

Aus der
Urologischen Klinik und Poliklinik
des Klinikums der Universität München Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Christian G. Stief

**Innovative Einflussfaktoren auf das operative und onkologische Outcome beim
Harnblasenkarzinom sowie Auswirkungen urologischer Operationen auf die Lebensqualität**

Habilitationsschrift
Zur Erlangung der Venia Legendi im Fach

Experimentelle Urologie

vorgelegt von

Dr. med. Yannic Volz geboren

in Erlangen

München 2024

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Hintergrund	1
2 Fragestellung und Zielsetzung.....	4
3 Wissenschaftliche Arbeiten	4
3.1 Die Durchführbarkeit der radikalen Zystektomie bei einem sehr alten Patientenkollektiv – sicher und komplikationslos? [14].....	4
3.2 Das Vorhandensein zusätzlicher Tumorlokalisationen im Zystektomiepräparat bei pT4- Tumoren – ein Weg zur Risikostratifizierung lokal-fortgeschrittener Blasenkarzinome? [26].....	7
3.3 Routinemäßige Laborparameter als prognostische Biomarker beim Harnblasenkarzinom und sind diese vom Alter des Patienten abhängig [33]?.....	12
3.4 Die Veränderung der Lebensqualität nach radikaler Zystektomie bei Urothelkarzinom [48] und bei benignen Erkrankungen [49]	18
3.4.1 Langfristige Veränderung der Lebensqualität nach radikaler Zystektomie bei Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase [48]	18
3.4.2 Veränderung der Lebensqualität nach Zystektomie bei benignen Erkrankungen [49]	25
3.5 Einflussfaktoren auf die Qualität einer TUR-B und Auswirkungen auf die Prognose 34 3.5.1 Vorhandensein von Detrusormuskulatur als Qualitätsindikator bei einer TUR-B sowie der Einfluss von Detrusormuskulatur auf das Auftreten von Rezidiven [74]	29
3.5.2 Risikofaktoren für das Upstaging nach transurethraler Resektion der Harnblase (TURB) [87]	34
4 Zusammenfassung und Ausblick.....	36
5 Literaturverzeichnis.....	41
6 Übersicht der kommentierten Originalarbeiten	47
7 Vollständiges Schriftenverzeichnis	47
8 Curriculum vitae.....	50
9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	50
9.1 Abbildungsverzeichnis.....	50
9.2 Tabellenverzeichnis	51

10	Abkürzungen.....	52
11	Danksagung.....	53
12	Versicherung an Eides Statt.....	55

1 Einleitung und Hintergrund

Mit etwa 593.393 neu diagnostizierten Fällen jährlich weltweit ist das Harnblasenkarzinom die elfthäufigste Krebserkrankung [1]. Bei Erstdiagnose beträgt das mediane Alter der Patienten ca. 73 Jahre. Somit zählt das Harnblasenkarzinom zu den Krebserkrankungen mit dem höchsten Erkrankungsalter [2]. Etablierte Risikofaktoren, die zu einem Harnblasenkarzinom führen können, sind vor allem Tabakkonsum, Exposition mit Amininen, fortgeschrittenes Alter und männliches Geschlecht. In den meisten Fällen liegt histologisch betrachtet ein Urothelkarzinom vor. Weitere histologische Varianten sind Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, neuroendokrine Tumore oder sonstige variante Histologien und machen eine Minderheit aus. Die schmerzlose Makrohämaturie ist das Leitsymptom eines Harnblasenkarzinoms. Allerdings können auch rezidivierende Harnwegsinfektionen oder dysurische Beschwerden ein Hinweis auf das Harnblasenkarzinom darstellen. Der Goldstandard für die Diagnostik des Harnblasenkarzinoms ist die Zystoskopie. Bestätigt sich der Tumorverdacht wird bei dem Patienten eine transurethrale Resektion der Harnblase (TURB) der Harnblase durchgeführt. Die Qualität einer TURB wird maßgeblich durch das Vorhandensein von Detrusormuskulatur [3], die Erfahrung des Operateurs [4, 5] sowie die Vollständigkeit der Tumorresektion beeinflusst [6]. Im Fall eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms erfolgt die Therapie neben der Resektion des Tumors gegebenenfalls mit einer darauffolgenden intravesikalen Instillationstherapie [7, 8]. Liegt eine Muskelinvasion vor, ist der Goldstandard die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie mit Harnableitung sowie in manchen Fällen einer vorgeschalteten neoadjuvanten Chemotherapie [9]. Dieser Eingriff ist höchst komplex und ist nach wie vor mit hohen Komplikationsraten mit bis zu 60% der Fälle verbunden [10]. Die Harnableitung kann unter anderem mit einer orthotopen Ileum-Neoblase oder auch einem Ileum-Conduit / Urostoma erfolgen. Hierbei wird bei einer Neoblase ein Blasenersatz aus circa 60cm Ileum geformt und sowohl mit beiden Harnleitern als auch der Harnröhre verbunden. Diese Form der Harnableitung wird orthotop genannt, da die Ersatzblase sich im Bereich der alten Blase befindet. Man bezeichnet diese auch als kontinente Harnableitung. Beim Ileum-Conduit wird aus circa 12cm Ileum ein sogenanntes Urostoma gebildet, in welches beide Harnleiter enden und den Urin über die Haut, ähnlich wie bei einem Anus praeter, in einen Stoma-Beutel ausleiten (siehe Abbildung 1).

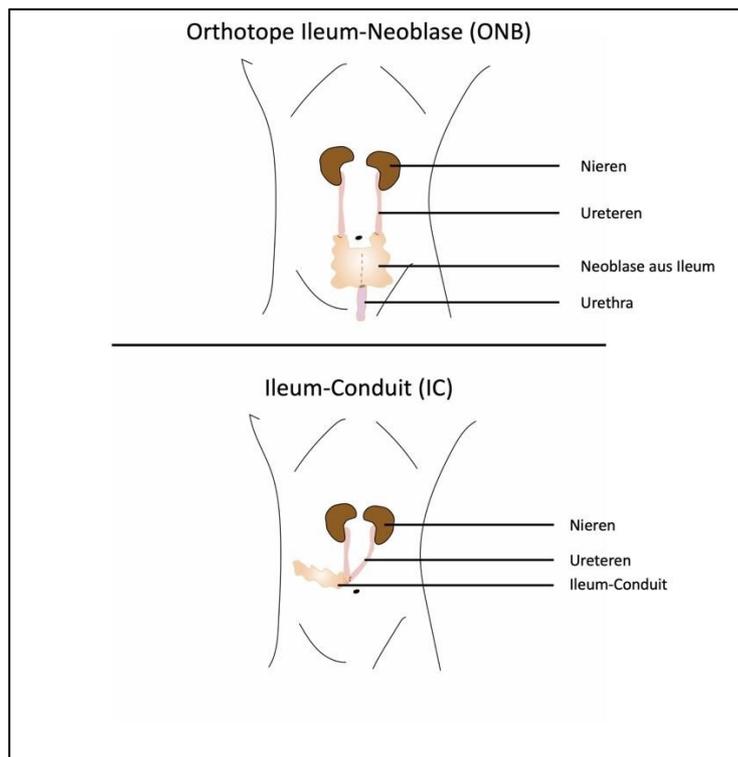


Abbildung 1 - Schematische Darstellung eines Ileum-Conduits (IC) und einer orthotopen Ileum-Neoblase (ONB)

Hat der Tumor bereits Metastasen gebildet, kann eine platin-basierte Chemotherapie und/oder eine Immuntherapie mittels Immuncheckpoint-Inhibitoren erfolgen [9]. Die Therapie des Harnblasenkarzinoms beruht hauptsächlich auf der Einteilung der histopathologischen TNMG-Tumorklassifikation. Es wird vor allem in nicht-muskelinvasive Blasen tumor (NMIBC) und muskelinvasive Blasen tumor (MIBC) unterschieden. Zu den nichtmuskelinvasiven Tumoren zählen pTa-Blasenkarzinome. Das sind papilläre Tumore, welche auf die Mucosa der Blase begrenzt sind. Ebenso zu NMIBC gehören pT1-Tumore, welche bereits in das subepitheliale Bindegewebe eingewachsen sind. Von NMIBC spricht man ab einem pathologischen Tumorstadium pT2. Hier ist der Tumor bereits in die Muscularis propria eingewachsen. Weiter lokal fortgeschritten ist ein pT3 Tumor, der bereits das perivesikale Fettgewebe erreicht hat (siehe Abbildung 1). Sobald der Tumor in Prostata, Samenblasen, Uterus oder Vagina eingewachsen ist, spricht man von einem pT4 Tumor [11]. Das Carcinom *in situ* oder pTis ist eine hochaggressive Form, welche allerdings nur flach und nicht papillär wächst. Es ist unbehandelt mit einem sehr hohen Progressionsrisiko verbunden [12].

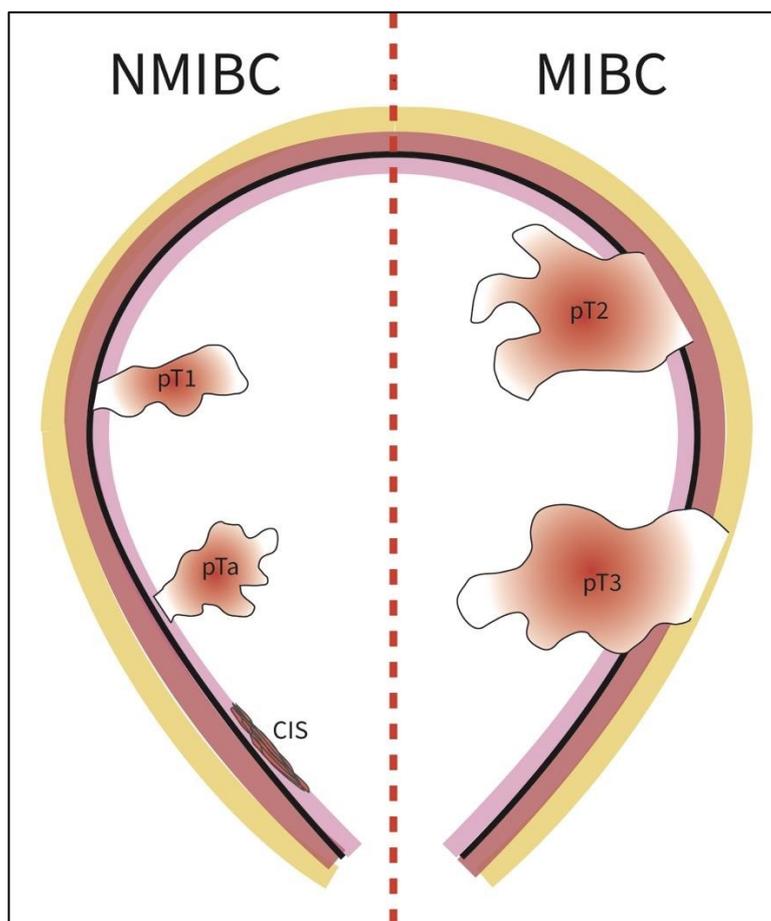


Abbildung 2 - Schematische Darstellung der pathologischen Tumorstadien

Aufgrund des sehr heterogenen Krankheitsbildes bedarf es hier allerdings zusätzlichen prädiktiven Markern, um eine bessere Allokation der jeweiligen Therapien zu ermöglichen und besondere Patientengruppen herausfiltern zu können. Auch die Tumornachsorge basiert bisher lediglich auf oben genannter Einteilung und wird dem auch hier sehr individuellen Rezidiv- und Progress-Risiko nicht gerecht. Hiermit wird deutlich, dass neue innovative Parameter und Marker benötigt werden, um die aktuellen Therapiemöglichkeiten und den Nachsorgestandard zu verbessern. Neben ausgeprägter operativer Komplexität und Morbidität, können urologische Operationen drastische Auswirkungen auf funktionelle, soziale, sexuelle und psychologische Aspekte der Lebensqualität haben [13]. Daher bedarf es hier einem erweiterten grundlegendem Verständnis, welche Patienten ein hohes Risiko für reduzierte Lebensqualität haben und durch welche Faktoren diese Einschränkung begünstigt bzw. beeinflusst werden. Um ein individuell maßgeschneidertes Vorgehen bezogen auf Diagnostik und Therapie zu ermöglichen, ist ein holistisches Verständnis von Einflussfaktoren auf diese unabdingbar.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die Therapie des Harnblasenkarzinoms basiert größtenteils nur auf der histopathologischen Einteilung (TNM) durch den Pathologen. Allerdings gibt es mittlerweile eine Reihe an weiteren Faktoren, welche für die Prognose und damit auch für die Behandlungsstrategie wichtig sein können. Daher soll das folgende Habilitationsprojekt innovative prädiktive und prognostische Parameter erforschen sowie deren Nutzen für unterschiedliche Patientenkollektive evaluieren. Zudem soll ein Augenmerk der Arbeit auf der Durchführbarkeit urologischer Operationen in bestimmten Patientenkollektiven liegen und den Einfluss auf die verschiedenen Aspekte der Lebensqualität untersuchen. So sollen klinische und hämatologische Parameter sowie etablierte Fragebögen zu Veränderung der Lebensqualität verwendet werden. Die Daten werden aus einer bereits etablierten, ca. 1500 Patienten umfassenden, Datenbank erhoben und es sollen zudem weitere Datenbanken, gegebenenfalls auch prospektiv, generiert und analysiert werden. Es ergeben sich also folgende Fragestellungen:

- Kann eine radikale Zystektomie bei Urothelkarzinom auch bei Patienten mit fortgeschrittenem sicher angeboten werden?
- Gibt es zusätzliche histopathologische Einflussfaktoren, welche die Prognose des lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms beeinflussen?
- Können routinemäßige Laborparameter als prognostische Biomarker beim Harnblasenkarzinom eingesetzt werden und spielt das Patientenalter hier eine Rolle?
- Wie verändert sich die Lebensqualität durch eine radikale Zystektomie bei Patienten mit und ohne Urothelkarzinom der Harnblase?
- Welche Faktoren beeinflussen die Qualität und onkologische Outcome einer TUR-BT?

