephrectomy for renal cell carcinoma? Results of a comprehensive retrospective series. *World J Urol* 2013;31:1309–1316.
- 25 Sasaki K, Kawai K, Tsuno NH, Sunami E, Kitayama J: Impact of Preoperative Thrombocytosis on the Survival of Patients with Primary Colorectal Cancer. *World J Surg* 2012;36:192–200.
- 26 Preoperative anaemia and thrombocytosis predict adverse prognosis in non-metastatic renal cell carcinoma with tumour thrombus | Enhanced Reader [cited 2022 Aug 23]; Available from: [moz-extension://a7908a5d-e957-4c4c-8e55-d9db6c176215/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fbmcurol.biomedcentral.com%2Ftrack%2Fpdf%2F10.1186%2Fs12894-021-00796-6.pdf](https://a7908a5d-e957-4c4c-8e55-d9db6c176215/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fbmcurol.biomedcentral.com%2Ftrack%2Fpdf%2F10.1186%2Fs12894-021-00796-6.pdf)
- 27 Kim M, Chang H, Yang HC, Kim YJ, Lee C-T, Lee J-H, et al.: Preoperative thrombocytosis is a significant unfavorable prognostic factor for patients with resectable non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol* 2014;12:37.
- 28 Stravodimou A, Voutsadakis IA: Clinical Study Pretreatment Thrombocytosis as a Prognostic Factor in Metastatic Breast Cancer. *Int J Breast Cancer* 2013;2013. DOI: 10.1155/2013/289563

- 29 Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, et al.: Paraneoplastic Thrombocytosis in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:610–618.
- 30 Njølstad TS, Engerud H, Werner HMJ, Salvesen HB, Trovik J: Preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis identify aggressive endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 2013;131:410–415.
- 31 Todenhöfer T, Renninger M, Schwentner C, Stenzl A, Gakis G: A new prognostic model for cancer-specific survival after radical cystectomy including pretreatment thrombocytosis and standard pathological risk factors. *BJU Int* 2012;110. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11231.x
- 32 Moschini M, Suardi N, Pellucchi F, Rocchini L, La Croce G, Capitanio U, et al.: Impact of preoperative thrombocytosis on pathological outcomes and survival in patients treated with radical cystectomy for bladder carcinoma. *Anticancer Res* 2014;34:3225–3230.
- 33 Foerster B, Moschini M, Abufaraj M, Soria F, Gust KM, Rouprêt M, et al.: Predictive and Prognostic Value of Preoperative Thrombocytosis in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017; DOI: 10.1016/j.clgc.2017.06.003
- 34 Gay LJ, Felding-Habermann B: Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011;11:123–134.
- 35 Pinedo HM, Verheul HM, D’Amato RJ, Folkman J: Involvement of platelets in tumour angiogenesis? *Lancet (London, England)* 1998 [cited 2017 Jul 28];352:1775–7.
- 36 Kim M, Chang H, Yang HC, Kim YJ, Lee C-T, Lee J-H, et al.: Preoperative thrombocytosis is a significant unfavorable prognostic factor for patients with resectable non-small cell lung cancer. 2003. DOI: 10.1186/1477-7819-12-37
- 37 Jain S, Harris J, Ware J: Platelets: Linking hemostasis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2362–2367.
- 38 Rogers CG, Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Lotan Y, et al.: Clinical Outcomes Following Radical Cystectomy for Primary Nontransitional Cell Carcinoma of the Bladder Compared to Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *J Urol* 2006;175:2048–2053.
- 39 Moschini M, Dell’Oglio P, Luciano R, Gandaglia G, Soria F, Mattei A, et al.: Incidence and effect of variant histology on oncological outcomes in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2017;35:335–341.
- 40 Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al.: European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol* 2019;76:639–657.
- 41 Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Kretschmer A, Casuscelli J, et al.: Surgical High-risk Patients With ASA ≥ 3 Undergoing Radical Cystectomy: Morbidity, Mortality, and Predictors for Major Complications in a High-volume Tertiary Center. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:e1141–e1149.
- 42 Grimm T, Buchner A, Schneevoigt B, Kretschmer A, Apfelbeck M, Grabbert M, et al.: Impact of preoperative hemoglobin and CRP levels on cancer-specific survival in patients undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a single-center study. *World J Urol* 2016;34:703–708.
- 43 Xylinas E, Rink M, Robinson BD, Lotan Y, Babjuk M, Brisuda A, et al.: Impact of histological variants on oncological outcomes of patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Eur J Cancer* 2013;49:1889–1897.
- 44 Aziz A, Rink M, Gakis G, Kluth LA, Dechet C, Miller F, et al.: Preoperative C-reactive protein in the serum: A prognostic biomarker for upper urinary tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Urol Int* 2014;93:352–360.
- 45 Madeddu C, Gramignano G, Astarà G, Demontis R, Sanna E, Atzeni V, et al.:

