

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
(Kommissarischer Leiter Prof. Dr. med. Stefan Siemer)

**Retrospektive Analyse von 295 Zystektomien am
Städtischen Krankenhaus Kiel zwischen 2010 und 2023**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
(der Theoretischen Medizin, der Zahnheilkunde oder der Naturwissenschaften)**

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von:

Justus Maximilian Hartwig

geb. am 05.04.1995 in Kiel

Tag der Promotion: 09.10.2025

Dekan: Prof. Dr. M. Hannig

1. Berichterstatter: PD J. Lehmann

2. Berichterstatter: PD F. Ramsthaler

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	X
1. Zusammenfassung	1
1.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache	1
1.2 Zusammenfassung in englischer Sprache	2
2. Einleitung	3
2.1 Einführendes	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Ätiologie	3
2.3.1 Nikotinabusus.....	4
2.3.2 Berufliche Exposition.....	4
2.2.3 Umweltbelastung.....	4
2.2.4 Infektion.....	5
2.2.5 Medikamente.....	5
2.2.6 Genetische Faktoren.....	5
2.4 Klassifikation	6
2.4.1 Histologie des Harnblasenkarzinoms.....	6
2.4.2 TNM-Klassifikation	6
2.4.3 Stadien-Einteilung nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer)	7
2.4.4 Grading: WHO 1973 Klassifikation	8
2.4.5 Grading: WHO 2004 Klassifikation	8
2.5 Klinische Symptome, Diagnostik und Progressionswahrscheinlichkeit	9
2.5.1 Klinische Symptome.....	9
2.5.2 Klinische Chemie und Biomarker.....	9
2.5.3 Invasive Diagnostik	10
2.5.4 Progressionswahrscheinlichkeit.....	10
2.6 Therapie	11
2.7 Therapie des nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms	11
2.8 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms	12
2.8.1 Radikale Zystektomie.....	12
2.8.2 Lymphadenektomie.....	12
2.8.3 Radiochemotherapie	13
2.8.4 Rekonstruktion der Harnableitung	13

2.8.5	Präoperative Risikoeinschätzung.....	14
2.8.6	Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo Klassifikation	14
2.8.7	Neoadjuvante und Adjuvante Chemotherapie	15
2.9	Metastasiertes Harnblasenkarzinom.....	16
3.	Fragestellung	17
4.	Material und Methoden.....	18
4.1	Datenverarbeitung und Statistik.....	18
5.	Ergebnisse.....	20
5.1	Demographische Auswertung	21
5.1.1	Alter zum Operationszeitpunkt.....	21
5.1.2	pT-Stadium (Zystektomiepräparat)	23
5.1.3	Lymphknoten-Status	24
5.1.4	ASA-Risikoklassifikation.....	26
5.1.5	Body-Mass-Index	27
5.1.6	Harnableitung.....	29
5.1.7	Schnitt-Naht-Zeit	29
5.1.8	Komplikationen innerhalb 90 Tage	31
5.2	Überlebenszeitanalyse Gesamtüberleben (overall survival)	33
5.2.1	Übersicht Ergebnisse ÜLZ-Analyse – OS (Gesamtüberleben).....	34
5.2.2	OS – Patientengeschlecht	35
5.2.3	OS – ROC-Analyse Patientenalter bei Zystektomie	36
5.2.4	OS – ROC-Analyse BMI.....	38
5.2.5	OS – ASA.....	39
5.2.6	OS – präoperativer Hämoglobinwert.....	41
5.2.7	OS – präoperativer Kreatininwert.....	42
5.2.8	OS – M-Stadium.....	43
5.2.9	OS – pT-Stadium	44
5.2.10	OS – pN0M0- vs. pN+M0-Stadium	46
5.2.11	OS – pN1- vs. pN2-Stadium.....	48
5.2.12	OS – ROC-Analyse Anzahl entnommener Lymphknoten	49
5.2.13	OS – ROC-Analyse Lymphknotendichte.....	51
5.2.14	OS – UICC-Stadien.....	52
5.2.15	OS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen insgesamt	54
5.2.16	OS – Gabe von Erythrozytenkonzentraten 0-30 Tage post-OP.....	55
5.2.17	OS – ROC-Analyse für stationäre Aufenthaltsdauer.....	56
5.2.18	OS – perioperative- vs. indizierte aber nicht verabreichte Chemotherapie.....	57
5.2.19	OS – neoadjuvante vs. indizierte aber nicht verabreichte Chemotherapie	58
5.2.20	OS – adjuvante vs. indizierte aber nicht verabreichte Chemotherapie	59

5.3	Überlebenszeitanalyse tumorspezifisches Überleben (cancer specific survival)	60
5.3.1	Übersicht Ergebnisse ÜLZ-Analyse – CSS (Tumorspezifisches Überleben).....	61
5.3.2	CSS – ROC-Analyse BMI	62
5.3.3	CSS – ASA.....	63
5.3.4	CSS – präoperativer Hämoglobinwert	65
5.3.5	CSS – präoperativer Kreatininwert	66
5.3.6	CSS – pT-Stadien	67
5.3.7	CSS – pN0M0- vs. pN+M0-Stadium	69
5.3.8	CSS – ROC-Analyse Anzahl entnommener Lymphknoten.....	70
5.3.9	CSS – ROC-Analyse Lymphknotendichte	71
5.3.10	CSS – UICC-Stadien.....	72
5.3.11	CSS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen insgesamt	74
5.4	Überlebenszeitanalyse Progressionsfreies Überleben (progression free survival).....	75
5.4.1	Übersicht Ergebnisse ÜLZ-Analyse – Progressionsfreies Überleben (PFS)	77
5.4.2	PFS – ROC-Analyse Patientenalter bei Zystektomie.....	78
5.4.3	PFS – ROC-Analyse BMI.....	79
5.4.4	PFS – ASA.....	80
5.4.5	PFS – präoperativer Hämoglobinwert.....	82
5.4.6	PFS – präoperativer Kreatininwert.....	83
5.4.7	PFS – pT-Stadien.....	84
5.4.8	PFS – pN0M0- vs. pN+M0-Stadium.....	86
5.4.9	PFS – ROC-Analyse Anzahl entnommener Lymphknoten	87
5.4.10	PFS – ROC-Analyse Lymphknotendichte	88
5.4.11	PFS – UICC-Stadien.....	89
5.4.12	PFS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen insgesamt.....	91
5.4.13	PFS – Gabe von Erythrozytenkonzentraten 0-30 Tage post-OP	92
5.5	Vergleich von multivariaten Variablen.....	93
5.5.1	OS – Multivariate Analyse.....	94
5.5.2	CSS – Multivariate Analyse.....	95
5.5.3	PFS – Multivariate Analyse	96
6.	Diskussion.....	97
6.1	Vergleich zu historischen Kollektiven	97
6.2	Umfang der Lymphadenektomie und das Problem des Will-Rogers-Phänomens	105
6.3	Betrachtung der Subgruppen unter Berücksichtigung der Lymphadenektomie	107
6.4	Operatives Volumen des Krankenhauses und des Operateurs	114
7.	Literaturverzeichnis.....	116
8.	Danksagung	120
9.	Lebenslauf.....	121