3 Wissenschaftliche Arbeiten

- 3.1 Die Durchführbarkeit der radikalen Zystektomie bei einem sehr alten Patientenkollektiv – sicher und komplikationslos? [14]

Mit einem medianen Erkrankungsalter von etwa 73 Jahren, ist das Urothelkarzinom der Harnblase einer der am spätesten auftretenden Tumorentitäten [2]. Der Goldstandard zur Behandlung eines muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase ist die radikale Zystektomie – ein überaus komplexer Eingriff, der mit hohen Komplikationsraten verbunden sein kann [9, 10, 15]. Die Entwicklung von Komplikationen hängt maßgeblich vom allgemeinen Gesundheitsstatus des Patienten ab, der mit zunehmendem Alter oft schlechter wird [16-18]. Ältere Patienten präsentieren oft ein fortgeschrittenes Tumorstadium sowie multiple Komorbiditäten, aber auch eine eingeschränkte physiologische Reserve und stellen dadurch ein therapeutisches Dilemma dar [17, 19, 20]. Vor dem Hintergrund einer immer älter werdenden Bevölkerung bei gleichzeitig ansteigender Lebenserwartung, wird es häufiger zu Erstdiagnosen von Urothelkarzinomen in der Harnblase bei alten Patienten kommen [21, 22]. Bisherige Literatur konnte hier bisher nur kontroverse Daten darlegen [22, 23]. Daher war es Ziel unserer Studie die Durchführbarkeit der radikalen Zystektomie bei sehr alten (Patienten über 85 Jahre) zu untersuchen und besonderen Augenmerk auf postoperative Komplikationen sowie onkologisches Outcome zu legen. Hierzu wurden alle Patienten (n=1278), die zwischen Februar 2004 und Dezember 2019 eine radikale Zystektomie zur Behandlung eines Urothelkarzinoms der Harnblase bekommen haben, in zwei Gruppen eingeteilt und retrospektiv untersucht. Gruppe 1 bestand aus Patienten in einer Altersgruppe von 75-84 Jahren (n=366) und Gruppe 2 aus Patientin der Altersgruppe 85 Jahre und älter (n=42). Die Patientenkollektive wurden auf das Vorkommen von perioperativen Komplikationen (Komplikationen, die bis zu 30 Tage nach radikaler Zystektomie auftreten) untersucht und verglichen. Zudem wurde die perioperative Mortalität (30- und 90-Tage postoperativ) sowie das krebsspezifische sowie das allgemeine Überleben in diesen Patientenkollektiven untersucht. Beide Patientenkollektive zeigten keine Unterschiede bezüglich ASAKlassifikation (p=0.391) sowie histopathologischer Resultate wie beispielsweise Lymphknotenstatus (p=0.725) oder Lokalbefund der Harnblase ($\leq pT2$ vs. $\geq pT3$; p=0.497). Bezüglich der perioperativen Mortalität konnten wir in beiden Altersgruppen ebenfalls keinen Unterschied bezüglich 30-Tages-Mortalität (Gruppe 1: 3,3% und Gruppe 2: 4,8%; p=0,617) und 90-Tages-Mortalität (Gruppe 1: 8,7% und Gruppe 2: 14,3%; p=0,242) feststellen.

Im Hinblick auf die sichere Durchführbarkeit der radikalen Zystektomie beim älteren Patienten wurden die postoperativen Komplikationen in beiden Kollektiven verglichen. Wie auch in Tabelle 1 dargestellt, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei beiden Patientenkollektiven bezüglich des Auftretens von Komplikationen ($p=0,947$) sowie des Schweregrades nach Clavien-Dindo [24, 25] der aufgetretenen Komplikationen ($p=0,073$). Schwere Komplikationen (Clavien-Dindo \geq III) traten in 25,1% (92/366), respektive 35,1% (15/42) der Fälle auf.

Tabelle 1 - Postoperative Komplikationen und Komplikationsschwere nach Clavien-Dindo [24, 25]

Platzhalter für Tabelle 1. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Radical cystectomy for locally advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder: Health-related quality of life, oncological outcomes and predictors for survival. Urol Oncol, 2021. 39(5): p. 299.e15-299.e21. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Abschließend untersuchte die aktuelle Studie, ob es Unterschiede im Gesamtüberleben (OS) oder krebsspezifischen Überleben zwischen beiden Altersgruppen gab. Das mediane Gesamtüberleben in Gruppe 1 lag bei 49 Monaten (95% CI: 36,5-61,5), wobei das mediane Gesamtüberleben in Gruppe 2 bei nur 16 Monaten (95% CI: 0,0-34,3) lag und damit ein signifikanter Überlebensvorteil ($p=0,03$) bezüglich des Gesamtüberlebens bei Patienten zwischen 75 und 84 Jahren lag. Auch beim krebsspezifischen Überleben (CSS) zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil in der jüngeren Patientenkohorte ($p=0,037$). Das mediane Überleben lag hier bei 68 Monaten, bei älteren Patienten bei 25 Monaten (siehe Abbildung 3).

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass eine radikale Zystektomie auch sehr alten Patienten mit 85 Jahren und älter angeboten werden kann mit einer akzeptablen Komplikationsrate. Es gilt allerdings Patienten sorgfältig zu selektionieren und den Patienten über das Risiko von Komplikationen ausführlich aufzuklären.

Platzhalter für Abbildung 3. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Radical cystectomy for locally advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder: Health-related quality of life, oncological outcomes and predictors for survival. Urol Oncol, 2021. 39(5): p. 299.e15-299.e21. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Abbildung 3 - Gesamtüberleben (OS, A) und krebsspezifisches Überleben (CSS, B) in Gruppe 1 und Gruppe 2

3.2 Das Vorhandensein zusätzlicher Tumorlokalisationen im Zystektomiepräparat bei pT4-Tumoren – ein Weg zur Risikostratifizierung lokal-fortgeschrittener Blasenkarzinome? [26]

Das Überleben beim Harnblasenkarzinom hängt maßgeblich vom histopathologischen Tumorstadium ab [10, 27]. Sowohl das krebsspezifische Überleben als auch das Gesamtüberleben sind bei lokal-fortgeschrittenen Tumoren >pT3a besonders schlecht [28, 29]. Bis zu 18,7% der Patienten zeigen ein Tumor, welcher bereits in ein anderes Organ infiltriert (>pT4+) und das Überleben in dieser Gruppe liegt nach 5 Jahren bei ca. 57,5% [30]. Ein

Sonderfall ist die Infiltration der Prostata, welche in einem histopathologischen Stadium pT4a resultiert [31]. Ob es hier zusätzliche Einflussfaktoren gibt, ist in der Literatur bisher nur unzureichend geklärt. Ziel des vorliegenden Teilprojektes war es, eine bessere histopathologische Einteilung zu definieren und deren Einfluss auf das Überleben sowie die Lebensqualität der Patienten mit einem pT4a-Harnblasenkarzinom zu untersuchen. Um eine neuartige histologische Risikostratifizierung zu ermöglichen, wurden die histologischen Befunde von 118 Patienten mit einem pT4a Tumor nochmals retrospektiv analysiert. Hierbei wurde eine Einteilung getroffen, ob eine zusätzliche Tumorerläsion in dem Präparat vorkam sowie deren jeweilige Infiltrationstiefe (\leq pT2 vs. \geq pT3). Dabei gab es keinen Mindestabstand zur pT4a Läsion, allerdings mussten explizit multiple Tumorerläsionen im histopathologischen Bericht erwähnt werden. Somit entstand folgende Gruppeneinteilung (siehe Tabelle 2 und Abbildung 4)

Tabelle 2 - Histopathologische Gruppeneinteilung zur Risikostratifizierung

Platzhalter für Tabelle 2. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Radical cystectomy for locally advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder: Health-related quality of life, oncological outcomes and predictors for survival. Urol Oncol, 2021. 39(5): p. 299.e15-299.e21. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Platzhalter für Abbildung 4. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Radical cystectomy for locally advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder: Health-related quality of life, oncological outcomes and predictors for survival. Urol Oncol, 2021. 39(5): p. 299.e15-299.e21. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Abbildung 4 - Gruppeneinteilung in Abhängigkeit zum Auftreten einer weiteren Läsion im Zystektomiepräparat. (A) – Singuläre pT4a Läsion, (B) – pT4a Läsion + mind. eine auf die Blase begrenzte Läsion (\leq pT2c), (C) - pT4a Läsion + mind. eine lokal fortgeschrittene Läsion (\geq pT3a)

Anhand dieser Risikoeinteilung wurde dann der Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie krebsspezifische Überleben als primären Endpunkt analysiert. Zusätzlich wurde auch der Einfluss positiver Resektionsränder, positiver Lymphknoten, Geschlecht, postoperativer Chemotherapie sowie postoperativer Radiotherapie mittels univariabler und daraufhin multivariabler Cox-Regressionsanalyse untersucht. Als sekundären Endpunkt wurden die Patienten ebenfalls hinsichtlich ihrer Lebensqualität und dem Auftreten von Komplikationen untersucht.

Insgesamt wurden in die finale Analyse 118 Patienten retrospektiv eingeschlossen, welche ein pT4a Stadium im histologischen Präparat aufwiesen. 23/118 Patienten (19,5%) wurden nach erneuter Begutachtung des histopathologischen Befundes in Gruppe A eingeteilt. In Gruppe B waren 15/118 (12,7%) Patienten und in Gruppe C waren 80/118 (67,8%) Patienten. Das mediane Follow-Up lag bei 12 Monaten und die Gesamtüberlebensrate lag bei 56,1% nach 12, sowie bei 21,1% nach 24 Monaten (Abbildung 5).

Platzhalter für Abbildung 5. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Radical cystectomy for locally advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder: Health-related quality of life, oncological outcomes and predictors for survival. Urol Oncol, 2021. 39(5): p. 299.e15-299.e21. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Abbildung 5 - Gesamtüberleben (OS, A) sowie krebsspezifisches Überleben (CSS, B) für Patienten mit einem pT4a-Urothelkarzinom

In der univariaten Analyse zeigten sich kein signifikanter Einfluss von Geschlecht (CSS: $p=0,099$; OS: 0,425) und positiven Lymphknoten (CSS: 0,782; OS: 0,449) auf das Gesamt- sowie krebsspezifische Überleben der Patienten mit einem pT4a-Tumor. Im Gegensatz hierzu hatten positive Resektionsränder einen deutlichen Einfluss auf das krebsspezifische Überleben (HR 2,50; 95%CI 1,42-4,42; $p=0,002$) sowie das Gesamtüberleben (HR 2,00, 95%CI 1,25-3,20; $p=0,004$) und führte zu einer deutlichen Reduktion es jeweiligen Überlebens.

Interessanterweise zeigten postoperative Radio- oder Chemotherapien keinen signifikanten Einfluss auf Gesamt- oder krebspezifisches Überleben in dieser Patientenkohorte. Mit der oben durchgeführten histologischen Subklassifikation (Abbildung 4 und Tabelle 2) zeigte Gruppe C ein signifikant reduziertes krebspezifisches Überleben (HR 2,44; 95%CI 1,12-5,32, $p=0,015$) sowie damit einhergehend ein signifikant reduziertes Gesamtüberleben (HR 2,65; 95%CI 1,32-5,18; $p=0,004$, siehe Abbildung 6)

Platzhalter für Abbildung 6. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Radical cystectomy for locally advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder: Health-related quality of life, oncological outcomes and predictors for survival. Urol Oncol, 2021. 39(5): p. 299.e15-299.e21. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Abbildung 6 - Krebspezifisches Überleben (CSS, A) sowie Gesamtüberleben (OS, B) anhand der histopathologischen Risikostratifizierung

Abschließend wurde die vorliegende histopathologische Risikostratifizierung in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse zusammen mit Geschlecht (weiblich), positivem Resektionsstatus, positivem Lymphknotenstatus sowie postoperativer Chemotherapie analysiert. Hier zeigte sich vor allem das Vorhandensein einer zweiten lokal fortgeschrittenen Läsion im Präparat (entspricht Gruppe C) als ein unabhängiger Prädiktor für ein reduziertes Gesamtüberleben (HR 3,37; 95%CI 1,29-8,78; $p=0,013$; siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 - Multivariate Cox Regression für das Gesamtüberleben

Platzhalter für Tabelle 3. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Radical cystectomy for locally advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder: Health-related quality of life, oncological outcomes and predictors for survival. *Urol Oncol*, 2021. 39(5): p. 299.e15-299.e21. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Zusammenfassend konnten wir erstmalig eine neuartige histopathologische Risikostratifizierung in einem Patientenkollektiv mit lokal fortgeschrittenen Tumoren (pT4a) darlegen und zeigen, dass eine weitere lokal fortgeschrittene Tumorerläsion im Zystektomiepräparat das Überleben signifikant beeinflussen kann. Eine frühere Studie zu einem ähnlichen Thema konnte darlegen, dass Patienten mit pT4a Tumoren, bei denen die Samenblasen zusätzlich zur Prostata infiltriert waren, ein schlechteres Überleben hatten als Patienten, bei denen nur eine Infiltration der Prostata vorlag [31]. Die Infiltrationslokalisation spielt also folglich ebenfalls eine Rolle für das Überleben in dieser speziellen Kohorte. Ebenfalls konnte eine Arbeit von Vallo *et al.* zeigen, dass der Infiltrationsweg ebenfalls das Überleben beeinflussen kann. Patienten mit einer direkten Infiltration der Prostata über die Urethra zeigten hier ein besseres Outcome als eine Infiltration der kompletten Blasenwand bis in die Prostata (5-Jahres-Krebspezifisches Überleben 66,0% vs. 50,1%; $p=0,001$) [32]. Eine weitere

histologische Subklassifikation und damit Risikostratifizierung kann in dieser speziellen Patientenkohorte also von Hilfe sein, die Patienten besser zu behandeln. Folglich lässt sich daraus ableiten, dass Patienten mit dieser oder ähnlicher Konstellation einem engeren Nachsorgeschema und wenn möglich adjuvanter Therapie zugeführt werden sollen.

3.3 Routinemäßige Laborparameter als prognostische Biomarker beim Harnblasenkarzinom und sind diese vom Alter des Patienten abhängig [33]?

Laborchemische Marker und Parameter wie bei beispielsweise das C-reaktive Protein (CRP), Leukozyten, Thrombozyten oder der Hämoglobinwert können sich bei verschiedenen Tumorerkrankungen verändern. Eine Thrombozytose oder eine Leukozytose wurde bereits bei anderen Tumorentitäten teilweise mit einem fortgeschrittenerem Tumorstadium und einer schlechteren Prognose assoziiert. Bei Nierenzellkarzinomen, Lungenkarzinomen und Mammakarzinom konnte bereits gezeigt werden, dass eine Thrombozytose zu einem signifikant verschlechterten krebsspezifischen Überleben der Patienten führte [34-36]. Auch beim Blasenkarzinom konnten einige routinemäßige Laborparameter wie das C-reaktive Protein, Thrombozyten und Leukozyten bereits mit einem veränderten Einfluss auf das onkologische Outcome assoziiert werden [37-41]. Daher eignen sich diese Werte als prognostische Biomarker und ermöglichen hier möglicherweise in Zukunft eine bessere Stratifizierung der Patienten. Ein Problem stellt hier möglicherweise eine immer älter werdende Bevölkerung dar. Diese Population leidet zum einen vermehrt unter schweren Komorbiditäten, zum anderen verändern sich bestimmte Prozesse im alternden Körper. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit stehen hier vor allem die veränderten Prozesse der inflammatorischen Systeme in unserem Körper mit zunehmendem Alter, umgangssprachlich auch „Inflamm-Aging“ genannt [42]. Die Bestandteile der sogenannten Akuten Phase Reaktion wie beispielsweise Zytokine, Leukozyten, Thrombozyten oder das Creaktive Protein können sich allein durch das Alter verändern [43-47]. Ziel unserer Studie war es also zu untersuchen, ob sich der prognostische Nutzen der oben genannten Biomarker bei Patienten mit einer Zystektomie in Abhängigkeit vom Alter verändert oder beeinflusst wird. Hierfür haben wir 1014 Patienten, welche eine radikale Zystektomie erhalten haben, in die finale Auswertung eingeschlossen. Die Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines

Urothelkarzinoms sowie das Vorliegen aller präoperativer Biomarker. Um eine mögliche Verzerrung zu verhindern, wurden Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie oder einer Metastasierung (cM1) ausgeschlossen. Die Laborparameter C-reaktives Protein (CRP), Thrombozyten, Leukozyten und Hämoglobin wurden als prognostische Biomarker untersucht und wurden routinemäßig am Tag vor der Operation abgenommen. Folgende Grenzwerte wurden verwendet: für das CRP lag dieser bei 0,5mg/dl, für Hämoglobin bei unter 12,5mg/dl, für Thrombozyten bei 400 G/l und für Leukozyten bei 9,8 G/l. Diese Grenzwerte basierten auf den Standardgrenzwerten des hausinternen Zentrallabors. Um den Einfluss des Alters genauer zu untersuchen wurden die Patienten zudem in folgende Altersgruppen eingeteilt: Gruppe 1 (< 60 Jahren), Gruppe 2 (60 bis 69 Jahre), Gruppe 3 (70 bis 79 Jahre) und Gruppe 4 (≥ 80 Jahre).