- Pathogenesis and treatment options of cancer related anemia: Perspective for a targeted mechanism-based approach. *Front Physiol* 2018;9. DOI: 10.3389/fphys.2018.01294
- 46 Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar A V, Necchi A, et al.: Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;387:1909–1920.
- 47 Tripathi A, Grivas P: The utility of next generation sequencing in advanced urothelial carcinoma. *Eur Urol Focus* 2020;6:41–44.
- 48 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;19:76-82.e6.
- 49 Sylvester RJ, van der MEIJDEN APM, Lamm DL: Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964–1970.
- 50 (No Title) [cited 2022 Aug 25];Available from: <https://www.aeu.es/Cueto.html>
- 51 Balar A V., Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumigué M, et al.: Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22:919–930.
- 52 Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TRL, et al.: Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess (Rockv)* 2010;14:1–331.
- 53 Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, Kurtycz DFI, et al.: The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Acta Cytol* 2016;60:185–197.
- 54 Pettenati C, Ingersoll MA: Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2018;15:615–625.
- 55 Takashi M, Schenck U, Koshikawa T, Nakashima N, Ohshima S: Cytological changes induced by intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *Urol Int* 2000;64:74–81.
- 56 Betz SA, See WA, Cohen MB: Granulomatous inflammation in bladder wash specimens after intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Am J Clin Pathol* 1993;99:244–248.
- 57 Gupta M, Milbar N, Tema G, Pederzoli F, Chappidi M, Kates M, et al.: Impact of intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer on the accuracy of urine cytology. *World J Urol* 2019;37:2051–2058.
- 58 Nurminen P, Ettala O, Seppänen M, Taimen P, Boström PJ, Kaipia A: Urine cytology is a feasible tool for assessing erythematous bladder lesions after bacille Calmette-Guérin (BCG) treatment. *BJU Int* 2019;123:246–251.
- 59 Guy L, Savareux L, Molinié V, Botto H, Boiteux JP, Leuret T: Should Bladder Biopsies be Performed Routinely after Bacillus Calmette-Guérin Treatment for High-Risk Superficial Transitional Cell Cancer of the Bladder? *Eur Urol* 2006;50:516–520.
- 60 Moulavasilis N, Lazaris A, Katafigiotis I, Stravodimos K, Constantinides C, Mikou P: Risk of malignancy assessment for the <sc>Paris System</sc> for reporting urinary cytology. *Diagn Cytopathol* 2020;48:1194–1198.
- 61 The measurement of observer agreement for categorical data - PubMed [cited 2022 Aug 26];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/843571/>
- 62 Sahai R, Rajkumar B, Joshi P, Singh A, Kumar A, Durgapal P, et al.: Interobserver reproducibility of The Paris System of Reporting Urine Cytology on cytocentrifuged