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms [22]	7
Tabelle 2: UICC-Stadien-Einteilung des Harnblasenkarzinoms [22]	7
Tabelle 3: WHO Grading 1973 [22]	8
Tabelle 4: Grading des Harnblasenkarzinoms [3, 18, 22, 23].....	8
Tabelle 5: Risikogruppen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms [27]	10
Tabelle 6: ASA-Risikoklassifikation [36]	14
Tabelle 7: Klassifikation nach Clavien-Dindo [37].....	14
Tabelle 8: Alter zum Operationszeitpunkt.....	21
Tabelle 9: pT-Stadium	23
Tabelle 10: Lymphknoten-Status	24
Tabelle 11: ASA-Risikoklassifikation	26
Tabelle 12: Body-Mass-Index	27
Tabelle 13: Harnableitung.....	29
Tabelle 14: Schnitt-Naht-Zeit	29
Tabelle 15: Schnitt-Naht-Zeit nach Geschlecht	29
Tabelle 16: Komplikationen innerhalb 90 Tage postoperativ	31
Tabelle 17: 30-Tage-Komplikationsrate nach Clavien-Dindo Klassifikation	32
Tabelle 18: OS – Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs	33
Tabelle 19: OS – Übersicht Überlebenszeitanalyse	34
Tabelle 20: OS – Patientengeschlecht	35
Tabelle 21: OS – Patientenalter zum OP-Zeitpunkt cut-off 76,5 Jahre.....	37
Tabelle 22: OS – BMI cut-off 24,525	38
Tabelle 23: OS – ASA 1/2 vs. ASA 3/4	40
Tabelle 24: OS – präoperativer Hämoglobinwert cut-off 12,25 g/dl.....	41
Tabelle 25: OS – präoperativer Kreatininwert cut-off 1,885 mg/dl.....	42
Tabelle 26: OS – M0- vs. M+-Stadium.....	43
Tabelle 27: OS – Log-Rank-Test für pT-Stadium bei pN0M0	44
Tabelle 28: OS – ÜLZ für pT-Stadium bei pN0M0	45
Tabelle 29: OS – pN0-Stadium vs. pN+-Stadium	46
Tabelle 30: OS – pN1- vs. pN2-Stadium	48

Tabelle 31: OS – Anzahl entnommener Lymphknoten cut-off 15,5.....	50
Tabelle 32: OS – Lymphknotendichte cut-off 7,5%	51
Tabelle 33: OS – Log-Rank-Test UICC-Stadien.....	52
Tabelle 34: OS – ÜLZ-Analyse für UICC-Stadien.....	53
Tabelle 35: OS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen SK Kiel zu irgendeinem Zeitpunkt.....	54
Tabelle 36: OS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusion 0-30 Tage postoperativ	55
Tabelle 37: OS – perioperative vs. indizierte Chemotherapie	57
Tabelle 38: OS – neoadjuvante vs. indizierte Chemotherapie.....	58
Tabelle 39: OS – adjuvante vs. indizierte Chemotherapie.....	59
Tabelle 40: CSS – tumorspezifisches Überleben des Gesamtkollektivs	60
Tabelle 41: CSS – Übersicht Überlebenszeitanalyse	61
Tabelle 42: CSS – BMI cut-off 31,03	62
Tabelle 43: CSS – ASA 1/2 vs. ASA 3/4.....	64
Tabelle 44: CSS – präoperativer Hämoglobinwert cut-off 12,35 g/dl.....	65
Tabelle 45: CSS – präoperativer Kreatininwert cut-off 1,165 mg/dl.....	66
Tabelle 46: CSS – Log-Rank-Test pT-Stadium bei pN0M0.....	67
Tabelle 47: CSS – ÜLZ für pT-Stadium bei pN0M0.....	68
Tabelle 48: CSS – pN0-Stadium vs. pN+-Stadium.....	69
Tabelle 49: CSS – Anzahl entnommener Lymphknoten cut-off 16,5.....	70
Tabelle 50: CSS – Lymphknotendichte cut-off 4,5%	71
Tabelle 51: CSS – Log-Rank-Test UICC-Stadien.....	72
Tabelle 52: CSS – ÜLZ-Analyse für UICC-Stadien	73
Tabelle 53: CSS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen insgesamt	74
Tabelle 54: PFS – Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs.....	75
Tabelle 55: Progresslokalisation.....	76
Tabelle 56: PFS – Übersicht Überlebenszeitanalyse	77
Tabelle 57: PFS – Patientenalter bei Zystektomie cut-off 78,5 Jahre.....	78
Tabelle 58: PFS – BMI cut-off 23,665.....	79
Tabelle 59: PFS – ASA 1/2 vs. ASA 3/4	81
Tabelle 60: PFS – präoperativer Hämoglobinwert cut-off 13,45 g/dl	82
Tabelle 61: PFS – präoperativer Kreatininwert cut-off 1,885 mg/dl	83

Tabelle 62: PFS – Log-Rank-Test für pT-Stadium bei pN0M0	84
Tabelle 63: PFS – ÜLZ für pT-Stadium bei pN0M0	85
Tabelle 64: PFS – pN0-Stadium vs. pN+-Stadium	86
Tabelle 65: PFS – Anzahl entnommener Lymphknoten cut-off 15,5	87
Tabelle 66: PFS – Lymphknotendichte cut-off 7,5%.....	88
Tabelle 67: PFS – UICC-Stadien	89
Tabelle 68: PFS – ÜLZ-Analyse für UICC-Stadien	90
Tabelle 69: PFS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen insgesamt.....	91
Tabelle 70: PFS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusion 0-30 Tage postoperativ	92
Tabelle 71: OS – Multivariate Cox-Regressionsanalyse	94
Tabelle 72: CSS – Multivariate Cox-Regressionsanalyse	95
Tabelle 73: PFS – Multivariate Cox-Regressionsanalyse.....	96
Tabelle 74: Ergebnisübersicht: große Studienkollektive im Vergleich mit dem Kieler Kollektiv.....	99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Consort Diagramm	20
Abbildung 2: Alter bei OP mit Darstellung Median und Quartile.....	22
Abbildung 3: Alter bei OP Darstellung Median und Quartile in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	22
Abbildung 4: Anzahl entnommene Lymphknoten mit Darstellung der relativen Häufigkeit	25
Abbildung 5: Anzahl entnommene Lymphknoten mit Darstellung der relativen Häufigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht (M oben und W unten)	25
Abbildung 6: Präoperativer ASA-Score mit Darstellung Mittelwert, Standardabweichung (Box) und Range.....	26
Abbildung 7: BMI mit Darstellung Median und Quartile.....	28
Abbildung 8: BMI M/W mit Darstellung Median und Quartile nach Geschlecht	28
Abbildung 9: Schnitt-Naht-Zeit mit Darstellung Median und Quartile	30
Abbildung 10: Schnitt-Naht-Zeit Median und Quartile nach Geschlecht	30
Abbildung 11: OS – Kaplan-Meier Schätzer mit 95%-Konfidenzintervall	33
Abbildung 12: Gesamtüberleben – Patientengeschlecht	35
Abbildung 13: Gesamtüberleben – Exemplarische ROC-Analyse für die Dichotomisierung der kontinuierlichen Variable „Patientenalter“ mit Bestimmung eines optimalen „cut-off“ Punktes	36
Abbildung 14: OS – Patientenalter zum OP-Zeitpunkt cut-off 76,5 Jahre	36
Abbildung 15: OS – BMI cut-off 24,525.....	38
Abbildung 16: OS – ASA.....	39
Abbildung 17: OS – ASA 1/2 vs. ASA 3/4	40
Abbildung 18: OS – präoperativer Hämoglobinwert cut-off 12,25 g/dl	41
Abbildung 19: OS – präoperativer Kreatininwert cut-off 1,885 mg/dl	42
Abbildung 20: OS – M0- vs. M+-Stadium	43
Abbildung 21: OS – pT-Stadium bei pN0M0	44
Abbildung 22: OS – pN0-Stadium vs. pN+-Stadium	46
Abbildung 23: OS – pN0-Stadium vs. pN+-Stadium vs. pNx-Stadium	47
Abbildung 24: OS – pN1- vs. pN2-Stadium.....	48
Abbildung 25: OS – ROC-Analyse Anzahl entnommener Lymphknoten	49
Abbildung 26: OS – Anzahl entnommener Lymphknoten cut-off 15,5	50

