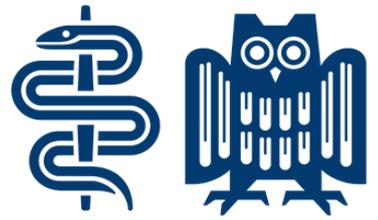


Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar



**Die roboter-assistierte radikale Zystektomie  
- perioperative Daten und Langzeit Follow-up**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von: Rebecca Mohr

geb. am: 01. Februar 1997 in Kirchheimbolanden



<b>Tag der Promotion:</b>	23.04.2024
<b>Dekan:</b>	Univ.-Prof. Dr. med. M. D. Menger
<b>1. Berichterstatter:</b>	Univ.-Prof. Dr. med. M. Saar
<b>2. Berichterstatter:</b>	Univ.-Prof. Dr. med. M. Glanemann
<b>Doktorvater:</b>	Univ.-Prof. Dr. med. M. Saar
<b>Betreuer:</b>	Dr. med. P. Zeuschner

## **Passus**

In dieser Arbeit wird eine möglichst Gender-neutrale Sprache verwendet, zu Zwecken eines besseren Leseflusses wird aber das generische Maskulinum eingesetzt. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten gelten in diesen Situationen als ausdrücklich mitadressiert.



**Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	9
1. Zusammenfassung.....	11
2. Einleitung .....	13
2.1. Harnblasenkarzinom .....	13
2.1.1. Ätiologie und Risikofaktoren.....	13
2.1.2. Klassifikation und Stadien .....	15
2.1.3. Symptome und Klinik.....	18
2.1.4. Diagnostik .....	18
2.1.5. Therapie.....	20
2.1.6. Prognose.....	21
2.2. Radikale Zystektomie .....	22
2.2.1. Definition .....	22
2.2.2. Indikationen.....	22
2.2.3. Historie.....	23
2.3. Operationstechnik .....	24
2.3.1. Ablauf der roboter-assistierten radikalen Zystektomie .....	24
2.3.2. Formen der Harnableitung.....	26
2.3.3. Intrakorporale versus extrakorporale Harnableitung .....	29
2.3.4. Vergleich von roboter-assistierter radikaler Zystektomie und offener Technik .....	29
2.4. Fragestellung .....	32
3. Material und Methodik .....	33
3.1. Patientenkollektiv .....	33
3.2. Datenbank.....	33
3.3. Erhebung des onkologischen Langzeit Follow-ups.....	34
3.4. Clavien-Dindo Klassifikation .....	34
3.5. Statistische Auswertung .....	36
4. Ergebnisse .....	38
4.1. Präoperative Daten .....	38
4.1.1. Zeitpunkt der Eingriffe .....	39
4.2. Intraoperative Daten.....	41
4.2.1. Konversion, Harnableitung und entnommene Lymphknoten.....	41
4.2.2. Blutverlust .....	41
4.2.3. Operationsdauer .....	42

4.3.	Postoperative Daten.....	43
4.3.1.	Laborparameter.....	43
4.3.2.	Postoperative Komplikationen.....	44
4.3.3.	Dauer des stationären Aufenthalts.....	45
4.3.4.	Stationäre Wiederaufnahme.....	46
4.4.	Onkologisches Langzeit Follow-up.....	46
4.4.1.	Tumorparameter zum Operationszeitpunkt.....	46
4.4.2.	Prä- und Postoperative Therapie.....	48
4.4.3.	Datenakquise.....	49
4.4.4.	Follow-up-Spanne.....	50
4.4.5.	Progressionsrate und Time to progression.....	50
4.4.6.	Gesamt-, tumorspezifisches und progressionsfreies Überleben.....	51
4.4.7.	Prädiktoren des Überlebens.....	56
4.4.8.	Einfluss des pT-Stadiums auf das Überleben.....	58
4.4.9.	Einfluss des pN-Stadiums auf das Überleben.....	60
4.4.10.	Atypische Metastasen.....	62
5.	Diskussion.....	64
5.1.	Perioperative Ergebnisse.....	64
5.1.1.	Präoperative Daten.....	65
5.1.2.	Intraoperative Daten.....	67
5.1.3.	Postoperative Daten.....	69
5.2.	Onkologisches Langzeit Follow-up.....	71
5.2.1.	Allgemeine Patientendaten, Tumorparameter und (neo)adjuvante Therapie...72	
5.2.2.	Follow-up-Daten.....	75
5.2.3.	Prädiktoren des Überlebens.....	77
5.2.4.	Atypische Metastasen.....	79
5.3.	Limitation.....	81
5.4.	Fazit und Schlussfolgerung.....	82
6.	Literaturverzeichnis.....	83
7.	Publikationen.....	93
8.	Danksagung.....	94
9.	Lebenslauf.....	95
10.	Supplement.....	96
10.1.	Follow-up Anschreiben.....	96

**Abkürzungsverzeichnis**

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiologists
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
BMI	Body-Mass-Index
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCI	Charlson-Komorbiditätsindex
CIS	Carcinoma in situ
cm	Zentimeter
CT	Computertomografie
d	Tage
ECUD	Extrakorporaler Harnableitung
evtl.	eventuell
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GSTM1	Glutathion-S-Transferase Mu1
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HGPUC	High grade Papillary Urothelial Carcinoma
Hkt	Hämatokrit
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
HR	Hazard ratio
IOI	Interdisziplinäre operative Intensivstation
IQR	Interquartilsabstand
IRCC	International Robotic Cystectomy Consortium
KI	Konfidenzintervall
LGPUC	Low grade Papillary Urothelial Carcinoma
LRC	Laparoskopisch durchgeführte radikale Zystektomie
min	Minute
ml	Milliliter
NAT2	N-Acetyltransferase 2
Nr.	Nummer
OP	Operation

---

ORC	Offene radikale Zystektomie
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	Signifikanz
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PLND	Bilaterale pelvine Lymphadenektomie
PUNLMP	Papilläre Neoplasie mit niedrigem malignem Potential
RARC	roboter-assistierte radikale Zystektomie
RC	Radikale Zystektomie
Ref.	Referenz
s.	siehe
SD	Standardabweichung
s. g.	sogenannte
TNM	Klinische Stadienbestimmung (Tumor Node Metastasis)
TSS	Tumor-spezifisches Überleben
TTP	Time to progression
TUR	Transurethrale Resektion
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Nomogramm zur Vorhersage der Rezidivrate nach RC nach Karakiewicz et al. [60] .....	22
Abbildung 2: Platzierung der Trokare mit Optiktrokar (grün) und Arbeitstrokaren (rot). Klinikeigene Abbildung .....	24
Abbildung 3: Konstruktion eines Ileumkonduits nach Stein et al.: Ausschaltung eines terminalen Ileumsegments und Dünndarmanastomosierung (a) Perkutane Ausleitung mittels evertierender Adaptation der Darmwand an die Haut (b) Seit-zu-Seit-Ureterimplantation (c) [112].....	26
Abbildung 4: Innenansicht einer w-förmigen orthotopen Neoblase nach Kakizoe [58] .....	27
Abbildung 5: Zeitpunkt der Eingriffe .....	39
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das OS .....	52
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das TTS .....	53
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS .....	54
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für das modifizierte PFS .....	55
Abbildung 10: OS nach Tumorstadien .....	58
Abbildung 11: TSS nach Tumorstadien .....	59
Abbildung 12: PFS nach Tumorstadien .....	59
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für das OS nach pN-Stadium.....	60
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für das TSS nach pN-Stadium.....	61
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für das OS nach entnommenen Lymphknoten .....	62
Abbildung 16: Anschreiben an den betreuenden Urologen mit fiktiven persönlichen Daten als Platzhalter .....	96
Abbildung 17: Persönliches Anschreiben mit fiktiven persönlichen Daten als Platzhalte .....	97

**Tabellenverzeichnis:**

Tabelle 1: Übersicht einiger Risikofaktoren und derer relativer Risikoerhöhung für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms.....	15
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Urothelkarzinoms modifiziert nach AJCC, 8. Edition, Jahr 2018 [6] .....	16
Tabelle 3: Staging des Urothelkarzinoms modifiziert nach AJCC [6] .....	17
Tabelle 4: Kontraindikationen des orthotopen Harnblasenersatzes modifiziert nach Daneshmand [31] .....	28
Tabelle 5: Vor- und Nachteile der verschiedenen Formen der Harnableitung modifiziert nach dem Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom [68] .....	28
Tabelle 6: Vor- und Nachteile von ORC und RARC.....	31
Tabelle 7: Klassifikation postoperativer Komplikationen modifiziert nach Dindo et al. [33].....	35
Tabelle 8: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center System modifiziert nach Shabsigh et al. [105].....	36
Tabelle 9: Histologie des Zystektomiepräparats .....	38
Tabelle 10: Demographische Daten .....	40
Tabelle 11: Harnableitung und Konversion.....	41
Tabelle 12: Intraoperativer Blutverlust und intraoperative Transfusionsrate .....	41
Tabelle 13: Einfluss des Zugangs für die Harnableitung, der Art der Harnableitung und einer präoperativen Morbid Obesity auf den mittleren intraoperativen Blutverlust.....	42
Tabelle 14: OP-Dauer.....	42
Tabelle 15: Einfluss der Art der Harnableitung, des Zugangs für die Harnableitung, des intraoperativen Blutverlusts und des OP-Jahrs auf die mittlere OP-Dauer .....	43
Tabelle 16: Postoperative Laborparameter.....	44
Tabelle 17: Postoperative Komplikationen nach Auftrittszeitraum und Graduierung.....	44
Tabelle 18: Dauer des stationären Aufenthalts .....	45
Tabelle 19: Einfluss der postoperativen Komplikationen und der Art der Harnableitung auf die mittlere Dauer des stationären Aufenthalts.....	45
Tabelle 20: Postoperative stationäre Wiederaufnahme .....	46
Tabelle 21: Einfluss der Art der Harnableitung auf die stationäre Wiederaufnahmerate innerhalb von 30 d .....	46
Tabelle 22: TNM-Klassifikation, Grading, R-Status.....	48
Tabelle 23: Prä- und postoperative Therapie.....	49
Tabelle 24: Follow-up-Spanne.....	50
Tabelle 25: Progressionsraten.....	50
Tabelle 26: Überleben nach bekanntem Rezidiv in Monaten .....	51
Tabelle 27: TTP in Monaten .....	51
Tabelle 28: Sterbetafel für das OS .....	52
Tabelle 29: Sterbetafel für das TSS.....	53
Tabelle 30: Ergebnisse für das PFS .....	54
Tabelle 31: Ergebnisse für das modifizierte PFS .....	55
Tabelle 32: Prädiktoren des OS.....	56
Tabelle 33: Prädiktoren des TSS.....	57
Tabelle 34: Tumorparameter und TTP bei Entstehung von isolierten Peritonealkarzinosen .....	62
Tabelle 35: Vorstellung der Publikationen zum Vergleich der perioperativen Daten .....	65
Tabelle 36: Gegenüberstellung der demographischen Daten .....	66
Tabelle 37: Gegenüberstellung der intraoperativen Daten.....	69
Tabelle 38: Gegenüberstellung der postoperativen Daten.....	71
Tabelle 39: Vorstellung der Publikationen zum Vergleich des onkologischen Langzeit Follow-ups .....	71
Tabelle 40: Gegenüberstellung der allgemeinen Patientendaten, Tumorparameter und (neo)adjuvanten Therapie .....	74
Tabelle 41: Gegenüberstellung der Follow-up Daten.....	77
Tabelle 42: Gegenüberstellung des Auftretens von atypischen Metastasen .....	81

## 1. Zusammenfassung

Das Urothelkarzinom der Harnblase stellt weltweit die zehnthäufigste Krebserkrankung dar. In high-risk Situationen und bei Muskelinvasion ist die radikale Zystektomie weiterhin therapeutischer Goldstandard. Nach der ersten roboter-assistierten Durchführung im Jahr 2003 ist der Einsatz des DaVinci-Systems in spezialisierten Zentren heute Alltag. Da Daten zur Äquivalenz des onkologischen Langzeitüberlebens bislang fehlen, gilt die offen-chirurgische Operationstechnik weiterhin als Standardverfahren. In der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg (Saar) wurde die erste roboter-assistierte radikale Zystektomie im Jahr 2007 durchgeführt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die prospektiv-unizentrische Analyse repräsentativer onkologischer Langzeitdaten der zwischen 01/2007 und 12/2019 mittels roboter-assistierter radikaler Zystektomie behandelten Urothelkarzinom-Patienten. Außerdem wurden die perioperativen Daten aller robotisch zystektomierten Patienten ausgewertet.

Von insgesamt 277 Patienten hatten 251 (90,6%) ein Urothelkarzinom, 14 (5,1%) eine chronische Zystitis und 12 (4,3%) eine andere Tumorentität. Bei einem medianen Alter von 68 Jahren wurden 226 (81,6%) Männer operiert; in 202 (72,9%) Fällen erfolgte die Anlage eines Ileumkonduits und in 75 (27,1%) Fällen einer Neoblase. Der mittlere Blutverlust betrug 454 Milliliter bei einer intraoperativen Transfusionsrate von 6,5% und Operationsdauer von 373,1 Minuten. Durchschnittlich wurden 14,2 Lymphknoten entnommen. Bei einer postoperativen Komplikationsrate von 62,5% war die mittlere stationäre Verweildauer 19,1 Tage. 184 (33,4%) Patienten hatten  $\leq$  pT1 Tumore, 80 (31,9%) pT2 und 87 (34,7%) organüberschreitende  $\geq$  pT3 Tumore. 42 (16,7%) Patienten waren lymphknotenpositiv, eine Fernmetastasierung war in 2 (0,8%) Fällen präoperativ bekannt. Bei 6 (2,4%) Patienten lag eine R1-Resektion vor. Bei einem medianen Follow-up von 4,61 Jahren entwickelten 34,9% (68, n = 195) der Patienten einen Progress; die mediane Time to Progression betrug 11,5 Monate. Die 2-, 5- und 10-Jahres Gesamt-, tumorspezifischen sowie progressionsfreien Überlebensraten waren 73%, 62% und 49%, 80%, 74% und 69% sowie 65%, 53% und 41%. Die wichtigsten negativen Prädiktoren für Gesamt- und tumorspezifisches Überleben waren ein hohes pT-Stadium (HR = 0,268,  $p < 0,001$  bzw. HR = 0,313,  $p < 0,001$ ) sowie lymphonodale Metastasen zum Operationszeitpunkt (HR = 2,311,  $p < 0,001$  bzw. HR = 2,269,  $p = 0,006$ ). Atypische Metastasen waren selten mit 6 (2,4%) Peritonealkarzinosen und 1 (0,4%) Metastase der Narbenplatte.

Damit ließen sich bei sehr guten perioperativen Ergebnissen exzellente Überlebensdaten erheben. Zukünftig bedarf es randomisierter kontrollierter Studien, um diese Ergebnisse weiter zu bestätigen.

## Long-term follow-up of robot-assisted radical cystectomy

All over the world urothelial carcinoma of the bladder is the tenth most common cancer. Radical cystectomy remains the therapeutic gold standard for high-risk and muscle-invasive diseases. The first robot-assisted radical cystectomy was performed in 2003 and nowadays represents an established surgical approach in specialized centers. However, data about the oncological long-term follow-up is scarce. Therefore, open radical cystectomy remains the standard procedure. At the Department of Urology and Pediatric Urology of the Saarland University in Homburg (Saar) the first robot-assisted radical cystectomy was performed in 2007. The aim of this work was to analyze oncologic long-term outcomes of patients with urothelial carcinoma treated with robot-assisted radical cystectomy between 01/2007 and 12/2019 in a single center, prospective analysis. In addition, the perioperative data of all patients treated with robot-assisted radical cystectomy were evaluated.

251 of 277 (90.6%) patients undergoing robot-assisted radical cystectomy had urothelial carcinoma, 14 (5.1%) had chronic cystitis and 12 (4.3%) had other bladder tumors. 81.6% (226) of patients were male at a median age of 68 years. 72.9% (202) of urinary diversions were ileal conduits and 27.1% (75) ileal neobladders. Mean operating time was 373 minutes at a blood loss of 454 milliliters and an intraoperative transfusion rate of 6.5%. An average of 14.2 lymph nodes were removed. At an overall postoperative complication rate of 62.5%, patients were discharged after 19.1 days. 33.4% (184) of tumors were  $\leq$  pT1, 31.9% (80) pT2 and 34.7% (87)  $\geq$  pT3. 0.8% (2) of patients had distant metastases preoperatively. 16.7% (42) of patients were lymph node positive and 2.4% (6) had positive surgical margins. At a median follow-up of 4.6 years, 34.9% (68, n=195) of patients had tumor progression; median time to progression was 11.5 months. The 2-, 5-, and 10-years overall, cancer specific, and progression-free survival rates were 73%, 62%, and 49%, 80%, 74%, and 69%, and 65%, 53%, and 41%. The most important negative predictors for overall and cancer specific survival were tumor stage (HR = 0.268,  $p < 0.001$  and HR = 0.313,  $p < 0.001$ ) and lymphonodal metastases at the time of surgery (HR = 2.311,  $p < 0.001$  bzw. HR = 2.269,  $p = 0.006$ ). Atypical metastases were rare, 6 (2.4%) patients suffered from an isolated peritoneal carcinomatosis, 1 (0.4%) developed an atypical metastasis within the scar.

Overall, very good perioperative and oncological results could be noticed. In order to confirm these results randomized controlled trials are necessary.

## 2. Einleitung

### 2.1. Harnblasenkarzinom

Das Harnblasenkarzinom, zu dem insbesondere das Urothelkarzinom zählt, stellt weltweit die zehnthäufigste Krebserkrankung dar [18]. Im Jahr 2018 wurden etwa 550.000 Harnblasenkarzinom-Neuerkrankungen erfasst, was ca. 3% aller Tumorneuerkrankungen entspricht; die Zahl der assoziierten Todesfälle beläuft sich auf ca. 200.000 [18]. Besonders hohe Fallzahlen lassen sich in Europa, Nordamerika und Teilen Westasiens beobachten [30]. Laut dem Robert Koch-Institut und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. erkrankten deutschlandweit im Jahr 2018 18.270 Menschen neu an einem invasiven Harnblasenkarzinom und 12.770 an einem nicht-invasiven papillären Tumor oder einem in situ-Tumor [95]. Deutschland hat eine weltweit verglichen hohe altersstandardisierte Inzidenz [8].

Das mittlere Erkrankungsalter lag in den Jahren 2017 und 2018 in Deutschland bei Frauen bei 75 und bei Männern bei 74 Jahren [95], weshalb das Harnblasenkarzinom zu den Erkrankungen der mittleren und älteren Lebensjahre zählt. Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter kontinuierlich an [95].

Bei der Betrachtung der geschlechterspezifischen Daten fällt die deutlich höhere Prävalenz innerhalb des männlichen Geschlechts auf. 2018 waren Männer in Deutschland drei Mal häufiger betroffen als Frauen; das Harnblasenkarzinom machte bei ihnen 5,1% aller Tumorneuerkrankungen aus und war damit nach dem Prostatakarzinom, Lungen- und Darmkrebs die vierthäufigste Tumorlokalisation [95]. Bei Frauen hingegen stand das Harnblasenkarzinom erst an zwölfter Stelle [95]. Allerdings sind die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten bei den Männern rückläufig. Während im Jahr 1999 noch knapp 25 je 100.000 Männer erkrankten, waren es 2018 knapp 20. Bei den Frauen liegt die Rate konstant bei 5 Fällen je 100.000 [95]. Trotzdem ist die altersstandardisierte Sterberate beim männlichen Geschlecht durch die höhere Prävalenz der Erkrankung mit 5,1 deutlich höher als beim weiblichen Geschlecht mit 1,7 je 100.000 Personen [95].

#### 2.1.1. Ätiologie und Risikofaktoren

Zur Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms kann die Exposition gegenüber Karzinogenen in entscheidendem Maße beitragen [22] (s. Tabelle 1). Als wichtigstes Karzinogen ist Zigarettenrauch zu nennen, weshalb das Vermeiden von sowohl aktivem als auch passivem Rauchen zur Primärprävention gehört. Die höhere Prävalenz an Rauchern innerhalb des

männlichen Geschlechts stellt eine Ursache für deren ebenfalls erhöhte Erkrankungsrate dar [22]. Man vermutet, dass Rauchen bis zu der Hälfte der Harnblasenkarzinome bei Männern bzw. bis zu einem Viertel der Fälle bei Frauen verursacht [44]. Während Anfang des 20. Jahrhunderts fast ausschließlich Männer rauchten, wurde das Rauchen bei den Frauen in den nächsten Jahrzehnten immer gesellschaftstauglicher und populärer [102]. Im Jahr 2006 rauchten 37% der Männer, bei den Frauen waren es 28%; heute gleichen sich die Zahlen immer mehr an [102]. Dabei besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen packyears, das heißt der Jahre an täglich einer gerauchten Schachtel Zigaretten, und Karzinomrisiko [7]. Abstinenz verringert wiederum das Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken. Trotzdem bleibt auch nach vielen Jahren der Abstinenz das Risiko im Vergleich zu einem Nichtraucher erhöht [19]. Von pathophysiologischer Relevanz ist die Zusammensetzung des Zigarettenrauchs, dieser enthält polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und aromatische Amine enthält (z. B. 2-Naphthylamin) [98].

Eine Exposition gegenüber aromatischen Aminen kann auch im beruflichen Umfeld erfolgen; bei Nachweis ist die Einordnung des Harnblasenkarzinoms als Berufskrankheit (Nr.-1301) möglich. Die gefährdetsten Berufsgruppen sind die Chemiebranche – hierbei insbesondere Betriebe der Kunststoffverarbeitung und Farbstoffsynthese – sowie die Baubranche, aber auch Lackierer und Friseure [24]. Insgesamt machen berufsbedingte Harnblasenkarzinome bei Männern bis zu 7% bzw. bei Frauen bis zu 2% aller diagnostizierten Fälle aus [57]. Darum sollte bei der Diagnose eines Harnblasenkarzinoms standardmäßig eine Berufsanamnese durchgeführt werden.

Ein weiterer Risikofaktor sind chronische Harnwegsinfekte unterschiedlicher Pathogenese, wie etwa Infektionen mit *Schistosoma haematobium*. Der Zusammenhang zwischen chronischer Harnwegsinfektion und der Entstehung eines Harnblasenkarzinoms besteht in einer durch z. B. *Escherichia coli* oder *Proteus mirabilis* verursachten, im Urin erhöhten Konzentration an Nitriten. Diese können in karzinogene Nitrosamine umgewandelt werden [118]. Pathogenetisch betrachtet geht die chronische Harnwegsinfektion als Ätiologie des Harnblasenkarzinoms vermehrt mit der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen einher. In Regionen, in denen *Schistosoma haematobium*-Infektionen endemisch sind wie bspw. Ägypten, ist der Anteil der Plattenepithelkarzinome im Vergleich zu Nicht-Endemie-Gebieten um ein Vielfaches erhöht [15].

Infolge des Einsatzes bestimmter Zytostatika, insbesondere Cyclophosphamid und Ifosfamid [65], stellen Radio- und Chemotherapie vor allem bei der Behandlung von Ovarialkarzinomen einen Risikofaktor dar [16]. Die karzinogene Wirkung beruht auf Acrolein, einem akut urotoxischen Nebenprodukt, das beim Metabolismus der Zytostatika entsteht [76].

Auch die genetische Prädisposition spielt bei der Entstehung eines Harnblasenkarzinoms eine Rolle. Sie erhöht die Anfälligkeit gegenüber Karzinogenen [22], führt eigenständig in der Regel aber nicht zur Bildung eines Harnblasenkarzinoms. Die Entdeckung prädisponierender Genvariationen stellte heute noch einen Teil der Grundlagenforschung dar. Am besten belegt ist die Auswirkung unterschiedlicher Polymorphismen der Gene N-Acetyltransferase 2 (NAT2) und Glutathion-S-Transferase Mu1 (GSTM1). Beide Enzyme tragen zur Entgiftung von Karzinogenen bei. Bestimmte Genotypen des NAT2-Gens (langsame Acetylatoren) sowie eine homozygote Deletion des GSTM1-Gens [4] verursachen eine verringerte Enzymaktivität und setzen damit die entgiftende Wirkung herab; die Anfälligkeit gegenüber Karzinogenen steigt [41] [127]. Davon abzugrenzen sind hereditäre Erkrankungen wie etwa Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC). Zu dessen syndromalem Krankheitsbild gehört das vermehrte Auftreten von Urothelkarzinomen verursacht durch zumeist Mutationen in Mismatch-Repair-Genen – insbesondere MSH2 [56].

Tabelle 1: Übersicht einiger Risikofaktoren und derer relativer Risikoerhöhung für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms

Risikofaktor	Relative Risikoerhöhung für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms
Positive Raucheranamnese	für Männer: 3,6 [19] für Frauen: 3,0 [20]
Berufliche Exposition gegenüber Karzinogenen (z. B. Minenarbeiter, Busfahrer, Arbeiter der Gummi- und Lederindustrie, Mechaniker, Friseur)	≥1,2 [92]
Chronische Harnwegsinfektionen	für Männer mit ≥ 3 bekannten Infektionen: 2,0 [59]
Genetische Prädisposition	
- Langsame Acetylatoren	1,2 [97]
- Deletion des GSTM1-Gens	1,5 [97]
- HNPCC	für 75-jährige Frauen mit MSH2-Genmutation: 8,1 [77]

### 2.1.2. Klassifikation und Stadien

Histologisch tritt das Harnblasenkarzinom weltweit betrachtet mit Abstand am häufigsten als Urothelkarzinom in Erscheinung (Männer: 84%, Frauen: ca. 79%); die zweithäufigste Form stellt das Plattenepithelkarzinom dar (1,1 bis 2,8%); an dritter Stelle folgen Adenokarzinome der Harnblase (1,5 bis 1,9%) [35]. Oft bilden sich Mischbilder unterschiedlicher histologischer

Anteile; eine partielle plattenepitheliale Differenzierung liegt z. B. in etwa 30% der Harnblasenkarzinome vor [12].

Mittels Tumor Node Metastasis (TNM)-Klassifikation gemäß des American Joint Committee on Cancer (AJCC) werden Urothelkarzinome hinsichtlich Invasion und (Lymphknoten-) Metastasierung eingeteilt (s. Tabelle 2). Bezüglich der Invasionstiefe (T-Stadium) werden Ta-, Tis- und T1- bis T4-Stadium unterschieden. Bezüglich des möglichen Vorliegens regionaler Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) wird zwischen dem N0- bis N3-Stadium differenziert. Das Vorhandensein hämatogener Fernmetastasen (M-Stadium) spricht für ein M1-Stadium. Bei Erstdiagnose liegen in etwa zwei Drittel der Fälle nicht-invasive Ta-Tumore und früh-invasive T1-Tumore vor [94]. 1-3% der Karzinome sind primäre Tis-Tumoren; sie haben ein hohes Entartungsrisiko und werden als Vorläufer des invasiven Urothelkarzinoms angesehen. Als sekundäre Tis-Tumore treten sie bei 45-65% der invasiven Karzinome wesentlich häufiger auf [124].

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Urothelkarzinoms modifiziert nach AJCC, 8. Edition, Jahr 2018 [6]

TNM-Stadium	Definition
pT0	Keine Evidenz für einen Primärtumor
pTa	Nicht-invasives papilläres Karzinom
pTis	Carcinoma in situ: „flat tumour“
pT1	Infiltration bis ins subepitheliale Bindegewebe
pT2	Muskelinvasives Karzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>• pT2a: Infiltration der inneren Hälfte der Tunica muscularis</li> <li>• pT2b: Infiltration der äußeren Hälfte der Tunica muscularis</li> </ul>
pT3	Infiltration bis ins perivesikale Fettgewebe <ul style="list-style-type: none"> <li>• pT3a: Mikroskopisch</li> <li>• pT3b: Makroskopisch</li> </ul>
pT4	Infiltration von Nachbarorganen <ul style="list-style-type: none"> <li>• T4a: Infiltration der Prostata, der Samenblasen, des Uterus oder der Vagina</li> <li>• T4b: Infiltration der Becken- oder Bauchwand</li> </ul>
c/pN0	Keine Lymphknotenmetastasen
pN1	Solitäre Lymphknotenmetastasen hypogastrisch, obturatorisch, extern iliakal oder präsakral

pN2	Multiple Lymphknotenmetastasen hypogastrisch, obturatorisch, extern iliakal oder präsakral
pN3	Lymphknotenmetastasen entlang der Aa. iliacaes communes
pM0	Keine Fernmetastasen
c/pM1	Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> <li>• M1a: Fernmetastasen über die Lymphknoten entlang der Aa. iliacaes communes hinaus</li> <li>• M1b: Nicht-Lymphknotenfernmetastasen</li> </ul>

Zur weiteren Klassifikation des Urothelkarzinoms gehört das Grading. Es beruht auf der WHO/ISUP-Klassifikation des Jahres 1998 und grenzt histologisch gutartige Papillome von papillären Neoplasien mit niedrigem malignem Potential (PUNLMP), Low grade Karzinomen (LGPUC) und High grade Karzinomen (HGPUC) ab [94]. Nach Pan et al. steigt die Progressionsrate und die tumorspezifische Mortalität in folgender Reihenfolge an: PUNLMP, LGPUC, HGPUC pTa-Stadium, HGPUC T1-Stadium [84].

Nach AJCC werden Urothelkarzinome anhand der TNM-Klassifikation in fünf Stadien von 0 bis 4 eingeteilt (s. Tabelle 3) [6].

Tabelle 3: Staging des Urothelkarzinoms modifiziert nach AJCC [6]

Staging	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a, T2b	N0	M0
IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
IIIA	T1-T4a	N1	Mo
IIIB	T1-T4a	N2, N3	M0
IVA	T4b	N0-N3	M0
IVA	Ta-T4b	N0-N3	M1a
IVB	Ta-T4b	N0-N3	M1b

### 2.1.3. Symptome und Klinik

Das Leitsymptom des Harnblasenkarzinoms stellt die schmerzlose Makrohämaturie dar. Bei knapp 80% der Patienten ist sie Grund der ersten ärztlichen Konsultation [120]. Dabei ist der positiv prädiktive Wert für das tatsächliche Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms bei männlichen Betroffenen ab dem 60. Lebensjahr mit ca. 22% am höchsten [21], bei jüngeren Patienten sind Harnwegsinfekte die wahrscheinlicheren Auslöser einer Makrohämaturie. Weitere 20% der Betroffenen weisen anamnestisch typische Harnwegsinfekt-Symptome wie Pollakisurie und Dysurie auf [120].

Sehr früh im Krankheitsverlauf kann eine asymptomatische Mikrohämaturie auftreten. Häufig ist sie auf Harnwegsinfekte, benigne Prostatahyperplasie oder Harnsteine zurückzuführen, in bis zu 5% aber auf eine bösartige Veränderung der Harnwege [108]. Bei weit fortgeschrittenen Urothelkarzinomen der Harnblase kann es zudem zu akutem Harnverhalt, Hydronephrose mit Flankenschmerzen oder auch Knochenschmerzen bei vorliegender Metastasierung kommen [125].

### 2.1.4. Diagnostik

An das Anamnesegespräch mit Beachtung der genannten typischen Symptome sowie Abfragen der Risikofaktoren schließt sich die orientierende körperliche Untersuchung an. Es sollte Augenmerk auf suprasymphysären Druckschmerz sowie Flankenschmerz gelegt werden [54].