Das mediane Alter lag bei 71 Jahren (IQR 63-77 Jahre) mit insgesamt 16,4% (166/1014) der Patienten mit einem Alter von über 80 Jahren. Das mediane Follow-Up lag bei 27 Monaten. Interessanterweise konnten wir signifikante Unterschiede bezüglich des histopathologischen Stadiums ($p=0,039$) sowie der tumorbefallenen Lymphknoten ($p<0,001$) zwischen den Altersgruppen feststellen. Bei 53% (90/169) der Patienten unter 60 Jahre zeigte sich ein auf die Blase begrenztes Tumorstadium ($\leq pT2$), wohingegen nur 42% (68/166) der Patienten ≥ 80 Jahren ein lokal-begrenztes Tumorstadium hatten. Ebenso zeigten nur 48% (80/166) der Patienten mit ≥ 80 Jahren tumornegative Lymphknoten im Vergleich zu 70% (118/169) der Patienten unter 60 Jahren (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 - Patientencharakteristika der verschiedenen Altersgruppen

Platzhalter für Tabelle 4. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Prognostic Value of Pretreatment Inflammatory Markers in Patients Receiving Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer: Does Age Matter? Urol Int, 2022: p. 1-8.. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Die Unterschiede zwischen den Altersgruppen zeigen sich auch in den Überlebensraten des Gesamtüberlebens (OS) und krebsspezifischen Überlebens (CSS). Diese sind ebenfalls in *Abbildung 4* dargestellt. Die Überlebensraten der Altersgruppen unterscheiden sich signifikant (beide $p < 0.001$).

Platzhalter für *Abbildung 7*. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Prognostic Value of Pretreatment Inflammatory Markers in Patients Receiving Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer: Does Age Matter? *Urol Int*, 2022: p. 1-8.. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Abbildung 7 - Gesamtüberleben (OS) und krebsspezifisches Überleben (CSS) aufgeteilt in die unterschiedlichen Altersgruppen

Weiter untersuchten wir zunächst, ob es Unterschiede zwischen den inflammatorischen Biomarkern zwischen den jeweiligen Altersgruppen gab. Wie auch in *Abbildung 8* dargestellt konnten wir folgende Ergebnisse zeigen. Die Leukozytenwerte waren in den Altersgruppen signifikant unterschiedlich. Für die Gruppe unter 60 Jahren lag der Median bei 8,1 G/l, in der Altersgruppe von 60-69 Jahren bei 8,0 G/l, in der Gruppe von 70-79 Jahren bei 7,3 G/l und bei den Probanden über 80 Jahren bei ebenfalls 7,3 G/l. Die Thrombozytenwerte zeigten ähnliche Unterschiede. Der Median für die Gruppe unter 60 Jahren betrug 270 G/l, in der Altersgruppe von 60-69 Jahren 261 G/l, in der Gruppe von 70-79 Jahren 245 G/l und bei den Probanden über 80 Jahren 222 G/l. Im Einklang mit den vorherigen Ergebnissen zeigten die sich die Hämoglobinwerte. Der Median für die Gruppe unter 60 Jahren betrug 14,3 mg/dl, in der Altersgruppe von 60-69 Jahren 13,6 mg/dl, in der Gruppe von 70-79 Jahren 13,3 mg/dl und bei den Probanden über 80 Jahren 12,7 mg/dl.

Platzhalter für Abbildung 8. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Prognostic Value of Pretreatment Inflammatory Markers in Patients Receiving Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer: Does Age Matter? Urol Int, 2022: p. 1-8.. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Abbildung 8 - Unterschiede der inflammatorischen Biomarker im Bezug auf die jeweiligen Altersgruppen (A – C-reaktives Protein, B – Hämoglobin, C – Leukozyten, D – Thrombozyten)

Im Folgenden haben wir untersucht, wie sich die jeweiligen inflammatorischen Biomarker auf das Gesamtüberleben (OS) und das krebspezifische Überleben (CSS) in den jeweiligen Altersgruppen auswirkten. Niedrige Hämoglobinwerte waren in den Altersgruppen II (HR_{CSS} 2,83; 95%CI 1,32-3,17; p=0,001; HR_{OS} 2,28; 95%CI 1,56-3,34; p<0,001), III (HR_{CSS} 2,83; 95%CI 2,01-4,00; p<0,001; HR_{OS} 3,00; 95%CI 2,25-4,01; p<0,001) und IV (HR_{CSS} 1,79; 95%CI 1,12-2,84; p=0,0014; HR_{OS} 1,77; 95%CI 1,20-2,60; p=0,004) mit einer Beeinträchtigung des krebspezifischen Überlebens (CSS) und des Gesamtüberlebens (OS) assoziiert, jedoch nicht in der Altersgruppe unter 60 Jahren (p_{CSS}=0,997 und p_{OS}=0,998). Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich auch für die Thrombozytenwerte über dem Schwellenwert. In den Altersgruppen II, III und IV war dies mit einer Beeinträchtigung von CSS und OS verbunden. Dabei war der Einfluss auf das CSS in der Altersgruppe II nicht signifikant, jedoch war dieser beim Gesamtüberleben (OS) signifikant. Leukozyten waren in den Altersgruppen II (HR_{CSS} 2,11; 95%CI 1,38-3,23; p<0,001 und HR_{OS} 1,99; 1,36-2,90; p<0,001) und III (HR_{CSS} 1,70; 95%CI 1,08-2,67; p=0,021 und HR_{OS} 1,80; 95%CI 1,25-2,58; p=0,002) mit einer Beeinträchtigung von CSS und OS assoziiert, jedoch nicht in den Altersgruppen I und IV. Erhöhte CRP-Spiegel waren in allen Altersgruppen mit einer Beeinträchtigung von CSS und OS verbunden.

Abschließend untersuchten wir den prognostischen Einfluss von der Biomarker und weiteren prognostischen Faktoren auf das Überleben nach einer radikalen Zystektomie (RC) in über alle Altersgruppen zusammen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 - Multivariate Analyse prognostischer Marker inklusive inflammatorischer Biomarker auf das Überleben nach radikaler Zystektomie

Platzhalter für Tabelle 5. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Prognostic Value of Pretreatment Inflammatory Markers in Patients Receiving Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer: Does Age Matter? Urol Int, 2022: p. 1-8.. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Ein CRP-Wert über 0,5 mg/dl hatte einen signifikanten Einfluss ($p < 0,001$ in beiden Fällen) auf das krankheitsfreie Überleben (CSS) mit einer Hazard Ratio von 1,74 und auf das Gesamtüberleben (OS) mit einer Hazard Ratio von 1,45. Niedrige Hämoglobinwerte beeinflussten ebenfalls das OS (HR 1,48; 95%CI 1,19-1,84; $p < 0,001$) und CSS (HR: 1,34; 95%CI 1,04-1,74; $p = 0,026$) ebenfalls signifikant. Zusätzlich hatten ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium, tumorpositive Lymphknoten und ein positiver Resektionsrand nachweisbare signifikante Auswirkungen auf das krankheitsfreie Überleben (CSS) und das Gesamtüberleben (OS). Geschlecht und Leukozytenwerte zeigten hingegen keinen nachweislichen Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (CSS).

In der aktuellen Studie konnten wir zeigen, dass Biomarker das Überleben verschiedener Altersgruppen unterschiedlich beeinflussen können. Folglich sollte die Verwendung von Biomarkern je nach dem Alter der Patienten unterschiedlich gehandhabt werden. Insbesondere bei Patienten im Alter von 60 bis 79 Jahren scheint der Einfluss dieser Biomarker besonders hoch zu sein. Daher sollten präoperative Biomarker in diesen Altersgruppen sorgfältig überwacht werden, da sie am meisten Patienten von einer Stratifikation nach Biomarkern profitieren könnten. Dennoch müssen folgende Einschränkungen dieser Studie berücksichtigt werden. Erstens wurde die Studie retrospektiv monozentrisch durchgeführt. Zweitens könnte man argumentieren, dass die Biomarker-Level nur einmal vor der Operation überprüft wurden, was von unbekanntem Drittvariablen beeinflusst worden sein könnte und uns daran hinderte, mögliche Dynamiken zu beobachten. Dennoch sind prognostische Biomarker so konzipiert, dass sie leicht zu einem einzigen Zeitpunkt gemessen werden können, und daher sind fehlende

dynamische Veränderungen in dieser Studie beabsichtigt. Schließlich haben wir festgestellt, dass ältere Patienten häufiger schwere Komplikationen erleben, was die prognostische Bedeutung von Biomarkern in dieser Altersgruppe beeinflussen könnte, indem sie die Sterblichkeitsrate beeinflussen. Es gab jedoch keine Unterschiede in den Komplikationsraten bei jüngeren Gruppen. Dies legt nahe, dass das Alter an sich unabhängig von möglichen chirurgischen Komplikationen einen Einfluss auf den prognostischen Wert von Biomarkern hat.

Zusammenfassend kann unsere Arbeit also zu einem überarbeiteten Ansatz zur Verwendung von Biomarkern führen, der das Alter des jeweiligen Patienten berücksichtigt und somit die Patientenstratifizierung für bestimmte Altersgruppen verbessert.

3.4 Die Veränderung der Lebensqualität nach radikaler Zystektomie bei Urothelkarzinom [48] und bei benignen Erkrankungen [49]

3.4.1 *Langfristige Veränderung der Lebensqualität nach radikaler Zystektomie bei Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase [48]*

Die radikale Zystektomie mit Harnableitung über ein Ileum-Conduit (IC) oder eine orthotope Neoblase (ONB) ist der Goldstandard für die Behandlung eines muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms [9]. Der onkologische Nutzen ist unumstritten und wurde bereits mehrfach in Studien bewiesen [50-52]. Allerdings kann die radikale Zystektomie einen extremen Einfluss auf funktionelle, sexuelle sowie psychologische Aspekte der Lebensqualität haben [13]. Vor allem die Wahl der Harnableitung scheint hier eine gesonderte Rolle zu spielen. Die bisherige Literatur ist hier allerdings sehr kontrovers. Eine kürzlich veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit konnte einen leichten Vorteil bei ONB im Bezug auf die postoperative Lebensqualität zeigen [53], wohingegen eine andere Arbeit allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen IC und ONB im Bezug auf die Lebensqualität zeigen konnte [54]. Weiter zeigt die bisherige Literatur oft Ergebnisse nur mit sehr kleinen Patientenzahlen, kurzem Follow-UP oder einem uneinheitlichen Nutzen von blasenkrebsspezifischen und unspezifischen Fragebögen zur Lebensqualität [55, 56]. Daher war es Ziel der aktuellen Arbeit die Lebensqualität nach radikaler Zystektomie über einen langfristigen Zeitraum sowie mit blasenspezifischen, aber auch unspezifischen Fragebögen zur Lebensqualität zu untersuchen und Unterschiede zwischen beiden Formen der Harnableitung darzulegen.

Hierfür wurden 838 Patienten, welche eine radikale Zystektomie aufgrund eines Urothelkarzinoms erhielten mithilfe eines „Propensity-score-matchings“ anhand der folgenden Variablen gematched:

- Alter
- Geschlecht
- ASA Klassifikation
- Kardiovaskuläre Komorbiditäten (ja/nein)
- Pathologisches Tumorstadium
- Präoperativer Funktionscore (EORTC QLQ-C30)

Um die Lebensqualität erfassen und untersuchen zu können, wurde den Patienten ein bis drei Tage vor der Operation, 3 Monate postoperativ, 12 Monate postoperativ sowie einmal jährlich bis zu einem Erreichen von einem Follow-Up-Zeitraum von 48 Monaten, Fragebögen zur Lebensqualität ausgehändigt/zugesendet. Hierfür wurden zum einen die validierten Übersetzungen des blasenkrebsunspezifischen EORTC QLQ-C30-Fragebogens verwendet und nach Anleitung ausgewertet [57, 58]. Hier deuten hohe Funktionscores (bis zu 100) auf eine gute Funktion hin, wobei hohe Symptomscores (bis zu 100) auf besonders starkes Leiden unter den jeweiligen Symptomen deuten. Eine gute allgemeine Lebensqualität wurde gemäß zuvor publizierter Cut-off-Werte als ein General Health Status (GHS; Frage 29 und 30) von über 70 definiert [59]. Zudem wurden die blasenkrebspezifischen Fragebögen EORTC QLQ-BLM30 [60] sowie der FACT-BL [61] verwendet. Beim EORTC QLQ-BLM30 sprechen hohe Scores für eine hohe Belastung durch die Erkrankung, beim FACT-BL sprechen hohe Scores für eine hohe Lebensqualität.

Zuvor wurden Patienten, welche eine Zystektomie für eine gutartige Erkrankung, wie beispielsweise Fisteln, erhalten haben sowie Patienten mit fehlenden präoperativen Werten aus Fragebögen zur Lebensqualität ausgeschlossen.

Die Wahl der Harnableitung wurde nach einer ausführlichen Aufklärung über operatives Vorgehen, Risiken und Folgen der beiden Typen der Harnableitung den Patienten selbst überlassen, insofern keine Kontraindikation gegen einer der beiden Harnableitungen bestand. Insgesamt wurden 382 Patienten zunächst in die Analyse eingeschlossen, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Nach dem Propensity-Score-Matching verblieben 246 Patienten (123 IC vs. 123 ONB) für die finale Analyse, welche keine signifikanten Unterschiede in den Baseline-Charakteristika wie beispielsweise präoperative Komorbiditäten oder generellen Gesundheitsstatus zeigten. Es zeigten sich lediglich signifikante Unterschiede bezüglich des intraoperativen Blutverlustes (IC: 662 ml, ONB: 482 ml; $p=0,011$), ob Patienten postoperativ auf eine Intensivstation mussten (IC 45,9%; ONB 28,5%; $p=0,005$) sowie in der Gesamtlänge des stationären Aufenthaltes (IC 18,6 Tage, ONB 22,6 Tage; $p<0,001$).