Abbildung 27: OS – Lymphknotendichte cut-off 7,5%	51
Abbildung 28: OS – UICC-Stadien	52
Abbildung 29: OS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen im SK Kiel zu irgendeinem Zeitpunkt	54
Abbildung 30: OS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusion 0-30 Tage postoperativ	55
Abbildung 31: OS – Stationäre Aufenthaltsdauer bei cut-off von 12,5 Tagen	56
Abbildung 32: OS – perioperative vs. indizierte Chemotherapie	57
Abbildung 33: OS – neoadjuvante vs. indizierte Chemotherapie	58
Abbildung 34: OS – adjuvante vs. indizierte Chemotherapie	59
Abbildung 35: CSS – Kaplan-Meier Schätzer mit 95%-Konfidenzintervall	60
Abbildung 36: CSS – BMI cut-off 31,03	62
Abbildung 37: CSS – ASA	63
Abbildung 38: CSS – ASA 1/2 vs. ASA 3/4	64
Abbildung 39: CSS – präoperativer Hämoglobinwert cut-off 12,35 g/dl	65
Abbildung 40: CSS – präoperativer Kreatininwert cut-off 1,165 mg/dl	66
Abbildung 41: CSS – pT-Stadium bei pN0M0	67
Abbildung 42: CSS – pN0-Stadium vs. pN+-Stadium	69
Abbildung 43: CSS – Anzahl entnommener Lymphknoten cut-off 16,5	70
Abbildung 44: CSS – Lymphknotendichte cut-off 4,5%	71
Abbildung 45: CSS – UICC-Stadien	72
Abbildung 46: CSS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen insgesamt	74
Abbildung 47: PFS – Kaplan-Meier Schätzer mit Konfidenzintervall	75
Abbildung 48: PFS – Patientenalter bei Zystektomie cut-off 78,5 Jahre	78
Abbildung 49: PFS – BMI cut-off 23,665	79
Abbildung 50: PFS – ASA	80
Abbildung 51: PFS – ASA 1/2 vs. ASA 3/4	81
Abbildung 52: PFS – präoperativer Hämoglobinwert cut-off 13,45 g/dl	82
Abbildung 53: PFS – präoperativer Kreatininwert cut-off 1,885 mg/dl	83
Abbildung 54: PFS – pT-Stadium bei pN0M0	84
Abbildung 55: PFS – pN0-Stadium vs. pN+-Stadium	86
Abbildung 56: PFS – Anzahl entnommener Lymphknoten cut-off 15,5	87
Abbildung 57: PFS – Lymphknotendichte cut-off 7,5%	88

Abbildung 58: PFS – UICC-Stadien	89
Abbildung 59: PFS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen insgesamt	91
Abbildung 60: PFS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusion 0-30 Tage postoperativ	92
Abbildung 61: Gesamtüberleben im Vergleich mit Gschwend et al. (2002) [48].....	101
Abbildung 62: Tumorspezifisches Überleben im Vergleich mit Shariat et al. (2006) [50].....	102
Abbildung 63: Gesamtüberleben im Vergleich mit Hautmann et al. (2012) [53].....	102
Abbildung 64: Time-to-progression und Gesamtüberleben im Vergleich mit Mitra et al. (2022) [51].	103
Abbildung 65: Gesamtüberleben im Vergleich mit der LEA-Studie (2019) [32].....	104
Abbildung 66: Gesamtüberleben im Vergleich mit Lerner et al. (2024) [33].....	104
Abbildung 67: Das Will-Rogers-Phänomen:.....	105
Abbildung 68: Stratifizierung nach pathologischen Untergruppen:	107
Abbildung 69: Anzahl entnommener Lymphknoten im Vergleich mit Leissner et al. (2000) [58].....	108
Abbildung 70: Anzahl entnommener Lymphknoten im Vergleich mit Stein et al. (2003) [57].....	109
Abbildung 71: Lymphknoten Density im Vergleich mit Stein et al. (2003) [57]	110
Abbildung 72: Progressionsfreies Überleben im Vergleich mit Hautmann et al. (2006) [49].....	111
Abbildung 73: Progressionsfreies Überleben im Vergleich mit Shariat et al. (2006) [50].....	112
Abbildung 74: Gesamtüberleben nach Progress im Vergleich mit Hautmann et al. (2012) [53].....	113

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ASA	American Society of Anesthesiologists
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BMI	Body-Mass-Index
BTA	Blasentumor Assoziiert Antigen
CSS	cancer specific survival (tumorspezifisches Überleben)
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSS	Disease specific survival (=CSS)
EK	Erythrozytenkonzentrat
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
FDA	United States Food and Drug Administration
G	Grade, Differenzierungsgrad eines Tumors
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
MIBC	Muscle-Invasive Bladder Cancer (Muskelinvasives Harnblasenkarzinom)
NIMBC	Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer (Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom)
NMP22	Nukleäre Matrix Protein 22
NR	Not reached
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PUNLMP	Papillary urothelial neoplasia of low malignant potential (Papilläre Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial)
SK Kiel	Städtisches Krankenhaus Kiel
SWOG	South-West Oncology Group
TTP	time to progression
TUR-B	Transurethrale Resektion der Blase
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ÜLZ	Überlebenszeit
WHO	World Health Organisation (Welt-Gesundheitsorganisation)

1. Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Die radikale Zystektomie stellt eine der Standardtherapien des muskelinvasiven bzw. rezidivierenden high-grade Harnblasenkarzinoms dar. In der vorliegenden Arbeit wurden klinische Daten von 295 Patienten ausgewertet, die über einen Zeitraum von 14 Jahren zwischen 2010 und 2023 wegen eines Harnblasenkarzinoms in der Urologischen Klinik des Städtischen Krankenhaus in Kiel mit einer radikalen Zystektomie behandelt wurden. Die klinischen Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem des Städtischen Krankenhauses Kiel sowie aus den histologisch-pathologischen Befunden des Pathologischen Institutes des SK Kiel und den Patientenakten der Urologischen Gemeinschaftspraxis „Urodock“ Prüner Gang in Kiel entnommen. Das durchschnittliche OP-Volumen lag bei etwas über 20 Zystektomien pro Jahr.

Das Studienziel war, klinische Parameter aus einem großen unizentrischen Kollektiv von 295 Patienten, die mit einer radikalen Zystektomie behandelt wurden, zu beschreiben und auszuwerten. Es wurden u.a. Geschlecht, Alter bei Zystektomie, Body-Mass-Index, ASA-Score, präoperative Hämoglobin- und Kreatininwerte, TNM-Stadium, postoperative stationäre Tage, Harnableitung, Schnitt-Naht-Zeit, Therapie mit Erythrozyten-Konzentraten, und perioperative Chemotherapien analysiert und ausgewertet. Außerdem wurde die postoperative Überlebenszeit des Kollektivs hinsichtlich des Gesamtüberlebens, tumorspezifischen Überlebens und progressionsfreien Überlebens beschrieben. Die Daten wurden mit großen Studienkollektiven aus der Literatur verglichen.