Standardmäßig erfolgt ein Urin-Schnelltest zur Detektion einer möglichen Hämaturie, Proteinurie, Leukozyturie oder Nitrit-Positivität. Bei klinischem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom wird zusätzlich mittels Urinsediment und Urinzytologie eine mikroskopische Urinuntersuchung mit morphologischer Beurteilung der Erythrozyten bzw. der abgeschilferten Urothelzellen angeschlossen. Diese kann am Nativpräparat, am gefärbten Präparat oder mit Fluoreszenzmarkierung als Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung (FISH) durchgeführt werden. Beim Nativpräparat werden vor allem die Erythrozyten beurteilt. Differentialdiagnostisch gilt, dass bei einer urologischen Ursache der Hämaturie hauptsächlich normal geformte Erythrozyten vorliegen, sie weisen kaum Dysmorphien auf; bei nephrologischen Ursachen treten viele Dysmorphien auf [96]. Die urinzytologische Untersuchung erfolgt am gefärbten Urinausstrich; abgeschilferte Urothelzellen werden betrachtet. Wichtige Malignitätskriterien sind z. B. eine erhöhte Kern-Plasma-Relation, Anisokaryose, Hyperchromasie und eine verdickte Kernmembran [96]. Die Spezifität der Methode liegt laut Turco et al. bei 93,7 bis 94,1%; die Sensitivität ist abhängig vom Grading [119]. High grade Tumore können durch eine negative Urinzytologie nahezu ausgeschlossen

werden, vorliegende Low grade Tumore werden allerdings nicht immer erkannt. Die fluoreszenzmarkierenden Verfahren umfassen die uCyt+/ImmunoCyt® und die FISH. Beide Methoden bieten im Vergleich zur konventionellen Zytologie eine höhere Sensitivität, vor allem bei Low grade Tumoren [29] [99]. Wegen geringerer Spezifität sind sie der Zytologie insgesamt trotzdem unterlegen, daher sollen sie laut S3-Leitlinie gegebenenfalls ergänzend zur Urinzytologie eingesetzt werden [68].

Zusätzlich können urinbasierte Tumortestverfahren genutzt werden; Biomarker sind bspw. das urinary nuclear matrix protein 22 (NMP22), das bladder tumor antigen (BTA) und das urinary bladder cancer Antigen (UBC-Antigen) [128]. Im Vergleich zur konventionellen Urinzytologie beschreiben Lotain et al. eine ebenfalls höhere Sensitivität besonders im Fall von Low grade Tumoren, weshalb urinbasierte Tumortestverfahren zu deren Nachsorge sinnvoll eingesetzt werden könnten [69]. Laut der S3-Leitlinie sollen sie allerdings nicht zur Früherkennung oder als Screening verwendet werden, unter anderem wegen geringer Spezifität und falsch-positiver Ergebnisse [68].

Als diagnostischer Goldstandard bei Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom wird die starre oder flexible Zystoskopie mit Weißlicht inklusive transurethraler Resektion (TUR) zur histopathologischen Beurteilung des Gewebes angesehen [128]. Da Carcinoma in situ (CIS)-Läsionen und kleine papilläre Karzinome mit der Zystoskopie mit Weißlicht teilweise schwer zu identifizieren sind, umfasst die S3-Leitlinie als additives Verfahren die fluoreszenzassistierte Zystoskopie mit Hexylaminolaevulinat [68]. Burger et al. nennen eine signifikant höhere Diagnoserate und geringere 9- bis 12 Monats-Rezidivraten bei CIS-Läsionen, Ta-, T1-, Erst- und Rezidivtumoren; CIS-Läsionen bspw. wurden in mehr als 25% der Fälle alleinig durch den Einsatz der fluoreszenzassistierten Zystoskopie mit Hexylaminolaevulinat erkannt [23].

Zur Diagnostik gehören auch bildgebende Verfahren. Hier ist zuallererst die Abdomensonographie zu nennen; neben dem direkten Nachweis einer suspekten Raumforderung der Harnblase dient sie auch dem Ausschluss einer Hydronephrose bei fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom oder Raumforderungen des oberen Harntrakts [122]. S3-Leitliniengetreu wird bei muskelinvasiven Karzinomen zusätzlich eine Computertomographie (CT) -Abdomen, -Becken sowie -Thorax mit Kontrastmittel zur Detektion möglicher Fernmetastasen, eines lokal fortgeschrittenen Wachstums oder einer Hydronephrose angefertigt [91]. Nach Erstdiagnose eines muskelinvasiven Karzinoms, eines nicht-muskulären Karzinoms im Bereich des Trigonums, eines multiplen Karzinoms und/oder eines High grade Tumors erfolgt zudem eine Bildgebung der oberen Harnwege, eine CT mit urographischer Phase [68]. Bei Verdacht auf ossäre bzw. kraniale Metastasierung kann auch eine Knochenszintigraphie bzw. eine kraniale Bildgebung erfolgen [91].

### 2.1.5. Therapie

Lokal begrenzte Karzinome bzw. Urothelkarzinome der Tumorstadien Ta und T1 sollten primär operativ mittels TUR in toto reseziert werden [68]. Zur Verminderung der Rezidivrate wird postoperativ eine einmalige Chemotherapie-Frühinstillation mit Mitomycin C empfohlen [115]. Innerhalb von sechs Wochen kann gegebenenfalls eine Nachresektion mittels TUR erfolgen, um Residualtumore zu detektieren, zu resezieren und wiederum die postoperative Rezidiv- und Progressionsrate zu reduzieren [34]. Zur weiterführenden Therapieplanung ist die Zuordnung in die jeweilige Risikogruppe der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entscheidend. Diese differenziert bei Ta- und T1-Tumoren zwischen Low-, Intermediate- und High-risk Tumoren. Als für die Prognose und Rezidivrate entscheidend gelten die Anzahl der Karzinome, etwaige bisherige Rezidive, die Tumorgöße, das T-Stadium, begleitende CIS-Anteile und das Grading; Low-risk Tumore bspw. umfassen solitäre Primärtumore, die kleiner als drei Zentimeter und pathologisch betrachtet Low grade Ta-Tumore ohne CIS-Anteile sind [9]. Nach der S3-Leitlinie sollten adjuvante Instillations-Therapien bei allen Risikoformen angeboten werden, außer den Low-risk Tumoren. [68]. Instillationen werden in der Regel mit Bacillus Calmette-Guerin (BCG) oder Mitomycin C durchgeführt. Dabei zeigen BCG-Instillationen vor allem bei High-risk Tumoren eine vergleichsweise bessere Auswirkung auf Rezidivrate und Progressionswahrscheinlichkeit [42].

Die Standardtherapie isolierter CIS-Läsionen stellt die intravesikale BCG-Immuntherapie dar. Die Möglichkeit einer radikalen Zystektomie (RC) ist gegeben und kann mit dem Patienten diskutiert werden [117]. Es kommt zu einer individuellen Entscheidungsfindung je nach Risikokonstellation und Wunsch des Patienten.

Bei vorliegender Muskelinvasion bzw. ab Tumorstadium T2 stellt die RC den therapeutischen Goldstandard dar (vgl. Kapitel 2.2) [1]. Hier kann dem Patienten laut S3-Leitlinie als Alternative zum offenen Vorgehen auch das laparoskopische oder roboter-assistierte Verfahren angeboten werden [68]. Die bilaterale pelvine Lymphadenektomie (PLND) findet routinemäßig im Rahmen der RC statt [32], hierbei wird zwischen limitierter, Standard- und ausgedehnter PLND unterscheiden. Die S3-Leitlinie empfiehlt die Durchführung einer ausgedehnten PLND, es sollten mindestens 10-16 Lymphknoten entnommen werden [68]. Ab Stadium pT2 sollte zudem eine neoadjuvante oder adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie abgewogen werden [63].

Als Alternative zur RC wird derzeit die s. g. „Trimodale Therapie“, bestehend aus transurethraler maximaler Ausresektion des Harnblasenkarzinoms mit nachfolgender Chemo- und Strahlentherapie, untersucht. Sie gilt jedoch noch nicht als therapeutischer Standard [88].

Zum Diagnosezeitpunkt metastasierte Urothelkarzinome der Harnblase werden palliativ chemotherapeutisch behandelt; je nach Allgemeinzustand und Verträglichkeit erhalten die Patienten Gemcitabin/Cisplatin, Gemcitabin/Carboplatin, Gemcitabin Monotherapie, MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin) oder hd-MVAC (high-dose intensity Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin) [125]. Als neue Therapiemöglichkeit bei Platin-refraktären Karzinomen oder Patienten, die für eine primäre Chemotherapie nicht geeignet sind, stehen PD1- (Pembrolizumab) sowie PD-L1- (Atezolizumab) Checkpoint Inhibitoren zur Verfügung [113]. Weiterhin ist die Antikörpertherapie mit Avelumab als Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach erfolgter Chemotherapie mit anschließender Progressionsfreiheit neuer Therapiestandard.

### 2.1.6. Prognose

Die durchschnittliche 5-Jahres tumorspezifische Überlebensrate (TSS) bei nicht-fernetastasierten Urothelkarzinomen nach RC beträgt 66%, das 5-Jahres progressionsfreie Überleben (PFS) 58% [106]. Bei Differenzierung nach pT- und pN-Stadium ergeben sich deutliche Unterschiede. Mit zunehmendem pT-Stadium nimmt das 10-Jahres TSS bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasierung (pN0) kontinuierlich ab (pT≤1: 91%, pT2: 67%, pT3: 60%, pT4: 37%); bei Vorliegen einer pelvinen lymphonodulären Metastasierung (pN1) sinkt es drastisch auf knapp 17% [46]. Darum gelten vor allem das pT- und pN-Stadium als wichtige Prognosefaktoren nach RC [111]. Ein bereits fernetastasiertes Urothelkarzinom (M1) wird palliativ behandelt, die Gesamtüberlebenszeit liegt unter Cisplatin-haltiger Chemotherapie bei in der Regel circa 15 Monaten [93].

Darüber hinaus werden ein positiver R-Status, eine lymphovaskuläre Invasion (LVI), sowie ein fortgeschrittenes Alter und Komorbiditäten als ungünstige Prognosefaktoren angesehen [26] [73]. Insgesamt haben Frauen niedrigere Überlebensraten als Männer [95], denn Frauen weisen bei Erstdiagnose häufiger fortgeschrittene Befunde auf [107].

Eine RC sollte nach Indikationsstellung nicht verzögert werden, weil dies einen negativen Effekt auf das Gesamtüberleben (OS) der Patienten hat. Es wird empfohlen, die RC maximal zwölf Wochen nach TUR auszuführen [43].

Einige dieser Prognosefaktoren werden in Nomogrammen zusammengefasst (s. Abbildung 1). Sie dienen der Vorhersage der Rezidivrate nach RC und sollen eine Erweiterung bzw. Verbesserung des Stagings nach AJCC darstellen, werden aber nur selten im klinischen Alltag eingesetzt [60].

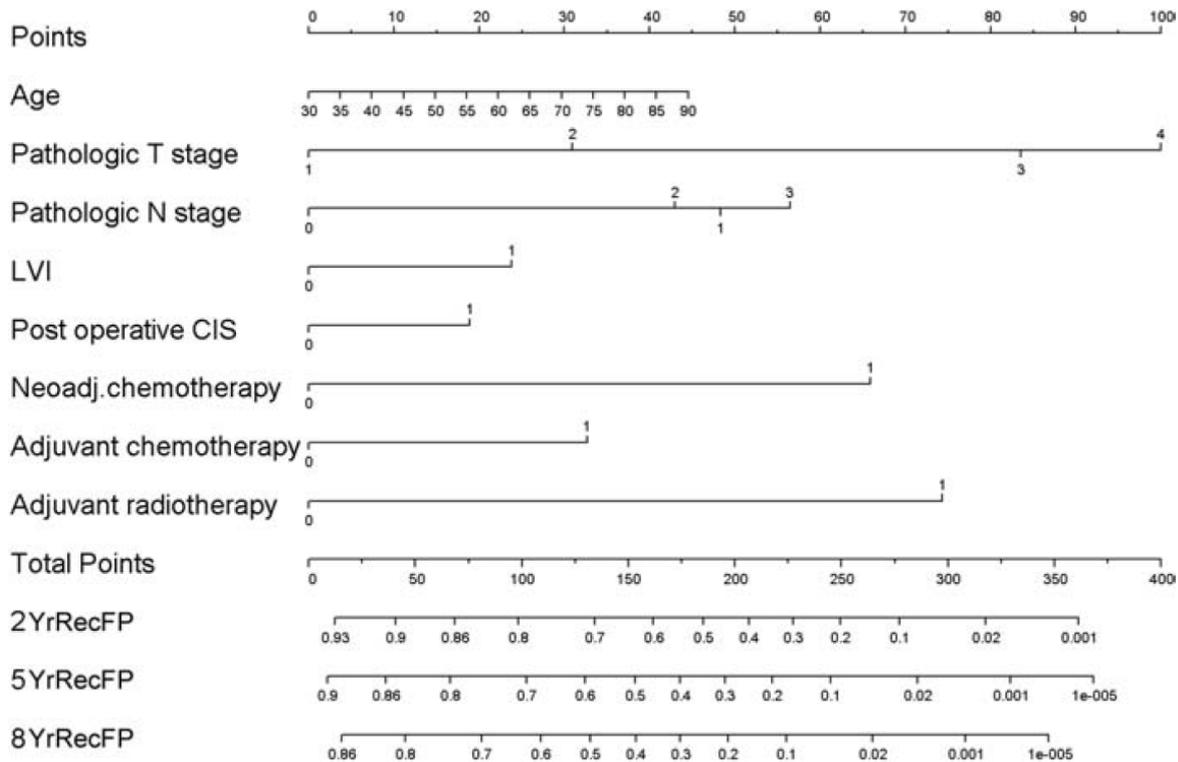


Abbildung 1: Nomogramm zur Vorhersage der Rezidivrate nach RC nach Karakiewicz et al. [60]

## 2.2. Radikale Zystektomie

### 2.2.1. Definition

Als RC ist geschlechterunabhängig die En-bloc-Entfernung der Harnblase mit anliegendem viszeralem Peritoneum, den pelvinen Lymphknoten und dem perivesikalen Fettgewebes definiert. Von der Resektion mit eingeschlossen sind bei der Frau in der Regel Uterus, Adnexe und vordere Vaginalwand, weshalb der Eingriff auch als vordere Exenteration bezeichnet wird. Beim Mann spricht man von der Zystoprostatovesikulektomie, denn es werden zusätzlich Prostata und Samenblasen entfernt. Es gibt chirurgische Ansätze, eine radikale Zystektomie fertilitätserhaltend durchzuführen, indem Prostata und Samenblasen belassen werden, diese sind allerdings kein Standard.

### 2.2.2. Indikationen

Die häufigste Indikation der RC stellt das muskelinvasive Urothelkarzinom der Harnblase dar; bei einer kurativen Intention liegt keine Metastasierung vor [2]. Weitere Indikationen mit kurativer Intention sind oberflächliche High-risk Rezidivtumore, das BCG-refraktäre Carcinoma in situ [104], große, intravesikale, endoskopisch nicht sanierbare Tumore und Nicht-

Urothelkarzinome wie kleinzellige Karzinome oder Plattenepitheltumore [14]. Hinzu kommen metastasierte, symptomatische Harnblasenkarzinome, dann in palliativer Indikation [13].

Von der RC abzugrenzen ist die einfache Zystektomie, bei der heute die Blase bspw. aufgrund einer radiogenen Zystitis, Schrumpfblase oder therapierefraktären überaktiven Blase entfernt wird. Da keine Tumorerkrankung vorliegt, wird hier keine Lymphadenektomie durchgeführt.

### 2.2.3. Historie

In den Anfängen der Zystektomie im späten 19. Jahrhundert wurden zunächst nur Harnblase, umliegendes Peritoneum und perivesikales Fettgewebe entfernt. Prägende Persönlichkeit war hierbei Bernhard Bardenheuer, der die erste berichtete Zystektomie 1887 durchführte [101]. Wegen der postoperativ hohen Lokalrezidivneigung und einer 5-Jahres Überlebensraten von unter 20% geriet das Verfahren jedoch in starke Kritik [14]. Es galt, die OP-Technik schnell weiterzuentwickeln und zu verbessern. So wurden die Resektionsgrenzen erweitert und die Diskussion über die Bedeutung der PLND geriet in den Vordergrund. Donald G. Skinner betonte deren positive Auswirkung auf das rezidivfreie Überleben [109] sowie den diagnostischen Nutzen zur Erwägung einer adjuvanten systemischen Chemotherapie [110]. Die PLND wurde Mitte des 20. Jahrhunderts routinemäßig im Rahmen der onkologisch indizierten RC eingeführt [14].

Die Erstbeschreibung der RC mit offen-chirurgischem Zugang geht auf das Jahr 1949 zurück [72]. Trotz aller Modifikationen der OP-Technik gilt die RC mit nachfolgender Harnableitung noch heute als Hochrisikoeingriff mit hoher Komplexität und postoperativer Morbidität sowie erhöhten Komplikationsraten auch bei erfahrenen Operateuren in Abhängigkeit der lokalen Tumorsituation [114]. Bis zu 3% der Patienten versterben während des Klinikaufenthalts, etwa 30% erfahren eine oder mehr Komplikationen [64]. Bei Betrachtung der ersten 90 postoperativen Tage erhöht sich die Komplikationsrate auf ca. 64%, dabei treten am häufigsten gastrointestinale Komplikationen, Infektionen, Wundheilungsstörungen, Transfusionen und kardiale sowie urogenitale Komplikationen auf [105].

Nachdem bis Ende des 20. Jahrhunderts standardmäßig über den offen-chirurgischen Zugang gearbeitet wurde, berichtete Raul O. Parra 1992 von der ersten laparoskopisch durchgeführten RC (LRC) [86]. 2003 führte Mani Menon als Erster eine roboter-assistierte radikale Zystektomie (RARC) mit dem DaVinci-Operationssystem von Intuitive Surgical® (Sunnyvale, Kalifornien, USA) durch [104].

## 2.3. Operationstechnik

### 2.3.1. Ablauf der roboter-assistierten radikalen Zystektomie

Zur Einbringung der Trokare wird der Patient zunächst auf den Rücken gelagert. In der Regel kommen sechs Trokare zum Einsatz. Sie werden wie folgt platziert (s. Abbildung 2). Der Optiktrokar befindet sich in der Mittellinie und wird unter Sicht mittels supraumbilikalischer Mini-Laparotomie nach Hasson gelegt; über ihn wird während des Eingriffs ein Pneumoperitoneum erzeugt. Nach Einbringen der Kamera erfolgt die Platzierung der Arbeitstrokare unter Sicht. Zwei Robotertrokare auf Höhe des Bauchnabels links und rechts des Musculus rectus abdominalis, zwei Trokare links und rechts kranial der Spina iliaca anterior superior und ein Trokar rechts zwischen Roboter- und Optiktrokar werden zudem benötigt.

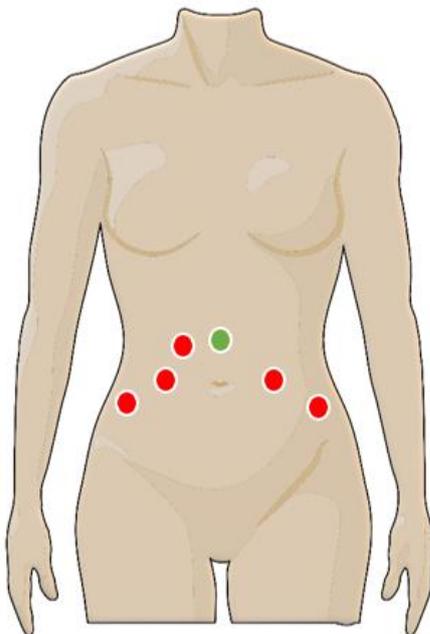


Abbildung 2: Platzierung der Trokare mit Optiktrokar (grün) und Arbeitstrokaren (rot). Klinikeigene Abbildung.

Die weitere OP verläuft in steiler Trendelenburglagerung. Das DaVinci-System wird angedockt und der Eingriff beginnt mit der beidseitigen Inzision des Peritoneums. Diese Einschnitte werden so fortgeführt, bis sie am Douglaseingang aufeinandertreffen. Beim Mann erfolgt die Präparation der Ductus deferentes bis zur Samenblase sowie deren Mobilisation. Danach kann die posteriore Prostatafaszie (Denonvilliers'sche Faszie) dargestellt und eröffnet werden. Nach Präparation des anterioren rektalen Raums folgt die Darstellung beider Ureteren. Anschließend kann der jeweils periureterale und paravesikale Raum dargestellt sowie die Chorda mit einem Hem-o-lok Clip abgesetzt werden. Die endopelvine Faszie wird inzidiert und

die Prostata beidseits mobilisiert. Letztlich werden beide Ureteren vor der Mündung in die Harnblase abgesetzt; von den Schnitträndern lassen sich Schnellschnittuntersuchungen anfertigen. Danach werden die Blasen- und beim Mann die Prostatapfeiler mittels Hem-o-lok Clips und Titan-Clips abgesetzt. Folglich kann die Harnblase von ventral mobilisiert werden. Vor der Bergung des Resektionspräparats durch einen Bergebeutel müssen noch der Plexus Santorini, die puboprostatiche Bänder sowie die Urethra durchtrennt werden. Vom urethralen Schnittrand erfolgt eine weitere Schnellschnittuntersuchung.

Eine Nerven-erhaltenden OP beim Mann kann vor allem bei jungen Patienten zum Erhalt der Sexualität und Kontinenz erwogen werden. Voraussetzung ist eine präoperativ erhaltene erektile Funktion und eine fehlende Infiltration des Blasenhalses. Bei gegebener Indikation ist eine zumindest einseitige Nerven-sparende OP anzustreben, diese wird in der Regel auf der nicht vom Urothelkarzinom betroffenen Seite durchgeführt [61]. Die zu erhaltenden Nerven sind autonome Nerven des Plexus pelvici. Dessen Funktionen umschließen die Erektion, Ejakulation und Kontinenz. Ein Großteil des Plexus pelvici befindet sich retroperitoneal lateral und posterior der Spitzen der Samenblasen [100]. Darum erfolgt die Dissektion der Samenblasen bei einer Nerven-sparenden OP vorsichtig aus dem Raum zwischen Samenblase und unterer Schicht der Denonvillier'schen Faszie; es ist wichtig, eng an den Samenblasen zu arbeiten [75]. Auch bei der Lymphadenektomie sind zum Zwecke der Nervenerhaltung Besonderheiten zu beachten; vor allem die Nervi cavernosi, aber auch präsakral und medial der Arteriae ilicae communes gelegene Nervenstrukturen können schnell verletzt werden [121].

Die Präparation der unterschiedlichen Räume verläuft bei der Frau ähnlich wie beim Mann. Es müssen zusätzlich die Tuben und Ovarien samt Gefäßversorgung entlang der Ligamenta lata bis auf Höhe der Cervix uteri disseziert werden. Die Vaginalwand wird eröffnet und die Zervix auf Höhe der vorderen Vaginalwand abgesetzt. Nach transvaginaler Bergung wird die Vaginalwand rekonstruiert und mittels Schnellschnitt untersucht. Eine Erhaltung der Urethra, Vagina und des Uterus ist analog zur Nerven-erhaltenden OP beim Mann möglich. Vorteile dieser Uterus-sparenden OP-Art sind der Erhalt der Sexualfunktion und das kleinere Resektionspräparat; beim orthotopen Blasenersatz kann zudem die stützende Funktion des Uterus und der Vagina auf die Neoblase genutzt werden, um chronischer Retention entgegen zu wirken [74].

An die abgeschlossene RC schließt sich die Lymphadenektomie an. Man unterscheidet zwischen limitierter, Standard- und ausgedehnter PLND. Dabei sind die Dissektionsgrenzen nicht einheitlich definiert. Hurler et al. beschreiben die Grenzen der limitierten Lymphadenektomie in der Fossa obturatoria und entlang der Vena iliaca externa; bei der Standard-Lymphadenektomie kommen die Lymphknoten entlang der Arteria iliaca externa und

der Arteria iliaca interna hinzu; die ausgedehnte Lymphadenektomie umfasst darüber hinaus die präsakralen Lymphknoten und die Lymphknoten entlang der Arteria iliaca communis bis zur Aortenbifurkation [50]. Dabei scheint die ausgedehnte PLND durch die Entfernung einer größeren Anzahl an Lymphknoten und damit die Detektion potentieller Lymphknotenmetastasen einen prognostischen Vorteil zu bieten [67]. Darum wird standardmäßig die Durchführung einer ausgedehnten PLND angestrebt (s. oben).

### 2.3.2. Formen der Harnableitung

Die Wahl der nachfolgenden Harnableitung erfolgt individuell. Sowohl bestehende Komorbiditäten, eine mögliche Tumorerkrankung der Urethra, die intellektuellen und motorischen Fähigkeiten des Patienten, die Verfügbarkeit von gesunden Darmanteilen als auch der Patientenwunsch sollten bedacht werden [14]. Daher gilt es, den Patienten vor dem Eingriff über die möglichen Formen der Harnableitung zu informieren, Vor- und Nachteile darzustellen (s. Tabelle 5) und zu einer partizipativen Entscheidungsfindung zu kommen.

Inkontinente Verfahren stellen sehr sichere und schnelle Methoden dar. Unter ihnen hat die kutane Harnableitung eher einen Stellenwert in der palliativen Versorgung. Das Ileumkonduit hingegen gilt als Alternativverfahren bei Patienten mit Kontraindikationen für einen orthotopen Harnblasenersatz (s. Tabelle 4). So wird das Ileumkonduit vor allem älteren Patienten vorgeschlagen. Nach der S3-Leitlinie ist es der Goldstandard der inkontinenten Harnableitung [68]. Das operative Vorgehen umfasst die Ausschaltung ca. 15 cm langen terminalen Ileums, dessen perkutane Ausleitung sowie die ureteroileale Anastomosierung (s. Abbildung 3). Der Urin drainiert in einen Urinbeutel auf der Bauchwand; das Stoma befindet sich in der Regel im rechten Unterbauch.

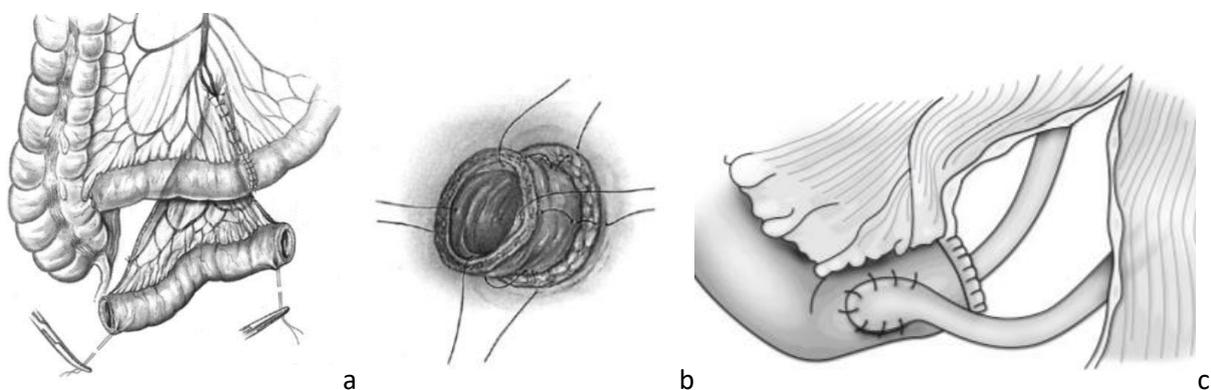


Abbildung 3: Konstruktion eines Ileumkonduits nach Stein et al.: Ausschaltung eines terminalen Ileumsegments und Dünndarmanastomosierung (a) Perkutane Ausleitung mittels evertierender Adaptation der Darmwand an die Haut (b) Seit-zu-Seit-Ureterimplantation (c) [112]

Kontinente Verfahren – besonders der orthotope Harnblasenersatz – gehen in der Regel mit höheren Komplikationsraten einher und erfordern eine hohe Compliance seitens des Patienten; vor allem junge, gering vorerkrankte Patienten profitieren davon [10]. Die Neoblase ist ein aus meist 50 bis 60 Zentimeter langem terminalem Ileum gebildetes Reservoir, das mit den Ureteren und der Urethra verbunden wird. Es existieren unterschiedliche operative Vorgehensweisen; eine häufig eingesetzte ist die Ileum-Neoblase nach Hautmann, bei ihr werden die Dünndarmabschnitte w-förmig vernäht (s. Abbildung 4).

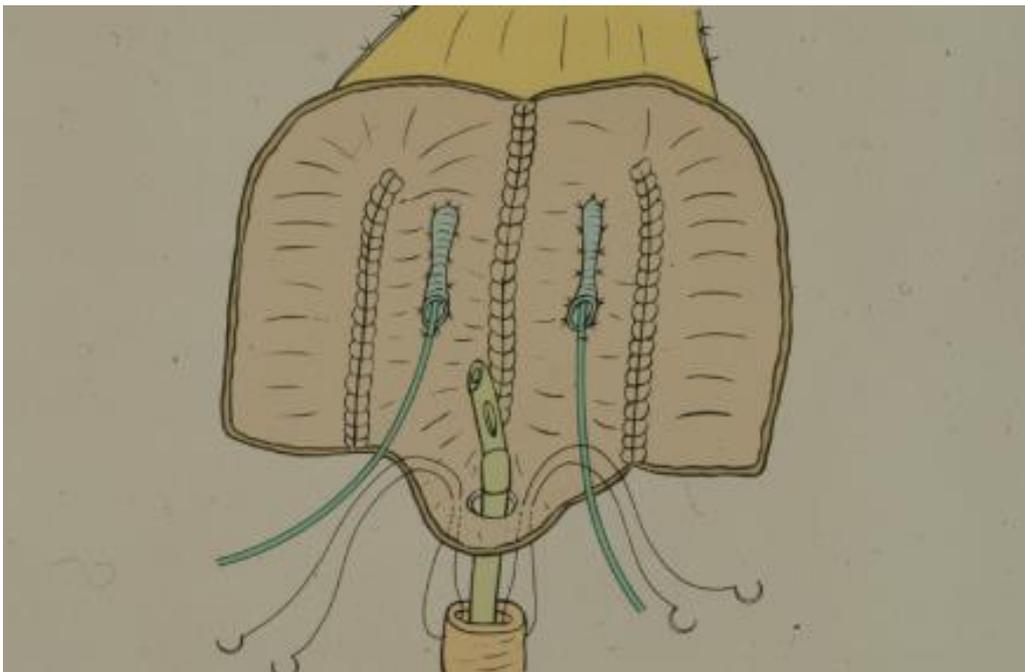


Abbildung 4: Innenansicht einer w-förmigen orthotopen Neoblase nach Kakizoe [58]

Ziel ist der Erhalt der Tages- und Nachtkontinenz ohne Clean Intermittent Self-Catheterisation (CISC). Dabei erholt sich die Tageskontinenz für Gewöhnlich besser als die Nachtkontinenz und jüngere Patientenkollektive erzielen insgesamt bessere Kontinenzraten als ältere [70]. Bei der Patientenwahl sollte trotzdem nicht das formelle Alter als Entscheidungsgrundlage dienen, sondern mehr das physiologische; so kann auch einem über 60-jährigen, fitten Patienten ein orthotoper Harnblasenersatz angeboten werden [66]. Ein Problem, das vor allem Frauen nach orthotoper Harnableitung betrifft, ist die Katheter-bedürftige Hyperkontinenz. Ursächlich scheinen funktionelle und anatomische Gründe zu sein, vor allem das Abknicken der urethrovesikalen Anastomose und der Prolaps der vorderen Vaginalwand [39]. Modifikationen während der OP (omental packing, Aufhängen des Vaginalstumpfs und der Neblasenkuppel) können die Komplikation der chronischen Retention signifikant reduzieren [5].