Die präoperative und postoperative Lebensqualität basierend auf dem validierten EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist in Tabelle 6 zusammengefasst. Vor der Operation stellten wir signifikant

erhöhte Werte für Symptome wie Erschöpfung und Appetitverlust fest. Die präoperativen Funktions-Scores wie körperliche und berufliche Funktions-Scores zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit IC und ONB. Nach der Operation nahmen die Unterschiede bezüglich der Symptome größtenteils ab und wir beobachteten 48 Monate nach der Operation keine statistisch signifikanten Unterschiede. In Bezug auf die Funktions-Scores blieben die körperliche Funktionsfähigkeit bis zu 48 Monate nach der Operation zwischen IC und ONB ohne signifikante statistische Unterschiede. Die allgemeine Lebensqualität basierend auf dem General Health Status (QLQ-C30 GHS) zeigte insbesondere bei ONB-Patienten während des Beobachtungszeitraums Hinweise auf eine Lebensqualität, insbesondere nach 36 und 48 Monaten postoperativ, allerdings ohne dabei statistisch signifikante Unterschiede zu erreichen (siehe Abbildung 9).

Platzhalter für Abbildung 9. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Long-term health-related quality of life (HRQOL) after radical cystectomy and urinary diversion - A propensity score-matched analysis. Clinical Genitourinary Cancer. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Abbildung 9 - General health status (GHS) bei IC und ONB bis zu 48 Monate postoperativ
Tabelle 6 - Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens bei Patienten mit Ileumconduit (IC) und orthotoper Neoblase (ONB) bis zu 48 Monate postoperativ

Platzhalter für Tabelle 6. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Long-term health-related quality of life (HRQOL) after radical cystectomy and urinary diversion - A propensity score-matched analysis. Clinical Genitourinary Cancer. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Auch bei den blasenspezifischen Fragebögen EORTC QLQ-BLM30 sowie FACT-BL konnten wir über den gesamten Follow-Up Zeitraum keinen signifikanten Unterschied in den einzelnen Subdomains zwischen einer Harnableitung mit Neoblase und einer Harnableitung mit Ileumconduit feststellen. Interessanterweise auch nicht bei dem Unterpunkt des sogenannten „Body-Images“, welche die Belastung durch eine Veränderung des Körperbildes beurteilen kann [61]. Hier zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen Neoblasen und Ileumconduits.

Abschließend untersuchten wir prädiktive Faktoren für eine gute allgemeine Lebensqualität, definiert durch den EORTC QLQ-C30 Global Health Status (GHS) von über 70. In der zunächst durchgeführten univariaten Analyse zeigten kardiovaskuläre Komorbiditäten, postoperative Komplikationen, positive Lymphknoten, lokal fortgeschrittenes Tumorstadium sowie postoperative Radio- oder Chemotherapie einen signifikanten Einfluss auf den GHS. In der daraufhin durchgeführten multivariaten Analyse verblieben kardiovaskuläre Komorbiditäten als unabhängige Risikofaktoren für eine schlechte allgemeine Lebensqualität nach 2 und 3 Jahren (2 Jahre postoperativ: HR 2,20; 95%CI 1,02-4,72; p=0,044; 3 Jahre postoperativ: HR 6,84; 95%CI 1,16-29,14; p=0,009). Ebenso zeigte sich eine postoperative Radiotherapie als unabhängiger Risikofaktor für eine verminderte Lebensqualität nach 12 Monaten (HR 11,78; 95%CI 1,30-19,29; p=0,028) und ein lokal fortgeschrittenes Erkrankungsstadium für eine verminderte Lebensqualität nach 3 Monaten (HR 3,31; 95%CI 1,12-9,79; p=0,030). Wie auch in

Tabelle 7 dargestellt, war die Wahl der Harnableitung zu keinem Zeitpunkt ein unabhängiger Risikofaktor für eine verminderte allgemeine Lebensqualität.

Tabelle 7 - Multivariate Analyse für eine allgemeine verminderte Lebensqualität (GHS <70) [59]

Platzhalter für Tabelle 7. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Long-term health-related quality of life (HRQOL) after radical cystectomy and urinary diversion - A propensity score-matched analysis. Clinical Genitourinary Cancer. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass die Wahl der Harnableitung über eine Zeit von vier Jahren postoperativ keinen signifikanten Einfluss auf die allgemeine postoperative Lebensqualität hat. Wir konnten zwar einen Unterschied in der allgemeinen Lebensqualität zu Gunsten der ONB nach drei und vier Jahren zeigen, allerdings ohne, dass dieser statistische Signifikanz zeigte. Möglicherweise kann dieses Ergebnis auf einen leichten Vorteil bei ONB hinweisen, wie auch schon durch frühere Studien angedeutet wurde [62-64]. Singh *et al.* konnten beispielsweise einen besseren GHS bei ONB nach bis zu 18 Monaten darlegen, allerdings waren in ihrer Kohorte Patienten mit ONB deutlich jünger und hatten somit möglicherweise durch einen aktiveren Lebensstil eine bessere Lebensqualität [63]. Um diese Kovariable zu umgehen, hatten wir in unserer Kohorte das Propensity Score Matching unter anderem mit dem Alter der Patienten durchgeführt. Bisherige Studien hatten sich oft nur auf den blasenunspezifischen EORTC QLQ-C30 bezogen, weshalb wir die blasenspezifischen Fragebögen EORTC QLQ-BLM30 und FACT-BL benutzt hatten. Interessanterweise kam es hier allerdings in keiner der Subdomains zu einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Harnableitungen. Auch nicht in der Subdomain des Körperbildes des FACT-BL Fragebogens. Dieses Ergebnis unterstützt auch eine vorherige Arbeit von Hedgepeth *et al.*, in welcher ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich des Körperbildes zwischen beiden Harnableitungen gezeigt werden konnte [65].

Abschließend konnten wir zeigen, dass Komorbiditäten, Radiotherapie und ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium unabhängige Risikofaktoren für eine verminderte Lebensqualität bis zu 36 Monate postoperativ waren, wohingegen postoperative Komplikationen, positive Lymphknoten oder die Wahl der Harnableitung keinen Einfluss darauf hatten. Vergleichend hiermit zeigte auch Tostivint *et al.*, dass das Alter, postoperative Komplikationen, BMI und andere tumor-bezogene Faktoren keinen Einfluss auf die postoperative Lebensqualität hatten [56]. Final lässt sich also festhalten, dass die Wahl der Harnableitung die Lebensqualität langfristig bis zu 48 Monate postoperativ nicht signifikant beeinflusst und bei der gemeinsamen Auswahl der Harnableitung mit dem Patienten zusammen, eher auf begleitende Komorbiditäten geachtet werden sollte.

3.4.2 Veränderung der Lebensqualität nach Zystektomie bei benignen Erkrankungen [49]

Nicht nur beim Harnblasenkarzinom, sondern auch bei benignen Erkrankungen wie beispielsweise neurogener Blasenentleerungsstörung, Strahlenzystitis, Blasenfisteln oder bei rezidivierenden Anastomosenstrikturen nach radikaler Prostatektomie kann die Zystektomie als letzte Therapiemöglichkeit dienen [66-68]. Auch laut der europäischen Leitlinie kann bei Patienten mit vorherig angeführten Indikationen die Zystektomie mit Harnableitung über ein Conduit durchgeführt werden [69]. Da diese Patienten oft mehrfach voroperiert sind, handelt es sich hier um ein höchst komplexes Patientenkollektiv. Damit einhergehende Komplikationen wurden in der bisherigen Literatur mit bis zu 73% beschrieben [70, 71]. Allerdings ist der Einfluss auf die Lebensqualität bisher nur unzureichend erfasst und vor allem nicht durch blasenspezifische Fragebögen abgebildet. Daher war es Ziel unserer Arbeit darzulegen, wie sich die Lebensqualität verändert bei Zystektomien für benigne Erkrankungen und wie sicher diese durchzuführen ist.

Hierzu wurden retrospektiv Patienten eingeschlossen, welche eine Zystektomie mit einer Harnableitung über ein Ileum-Conduit im Zeitraum zwischen Januar 2013 und Juli 2020 erhalten haben. Zur Erfassung der Lebensqualität verwendeten wir den EORTC QLQ-C30 [57, 58] Fragebogen und die „Urostoma-spezifischen“ Fragen des EORTC QLQ-BLM30 Fragebogens [60]. Die Fragebögen wurden präoperativ, 3, 12 und 36 Monate postoperativ ausgewertet. Komplikationen wurden mittels der Clavien-Dindo Skala erfasst [25]. Abschließend wurden prädiktive Faktoren für eine allgemeine gute Lebensqualität in Abhängigkeit des GHS des EORTC QLQ-C30 Fragebogens analysiert [59].

Insgesamt wurden 54 Patienten in die finale Analyse eingeschlossen. Die Baseline Charakteristika sind in der folgenden Tabelle 8 dargestellt. Die Patienten waren größtenteils männlich (46/54; 85,2%) und das mediane Alter lag bei 75 Jahren. Die häufigste Indikation für eine Zystektomie war eine therapierefraktäre Inkontinenz (19/54; 35,2%). Die Zystektomie musste als eine absolute letzte Option erfolgen und Patienten hatten bereits multiple frustrane Behandlungsversuche durchgeführt. Die mediane Zeit zwischen dem erstmaligen frustranen Versuch der Therapie der Grunderkrankung bis zur Zystektomie lag bei 6 Jahren (IQR: 2 bis 10 Jahre).

Tabelle 8 - Baseline Charakteristika der Patienten mit einer Zystektomie für benigne Erkrankungen

Platzhalter für Tabelle 8. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Salvage cystectomy and ileal conduit urinary diversion as a last-line option for benign diseases-perioperative safety and postoperative health-related quality of life. Neurourol Urodyn, 2021. 40(5): p. 1154-1164. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Bezüglich der perioperativen Sicherheit zeigte sich eine mittlere Operationsdauer von 218,4 Minuten. 24/54 (44,4%) Patienten entwickelten eine Komplikation innerhalb von 90 Tagen und bei 10/24 (41,7%) Patienten wurde diese als eine hochgradige Komplikation (ClavienDindo \geq III) eingestuft. Alle Komplikationen sind in Tabelle 9 aufgeführt. Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer lag bei 22,5 Tagen (\pm 11.4) und 11/54 Patienten (20,4%) benötigen postoperativ eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

Tabelle 9 - Komplikationen in Einzelaufstellung und nach Clavien-Dindo-Skala bei Patienten mit Zystektomie bei benignen Erkrankungen

Platzhalter für Tabelle 9. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Salvage cystectomy and ileal conduit urinary diversion as a last-line option for benign diseases-perioperative safety and postoperative health-related quality of life. Neurourol Urodyn, 2021. 40(5): p. 1154-1164. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Bezüglich der HRQOL basierend auf dem GHS zeigten die Patienten eine signifikante Verbesserung 28,0 to 50,6 nach 36 Monaten ($p=0.045$). Im Bezug auf einen Cut-off-Wert von einem GHS von 70 oder höher, welcher für eine gute allgemeine Lebensqualität steht [59], hatte präoperativ nur ein Patient diesen erreicht (1/54; 7,1%). Nach 3 Monaten war diese Anzahl an Patienten bereit auf 10/54 (34,5%) erhöht. Generell zeigt sich dies auch in einer allgemeinen Verbesserung der Symptomscores, welche größtenteils abgenommen haben, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Lediglich die Symptomcores für Schmerzen und Fatigue verbesserten sich signifikant ($p=0,005$ und $p=0,002$). Die Verläufe der funktionsbezogenen Scores zeigen sich ähnlich. Allerdings veränderte sich hier nur der soziale Funktionsscore signifikant von 40,2 auf 69,0.

Abschließend untersuchten wir auch in diesem Patientenkollektiv prädiktive Faktoren für einen GHS ≥ 70 zu irgendeinem postoperativen Zeitpunkt. Allerdings konnte in der multivariaten Analyse kein signifikanter prädiktiver Faktor für eine gute allgemeine Lebensqualität bestimmt werden.

Im Allgemeinen konnten wir also zeigen, dass eine Zystektomie bei Patienten mit einer benignen Erkrankung unter Berücksichtigung der hoch-komplexen Verhältnisse mit akzeptablem Komplikationsrisiko durchführbar ist und auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führt. Die Verbesserung der einzelnen Domänen der Fragebögen zeigt sich vergleichbar, wie bei bisheriger Literatur zu Zystektomien bei benignen Erkrankungen [71]. Auch bei Zystektomie für maligne Erkrankungen zeigen sich ähnliche Verläufe vor allem auch im Bezug auf den Global Health Status im postoperativen Verlauf [48, 63, 72]. Allerdings zeigten sich hier die positiven Veränderungen oft deutlich ausgeprägter und unterstreichen die starke Belastung in dieser sehr speziellen Patientenkohorte. Die Verbesserung kann also möglicherweise auch zumindest teilweise an der extremen vorherigen Belastung liegen, wie auch eine Arbeit zu orthopädischen Patienten mit Gelenkersatz zeigen konnte. Hier hatten nur Patienten mit stärksten präoperativen Symptomen auch eine signifikante postoperative Verbesserung [73].

Nicht zu vernachlässigen sind die relativ hohen Komplikationsraten, welche in der aktuellen Kohorte bei 44,4%, sogar deutlich tiefer als die bisher in der Literatur beschriebenen 65,5% bis 73,0% [70, 71]. Allerdings hängen diese wahrscheinlich mit den oft sehr vielfältigen vorherigen

Therapieversuchen zusammen. Insgesamt ist der Eingriff folglich sicher durchzuführen, sollte aber an Zentren durchgeführt werden, welche auf eine große Erfahrung mit Zystektomien zurückgreifen können. Abschließend besteht mit der Zystektomie also ein Verfahren, um in diesem stark belasteten Patientenkollektiv eine weitere Behandlungsmöglichkeit nach sorgfältiger individueller Abwägung anbieten zu können.