Das mediane Alter der Patienten betrug 73 Jahre (35-90). Von den 295 behandelten Patienten waren 72 (24%) weiblich, und 223 (76%) männlich. Die Überlebenszeit-wahrscheinlichkeit lag für das 5- und 10-Jahres Gesamtüberleben bei 57% und 44%; für das tumorspezifische Überleben bei 71% und 62%; und für das progressionsfreie Überleben bei 51% und 41%. Die 30- und 90-Tage-Mortalität betrug 2,0% bzw. 5,4%. In der multivariaten Analyse (Cox-Regression) konnten für die Überlebenszeitendpunkte unabhängige Variablen wie ASA-Score, UICC-Stadium, Anzahl der entnommenen Lymphknoten und präoperativer Hb-Wert identifiziert werden.

Die erhobenen Daten sind vergleichbar mit denen historischer Kollektive aus der Literatur. Sie liefern zusätzlich einen Beitrag zur Diskussion um Mindestmengen und Behandlungsqualität der Zystektomie- und Harnableitungsoperation in Deutschland.

1.2 Zusammenfassung in englischer Sprache

Radical cystectomy is considered the gold-standard treatment for muscle-invasive or recurrent high-grade bladder cancer. In this study, clinical data from 295 patients who underwent radical cystectomy for bladder cancer over a 14-year period from 2010 to 2023 at the Urology Department of Städtisches Krankenhaus Kiel were analyzed. The clinical data were obtained from the hospital information system and archives of the Städtisches Krankenhaus Kiel, the histopathological reports from the Pathology Institute of Städtisches Krankenhaus Kiel and medical records of the Urology practice Prüner Gang in Kiel. The average surgical volume was slightly above 20 cystectomies per year.

The aim of the study was to describe and analyze clinical parameters from an unicentric cohort of 295 patients treated with radical cystectomy. Among the analyzed parameters were gender, age at the time of cystectomy, body mass index, ASA-score, preoperative hemoglobin and creatinine levels, TNM stage, postoperative hospital stay, urinary diversion, incision-suture time, blood transfusion and perioperative chemotherapy. In addition, postoperative survival time was described in terms of overall survival, cancer-specific survival and progression-free survival. The data was compared with large study cohorts from the literature.

The median age of patients was 73 years (35-90). Of the 295 patients, 72 (24%) were female, and 223 (76%) were male. Overall survival rates at 5 and 10 years were 57% and 44%, cancer-specific survival was 71% and 62%; and progression-free survival was 51% and 41%, respectively. The 30-day and 90-day mortality rates were 2,0% and 5,4%, respectively. In the multivariate analysis (Cox-regression), independent variables such as ASA-score, UICC-stage, number of lymph nodes removed, and preoperative hemoglobin level were identified as prognostic factors for survival outcomes.

The analyzed data are comparable to historical cohorts reported in the literature. Furthermore, they contribute to the discussion on minimum case volume requirements and treatment quality for cystectomy and urinary diversion procedures in Germany.

2. Einleitung

2.1 Einführendes

Zugunsten von besserer Lesbarkeit wird auf den folgenden Seiten die männliche Form (z.B. „Patient“) verwendet. Sie bezieht sich jedoch ausdrücklich auf alle Personen unabhängig von Geschlecht oder Geschlechtsidentität und ist ohne jede Diskriminierungsabsicht zu verstehen.

2.2 Epidemiologie

Für das Jahr 2022 wurden weltweit 614.298 Erstdiagnosen des Harnblasenkarzinoms angenommen, womit es an Platz Nummer 11 der global häufigsten Tumoren steht. Die prognostizierte jährliche Mortalität liegt bei 220.596; hier befindet sich das Harnblasenkarzinom an 15. Stelle [1]. In den USA betrug die Anzahl der Krebsneuerkrankungen bei Männern und Frauen im Jahr 2022 80.404 (3,5%) und die Anzahl der tumorbedingten Sterbefälle 17.705 (3,0%) [1]. In Deutschland steht das Harnblasenkarzinom bei Männern mit einem Anteil von 4,8% an vierter Stelle und bei Frauen mit einem Anteil von 2,0% an zwölfter Stelle der Krebsneuerkrankungen. Nach Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut erkrankten im Jahr 2020 in Deutschland 30.780 Patienten an einem nicht-invasiven papillären, in situ- oder invasiven Harnblasenkarzinom. Bei 17.100 Patienten wurde ein invasives Harnblasenkarzinom diagnostiziert. Männer sind dabei mit 12.500 invasiven Neuerkrankungen deutlich häufiger betroffen als Frauen (n= 4.639) [2]. Im Hinblick auf Krebssterbefälle befindet sich das Harnblasenkarzinom in Deutschland mit 3,1% und 3.942 Fällen an elfter Stelle bei Männern und mit 1,8% und 1.935 Fällen an vierzehnter Stelle bei Frauen [2]. Grundsätzlich ist das Harnblasenkarzinom eine Erkrankung des älteren Menschen mit einem mittleren Erkrankungsalter in Deutschland von 75 Jahren bei Männern und 77 Jahren bei Frauen [2].

2.3 Ätiologie

Das Harnblasenkarzinom ist u.a. ein karzinogengesteuerter Tumor. Exposition gegenüber von Karzinogenen wie aromatischen Amine, Arsen, polyzyklischen aromatischen Hydrokarbonen, Nitrosaminen, β - Naphthylamin aber auch Medikamenten wie Cyclophosphamid und Pioglitazon begünstigen die Entstehung des Harnblasenkarzinoms [3].

2.3.1 Nikotinabusus

Nikotinabusus gilt als der verbreitetste und damit größter Risikofaktor für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen [4]. Sowohl aktive Raucher als auch nicht mehr aktive Raucher weisen ein erhöhtes Risiko auf. So ist das Risiko eines Harnblasenkarzinoms auch noch mehr als 10 Jahren nach Beendigung des Tabakkonsums signifikant erhöht [5].

Tabak enthält polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, aromatische Amine und Stickoxide, die Einzel- und Doppelstrangbrüche in der DNA verursachen und Basen verändern [6]. Insbesondere die im Zigarettenrauch enthaltene aromatische Aminoverbindung β -Naphthylamin wird als direktes Blasenkarzinogen gewertet [5].

2.3.2 Berufliche Exposition

Berufliche Exposition beschreibt den zweithäufigsten Weg, auf welchem Karzinogene, die zum Harnblasenkarzinom führen können, in den Körper gelangen. Dank verbesserter Sicherheits- und Schutzmaßnahmen ging die berufliche Exposition in den letzten Jahrzehnten zurück. Während im Jahr 1981 in Großbritannien noch 10% der Harnblasenkarzinome auf Exposition am Arbeitsplatz zurückzuführen waren, sind es heute nur noch 5,3% [7].

Die höchste Inzidenz des Harnblasenkarzinoms wurde bei Arbeitern gefunden, die aromatischen Aminen ausgesetzt waren. Dazu zählen unter anderem Angestellte der Tabakindustrie, Arbeiter der Farbstoff- oder Gummiindustrie, Maler, Friseure, Druckereiarbeiter und Arbeiter der Lederindustrie. Auch Exposition von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie sie u.a. bei Schornsteinfegern, Aluminiumarbeitern, und Arbeitern der Ölindustrie vorkommt, führt zu einer hohen Inzidenz des Harnblasenkarzinoms [7].

Ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms wurde außerdem bei Arbeitern und Angestellten gefunden, die während ihrer Arbeitszeit wenig Zeit für die Entleerung der Harnblase haben. Die trifft u.a. auf Verkäufer und Fahrer zu [8].

2.2.3 Umweltbelastung

Mit Arsen belastetes Trinkwasser ist ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms [9]. Allerdings gilt dies nicht unbedingt für die Exposition an niedrigen Mengen von Arsen. Hier trat ein Karzinom meist nur in Zusammenhang mit einem weiteren Risikofaktor auf [9, 10].

2.2.4 Infektion

Chronische Entzündungen der Blase sind ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung des Harnblasenkarzinoms. Mögliche Ursachen können rezidivierende Harnwegsinfektionen und Zystitiden, Umweltfaktoren oder Verletzungen der Blasenschleimhaut durch dauerhafte Katheterisierung sein [11].

In bestimmten afrikanischen Ländern und Regionen ist der größte Risikofaktor für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms nicht das Rauchen, sondern eine Infektion mit *Schistosoma hematobium* [12]. Dieser Saugwurm verursacht urogenitale Schistosomiasis, welche vor allem in Gebieten südlich der Sahara in tropischen und subtropischen Breiten endemisch vorkommt. Ein Plattenepithelkarzinom der Blase wird dann durch chronische Irritation und Entzündung hervorgerufen [13].

2.2.5 Medikamente

Verschiedene Medikamente können zur Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms führen. Das Immunsuppressivum und Zytostatikum Cyclophosphamid, welches u.a. therapeutisch bei unterschiedlichen Neoplasien und der rheumatoiden Erkrankung Granulomatose mit Polyangiitis (Wegner-Granulomatose) eingesetzt wird, kann bei erhöhter Dosis oder langer Dauer der Einnahme ein Harnblasenkarzinom verursachen [14]. Auch das Antidiabetikum Pioglitazon, ein Insulinsensitizer, ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms assoziiert. Ebenfalls steigt hier ist das Risiko mit einer höheren Dosis [15].

2.2.6 Genetische Faktoren

Eine genetische Prädisposition erhöht das Risiko der Entartung der Zellen und das Risiko ist höher bei Verwandten ersten oder zweiten Grades. Etwa 31% der Fälle weisen eine genetische Komponente auf [16]. Die Karzinogene aus dem Tabakrauchen werden vor allem durch die Enzyme N-Acetyltransferase und Glutathione S-Transferase metabolisiert. Patienten mit einer verminderten N-Acetyltransferase-Aktivität weisen eine geringere Detoxifikation der Karzinogene auf, sodass sich diese vermehrt im Urothel ansammeln können. Langsame Azetylierer sind so einem erhöhten Entartungsrisiko ausgesetzt [4]. Da ca. 50% der Europäer, 35% der Afrikaner und 15% der Asiaten den Genotyp des langsamen Azetylierers aufweisen, kann dieser auch als isolierter Risikofaktor gewertet werden [17].

2.4 Klassifikation

2.4.1 Histologie des Harnblasenkarzinoms

Etwa 95% der Harnblasenkarzinome sind Urothelkarzinome. Andere histologische Tumorentitäten sind selten. Plattenepithelkarzinome treten mit einer Häufigkeit von 2% in unseren Breitengraden auf, Adenokarzinome mit ca. 1% und noch seltener sind ausschließlich kleinzellige und neuroendokrine Karzinome [18, 19].

Weiterhin muss zwischen muskel-invasiven (MIBCs) und nicht-muskelinvasiven (NMIBCs) Harnblasenkarzinomen unterschieden werden [19]. Bei der initialen Diagnose sind 70 - 75% der Harnblaskarzinome nicht-muskelinvasiv [20, 21].

2.4.2 TNM-Klassifikation

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in die Muskularis propria ein
T2a	Tumor dringt in die oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in die Muskularis propria ein (äußere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein
T3a	Mikroskopisch extravesikal
T3b	Makroskopisch extravesikal
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand

N	Regionale Lymphknoten
Nx	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitären Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
N3	Metastase(n) der Lymphknoten an der A. iliaca communis
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Metastasen in nichtregionäre Lymphknoten
M1b	Andere Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms [22]

2.4.3 Stadien-Einteilung nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer)

Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a-b	N0	M0
Stadium IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Stadium IVA	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

Tabelle 2: UICC-Stadien-Einteilung des Harnblasenkarzinoms [22]

2.4.4 Grading: WHO 1973 Klassifikation

G1	gute Differenzierung, kaum Atypien, kaum Nekrose und Mitose
G2	mäßige Differenzierung, Läsionen zwischen G1 und G3
G3	schlechte Differenzierung, Atypien sichtbar, Mitose und Nekrose vorhanden

Tabelle 3: WHO Grading 1973 [22]

2.4.5 Grading: WHO 2004 Klassifikation

Urotheliales Papillom	Benigner Tumor
Papilläre Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial (PUNLMP)	Benigner Tumor mit minimalen histologischen Zeichen eines malignen Tumors
Low Grade Karzinom	gut differenziert und genetisch stabil (entspricht G1 Tumor)
High Grade Karzinom	mäßig bis schlecht differenziert, genetisch instabil und schnell invasiv (entspricht G2 - G3Tumor)

Tabelle 4: Grading des Harnblasenkarzinoms [3, 18, 22, 23]

Im Jahr 2004 hat die WHO ein neues Grading System etabliert, mit welchem das Harnblasenkarzinom nach „low grade“ und „high grade“ klassifiziert wird. Generell werden G1 Tumoren als low grade Karzinome und G2 und G3 Tumore als high grade eingestuft [3]. G1 Tumore können jedoch teilweise auch als PUNLMP klassifiziert werden [24].

2.5 Klinische Symptome, Diagnostik und Progressionswahrscheinlichkeit

2.5.1 Klinische Symptome

Ein Harnblasenkarzinom präsentiert sich in meisten Fällen durch eine schmerzlose Makrohämaturie. Bei 20% der Patienten mit Makrohämaturie kann ein Karzinom festgestellt werden, bei Mikrohämaturie sind nur 1,3% betroffen. Weitere Symptome bei ausgedehnten bzw. fortgeschritteneren Tumoren sind häufig irritativ und umfassen erhöhten Harndrang, Nykturie, Dysurie und Pollakisurie. Auch obstruktive Symptome wie ein unterbrochener Urinstrahl können auftreten [25].

Im Spätstadium treten Symptome in Verbindung mit Metastasen auf, die sich u.a. in Knochen, Lunge, Leber und Peritoneum präsentieren [25].

2.5.2 Klinische Chemie und Biomarker

Die Urinzytologie weist in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms mit 90-100% eine hohe Spezifität auf [22]. Besonders bei high grade Karzinomen weist die Urinzytologie auch eine hohe Sensitivität von 60 – 90% auf [3, 25]. Bei nicht-muskel-invasivem Harnblasenkarzinom sinkt die Sensitivität allerdings auf 20 - 48% [22, 26].