Insgesamt treten Spätkomplikationen nach orthotopem Harnblasenersatz öfter als nach Ileumkonduit-Anlage auf [81]. Vor allem Stenosen der urethrointestinalen Anastomose sowie metabolische Störungen sind von Bedeutung [47]. Zu letzteren gehören unter anderem Malabsorption von z. B. Gallensäuren und Vitamin B12 sowie Elektrolytstörungen wie die hyperchlorämische hypokalämische metabolische Azidose [47]. Beim Konduit sind vorrangig Probleme am Stoma zu nennen (z. B. Herniation); weiterhin sind auch morphologische bzw. funktionelle Veränderungen des oberen Harntraktes relativ häufig [70].

Tabelle 4: Kontraindikationen des orthotopen Harnblasenersatzes modifiziert nach Daneshmand [31]

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positive Schnellschnittuntersuchung der Urethraränder</li> <li>• Beeinträchtigte Nierenfunktion</li> <li>• Beeinträchtigte Leberfunktion</li> <li>• Infiltration des Blasenhalbes bei der Frau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beeinträchtigte mentale oder motorische Fähigkeit zur CISC</li> <li>• Fortgeschrittenes Alter, Komorbiditäten und kurze Lebenserwartung</li> <li>• Zustand nach Radiatio des Beckens</li> <li>• Dysfunktion des M. sphincter urethrae externus</li> <li>• Urethrastrikturen</li> <li>• Verminderte Compliance</li> <li>• Darmerkrankungen (z. B.: chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Kurzdarmsyndrom)</li> </ul>

Tabelle 5: Vor- und Nachteile der verschiedenen Formen der Harnableitung modifiziert nach dem Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom [68]

Form der Harnableitung	Vorteile	Nachteile
Ureterosigmoidostomie	Kontinente Harnableitung	Möglichkeit der Inkontinenzstörung (Kloake), Infektionen des oberen Harntraktes, Adenokarzinom an der Implantationsstelle, erhöhte Stuhlfrequenz
Mainz-Pouch	Kontinente Harnableitung, Gute Lebensqualität	Funktionsstörung der Pouch-Kontinenz, Reflux/Obstruktion des oberen Harntraktes, hohe Rate an Revisions-OPs
Orthotoper Harnblasenersatz	Kontinente Harnableitung, Gute Lebensqualität	Möglichkeit der Inkontinenzstörung, metabolische Veränderungen

Ureterokutaneo- stomie	Operativ einfachste Form der Harnableitung	Inkontinente Harnableitung, Notwendigkeit der Schiengung, ascendierende Harnwegsinfekte
Ileumkonduit	Sichere Form der Harnableitung	Inkontinente Harnableitung, Stomakomplikationen, funktionelle Veränderungen des oberen Harntraktes

### 2.3.3. Intrakorporale versus extrakorporale Harnableitung

Technisch besonders anspruchsvoll ist die Durchführung einer robotischen intrakorporalen Harnableitung (ICUD), denn hier wird auf kleinstem Raum sowie in vielen kleinen Schritten aus Darmabschnitten ein neues Element zur Ausleitung des Urins geschaffen. Das Verfahren beschrieben Beecken et al. erstmals im Jahr 2003 [11]. Heute wird es nur in wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt; die meisten Kliniken nutzen eine Hybrid-Technik mit RARC und extrakorporaler Harnableitung (ECUD) [62]. Potentielle Vorteile begründen sich durch das minimalinvasive Vorgehen und bestehen in der Reduktion der Darmmanipulation, des intraoperativen Blutverlusts sowie der postoperativen Schmerzen und damit in einer schnelleren postoperative Mobilisation [87]. Darüber hinaus beschreibt das International Robotic Cystectomy Consortium (IRCC) niedrigere stationäre Wiederaufnahmeraten nach ICUD innerhalb der ersten 30 sowie 90 Tage postoperativ; postoperative Komplikationen reduzierten sich hinsichtlich der gastrointestinalen Komplikationen signifikant; auch perioperative Bluttransfusionen seien signifikant seltener [3]. Der Operateur macht eine steile Lernkurve durch; vor allem die OP-Zeit verringert sich mit der Zunahme der durchgeführten OPs und gleicht sich der der ECUD immer mehr an [103]. Die funktionellen Ergebnisse wie Kontinenz und Potenz scheinen der der ECUD zumindest zu entsprechen; Jonsson et al. gehen sogar von einem Vorteil der ICUD gegenüber der ECUD aus; durch den Einsatz des DaVinci-Systems könne die urethroileale Anastomose präziser genäht werden und die Kontinenz verbessert werden [55].

### 2.3.4. Vergleich von roboter-assistierter radikaler Zystektomie und offener Technik

Im Vergleich zwischen offen radikaler Zystektomie (ORC) und roboter-assistierter radikaler Zystektomie (s. Tabelle 6) bietet letztere potentiell die klassischen Vorteile der minimalinvasiven Chirurgie. Dazu gehören ein geringerer Blutverlust, eine niedrigere Transfusionsrate, ein reduzierter Analgetikabedarf, eine beschleunigte Wiederherstellung der Darmaktivität, eine günstigere Wundheilung, bessere kosmetische Ergebnisse und eine verkürzte Krankenhausverweildauer [82]. Bei Betrachtung der genauen Daten lassen sich folgende konkrete Vergleich ziehen: In einer unizentrischen Studie mit 229 RARC-Patienten

und 335 ORC-Patienten betrug der mittlere Blutverlust bei RARC 400 ml und bei ORC 600 ml [129]. Die Transfusionsrate betrug bei RARC 21%, bei ORC circa 60% [129]. Der mittlere Analgetikabedarf während des stationären Aufenthalts beläuft sich Nix et al. zufolge bei RARC auf 89 mg Morphinäquivalente, bei ORC auf ca. 147 mg Morphinäquivalente [82]. Bis zum ersten Windabgang nach Operation vergehen nach RARC im Mittel 2,3 Tage, nach ORC 3,2 Tage [82]. Bis zum ersten Stuhlgang nach Operation vergehen nach RARC im Mittel 3,2 Tage, nach ORC 4,3 Tage [82]. Der mittlere Krankenhausaufenthalt zählt bei RARC 16 Tage, bei ORC 17 Tage [129].

Der Einsatz des DaVinci-Systems ermöglicht wiederum ein potentiell präziseres Arbeiten durch die Vergrößerung des Operationsgebiets, die Dreidimensionalität [49], den Tremorfilter, die gute Beweglichkeit durch sechs Freiheitsgrade sowie die verbesserte Ergonomik [45]. Obwohl das Verfahren viel Erfahrung und Übung seitens des Operateurs voraussetzt, die Operationszeiten potentiell länger (im Mittel 270 min bei ORC, ca. 380 min bei RARC [129]) und Anschaffung sowie Unterhaltung des DaVinci-Systems kostspielig sind, ist die RARC in einigen Zentren heute Teil des klinischen Alltags [85]. Insgesamt kann der Einsatz des DaVinci-Systems als Weiterentwicklung der LRC angesehen werden, die RARC dominiert das Feld der LRC zunehmend [14].

Vor jedem Eingriff muss die individuelle Eignung des Patienten zur RARC geprüft werden, evtl. ist auf die ORC zurückzugreifen. Dies kann der Fall bei pulmonal vorerkrankten Patienten, die die steile Trendelenburg-Lagerung nicht tolerieren können, sein; Gleiches gilt für Patienten mit mehreren abdominellen Voroperationen oder lokal weit fortgeschrittenem Befund [49]. Zudem wird ein Zusammenhang zwischen RARC und der Entstehung atypischer Metastasen diskutiert. Das kohlendioxidinduzierte Pneumoperitoneum während der RARC stellt eine potentielle Grundlage für eine Tumorzellausschwemmung dar und scheint zu einer peritonealen Immundepression zu führen, wodurch es nach dem Eingriff zu Peritonealkarzinosen als isolierte Metastasenlokalisation kommen kann [37] [83]. Eine weitere wichtige atypische Metastase ist die s. g. Port-site Metastase, die in der Trokar-Narbe der RARC entsteht und durch das Ein- und Ausführen der laparoskopischen Instrumente sowie das Austreten des Gases aus dem Bauchraum (chimney effect) zu erklären sein könnte [123].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass trotz zunehmenden Einsatzes der minimalinvasiven Verfahren die offen-chirurgische OP-Technik weiterhin das Standardverfahren der RC darstellt [1]. Während die genannten Vorteile der RARC hinsichtlich peri- und postoperativen Outcomes vielfach dokumentiert sind, wurden bzgl. des onkologischen Langzeit Follow-ups bisher eine begrenzte Anzahl an Publikationen mit meist kleinen Patientenkollektiven veröffentlicht. Gandaglia et al. publizierte 2016 bspw. eine unizentrische Studie zum onkologischen Outcome von 155 Urothelkarzinom-Patienten, die zwischen 2004 und 2014 eine RARC erhielten [40].

Niegisch et al. veröffentlichte 2018 eine unizentrische, komparative Studie zum 2-Jahres onkologischen Follow-up mit 89 RARC-Patienten und 59 ORC-Patienten [80]. 2019 berichtete Tae et al. über das onkologische und funktionelle Outcome von 120 RARC-Patienten, operiert zwischen 2007 und 2017, in einer unizentrischen Studie [116]. Publikationen mit größeren Patientenkollektiven sind meist multizentrische Studien, hierzu zählen vor allem solche des IRCC, welches sich auf eine multinationale, multi-institutionale Datenbank zu Patienten mit lokalisiertem Harnblasenkarzinom bezieht.

Einige Quellen gehen von einem im Vergleich zur ORC ähnlichen 5-Jahres OS, rezidivfreien Intervall und Rezidivmuster aus [38]. Andere Autoren bezweifeln diese Annahme. Um die ORC als Standardverfahren abzulösen, ist es nötig, ein zumindest äquivalentes onkologisches Langzeitergebnis zu demonstrieren.

Tabelle 6: Vor- und Nachteile von ORC und RARC

	ORC	RARC
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchführbar bei pulmonal vorerkrankten Patienten und bei Patienten mit multiplen abdominellen Voroperationen oder lokal weit fortgeschrittenem Befund [49]</li> <li>• Kürzere mittlere Operationszeit [129]</li> <li>• Technisch einfacheres und kostengünstigeres Verfahren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringerer mittlerer Blutverlust [129]</li> <li>• Niedrigere Transfusionsrate [129]</li> <li>• Reduzierter Analgetikabedarf [82]</li> <li>• Günstigere Wundheilung und bessere kosmetische Ergebnisse</li> <li>• Verkürzte mittlere Krankenhausverweildauer [129]</li> <li>• Präziseres Arbeiten möglich</li> </ul>
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Höherer mittlerer Blutverlust [129]</li> <li>• Höhere Transfusionsrate [129]</li> <li>• Höherer Analgetikabedarf [82]</li> <li>• Längere Krankenhausverweildauer [129]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erschwert durchführbar bei pulmonal vorerkrankten Patienten und bei Patienten mit multiplen abdominellen Voroperationen oder lokal weit fortgeschrittenem Befund [49]</li> <li>• Längere mittlere Operationszeit [129]</li> <li>• Erfordert viel Erfahrung und Übung seitens des Operateurs</li> <li>• Kostspielige Anschaffung sowie Unterhaltung des DaVinci-Systems</li> <li>• Potentielle Gefahr der Entstehung atypischer Metastasen [37]</li> </ul>

## 2.4. Fragestellung

In der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg (Saar) werden seit 2006 regelhaft roboter-assistierte Operationen durchgeführt, die Klinik ist Sitz des Deutschen daVinci®-Zentrums. Zum Operationsspektrum gehören neben roboter-assistierte radikale Prostatektomien, Nephrektomien, Nierenteilresektionen, Nierentransplantationen und Nierenbeckenplastiken auch radikale Zystektomien. Die erste RARC wurde 2007 durchgeführt.

Das Hauptziel dieser Dissertation ist die Erhebung und Analyse repräsentativer onkologischer Langzeitdaten der zwischen Januar 2007 und Dezember 2019 mittels RARC an der Klinik für Urologie und Kinderurologie behandelten Urothelkarzinom-Patienten. Es handelt sich um eine monozentrische, größtenteils prospektive sowie teilweise retrospektive Studie.

### **Das primäre Outcome umfasst folgende konkrete Punkte:**

- Wie hoch waren Progressionsrate und Time to Progression (TTP) im genannten Kollektiv?
- Welche konkreten OS-, TSS- und PFS-Raten ergaben sich?
- Welche Prädiktoren des Überlebens konnten ermittelt werden?

### **Das sekundäre Outcome umfasst folgende konkrete Punkte:**

- Welche perioperativen Daten (Blutverlust, Operationsdauer, Komplikationen, stationäre Aufenthaltsdauer) ergaben sich?
- Durch welche Prädiktoren wurden diese beeinflusst?

Diskutiert wird jeweils, wie sich diese erhobenen Daten im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen einordnen lassen.

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

In die Arbeit eingeschlossen wurden Patienten/-innen, die zwischen Januar 2007 und Dezember 2019 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg roboter-assistiert radikal zystektomiert wurden. Hierbei wurden bei der statistischen Auswertung der prä-, peri- und postoperativen Daten alle Patienten, unabhängig der Indikationsstellung für die RARC, berücksichtigt. Bei der sich anschließenden Auswertung des onkologischen Langzeit Follow-ups wurden hingegen nur Patienten mit Urothelkarzinom eingeschlossen. So ergab sich ein homogenes und vergleichbares Patientenkollektiv.

Ausgeschlossen von der Arbeit wurden Patienten mit roboter-assistierter Harnblasenteilresektion, Hämangiom, Schrumpfharnblase und Vulvakarzinom.

#### **3.2. Datenbank**

Als Grundlage der Arbeit diente eine vorbestehende Filemaker-Datenbank der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Seit Januar 2007 werden in dieser prospektiv alle Patienten erfasst, die eine RARC im Klinikum erhalten haben.

Es wurden zum einen die Basispatientendaten (Alter, Geschlecht und Geburtsdatum) sowie prä-, peri- und postoperative Daten bis zum Zeitpunkt der Entlassung nach RARC zusammengetragen. Hierbei gehörten zu den wichtigsten präoperativen Daten Prämedikation, Raucherstatus, präoperativer Tumorstatus, präoperative Nierenretentionsparameter und die Kontinenz. Darüber hinaus wurde mithilfe der American Society of Anesthesiologists (ASA)-Klassifikation der körperliche Zustand der Patienten präoperativ entsprechend ihrer Vorerkrankungen in ASA-Stadien eingeschätzt. Die Berechnung des altersadjustierten Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) erfolgte zur präoperativen Risikostratifizierung und Beurteilung der perioperativen Mortalität. Die entscheidenden perioperativen Daten umfassten unter anderem OP-Datum und -Dauer, Art der Harnableitung, Nervenschonung sowie intraoperative Komplikationen. Die postoperativen Daten schlossen z. B. Komplikationen nach der Clavien-Dindo Klassifikation, postoperative Retentionsparameter, histopathologische Daten, Art der adjuvanten Therapie, Kontinenz, Entlassungsdatum und Dauer des stationären Aufenthalts ein.

### 3.3. Erhebung des onkologischen Langzeit Follow-ups

Darüber hinaus beinhaltete die prospektiv geführte Datenbank erste Informationen zum Follow-up, diese waren jedoch nicht vollständig. Um das onkologische Langzeit Follow-up der Urothelkarzinom-Patienten möglichst gut auswerten zu können, galt es, die fehlenden Informationen in der vorbestehenden Datenbank zu ergänzen.

Der Großteil der Follow-up Daten wurde durch das Versenden von Follow-up Anschreiben und das Führen persönlicher Telefonate gewonnen. Hierfür lag ein gültiges Ethikvotum der Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes vor (Kenn-Nummer: 183/11). Das Follow-up Schreiben war jeweils gleich aufgebaut (s. Supplement, Abbildungen 16, 17). Abgefragt wurde, ob der Patient lebt oder verstorben ist (bei Letzterem mit Angabe des Todesdatums und der -ursache), in welcher Praxis und wann zuletzt eine urologische Nachsorge stattfand, der Tumorstatus, die postoperative Radiochemotherapie sowie das 90-Tage-Follow-up (mit Wiederaufnahmedatum und -grund). Beim letzten Follow-up lebende Patienten sowie solche, von denen noch kein Follow-up erhoben wurde, wurden persönlich kontaktiert. Bei bekannterweise verstorbenen Patienten wurde hingegen der indirekte Weg über den betreuenden Urologen gewählt. Patienten, deren Follow-up bereits vollständig war, wurden nicht kontaktiert.

Im Anschluss folgte der telefonische Kontakt mit den Patienten bzw. den Angehörigen, um noch unvollständige Follow-ups zu komplettieren. Hier wurde nicht der Weg über den betreuenden Urologen gewählt, alle Patienten (ob lebend oder verstorben) wurden persönlich angerufen. Der mündliche Fragenkatalog entsprach der schriftlichen Version.

Die Nicht-Urothelkarzinom-Patienten wurden zur Nachsorge fast ausschließlich telefonisch kontaktiert, der Fokus lag hierbei auf dem 90-Tage-Follow-up und dem Langzeitüberleben. Bei der Analyse des Langzeit Follow-ups wurden sie nicht eingeschlossen.

### 3.4. Clavien-Dindo Klassifikation

Zur Erfassung der Komplikationen nach RARC diente in der vorliegenden Arbeit die Clavien-Dindo Klassifikation. Ihren Grundstein legten im Jahr 1992 Clavien et al. mit dem Ziel der standardisierten Gradierung und Erfassung postoperativer Komplikationen; dazu wurde zwischen Grad 1 bis 4 unterschieden [28]. Entscheidend für die Einteilung waren nach Clavien et al. die notwendige Therapieform sowie langfristige Folgen für den Patient. 2004 wurde das Grading-System von Dindo et al. weiterentwickelt. Vor allem die nötigen therapeutischen Maßnahmen wurden weiter klassifiziert und abgestuft, sodass sich fünf Schweregrade der Komplikation ergeben (s. Tabelle 7). Grade 1 und 2 entsprechen dabei einer Minor Komplikation, ab Grad 3 liegt eine Major Komplikation vor.

Tabelle 7: Klassifikation postoperativer Komplikationen modifiziert nach Dindo et al. [33]

Grad	Definition
Grad 1	Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer medikamentösen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention.  Erlaubte Therapieoptionen:  Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie.  Beinhaltet sind Wundinfektionen mit Eröffnung am Bett.
Grad 2	Notwendige pharmakologische Therapie jenseits der in Grad 1 enthaltenen Medikamente.  Bluttransfusion, vollständig parenterale Ernährung.
Grad 3	Notwendige chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention.
Grad 4	Lebensbedrohliche Komplikation mit nötiger intensivmedizinischer oder intermediate-care Betreuung.
Grad 5	Tod des Patienten.

Die leichte, reproduzierbare und objektive Anwendbarkeit der überarbeiteten Klassifikation begründet deren heutige Beliebtheit [33]. Die Clavien-Dindo Klassifikation hat sich bewährt, sie wird weltweit in vielen chirurgischen Fachdisziplinen – darunter auch der Urologie – angewendet [27].

Innerhalb des dritten Grades kann je nach Notwendigkeit einer Vollnarkose zwischen Grad 3a und 3b unterschieden werden; innerhalb des vierten Grades differenziert man Grad 4a mit Funktionsstörung eines einzelnen Organs und Grad 4b mit Multiorganversagen. In der vorliegenden Arbeit wurde auf diese Abstufung verzichtet, eine vereinfachte Clavien-Dindo Klassifikation kommt zum Einsatz. Es wurden bis zu vier postoperative Komplikationen pro Patient erfasst.

Mittlerweile existieren wiederum Weiterentwicklungen der Clavien-Dindo Klassifikation. Hierzu zählt das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) System [105]. Grad 1 bis Grad 2 Komplikationen gelten weiterhin als Minor Komplikationen, ab Grad 3 spricht man von Major Komplikationen. Es ist wie folgt definiert (s. Tabelle 8):

Tabelle 8: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center System modifiziert nach Shabsigh et al. [105]

Grad	Definition
Grad 1	Notwendigkeit der oralen Medikation oder Intervention am Bett, beinhaltet sind Wundinfektionen mit Eröffnung am Bett.
Grad 2	Notwendigkeit der intravenösen Medikation, parenteralen Ernährung und/oder Bluttransfusion.
Grad 3	Notwendigkeit der interventionellen Radiologie, therapeutischen Endoskopie, Intubation, Angiographie und/oder Operation.
Grad 4	Dauerhafter Schaden mit notwendiger langer Rehabilitation oder Organresektion.
Grad 5	Tod des Patienten.

### 3.5. Statistische Auswertung

Zur Auswertung diente die Statistik-Software SPSS (Version IBM SPSS Statistics 25).

Für die Darstellung einfacher Häufigkeitsverteilungen und die Beschreibung von Merkmalsausprägungen wurden mittels deskriptiver Statistik neben Anzahl und Prozent Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum, Maximum und Perzentilgrenzen berechnet. Seltener kamen Kreuztabellen zum Einsatz. Zur graphischen Darstellung dienten Säulendiagramme.

Die Testung der Daten auf Normalverteilung erfolgte mittels explorativer Datenanalyse. Auf Grund der hohen Fallzahl orientierte sich die Beurteilung mehr an der graphischen Darstellung durch Normalverteilungsdiagramme (Q-Q-Diagramm und trendbereinigtes Q-Q-Diagramm) als an den Tests auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test). Der Vergleich der Mittelwerte bzw. Ränge zweier Gruppen erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben sowie Mann-Whitney-U-Test – ersterer für unabhängige Stichproben mit metrischer und normalverteilter Skalierung, letzterer für unabhängige Stichproben mit verteilungsfreier Skalierung. Zur Testung des Zusammenhangs zweier kategorialer Variablen wurde der Chi<sup>2</sup>-Test eingesetzt. Es galten zweiseitige asymptotische Signifikanzen (p-Werte) kleiner gleich 0,05 als statistisch signifikant.

Zur Beurteilung des Überlebens wurde die Kaplan-Meier-Funktion eingesetzt. Dabei wurden für das OS als Zeiteinheit die Follow-up-Spanne und als Status der Tod, für das TSS als Zeiteinheit die Follow-up-Spanne und als Status der tumorbedingte Tod sowie für das PFS als Zeiteinheit die Spanne von OP bis Progression, Tod oder aktuellem Follow-up bei Vollremission und als Status die Progression oder der Tod gewählt. Beim modifizierten PFS wurden als Zeiteinheit die Spanne von OP bis Progression, Tod oder aktuellem Follow-up bei

Vollremission und als Status die Progression gewählt. Als Lokalrezidiv wurden Rezidive im direkten OP-Gebiet wie Rezidive der Neoblase oder Rezidive der Narbenplatte sowie lokale Lymphknotenrezidive gewertet. Zu den Fernmetastasen zählten alle anderen Rezidive, z. B. zerebrale, pulmonale, hepatische und ossäre Metastasen sowie nicht-lokale Lymphknotenmetastasen, aber auch Rezidive der Niere, Nebenniere, Ureter, Urethra und des Penis. Die TTP ist als Zeitspanne zwischen radikaler Zystektomie und diagnostizierter Progression des Urothelkarzinoms definiert.

Weiterführend wurden pT- ( $pT < 2$  vs.  $pT = 2$  vs.  $pT \geq 3$ ) und pN-Stadium (N- vs. N+), R-Status (R0 vs. R1), die Zahl der entnommenen Lymphknoten ( $\geq 15$  entnommene Lymphknoten vs.  $< 15$ ), das Geschlecht (männlich vs. weiblich), das präoperative ASA-Stadium ( $ASA \leq 2$  vs.  $ASA \geq 3$ ), eine präoperative Morbid Obesity (Body-Mass-Index (BMI)  $< 35 \text{ kg/m}^2$  vs.  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), die Art der Harnableitung (Ileumkonduit vs. Neoblase) und die Notwendigkeit einer intraoperativen Bluttransfusion als Prädiktoren des Überlebens untersucht. Zur Prüfung eines signifikanten Unterschieds der Überlebenszeiten dieser genannten Subgruppen wurde der Log-Rank-Test verwendet. Sofern unabhängige Variablen in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten, wurden sie in der multiplen Cox-Regression erneut miteinander unter Verwendung der Forward (Wald) Methode verglichen.

Als statistisch signifikant wurden zweiseitige Signifikanzen (p-Werte) kleiner gleich 0,05 angenommen.

## 4. Ergebnisse

In die Arbeit eingeschlossen wurden insgesamt 277 Patienten/-innen mit RARC von Januar 2007 bis Dezember 2019. Darunter waren neben 251 (90,6%) Urothelkarzinom-Patienten auch 26 (9,4%) weitere Patienten, bei denen die RARC aufgrund anderer Indikationen durchgeführt wurde (s. Tabelle 9). Diese waren in 14 (5,1%) Fällen chronische Zystitis, in 5 (1,8%) Plattenepithelkarzinome, in 2 (0,7%) Prostatakarzinome, in 2 (0,7%) kleinzellige Karzinome, in 1 Fall (0,4%) ein neuroendokrines Karzinom, in 1 (0,4%) ein sarkomatoides Karzinom sowie in 1 (0,4%) ein Karzinosarkom.

Tabelle 9: Histologie des Zystektomiepräparats

	Anzahl	Prozent	
Histologie des Zystektomiepräparats	Urothelkarzinom	251	90,6%
	Chronische Zystitis	14	5,1%
	Plattenepithelkarzinom	5	1,8%
	Prostatakarzinom	2	0,7%
	Kleinzelliges Karzinom	2	0,7%
	Neuroendokrines Karzinom	1	0,4%
	Sarkomatoides Karzinom	1	0,4%
	Karzinosarkom	1	0,4%

Bei der Auswertung der prä-, intra- sowie postoperativen Daten wurden alle 277 Patienten berücksichtigt. Die Tumorparameter und das onkologische Langzeit Follow-up beziehen sich ausschließlich auf die 251 Urothelkarzinom-Patienten.

### 4.1. Präoperative Daten

Das Kollektiv bestand aus 226 (81,6%) Männern und aus 51 (18,4%) Frauen (s. Tabelle 10). Zum OP-Zeitpunkt lag der Mittelwert des Patientenalters bei 66,1 Jahren, der Median lag bei 68 Jahren. Das minimale Alter betrug 27 und das maximale 88 Jahre.

Der präoperative BMI betrug im Mittel 27,3 kg/m<sup>2</sup>, minimal 16 und maximal 43 kg/m<sup>2</sup>. 141 (50,9%) Patienten waren mindestens einmal abdominell voroperiert. Zum Zeitpunkt der OP waren 97 (55,8%) Patienten des befragten Kollektivs (n = 174) aktuelle oder ehemalige Raucher.

Unter den urologischen Vorerkrankungen wurden ein Harnstau, eine Hydronephrose, ein Prostatakarzinom und Urothelkarzinome des oberen Harntrakts erfasst. Dabei waren 36 (13,0%) Patienten von einem uni- oder bilateralen Harnstau betroffen. 35 (12,6%) hatten eine uni- oder bilaterale Hydronephrose. Weiterhin war bei 39 (39,4%) Männern (n = 226) ein Prostatakarzinom und bei 14 (5,1%) Patienten ein Urothelkarzinom des oberen Harntrakts bekannt.

Der CCI-Score betrug im Median 6,9 Punkte (Range 2-14). 164 (59,2%) Patienten ließen sich dem Score ASA 2, 96 (34,7%) ASA 3, 16 (5,8%) ASA 1 und 1 (0,4%) ASA 4 zuordnen.

#### 4.1.1. Zeitpunkt der Eingriffe

Die insgesamt 277 RARCs wurden in den Jahren 2007 bis 2019 durchgeführt (s. Abbildung 5). Die maximale jährliche Fallzahl betrug 38 Eingriffe im Jahr 2013 und die minimale 8 Eingriffe im Jahr 2016, im Median wurden pro Jahr 20 Eingriffe vorgenommen.

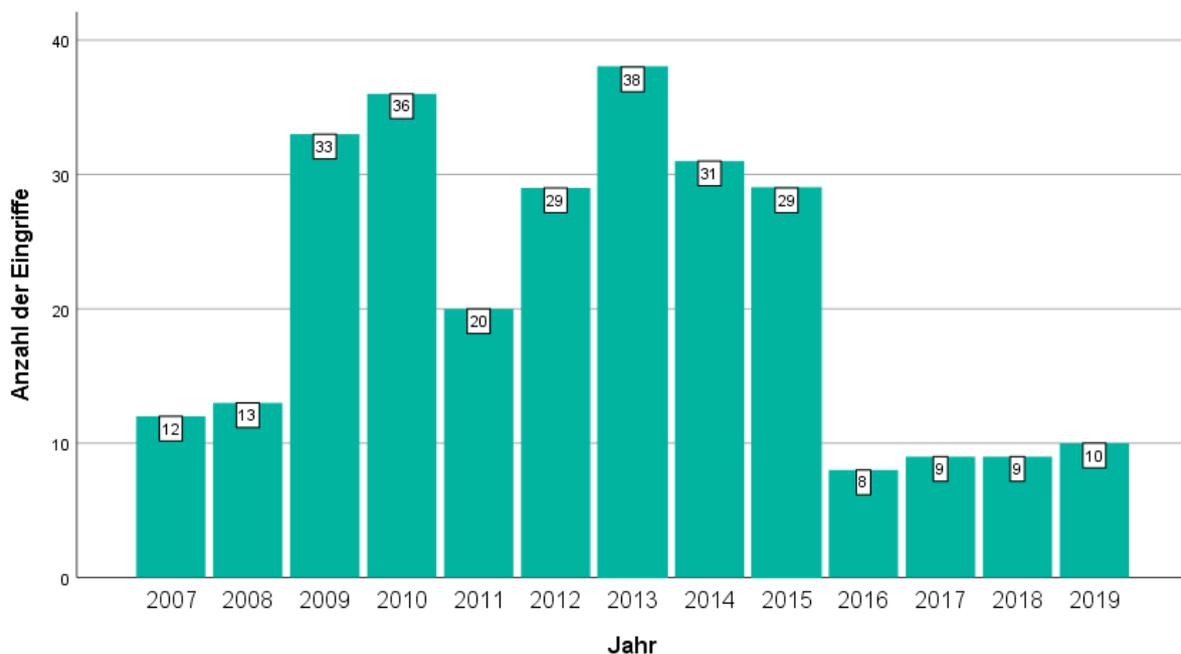


Abbildung 5: Zeitpunkt der Eingriffe

Zwischen Erstdiagnosestellung des Urothelkarzinoms (unabhängig des Tumorstadiums) und Therapie mittels RARC vergingen minimal 3 und maximal 6.665 Tage (18,3 Jahre). Das mediane zeitliche Intervall betrug 45 Tage. Innerhalb des Intervalls fanden teilweise auch alternative Therapieversuche statt.