3.5 Einflussfaktoren auf die Qualität einer TUR-B und Auswirkungen auf die Prognose

3.5.1 *Vorhandensein von Detrusormuskulatur als Qualitätsindikator bei einer TUR-B sowie der Einfluss von Detrusormuskulatur auf das Auftreten von Rezidiven [74]*

Für die Diagnostik eines neuauftretenden Harnblasenkarzinoms dient als Goldstandard eine transurethrale Resektion der Harnblase (TURB). Vor allem im nicht-muskelinvasiven Erkrankungsstadium spielt die TURB auch als wichtiges therapeutisches Instrument eine Rolle. Bis zu 75% der Patienten befinden sich bei Erstdiagnose eines Harnblasenkarzinoms noch in einem nicht-muskelinvasiven Stadium [7]. Folglich ist es also wichtig eine hochqualitative TURB durchzuführen, um eine sichere Diagnostik und zielgerichtete Folgetherapie einleiten zu können [75-77]. Bisher konnten das Erfahrungslevel des Operateurs [4, 5] und die Vollständigkeit der Resektion [6] als Qualitätsfaktoren bestimmt werden. Als besonders wichtiges Qualitätsmerkmal zeigte sich in der bisherigen Literatur allerdings auch das Vorhandensein von Detrusor vesicae-Muskulatur (DM) im histologischen Präparat nach TURB [3, 78, 79]. Beispielsweise konnte das Fehlen von DM bei stroma-invasiven (pT1) Tumoren als unabhängiger Risikofaktor für den Progress in ein muskelinvasives Erkrankungsstadium gezeigt werden [79]. Zudem konnte eine Reihe weiterer Arbeiten zeigen, dass es durch das Fehlen von DM zu erheblich höheren Raten von residualem Tumor in den Nachresektionen kam [80-82]. Das Risiko von residueller Tumormasse ist bis zu zweifach erhöht und besteht auch bei kleinen papillären Tumoren [4, 78]. Um das Fehlen von DM zu verhindern, wurden bereits mehrere Möglichkeiten untersucht. Diese beinhalten das beachten von vordefinierten Qualitätsfaktoren [80], die Implementierung von chirurgischen Checklisten [81, 83] sowie die Durchführung einer en-bloc Resektion [84] oder vorherige endourologische Trainingssimulatoren [84, 85]. Alle vorherigen Ansätze stellen ein wichtiges Tool da, allerdings wurde bisher kaum untersucht, ob es spezifische Risikofaktoren gibt, welche zu einem erhöhten Risiko für das Fehlen von Detrusormuskulatur führen. Lediglich eine Arbeit konnte zeigen, dass das Vorhandensein von DM mit der Erfahrung des Operateurs zusammenhängen könnte [86]. Ziel unserer Arbeit war es also dezidierte Risikofaktoren für das Fehlen von DM zu definieren und den prognostischen Nutzen von vorhandener DM im histologischen Präparat zu zeigen.

Folglich wurde eine Datenbank aus allen zwischen 2009 und 2021 durchgeführten TURB retrospektiv erstellt. Diese Datenbank enthielt neben demographischen Daten auch klinischoperationsspezifische Variablen wie beispielsweise Lokalisation oder Größe des Tumors und histopathologische Variablen. Ausschlusskriterien für die finale Analyse waren das Fehlen von makroskopischem Tumor während der Zystoskopie, alleiniger Verdacht für ein Carcinoma-*in situ* (CIS) sowie fehlende Information über das Vorhandensein/Fehlen von DM im histopathologischen Bericht. Das onkologische Follow-Up erfolgte bei nachfolgenden Zystoskopien oder erneuter TURB. Der primäre Endpunkt war die Definition von Risikofaktoren für das Fehlen von Detrusormuskulatur in der gesamten Kohorte sowie in verschiedenen Subgruppen. Der zweite Endpunkt war der Einfluss von vorhandener Detrusormuskulatur auf das Wiederauftreten von Rezidiven. Dieses wurde nur bei Patienten mit Erstdiagnose eines Blasen Tumors untersucht.

Insgesamt wurden 3273 TURB im oben genannten Zeitraum gescreent. In die finale Analyse erfolgte nach Ausschluss gemäß den genannten Kriterien, der Einschluss von insgesamt 2058 TURBs bei insgesamt 1472 Patienten für den primären Endpunkt. Für den sekundären Endpunkt wurden 472 Patienten eingeschlossen (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10 - Flowchart über Einschluss der TURBs für den primären und sekundären Endpunkt

Platzhalter für Abbildung 10. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Absence of detrusor muscle in TUR-BT specimen - can we predict who is at highest risk? BMC Urol, 2023. 23(1): p. 106. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

In 67.6% der Fälle (1391/2058) war DM im histologischen Präparat vorhanden. Das durchschnittliche Alter der Gesamtgruppe betrug 72 Jahre (IQR: 63–79), wobei 78.7%

(1158/1472) männlich und 21.3% (314/1472) weiblich waren. Das durchschnittliche FollowUp lag bei 56 Wochen (IQR 11–149 Wochen). TUR-BTs wurden von 64 verschiedenen Urologen durchgeführt. Patienten, bei denen während ihres Eingriffs eine Obturatorrelaxation durchgeführt wurde, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, DM im histologischen Präparat zu haben (73.4% vs. 62.7%, $p < 0.001$). TUR-BTs mit DM dauerten signifikant länger (44 vs. 36 Minuten, $p < 0.001$). Hinsichtlich tumorbezogener Variablen hatten multiple Tumore im Vergleich zu unifokalen Tumoren (70.7% vs. 65.0%; $p = 0.006$) und high-grade-Tumore im Vergleich zu low-grade-Tumoren (75.2% vs. 65.9%; $p < 0.001$) eine höhere Wahrscheinlichkeit, DM im histologischen Präparat vorzufinden. Außerdem wurde DM häufiger in größeren Tumoren und bei zunehmender Tumortiefe festgestellt. Interessanterweise gab es keinen Unterschied zwischen jüngeren und erfahrenen Chirurgen hinsichtlich des Vorhandenseins von DM (44.8% vs. 47.5%, $p = 0.258$). Weitere klinische Situationen und der Anteil an Vorhandener Detrusormuskulatur sind in Abbildung 11 dargestellt.

Platzhalter für Abbildung 11. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Absence of detrusor muscle in TUR-BT specimen - can we predict who is at highest risk? BMC Urol, 2023. 23(1): p. 106. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Abbildung 11 - Prävalenz des Harnblasenmuskels in verschiedenen klinischen Situationen. Anteil des Harnblasenmuskels in den histologischen Präparaten in Bezug auf: Dauer der Operation bei Erstdiagnose (A), Tumorkonfiguration bei Erstdiagnose (B), Lage des Tumors bei Erstdiagnose (C) und Lokalisation des Tumors bei Nachresektion (D)

Für den primären Endpunkt wurden patienten- und tumorspezifische Variablen untersucht, welche möglicherweise unabhängige Risikofaktoren für das Fehlen von Detrusormuskulatur sind. Die multivariate Analyse für die Gesamtgruppe ergab, dass das Alter (OR 0.98; 95% CI

0.97–0.99; $p = 0.014$, $B -0,017$), die Dauer der Operation (in Minuten; OR 0.99; 95% CI 0.98–0.99; $p = 0.001$, $B -0.012$) und die papilläre vs. soliden Tumorkonfiguration (OR 1.99; 95% CI 1.22–3.27; $p = 0.006$) unabhängige Prädiktoren für das Fehlen von DM waren. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patienten mit Erstdiagnose gefunden (Dauer: OR 0.98; 95% CI 0.97–0.99; $p = 0.002$, $B -0.016$; Konfiguration: OR 1.91; 95% CI 1.02–3.61; $p = 0.043$). In Übereinstimmung mit den vorherigen Ergebnissen fanden wir, dass die zunehmende Dauer der Operation (OR 0.99; 95% CI 0.97–0.99; $p = 0.002$, $B -0.012$) und die Tumorkonfiguration (OR 2.23, 95% CI 1.18–4.20, $p = 0.013$) unabhängige Prädiktoren für das Fehlen von DM nur bei Patienten mit high-grade-Urothelkarzinom waren.

Für Nachresektionen fanden wir zudem unabhängig voneinander, dass die Lage (Harnblasendach) und die Anzahl der vorherigen TUR-BTs das Fehlen von DM beeinflussten (OR 4.60; 95% CI 1.50–24.70; $p = 0.012$ und OR 4.99; 95% CI 1.28–19.44; $p = 0.021$). In der Subgruppenanalyse für NMIBC-Tumoren und stroma-invasiven (pT1) Tumoren fanden wir keine unabhängigen Prädiktoren für das Vorhandensein von DM.

Als sekundärer Endpunkt untersuchten wir den Einfluss von verschiedenen Variablen inklusive des Vorhandenseins von Detrusormuskulatur in der ersten TURB bei Erstdiagnose auf das rezidivfreie Überleben. Die Ergebnisse sind in den Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 12 dargestellt. In der Gruppe der high-grade-Tumore war die Zeitspanne bis zum Wiederauftreten der Erkrankung (RFS) signifikant länger, wenn Harnblasenmuskulatur (DM) vorhanden war ($p = 0.042$). Das mittlere RFS für Patienten mit DM betrug 219 Wochen, während es bei Patienten ohne DM 38 Wochen betrug. Das Vorhandensein von DM hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das RFS in unserer Gesamtkohorte, bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) und in der Subgruppe mit stroma-invasivem Tumoren.

In der multivariaten Analyse für das RFS verblieb lediglich das Fehlen von DM als ein signifikanter unabhängiger prognostischer Faktor bei Patienten mit high-grade Tumoren (HR 1.96; 95% CI 1.02–3.79; $p = 0.045$). Andere Faktoren wie Geschlecht, Tumorlokalisation und Blasen-Divertikel hatten keinen Einfluss auf das RFS (siehe Tabelle 10). Alles in allem führt das Fehlen von DM zu einer signifikanten Verringerung des RFS in einer besonders anfälligen Patientengruppe.

Platzhalter für Abbildung 12. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Absence of detrusor muscle in TUR-BT specimen - can we predict who is at highest risk? BMC Urol, 2023. 23(1): p. 106. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Abbildung 12 - Einfluss von Detrusormuskulatur auf die onkologische Prognose. Einfluss auf das rezidivfreie Überleben bin der Gesamtkohorte (A), bei high-grade Tumoren (B), bei NMIBC Tumoren (C) und bei stroma-invasiven (pT1) Tumoren (D)

Tabelle 10 - Multivariate Analyse für das rezidiv-freie Überleben bei Patienten mit high-grade Tumoren

Platzhalter für Tabelle 10. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Absence of detrusor muscle in TUR-BT specimen - can we predict who is at highest risk? BMC Urol, 2023. 23(1): p. 106. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Alles in allem konnte diese Arbeit erstmalig Risikofaktoren für das Fehlen von Detrusormuskulatur in verschiedenen klinischen Situationen definieren und zudem die Wichtigkeit des Vorhandenseins für die onkologische Prognose bei high-grade Tumoren darlegen. Folgende Feststellungen lassen sich also daraus ableiten. Bei kleineren, papillären Tumoren sollte sorgfältiger auf das Vorhandensein von DM geachtet werden. Ebenso bei Lokalisation am Blasendach. Zudem sollte bei der Resektion auf eine adäquate Zeit geachtet

werden. Auch wenn es keine lineare Relation zwischen Zeit und Outcome bestehen sollte, konnten wir erstmalig zeigen, dass statistisch gesehen, die Zeit einen Einfluss auf das Vorhandensein von DM hatte. Vor allem bei hoch-risiko / high-grade Tumoren zeigt das Vorhandensein von Detrusormuskulatur einen großen Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven und daher sollte speziell in dieser Patientenkohorte darauf geachtet werden, dass diese im histologischen Präparat vorhanden ist und die TURB sorgfältig durchgeführt wurde.

3.5.2 Risikofaktoren für das Upstaging nach transurethraler Resektion der Harnblase (TURB) [87]

Wie bereits zuvor beschrieben, zeigen sich 3 von 4 Blasenkarzinomen bei Erstdiagnose in einem nicht-muskelinvasiven Stadium (NMIBC) [88]. In diesem Stadium kann in den meisten Fällen eine kurative Behandlung initiiert werden, aber diese bedarf einer genauen Einschätzung des tatsächlichen Erkrankungsstadiums. Allerdings besteht leider nach wie vor das Problem des histopathologischen Understaging bei initialer TUR-B, gefolgt von einem Upstaging in der Nachresektion [75]. Dieses Understaging verzögert eine korrekte Diagnose und somit eine korrekte risikoadaptierte Behandlung. Bei stroma-invasiven (pT1) Tumoren beschreibt die bisherige Literatur Upstaging-Raten zwischen 8 und 11 Prozent [89, 90]. Daher empfiehlt die aktuelle europäische Leitlinie auch bei stroma-invasiven (pT1) Tumoren, bei inkompletter Resektion oder fehlende Detrusormuskulatur im histopathologischen Präparat [9]. Vor allem große Tumore [91, 92], ein begleitendes Carcinoma-*in-situ* (CIS) [93] sowie multiple Tumore [91] waren mit einem Upstaging in der Nachresektion bei pT1-Tumoren vergesellschaftet [76, 80, 94]. Allerdings sind allgemeine Risikofaktoren für ein Upstaging nach initialer TURB bisher nur sehr schlecht erforscht. Daher war es Ziel unserer Arbeit diese zu definieren, um so eine individuellere Therapiefindung und gegebenenfalls Priorisierung einer Nachresektion zu ermöglichen.

Für die Auswertung wurde eine Datenbank aus konsekutiven TURBs zwischen 2009 und 2021 gescreent und nur Patienten eingeschlossen, welche ihre erstmalige TURB sowie darauffolgende Nachresektion bei uns im Hause hatten. Die Ausschlusskriterien waren zudem ein Fehlen von Tumor in der Zystoskopie, alleiniger CIS-Verdacht oder fehlende klinische/histopathologische Daten. Die Nachresektion durfte zudem nicht später als 8

Wochen nach initialer Resektion erfolgen. Ebenfalls führte das Fehlen von Detrusormuskulatur in der Nachresektion zum Ausschluss des Patienten. Das Upstaging wurde definiert als der Progress von nicht-muskelinvasiver Erkrankung (NMIBC) in ein muskelinvasives Erkrankungsstadium in der Nachresektion.