Im Hinblick auf Biomarker - und damit einer weiteren nicht invasiven Methode zu Detektion des Harnblasenkarzinoms - gibt es bisher keine wissenschaftliche Einigung. Während die United States Food and Drug Administration (FDA) sechs Urin Assays zugelassen hat, sieht die S-3 Leitlinie des Harnblasenkarzinoms auf Grund unzureichender Datenlage noch keinen Anlass zur routinemäßigen Einführung dieser Biomarker. In der Diskussion stehen und in den USA zugelassen sind bisher das Nukleäre Matrix Protein 22 (NMP22) und das Blasen tumor Assoziiert Antigen (BTA). Beide weisen bei Harnblasenkarzinom eine erhöhte Konzentration auf, können aber auch bei inflammatorischen Erkrankungen, Hämaturie, Zystitiden und Blasensteinen erhöht sein [26]. Weiterhin ist durch die US-amerikanische FDA der FISH-Test UroVysion zugelassen, welcher eine ähnliche Spezifität und Sensitivität wie die Urin Zytologie aufweist, jedoch nicht von Zystitiden, Hämaturie oder Inflammation beeinflusst wird [22, 26]. Der uCYT-Test weist die geringste Assoziation mit Inflammation oder Hämaturie auf und wird in Zusammenhang mit der Urinzytologie empfohlen [26]. Allerdings ist die Studienlage hier nicht abschließend überzeugend, weshalb der Test in der S3-Leitlinie des Harnblasenkarzinoms derzeit nicht empfohlen wird [22].

2.5.3 Invasive Diagnostik

Als primäre invasive Diagnostik sollte bei Verdacht auf Harnblasenkarzinom eine Weißlicht-Zystoskopie durchgeführt werden. Des Weiteren sollte bei zystoskopischem Verdacht eine histologische Analyse des Gewebes erfolgen [22].

Bei transurethraler Resektion müssen Proben vom Tumorgrund und Tumorrand getrennt entnommen werden, damit die Infiltrationstiefe abgeschätzt werden kann [3]. Wenn Verdacht auf eine mögliche Metastasierung besteht, sollte bei einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ein CT des Abdomens, Beckens und Thorax mit Kontrastmittel durchgeführt werden. Ein kraniales CT oder eine Knochenszintigraphie sollen nur bei entsprechender Symptomatik oder Befund durchgeführt werden [22].

2.5.4 Progressionswahrscheinlichkeit

In der Gruppe der nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinome müssen die unterschiedlichen Progressionswahrscheinlichkeiten der Tumorstadien beachtet werden. Diese hängt von der Tumorgöße (</> 3cm), der bisherigen Rezidivfrequenz, des pT Stadiums, eines begleitendes Cis sowie des WHO-Grading ab. Während bei kleinen (<3cm) pTa low-grade (G1/G2) Tumoren die Progression bei 0 liegt, gehören Tumoren im Stadium T1, Grading von G3 oder Carcinoma in situ (Cis) zu den Hoch-Risiko-NIMBC. Kommen zusätzlich klinische Risikofaktoren wie Alter >70 Jahre, multiple papilläre Tumore oder ein Tumordurchmesser >3cm hinzu, wird von sehr hohem Risiko gesprochen [27].

Risikogruppe	Tumorstadien
Low Risk	<ul style="list-style-type: none"> - Ein solitärer pTaT1 low grade/G1 <3cm bei einem Patienten ≤ 70 Jahre - Ein primärer pTa low grade/G1-Tumor ohne Cis mit höchstens einem zusätzlichen klinischen Risikofaktor
Intermediate Risk	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten ohne Cis, die weder der niedrigen, hohen oder sehr hohen Risikogruppe zugeordnet sind
High Risk	<ul style="list-style-type: none"> - Alle pT1 high grade/G3-Tumoren ohne Cis, außer denen, die in der sehr hohen Risikogruppe enthalten sind - Alle Cis-Patienten, außer denen die in der sehr hohen Risikogruppe enthalten sind
	<p>Stadium, Grad mit zusätzlichen klinischen Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pTa low grade/G2 oder pT1G1, ohne Cis, mit allen 3 Risikofaktoren - pTa high grade/G3 oder T1 low grade, ohne Cis, mit mindestens 2 Risikofaktoren - pT1G2 ohne Cis, mit mindestens 1 Risikofaktor
Very High Risk	<p>Stadium, Grad mit zusätzlichen klinischen Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pTa high grade/G3 und Cis mit allen 3 Risikofaktoren - pT1G2 und Cis mit mindestens 2 Risikofaktoren - pT1 high grade/G3 und Cis mit mindestens 1 Risikofaktor - pT1 high grade/G3 ohne Cis mit allen 3 Risikofaktoren

Tabelle 5: Risikogruppen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms [27]

2.6 Therapie

Je nach Klassifikation, Staging and Grading gibt es für NMIBCs (Nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinome), MIBCs (Muskelinvasive Harnblasenkarzinome) und metastasierte Harnblasenkarzinome unterschiedliche Therapieansätze. Obwohl die NMIBCs mit einem 5-Jahres-Überleben von 90% eine gute Prognose haben, werden 15-20% über die Zeit muskelinvasiv. Das 5-Jahres-Überleben bei MIBCs liegt zwischen 60 und 70% während die Prognose bei Karzinomen mit Lymphknotenbefall oder Metastasen bei 5-30% liegt [20].

Ein gutes therapeutisches Management der NMIBCs und MIBCs ist also von großer Bedeutung, um einem Progress und Metastasierung vorzubeugen.

2.7 Therapie des nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Zu den NMIBCs gehören Tumore mit der TNM-Klassifikation pTa, pT1 und pTis. Papilläre nicht-invasive Tumore werden dabei als pTa klassifiziert, papilläre Tumore, die in die subendothelialen Schichten eindringen als pT1 und Carcinoma in situ, die sich auf die Mucosa begrenzen und immer eine high grade Differenzierung haben, als pTis [20, 22].

Nach einer initialen TUR-B wird je nach kalkuliertem Risiko u.a. eine BCG-Therapie oder eine intravesikale Chemotherapie durchgeführt [25]. Die Applikation von Bacillus Calmette-Guerin (BCG) ist eine etablierte Immuntherapie bei Harnblasenkarzinom. BCG aktiviert hierbei nicht nur das Immunsystem, sondern hat auch einen direkten Einfluss auf die Tumorzellen und kann zu Apoptose, Nekrose oder oxidativem Stress führen [28]. Bei der intravesikalen Chemotherapie können Mitomycin C, Epirubicin oder Doxorubicin eingesetzt werden [25].

Bei Tumoren mit niedrigem Risiko (mit der Klassifikation pTa und low grade) wird nach der TUR-B eine direkte, einmalige postoperative Frühinstallation einer Chemotherapie, z.B. Mitomycin, durchgeführt [3, 25]. Dies reduziert das Risiko eines Rezidivs um mehr als 50%. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass eine Frühinstallation bei Perforation oder Beinah-Perforation der Blase gewisse Risiken birgt, wenn die Medikation in den extravasikalen Raum gelangt [29].

Bei Tumoren mit hohem Risiko (mit der Klassifikation pTa/pT1/pTis und high grade) tritt nach TUR-B ein Rezidiv in 50% der Fälle auf. Daher wird eine BCG-Therapie oder eine Therapie mit Mitomycin C empfohlen [25]. Bei NMIBCs mit hohem Risiko ist eine Nachresektion obligat, da in 80% der Fälle ein Rezidiv auftritt [21].

Bei NMIBCs mit hohem Risiko, die schon tiefer in das subendotheliale Gewebe wachsen oder trotz einer BCG-Therapie rezidivieren, sollte eine Zystektomie in Betracht gezogen werden [25]. Es wird empfohlen, die Zystektomie in diesem Fall innerhalb von 3 Monaten durchzuführen [22].