Tabelle 10: Demographische Daten

		Anzahl	Prozent	Mittelwert	Minimum	Maximum
				$\pm$ SD (Median)		
Alter bei OP [Jahr]				66,1 $\pm$ 10,3 (68)	27	88
Präoperativer BMI [kg/m <sup>2</sup> ]				27,3 $\pm$ 4,9 (26)	16	43
Präoperativer CCI- Score				6,8 $\pm$ 2,4 (6)	2	14
Geschlecht	♂	226	81,6%			
	♀	51	18,4%			
Abdominale Vor-OPs		141	50,9%			
Präoperativer Raucherstatus (n = 174)	Nichtraucher	77	44,3%			
	Raucher	56	32,2%			
	Ex-Nikotin <10 Jahre	29	16,7%			
	Ex-Nikotin >10 Jahre	12	6,9%			
Präoperativer Harnstau	bilateral	10	3,6%			
	unilateral	26	9,4%			
Präoperative Hydronephrose	bilateral	11	4,0%			
	unilateral	24	8,7%			
Prostatakarzinom (n = 226 Männer)		89	39,4%			
History of upper tract disease		14	5,1%			
Präoperativer ASA- Score	ASA 1	16	5,8%			
	ASA 2	164	59,2%			
	ASA 3	96	34,7%			
	ASA 4	1	0,4%			

## 4.2. Intraoperative Daten

### 4.2.1. Konversion, Harnableitung und entnommene Lymphknoten

In 202 (72,9%) Fällen kam es zur Anlage eines Ileumkonduits, 75 (27,1%) Patienten erhielten eine Neoblase (s. Tabelle 11). Dabei erfolgte die Harnableitung in 188 (67,9%) Fällen extra- und in 89 (32,1%) intrakorporal. Durchschnittlich wurden 14,2 Lymphknoten im Zuge der RARC entnommen, die Spannweite reichte von null (bei Durchführung einer einfachen Zystektomie) bis 35 Lymphknoten. Eine Konversion zur offen-chirurgischen Operation war bei 12 (4,3%) Operationen notwendig.

Tabelle 11: Harnableitung und Konversion

		Anzahl	Prozent	Mittelwert $\pm$ SD (Median)	Minimum	Maximum
Konversion		12	4,3%			
Art der Harnableitung	Ileumkonduit	202	72,9%			
	Neoblase	75	27,1%			
Zugang für die Harnableitung	offen-chirurgisch	188	67,9%			
	laparoskopisch	89	32,1%			
Entnommene Lymphknoten				14,2 $\pm$ 8,3 (14)	0	35

### 4.2.2. Blutverlust

Die Patienten verloren während der OP zwischen 10 und 2.500 ml Blut, der mittlere Blutverlust betrug 454 ml (s. Tabelle 12). 18 (6,5%) Patienten erhielten mindestens eine intraoperative Transfusion.

Tabelle 12: Intraoperativer Blutverlust und intraoperative Transfusionsrate

	Mittelwert $\pm$ SD (Median)	Minimum	Maximum	Anzahl	Prozent
Intraoperativer Blutverlust [ml]	454 $\pm$ 379 (382)	10	2.500		
$\geq 1$ intraoperative Transfusion				18	6,5%

Anhand des Mann-Whitney-U-Tests konnte gezeigt werden, dass bei Operationen mit ICUD der mittlere Blutverlust im Vergleich zu Operationen mit ECUD signifikant geringer war (415 versus (vs.) 472 ml,  $p = 0,006$ ) (s. Tabelle 13).

Bei Anlage eines Ileumkonduits war der mittlere intraoperative Blutverlust signifikant geringer als bei Konstruktion einer Neoblase (382 ml vs. 632 ml,  $p < 0,001$ ).

Eine präoperative Morbid Obesity ging mit einem signifikant höheren mittleren Blutverlust einher als ohne deren Vorliegen (689 ml vs. 443 ml,  $p = 0,008$ ).

Abdominale Vor-OPs beeinflussten den mittleren Blutverlust nicht signifikant ( $p = 0,090$ ).

Tabelle 13: Einfluss des Zugangs für die Harnableitung, der Art der Harnableitung und einer präoperativen Morbid Obesity auf den mittleren intraoperativen Blutverlust

		Intraoperativer Blutverlust	
		Mittelwert [ml]	
Zugang für die Harnableitung	laparoskopisch	415	$p = 0,006$
	offen-chirurgisch	472	
Art der Harnableitung	Ileumkonduit	382	$p < 0,001$
	Neoblase	632	
Präoperative Morbid Obesity	ja	689	$p = 0,008$
	nein	443	

#### 4.2.3. Operationsdauer

Die mittlere OP-Dauer betrug 373 min (s. Tabelle 14). 183 min war die minimal und 774 min die maximal benötigte Zeit.

Tabelle 14: OP-Dauer

	Mittelwert $\pm$ SD (Median)	Minimum	25. Perzentile	75. Perzentile	Maximum
OP-Dauer [min]	373 $\pm$ 89 (370)	183	313	429	774

Mittels t-Test für unabhängige Stichproben ließ sich feststellen, dass die mittlere OP-Zeit bei Anlage eines Ileumkonduits signifikant kürzer war als bei Konstruktion einer Neoblase (350 min vs. 436 min,  $p < 0,001$ ) (s. Tabelle 15). Die Durchführung einer ICUD ging mit einer signifikant kürzeren mittleren OP-Zeit als die einer ECUD einher (347 min vs. 385 min,  $p = 0,001$ ).

Bei einem höheren Blutverlust als dem medianen von 382 ml war die mittlere OP-Dauer signifikant länger als bei einem Blutverlust kleiner gleich 382 ml (332 min vs. 403 min,  $p < 0,001$ ).

Weiterhin ließ sich eine Verkürzung der mittleren OP-Dauer im Laufe der Jahre feststellen. Die der Jahre 2013 bis 2019 lag mit 358 min signifikant unter der der Jahre 2007 bis 2012 mit 387 min ( $p = 0,007$ ).

Eine präoperativen Morbid Obesity und abdominale Vor-OPs beeinflussten die mittlere OP-Dauer hingegen nicht signifikant ( $p = 0,211$  bzw.  $p = 0,839$ ).

Tabelle 15: Einfluss der Art der Harnableitung, des Zugangs für die Harnableitung, des intraoperativen Blutverlusts und des OP-Jahrs auf die mittlere OP-Dauer

		Operationsdauer	
		Mittelwert [min]	
Art der Harnableitung	Ileumkonduit	350	$p < 0,001$
	Neoblase	436	
Zugang für die Harnableitung	laparoskopisch	347	$p = 0,001$
	offen-chirurgisch	385	
Intraoperativer Blutverlust [ml]	$\leq 382$	332	$p < 0,001$
	$> 382$	403	
OP-Jahr	2013 bis 2019	358	$p = 0,007$
	2007 bis 2012	387	

### 4.3. Postoperative Daten

#### 4.3.1. Laborparameter

Mit Hilfe der präoperativ und zum Entlasszeitpunkt postoperativ bestimmten Hämoglobin (Hb)- und Hämatokrit (Hkt)-Werte ließ sich deren mittlerer Abfall ermitteln. Der Hb verringerte sich im Mittel um 3,0 g/dl, der Hkt um 8,7 l/l (s. Tabelle 16).

Tabelle 16: Postoperative Laborparameter

	Mittelwert $\pm$ SD (Median)	Maximum
Präoperativer Hb [d/dl]	13,7 $\pm$ 1,7 (14,1)	
Postoperativer Hb [g/dl]	10,8 $\pm$ 1,5 (10,6)	
Hb-Verlauf [g/dl]	-3,0 $\pm$ 1,6 (-2,9)	-8,9
Präoperativer Hkt [l/l]	40 $\pm$ 5 (41)	
Postoperativer Hkt [l/l]	32 $\pm$ 4 (31)	
Hkt-Verlauf [l/l]	-8,7 $\pm$ 4,5 (-9,0)	-25,0

#### 4.3.2. Postoperative Komplikationen

Innerhalb von 90 Tagen nach OP erlitten insgesamt 173 (62,5%) Patienten mindestens eine postoperative Komplikation (s. Tabelle 17). Durch Klassifikation nach Clavien und Dindo ergab sich eine Rate von 32,5% (90) für Minor und von 30,0% (83) für Major Komplikationen. 36 (13,0%) Patienten erlitten sowohl mindestens eine Minor als auch mindestens eine Major Komplikation. Die 90-Tage Mortalität lag bei 1,4% (4).

Die Rate der Frühkomplikationen lag bei 57,4% (159). Dabei erlitten 92 (33,2%) Patienten eine Minor Komplikation und 67 (24,2%) eine Major Komplikation. 26 (9,4%) Patienten erlitten sowohl eine Minor als auch eine Major Komplikation innerhalb von 30 Tagen nach OP. Der Tod des Patienten (Grad 5 Komplikation) machte 2 (1,3%) der Frühkomplikationen aus, es ergab sich eine 30-Tage Mortalität von 0,7% (2). 24 (8,7%) Patienten erlitten sowohl mindestens eine Früh- als auch mindestens eine Spätkomplikation.

Tabelle 17: Postoperative Komplikationen nach Auftrittszeitraum und Graduierung

		Anzahl	Prozent
90-Tage Komplikationen	gesamt	173	62,5%
	$\geq 1$ Minor Komplikation	90	32,5%
	$\geq 1$ Major Komplikation	83	30,0%
30-Tage Komplikationen	gesamt	159	57,4%
	$\geq 1$ Minor Komplikation	92	33,2%
	$\geq 1$ Major Komplikation	67	24,2%

Im Chi-Quadrat-Test beeinflussten die Art der Harnableitung oder der Zugang für die Harnableitung (offen-chirurgisch oder laparoskopisch) die postoperative Komplikationsrate nicht signifikant ( $p = 0,387$  bzw.  $p = 0,203$ ).

### 4.3.3. Dauer des stationären Aufenthalts

Der mittlere stationäre Aufenthalt war 19,1 Tage und schwankte dabei zwischen 1 Tag und 96 Tagen (s. Tabelle 18). 24 (9,6%) Patienten wurden zeitweise auf der interdisziplinären operativen Intensivstation (IOI) betreut.

Tabelle 18: Dauer des stationären Aufenthalts

	Anzahl	Prozent	Mittelwert $\pm$ SD (Median)	Minimum	Maximum
Stationärer Aufenthalt [d]			19,1 $\pm$ 12,1 (10)	1	96
Aufenthalt auf der IOI [d]	24	9,6%			

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte, dass bei Vorliegen mindestens einer postoperativen Komplikation die mittlere stationäre Verweildauer signifikant länger war als bei Fehlen einer postoperativen Komplikation (20,9 d vs. 16,1 d,  $p < 0,001$ ) (s. Tabelle 19).

Bei Anlage eines Ileumkonduits war der mittlere stationäre Aufenthalt signifikant kürzer als bei Konstruktion einer Neoblase (17,1 d vs. 24,2 d,  $p < 0,001$ ).

Tabelle 19: Einfluss der postoperativen Komplikationen und der Art der Harnableitung auf die mittlere Dauer des stationären Aufenthalts

		Dauer des stationären Aufenthalts	
		Mittelwert [d]	
Postoperative Komplikationen	Keine Komplikation bekannt	16,1	$p < 0,001$
	$\geq 1$ Komplikation bekannt	20,9	
Art der Harnableitung	Ileumkonduit	17,1	$p < 0,001$
	Neoblase	24,4	

#### 4.3.4. Stationäre Wiederaufnahme

Eine postoperative stationäre Wiederaufnahme innerhalb der ersten 48 Stunden nach Entlassung war bei 14 (5,1%) Patienten nötig, innerhalb der ersten 30 Tage nach Entlassung bei 77 (27,8%) (s. Tabelle 20).

Tabelle 20: Postoperative stationäre Wiederaufnahme

	Anzahl	Prozent
Wiederaufnahme <48 h nach Entlassung	14	5,1%
Wiederaufnahme <30 d nach Entlassung	77	27,8%

Der Chi-Quadrat-Test zeigte, dass nach Konstruktion einer Neoblase die stationäre Wiederaufnahme-Rate signifikant höher als nach Anlage eines Ileumkonduits war (48,9% vs. 19,8%,  $p < 0,001$ ) (s. Tabelle 21).

Der Zugang für die Harnableitung (offen-chirurgisch oder laparoskopisch) beeinflusste die stationäre Wiederaufnahmerate innerhalb der ersten 30 Tage nach Entlassung nicht signifikant ( $p = 0,642$ ).

Tabelle 21: Einfluss der Art der Harnableitung auf die stationäre Wiederaufnahmerate innerhalb von 30 d

		Stationäre Wiederaufnahme innerhalb von 30 d		
		Anzahl	Prozent	
Art der	Neoblase (n = 75)	36	48,0%	$p < 0,001$
Harnableitung	Ileumkonduit (n = 202)	40	19,8%	

#### 4.4. Onkologisches Langzeit Follow-up

##### 4.4.1. Tumorparameter zum Operationszeitpunkt

164 (65,3%) Tumore waren organbegrenzt (s. Tabelle 22). Darunter waren 15 (6,0%) pTa- und 37 (14,7%) pT1-Tumore. 80 (31,9%) Tumore waren muskelinvasiv, 87 (34,7%) waren wiederum organüberschreitend.

42 (16,7%) Urothelkarzinom-Patienten litten an einem lymphonodal metastasierten Urothelkarzinom (pTxN+). Von ihnen ließen sich 3 (7,1%) maximal Tumorstadium pT1 ( $\leq$  pT1), 13 (31,0%) pT2, 17 (40,5%) pT3 und 9 (21,4%) pT4 zuordnen. Eine Fernmetastasierung war in 2 (0,8%) Fällen präoperativ bekannt.

Das Grading ergab in 169 (67,3%) Fällen ein G3-Stadium, es folgte das G2-Stadium mit 69 (27,5%) Fällen. Die Zuteilung zum G4- und G1-Stadium fand bei 5 (2,0%) bzw. 1 (0,4%) Patient/en statt.

232 (92,4%) Resektionen gelangen vollständig (R0-Status), bei 6 (2,4%) war der Resektionsrand nicht tumorfrei. Hierbei war der Tumorrest in drei Fällen an der Urethra, in zwei Fällen im perivesikalen Fettgewebe und in einem Fall im Bereich von Dünndarm und Uterus lokalisiert.

Tabelle 22: TNM-Klassifikation, Grading, R-Status

		Anzahl	Prozent
pT-Stadium	Ta	15	6,0%
	Tis	32	12,7%
	T1	37	14,7%
	T2	80	31,9%
	T3	66	26,3%
	T4	21	8,4%
Cis-Anteile		76	30,3%
pN-Stadium	N0	201	80,1%
	N1	21	8,4%
	N2	17	6,8%
	N3	4	1,6%
	Nx	8	3,2%
(n = 42)	pTaN+	0	0,0%
	pTisN+	1	2,4%
	pT1N+	2	4,8%
	pT2N+	13	31,0%
	pT3N+	17	40,5%
	pT4N+	9	21,4%
M1-Stadium		2	0,8%
Grading	G1	1	0,4%
	G2	69	27,5%
	G3	169	67,3%
	G4	5	2,0%
	Gx	7	2,8%
R-Status	R0	232	92,4%
	R1	6	2,4%
	Rx	13	5,2%

#### 4.4.2. Prä- und Postoperative Therapie

Präoperativ erhielten 69 (27,5%) Patienten eine intravesikale Therapie (s. Tabelle 23). Eine neoadjuvante Therapie erfolgte bei 1 (0,4%) Patienten.

Bekannt ist, dass sich bei 60 (23,9%) Patienten eine adjuvante Therapie an die RARC anschloss. 58 (23,1%) begannen eine Chemotherapie, welche in 44 (75,9%) Fällen mit einer

Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin erfolgte. Die Anzahl der Zyklen lag im Mittel bei 3,4 sowie minimal bei einem Zyklus und maximal bei 12 Zyklen. Eine postoperative Radiatio erfolgte bei 11 (4,4%) Patienten.

Tabelle 23: Prä- und postoperative Therapie

		Anzahl	Prozent	Mittelwert ± SD (Median)	Minimum	Maximum
Präoperative intravesikale Therapie	1 Zyklus	29	11,6%			
	2 Zyklen	12	4,8%			
	>2 Zyklen	25	10,0%			
	Anzahl unbekannt	3	1,2%			
Neoadjuvante Therapie		1	0,4%			
Adjuvante Therapie		60	23,9%			
Postoperative Chemotherapie		58	23,1%			
Anzahl der Zyklen				3,4 ± 2,1 (3)	1	12
Postoperative Radiatio		11	4,4%			

#### 4.4.3. Datenakquise

Zur Erfassung des onkologischen Langzeit Follow-ups wurden insgesamt 219 postalische Nachsorgeschreiben verschickt (179 an Privatpersonen, 40 an betreuende Urologen) und 90 telefonische Kontaktaufnahmen unternommen.

Die Rücklaufquote der Nachsorgeschreiben betrug 66,7% (146 Stück), die prozentuale Rücklaufquote der Privatpersonen war mit 64,8% (116) niedriger als die der betreuenden Urologen mit 75,0% (30). 28 (12,8%) Anschreiben wurden von der Deutschen Post als Retoure zurückgesendet. Die restlichen 45 (20,5%) blieben ohne Rückantwort. 39 (43,3%) Patienten bzw. deren Angehörigen konnten telefonisch erreicht werden. Bei den restlichen 51 (56,7%) Patienten waren entweder keine oder ungültige Telefonnummern hinterlegt, sie konnten telefonisch nicht erreicht werden.

Mittels anfänglicher SAP-Nachverfolgung, Versenden der Nachsorgeschreiben und dem Führen der persönlichen Telefonate gelang es, bei 237 (94,4%) der 251 Urothelkarzinom-

Patienten ein Follow-up zu erheben. Ein vollständiges onkologisches Langzeit Follow-up lag bei 199 (79,3%) Patienten vor. Von 14 (5,6%) Patienten konnte zu keinem Zeitpunkt ein Follow-up erhoben werden.

#### 4.4.4. Follow-up-Spanne

Die mittlere Follow-up-Spanne betrug 4,8 Jahre, die mediane 4,6 Jahre (s. Tabelle 24). Minimal wurde ein Zeitraum von ca. 0,03 (11 Tage) und maximal von 13,1 Jahren nachverfolgt. Bei 10,1% (24) der nachverfolgten Patienten (n = 237) betrug der Follow-up-Zeitraum über 10 Jahre.

Tabelle 24: Follow-up-Spanne

	Mittelwert $\pm$ SD (Median)	Minimum	Maximum
Follow-up-Spanne [Jahre]	4,8 $\pm$ 3,6 (4,6)	0,03	13,1

#### 4.4.5. Progressionsrate und Time to progression

Zum Erhebungszeitpunkt hatten 127 (50,6%) Patienten keinen Anhalt für eine Progression, bei 68 (27,1%) war eine Progression bekannt und bei 56 (22,3%) Patienten war der Tumorstatus im Follow-up unbekannt (s. Tabelle 25). Nach Ausschluss der fehlenden Daten ergab sich eine Progressionsrate von 34,9% (n = 195). Insgesamt traten bei den nachverfolgten Patienten 24 Lokalrezidive auf, die Lokalrezidiv-Rate betrug 13,3% (n = 180). Die Zahl der bekannten Fernmetastasen betrug 64, die Fernmetastasen-Rate betrug 33,5% (n = 191).

Tabelle 25: Progressionsraten

	Anzahl	Prozent
Tumorstatus (n = 195)	Vollremission	127
	Progression	68
Lokalrezidive (n = 180)	24	13,3%
Fernmetastasen (n = 191)	64	33,5%

Nach Diagnose eines Lokalrezidivs überlebten die Patienten median 4,7 Monate. Das Minimum betrug ca. 0,6 Monate (17 Tage), das Maximum 25,6 Monate (2,1 Jahre) (s. Tabelle 26). Nach Diagnose einer Fernmetastasierung überlebten die Patienten median 4,4 Monate. Das Minimum betrug ca. 0,6 Monate (17 Tage), das Maximum 59,6 Monate (5,0 Jahre).

Tabelle 26: Überleben nach bekanntem Rezidiv in Monaten

	Median	Minimum	Maximum
Überleben bei bekanntem Lokalrezidiv [Monate]	4,7	0,6	25,6
Überleben bei bekannter Fernmetastasierung [Monate]	4,4	0,6	59,6

Die TTP zählte im Mittel 19,4 Monate und median 11,5 Monate. Minimal wurde ein Zeitraum von 2,1 und maximal von 112,8 Monaten (9,4 Jahre) ermittelt (s. Tabelle 27).

Tabelle 27: TTP in Monaten

	Mittelwert ± SD (Median)	Minimum	Maximum
TTP [Monate]	19,4 ± 21,3 (11,5)	2,1	112,8

#### 4.4.6. Gesamt-, tumorspezifisches und progressionsfreies Überleben

Der Schätzer des Medians für das OS betrug 9,49 Jahre. **Konkret betrug die geschätzten 2-, 5- und 10-Jahres OS-Raten 73% (95%-Konfidenzintervall (KI) 67-78), 62% (95%-KI 55-68) und 49% (95%-KI 41-57)** (s. Abbildung 6, s. Tabelle 28).

Der Schätzer des Mittelwertes für das TSS betrug 9,92 Jahre (95%-KI 9,17-10,66). Der Median wurde nicht erreicht. **Konkret betrug die geschätzten 2-, 5- und 10-Jahres TSS-Raten 80% (95%-KI 74-85), 74% (95%-KI 67-80) und 69% (95%-KI 61-77)** (s. Abbildung 7, s. Tabelle 29).

Der Schätzer des Medians für das PFS betrug 5,79 Jahre (95%-KI 2,77-8,81). **Konkret betrug die geschätzten 2-, 5- und 10-Jahres PFS-Raten 65% (95%-KI 58-71), 53% (95%-KI 46-59) und 41% (95%-KI 34-49)** (s. Abbildung 8, s. Tabelle 30).

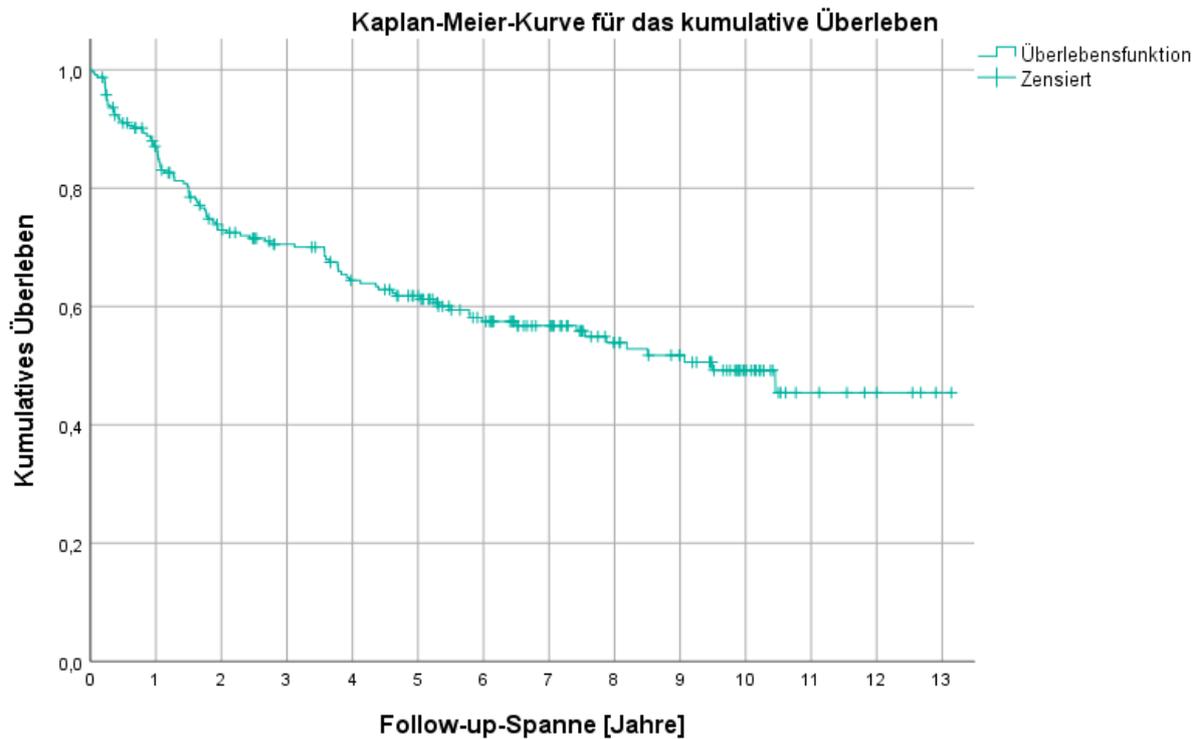


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das OS

Tabelle 28: Sterbetafel für das OS

Follow-up-Spanne [Jahre]	Anzahl der zur Anfangszeit Überlebenden	Anzahl der Ausgeschiedenen	Anzahl der dem Risiko ausgesetzten	Anzahl terminaler Ereignisse	Kumulierter Anteil der Überlebenden am Intervallende
1	236	11	230,5	30	0,87
2	195	8	191,0	31	0,73
3	156	10	151,0	5	0,70
4	141	5	138,5	12	0,64
5	124	8	120,0	5	0,62
6	111	16	103,0	7	0,57
7	88	15	80,5	1	0,57
8	72	17	63,5	3	0,54
9	52	6	49,0	2	0,52
10	44	18	35,0	2	0,49
11	24	15	16,5	1	0,46
12	8	3	6,5	0	0,46
13	5	4	3,0	0	0,46

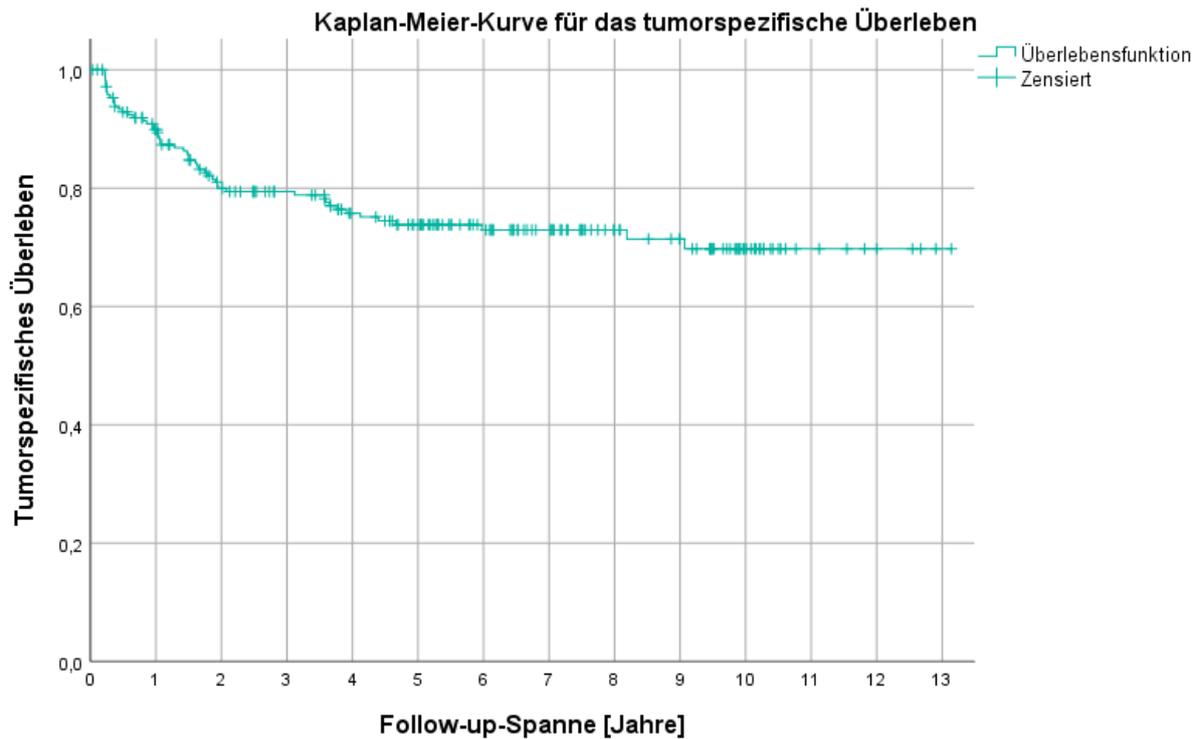


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das TTS

Tabelle 29: Sterbetafel für das TSS

Follow-up-Spanne [Jahre]	Anzahl der zur Anfangszeit Überlebenden	Anzahl der Ausgeschiedenen	Anzahl der dem Risiko ausgesetzten	Anzahl terminaler Ereignisse	Kumulierter Anteil der Überlebenden am Intervallende
1	214	14	207,0	21	0,90
2	179	12	173,0	19	0,80
3	148	12	142,0	1	0,79
4	135	11	129,5	6	0,76
5	118	10	113,0	3	0,74
6	105	21	94,5	1	0,73
7	83	15	75,5	0	0,73
8	68	18	59,0	0	0,73
9	50	6	47,0	1	0,71
10	43	19	33,5	1	0,69
11	23	15	15,5	0	0,69
12	8	3	6,5	0	0,69
13	5	4	3,0	0	0,69

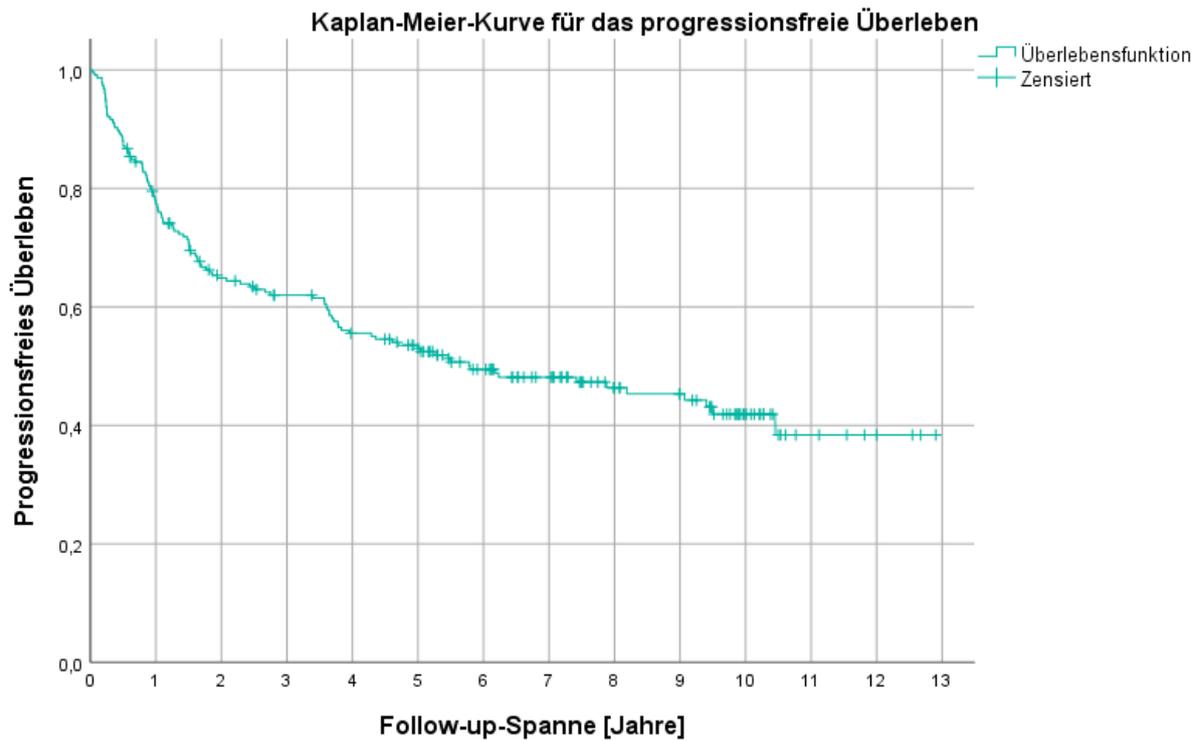


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS

Tabelle 30: Ergebnisse für das PFS

Follow-up-Spanne [Jahre]	Anzahl der zur Anfangszeit Überlebenden	Anzahl der Ausgeschiedenen	Anzahl der dem Risiko ausgesetzten	Anzahl terminaler Ereignisse	Kumulierter Anteil der Überlebenden am Intervallende
1	226	4	224,0	50	0,78
2	172	7	168,5	28	0,65
3	137	5	134,5	6	0,62
4	126	2	125,0	13	0,55
5	111	7	107,5	5	0,53
6	99	14	92,0	6	0,49
7	79	12	73,0	2	0,48
8	65	16	57,0	2	0,46
9	47	4	45,0	1	0,45
10	42	17	33,5	3	0,41
11	22	14	15,0	1	0,39
12	7	3	5,5	0	0,39
13	4	4	2,0	0	0,39

Der Schätzer des Mittelwertes für das modifizierte PFS betrug 9,10 Jahre (95%-KI 8,36-9,85). Der Median wurde nicht erreicht. **Konkret betragen die geschätzten 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten 76% (95%-KI 73-79%), 69% (95%-KI 66-72%) und 63% (95%-KI 59-67%)** (s. Abbildung 9, s. Tabelle 31).