Insgesamt wurden in dem oben genannten Zeitraum 3273 TURBs retrospektiv gescreent. Nach Anwendung der genannten Ein- und Ausschlusskriterien verblieben für die finale Analyse insgesamt 266 Patienten mit 532 TURBs (266 Erstdiagnose-TURBs und 266 Nachresektionen). Die mediane Zeit zwischen TURB und Nachresektion lag bei 41 Tagen (IQR 32 – 52 Tage). Bei Erstdiagnose hatten 34,6% (92/266) Patienten einen nicht-invasiven papillären pTa-Tumor und 65,4% (174/266) einen stroma-invasiven pT1-Tumor. Detrusormuskulatur war bei 72,6% (193/266) Patienten im histopathologischen Präparat bei Erstdiagnose vorhanden. In 7,9% (21/266) der Fälle kam es bei der Nachresektion zu einem Upstaging in ein muskelinvasives Erkrankungsstadium. Bei Patienten mit Upstaging wurde signifikant weniger photodynamische Diagnostik (PDD) benutzt (18,2% vs. 5,9%) und ein Upstaging zeigte sich in 85,7% (18/21) der Fälle bei einem stroma-invasiven pT1-Tumor, aber auch in insgesamt 14,3% (3/21) der nicht-invasiven pTa-Tumoren. Weitere Patientencharakteristika sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11 - Patientencharakteristika bei Patienten mit und ohne Upstaging nach Nachresektion

Platzhalter für Tabelle 11. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Upstaging after TUR-BT for non-muscle invasive cancer of the bladder – Who is at highest risk? Urol Int, 2023. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

In der zunächst durchgeführten univariaten Analyse zeigten sich ASA-Einteilung ≥ 3 , solide Tumorkonfiguration, die Einnahme von oralen Antikoagulantien, Vorhandensein von Detrusormuskulatur mit einem signifikanten Einfluss auf das Upstaging. Alter, Geschlecht, BMI und tumorspezifische Variablen wie Tumorgroße oder Anzahl von Tumoren zeigte keinen Einfluss. In der daraufhin durchgeführten multivariaten Analyse zeigten sich solide Tumorkonfiguration und fehlende Detrusormuskulatur in der initialen TURB als signifikante prädiktive Faktoren für ein Upstaging in der Nachresektion (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12 - Multivariate Analyse für prädiktive Faktoren für ein Upstaging bei Nachresektion

Platzhalter für Tabelle 12. Einsehbar unter Volz, Y., et al., Upstaging after TUR-BT for non-muscle invasive cancer of the bladder – Who is at highest risk? Urol Int, 2023. Aus urheberrechtlichen Gründen hier nicht elektronisch publiziert.

Zusammenfassend konnte unsere Arbeit hiermit folglich als erste zeigen, dass ein Upstaging vor allem bei soliden Tumoren bei Erstdiagnose vorkommen kann. Zudem ist das Risiko eines Upstaging mehr als dreifach erhöht, wenn bei der initialen TURB keine Detrusormuskulatur im histologischen Präparat aufzufinden ist. Es sollte also generell auf eine tiefe Resektion mit Erfassen der Muskulatur geachtet werden und vor allem bei soliden Tumoren sollte eine TURB mit höchster Aufmerksamkeit durchgeführt werden, um den Patienten eine Verzögerung der Therapie zu ersparen.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Die Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms stellt oft eine große Herausforderung dar. Je nach lokaler Ausbreitung des Harnblasenkarzinoms, stehen uns verschiedene Mittel und Wege zu Verfügung, um unsere Patienten mit einer zielgerichteten, risikoadaptierten und

kurativen Therapie zu behandeln. Da allerdings diese therapeutischen Verfahren mit teils schweren Komplikationen einhergehen und die Lebensqualität der Patienten massivst beeinträchtigen können, ist eine genaue Risikostratifizierung und Kenntnis über genau diese Beeinträchtigungen notwendig.

Ziel der Arbeit war es unter anderem die sichere Durchführbarkeit der radikalen Zystektomie bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Alter zu untersuchen. Hier konnten wir zeigen, dass dieser Eingriff mit einem akzeptablen Komplikationsrisiko nach sorgfältiger Beachtung von möglichen Komorbiditäten sicher durchführbar ist. Gesondert zu beachten ist hier, dass sich kein Unterschied zwischen sehr alten Patienten über 85 Jahren und Patienten unter 85 Jahren bezüglich der Komplikationen gezeigt hat. Somit konnten wir zeigen, dass prinzipiell eine radikale Zystektomie keinem Patienten aufgrund seines Alters vorenthalten werden sollte. Es sollte folglich eine sorgfältige Beachtung möglicher Begleiterkrankungen sowie eine dezidierte Aufklärung über die Komplikationen erfolgen.

Weiter versuchte die vorliegende Arbeit innovative prognostische Faktoren zu analysieren, welche in Zukunft möglicherweise eine bessere Risikostratifizierung der Patienten zulassen. Zunächst wurden hier histopathologische Faktoren untersucht beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom untersucht. Wir teilten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen (pT4) Tumor in eine Gruppe mit nur einer Läsion, eine Gruppe mit einer zweiten Läsion, welche auf die Blase begrenzt ist und eine Gruppe mit einer zweiten Läsion, welche ebenfalls lokal fortgeschritten war, ein. In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass das Vorliegen einer zweiter lokal fortgeschrittenen Tumorkläsion, sowohl das krebsspezifische als auch das Gesamtüberleben signifikant reduziert ist und dieses spezielle Patientenkollektiv möglicherweise einer engeren Nachsorge bedarf. Wir konnten also erstmalig eine zusätzliche histopathologische Subklassifikation nutzen, um eine bessere Risikostratifizierung dieser Patienten durchzuführen. In einer weiteren Arbeit analysierten wir routinemäßig abgenommen Laborparameter und deren Einfluss auf das Überleben nach radikaler Zystektomie in Abhängigkeit vom Alter der Patienten. Es wurden die Anzahl der Leukozyten, Thrombozyten sowie die Höhe des Hämoglobinwertes und das C-reaktive Protein (CRP) analysiert. Wir konnten zeigen, dass vor allem in den Altersgruppen 60 bis 79 der Einfluss von

Thrombozytose, Leukozytose, Anämie und erhöhten CRP-Werte besonders beachtlich ist. Diese Biomarker stehen ubiquitär, einfach und kostengünstig zur Verfügung und eignen sich so also gut zur weiteren Risikostratifizierung bei Patienten mit radikaler Zystektomie. Allerdings muss das Alter des Patienten unbedingt beachtet werden, da die einzelnen Biomarker in den unterschiedlichen Altersgruppen einen unterschiedlich ausgeprägten Einfluss auf das Überleben gezeigt hatten.

Eine radikale Zystektomie hat allerdings nicht nur Auswirkungen in Bezug auf Komplikationen oder das Überleben der Patienten. Durch eine Neugestaltung der Harnableitung beispielsweise mittels Ileum-Conduit (IC) oder orthotoper Neoblase (ONB) wird ein erheblicher Eingriff in das Leben der Patienten unternommen, der sich auch in der Lebensqualität der Patienten zeigen kann. Bisher gab es nur wenige Daten, welche den Verlauf der Lebensqualität über einen langen Zeitraum nach Zystektomie aufzeigten und nach Unterschieden zwischen beiden Harnableitungen suchten. Daher untersuchten wir die Lebensqualität vor allem in Bezug auf Unterschiede zwischen beiden Harnableitungen über den Verlauf von insgesamt 48 Monate mittels blasenspezifischer und blasenunspezifischer Lebensqualitätsfragebögen. In dem gesamten Verlauf konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Formen der Harnableitung gezeigt werden. Auch in einer multivariaten Analyse für eine allgemeine gute Lebensqualität zeigte die Art der Harnableitung keinen signifikanten Einfluss. Allerdings spielten Komorbiditäten wie beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen eine signifikante Rolle. Folglich sollten Patienten also über die Auswirkungen der Lebensqualität im Allgemeinen aufgeklärt werden, allerdings sollte die Wahl der Harnableitung hier keine Rolle spielen. Es scheint wichtiger zu sein, eine sorgfältige Patientenauswahl unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen zu treffen.

Um einen weiteren Aspekt der Lebensqualität zu beleuchten, untersuchte das aktuelle Habilitationsprojekt auch die Durchführbarkeit der Zystektomie als letzte Behandlungsoption bei benignen Erkrankungen und die Auswirkungen auf die Lebensqualität. Hier wurde besonderes Augenmerk auf Patienten mit multiplen Vortherapien und -operationen für benigne Erkrankungen wie Inkontinenz, Fisteln oder rezidivierenden Strikturen gelegt und die Zystektomie mit Harnableitung mittels Ileum-Conduit als letzte Behandlungsmöglichkeit untersucht. Im Allgemeinen konnten wir zeigen, dass Komplikationen in einer akzeptablen

Menge an Patienten in dieser hoch komplexen Patientengruppe auftraten. Zudem kam es zu einer eindeutigen Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität sowie der Symptome Schmerz und Fatigue. Auch die soziale Teilhabe angelehnt an den sozialen Funktionsscores verbesserte sich durch den Eingriff signifikant. Somit dient die Zystektomie auch in diesem sehr spezialisierten Patientenkollektiv als gute Behandlungsoption, wenn andere Therapien versagt haben.

Abschließend spielt in der Diagnostik und auch Therapie des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom die TURB eine wichtige Rolle. Eine qualitativ hochwertige TURB ist unabdingbar, um den Patienten eine zielgerichtete und zügige Therapie zukommen zu lassen. Das Vorhandensein von Detrusormuskulatur im histologischen Präparat wird bereits als Surrogatparameter für eine gute Qualität einer TURB benutzt. Bisher unbekannt ist allerdings, welche Faktoren mit einem erhöhten Risiko für ein Fehlen von Detrusormuskulatur einhergehen. Daher war es Ziel der vorliegenden Arbeit, Risikofaktoren zu definieren und die Auswirkungen von fehlender Detrusormuskulatur auf das rezidiv-freie Überleben zu zeigen. Letztlich konnten wir das Vorliegen von papillären Tumoren sowie die Tumorlokalisation vor allem bei high-grade Tumoren als Risikofaktor für das Fehlen von DM zeigen. Außerdem konnten wir erstmalig zeigen, dass der Faktor Zeit eine signifikante Rolle spielt und somit eine qualitativ hochwertige TURB auch adäquat Zeit in Anspruch nehmen sollte. Denn das Fehlen von Detrusormuskulatur verblieb nach einer multivariaten Analyse als einziger Risikofaktor für ein erhöhtes Rezidivrisiko bei high-grade Tumoren. Gerade in diesem Setting sollten Operateure also besondere Sorgfalt walten lassen.

Abschließend untersuchten wir Risikofaktoren für ein Upstaging von nicht-muskelinvasiver Erkrankung in eine muskelinvasive Erkrankung in der Nachresektion bei TURB. Da dieses in bis zu 11% der Fälle auftreten kann, ist die Kenntnis von Risikofaktoren wichtig. Hier konnten wir zeigen, dass das Risiko für ein Upstaging vor allem bei soliden Tumoren und bei Fehlen von Detrusormuskulatur im histologischen Präparat bis zu vierfach erhöht ist. Folglich sollte bei zuvor genannten Situationen gegebenenfalls eine frühere Nachresektion angestrebt werden, um Patienten eine Verzögerung der definitiven Therapie zu verhindern.

Alles in allem konnte die vorliegende Habilitationsleistung innovative Marker zur besseren Risikostratifizierung bei Patienten mit Harnblasenkarzinom darlegen. Zudem konnten wir zeigen, in welchem Ausmaß die Lebensqualität der Patienten durch urologische Operationen beeinflusst wird. In einer immer rasanteren Entwicklung weiterer Behandlungsmethoden gerade im Hinblick auch perioperative systemische Therapien, werden zukünftig auch weitere prädiktive Marker und Methoden zur besseren Patientenstratifizierung notwendig sein.

5 Literaturverzeichnis

1. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
2. Antoni, S., et al., *Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends*. Eur Urol, 2017. **71**(1): p. 96-108.
3. Leow, J.J., et al., *Quality Indicators for Bladder Cancer Services: A Collaborative Review*. Eur Urol, 2020. **78**(1): p. 43-59.
4. Mariappan, P., et al., *Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking*. BJU Int, 2012. **109**(11): p. 1666-73.
5. Rolevich, A., et al., *Surgeon has a major impact on long-term recurrence risk in patients with non-muscle invasive bladder cancer*. Cent European J Urol, 2016. **69**(2): p. 170-7.
6. Giacalone, N.J., et al., *Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience*. Eur Urol, 2017. **71**(6): p. 952-960.
7. M. Babjuk (Chair), M.B.V.-c., E. Compérat, P. Gontero, F. Liedberg, A. Masson-Lecomte, A.H. Mostafid, J. Palou, B.W.G. van Rhijn, M. Rouprêt, S.F. Shariat, R. Sylvester Patient Advocates: I. Benedicte Gurses, R. Wood Guidelines Associates: O. Capoun, D. Cohen, J.L. Dominguez Escrig, T. Seisen, V. Soukup, *EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS)*. 2022: EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.
8. Baltacı, S., et al., *Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscleinvasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus CalmetteGuérin*. BJU Int, 2015. **116**(5): p. 721-6.
9. J.A. Witjes (Chair), H.M.B., A. Carrión, R. Cathomas, E.M. Compérat, J.A. Efstathiou, R. Fietkau, G. Gakis, A.G. van der Heijden, A. Lorch, R.P. Meijer, M.I. Milowsky, V. Panebianco, M. Rink, G.N. Thalmann, E. Veskimäe Patient Advocates: J. Redlef, S. Sæbjørnsen Guidelines Associates: E. Linares Espinós, L.S. Mertens, M. Rouanne, Y. Neuzillet, *EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer*. 2022: EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.
10. Stein, J.P., et al., *Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: longterm results in 1,054 patients*. J Clin Oncol, 2001. **19**(3): p. 666-75.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K. and AWMF) *S3Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms*. 2020. **Langversion 2.0**.
12. Wolf, H., et al., *Natural history of carcinoma in situ of the urinary bladder*. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1994. **157**: p. 147-51.

13. Smith, A.B., et al., *Impact of bladder cancer on health-related quality of life*. BJU Int, 2018. **121**(4): p. 549-557.
14. Tamalunas, A., et al., *Is It Safe to Offer Radical Cystectomy to Patients above 85 Years of Age? A Long-Term Follow-Up in a Single-Center Institution*. Urol Int, 2020. **104**(1112): p. 975-981.
15. Roghmann, F., et al., *[Cystectomy in elderly patients: analysis of complications using the Clavien-Dindo classification]*. Urologe A, 2012. **51**(10): p. 1386-92.
16. Goldspink, D.F., *Ageing and activity: their effects on the functional reserve capacities of the heart and vascular smooth and skeletal muscles*. Ergonomics, 2005. **48**(11-14): p. 1334-51.
17. Pycha, A. and E. Comploj, *The dilemma of cystectomy in old-old and oldest-old patients*. Expert Rev Anticancer Ther, 2011. **11**(12): p. 1863-70.
18. Yancik, R., et al., *Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base*. J Clin Oncol, 2001. **19**(4): p. 1147-51.
19. Burg, M.L., et al., *Frailty as a predictor of complications after radical cystectomy: A prospective study of various preoperative assessments*. Urol Oncol, 2019. **37**(1): p. 4047.
20. Moschini, M., et al., *Evaluation of Cause of Death After Radical Cystectomy for Patients With Bladder Cancer: The Impact of Age at the Time of Surgery*. Clin Genitourin Cancer, 2019. **17**(3): p. e541-e548.
21. Gazala, S., et al., *Quality of life and long-term outcomes of octo- and nonagenarians following acute care surgery: a cross sectional study*. World J Emerg Surg, 2013. **8**(1): p. 23.
22. De Nunzio, C., et al., *Multicenter Analysis of Postoperative Complications in Octogenarians After Radical Cystectomy and Ureterocutaneostomy: The Role of the Frailty Index*. Clin Genitourin Cancer, 2019. **17**(5): p. 402-407.
23. Janisch, F., et al., *Do Younger Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer have Better Outcomes?* J Clin Med, 2019. **8**(9).
24. Clavien, P.A., et al., *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 187-96.
25. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
26. Volz, Y., et al., *Radical cystectomy for locally advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder: Health-related quality of life, oncological outcomes and predictors for survival*. Urol Oncol, 2021. **39**(5): p. 299.e15-299.e21.
27. Shariat, S.F., et al., *Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium*. J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2414-22; discussion 2422.
28. Hautmann, R.E., et al., *Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients*. Eur Urol, 2012. **61**(5): p. 1039-47.
29. Furukawa, J., et al., *Clinical outcome of radical cystectomy for patients with pT4 bladder cancer*. Int J Urol, 2008. **15**(1): p. 58-61.