2.8 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

2.8.1 Radikale Zystektomie

Wird bei einem Tumor eine Invasion des Detrusor-Muskels festgestellt, dann steht nach der diagnostischen TUR-B die radikale Zystektomie an vorderster Stelle [3]. Die radikale Zystektomie mit Lymphadenektomie wird bei muskelinvasivem, nicht -metastasiertem und operablem Harnblasenkarzinom empfohlen und gilt als Standardtherapie mit kurativem Ansatz [25]. Beim Mann werden hier zusätzlich zur Harnblase die Prostata, die Samenblase, der proximale Samenleiter und die distalen Harnleiter entfernt. Bei der Frau werden zusätzlich zur Harnblase typischerweise der Uterus, die Ovarien, das ventrale Scheidendrittel und die distalen Harnleiter entfernt [22].

Die radikale Zystektomie lässt sich als offene Operation, konventionell laparoskopisch oder robotisch durchführen [23]. Ob eine der Methoden für ein besseres klinisches „outcome“ sorgt, lässt sich entsprechend der Literatur nicht abschließend beurteilen. Während die OP-Dauer einer robotisch-assistierten Zystektomie im Durchschnitt höher ist, sind nach einer amerikanisch-britischen Studie statistisch die Aufenthaltsdauer und Wiederaufnahme ins Krankenhaus sowie die 90-Tage-Mortalität hier etwas niedriger im Vergleich zur offenen OP [30].

2.8.2 Lymphadenektomie

Bei einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom sollte im Rahmen einer Zystektomie laut Leitlinie ebenfalls eine pelvine Lymphadenektomie erfolgen [22]. Die primäre Drainage der Lymphe aus der Blase erfolgt in die Lymphknoten der A. iliaca, des M. Obturator externus sowie des Sakrums [31]. Da Untersuchungen gezeigt haben, dass sich die Krebszellen auch in den Lymphknoten oberhalb der Bifurkation der A. iliaca ansiedeln, wird eine erweiterte Lymphadenektomie bis zur A. mesenterica im Rahmen einer radikalen Zystektomie diskutiert [31].

Bisher konnte dabei kein Vorteil der erweiterten Lymphadenektomie gegenüber der limitierten Lymphadenektomie festgestellt werden. In zwei prospektiv randomisierten Studien konnte bislang kein signifikanter Unterschied für die untersuchten Überlebenszeit-Endpunkte gezeigt werden [32, 33].

2.8.3 Radiochemotherapie

Soll die Blase kurativ erhalten werden, muss eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt werden. Hierbei wird eine Radiotherapie mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie oder mit einer Kombination von 5-Fluorouracil und Mitomycin C empfohlen [22]. In einem 10-Jahres Follow-Up der BC2001-Studie wird die Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C als valide Alternative der radikalen Zystektomie beschrieben [34].

2.8.4 Rekonstruktion der Harnableitung

Eine optimale Harnableitung muss die Nierenfunktion aufrechterhalten, den Urin suffizient ableiten und eine geringe Mortalität aufweisen [35]. Zur Rekonstruktion der Harnableitung gibt es kontinente und inkontinente Lösungen. Zu den kontinenten Ableitungen gehört u.a. die Konstruktion einer Neoblase und zu den inkontinenten Möglichkeiten der Harnableitung das Ileum-Conduit und die Ureterhautfistel [3].

Die Ileum-Neoblase bildet ein natürliches Reservoir für den Urin und ist damit die Harnableitung der Wahl für Frauen und Männer. Voraussetzung für die Konstruktion einer Ileum-Neoblase sind der Erhalt des Sphincter externus zu Kontinenz sowie eine tumorfreie Prostata und prostatistische Harnröhre [3, 35].

Die Ureterosigmoidostomie, eine weitere kontinente Harnableitung in den ableitenden Darm mit entsprechender Kloakenbildung, wird aufgrund von potentiell relevanten Komplikationen heute praktisch nicht mehr durchgeführt [35].

Das Ileum-Conduit ist der Goldstandard der inkontinenten Harnableitungen, da es einfacher zu konstruieren ist und weniger postoperative Komplikationen im Gegensatz zur Ileum-Neoblase auftreten. Die beiden Harnleiter werden in ein von der Darmkontinuität isoliertes 10–15 cm langes Ileum-Stück implantiert, welches den Urin durch ein Stoma bevorzugt am rechten Unterbauch ausleitet. Durch das Ileum-Conduit können Vitamin B12 und fettlösliche Vitamine wieder aus dem Urin aufgenommen werden [3, 35].

Indikation für die Ureterhautfistel besteht bei palliativen Situation, bei sehr alten, multimorbiden Patienten sowie bei vorbestrahltem Darm oder chronisch-entzündlicher Darmerkrankung, bei denen Eingriffe am Dünndarm erhöhte Risiken beinhalten. Nachteil der Ureterhautfistel ist die äußerst hohe Rate der Stenosebildung im Hautniveau, die praktisch immer eine Dauerversorgung mit Harnleiterschienen erfordert [3].

2.8.5 Präoperative Risikoeinschätzung

Zur präoperativen Einschätzung des operativen Risikos wird der ASA-Score nach Schema der American Society of Anesthesiologists erhoben. Der ASA-Score klassifiziert den körperlichen Zustand eines Patienten und wird in 6 Klassen unterteilt.

ASA-Klasse	Definition
ASA 1	Normalgesunder Patient
ASA 2	Leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung
ASA 3	Schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung, eine oder mehrere mittelschwere bis schwere Erkrankungen
ASA 4	Schwere, anhaltend lebensbedrohliche Allgemeinerkrankung
ASA 5	Moribunder Patient, der ohne Operation nicht überleben wird
ASA 6	Patient mit gesichertem Hirntod, dessen Organe zur Spende entnommen werden

Tabelle 6: ASA-Risikoklassifikation [36]

2.8.6 Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo Klassifikation

Zur Bewertung des OP-Outcomes und postoperativer Komplikationen wird typischerweise die Clavien-Dindo Klassifikation angewendet.

Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf; keine Interventionen (medikamentös, radiologisch, endoskopisch, chirurgisch) notwendig Anwendung von: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie.
Grad II	Leichte Komplikationen; medikamentöse Interventionen welche über die Therapeutika aus Grad 1 hinausgehen, Bluttransfusionen oder parenterale Ernährung notwendig
Grad III	Komplikationen, die einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedürfen
IIIa	ohne Vollnarkose
IIIb	mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation; intensivmedizinische Therapie notwendig
IVa	Versagen eines Organs (beinhaltet auch Dialyse)
IVb	Versagen mehrerer Organe
Grad V	Komplikation, die zum Tode führt

Tabelle 7: Klassifikation nach Clavien-Dindo [37]

2.8.7 Neoadjuvante und Adjuvante Chemotherapie

Die Leitlinie zur Behandlung des Harnblasenkarzinoms empfiehlt bei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom $\geq T2$ die multidisziplinäre Festlegung eines Therapiekonzeptes vor Beginn der Therapie [22]. Hier gilt es auch, eine mögliche perioperative Chemotherapie festzulegen.