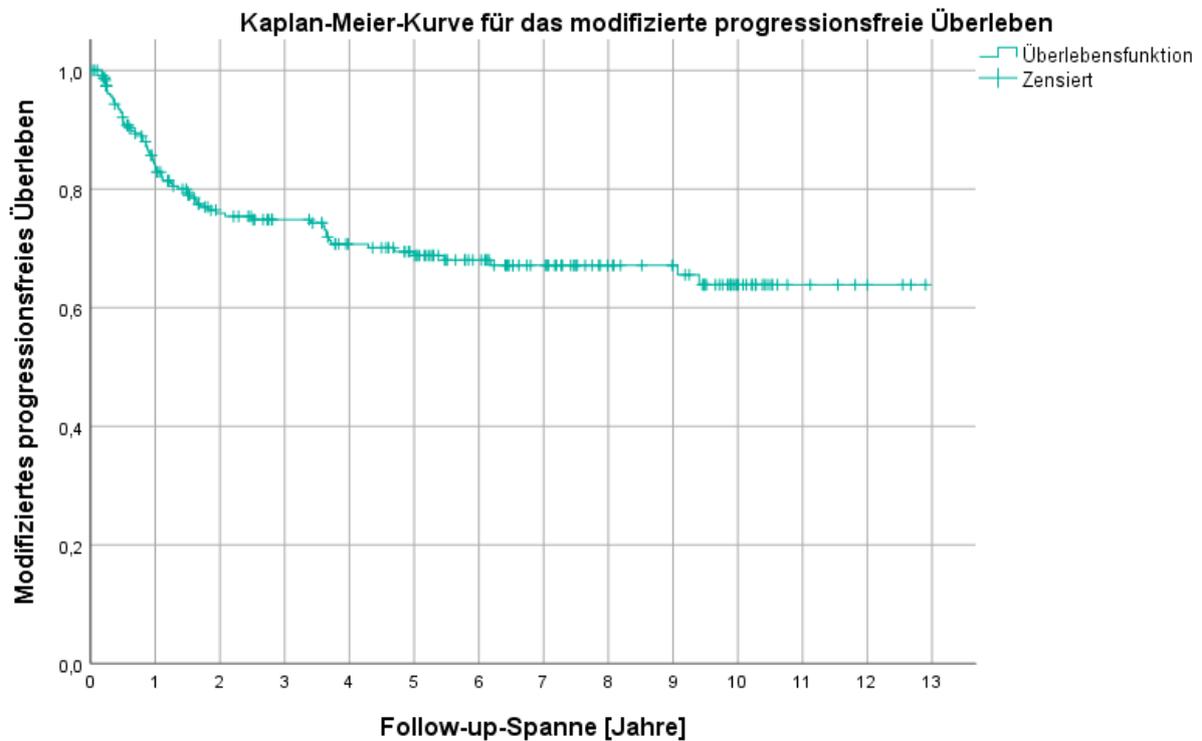


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für das modifizierte PFS

Tabelle 31: Ergebnisse für das modifizierte PFS

Follow-up-Spanne [Jahre]	Anzahl der zur Anfangszeit Überlebenden	Anzahl der Ausgeschiedenen	Anzahl der dem Risiko ausgesetzten	Anzahl terminaler Ereignisse	Kumulierter Anteil der Überlebenden am Intervallende
1	237	22	226,0	36	0,84
2	179	19	169,5	16	0,76
3	144	11	138,5	2	0,75
4	131	10	126,0	7	0,71
5	114	9	109,5	3	0,69
6	102	19	92,5	1	0,68
7	82	15	74,5	1	0,67
8	66	18	57,0	0	0,67
9	48	6	45,0	0	0,67
10	42	18	33,0	2	0,63
11	22	15	14,5	0	0,63
12	7	3	5,5	0	0,63
13	4	4	2,0	0	0,63

#### 4.4.7. Prädiktoren des Überlebens

In der multiplen Regressionsanalyse war ein höheres Tumorstadium (nicht-muskelinvasive Tumore (pT < 2) vs. muskelinvasive Tumore (pT = 2) vs. organübergreifende Tumore (pT ≥ 3) mit einem signifikant niedrigeren OS assoziiert (pT < 2 (Referenz) (Ref.), Hazard Ratio (HR) = 0,135 für pT = 2, HR = 0,268 für pT ≥ 3, jeweils p < 0,001) (s. Tabelle 32). Eine höhere Zahl an entnommenen Lymphknoten als die medianen 14 Stück war mit einem signifikant besseren OS verknüpft (HR = 0,624, p = 0,023). Eine lymphonodale Metastasierung zum Operationszeitpunkt war nur in der univariablen Analyse ein signifikanter Einflussfaktor (HR = 2,311, p < 0,001). Gleiches galt für die Notwendigkeit mindestens einer intraoperativen Bluttransfusion (HR = 0,985, p = 0,034). Jeweils keinen signifikanten Effekt auf das OS hatten der R-Status, das Geschlecht des Patienten, das präoperative ASA-Stadium (ASA ≤ 2 vs. ASA ≥ 3), eine präoperative Morbid Obesity und die Art der Harnableitung (Ileumkonduit vs. Neoblase).

Das TSS war bei höherem Tumorstadium (pT < 2 (Ref.), HR = 0,105 für pT = 2, HR = 0,313 für pT ≥ 3, jeweils p < 0,001) und bei lymphonodaler Metastasierung (HR 2,269, p = 0,006) signifikant verringert (s. Tabelle 33). R-Status, die Zahl der entnommenen Lymphknoten, das Geschlecht des/der Patienten/-in, das präoperative ASA-Stadium, eine präoperative Morbid Obesity, die Art der Harnableitung (Ileumkonduit vs. Neoblase) und die Notwendigkeit einer intraoperativen Transfusion beeinflussten das TSS nicht signifikant.

Tabelle 32: Prädiktoren des OS

Variable	OS			
	HR (95% KI) (univariabel)	p	HR (95% KI) (multiple Regression)	p
Tumorstadium pT < 2 (Ref.) pT = 2 pT ≥ 3	  <b>0,146 (0,082-0,263)</b> <b>0,266 (0,165-0,430)</b>	  <b>je &lt; 0,001</b>	  <b>0,135 (0,074-0,248) für pT = 2</b> <b>0,268 (0,166-0,433) für pT ≥ 3</b>	  <b>je &lt; 0,001</b>
Lymphonodale Metastasierung zum OP-Zeitpunkt	<b>2,311 (1,463-3,652)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	1,309 (0,816-2,096)	0,265
R-Status	0,993 (0,980-1,007)	0,352		
> 14 entnommene Lymphknoten	<b>0,662 (0,444-0,988)</b>	<b>0,043</b>	<b>0,624 (0,415-0,937)</b>	<b>0,023</b>
Patientengeschlecht	1,420 (0,860-2,344)	0,171		

Präoperatives ASA-Stadium (ASA ≤ 2 vs. ASA ≥ 3)	1,400 (0,935-2,095)	0,102		
Präoperative Morbid Obesity	0,998 (0,993-1,004)	0,542		
Art der Harnableitung (Ileumkonduit vs. Neoblase)	0,743 (0,462-1,196)	0,222		
Intraoperative Transfusion	<b>0,985 (0,971-0,999)</b>	<b>0,034</b>	0,989 (0,975-1,003)	0,124

Tabelle 33: Prädiktoren des TSS

Variable	TSS			
	HR (95% KI) (univariabel)	p	HR (95% KI) (multiple Regression)	p
Tumorstadium pT < 2 (Ref.) pT = 2 pT ≥ 3	<b>0,095 (0,037-0,242)</b> <b>0,266 (0,140-0,505)</b>	<b>jeweils &lt;0,001</b>	<b>0,105 (0,036-0,306)</b> <b>0,313 (0,162-0,601)</b>	<b>jeweils &lt;0,001</b>
Lymphonodale Metastasierung zum OP-Zeitpunkt	<b>3,854 (2,174-6,833)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,269 (1,259-4,092)</b>	<b>0,006</b>
R-Status	0,992 (0,972-1,011)	0,398		
≥ 15 entnommene Lymphknoten	0,617 (0,357-1,066)	0,084		
Patientengeschlecht	1,447 (0,745-2,812)	0,276		
Präoperatives ASA-Stadium (ASA ≤ 2 vs. ASA ≥ 3)	0,815 (0,441-1,505)	0,514		
Präoperative Morbid Obesity	1,001 (0,995-1,008)	0,664		
Art der Harnableitung (Ileumkonduit vs. Neoblase)	0,958 (0,526-1,745)	0,888		
Intraoperative Transfusion	0,990 (0,976-1,004)	0,154		

#### 4.4.8. Einfluss des pT-Stadiums auf das Überleben

Analog zu den Ergebnissen der Cox-Regression betrug der Mittelwert für das OS bei nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinomen 10,50 Jahre, für muskelinvasive Urothelkarzinome 9,38 Jahre und für organübergreifende Urothelkarzinome bei 3,84 Jahre; das mediane Überleben wurde nur bei organüberschreitenden Tumoren erreicht und betrug 1,77 Jahre ( $p < 0,001$ ). Die 2-, 5- und 10-Jahres OS-Raten lauteten 89%, 83% und 73% bzw. 81%, 70% und 60% bzw. 44%, 24% und 0% (s. Abbildung 10).

Während der Schätzer des Mittelwertes für das TSS bei nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinomen 11,83 Jahre betrug, lag er für muskelinvasive Urothelkarzinome bei 10,82 Jahren und für organübergreifende Urothelkarzinome bei 5,20 Jahren; das mediane Überleben wurde nur bei organüberschreitenden Tumoren erreicht und betrug 4,12 Jahre ( $p < 0,001$ ). Die 2-, 5- und 10-Jahres TSS-Raten lauteten 94%, 92% und 92% bzw. 87%, 81% und 76% bzw. 57%, 44% und 37% (s. Abbildung 11).

Auch das PFS wurde signifikant durch das Tumorstadium beeinflusst. Während der Schätzer des Mittelwertes für das PFS bei nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinomen 9,52 Jahre betrug, lag er für muskelinvasive Urothelkarzinome bei 8,52 Jahren und für organübergreifende Urothelkarzinome bei 3,04 Jahren ( $p < 0,001$ ). Die 2-, 5- und 10-Jahres PFS-Raten lauteten 85%, 74% und 60% bzw. 72%, 63% und 57% bzw. 33%, 18% und 0% (s. Abbildung 12).

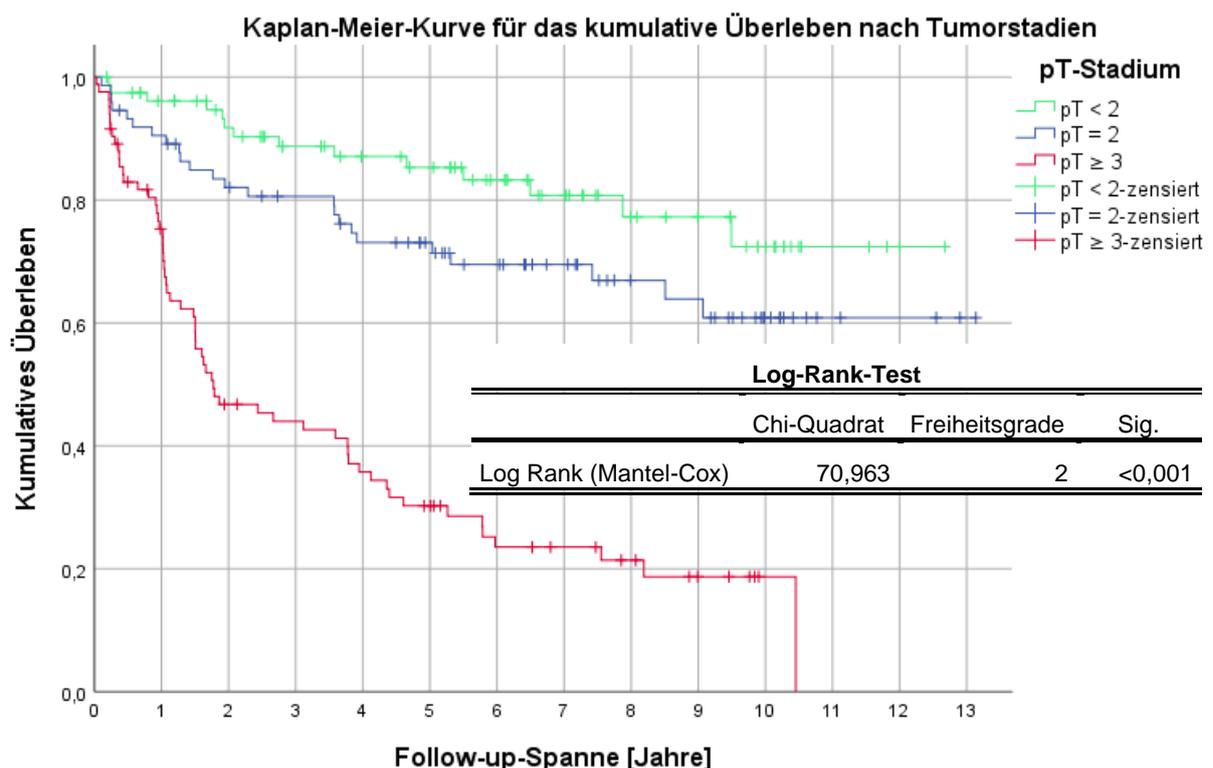


Abbildung 10: OS nach Tumorstadien

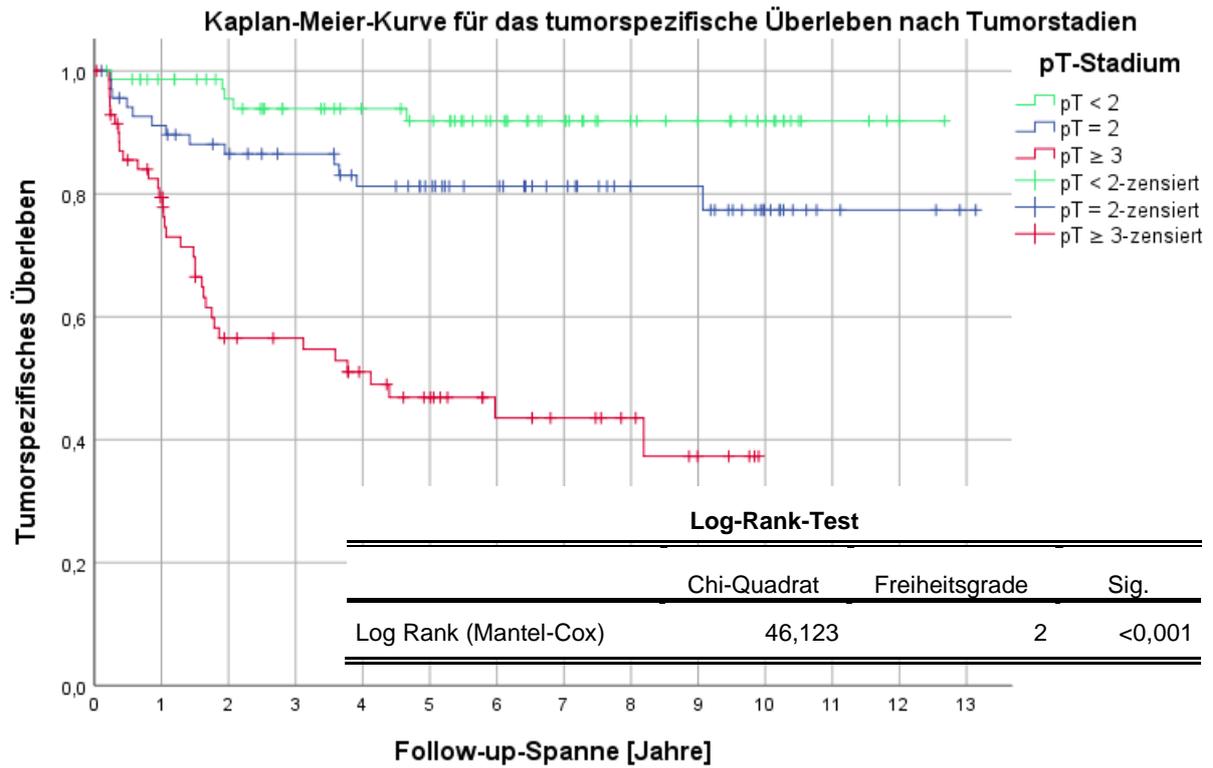


Abbildung 11: TSS nach Tumorstadien

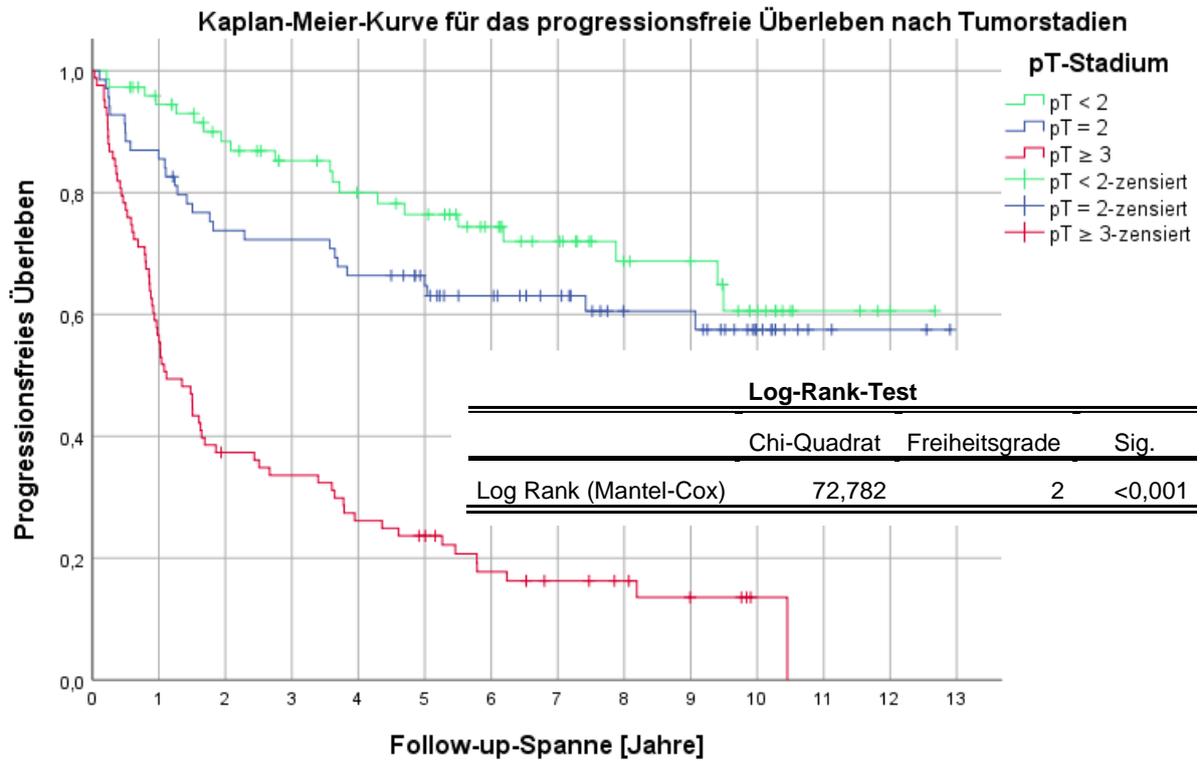


Abbildung 12: PFS nach Tumorstadien

#### 4.4.9. Einfluss des pN-Stadiums auf das Überleben

Bei Differenzierung nach pN-Stadium resultierten folgende Werte: Der Schätzer des Mittelwertes für das OS bei lymphonodaler Metastasierung lag bei 5,39 Jahren, bei fehlenden Lymphknotenmetastasen bei 8,46 Jahren ( $p < 0,001$ ). Das 10-Jahres OS betrug 29% im Vergleich zu 49% (s. Abbildung 13). Der Schätzer des Mittelwertes für das TSS bei lymphonodaler Metastasierung lag bei 6,31 Jahren, bei fehlenden Lymphknotenmetastasen bei 10,65 Jahren ( $p < 0,001$ ). Das 10-Jahres TSS betrug 37% im Vergleich zu 78% (s. Abbildung 14).

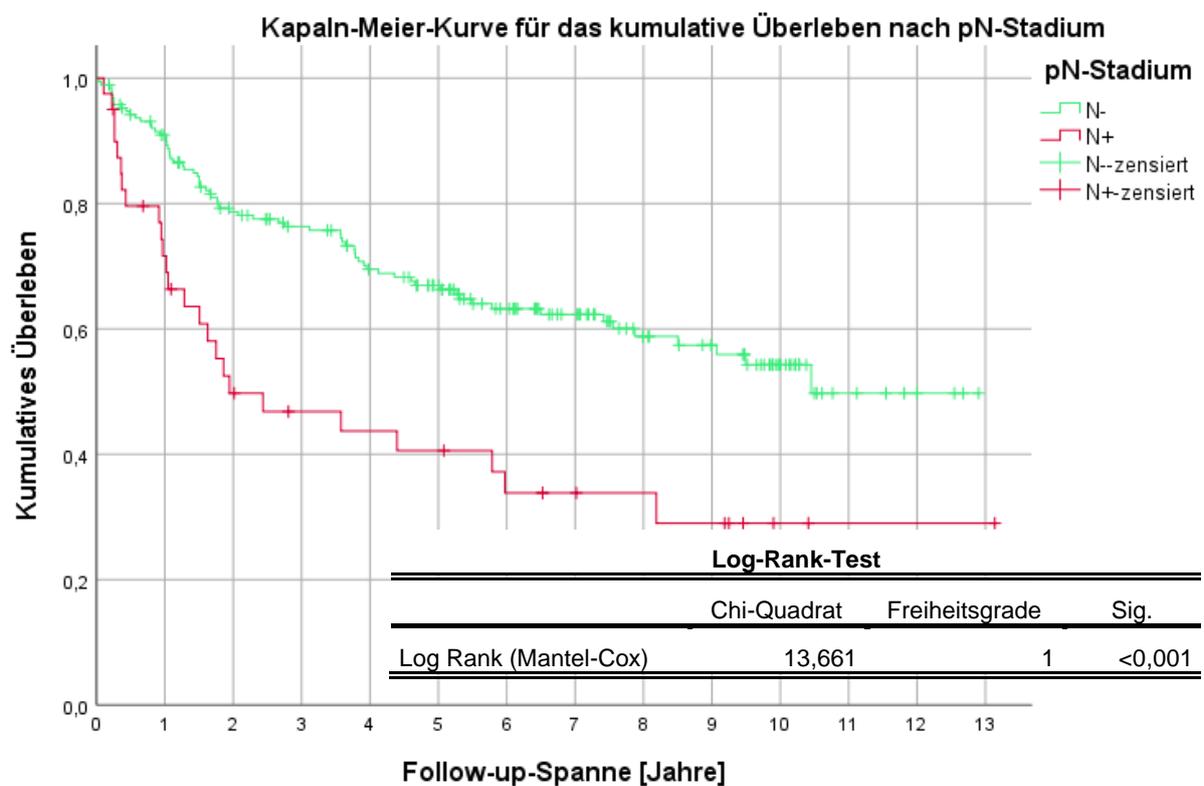


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für das OS nach pN-Stadium

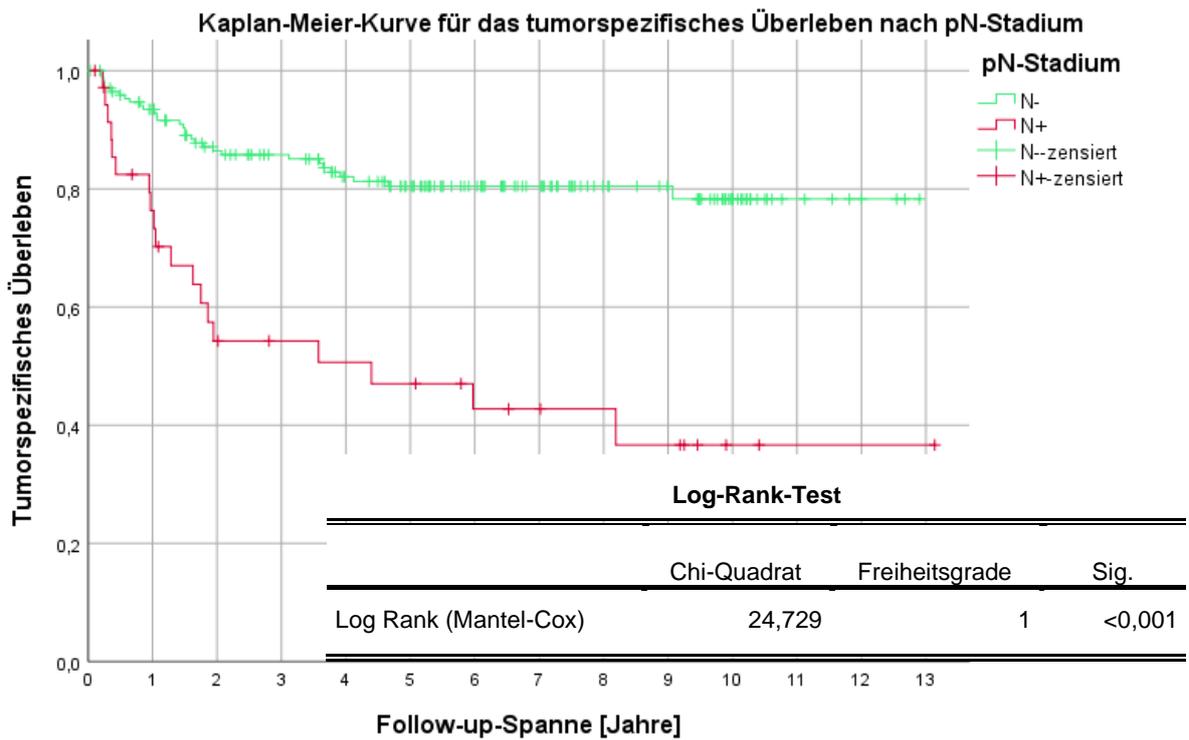


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für das TSS nach pN-Stadium

Der Einfluss der Anzahl der entnommenen Lymphknoten ließ sich wie folgt genauer beschreiben: Bei Dissektion von mindestens 15 Lymphknoten – und damit mehr als den medianen 14 Stück – lag der Schätzer des Mittelwertes des OS bei 8,84 Jahren, bei Dissektion von maximal 14 Lymphknoten bei 6,94 Jahren ( $p = 0,042$ ). Das 10-Jahres OS betrug 58% bzw. 41% (s. Abbildung 15).

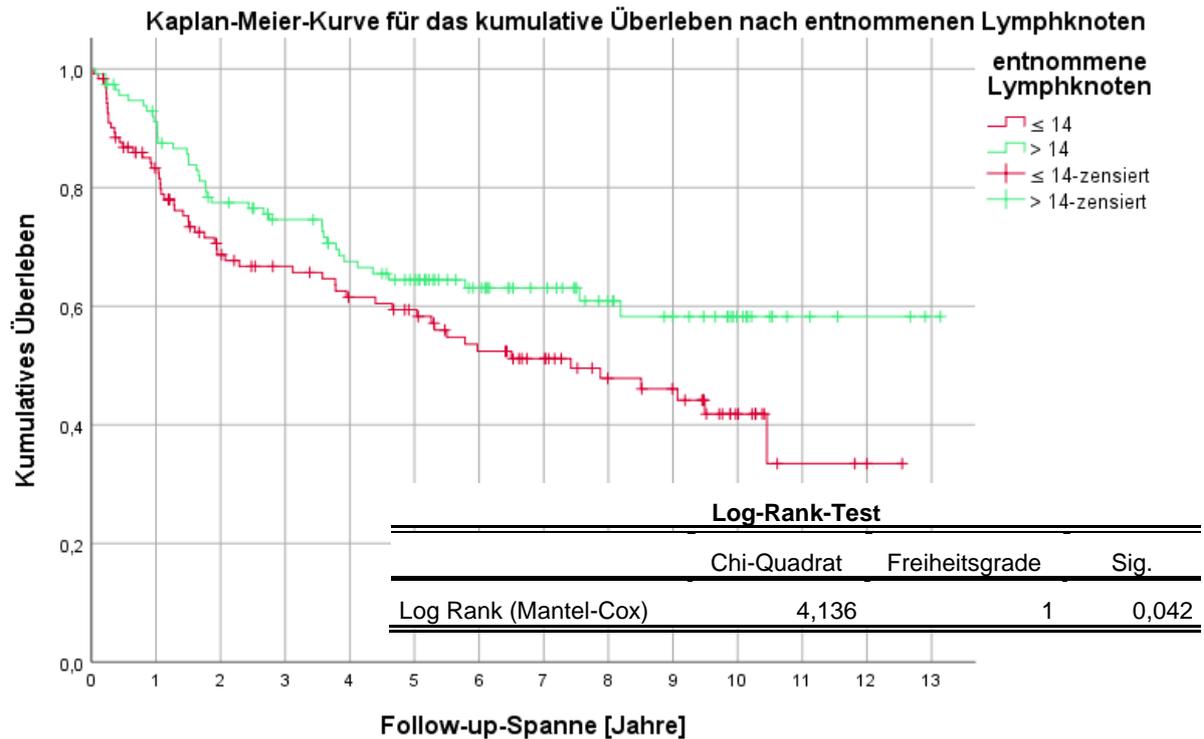


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für das OS nach entnommenen Lymphknoten

#### 4.4.10. Atypische Metastasen

Isolierte Peritonealkarzinosen entstanden in 2,4% (6) der Fälle. Hierbei wurde in 1,6% (4) die Peritonealkarzinose innerhalb von drei Monaten (Early oncologic failure) nach RARC diagnostiziert (s. Tabelle 34). Der Median unter diesen vier Fällen betrug 2,2 Monate (66,9 Tage), das Minimum 0,9 und das Maximum 2,9 Monate. In den anderen beiden Fällen erfolgte die Diagnose erst nach 10,6 bzw. 13,1 Monaten. 16,7% (1) der Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose hatten ein pT-Stadium von pT2, 66,7% (4) pT3 und 16,7% (1) pT4. In 66,7% (4) lag eine Lymphknoteninfiltration zum Operationszeitpunkt vor.