30. Liberman, D., et al., *Radical cystectomy for patients with pT4 urothelial carcinoma in a large population-based study*. BJU Int, 2011. **107**(6): p. 905-11.
31. Moschini, M., et al., *Radical Cystectomy in Pathological T4a and T4b Bladder Cancer Patients: Is There Any Space for Sub Stratification?* Urol Int, 2019. **102**(3): p. 269-276.
32. Vallo, S., et al., *Comparative analysis of the effect of prostatic invasion patterns on cancer-specific mortality after radical cystectomy in pT4a urothelial carcinoma of the bladder*. Urol Oncol, 2016. **34**(10): p. 432 e1-8.
33. Volz, Y., et al., *Prognostic Value of Pretreatment Inflammatory Markers in Patients Receiving Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer: Does Age Matter?* Urol Int, 2022: p. 1-8.
34. Hutterer, G.C., et al., *Preoperative Leucocytosis, Thrombocytosis and Anemia as Potential Prognostic Factors in Non-metastatic Renal Cell Carcinoma*. Anticancer Res, 2015. **35**(6): p. 3463-9.
35. Maráz, A., et al., *Thrombocytosis has a negative prognostic value in lung cancer*. Anticancer Res, 2013. **33**(4): p. 1725-9.
36. Stravodimou, A. and I.A. Voutsadakis, *Pretreatment thrombocytosis as a prognostic factor in metastatic breast cancer*. Int J Breast Cancer, 2013. **2013**: p. 289563.
37. Gakis, G., T. Todenhöfer, and A. Stenzl, *The prognostic value of hematological and systemic inflammatory disorders in invasive bladder cancer*. Curr Opin Urol, 2011. **21**(5): p. 428-33.
38. Schulz, G.B., et al., *Prognostic Value of the Preoperative Platelet-to-leukocyte Ratio for Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer*. Clin Genitourin Cancer, 2017. **15**(6): p. e915-e921.
39. Jokisch, J.F., et al., *Preoperative Thrombocytosis in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Cancer of the Bladder: An Independent Prognostic Parameter for an Impaired Oncological Outcome*. Urol Int, 2020. **104**(1-2): p. 36-41.
40. Rodler, S., et al., *Prognostic value of pretreatment inflammatory markers in variant histologies of the bladder: is inflammation linked to survival after radical cystectomy?* World J Urol, 2021. **39**(7): p. 2537-2543.
41. Grimm, T., 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**(5): p. 703-8.
42. Fulop, T., et al., *Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes?* Front Immunol, 2017. **8**: p. 1960.
43. Pedersen, B.K., et al., *Cytokines in aging and exercise*. Int J Sports Med, 2000. **21 Suppl 1**: p. S4-9.
44. Milman, N., N. Graudal, and H.C. Andersen, *Acute phase reactants in the elderly*. Clin Chim Acta, 1988. **176**(1): p. 59-62.
45. Berben, L., et al., *Blood Immunosenescence Signatures Reflecting Age, Frailty and Tumor Immune Infiltrate in Patients with Early Luminal Breast Cancer*. Cancers (Basel), 2021. **13**(9).
46. Kverneland, A.H., et al., *Age and gender leucocytes variances and references values generated using the standardized ONE-Study protocol*. Cytometry Part A, 2016. **89**(6): p. 543-564.

47. Biino, G., et al., *Age- and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data*. PLoS One, 2013. **8**(1): p. e54289.
48. Volz, Y., et al., *Long-term health-related quality of life (HRQOL) after radical cystectomy and urinary diversion - A propensity score-matched analysis*. Clinical Genitourinary Cancer.
49. Volz, Y., et al., *Salvage cystectomy and ileal conduit urinary diversion as a last-line option for benign diseases--perioperative safety and postoperative health-related quality of life*. Neurourol Urodyn, 2021. **40**(5): p. 1154-1164.
50. Thalmann, G.N., et al., *Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy?* J Urol, 2004. **172**(1): p. 70-5.
51. Studer, U.E., et al., *Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute--lessons to be learned*. J Urol, 2006. **176**(1): p. 161-6.
52. Hautmann, R.E., et al., *Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder*. World J Urol, 2006. **24**(3): p. 305-14.
53. Cerruto, M.A., et al., *Systematic review and meta-analysis of non RCT's on health related quality of life after radical cystectomy using validated questionnaires: Better results with orthotopic neobladder versus ileal conduit*. Eur J Surg Oncol, 2016. **42**(3): p. 343-60.
54. Kretschmer, A., et al., *Midterm Health-related Quality of Life After Radical Cystectomy: A Propensity Score-matched Analysis*. Eur Urol Focus, 2020. **6**(4): p. 704-710.
55. Elbadry, M.S., et al., *The relationship between type of urinary diversion and quality of life after radical cystectomy: Ileal conduit versus orthotopic bladder*. BJUI Compass, 2020. **1**(4): p. 133-138.
56. Tostivint, V., et al., *Quality of life and functional outcomes after radical cystectomy with ileal orthotopic neobladder replacement for bladder cancer: a multicentre observational study*. World J Urol, 2020.
57. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
58. Fayers, P.M., *Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30*. Eur J Cancer, 2001. **37**(11): p. 1331-4.
59. Snyder, C.F., et al., *Using the EORTC-QLQ-C30 in clinical practice for patient management: identifying scores requiring a clinician's attention*. Qual Life Res, 2013. **22**(10): p. 2685-91.
60. Månsson, A., et al., *The quality of life in men after radical cystectomy with a continent cutaneous diversion or orthotopic bladder substitution: is there a difference?* BJU Int, 2002. **90**(4): p. 386-90.
61. Degboe, A., et al., *Validity and performance of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder (FACT-BI) among advanced urothelial cancer patients*. Support Care Cancer, 2019. **27**(11): p. 4189-4198.
62. Hobisch, A., et al., *Quality of life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion*. World J Urol, 2000. **18**(5): p. 338-44.
63. Singh, V., et al., *Prospective comparison of quality-of-life outcomes between ileal conduit urinary diversion and orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: a statistical model*. BJU Int, 2014. **113**(5): p. 726-32.

64. D'Agostino, D., et al., *Postoperative Quality of Life in Patients with Ileal Neobladder at Short-, Intermediate- and Long-Term Follow-Up*. *Urol Int*, 2016. **97**(1): p. 54-60.
65. Hedgepeth, R.C., et al., *Body image and bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit and neobladder urinary diversions*. *Urology*, 2010. **76**(3): p. 671-5.
66. Brown, E.T., et al., *Perioperative complications of conduit urinary diversion with concomitant cystectomy for benign indications: A population-based analysis*. *Neurourol Urodyn*, 2017. **36**(5): p. 1411-1416.
67. Osborn, D.J., et al., *Cystectomy with urinary diversion for benign disease: indications and outcomes*. *Urology*, 2014. **83**(6): p. 1433-7.
68. Sukumar, S. and S.P. Elliott, *The Devastated Bladder Outlet in Cancer Survivors After Local Therapy for Prostate Cancer*. *Current Bladder Dysfunction Reports*, 2016. **11**(2): p. 79-87.
69. F.C. Burkhard (Chair), J.L.H.R.B., F. Cruz, G.E. Lemack, A.K. Nambiar, N. Thiruchelvam, A. Tubaro, D. Ambühl, D.A. Bedretdinova, F. Farag, R. Lombardo, M.P. Schneider, *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam. 2020, Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office*.
70. Cohn, J.A., et al., *Cystectomy and urinary diversion as management of treatmentrefractory benign disease: the impact of preoperative urological conditions on perioperative outcomes*. *Int J Urol*, 2014. **21**(4): p. 382-6.
71. Al Hussein Al Awamlh, B., et al., *Assessment of the quality-of-life and functional outcomes in patients undergoing cystectomy and urinary diversion for the management of radiation-induced refractory benign disease*. *Urology*, 2015. **85**(2): p. 394-400.
72. Kretschmer, A., et al., *Midterm Health-related Quality of Life After Radical Cystectomy: A Propensity Score-matched Analysis*. *Eur Urol Focus*, 2019.
73. Dowsey, M.M., J. Gunn, and P.F.M. Choong, *Selecting those to refer for joint replacement: Who will likely benefit and who will not?* *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2014. **28**(1): p. 157-171.
74. Volz, Y., et al., *Absence of detrusor muscle in TUR-BT specimen - can we predict who is at highest risk?* *BMC Urol*, 2023. **23**(1): p. 106.
75. Richards, K.A., N.D. Smith, and G.D. Steinberg, *The importance of transurethral resection of bladder tumor in the management of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review of novel technologies*. *J Urol*, 2014. **191**(6): p. 1655-64.
76. Shoshany, O., et al., *Presence of detrusor muscle in bladder tumor specimens-predictors and effect on outcome as a measure of resection quality*. *Urol Oncol*, 2014. **32**(1): p. 40.e17-22.
77. Akand, M., et al., *Quality Control Indicators for Transurethral Resection of Non-MuscleInvasive Bladder Cancer*. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. **17**(4): p. e784-e792.
78. Mariappan, P., A. Zachou, and K.M. Grigor, *Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience*. *Eur Urol*, 2010. **57**(5): p. 843-9.
79. Shindo, T., et al., *Clinical significance of definite muscle layer in TUR specimen for evaluating progression rate in T1G3 bladder cancer: multicenter retrospective study by*

- the Sapporo Medical University Urologic Oncology Consortium (SUOC)*. *World J Urol*, 2014. **32**(5): p. 1281-5.
80. Mariappan, P., et al., *Enhanced Quality and Effectiveness of Transurethral Resection of Bladder Tumour in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicentre Real-world Experience from Scotland's Quality Performance Indicators Programme*. *Eur Urol*, 2020. **78**(4): p. 520-530.
 81. Anderson, C., et al., *A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor*. *J Urol*, 2016. **196**(4): p. 1014-20.
 82. Taoka, R., et al., *Use of surgical checklist during transurethral resection increases detrusor muscle collection rate and improves recurrence-free survival in patients with non-muscle-invasive bladder cancer*. *Int J Urol*, 2021. **28**(7): p. 727-732.
 83. Das, A., et al., *Surgeon Scorecards Improve Muscle Sampling on Transurethral Resection of Bladder Tumor and Recurrence Outcomes in Patients with Nonmuscle Invasive Bladder Cancer*. *J Urol*, 2021. **205**(3): p. 693-700.
 84. Upadhyay, R., et al., *Does En-bloc transurethral resection of bladder tumor give a better yield in terms of presence of detrusor muscle in the biopsy specimen?* *Indian J Urol*, 2012. **28**(3): p. 275-9.
 85. Aydin, A., et al., *Simulation-based training and assessment in urological surgery*. *Nat Rev Urol*, 2016. **13**(9): p. 503-19.
 86. Rouprêt, M., et al., *The presence of detrusor muscle in the pathological specimen after transurethral resection of primary pT1 bladder tumors and its relationship to operator experience*. *Can J Urol*, 2012. **19**(5): p. 6459-64.
 87. Volz, Y., et al., *Upstaging after TUR-BT for non-muscle invasive cancer of the bladder – Who is at highest risk?* *Urol Int*, 2023.
 88. Babjuk, M., et al., *European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ)*. *Eur Urol*, 2022. **81**(1): p. 75-94.
 89. Cumberbatch, M.G.K., et al., *Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review*. *Eur Urol*, 2018. **73**(6): p. 925-933.
 90. Naselli, A., et al., *Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Eur Urol Focus*, 2018. **4**(4): p. 558-567.
 91. Millán-Rodríguez, F., et al., *Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer*. *J Urol*, 2000. **163**(1): p. 73-8.
 92. Heney, N.M., et al., *Invasive bladder cancer: tumor configuration, lymphatic invasion and survival*. *J Urol*, 1983. **130**(5): p. 895-7.
 93. Hurle, R., et al., *Intravesical bacille Calmette-Guérin in Stage T1 grade 3 bladder cancer therapy: a 7-year follow-up*. *Urology*, 1999. **54**(2): p. 258-63.
 94. Andius, P., S.L. Johansson, and S. Holmäng, *Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion*. *Urology*, 2007. **70**(4): p. 758-62.

6 Übersicht der kommentierten Originalarbeiten

1. Tamalunas A*, **Volz Y***, Schlenker BA, Buchner A, Kretschmer A, Jokisch F, et al. Is It Safe to Offer Radical Cystectomy to Patients above 85 Years of Age? A Long-Term Follow-Up in a Single-Center Institution. *Urol Int.* 2020;104(11-12):975-81. (IF 2,089)
2. **Volz Y**, Grimm T, Ormanns S, Eismann L, Pfitzinger PL, Jokisch JF, et al. Radical cystectomy for locally advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder: Health-related quality of life, oncological outcomes and predictors for survival. *Urol Oncol.* 2021;39(5):299.e15-.e21. (IF 3,498)
3. **Volz Y**, Pfitzinger PL, Eismann L, Ebner B, Jokisch F, Schulz GB, et al. Prognostic Value of Pretreatment Inflammatory Markers in Patients Receiving Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer: Does Age Matter? *Urol Int.* 2022:1-8. (IF 2,089)
4. **Volz Y**, Eismann L, Pfitzinger P, Westhofen T, Ebner B, Jokisch JF, et al. Long-term Health-related Quality of Life (HRQOL) After Radical Cystectomy and Urinary Diversion - A Propensity Score-matched Analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2022;20(4):e283-e90. (IF 2,872)
5. **Volz Y**, Eismann L, Pfitzinger PL, Jokisch JF, Schulz G, Rodler S, et al. Salvage cystectomy and ileal conduit urinary diversion as a last-line option for benign diseases-perioperative safety and postoperative health-related quality of life. *Neurourol Urodyn.* 2021;40(5):115464. (IF2,696)
6. **Volz Y**, Trappmann R, Ebner B, Eismann L, Pyrgidis N, Pfitzinger P, et al. Absence of detrusor muscle in TUR-BT specimen - can we predict who is at highest risk? *BMC Urol.* 2023;23(1):106. (IF: tba)
7. **Volz Y**, Trappmann R, Ebner B, Eismann L, Enzinger B, Hermans J, et al. Upstaging after TUR-BT for non-muscle invasive cancer of the bladder – Who is at highest risk? *Urol Int.* 2023. (IF: tba)

7 Vollständiges Schriftenverzeichnis

Originalarbeiten als Erstautor

1. Tamalunas A*, **Volz Y***, Schlenker BA, Buchner A, Kretschmer A, Jokisch F, et al. Is It Safe to Offer Radical Cystectomy to Patients above 85 Years of Age? A Long-Term Follow-Up in a Single-Center Institution. *Urol Int.* 2020;104(11-12):975-81.
2. **Volz Y**, Grimm T, Ormanns S, Eismann L, Pfitzinger PL, Jokisch JF, et al. Radical cystectomy for locally advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder: Health-related quality of life, oncological outcomes and predictors for survival. *Urol Oncol.* 2021;39(5):299.e15-.e21.
3. **Volz Y**, Eismann L, Pfitzinger PL, Jokisch JF, Schulz G, Rodler S, et al. Salvage cystectomy and ileal conduit urinary diversion as a last-line option for benign diseases-perioperative safety and postoperative health-related quality of life. *Neurourol Urodyn.* 2021;40(5):115464.
4. **Volz Y**, Pfitzinger PL, Eismann L, Ebner B, Jokisch F, Schulz GB, et al. Prognostic Value of Pretreatment Inflammatory Markers in Patients Receiving Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer: Does Age Matter? *Urol Int.* 2022;106(8):832-9.
5. **Volz Y**, Eismann L, Pfitzinger P, Westhofen T, Ebner B, Jokisch JF, et al. Long-term Health-related Quality of Life (HRQOL) After Radical Cystectomy and Urinary Diversion - A Propensity Score-matched Analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2022;20(4):e283-e90.