- samples. *Diagn Cytopathol* 2020;48:979–985.
- 63 Karakiewicz PI, Benayoun S, Zippe C, Lüdecke G, Boman H, Sanchez-Carbayo M, et al.: Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2006;97:997–1001.
- 64 Raitanen MP, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al.: Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41:284–289.
- 65 Bakkar R, Mirocha J, Fan X, Frishberg DP, Peralta-Venturina M de, Zhai J, et al.: Impact of the Paris system for reporting urine cytopathology on predictive values of the equivocal diagnostic categories and interobserver agreement. *Cytojournal* 2019;16:21.
- 66 Hermans J, Jokisch F, Volz Y, Eismann L, Pfitzinger P, Ebner B, et al.: Impact of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy on the diagnostic efficacy of The Paris System for Reporting Urinary Cytology in patients with high-grade bladder cancer. *Cancer Cytopathol* 2022;130:294–302.
- 67 Mack D, Frick J: Diagnostic problems of urine cytology on initial follow-up after intravesical immunotherapy with Calmette-Guerin bacillus for superficial bladder cancer. *Urol Int* 1994;52:204–207.
- 68 Palou J, Brausi M, Catto JWF: Management of Patients with Normal Cystoscopy but Positive Cytology or Urine Markers. *Eur Urol Oncol* 2020;3:548–554.
- 69 Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, Munsell MF, Grossman HB, Siefker-Radtke A, et al.: pT0 Stage at Radical Cystectomy for Bladder Cancer is Associated with Improved Outcome Independent of Traditional Clinical Risk Factors. *Eur Urol* 2007;52:769–776.
- 70 Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF: Does a stage pT0 cystectomy specimen confer a survival advantage in patients with minimally invasive bladder cancer? *J Urol* 1994;152:393–396.
- 71 Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch G, Straub M, De Petriconi R, Gschwend JE, et al.: Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. *Cancer* 2005;104:2384–2391.
- 72 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. *Eur Urol* 2020;78:21–28.
- 73 Tilki D, Svatek RS, Novara G, Seitz M, Godoy G, Karakiewicz PI, et al.: Stage pT0 at radical cystectomy confers improved survival: An international study of 4,430 patients. *J Urol* 2010;184:888–894.
- 74 Mazaris E, Nafie S, Boustead G: Is TURBT able to cure high risk recurrent superficial or muscle invasive bladder cancer: Factors resulting in pT0 radical cystectomy specimens. *Int Braz J Urol* 2013;39:364–370.
- 75 Kukreja JB, Porten S, Golla V, Ho PL, Noguera-Gonzalez G, Navai N, et al.: Absence of Tumor on Repeat Transurethral Resection of Bladder Tumor Does Not Predict Final Pathologic T0 Stage in Bladder Cancer Treated with Radical Cystectomy. *Eur Urol Focus* 2018;4:720–724.
- 76 Rodler S, Buchner A, Ledderose S, Schlenker B, Eismann L, Schulz GB, et al.: Outcomes and Prognostic Factors of Patients with Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Cystectomy and pT0 in the Final Histology Without Neoadjuvant Chemotherapy 2022;281–290.
- 77 May M, Bastian PJ, Burger M, Bolenz C, Trojan L, Herrmann E, et al.: Multicenter evaluation of the prognostic value of pT0 stage after radical cystectomy due to urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2011;108:E278–E283.
- 78 Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH: The effect of age and gender on bladder cancer: A critical review of the literature. *BJU Int*

- 2010;105:300–308.
- 79 Gender disparities in bladder cancer survival: An assessment of socio-demographic factors. | *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* | American Association for Cancer Research [cited 2022 Aug 29]; Available from: https://aacrjournals.org/cebp/article/15/12_Supplement/B38/229816/Gender-disparities-in-bladder-cancer-survival-An
- 80 Cho KS, Seo JW, Park SY, Cho NH, Choi YD, Yang SC, et al.: The prognostic significance of pathologic stage T0 on organ-confined bladder transitional cell carcinoma following radical cystectomy. *Urol Int* 2008;81:394–398.
- 81 COVID-19 Recommendations by EAU Guidelines panels - Uroweb [cited 2022 Aug 29]; Available from: <https://uroweb.org/news/covid-19-recommendations-by-eau-guidelines-panels>
- 82 Onkologie L: S3-Leitlinie Früherkennung , Nachsorge des Harnblasenkarzinoms 2016;1–371.
- 83 Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, Grabbert M, Jokisch F, Schneevoigt BS, et al.: Prospective evaluation of health-related quality of life after radical cystectomy: focus on peri- and postoperative complications. *World J Urol* 2017;35:1223–1231.
- 84 Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, Stief CG, Karl A: Prognostic features for quality of life after radical cystectomy and orthotopic neobladder. *Int Braz J Urol* 2016;42:1109–1120.
- 85 Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, Dalbagni G, Daneshmand S, et al.: Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: Options, patient selection, and outcomes. *BJU Int* 2014;113:11–23.
- 86 Evers PD, Logan JE, Sills V, Chin AI: Karnofsky Performance Status predicts overall survival, cancer-specific survival, and progression-free survival following radical cystectomy for urothelial carcinoma. *World J Urol* 2014;32:385–391.
- 87 Sharma P, Henriksen CH, Zargar-Shoshtari K, Xin R, Poch MA, Pow-Sang JM, et al.: Preoperative Patient Reported Mental Health is Associated with High Grade Complications after Radical Cystectomy. *J Urol* 2016;195:47–52.
- 88 Grimm T, Grimm J, Buchner A, Schulz G, Jokisch F, Stief CG, et al.: Health-related quality of life after radical cystectomy and ileal orthotopic neobladder: effect of detailed continence outcomes. *World J Urol* 2019;37:2385–2392.
- 89 Liedberg F, Ahlgren G, Baseckas G, Gudjonsson S, Håkansson U, Lindquist S, et al.: Long-term functional outcomes after radical cystectomy with ileal bladder substitute: does the definition of continence matter? *Scand J Urol* 2017;51:44–49.
- 90 Kehlet H: Fast-track colorectal surgery. *Lancet* 2008;371:791–793.
- 91 Vukovic N, Dinic L: Enhanced recovery after surgery protocols in major urologic surgery. *Front Med* 2018;5:93.
- 92 Khoo CK, Vickery CJ, Forsyth N, Vinall NS, Eyre-Brook IA: A Prospective Randomized Controlled Trial of Multimodal Perioperative Management Protocol in Patients Undergoing Elective Colorectal Resection for Cancer. *Ann Surg* 2007;245:867–872.
- 93 Schulz GB, Volz Y, Jokisch F, Casuscelli J, Eismann L, Pfitzinger P, et al.: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) after radical cystectomy—current data. *Urol* 2021;60:162–168.
- 94 Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, et al.: Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr* 2013;32:879–887.
- 95 Karl A, Buchner A, Becker A, Staehler M, Seitz M, Khoder W, et al.: A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder

- cancer: Results of a prospective randomized study. *J Urol* 2014;191:335–340.
- 96 Sprangers MAG, Bonnetain F: Eortc Qlq-C30. *Encycl Qual Life Well-Being Res* 2014;30:1933–1935.
- 97 ICIQ-UI SF | ICIQ [cited 2022 Aug 30]; Available from: <https://icq.net/icq-ui-sf>
- 98 Pang KH, Groves R, Venugopal S, Noon AP, Catto JWF: Prospective Implementation of Enhanced Recovery After Surgery Protocols to Radical Cystectomy. *Eur Urol* 2018;73:363–371.
- 99 Frees SK, Aning J, Black P, Struss W, Bell R, Chavez-Munoz C, et al.: A prospective randomized pilot study evaluating an ERAS protocol versus a standard protocol for patients treated with radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *World J Urol* 2018;36:215–220.
- 100 Ortega-Lucea SM, Martínez-Ubieto J, Júdez-Legaristi D, Muñoz-Rodríguez L, Gil-Bona J, Pascual-Bellota AM: Implantación de un protocolo fast-track en cistectomía radical en un hospital terciario. *Actas Urol Esp* 2015;39:620–627.
- 101 Tritschler S, Strittmatter F, Karl a, Stief C: [Urine marker systems for diagnosis of urothelial cancer]. *Urologe A* 2013;52:965–9.

8. Verzeichnis der kommentierten Originalarbeiten

1. **Outcomes and Prognostic Factors of Patients with Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Cystectomy and pT0 in the Final Histology Without Neoadjuvant Chemotherapy.**
 Rodler S, Buchner A, Eismann L, Schulz GB, Marcon J, Ledderose S, Schlenker B, Stief CG, Karl A, **Jokisch JF**.
Res Rep Urol. 2022;14:281-290
<https://doi.org/10.2147/RRU.S374068>

2. **Impact of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy on the diagnostic efficacy of The Paris System for Reporting Urinary Cytology in patients with high-grade bladder cancer.**
 Hermans J*, **Jokisch F***, Volz Y, Eismann L, Pfitzinger P, Ebner B, Weinhold P, Schlenker B, Stief CG, Tritschler S, Schulz GB.
**Shared first: Both authors contributed equally (Co-First).*
Cancer Cytopathol. 2022 Apr;130(4):294-302.
 doi: 10.1002/ency.22539.
 Epub 2021 Dec 17.
 PMID: 34919338

3. **Prognostic value of pretreatment inflammatory markers in variant histologies of the bladder: is inflammation linked to survival after radical cystectomy?**
Rodler S, Buchner A, Ledderose ST, Eismann L, Volz Y, Pfitzinger P, Kretschmer A, Schulz GB, Karl A, Schlenker B, Stief CG, **Jokisch F**.
World J Urol. 2020 Oct 21.
doi: 10.1007/s00345-020-03482-8. .
PMID: 33084922

4. **Preoperative Thrombocytosis in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Cancer of the Bladder: An Independent Prognostic Parameter for an Impaired Oncological Outcome.**
Jokisch JF, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Weinhold P, Stief CG, Karl A, Schulz GB.
Urol Int. 2019 Jun 26:1-6.
doi: 10.1159/000500729.
PMID: 31242481

5. **Long-Term Follow-Up and Oncological Outcome of Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer following an Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol: Results of a Large Randomized, Prospective, Single-Center Study.**
Ziegelmueller BK*, **Jokisch JF***, Buchner A, Grimm T, Kretschmer A, Schulz GB, Stief C, Karl A. **Shared first: Both authors contributed equally (Co-First)*.
Urol Int. 2019 Dec 4:1-7.
doi: 10.1159/000504236.
PMID: 31801154

6. **Benefits and Complications during the Stay at an Early Rehabilitation Facility after Radical Cystectomy and Orthotopic Ileum Neobladder Reconstruction.**
Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Stief CG, Karl A, **Jokisch F**.
Urol Int. 2019 Sep 5:1-7.
doi: 10.1159/000502657.
PMID: 31487741