Tabelle 34: Tumorparameter und TTP bei Entstehung von isolierten Peritonealkarzinosen

Patient Nr.	pT-Stadium	pN-Stadium	TTP [Monate]
1	pT3	N1	0,87
2	pT3	N0	2,1
3	pT4	N1	2,3
4	pT3	N1	2,9
5	pT3	N1	10,6
6	pT2	N0	13,1

In 0,4% (1) der Fälle entwickelte sich eine Metastase der Narbenplatte. Der Patient wurde im Januar 2011 im Alter von 73 Jahren operiert. Bei einem Rezidiv-Urothelkarzinom mit Erstdiagnose im Dezember 2005 und bei Tumorstadium pT4 pN2 M0 gelang die Resektion vollständig. Adjuvant erhielt er eine Chemotherapie mit vier Zyklen Gemcitabin und Cisplatin. Im Dezember 2013 wurde erstmals das erwähnte Narbenplatten-Rezidiv festgestellt. Auch im Mai 2015 konnte dieses Rezidiv Größen-progredient (1,9 x 1,7 x 2,3 cm) nachgewiesen werden. Im Anschluss fand keine Vorstellung in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Uniklinikums des Saarlandes in Homburg mehr statt. Das telefonische Follow-up erfolgte im Juli 2020. Zu diesem Zeitpunkt lebte der Patient, er berichtete von regelmäßigen ambulanten urologischen Nachsorgen und gab an, keinen Anhalt für ein erneutes Tumorrezidiv zu haben. Über das Narbenplatten-Rezidiv machte er keine Aussage.

## 5. Diskussion

Nach der ersten RARC im Jahr 2003 [104] hat sich das Verfahren zum operativen Standard in spezialisierten Kliniken entwickelt. In der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg (Saar) wurde die erste RARC 2007 durchgeführt, bis 2019 insgesamt 277 Mal. Trotz dieses zunehmenden Einsatzes gilt die offenchirurgische OP-Technik weiterhin als Standardverfahren, weil vor allem hinsichtlich des onkologischen Langzeit Follow-ups die Datenlage noch gering ist. Um die ORC als Standardverfahren abzulösen, ist es nötig, ein zumindest äquivalentes onkologisches Langzeitergebnis zu demonstrieren. Daher wurden in der vorliegenden Arbeit die prä-, intra- und postoperativen Daten von insgesamt 277 Patienten nach RARC sowie das onkologische Langzeit Follow-up von 251 Urothelkarzinom-Patienten nach RARC erhoben und analysiert. Der Einschlusszeitraum umfasste die Zeit von Januar 2007 bis Dezember 2019. Es ließen sich insgesamt exzellente perioperative Ergebnisse sowie sehr gute onkologische Langzeitdaten erheben, die dazu beitragen, den Stellenwert des robotischen Verfahrens weiter zu festigen. Im Folgenden werden diese Ergebnisse diskutiert und mit veröffentlichten Daten verglichen.

### 5.1. Perioperative Ergebnisse

Verglichen mit anderen Publikationen war die Fallzahl der Homburger Kohorte hoch. Bei unizentrischem Studiendesign wurden die Daten eines großes Patientenkollektivs über einen langen Zeitraum von 12 Jahren ausgewertet. Größere Patientenkollektive kamen bisher vor allem in multizentrischen Studien zustande. Hussein et al. [51] veröffentlichten 2019 eine retrospektive Studie auf Grundlage der prospektiv gepflegten Datenbank des IRCC (s. Tabelle 35). Es handelt sich hierbei um eine multinationale, multizentrische Datenbank zu Patienten mit lokalisiertem Harnblasenkarzinom. Die Autoren analysierten diesbezüglich die Daten von 446 Patienten von 26 Instituten aus 13 Ländern. Auch Johar et al. [53] nutzten in einer Publikation aus dem Jahr 2013 die Datenbank des IRCC, es wurden 939 Patienten aus 16 unterschiedlichen Zentren eingeschlossen. Die Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg ist eines der Institute, die ihre Daten dem IRCC zur Verfügung stellen. So waren in den genannten Studien des IRCC sicherlich auch Patienten des vorliegenden Kollektivs eingeschlossen. Xylinas et al. [126] veröffentlichten 2013 wiederum eine prospektive, unizentrische Studie mit einem Patientenkollektiv von 175 und somit weniger als dem Homburger Kollektiv. Brassetti et al. [17] publizierten 2017 eine ebenfalls unizentrische Studien. Hierbei wurden 467 RARC-Patienten eingeschlossen. Allerdings handelte es sich um eine komparative Studie, in der vor allem das perioperative Outcome nach ORC und RARC bei Harnblasenkarzinom und weniger das onkologische

Follow-up verglichen wurde. Ebenfalls eine komparative Studie veröffentlichten Mortezaei et al. im Jahr 2022 [78]. Es wurden sowohl die perioperativen Ergebnisse als auch das onkologische Follow-up nach ORC und RARC verglichen. Bezüglich der RARC wurden die Daten von 889 bzw. 874 (vor bzw. nach Score Matching) Patienten aus acht verschiedenen schwedischen Kliniken über acht Jahre vorgestellt. In der vorliegenden Arbeit wird mit dem Kollektiv nach Score Matching verglichen.

Tabelle 35: Vorstellung der Publikationen zum Vergleich der perioperativen Daten

	Hussein et al., 2019 [51]	Xylinas et al., 2013 [126]	Johar et al., 2013 [53]	Brassetti et al., 2017 [17]	Mortezaei et al., 2022 [78]
Studientyp	Retrospektive, multizentrische Studie	Prospektive, unizentrische Studie	Retrospektive, multizentrische Studie	Retrospektive, unizentrische, komparative Studie  (ORC vs. RARC)	Retrospektive, multizentrische, komparative Studie  (ORC vs. RARC)
Patienten- zahl	446	175	939	467 (RARC) 814 (insgesamt)	874 (RARC, nach Score Matching) 3.169 (insgesamt)
Opera- tionsjahre	2003 bis 2009	2004 bis 2011	2003 bis 2013	2006 bis 2016	2001 bis 2018
Diskutiert wurden	Perioperative Ergebnisse, onkologisches Follow-up	Perioperative Ergebnisse, onkologisches Follow-up	Perioperative Ergebnisse, insbesondere Komplikationen	Perioperative Ergebnisse	Perioperative Ergebnisse, onkologisches Follow-up

### 5.1.1. Präoperative Daten

Hinsichtlich der demographischen Daten ergab sich beim Vergleich ein insgesamt homogenes Bild (s. Tabelle 36). Bei den genannten Studien, einschließlich der vorliegenden Arbeit, waren mindestens 75,7% (Mortezaei et al. [78]) und maximal 81,6% (in der vorliegenden Arbeit) der Patienten männlich. Frauen machten einen kleineren Teil des Kollektivs aus, was der allgemeinen Krankheitsinzidenz entspricht. Hierbei bezogen sich Brassetti et al. [17] bei der Angabe des Geschlechts auf das gesamte Kollektiv, einschließlich der ORC-Patienten (n = 814), die restlichen demographischen und perioperativen Daten wurden wiederum nur auf die RARC-Patienten bezogen (n = 467). Das mediane Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation war mit dem der vorliegenden Studien gut vergleichbar. Während es hier 68 Jahre betrug, gaben Johar et al. [53] 68 und Hussein et al. [51] 67 Jahre an, die Patienten bei Xylinas et al.

[126] waren mit im Median 73 Jahren am ältesten. Abdominale Voroperationen gaben in der Homburger Kohorte 50,9% der Patienten an. Dies waren deutlich mehr als in der Studie von Hussein et al. [51] (39%) und Xylinas et al. [126] (36,6%), Johar et al. [53] nannten mit 47% eine vergleichbare Rate. Die mit Abstand geringste Rate lag in der Arbeit von Mortezaei et al. [78] mit 18,0% vor. Zudem umfasste diese Rate nicht nur abdominale Voroperationen, Mortezaei et al. [78] zählten auch Patienten mit vorangegangener Radiatio im Operationsgebiet mit.

Im Vergleich zur Literatur war das hier untersuchte Patientenkollektiv insgesamt gesünder, denn während hier 59,2% dem ASA Stadium 2 zugeordnet werden konnten, hatten im Kollektiv von Johar et al. [53] mehr als die Hälfte der Patienten eine deutliche körperliche Beeinträchtigung oder lebensbedrohliche Erkrankung (ASA 3-4: 53%). Auch laut Xylinas et al. [126] waren prozentual mehr Patienten dem ASA-Stadium 3 mit 50,3% zuzuordnen. Im Gegensatz dazu nannten Brassetti et al. [17] und Mortezaei et al. [78] höhere Raten an körperlich gesunden Patienten (ASA-Stadium 1: 12% bzw. 11,6%).

Tabelle 36: Gegenüberstellung der demographischen Daten

	<b>Homburger Kohorte</b>	Hussein et al., 2019 [51]	Xylinas et al., 2013 [126]	Johar et al., 2013 [53]	Brassetti et al., 2017 [17]	Mortezaei et al., 2022 [78]
Geschlecht	♂ <b>226 (81,6%)</b> ♀ <b>51 (18,4%)</b>	♂ 353 (79%) ♀ 93 (21%)	♂ 145 (82,9%) ♀ 30 (17,1%)	♂ 750 (80,0%) ♀ 189 (20,1%)	♂ 620 (76%) ♀ 194 (24%) (n = 814)	660 (75,5%) 214 (24,5%)
Alter [Jahre]:						
Median	<b>68 (Range 27-88)</b>	67 (IQR 59-76)	73 (IQR 66-80)	68 (Range 26-92)	70 (IQR 63-75)	71 (IQR 65-76)
Mittelwert	<b>66,1 (SD 10,3)</b>		71,8 (SD 10,1)	67,4 (SD 11)		
Abdominale Vor-OP	<b>141 (50,9%)</b>	172 (39%)	64 (36,6%)	416 (47%)	nicht erhoben	156 (18,0%)
ASA-Score:						
1	<b>16 (5,8%)</b>	} 168 (38%)	0 (0%)	} 461 (53%)	57 (12%)	101 (11,6%)
2	<b>164 (59,2%)</b>		84 (48%)		213 (46%)	433 (49,9%)
3	<b>96 (34,7%)</b>		88 (50,3%)		197 (42%)	323 (37,3%)
4	<b>1 (0,4%)</b>		3 (1,7%)			10 (1,2%)
fehlend						7 (0,8%)

### 5.1.2. Intraoperative Daten

In den genannten Studien war die häufigste Art der **Harnableitung** mit 62% (Xylinas et al. [126]) bis 80% (Hussein et al. [51]) das Ileumkonduit. Dies entspricht den Daten der Homburger Kohorte (Ileumkonduits: 72,9%) (s. Tabelle 37). Hussein et al. [51] beschrieben nicht, welche Art der Harnableitung in den restlichen Fällen durchgeführt wurde. Die Harnableitung wurde vorwiegend extrakorporal durchgeführt, in der Studie von Xylinas et al. [126] ausschließlich extrakorporal. Im Kollektiv von Mortezaei et al. [78] hingegen erfolgte die Harnableitung in 94,2% intrakorporal (n = 889, vor Score Matching). Dabei wurde in der Studie von Xylinas et al. [126] eine **Konversionsrate** von 2,3% (4 Patienten) angegeben. Der Grund für den Wechsel zum offenen Operationsverfahren sei ein fehlender Operationsfortschritt gewesen. Drei Patienten hätten ein fortgeschrittenes Tumorstadium (pT4) aufgewiesen, die andere Operation habe zu den ersten 30 gehört und spiegelte daher sehr frühe Erfahrungen mit der Operationstechnik wieder [126]. Die Konversionsrate nach Xylinas et al. [126] war niedriger als die der vorliegenden Arbeit (2,3% vs. 4,3% (12 Patienten)). Dabei traten in der Homburger Kohorte vier der nötigen Konversionen bis zum Jahr 2012 auf, acht ab dem Jahr 2013. Es konnte somit kein Effekt einer möglichen Lernkurve beschrieben werden. Die Gründe der Konversion waren Blutungen, ausgedehnter Tumorbefall, Adipositas per magna und anatomische Anomalie. Bei letzterer handelte es sich konkret um eine ungewöhnlich hochstehende linke Beckeniere. Diese verdeckte die iliakalen Gefäße in weiten Teilen. Zudem konnte der linke Ureter nicht dargestellt werden, da der Unterpol der Niere über die Iliakalgefäße reichte und so den überkreuzenden Ureter verdeckte.

Eine ausreichende Anzahl **entfernter Lymphknoten** wird bei der radikalen Zystektomie als Gütekriterium angesehen. Während im Homburger Kollektiv im Mittel 14,2 Lymphknoten entfernt wurden, beschrieben Hussein et al. [51] den Median ebenfalls mit 14 (IQR 9-22) Stück. In den Arbeiten von Xylinas et al. [126] und Johar et al. [53] betrug der Mittelwert 20,8 (SD 12,5) bzw. 18,1 (SD 12,4) Lymphknoten. Im Mittel wurden insofern mehr Lymphknoten entfernt, allerdings war die Streuung größer. Im Kollektiv von 939 Patienten wurden bei 363 (42%) Patienten mindestens 20 Lymphknoten entfernt (Johar et al. [53]). Letztlich zeigte sich, dass in vergleichbaren Arbeiten tendenziell noch mehr Lymphknoten entfernt wurden, wobei am Ende nicht die Zahl der entfernten Lymphknoten, sondern das Überleben der Patienten entscheidend ist (s.u.).

Der **Blutverlust** betrug in der vorliegenden Arbeit im Median 382 ml bei einer intraoperativen **Transfusionsrate** von 6,5%. Im Vergleich zu Xylinas et al. [126] (17,0%) und Johar et al. [53] (15%) war die Transfusionsrate deutlich geringer, sie war mehr als halbiert. In der Studie von Hussein et al. [51] war der mediane Blutverlust mit 400 ml wiederum noch geringer, die Transfusionsrate war mit 7% vergleichbar. Mortezaei et al. [78] nannten mit 7,7% ebenfalls

eine vergleichbare Transfusionsrate, der mediane Blutverlust war mit 150 ml allerdings mit großem Abstand geringer als in den anderen genannten Studien. Dies könnte sich in der bevorzugten Anwendung der ICUD (s. unten) begründen. Insgesamt könnten die unterschiedlichen Transfusionsraten mit einem unterschiedlichen Transfusionsmanagement der Kliniken zusammenhängen.

Die **mediane Operationsdauer** einer RARC wurde in der Literatur zwischen 300 min (Brassetti et al. [17]) und 395 min (Hussein et al. [51]) beschrieben, was mit den Ergebnissen in dieser Arbeit vergleichbar war. Nach Xylinas et al. [126] beeinflusste die Art der Harnableitung den Blutverlust und die OP-Dauer signifikant. Bei Anlage eines Ileumkonduits war der Blutverlust signifikant niedriger als bei Anlage einer Neoblase (M: 300 vs. 550 ml,  $p = 0,02$ ). Bei Anlage eines Ileumkonduits war die OP-Dauer signifikant kürzer als bei Anlage einer Neoblase (Median: 300 vs. 450 min,  $p = 0,01$ ). Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden, denn der mittlere intraoperative Blutverlust war bei Anlage eines Ileumkonduits um circa 250 ml und die mittlere OP-Dauer wiederum bei Neoblasenanlage fast 90 min geringer.

Weiterhin wurde gezeigt, dass der Blutverlust bei intra- im Vergleich zu extrakorporaler Harnableitung signifikant niedriger war (415 vs. 472 ml) bei kürzerer OP-Zeit (347 vs. 385 min). Beide Effekte konnten auch Zhang et al. [130] im Jahr 2019 in einer unizentrischen, prospektiven Studie der Cleveland Clinic Foundation zeigen. In der Arbeit wurden die perioperativen Ergebnisse und Komplikationen von 984 Patienten nach ORC, RARC mit ECUD und RARC mit ICUD verglichen. Dabei wurden die Patienten zwischen 2011 und 2018 operiert. Der mediane Blutverlust nach RARC mit ICUD betrug 300 ml, bei ECUD 400 ml ( $p < 0,001$ ). Auch die mediane OP-Dauer war nach RARC mit ICUD signifikant kürzer (396 min vs. 421 min,  $p < 0,001$ ).

Tabelle 37: Gegenüberstellung der intraoperativen Daten

	<b>Homburger Kohorte</b>	Hussein et al., 2019 [51]	Xylinas et al., 2013 [126]	Brasseti et al., 2017 [17]	Johar et al., 2013 [53]	Mortezavi et al., 2022 [78]
Art der Harnableitung:						
Ileumkonduit	<b>202 (72,9%)</b>	356 (80%)	109 (62%)	307 (66%)	613 (68%)	692 (79,2%)
Neoblase	<b>75 (27,1%)</b>		40 (23%)	160 (34%)		177 (20,3)
Kontinentes kutanes Konduit			26 (15%)			
Kontinente Harnableitung					294 (32%)	
Andere						5 (0,6%)
Operationstechnik:						(n = 889)
extrakorporal	<b>188 (67,9%)</b>	268 (60%)	175 (100%)	nicht erhoben	698 (77%)	52 (5,8%)
intrakorporal	<b>89 (32,1%)</b>				208 (23%)	837 (94,2%)
Konversionsrate	<b>12 (4,3%)</b>	nicht erhoben	4 (2,3%)	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Entnommene Lymphknoten:						
Median	<b>14 (Range 0-35)</b>	14 (IQR 9-22)	19 (IQR 12-28)	nicht erhoben		20 (IQR 15-27)
Mittelwert	<b>14,2 (SD 8,3)</b>		20,8 (SD 12,5)	erhoben	18,1 (SD 12,4)	
Blutverlust [ml]:						
Median	<b>382 (Range 10-2500)</b>	400 (IQR 250-600)	400 (IQR 250-612)	nicht erhoben	400 (IQR 200-600)	150 (IQR 100-300)
Mittelwert	<b>454 (SD 379)</b>				580 (SD 411, Range 20-3900)	
Intraoperative Transfusionsrate	<b>18 (6,5%)</b>	29 (7%)	30 (17,0%)	nicht erhoben	133 (15%)	63 (7,7%)
Operationsdauer [min]:						
Median	<b>373 (Range 183-774)</b>	395 (IQR 328-482)	360 (IQR 300-420, Range 180-600)	300 (IQR 250-370)	nicht erhoben	320 (IQR 260-380)

### 5.1.3. Postoperative Daten

Die **Komplikationsrate** der vorliegenden Studie betrug circa 63%, für Minor Komplikationen 33% und für Major Komplikationen 30%. (s. Tabelle 38). Hayn et al. [48] berichteten im Jahr 2011 in einer unizentrischen Studie des Roswell Park Cancer Institute (Buffalo, New York) mit

156 Patienten von ähnlichen bzw. leicht höheren Komplikationsraten. Bei 102 Patienten waren insgesamt 186 Komplikationen aufgetreten, 65% des gesamten Kollektivs hatten mindestens eine postoperative Komplikation. Catto et al. [25] publizierten 2022 eine multizentrische, randomisierte Studie mit dem Ziel, insbesondere das perioperative Outcome nach RARC mit ICUD und ORC zu vergleichen. Die erfassten Patienten wurden zwischen März 2017 und März 2020 radikal zystektomiert, in die Analyse aufgenommen wurden 161 RARC-Patienten. Es wurde eine Komplikationsrate von 63,4% innerhalb von 12 Wochen nach OP ermittelt, diese ist wiederum gut mit der des Homburger Kollektivs vereinbar. Verglichen mit Johar et al. [53] waren die Homburger Komplikationsraten im Gegensatz erhöht (48%, davon 29% Minor und 19% Major Komplikationen). Zudem nutzten Johar et al. [53] als Graduierungssystem der Komplikationen das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) System [105]. Im Unterschied zur klassischen und in der vorliegenden Arbeit angewandten Clavien-Dindo Klassifikation liegt ein zusätzlicher Fokus auf dem dauerhaften Schaden und einer nötigen Rehabilitationsmaßnahme, weniger auf dem akuten intensivmedizinischen Überwachungsbedarf und der Lebensbedrohlichkeit der Komplikation (s. oben).

Damit einher ging verglichen mit der Studie von Johar et al. [53] eine eher hohe stationäre Wiederaufnahmerate innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage (27,8% vs. 13%). Hierbei ist zu bedenken, dass im Homburger Kollektiv auch Patienten miterfasst wurden, die zur Splintentfernung wieder aufgenommen wurden. Dem gegenüber standen sehr niedrige 30- und 90-Tage Mortalitätsraten (0,7% bzw. 1,4%). Xylinas et al. [126] gaben eine 30-Tage Mortalitätsrate von 2,8% an, Hussein et al. [51] eine 90-Tage Mortalitätsrate von 4%. Johar et al. [53] bzw. Mortezaei et al. [78] gaben Raten von 1,3% und 4,2% bzw. 0,9% und 2,7% an. Catto et al. [25] nannten eine wie im Homburger Kollektiv ähnlich niedrige 90-Tage Mortalitätsrate von 1,2%.

Johar et al. [53] nannten die Art der Harnableitung (kontinent vs. Konduit) einen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten einer Komplikation (OR 1,44,  $p = 0,036$ ). Der Zugang für die Harnableitung (intra- vs. extrakorporal) war lediglich in der univariablen Analyse ein Prädiktor für das Auftreten einer Komplikation (OR 0,67,  $p = 0,012$ ), nicht für das Auftreten einer Major Komplikation. In der multivariablen Analyse konnte hingegen kein signifikanter Effekt gezeigt werden ( $p = 0,327$  bzw.  $p = 0,549$ ). Auch im Homburger Kollektiv war die Häufigkeit postoperativer Komplikationen sowohl bezogen auf die Harnableitung als auch auf den Zugang für die Harnableitung nicht verschieden.

Die Dauer des **stationären Aufenthalts** war mit medianen 10 Tagen wiederum vergleichbar mit den Ergebnissen der anderen Studien (Hussein et al. [51]: 9 d, Xylinas et al. [126]: 7 d, Johar et al. [53]: 8 d, Mortezaei et al. [78]: 9 d). Xylinas et al. [126] berichteten von keinem signifikanten Zusammenhang zwischen der Art der Harnableitung und der

Krankenhausverweildauer. Im Gegensatz dazu war die Verweildauer im Homburger Kollektiv nach Ileumkonduit-Anlage signifikant kürzer ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 38: Gegenüberstellung der postoperativen Daten

Publikation	Homburger Kohorte	Hussein et al., 2019 [51]	Xylinas et al., 2013 [126]	Johar et al., 2013 [53]	Mortezavi et al., 2022 [78]
Komplikationsrate	<b>173 (62,5%)</b>	226 (51%)	nicht erhoben	448 (48%)	434 (50,5%) (n = 860)
Minor Komplikationen	<b>90 (32,5%)</b>	nicht erhoben	nicht erhoben	273 (29%)	286 (33,3%) (n = 860)
Major Komplikationen	<b>83 (30,0%)</b>	102 (23%)	nicht erhoben	175 (19%)	148 (17,2%) (n = 860)
30-d Mortalität	<b>2 (0,72%)</b>	nicht erhoben	5 (2,8%)	1,3%	0,9%
90-d Mortalität	<b>4 (1,4%)</b>	19 (4%)	nicht erhoben	4,2%	2,7%
Dauer des stationären Aufenthalts [d]: Median	<b>10 (SD 12,1)</b>	9 (IQR 7-13)	7,0 (IQR 5,2-10)	8 (IQR 6-12)	9 (IQR 6-13)
Stationäre Wiederaufnahme (innerhalb von 30d)	<b>77 (27,8%)</b>	nicht erhoben	nicht erhoben	120 (13%)	nicht erhoben

## 5.2. Onkologisches Langzeit Follow-up

Tabelle 39: Vorstellung der Publikationen zum Vergleich des onkologischen Langzeit Follow-ups

	Hussein et al., 2019 [51]	Xylinas et al., 2013 [126]	Raza et al., 2015 [90]	Mortezavi et al., 2022 [78]	Murthy et al., 2021 [79]	Elsayed et al., 2020 [36]
Studientyp	Retrospektive, multizentrische Studie	Prospektive, unizentrische Studie	Retrospektive, multizentrische Studie	Retrospektive, multizentrische, komparative Studie (ORC vs. RARC)	Retrospektive, unizentrische, komparative Studie (ORC vs. RARC)	Retrospektive, multizentrische Studie
Patientenzahl	446	175	702	874 (RARC, nach Score Matching)	651 (RARC) 916 (insgesamt)	2.107

				3169 (insgesamt)		
Operations- jahre	2003 bis Mai 2009	März 2004 bis August 2011	2003 bis 2015	2001 bis 2018	2010 bis 2018	2003 bis 2020
Diskutiert wurden	Perioperative Ergebnisse, onkologisches Langzeit Follow-up	Perioperative Ergebnisse, onkologisches Follow-up	Onkologisches Langzeit Follow-up	Perioperative Ergebnisse, onkologisches Follow-up	Onkologisches Follow-up	Onkologisches Follow-up, insbesondere Rezidivrate und -muster

Zur besseren Vergleichbarkeit wurde bei komparativem Studiendesign der Publikation von Murthy et al. [75] in der vorliegenden Arbeit nur auf die Ergebnisse des RARC-Kollektivs und wiederum bevorzugt auf die Ergebnisse bei ECUD eingegangen, da auch im Homburger Kollektiv die meisten Patienten eine ECUD erhielten (s. Tabelle 39).

### 5.2.1. Allgemeine Patientendaten, Tumorparameter und (neo)adjuvante Therapie

In den genannten Studien waren die Basispatientendaten Geschlecht und Alter sehr gut vergleichbar (s. Tabelle 40). Die Patientenkollektive bestanden aus 75,5% (Mortezavi et al. [78]) bis 84,4% (Murthy et al. [79]) aus Männern. Das mittlere Alter betrug zwischen 66 (Homburger Kollektiv) und 68 Jahre (Elsayed et al. [36]). Mit einem medianen Alter von 73 Jahren waren die Patienten in der Studie von Xylinas et al. [126] wie bereits erwähnt vergleichsweise älter (s. oben).

Bezüglich der **TNM-Klassifizierung** ergab sich folgendes Bild: Im Homburger Kollektiv waren die Mehrzahl der Tumore (65,3%) organbegrenzt, die meisten Patienten (31,9%) konnten dem Tumorstadium pT2 zugeordnet werden. Auch in der Studie von Raza et al. [90] war die Mehrzahl der Tumore (62%) organbegrenzt, allerdings boten auch einige Patienten (17%) ein pT0-Stadium. Zu Letzteren wurden in der Publikation keine genaueren Angaben gemacht. Man kann vermuten, dass in der vorausgegangenen TUR das Karzinom in toto entfernt wurde und so kein Karzinomnachweis im Zystektomiepräparat gelang. Xylinas et al. [126] nannten mit 65,1% eine ähnlich hohe Rate an organbegrenzten Tumoren, hierbei hatten mehr Patienten (49,7%) einen nicht-muskelinvasiven Tumor. Gleiches galt für die Studie von Murthy et al. [79]. 74% der Patienten mit RARC und ECUD hatten einen organbegrenzten Tumor der Harnblase, 58% der Tumore waren nicht-muskelinvasiv, nur 25,4% der Patienten hatten einen organübergreifenden Tumor. Die Daten für RARC mit ICUD waren sehr ähnlich (70% organbegrenzt, 56% nicht-muskelinvasiv, 29,7% organübergreifend) [79]. Mortezavi et al. [78] nannten insgesamt vergleichbare Raten (41,1% organbegrenzt, 35,3% organübergreifend).

Wie in den Studien von Raza et al. [90] und Murthy et al. [79] wurden einige Patienten (22,9%) dem Tumorstadium pT0 zugeordnet, außerdem wurde oder konnte bei 0,8% der Patienten das pathologische Tumorstadium nicht bestimmt werden. Die Studie von Hussein et al. [51] war die einzige, bei der im Vergleich zum Homburger Kollektiv entscheidend mehr Patienten (43%) an einer extravasikalen Tumorerkrankung litten. Elsayed et al. [36] machten keine Angaben zur TNM-Klassifizierung. Die Rate der lymphonodal metastasierten Tumore betrug zwischen 14,5% (Murthy et al. [79]) und 24% (Hussein et al. [51]). Hier bestätigte sich, dass im Kollektiv von Murthy et al. [79] mehr Patienten mit weniger fortgeschrittenem und im Kollektiv von Hussein et al. [51] mehr mit weiter fortgeschrittenem Tumor eingeschlossen wurden. Im Gegensatz zu den Vergleichsstudien wurden in der vorliegenden Arbeit zwei Patienten mit fernmetastasiertem Tumor eingeschlossen. Die erste Patientin wurde im April 2007 operiert. Präoperativ wurde CT-morphologisch von einem lokal begrenzten Karzinomwachstum ausgegangen. Intraoperativ zeigte sich allerdings eine makroskopische Peritonealkarzinose. Der zweite Fall konnte wegen fehlender Informationen leider nicht rekonstruiert werden.

Im Homburger Kollektiv konnten mehr Patienten R0-resiziert werden als in den genannten Vergleichsstudien, bei denen die Resektionsränder in 3,6% (Murthy et al. [79]) bis 8% (Raza et al. [90]) nicht tumorfrei waren.

Die Rate der neoadjuvanten Therapien war im Homburger Kollektiv mit 0,4% sehr niedrig, da die Klinik ein adjuvantes Vorgehen pflegt. In der Studie von Xylinas et al. [126] wurden 22,9% der Patienten neoadjuvant mittels Chemotherapie vorbehandelt, bei Murthy et al. [79] und Mortezaei et al. [78] sogar 33% und 34,1%. In der Studie von Mortezaei et al. [78] wurden hier jegliche neoadjuvante Therapien berücksichtigt. Die Rate der adjuvanten Chemotherapien war mit 23,1% wiederum gut vereinbar mit den Ergebnissen der Referenzstudien (Xylinas et al. [126]: 19,4%, Hussein et al. [51]: 20%, Raza et al. [90]: 24%). Lediglich im Kollektiv von Murthy et al. [79] war die Rate der adjuvanten Therapien mit 9,8% sehr niedrig.