6. **Volz Y**, Ebner B, Pfitzinger P, Berg E, Lellig E, Marcon J, et al. Asymptomatic bacteriospermia and infertility-what is the connection? *Infection*. 2022;50(6):1499-505.
7. **Volz Y**, Troost J, Eismann L, Jokisch F, Schulz GB, Schlenker B, et al. The Burden of Fear of Cancer Recurrence in Genitourinary Cancers: A Prospective Study (NCT04535921). *Oncol Res Treat*. 2022;45(12):744-51.
8. **Volz Y**, Trappmann R, Ebner B, Eismann L, Enzinger B, Hermans J, et al. Upstaging after TUR-BT for non-muscle invasive cancer of the bladder – Who is at highest risk? *Urol Int*. 2023.
9. **Volz Y**, Trappmann R, Ebner B, Eismann L, Pyrgidis N, Pfitzinger P, et al. Absence of detrusor muscle in TUR-BT specimen - can we predict who is at highest risk? *BMC Urol*. 2023;23(1):106.
10. **Volz Y***, Apfelbeck M*, Pyrgidis N, Pfitzinger PL, Berg E, Ebner B, et al. The Impact of Prostate Volume on the Prostate Imaging and Reporting Data System (PI-RADS) in a RealWorld Setting. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(16).

* Geteilte Erstautorschaft

Originalarbeiten als Zweitautor

1. Rodler S, Buchner A, Ledderose ST, Eismann L, **Volz Y**, Pfitzinger P, et al. Prognostic value of pretreatment inflammatory markers in variant histologies of the bladder: is inflammation linked to survival after radical cystectomy? *World J Urol*. 2021;39(7):2537-43.
2. Schulz GB, Todorova R, Braunschweig T, Rodler S, **Volz Y**, Eismann L, et al. PD-L1 expression in bladder cancer: Which scoring algorithm in what tissue? *Urol Oncol*. 2021;39(10):734.e1-.e10.
3. Mumm JN, Eismann L, Rodler S, Vilsmaier T, Zehni AZ, Apfelbeck M, **Volz Y**, et al. Listening to Music during Outpatient Cystoscopy Reduces Pain and Anxiety and Increases Satisfaction: Results from a Prospective Randomized Study. *Urol Int*. 2021;105(9-10):792-8.
4. Maiti KS, Fill E, Strittmatter F, **Volz Y**, Sroka R, Apolonski A. Towards reliable diagnostics of prostate cancer via breath. *Sci Rep*. 2021;11(1):18381.
5. Eismann L, Rodler S, Tamalunas A, Schulz G, Jokisch F, **Volz Y**, et al. Computedtomography based scoring system predicts outcome for clinical lymph node-positive patients undergoing radical cystectomy. *Int Braz J Urol*. 2022;48(1):89-98.
6. Mumm JN, Ledderose S, Ostermann A, Rudelius M, Hellmuth JC, Münchhoff M, **Volz Y**, et al. Dynamics of urinary and respiratory shedding of Severe acute respiratory syndrome virus 2 (SARS-CoV-2) RNA excludes urine as a relevant source of viral transmission. *Infection*. 2022;50(3):635-42.
7. 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(4):294-302.
8. Rodler S, Solyanik O, Ingenerf M, Fabritius M, Schulz GB, Jokisch F, et al. Accuracy and prognostic value of radiological lymph node features in variant histologies of bladder cancer. *World J Urol*. 2022;40(7):1707-14.

9. Eismann L, Rodler S, Buchner A, Schulz GB, **Volz Y**, Bischoff R, et al. Identification of the Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) Landscape in Pure Squamous Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16).
10. Eismann L, Bohn L, Buchner A, Casuscelli J, **Volz Y**, Weinhold P, et al. Age and ECOG Performance Status as Predictors of Survival of Patients with Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Nephroureterectomy. *Urol Int*. 2023;107(1):72-9.
11. Ebner B, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Nellesen T, Ledderose S, Pfitzinger PL, **Volz Y**, et al. Adverse Pathology after Radical Prostatectomy of Patients Eligible for Active Surveillance-A Summary 7 Years after Introducing mpMRI-Guided Biopsy in a Real-World Setting. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(2).
12. Schallenberg S, Dragomir MP, Anders P, Ebner B, **Volz Y**, Eismann L, et al. Intratumoral Heterogeneity of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer-An Extensive Multiregional Immunohistochemical Analysis. *Eur Urol Focus*. 2023.
13. Chaloupka M, Pyrgidis N, Ebner B, Pfitzinger P, **Volz Y**, Berg E, et al. mpMRI-targeted biopsy of the prostate in men ≥ 75 years. 7-year report from a high-volume referral center. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2023.
14. Maiti KS, Fill E, Strittmatter F, **Volz Y**, Sroka R, Apolonski A. Standard operating procedure to reveal prostate cancer specific volatile organic molecules by infrared spectroscopy. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2024;304:123266.

Übersichtsarbeiten / Reviews

1. **Volz Y**, Eismann L, Pfitzinger PL, Jokisch JF, Buchner A, Schlenker B, et al. Prognostic impact of perioperative blood transfusions on oncological outcomes of patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: A systematic review. *Arab J Urol*. 2020;19(1):24-30.
2. **Volz Y**, Eismann L, Stief CG, Magistro G. [Harnwegsinfekt: kompliziert oder unkompliziert? : Urologie]. *MMW Fortschr Med*. 2020;162(16):40-3.
3. Eismann L, **Volz Y**, Stief C, Magistro G. [Management der Prostatitis und bakteriellen Epididymitis : Urologie]. *MMW Fortschr Med*. 2020;162(16):48-53.
4. Magistro G, Marcon J, Eismann L, **Volz Y**, Stief CG. [The role of the microbiome in urology]. *Urologe A*. 2020;59(12):1463-71.
5. Schulz GB, **Volz Y**, Jokisch F, Casuscelli J, Eismann L, Pfitzinger P, et al. [Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) after radical cystectomy-current data]. *Urologe A*. 2021;60(2):162-8.
6. Ebner B, **Volz Y**, Mumm JN, Stief CG, Magistro G. The COVID-19 pandemic - what have urologists learned? *Nat Rev Urol*. 2022;19(6):344-56.
7. Eismann L, Ebner B, **Volz Y**, Bischoff R, Stief CG, Schulz GB. [Initial symptoms and diagnostics of bladder cancer]. *MMW Fortschr Med*. 2022;164(12):36-9.
8. Ebner B, Eismann L, **Volz Y**, Bischoff R, Stief CG, Schulz GB. [Surgical and systemic therapy of bladder cancer]. *MMW Fortschr Med*. 2022;164(12):40-2.
9. Pfitzinger PL, Enzinger B, Ebner B, Ivanova T, **Volz Y**, Chaloupka M, et al. [Transrectal vs. transperineal fusion biopsy of the prostate : Time to switch to the perineal techniquecomparison of methods and description of the transperineal procedure under local anesthesia]. *Urologie*. 2023;62(5):473-8.

10. Enzinger B, Pfitzinger PL, Ebner B, Ivanova T, **Volz Y**, Apfelbeck M, et al. [Common errors, pitfalls, and management of complications of prostate biopsy : The most common diagnostic and procedural challenges of transrectal fusion prostate biopsy in the initial diagnosis of clinically significant prostate cancer]. Urologie. 2023;62(5):479-86.

Buchkapitel

1. **Volz Y**, Stief C, Haensch C-A. Neurogene Störungen von Blasen-, Darm- und Sexualfunktion. In: Diener, Gerloff, Dieterich, Endres, editors. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 8. Auflage Kohlhammer; 2023. p. 1550.

8 Curriculum vitae

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Schematische Darstellung eines Ileum-Conduits (IC) und einer orthotopen Ileum-Neoblase (ONB)	2
Abbildung 2 - Schematische Darstellung der pathologischen Tumorstadien	3
Abbildung 3 - Gesamtüberleben (OS, A) und krebsspezifisches Überleben (CSS, B) in Gruppe 1 und Gruppe 2	9
<i>Abbildung 4 - Gruppeneinteilung in Abhängigkeit zum Auftreten einer weiteren Läsion im Zystektomiepräparat. (A) - Singuläre pT4a Läsion, (B) - pT4a Läsion + mind. eine auf die Blase begrenzte Läsion (\leq pT2c), (C) - pT4a Läsion + mind. eine lokal fortgeschrittene Läsion (\geq pT3a)</i>	11
Abbildung 5 - Gesamtüberleben (OS, A) sowie krebsspezifisches Überleben (CSS, B) für Patienten mit einem pT4a-Urothelkarzinom	12
Abbildung 6 - Krebsspezifisches Überleben (CSS, A) sowie Gesamtüberleben (OS, B) anhand der histopathologischen Risikostratifizierung	13
Abbildung 7 - Gesamtüberleben (OS) und krebsspezifisches Überleben (CSS) aufgeteilt in die unterschiedlichen Altersgruppen	17
	50

Abbildung 8 - Unterschiede der inflammatorischen Biomarker im Bezug auf die jeweiligen Altersgruppen (A – C-reaktives Protein, B – Hämoglobin, C – Leukozyten, D – Thrombozyten)

.....
18

Abbildung 9 - General health status (GHS) bei IC und ONB bis zu 48 Monate postoperativ .. 24

Abbildung 10 - Flowchart über Einschluss der TURBs für den primären und sekundären

Endpunkt
36

Abbildung 11 - Prävalenz des Harnblasenmuskels in verschiedenen klinischen Situationen.

Anteil des Harnblasenmuskels in den histologischen Präparaten in Bezug auf: Dauer der Operation bei Erstdiagnose (A), Tumorkonfiguration bei Erstdiagnose (B), Lage des Tumors bei Erstdiagnose (C) und Lokalisation des Tumors bei Nachresektion (D) 37

Abbildung 12 - Einfluss von Detrusormuskulatur auf die onkologische Prognose. Einfluss auf das rezidivfreie Überleben bin der Gesamtkohorte (A), bei high-grade Tumoren (B), bei NMIBC Tumoren (C) und bei stroma-invasiven (pT1) Tumoren (D) 39

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Postoperative Komplikationen und Komplikationsschwere nach Clavien-Dindo [24, 25]
7

Tabelle 2 - *Histopathologische Gruppeneinteilung zur Risikostratifizierung* 10

Tabelle 3 - Multivariate Cox Regression für das Gesamtüberleben 13

Tabelle 4 - Patientencharakteristika der verschiedenen Altersgruppen 16

Tabelle 5 - Multivariate Analyse prognostischer Marker inklusive inflammatorischer Biomarker auf das Überleben nach radikaler Zystektomie 19

Tabelle 6 - Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens bei Patienten mit Ileumconduit (IC) und orthotoper Neoblase (ONB) bis zu 48 Monate postoperativ..... 25

Tabelle 7 - Multivariate Analyse für eine allgemeine verminderte Lebensqualität (GHS <70) [59]
27

Tabelle 8 - Baseline Charakteristika der Patienten mit einer Zystektomie für benigne

Erkrankungen
30

Tabelle 9 - Komplikationen in Einzelaufstellung und nach Clavien-Dindo-Skala bei Patienten mit Zystektomie bei benignen Erkrankungen 31

Tabelle 10 - Multivariate Analyse für das rezidiv-freie Überleben bei Patienten mit high-grade Tumoren 39

Tabelle 11 - Patientencharakteristika bei Patienten mit und ohne Upstaging nach Nachresektion 42

Tabelle 12 - Multivariate Analyse für prädiktive Faktoren für ein Upstaging bei Nachresektion 43

10 Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
ASA	American Society of Anesthesiologists
BA	Blasenauslass
BB	Blasenboden
BD Blasendach	Blasendach
BHW	Blasenhinterwand
BMI	Body-Mass-Index
BSW	Blasenseitenwand
CI	Konfidenzintervall
CIS	Carcinoma- <i>in-situ</i>
CRP	C-reaktives Protein
CSS	Krebsspezifisches Überleben
DM	Detrusormuskulatur

EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GHS	Global Health Status
HR	Hazard Ratio
HRQOL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
IC	Ileum-Conduit
IQR	Interquartil-Abstand
ITS	Intensivstation
MW	Mittelwert
NMIBC	Nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom
ONB	Orthotope Ileum-Neoblase
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
PDD	Photodynamische Diagnostik
RFS	Rezidiv-freies Überleben
SD	Standardabweichung
TURB / TUR-BT	Transurethrale Resektion der Harnblase

11 Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei meinem Fachmentorat Herrn Prof. Dr. Christian Stief, PD Dr. Gerald Schulz sowie Prof. Dr. Philipp Kazmierczak von Herzen für die bedeutende Rolle bedanken, die Sie in meiner Habilitationsarbeit gespielt haben. Ihre Unterstützung und

Expertise waren von unschätzbarem Wert und haben dazu beigetragen, dass meine Forschung erfolgreich war.

Weiter möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für ihre bedingungslose Unterstützung und ihren Glauben an mich bedanken. Ihre Liebe und Ermutigung haben mir die nötige Stärke gegeben, um diese Herausforderung zu meistern.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Freunden sowie Kollegen, welche im Laufe der Zeit zu guten Freunden geworden sind, bedanken. Ihre Zusammenarbeit, Inspiration und Freundschaft haben die Reise zu einem unvergesslichen Erlebnis gemacht.

12 Versicherung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, Dr. Yannic Thorsten Volz, geboren am 19.03.1992, an Eides Statt, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.

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

Dr. med. Yannic Volz