Tabelle 40: Gegenüberstellung der allgemeinen Patientendaten, Tumorparameter und (neo)adjuvanten Therapie

	<b>Homburger Kohorte</b>	Hussein et al., 2019 [51]	Xylinas et al., 2013 [126]	Raza et al., 2015 [90]	Mortezavi et al., 2022 [78]	Murthy et al., 2021 [79] (RARC mit ECUD)	Elsayed et al., 2020 [36]
Geschlecht	♂ <b>226 (81,6%)</b> ♀ <b>51 (18,4%)</b>	♂ 353 (79%) ♀ 93 (21%)	♂ 145 (82,9%) ♀ 30 (17,1%)	♂ 569 (81,1%) ♀ 133 (18,9%)	♂ 660 (75,5%) ♀ 214 (24,5%)	♂ 309 (84,4%) ♀ 57 (15,6%)	♂ 1.601 (76%) ♀ 506 (24%)
Medianes Alter [Jahre]	<b>68 (Range 27-88)</b>		73 (IQR 66-80)	69 (IQR 61-76)	71 (IQR 65-76)	68,07 (IQR 60-73)	
Mittleres Alter [Jahre]	<b>66,1 (SD 10,3)</b>	67 (IQR 59-76)					68 (SD 10)
pT-Stadium:							nicht erhoben
pT0				116 (17%)	200 (22,9%)	66 (18%)	
pTa	<b>15 (6,0%)</b>		} 87 (49,7%)	78 (11%)	} 198 (22,7%)	} 147 (40%)	
pTis	<b>32 (12,7%)</b>			80 (12%)			
pT1	<b>37 (14,7%)</b>		27 (15,4%)	148 (22%)	161 (18,4%)	59 (16%)	
pT2	<b>80 (31,9%)</b>	} 193 (43%)	43 (24,6%)	197 (29%)	228 (26,1%)	67 (18%)	
pT3	<b>66 (26,3%)</b>		18 (10,3%)	60 (9%)	80 (9,2%)	27 (7,4%)	
pT4	<b>21 (8,4%)</b>				7 (0,8%)		
pTx							
pN-Stadium:							nicht erhoben
pN0	<b>201 (80,1%)</b>			484 (75%)		306 (86%)	
pN1	<b>21 (8,4%)</b>	} 108 (24%)	} 30 (17,1%)	54 (8%)	} 169 (20,4%)	18 (5%)	
pN2	<b>17 (6,8%)</b>					83 (13%)	
pN3	<b>4 (1,6%)</b>			27 (4%)			
pNx	<b>8 (3,2%)</b>				46 (5,3%)		
pM1	<b>2 (0,8%)</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	nicht erhoben	nicht erhoben
R0	<b>232 (92,4%)</b>				nicht erhoben		nicht erhoben
R+	<b>6 (2,4%)</b>	30 (7%)	9 (5%)	55 (8%)		13 (3,6%)	
Rx	<b>13 (5,2%)</b>						
Neoadjuvante Therapie	<b>1 (0,4%)</b>	44 (10%) (Chemo-therapie)	40 (22,9%) (Chemo-therapie)	94 (15%) (Chemo-therapie)	297 (34,1%) (n = 871)	119 (33%) (Chemo-therapie)	nicht erhoben
Adjuvante Chemo-therapie	<b>58 (23,1%)</b>	90 (20%)	34 (19,4%)	134 (24%)	nicht erhoben	} 36 (9,8%)	nicht erhoben
Adjuvante Radiatio	<b>11 (4,4%)</b>	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben		

### 5.2.2. Follow-up-Daten

Die Follow-up Spanne im Homburger Kollektiv war mit medianen 4,6 Jahren verglichen mit den Referenzstudien lang (s. Tabelle 41). Bei Raza et al. [90] war die Follow-up Spanne mit 5,6 Jahren am längsten, Elsayed et al. [36] nannten die kürzeste mit 2,2 Jahren. Mit einem Patientenkollektiv von 2.107 Patienten war die Studie von Elsayed et al. [36] aber eine der größten, die sich mit dem onkologischen Follow-up nach RARC beschäftigte (s. oben).

Die **Progressionsrate** der vorliegenden Arbeit war mit der von Hussein et al. [51] sehr gut vergleichbar (34,9% und 35%). Xylinas et al. [126], Raza et al. [90], Murthy et al. [79] und Elsayed et al. [36] gaben mit 29,1%, 29%, 27% und 25% bis zu deutlich niedrigere Raten an. Hierbei hatten alle Publikationen gemeinsam, dass jeweils mehr Fernmetastasen als Lokalrezidive beobachtet werden konnten. Die Lokalrezidiv-Rate im Homburger Kollektiv war sehr gut mit den Daten der anderen Studien vereinbar, sie betrug minimal 10,9% (Xylinas et al. [126]) und maximal 15% (Hussein et al. [51]). Dabei war die Definition des Lokalrezidivs in den Publikationen, die explizit darauf eingingen, gleich. Gemeint waren Rezidive im OP-Gebiet oder Rezidive der pelvinen Lymphknoten. Raza et al. [90] und Xylinas et al. [126] gaben jeweils nicht an, wie sie ein Lokalrezidiv definierten. Die Fernmetastasen-Rate im Homburger Kollektiv war mit 33,5% hingegen höher als die der Referenzstudien. Die niedrigste Rate nannten Elsayed et al. [36] mit 18%, die höchste Hussein et al. [51] mit 29%. An den Progressionsraten spiegelten sich insgesamt die Tumorparameter zum Operationszeitpunkt wider (s. oben). Im Kollektiv von Murthy et al. [79] waren die Tumore zum Operationszeitpunkt am wenigsten weit fortgeschritten, sie gaben eine niedrige Progressionsrate an. Im Kollektiv von Hussein et al. [51] waren die Tumore am weitesten fortgeschritten, sie gaben eine hohe Progressionsrate an. Es deutete sich an, dass das Tumorstadium zum Operationszeitpunkt die Prognose des Patienten beeinflusst (s. unten). Die Ergebnisse von Elsayed et al. [36] konnten in diesem Zusammenhang nicht bewertet werden, da keine Angaben zur TNM-Klassifizierung zum Operationszeitpunkt gemacht wurden (s. oben).

Die TTP war sehr unterschiedlich. Im Median bewegte sie sich zwischen 8 (Elsayed et al. [36]) und 24 Monaten (Raza et al. [90]). In der Homburger Kohorte lag sie mit 11,5 Monaten dazwischen. In den restlichen Studien wurde die TTP nicht erwähnt.

Die **Überlebensraten** fielen im Homburger Kollektiv vergleichsweise günstig aus. Das 5-Jahres-OS war mit 62% deutlich länger als in den Studien von Hussein et al. [51] (52%) und Raza et al. [90] (50%). Auch das 10-Jahres-OS war mit 49% in der vorliegenden Studie wesentlich länger als bei Hussein et al. [51] mit 35%. Elsayed et al. [36] und Mortezaavi et al. [78] nannten mit 60% und 61% wiederum ein gut vergleichbares 5-Jahres-OS. Murthy et al. [79] gaben das 4-Jahres-OS nach RARC mit ECUD mit 70% und nach RARC mit ICUD mit 73% an. Dies war ebenfalls gut vereinbar mit den Überlebensraten des Homburger Kollektiv.

Das 2- und 5-Jahres-TSS war mit 80% und 74% besser als im Kollektiv von Xylinas et al. [126] (73%, 66%). Auch das 5-Jahres-TSS von Hussein et al. [51] war mit 71% gering schlechter, Gleiches galt für das 10-Jahres-TSS (69% vs. 65%). Raza et al. [90] gaben hingegen ein ähnliches 5-Jahres-TSS (75%) an.

Das 5-Jahres-PFS lag im Homburger Kollektiv bei 53%, in den Referenzstudien zwischen 61% (Hussein et al. [51]) und 67% (Raza et al. [90]). Beim direkten Vergleich muss allerdings die Definition des PFS bedacht werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die klassische Definition genutzt, bei dem die Endpunkte sowohl die Progression als auch der Tod des Patienten darstellen (s. oben). Raza et al. [90] und Elsayed et al. [36] definierten das PFS im Gegensatz als die Zeit von RARC bis Lokalrezidiv oder Fernmetastase, der Endpunkt war ausschließlich die Progression. Diese modifizierte Definition des PFS ergibt generell bessere Überlebensraten. In den restlichen Studien wurde das PFS leider nicht explizit definiert. Es stellte sich die kritische Frage, ob die klassische Definition des PFS ein guter und reproduzierbarer Parameter des Überlebens ist. Vergleichend wurden deshalb die Überlebensdaten des modifizierten PFS im Homburger Kollektiv angegeben (s. oben). Der Schätzer des Mittelwertes betrug hier 9,10 Jahre, die geschätzten 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten 76%, 69% und 63%. Diese Überlebensraten waren wiederum vergleichbar bis besser als die der Referenzstudien.

Tabelle 41: Gegenüberstellung der Follow-up Daten

	<b>Homburger Kohorte</b>	Hussein et al., 2019 [51]	Xylinas et al., 2013 [126]	Raza et al., 2015 [90]	Mortezavi et al., 2022 [78]	Murthy et al., 2021 [79] (RARC mit ECUD)	Elsayed et al., 2020 [36]
Mediane Follow-up Spanne [Jahre]	<b>4,6 (Range 0,03-13,1)</b>	5 (IQR 2-10)	3,1 (IQR 1,8-4,5)	5,6 (IQR 1,5-7,0)	3,9 (IQR 2,3-5,9)	3,3 (IQR 1,9-4,8)	2,2 (IQR 0,9-4,6)
Progressionsrate	<b>34,9%</b>	35%	29,1%	29%	nicht erhoben	27%	25%
Lokalrezidive	<b>13,3%</b>	15%	10,9%	11%	nicht erhoben	nicht erhoben	11%
Fernmetastasen	<b>33,5%</b>	29%	24,6%	22%	nicht erhoben	nicht erhoben	18%
Mediane TTP [Monate]	<b>11,5 (Range 2,1-112,8)</b>	nicht erhoben	nicht erhoben	24 (IQR 8-60)	nicht erhoben	nicht erhoben	8 (IQR 4-17)
OS [Jahre]			nicht erhoben				
1-Jahres-OS		80%					
2-Jahres-OS	<b>73%</b>						
3-Jahres-OS		61%				70%	
5-Jahres-OS	<b>62%</b>	52%		50%	61%		60%
10-Jahres-OS	<b>49%</b>	35%					
TSS [Jahre]					nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
1-Jahres-TSS		90%					
2-Jahres-TSS	<b>80%</b>		73%				
3-Jahres-TSS		76%	68%				
5-Jahres-TSS	<b>74%</b>	71%	66%	75%			
10-Jahres- TSS	<b>69%</b>	65%					
PFS [Jahre]					nicht erhoben		
1-Jahres-PFS		80%					
2-Jahres-PFS	<b>65% / 76%</b>		67%				
3-Jahres-PFS		64%	67%			73%	
5-Jahres-PFS	<b>53% / 69%</b>	61%	63%	67%			66%
10-Jahres- PFS	<b>41% / 63%</b>	59%					

### 5.2.3. Prädiktoren des Überlebens

In der vorliegenden Arbeit waren die wichtigsten Prädiktoren des OS und TSS das pT-Stadium sowie eine lymphonodale Metastasierung zum Operationszeitpunkt, für das OS zusätzlich die Zahl der entnommenen Lymphknoten und die Notwendigkeit mindestens einer intraoperativen Bluttransfusion.

Hussein et al. [51] bestätigten als wichtigste negative Prädiktoren des Überlebens das pT-Stadium und eine lymphonodale Metastasierung zum Operationszeitpunkt (für OS HR = 2,69 bzw. HR = 2,02, für TSS HR = 4,05 bzw. HR = 2,58, jeweils  $p < 0,01$ ). So betrug das OS bei nicht-invasivem Harnblasentumor, pT2-, pT3- und pT4-Tumor nach einem, drei, fünf und zehn Jahren 94%, 83%, 75% und 51% bzw. 90%, 81%, 68% und 49% bzw. 65%, 41%, 34% und 21% bzw. 60%, 20%, 10% und 7% (jeweils log rank  $p < 0,01$ ). Das TSS bei nicht-invasivem Harnblasentumor, pT2-, pT3- und pT4-Tumor betrug nach einem, drei, fünf und zehn Jahren 97%, 90%, 87% und 81% bzw. 99%, 90%, 87% und 81% bzw. 78%, 61%, 54% und 50% bzw. 76%, 37%, 26% und 17% (jeweils log rank  $p < 0,01$ ). Das 10-Jahres OS von 42% bei fehlender lymphonodaler Metastasierung stand dem von 10% bei lymphonodaler Metastasierung zum Operationszeitpunkt gegenüber (log rank  $p < 0,01$ ). Das 10-Jahres TSS von 75% bei fehlender lymphonodaler Metastasierung stand dem von 27% bei lymphonodaler Metastasierung zum Operationszeitpunkt gegenüber (log rank  $p < 0,01$ ). Darüber hinaus führte ein R+-Status zu einem signifikant schlechteren OS (HR = 1,02,  $p < 0,01$ ). Bei R+-Status lag das 10-Jahres OS bei 10%, bei vollständiger Resektion bei 36%. Im Homburger Kollektiv war der R-Status kein signifikanter Prädiktor des Überlebens. Weiterhin war ein steigendes Alter mit schlechterem OS und TSS assoziiert (HR = 1,03,  $p < 0,01$  bzw. HR = 1,02,  $p = 0,02$ ). Eine längere Operationsdauer führte zu einem schlechteren TSS (HR = 1,14,  $p = 0,03$ ).

Raza et al. kamen zum gleichen Schluss, dass das pT-Stadium ( $pT > 2$  vs.  $pT \leq 2$ ) und eine lymphonodale Metastasierung zum Operationszeitpunkt signifikante Prädiktoren des Überlebens waren (für OS HR = 3,60,  $p < 0,001$  bzw. HR = 1,07,  $p = 0,003$ , für TSS HR = 4,78,  $p < 0,001$  bzw. HR = 1,11,  $p < 0,001$ ). Wie in der Studie von Hussein et al. war in der von Raza et al. das Alter ein signifikanter Prädiktor des Überlebens (für OS HR = 1,02,  $p = 0,002$ , für TSS HR = 1,02,  $p = 0,03$ ). Das Patientengeschlecht und der R-Status beeinflussten das Überleben in der multiplen Analyse jeweils nicht signifikant, dies entsprach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Der R-Status war lediglich in der univariablen Analyse ein signifikanter Prädiktor des OS und TSS (HR = 2,81,  $p < 0,001$  bzw. HR = 3,62,  $p < 0,001$ ).

In der Studie von Elsayed et al. waren ein pT-Stadium größer gleich 3 (HR = 3,18,  $p < 0,01$ ), ein pN+- (HR = 2,08,  $p < 0,01$ ) und ein R+-Status (HR = 1,39,  $p = 0,04$ ) sowie das Alter (HR = 1,02,  $p < 0,01$ ), die Anlage eines Ileumkonduits (HR = 1,55,  $p = 0,02$ ) und der Aufenthalt auf der Intensivstation (HR = 1,04,  $p < 0,01$ ) in der multiplen Analyse mit einem signifikant schlechteren OS assoziiert. Beim Vergleich der perioperativen Daten von Patienten mit und ohne Progress im Follow-up Zeitraum fiel zudem auf, dass Patienten, die eine Bluttransfusion erhielten, häufiger einen Progress hatten ( $p < 0,01$ ). Vergleichend war die Transfusionsrate im Homburger Kollektiv ein Prädiktor des OS lediglich in der univariablen Analyse, das TSS wurde nicht signifikant beeinflusst.

Murthy et al. bestätigten ebenfalls das pT- und pN-Stadium als signifikante Prädiktoren des OS (T0 (Ref.), HR = 2,1 für pT2, HR = 4,9 für pT4, jeweils  $p < 0,001$ , N0 (Ref.), HR = 1,5 für N1,  $p = 0,080$ , HR = 2,1 für N2/3,  $p < 0,001$ ). Das Alter und ein R+-Status beeinflussten das OS im Gegensatz zu den anderen genannten Studien (s. oben) nicht signifikant (HR = 1,0,  $p = 0,75$  bzw. HR = 1,1,  $p = 0,72$ ). Die Zahl der entnommenen Lymphknoten hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das OS (HR = 0,99,  $p = 0,061$ ). Dies stand im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, in der die Zahl der entnommenen Lymphknoten das OS signifikant beeinflusste. Gleiches galt für die Notwendigkeit einer intraoperativen Transfusion. Im Kollektiv von Murthy et al. war auch hier kein signifikanter Effekt nachzuweisen (HR = 1,2,  $p = 0,17$ ). Die Konstruktion einer orthotopen Neoblase hingegen ging mit einem besseren OS einher (Ileumkonduit (Ref.), HR = 0,62,  $p = 0,028$ ). Dieser Effekt konnte im Homburger Kollektiv nicht gezeigt werden.

Mortezavi et al. [78] nannten als unabhängige Prädiktoren des OS den intraoperativen Blutverlust, die Notwendigkeit einer Bluttransfusion, das N-Stadium und das Eintreten einer Major Komplikation.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Prädiktoren bereits zuvor bekannt und vielfach bestätigt waren. Sie beziehen sich nicht nur auf das Überleben nach RARC, sondern waren schon bei der offenen OP-Technik bekannt. Dies spricht für die Validität der Ergebnisse. Das pT-Stadium und eine lymphonodale Metastasierung scheinen den größten Effekt auf das Überleben der Patienten zu haben. Einen kleineren Effekt haben demografische Daten wie das Alter und perioperative Daten wie die Transfusionsrate, die Operationsdauer, der R-Status, die Zahl der entnommenen Lymphknoten und die Art der Harnableitung.

#### **5.2.4. Atypische Metastasen**

Aufgrund der Beschreibung atypischer Metastasen in der Literatur wurde die Sicherheit der robotischen Zystektomie immer wieder diskutiert (s. oben). Es handelt sich vor allem um isolierte Peritonealkarzinosen und Port-site Metastasen. Pathophysiologisch werden ein Tumorzellspilling durch das erzeugte Pneumoperitoneum in den Bauchraum sowie in die Trokar-Narben (chimney effect) diskutiert (s. oben). Auch in der Behandlung des Zervix-Karzinoms gibt es ein negatives Trial zur robotischen Operationstechnik aus dem Jahr 2018 (Ramirez et al. [89]). Nachdem ein schlechteres PFS sowie OS nach minimalinvasiver Hysterektomie im Vergleich zur offen-chirurgischen Operationstechnik festgestellt wurden, ist die Gynäkologie bei diesem onkologischen Eingriff vollkommen von der Robotik abgekommen. Ähnliche Konsequenzen zog man im Bereich der Urologie. Temporär wurden in der Urologie

und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg robotische Zystektomien nur noch bei Tumoren mit Tumorstadium  $\leq T2$  und klinisch fehlendem Anhalt für eine lymphonodale Metastasierung durchgeführt. Nachdem mehrere große Trials gezeigt haben, dass atypische Metastasen nach RARC nicht übermäßig häufig zu sein scheinen, wurden wieder deutlich mehr Zystektomien robotisch operiert. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass atypische Metastasen tatsächlich selten waren.

Im Vergleich mit den anderen Studien war die Rate der Port-site Metastasen eher niedrig, die der isolierten Peritonealkarzinosen relativ hoch (s. Tabelle 42). Im Kollektiv von Raza et al. [90] erlitt 0,1% (1) der Patienten 88 Tage nach RARC eine Port-site Metastase (s. Tabelle 40). Peritonealkarzinosen entstanden in 1,0% (7) median 5,9 Monate (178 Tage) nach RARC. Alle Patienten mit atypischen Metastasen hatten ein pT-Stadium größer gleich pT2 zum Zeitpunkt der Zystektomie. Auch in der Studie von Hussein et al. [51] wurde bei 1% (6) der Patienten eine Peritonealkarzinose festgestellt, Port-site Metastasen gab es keine (0%). Elsayed et al. [36] benannten die Rate der Peritonealkarzinosen mit 1,2% (26) und die der Port-site Metastasen mit ebenfalls 1,2% (25). Xylinas et al. [126] berichteten von keinen (0%) aufgetretenen Port-site Metastasen in ihrem Patientenkollektiv. Murthy et al. [79] machten keine Angabe zur Inzidenz von atypischen Metastasen.

Mantica et al. [71] veröffentlichten 2020 ein systemisches Review zu atypischen Metastasen nach RARC bei Harnblasenkarzinom. Von 31 eingeschlossenen Studien berichteten 14 (45,2%) von dem Auftreten von mindestens einer atypischen Metastase im Follow-up Intervall ihrer jeweiligen Patienten. Die Rate an atypischen Metastasen bei 6.720 Patienten aus allen eingeschlossenen Studien lag bei 1,63% (105). Dabei waren Peritonealkarzinosen mit 60% (63) am häufigsten vertreten, Port-site Metastasen machten 9,5% (10) aus. Die restlichen Fälle umfassten extrapelvine und retroperitoneale Lymphknotenmetastasen. Die TTP war bei allen atypischen Metastasen kleiner zwölf Monate.

Hussein et al. [52] publizierten 2017 eine Studie auf Grundlage der Daten des IRCC. Ausgewertet wurden die Daten eines sehr großen Kollektivs von 1.894 Patienten von 23 Kliniken aus 11 Ländern. Die Patienten wurden zwischen 2003 und dem Zeitpunkt der Publikation radikal zystektomiert. Die Raten der Peritonealkarzinosen und Port-site Metastasen lagen bei 1% (17) und 0,4% (5).

Tabelle 42: Gegenüberstellung des Auftretens von atypischen Metastasen

	<b>Homburger Kohorte</b>	Hussein et al., 2019 [51]	Xylinas et al., 2013 [126]	Raza et al., 2015 [90]	Mantica et al., 2020 [71]	Hussein et al., 2017 [52]	Elsayed et al., 2020 [36]
Peritoneal-karzinosen	<b>2,4% (6)</b>	1% (6)	nicht erhoben	1,0% (7)	0,9% (63)	1% (17)	1,2% (26)
Port-site Metastasen	<b>0,4% (1)</b>	0% (0)	0% (0)	0,1% (1)	0,1% (10)	0,4% (5)	1,2% (25)

### 5.3. Limitation

Als Grundlage der vorliegenden Arbeit diente eine prospektiv geführte Datenbank mit all ihren Vorteilen, trotzdem handelt es sich insgesamt um eine Beobachtungsstudie ohne Komparator. Es wurden lediglich die Ergebnisse nach RARC präsentiert und diskutiert. Um zu untermauern, dass die RARC zu mindestens äquivalenten perioperativen und onkologischen Ergebnissen führt wie die ORC, ist es nötig, in einem nächsten Schritt die Ergebnisse mit denen nach ORC zu vergleichen. Denn nur, wenn dieser Beweis gelingt, kann die RARC die ORC als Standardverfahren der RC ablösen. Für die perioperativen Ergebnisse des Homburger Kollektivs ist dieser Vergleich bereits erfolgt, als Grundlage dienten unter anderem die Daten der vorliegenden Arbeit. Zeuschner et al. beschrieben ein signifikant besseres perioperatives Outcome nach RARC im Vergleich zur ORC, insbesondere bei erfolgter ICUD (s. oben) [129].

Bei der Auswertung der onkologischen Daten wurden zudem nur Urothelkarzinom-Patienten eingeschlossen. Dies führte zu einem homogenen Patientenkollektiv, für andere Patientengruppen wie solche mit chronischer Zystitis, Plattenepithelkarzinom oder mit anderen Tumorentitäten wurden keine Follow-up Daten präsentiert.

Des Weiteren war die Studiendurchführende auf die Aussagen der Patienten und andere Informationsmedien angewiesen. In der vorliegenden Arbeit war die Rücklaufquote der Nachsorgeschreiben der Privatpersonen zwar niedriger als die der betreuenden Urologen, insgesamt war sie trotzdem zufriedenstellend. Hierbei waren nicht alle Rückläufe gleich gut verwertbar. Die Patienten konnten teilweise keine genaue Todesursache angeben, und auch die onkologischen Angaben zur Metastasenlokalisierung sowie zum tumorbedingten Tod fiel teilweise schwer. Im telefonischen Kontakt bestätigte sich der Eindruck, dass Patienten teilweise nicht genügend medizinisches Wissen zu ihrem eigenen oder zu dem Gesundheitszustand des Angehörigen hatten, um die Follow-up Fragen beantworten zu können. Das zusätzliche Versenden von Follow-up Anschreiben an die betreuenden Urologen erfreute sich zwar einer hohen Rücklaufquote, die dadurch gewonnen Zusatzinformationen waren insgesamt allerdings beschränkter als die der persönlichen Rückläufe, da Patienten oft nicht mehr ambulant vorstellig wurden. In einer neuerlichen Studie sollte erwogen werden,

auch wissentlich verstorbene Patienten bzw. deren verbliebene Angehörige persönlich mittels Follow-up Anschreiben zu kontaktieren. Im Studiendesgin der vorliegenden Studie wurde aus ethischen Gründen davon abgesehen. Obwohl die Rücklaufquoten wie genannt erfreulich hoch waren, blieb ein Teil des Patientenkollektivs vollkommen ohne Follow-up. Um die Vollständigkeit des Follow-ups zu verbessern, könnte überlegt werden, die RARC-Patienten noch besser an die Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg anzubinden. Die Vereinbarung eines festen zeitlichen Nachsorgeschemas in der urologischen Sprechstunde des Klinikums noch während des laufenden Krankenhausaufenthalts nach RARC wäre eine Möglichkeit.

Außerdem variierten innerhalb des Einschlusszeitraums von Januar 2007 bis Dezember 2019 insbesondere die Operateure, aber auch das restliche ärztliche und nicht-ärztliche Team. Wie bereits erwähnt, macht der Operateur eine steile Lernkurve bei der Durchführung von robotischen Operationen wie der RARC durch (s. oben). Ein Operateur mit weniger Erfahrung braucht z. B. länger für eine RARC als ein erfahrener. Auch hängt die Indikationsstellung zur RARC entscheidend von der persönlichen Erfahrung des verantwortlichen Arztes ab. So entstehen zwangsläufig Unterschiede, die die statistische Auswertung beeinflussen.

#### **5.4. Fazit und Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Arbeit wurden insbesondere die onkologischen Langzeitergebnisse nach RARC bei Urothelkarzinom eines sehr großen Patientenkollektivs ( $n = 251$ ) präsentiert und diskutiert. Hierbei handelt es sich sicherlich um eine der größten unizentrischen Studien zu diesem Thema. Es konnte gezeigt werden, dass im Homburger Kollektiv vergleichsweise sehr gute Überlebensdaten erreicht wurden. Die wichtigsten Prädiktoren des Überlebens waren das pT-Stadium der Patienten sowie eine lymphonodale Metastasierung zum Operationszeitpunkt. Atypische Metastasen waren insgesamt selten. Die Studie soll als Grundlage dazu dienen, die RARC mit der ORC vergleichen zu können. Hierzu sind nachfolgend komparative Studien nötig. Da es sich um eine größtenteils prospektive Studie handelt, kann eine Äquivalenz der onkologischen Ergebnisse nicht bewiesen werden, hierzu wäre eine randomisierte kontrollierte Studie nötig. Trotz dessen konnte bestätigt werden, dass die RARC nicht ohne Grund in immer mehr Zentren an Stellenwert gewinnt. Eine sichere Durchführung der RARC auch bei lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom ist möglich und führt zu guten perioperativen und onkologischen Ergebnissen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Aboumarzouk OM, Hughes O, Narahari K, Drewa T, Chlosta PL, Kynaston H (2013) Safety and Feasibility of Laparoscopic Radical Cystectomy for the Treatment of Bladder Cancer. 27:1083–1095
2. Abufaraj M, Gust K, Moschini M, Foerster B, Soria F, Mathieu R, Shariat SF (2016) Management of muscle invasive, locally advanced and metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a literature review with emphasis on the role of surgery. 5:735–744
3. Ahmed K, Khan SA, Hayn MH, Agarwal PK, Badani KK, Balbay MD, Castle EP, Dasgupta P, Ghavamian R, Guru KA, Hemal AK, Hollenbeck BK, Kibel AS, Menon M, Mottrie A, Nepple K, Pattaras JG, Peabody JO, Poulakis V, Pruthi RS, Redorta JP, Rha KH, Richstone L, Saar M, Scherr DS, Siemer S, Stoeckle M, Wallen EM, Weizer AZ, Wiklund P, Wilson T, Woods M, Khan MS (2014) Analysis of Intracorporeal Compared with Extracorporeal Urinary Diversion After Robot-assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. 65:340–347
4. Albarakati N, Khayyat D, Dallol A, Al-Maghrabi J, Nedjadi T (2019) The prognostic impact of GSTM1/GSTP1 genetic variants in bladder Cancer. 19:991
5. Ali-EI-Dein B, Gomha M, Ghoneim MA (2002) Critical evaluation of the problem of chronic urinary retention after orthotopic bladder substitution in women. 168:587–592
6. American Joint Committee on Cancer (2018) AJCC Cancer Staging Form Supplement. AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition, Chicago
7. Anton-Culver H, Lee-Feldstein A, Taylor TH (1993) The Association of Bladder Cancer Risk with Ethnicity, Gender, and Smoking. 3:429–433
8. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F (2017) Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. 71:96–108
9. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, Sylvester RJ, Kaasinen E, Böhle A, Palou Redorta J, Rouprêt M (2013) EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013. 64:639–653
10. Bachour K, Faiena I, Salmasi A, Lenis AT, Johnson DC, Pooli A, Drakaki A, Pantuck AJ, Chamie K (2018) Trends in urinary diversion after radical cystectomy for urothelial carcinoma. 36:409–416
11. Beecken WD, Wolfram M, Engl T, Bentas W, Probst M, Blaheta R, Oertl A, Jonas D, Binder J (2003) Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Cystectomy and Intra-Abdominal Formation of an Orthotopic Ileal Neobladder. 44:337–339
12. Bertz S, Hartmann A, Knüchel-Clarke R, Gaisa NT (2016) Spezifische Typen des Harnblasenkarzinoms. 37:40–51
13. Bianchi FM, Romagnoli D, D'Agostino D, Corsi P, Giampaoli M, Salvaggio A, Schiavina R, Brunocilla E, Artibani W, Porreca A (2019) Is robotic approach useful to palliate advanced bladder cancer? A monocentric single surgeon experience. 72:113–120
14. Bolenz C (2014) Die Urologie - Urothelkarzinom der Harnblase: chirurgische Therapie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg

15. Botelho M C, Alves H, Richter J (2017) Halting *Schistosoma haematobium* - associated bladder cancer. 10:e9430
16. Böthig R, Schöps W, Zellner M, Fiebag K, Kowald B, Hirschfeld S, Thietje R, Kurze I, Böhme H, Kaufmann A, Jungmann O, Zumbé J, Porres D, Nehiba M, Kadhum T, Golka K, Forchert M (2019) Ursachenzusammenhang zwischen langjähriger Querschnittlähmung und malignen Harnblasentumoren. 21:61–73
17. Brassetti A, Möller A, Laurin O, Höijer J, Adding C, Miyakawa A, Hosseini A, Wiklund P (2018) Evolution of cystectomy care over an 11-year period in a high-volume tertiary referral centre. 121:752–757
18. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 68:394–424
19. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jöckel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P (2000) Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. 86:289–294
20. Brennan P, Bogillot O, Greiser E, Chang-Claude J, Wahrendorf J, Cordier S, Jöckel KH, Lopez-Abente G, Tzonou A, Vineis P, Donato F, Hours M, Serra C, Bolm-Audorff U, Schill W, Kogevinas M, Boffetta P (2001) The Contribution of Cigarette Smoking to Bladder Cancer in Women (Pooled European Data). 12:411–417
21. Bruyninckx R, Buntinx F, Aertgeerts B, Van Casteren V (2003) The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice. 53:31–35
22. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemeneys LA, La Vecchia C, Shariat S, Lotan Y (2013) Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. 63:234–241
23. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, Ray E, Fradet Y, Karl A, Burgués JP, Witjes JA, Stenzl A, Jichlinski P, Jocham D (2013) Photodynamic Diagnosis of Non-muscle-invasive Bladder Cancer with Hexaminolevulinic Acid Cystoscopy: A Meta-analysis of Detection and Recurrence Based on Raw Data. 64:846–854
24. Butz M (Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG)) (2005) Dokumentation des Berufskrankheiten-Geschehens in Deutschland - Beruflich verursachte Krebserkrankungen - Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2003 anerkannten Berufskrankheiten.
25. Catto JWF, Khetrapal P, Ricciardi F, Ambler G, Williams NR, Al-Hammouri T, Khan MS, Thurairaja R, Nair R, Feber A, Dixon S, Nathan S, Briggs T, Sridhar A, Ahmad I, Bhatt J, Charlesworth P, Blick C, Cumberbatch MG, Hussain SA, Kotwal S, Koupparis A, McGrath J, Noon AP, Rowe E, Vasdev N, Hanchanale V, Hagan D, Brew-Graves C, Kelly JD (2022) Effect of Robot-Assisted Radical Cystectomy With Intracorporeal Urinary Diversion vs Open Radical Cystectomy on 90-Day Morbidity and Mortality Among Patients With Bladder Cancer. 327:2092–2103
26. Chromecki TF, Mauermann J, Cha EK, Svatek RS, Fajkovic H, Karakiewicz PI, Lotan Y, Tilki D, Bastian PJ, Volkmer BG, Montorsi F, Kassouf W, Novara G, Fritsche HM, Ficarra V, Stief CG, Dinney CP, Skinner E, Pummer K, Fradet Y, Shariat SF (2012) Multicenter

- validation of the prognostic value of patient age in patients treated with radical cystectomy. 30:753–759
27. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M (2009) The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications Five-Year Experience. 250:187–196
  28. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM (1992) Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. 111:518–526
  29. Comploj E, Mian C, Ambrosini-Spaltro A, Dechet C, Palermo S, Trenti E, Lodde M, Horninger W, Pycha A (2013) uCyt1/ImmunoCyt and Cytology in the Detection of Urothelial Carcinoma. 121:392–397
  30. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, Kiemeny L, Lotan Y, Pang K, Silverman DT, Znaor A, Catto JWF (2018) Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. 74:784–795
  31. Daneshmand S (2015) Orthotopic urinary diversion. 25:545–549
  32. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE (2008) Outcome After Radical Cystectomy With Limited or Extended Pelvic Lymph Node Dissection. 179:873–878
  33. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of Surgical Complications A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. 240:205–213
  34. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F (2010) Impact of Routine Second Transurethral Resection on the Long-Term Outcome of Patients with Newly Diagnosed pT1 Urothelial Carcinoma with Respect to Recurrence, Progression Rate, and Disease-Specific Survival: A Prospective Randomised Clinical Trial. 58:185–190
  35. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (2004) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon
  36. Elsayed AS, Gibson S, Jing Z, Wijburg C, Wagner AA, Mottrie A, Dasgupta P, Peabody J, Hussein AA, Guru KA (2021) Rates and Patterns of Recurrences and Survival Outcomes after Robot-Assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. 205:407–413
  37. Epplen R, Pfister D, Heidenreich A (2011) Peritonealkarzinose nach roboterassistierter radikaler Zystektomie. 50:1435–1437
  38. Faraj KS, Abdul-Muhsin HM, Rose KM, Navaratnam AK, Patton MW, Eversman S, Singh R, Eversman WG, Cheney SM, Tyson MD, Castle EP (2019) Robot Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Over 10 years of the Mayo Clinic Experience. 37:862–869
  39. Finley DS, Lee U, McDonough D, Raz S, deKernion J (2011) Urinary Retention After Orthotopic Neobladder Substitution in Females. 186:1364–1369

40. Gandaglia G, De Groot R, Geurts N, D'Hondt F, Montorsi F, Novara G, Mottrie A (2016) Oncologic Outcomes of Robot-Assisted Radical Cystectomy: Results of a High-Volume Robotic Center. 30:75–82
41. García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, Tardón A, Serra C, Carrato A, García-Closas R, Lloreta J, Castaño-Vinyals G, Yeager M, Welch R, Chanock S, Chatterjee N, Wacholder S, Samanic C, Torà M, Fernández F, Real FX, Rothman N (2005) NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. 366:649–659
42. Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU, O'Donnell MA, Oderda M, Sylvester R, Witjes F (2010) The Role of Bacillus Calmette-Guérin in the Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. 57:410–429
43. Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS (2009) Mortality Increases When Radical Cystectomy Is Delayed More Than 12 Weeks. 115:988–996
44. Gu J, Liang D, Wang Y, Lu C, Wu X (2005) Effects of N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphisms on bladder cancer risk in Caucasians. 581:97–104
45. Hatzinger M, Sohn M (2012) Sakrokolpopexie – pro laparoskopisch. 51:697–699
46. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG (2012) Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder Without Neoadjuvant or Adjuvant Therapy: Long-Term Results in 1100 Patients. 61:1039–1047
47. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG (2011) 25 Years of Experience With 1,000 Neobladders: Long-Term Complications. 185:2207–2212
48. Hayn MH, Hellenthal NJ, Hussain A, Stegemann AP, Guru KA (2011) Defining Morbidity of Robot-Assisted Radical Cystectomy Using a Standardized Reporting Methodology. 59:213–218
49. Hosseini A, Adding C, Nilsson A, Jonsson MN, Wiklund NP (2011) Robotic cystectomy: surgical technique. 108:962–968
50. Hurle R, Naspro R (2010) Pelvic lymphadenectomy during radical cystectomy: A review of the literature. 19:208–220
51. Hussein AA, Elsayed AS, Aldhaam NA, Jing Z, Osei J, Kaouk J, Redorta JP, Menon M, Peabody J, Dasgupta P, Khan MS, Mottrie A, Stöckle M, Hemal A, Richstone L, Hosseini A, Wiklund P, Schanne F, Kim E, Ho Rha K, Guru KA (2019) Ten-Year Oncologic Outcomes Following Robot-Assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. 202:927–935
52. Hussein AA, Saar M, May PR, Wijburg CJ, Richstone L, Wagner A, Wilson T, Yuh B, Redorta JP, Dasgupta P, Khan MS, Menon M, Peabody JO, Hosseini A, Gaboardi F, Mottrie A, Rha KH, Hemal A, Stockle M, Kelly J, Maatman TJ, Canda AE, Wiklund P, Guru KA (2017) Early Oncologic Failure after Robot-Assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. 197:1427–1426
53. Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, Ahmed K, Agarwal P, Balbay MD, Hemal A, Kibel AS, Muhletaler F, Nepple K, Pattaras JG, Peabody JO, Palou Redorta J, Rha KH, Richstone L, Saar M, Schanne F, Scherr DS, Siemer S, Stöckle M, Weizer A, Wiklund P, Wilson T, Woods M, Yuh B, Guru KA (2013) Complications After Robot-assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. 64:52–57

54. Jokisch JF, Ganswindt U, Hentrich M, Grimm T, Stief C, Karl A (2018) Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. 15:9–18
55. Jonsson MN, Adding LC, Hosseini A, Schumacher MC, Volz D, Nilsson A, Carlsson S, Wiklund NP (2011) Robot-Assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Urinary Diversion in Patients with Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. 60:1066–1073
56. Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M, Jönsson M, Nilbert M (2015) Urinary Tract Cancer in Lynch Syndrome; Increased Risk in Carriers of MSH2 Mutations. 86:1212–1217
57. Jungmann OP, Schöps W, Golka K, Rohde D (2019) Beruflich bedingte urologische Tumoren. 69:327–338
58. Kakizoe T (2020) Orthotopic neobladder after cystectomy for bladder cancer. 96:255–265
59. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF Jr. (1984) Urinary tract infection and risk of bladder cancer. 119:510–515
60. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, Gilad AE, Lotan Y, Rogers CG, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Perrotte P, Sagalowsky AI, Schoenberg M, Lerner SP (2006) Nomogram for Predicting Disease Recurrence After Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. 176:1354–1362
61. Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE (2005) Clinical indications and outcomes with nerve-sparing cystectomy in patients with bladder cancer. 32:165–175
62. Koie T, Ohyama C, Makiyama K, Shimazui T, Miyagawa T, Mizutani K, Tsuchiya T, Kato T, Nakane K (2019) Utility of robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion for muscle-invasive bladder cancer. 26:334–340
63. Koie T, Ohyama C, Yamamoto H, Imai A, Hatakeyama S, Yoneyama T, Hashimoto Y, Yoneyama T, Tobisawa Y (2014) Neoadjuvant gemcitabine and carboplatin followed by immediate cystectomy may be associated with a survival benefit in patients with clinical T2 bladder cancer. 31:949
64. Konety BR, Allareddy V, Herr H (2006) Complications after radical cystectomy: analysis of population-based data. 68:58–64
65. Korkmaz A, Topal T, Oter S (2007) Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. 23:303–312
66. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, Dalbagni G, Daneshmand S, Fradet Y, Hautmann RE, Lee CT, Lerner SP, Pycha A, Sievert KD, Stenzl A, Thalmann G, Shariat SF (2014) Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. 113:11–23
67. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK (2000) Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. 85:817–823
68. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0.

69. Lotan Y, Roehrborn CG (2003) Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. 61:109–118
70. Madersbacher S, Möhrle K, Burkhard F, Studer UE (2002) Long-term voiding pattern of patients with ileal orthotopic bladder substitutes. 167:2051–2057
71. Mantica G, Smelzo S, Ambrosini F, Tappero S, Parodi S, Pacchetti A, De Marchi D, Gaboardi F, Suardi N, Terrone C (2020) Port-site metastasis and atypical recurrences after robotic-assisted radical cystectomy (RARC): an updated comprehensive and systematic review of current evidences. 14:805–812
72. Marshall VJ, Whitmore WF Jr (1949) A technique for the extension of radical surgery in the treatment of vesical cancer. 2:424–428
73. Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Comploj E, Pycha A, Strobel J, Denzinger S, Otto W, Wieland W, Burger M, Fritsche HM (2012) Comorbidity and Performance Indices as Predictors of Cancer-Independent Mortality But Not of Cancer-Specific Mortality After Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder. 62:662–670
74. Menon M, Hemal AK, Tewari A, Shrivastava A, Shoma AM, Abol-Ein H, Ghoneim MA (2004) Robot-Assisted Radical Cystectomy and Urinary Diversion in Female Patients: Technique with Preservation of the Uterus and Vagina. 198:386–393
75. Menon M, Hemal AK, Tewari A, Shrivastava A, Shoma AM, El-Tabey NA, Shaaban A, Abol-Enein H, Ghoneim MA (2003) Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. 92:232–236
76. Mills KA, Chess-Williams R, McDermott C (2019) Novel insights into the mechanism of cyclophosphamide-induced bladder toxicity: chloroacetaldehyde's contribution to urothelial dysfunction in vitro. 93:3291–3303
77. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, Lindblom A, Macrae F, Blanco I, Sijmons RH, Jeffries J, Vasen HFA, Burn J, Nakken S, Hovig E, Rødland EA, Tharmaratnam K, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Hill J, Wijnen JT, Jenkins MA, Green K, Lalloo F, Sunde L, Mints M, Bertario L, Pineda M, Navarro M, Morak M, Renkonen-Sinisalo L, Valentin MD, Frayling IM, Plazzer JP, Pylvanainen K, Genuardi M, Mecklin JP, Moeslein G, Sampson JR, Capella G (2018) Cancer risk and survival in path\_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. 67:1306–1316
78. Mortezaei A, Crippa A, Kotopouli MI, Akre O, Wiklund P, Hosseini A (2022) Association of Open vs Robot-Assisted Radical Cystectomy With Mortality and Perioperative Outcomes Among Patients With Bladder Cancer in Sweden. 5:e228959
79. Murthy PB, Lone Z, Munoz Lopez C, Ericson JZK, Thomas L, Caveney M, Gerber D, Khanna A, Abouassaly R, Haber GP, Lee BH (2021) Comparison of Oncologic Outcomes Following Open and Robotic-assisted Radical Cystectomy with both Extracorporeal and Intracorporeal Urinary Diversion. 154:184–190
80. Niegisch G, Nini A, Michalski R, Henn A, Mally D, Albers P, Rabenalt R (2018) Comparison of 2-Year Oncological Outcome and Early Recurrence Patterns in Patients with Urothelial Bladder Carcinoma Treated with Open or Robot-Assisted Radical Cystectomy with an Extracorporeal Urinary Diversion. 101:224–231

81. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, Horenblas S (2008) Urinary Diversions after Cystectomy: The Association of Clinical Factors, Complications and Functional Results of Four Different Diversions. 53:834–844
82. Nix J, Smith A, Kurpad R, Nielsen ME, Wallen EM, Pruthi RS (2010) Prospective Randomized Controlled Trial of Robotic versus Open Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Perioperative and Pathologic Results. 57:196–201
83. Ost MC, Patel KP, Rastinehad AR, Chu PY, Anderson AE, Smith AD, Lee BR (2008) Pneumoperitoneum with Carbon Dioxide Inhibits Macrophage Tumor Necrosis Factor-Secretion: Source of Transitional-Cell Carcinoma Port-Site Metastasis, with Prophylactic Irrigation Strategies to Decrease Laparoscopic Oncologic Risks. 22:105–112
84. Pan CC, Chang YH, Chen KK, Yu HJ, Sun CH, Ho DM (2010) Prognostic Significance of the 2004 WHO/ISUP Classification for Prediction of Recurrence, Progression, and Cancer-Specific Mortality of Non–Muscle-Invasive Urothelial Tumors of the Urinary Bladder. 133:788–795
85. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, Weizer AZ, Konety BR, Tollefson M, Krupski TL, Smith ND, Shabsigh A, Barocas DA, Quek ML, Dash A, Kibel AS, Shemanski L, Pruthi RS, Montgomery JS, Weight CJ, Sharp DS, Chang SS, Cookson MS, Gupta GN, Gorbonos A, Uchio EM, Skinner E, Venkatramani V, Soodana-Prakash N, Kendrick K, Smith JA Jr, Thompson IM (2018) Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. 391:2525–2536
86. Parra RO, Andrus CH, Jones JP, Boullier JA (1992) Laparoscopic Cystectomy: Initial Report On A New Treatment For The Retained Bladder. 148:1140–1144
87. Patel HR, Santos PB, de Oliveira MC, Müller S (2016) Is robotic-assisted radical cystectomy (RARC) with intracorporeal diversion becoming the new gold standard of care? 34:25–32
88. Pham A, Ballas LK (2019) Trimodality therapy for bladder cancer: modern management and future directions. 29:210–215
89. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, Gebiski V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A (2018) Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. 1895–1904
90. Raza SJ, Wilson T, Peabody JO, Wiklund P, Scherr DS, Al-Daghmin A, Dibaj S, Khan MS, Dasgupta P, Motttrie A, Menon M, Yuh B, Richstone L, Saar M, Stoeckle M, Hosseini A, Kaouk J, Mohler JL, Rha KH, Wilding G, Guru KA (2015) Long-term Oncologic Outcomes Following Robot-assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. 68:721–728
91. Retz M, Gschwend JE, Maisch P (2016) Kurzform der S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom. 55:1173–1187
92. Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers MP (2008) A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. 218:64–78
93. Rexer H, Ohlmann CH, Retz M (2018) Erstlinientherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom: Eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit und ohne platinbasierter Kombinations-Chemotherapie

- und der alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom. 49:21–22
94. Rice-Stitt T, Valencia-Guerrero A, Cornejo KM, Wu CL (2020) Updates in Histologic Grading of Urologic Neoplasms. 144:335–343
95. Robert Koch-Institut, gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Auflage.
96. Rodgers M, Nixon J, Hempel S, Aho T, Kelly J, Neal D, Duffy S, Ritchie G, Kleijnen J, Westwood M (2006) Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. 10:1–276
97. Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, Malats N, Wu X, Figueroa JD, Real FX, Van Den Berg D, Matullo G, Baris D, Thun M, Kiemenev LA, Vineis P, De Vivo I, Albanes D, Purdue MP, Rafnar T, Hildebrandt MA, Kiltie AE, Cussenot O, Golka K, Kumar R, Taylor JA, Mayordomo JI, Jacobs KB, Kogevinas M, Hutchinson A, Wang Z, Fu YP, Prokunina-Olsson L, Burdett L, Yeager M, Wheeler W, Tardón A, Serra C, Carrato A, García-Closas R, Lloreta J, Johnson A, Schwenn M, Karagas MR, Schned A, Andriole G Jr, Grubb R 3rd, Black A, Jacobs EJ, Diver WR, Gapstur SM, Weinstein SJ, Virtamo J, Cortessis VK, Gago-Dominguez M, Pike MC, Stern MC, Yuan JM, Hunter DJ, McGrath M, Dinney CP, Czerniak B, Chen M, Yang H, Vermeulen SH, Aben KK, Witjes JA, Makkinje RR, Sulem P, Besenbacher S, Stefansson K, Riboli E, Brennan P, Panico S, Navarro C, Allen NE, Bueno-de-Mesquita HB, Trichopoulos D, Caporaso N, Landi MT, Canzian F, Ljungberg B, Tjonneland A, Clavel-Chapelon F, Bishop DT, Teo MT, Knowles MA, Guarrera S, Polidoro S, Ricceri F, Sacerdote C, Allione A, Cancel-Tassin G, Selinski S, Hengstler JG, Dietrich H, Fletcher T, Rudnai P, Gurzau E, Koppova K, Bolick SC, Godfrey A, Xu Z, Sanz-Velez JI, D García-Prats M, Sanchez M, Valdivia G, Porru S, Benhamou S, Hoover RN, Fraumeni JF Jr, Silverman DT, Chanock SJ (2010) A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. 42:978–984
98. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A (2020) Epidemiology of Bladder Cancer. 8:15
99. Savic A, Bubendorf L (2007) Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. 28:384–392
100. Schlegel PN, Walsh PC (1987) Neuroanatomical Approach to Radical Cystoprostatectomy with Preservation of Sexual Function. 138:1402–1406
101. Schultheiss D, Rathert P, Jonas U (2000) Streiflichter aus der Geschichte der Urologie. Springer Verlag Berlin, Heidelberg edition. Springer Verlag Berlin, Heidelberg
102. Schulze A (Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg), Lampert T (Robert Koch-Institut, Berlin) (2006) Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Bundes-Gesundheitssurvey: Soziale Unterschiede im Rauchverhalten und in der Passivrauchbelastung in Deutschland.
103. Schumacher MC, Jonsson MN, Hosseini A, Nyberg T, Poulakis V, Pardalidis NP, John H, Wiklund PN (2011) Surgery-related Complications of Robot-assisted Radical Cystectomy With Intracorporeal Urinary Diversion. 77:871–877
104. Schwentner C, Todenhöfer T, Mundhenk J, Horstmann M, Stenzl A, John H (2011) Die Roboter-assistierte laparoskopische Zystektomie: Auf dem Weg zu einem Standard-Verfahren. 42:103–108

105. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, Raj G, Bochner BH, Dalbagni G, Herr HW, Donat SM (2009) Defining Early Morbidity of Radical Cystectomy for Patients with Bladder Cancer Using a Standardized Reporting Methodology. 55:164–176
106. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Lerner SP (2006) Outcomes of Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Series From the Bladder Cancer Research Consortium. 176:2414–2422
107. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH (2009) The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. 105:300–308
108. Sharp VJ, Barnes KT, Erickson BA (2013) Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults. 88:747–754
109. Skinner DG (1981) Technique of radical cystectomy. 8:363–364
110. Skinner DG (1982) Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. 128:34–36
111. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG (2001) Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients. 19:666–675
112. Stein R, Fichtner J (2007) Ileumconduit. 38:411–422
113. Stenehjem DD, Tran D, Nkrumah MA, Gupta S (2018) PD1/PDL1 inhibitors for the treatment of advanced urothelial bladder cancer. 11:5973–5989
114. Svatek RS, Fisher MB, Matin SF, Kamat AM, Grossman HB, Noguerras-González GM, Urbauer DL, Kennedy KA, Dinney CP (2010) Risk Factor Analysis in a Contemporary Cystectomy Cohort Using Standardized Reporting Methodology and Adverse Event Criteria. 183:929–934
115. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP (2004) A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. 171:2186–2190
116. Tae JH, Pyun JH, Shim JS, Cho S, Kang SG, Ko YH, Cheon J, Lee JG, Kang SH (2019) Oncological and functional outcomes of robot-assisted radical cystectomy in bladder cancer patients in a single tertiary center: Can these be preserved throughout the learning curve? 60:463–471
117. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, Hara I, Fujisawa M (2008) Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. 15:309–313
118. Tricker AR, Mostafa MH, Spiegehalder B, Preussmann R (1989) Urinary excretion of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds in Schistosomiasis and bilharzia bladder cancer patients. 10:547–552
119. Turco P, Houssami N, Bulgaresi P, Troni GM, Galanti L, Cariaggi MP, Cifarelli P, Crocetti E, Ciatto S (2011) Is conventional urinary cytology still reliable for diagnosis of

- primary bladder carcinoma? Accuracy based on data linkage of a consecutive clinical series and cancer registry. 55:193–196
120. Wallace DM, Harris DL (1965) Delay in treating bladder tumours. 2:332–334
  121. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, Menon M, Motttrie A, Myers RP, Patel V, Tewari A, Villers A, Artibani W (2016) A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. 70:301–211
  122. Wentland AL, Desser TS, Troxell ML, Kamaya A (2019) Bladder cancer and its mimics: a sonographic pictorial review with CT/MR and histologic correlation. 44:3827–3842
  123. Wexner SD, Cohen SM (1995) Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. 82(3):295–298
  124. Williamson SR, Montironi R, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Davidson DD, Cheng L (2010) Diagnosis, evaluation and treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: The state of the art. 76:112–126
  125. Witjes JA, Lebet T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, Hernández V, Espinós EL, Dunn J, Rouanne M, Neuzillet Y, Veskimäe E, van der Heijden AG, Gakis G, Ribal MJ (2017) Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 71:462–475
  126. Xylinas E, Green DA, Otto B, Jamzadeh A, Kluth L, Lee RK, Robinson BD, Shariat SF, Scherr DS (2013) Robotic-assisted Radical Cystectomy With Extracorporeal Urinary Diversion for Urothelial Carcinoma of the Bladder: Analysis of Complications and Oncologic Outcomes in 175 Patients With a Median Follow-up of 3 Years. 82:6
  127. Yu C, Hequn C, Longfei L, Long W, Zhi C, Feng Z, Jinbo C, Chao L, Xiongbing Z (2017) GSTM1 and GSTT1 polymorphisms are associated with increased bladder cancer risk: Evidence from updated meta-analysis. 8:3246–3258
  128. Zaak D, Ohlmann C, Stenzl A (2018) Aktuelle und etablierte Diagnoseverfahren beim Harnblasenkarzinom. 57:657–664
  129. Zeuschner P, Linxweile J, Mohr R, Van Heemskerck S, Ohlmann C, Siemer S, Stöckle M, Saar M (2021) P0814 - Robot-assisted versus open radical cystectomy: A cohort study on perioperative outcomes accounting for stage selection bias and surgical experience. 79:1128
  130. Zhang JH, Ericson KJ, Thomas LJ, Knorr J, Khanna A, Crane A, Mittal R, Zampini A, Fascelli M, Murthy PB, Haber GP, Lee B (2019) Large Single Institution Comparison of Perioperative Outcomes and Complications of Open Radical Cystectomy, Intracorporeal Robot-Assisted Radical Cystectomy and Robotic Extracorporeal Approach. 203:512–521

## 7. Publikationen

Vortrag auf dem EAU Mailand 2021 (online, da während Covid19-Pandemie): 1. Zeuschner, P.; Linxweiler, J.; Mohr, R.; Van Heemskerck, S.; Ohlmann, C.; Siemer, S.; Stöckle, M.; Saar, M. P0814 - Robot-assisted versus open radical cystectomy: A cohort study on perioperative outcomes accounting for stage selection bias and surgical experience. *Eur. Urol.* **2021**, *79*, S1128, [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(21\)01189-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0302-2838(21)01189-1)

Publikation: 1. Zeuschner, P.; Linxweiler, J.; Mohr, R.; van Heemskerck, S.; Wagenpfeil, G.; Wagenpfeil, S.; Ohlmann, C.; Siemer, S.; Stockle, M.; Saar, M. Robot-assisted versus open radical cystectomy: A cohort study on perioperative outcomes accounting for stage selection bias and surgical experience. *Int. J. Med. Robot.* **2021**, *17*, e2258, <https://doi.org/10.1002/rcs.2258>

## 8. Danksagung

Für die Überlassung des Themas meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. med. Michael Stöckle (Klinikdirektor der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar) und insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Matthias Saar (Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Aachen). Als Doktorvater stand mir Herr Prof. Dr. med. Matthias Saar jeder Zeit bemüht und zuverlässig zur Seite. Nach seinem Wechsel an das Universitätsklinikum Aachen nahm er seine Aufgabe als Doktorvater unverändert gut wahr, sodass sich an unserer guten Zusammenarbeit nichts änderte und ich meine Arbeit wie geplant beenden konnte. Meine Betreuung übernahm kurzfristig Herr Dr. med. Philip Zeuschner (Funktionsoberarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar). Er war mir ein stets verlässlicher und sehr engagierter Ansprechpartner. Zudem machte er die Präsentation meiner Ergebnisse auf den Kongressen der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie (SWDGU) und der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) im Juni bzw. September 2022 möglich.

Zu betonen ist außerdem die Hilfe von Frau Susanne Bethge (Medizinische Dokumentationsassistentin der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar). Ihre Arbeit – insbesondere die Pflege der RARC-Datenbank – erleichterte mir mein Tun in erheblichem Maße, im Verlauf meiner Doktorarbeit konnte sie mir immer wieder als zuverlässige Ansprechpartnerin weiterhelfen. Auch nicht zu vergessen ist die Mithilfe beim Versenden bzw. Empfangen der Nachsorgeschreiben von Frau Tanja Etteldorf (ehemalige Sekretärin/Tagungssekretärin der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar) sowie von Frau Tanja Lauer und Frau Vera Mathei-Mayer (Mitarbeiterinnen der Klinischen Studienzentrale der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar).

Zu guter Letzt gilt ein großer Dank meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Freund, die mir zum einen mein Studium möglich gemacht haben und zum anderen mich bei der Arbeit motivierten und unterstützten.

– DANKE –

**9. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

## 10. Supplement

### 10.1. Follow-up Anschreiben

# Universitätsklinikum des Saarlandes

Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie

66421 Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr.med. M. Stöckle, leitender Oberarzt: PD. Dr. med. M. Saar

PD. Dr. Matthias Saar \* Urologie Geb. 6 \* D-66421 Homburg

Praxis Dr. Max Mustermann  
Musterstraße 1  
12345 Musterstadt

Pforte: (06841) 16-24700/01  
Fax: (06841) 16-24026  
email: matthias.saar@uks.eu  
email: mohrrebecca@gmx.de

Homburg, den 15. Mai 2020

Sehr geehrter Herr Dr. Mustermann,

um die Methode der laparoskopisch Roboter-assistierten Zystektomie wissenschaftlich untersuchen zu können, haben wir eine klinische Datenbank von Patienten/innen, die mit dieser Technik operiert wurden, angelegt. Zur Pflege dieser Datenbank benötigen wir Ihre Mithilfe.

Nach unseren Unterlagen wird die Patientin, Frau Erika Mustermann, geb. Gabler, durch Sie betreut. Sie würden uns sehr helfen, wenn Sie folgende Fragen zu der Patientin beantworten und diesen Bogen per Fax (06841) 16-24026 zurücksenden könnten (bitte auch bei bereits verstorbenen Patienten/innen). Vielen Dank für Ihre freundliche Mithilfe.

Rebecca Mohr  
(Medizindoktorandin)

PD. Dr. Matthias Saar  
(leitender Oberarzt der Klinik)

Erika Mustermann, geb. am 12.08.1964, war zuletzt am [ ]-[ ]-[ ] in unserer Praxis.

ist nicht in unserer Praxis in Betreuung.

1) Der/Die Patient/in  lebt.  ist verstorben.

Falls verstorben, Todesursache:  tumorbedingt: \_\_\_\_\_  
 nicht tumorbedingt: \_\_\_\_\_

Todesdatum: [ ]-[ ]-[ ]

2) Der/Die Patient/in hat  bis zur letzten Untersuchung keinen Anhalt für ein Tumorrezidiv.

ein Lokalrezidiv, bekannt seit [ ]-[ ]-[ ]

Metastasen, bekannt seit [ ]-[ ]-[ ]

Lokalisation: \_\_\_\_\_

3) Hat der/die Patient/in nach der Operation eine Chemotherapie erhalten?

Ja.  Nein.

Wenn ja, Anzahl der Zyklen [ ], davon platinhaltig [ ]

4) Erfolgte nach der Operation eine Bestrahlung?  Ja.  Nein.

5) War innerhalb der ersten 90 Tage nach Entlassung am 01.01.2010 eine stationäre Wiederaufnahme notwendig?  Ja  Nein.

Wenn ja,  OP-bedingt. Diagnose/n: \_\_\_\_\_

Nicht OP-bedingt. Diagnose/n: \_\_\_\_\_

6) Sonstige Anmerkungen: \_\_\_\_\_

# Universitätsklinikum des Saarlandes

Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie

66421 Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. M. Stöckle, leitender Oberarzt: PD. Dr. med. M. Saar

PD. Dr. Matthias Saar \* Urologie Geb. 6 \* D-66421 Homburg

Max Mustermann  
Musterstraße 1  
12345 Musterstadt

Porte: (06841) 16-24700/01  
Fax: (06841) 16-24026  
email: matthias.saar@uks.eu  
email: mohrrebecca@gmx.de

Homburg, den 15. Mai 2020

Sehr geehrter Herr Mustermann,

wir kontaktieren Sie heute im Rahmen unserer wissenschaftlichen Arbeit am Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Urologie. Laut unseren Daten wurde auf Grund einer Tumorerkrankung Ihre Harnblase in unserer Klinik entfernt.

Wir haben eine klinische Datenbank von Patienten/innen, die diese Operation erhalten haben, angelegt. Auf diese Weise können wir durch die gesammelten Informationen die Methode der sogenannten laparoskopisch Roboter-assistierten Zystektomie untersuchen. Unser neu gewonnenes Wissen werden wir zum Wohle kommander Patienten/innen einsetzen.

Zur Pflege dieser Datenbank benötigen wir Ihre Mithilfe. Wir freuen uns sehr, wenn Sie folgende Fragen beantworten und diesen Bogen

- per Fax: (06841) 16-24026
- oder mit dem beiliegenden, bereits adressierten und vorfrankierten Briefumschlag zurücksenden.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe.

Mit freundlichen Grüßen

Rebecca Mohr

(Medizin doktorandin)

PD. Dr. Matthias Saar  
(leitender Oberarzt der Klinik)

Bitte wenden! Fragebogen auf der Rückseite → → →

1) Max Mustermann, geb. am 01.02.1976,  
 lebt.  
 ist verstorben.  
 Todesursache:  tumorbedingt:  
 nicht tumorbedingt:  
 Todesdatum: \_\_\_\_\_

2) Der Patient  
 ist noch in urologischer Betreuung.  
 Praxis: \_\_\_\_\_  
 ist nicht in urologischer Betreuung.

3) Der Patient hat  
 bis zur letzten Untersuchung keinen Anhalt für ein Tumorrezidiv.  
 ein Lokalrezidiv, bekannt seit \_\_\_\_\_  
 Metastasen, bekannt seit \_\_\_\_\_, Lokalisation: \_\_\_\_\_

4) Hat nach der Operation eine Chemotherapie erhalten?  
 Ja.  
 Anzahl der Zyklen \_\_\_\_\_, davon platinhaltig \_\_\_\_\_  
 Nein.

5) Erfolgte nach der Operation eine Bestrahlung?  
 Ja.  
 Nein.

6) War innerhalb der ersten 90 Tage nach Entlassung am 01.01.2010 eine stationäre Wiederaufnahme notwendig?  
 Ja.  
 Grund:  OP-bedingt Diagnose/n: \_\_\_\_\_

Nicht OP-bedingt. Diagnose/n: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 7) Sonstige Anmerkungen:  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Abbildung 17: Persönliches Anschreiben mit fiktiven persönlichen Daten als Platzhalte