Eine neoadjuvante Chemotherapie kann zum „Downstaging“ und „Downsizing“ eines muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms führen und so die 5-Jahres Überlebensrate um ca. 8% verbessern [20]. Außerdem hat sich die Therapie vor der Operation als besser verträglich herausgestellt. Gleichzeitig verzögert eine neoadjuvante Chemotherapie aber die definitive Behandlung und es besteht eine erhöhte Mortalität bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen [38]. Die Therapie sollte mit 3-4 Zyklen einer Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie erfolgen, wobei nach jedem zweiten Zyklus ein Restaging erfolgen sollte, um das Therapieansprechen zu beurteilen [22, 39].

Auch nach radikaler Zystektomie und Entfernung der Lymphknoten schreitet bei 50% der Patienten die Krankheit aufgrund von Mikrometastasen irgendwann fort. Bei einem postoperativen Tumorstadium $\geq pT3$ und/oder $pN+$ liegt das Risiko eines Rezidivs bei bis zu 80% innerhalb der nächsten 5 Jahre [20, 22]. Die adjuvante Therapie sollte dementsprechend bei positivem Lymphknotenstatus und/oder organüberschreitendem Wachstum nach Leitlinie ebenfalls eine mit einer Cisplatin-haltigen Polychemotherapie mit 3-4 Zyklen durchgeführt werden [22]. Vorteil ist hier, dass die Zystektomie direkt durchgeführt werden und die Chemotherapie nach Analyse der Histologie an den Patienten angepasst werden kann. Auf der anderen Seite ist die Behandlung möglicher Mikrometastasen bei adjuvanter Chemotherapie verzögert [38].

Für die adjuvante Therapie konnte im Hinblick auf das 5-Jahres-Überleben ein Gesamtnutzen von 6% beschrieben werden, der die Effekte der Therapie auf metastasenfreies Überleben, Rezidiv insgesamt und lokalregionäres Rezidiv miteinschließt [40]. Die häufigsten Nebenwirkungen der angewendeten Cisplatin-Therapie waren hämatologische Ereignisse, Übelkeit und Erbrechen. Insgesamt konnte festgestellt werden, dass eine adjuvante Cisplatin Therapie eine zuverlässige Therapieoption bei lokal fortgeschrittenem MIBC darstellt [40].

2.9 Metastasiertes Harnblasenkarzinom

Das metastasierte Harnblasenkarzinom gilt in der Regel als infauste Erkrankung.

Vor kurzem hat sich in der fortgeschritten/metastasierten Situation des Harnblasenkarzinoms eine neue Kombinationsbehandlung mit deutlicher Verbesserung gegenüber der über Jahrzehnte gültigen Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie durchgesetzt. Die Kombination von Enfortumab, Vedotin und Pembrolizumab konnte in einer großen Zulassungsstudie die mediane Gesamtüberlebenszeit mit 31,5 Monaten gegenüber 16,1 Monaten unter der bisherigen Cisplatin-basierten Kombinationstherapie spektakulär verbessern und gilt damit als der neue Standard [41].

Zudem kann auch im metastasierten Stadium eine Zystektomie bei Schmerzen, rezidivierenden Blutungen, Fistelbildungen oder Harnflussstörungen in palliativer Absicht durchgeführt werden [38].

3. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war, prognostische Parameter aus einem unizentrischen Kollektiv von 295 Patienten, die sich in den Jahren 2010 – 2023 einer Zystektomie und Harnableitung wegen Harnblasenkarzinom unterzogen haben, zu identifizieren und hinsichtlich der Überlebenszeitendpunkten auszuwerten.

Es wurden u.a. Geschlecht, Alter bei Zystektomie, Body-Mass-Index, ASA-Score, präoperative Hämoglobin- und Kreatininwerte, TNM-Stadium, postoperative stationäre Tage, Harnableitung, Schnitt-Naht-Zeit, Therapie mit Erythrozyten-Konzentraten und perioperative Chemotherapien analysiert und ausgewertet. Außerdem wurde die postoperative Überlebenszeit des Kollektivs hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des tumorspezifischen Überlebens und des progressionsfreien Überlebens beschrieben. Die Daten wurden mit großen Studienkollektiven aus der Literatur verglichen.

4. Material und Methoden

In dieser Arbeit wurden Daten von Patienten, die über einen Zeitraum von 14 Jahren in den Jahren 2010 – 2023 in der Urologischen Klinik des Städtischen Krankenhaus Kiel mit einer Zystektomie behandelt wurden, retrospektiv analysiert.

Dazu wurden digitale Patientenakten aus dem Städtischen Krankenhaus Kiel (im Folgenden: SK Kiel) sowie histologisch-pathologische Befunde des Instituts für Pathologie am SK Kiel und Patientenakten aus der urologischen Gemeinschaftspraxis „Urodock“ Prüner Gang in Kiel eingesehen.

4.1 Datenverarbeitung und Statistik

Die erhobenen Daten wurden in einer Microsoft Office Access Datenbank verarbeitet und ausgewertet. Folgende Parameter wurden dabei erfasst:

- Patienten ID
- Name, Vorname
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Datum Erstdiagnose eines Harnblasenkarzinoms (erste TURB)
- Datum TURB bei welcher die Diagnose zur Zystektomie gestellt wurde und Stadium zu diesem Zeitpunkt
- Chemotherapie neoadjuvant
- Präoperativer Hämoglobin-Wert vor Zystektomie
- Präoperativer Kreatinin-Wert vor Zystektomie
- Präoperativer ASA-Score vor Zystektomie
- Alter bei Zystektomie
- Größe, Gewicht, BMI vor Zystektomie
- Datum der Zystektomie
- TNM-Status
- Intraoperative und postoperative OP-Komplikationen
- Perioperative Transfusionen Erythrozytenkonzentrate
- Harnableitung
- Schnitt-Naht-Zeit
- TNM-Stadium Zystektomie und höchstes UICC-Stadium
- Stationäres Entlassungsdatum nach Zystektomie
- Chemotherapie adjuvant
- Datum Progress/Rezidiv

- Progress/Rezidiv Lokalisation
- Datum Tod
- Tod tumorbedingt ja/nein
- Last date known alive

Die Auswertung der so erhobenen Parameter erfolgte zunächst deskriptiv nach statistischen Standardmethoden, u.a. mit Angabe von Mittelwerten, Median, Quartile, Range. Die Überlebenszeitanalyse wurde unter Berücksichtigung zensierter Beobachtungen für das Gesamtüberleben, das tumorspezifische Überleben und das progressionsfreie Überleben mithilfe der Kaplan-Meier-Methode univariat ausgewertet [42].

Um kontinuierliche Variablen, wie beispielsweise Hämoglobinwerte, in die univariate Analyse nach Kaplan-Meier einzubeziehen, wurden die optimalen Schwellenwerte der Parameter durch Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Kurven ermittelt [43]. Anschließend konnten die daraus dichotomisierten Gruppen separat hinsichtlich der Überlebenszeitpunkte untersucht und Unterschiede mit dem Log-Rank-Test auf Signifikanz unter Angabe der Hazard-Rate und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls geprüft werden [44].

Die in der univariaten Überlebenszeitanalyse als signifikant identifizierten Parameter wurden in einer multivariaten Analyse nach dem Cox-Regressionsmodell weiter untersucht [45]. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt, wobei das Signifikanzniveau bei $p=0,05$ festgelegt wurde.

Die statistische Auswertung erfolgte computergestützt mit Hilfe des Programms BIAS (Biometrische Analyse von Stichproben. Version 11.12 © 1989-2020 epsilon-Verlag), welches vom Institut für Biometrie und Statistik der Goethe-Universität Frankfurt am Main entwickelt wurde.

5. Ergebnisse

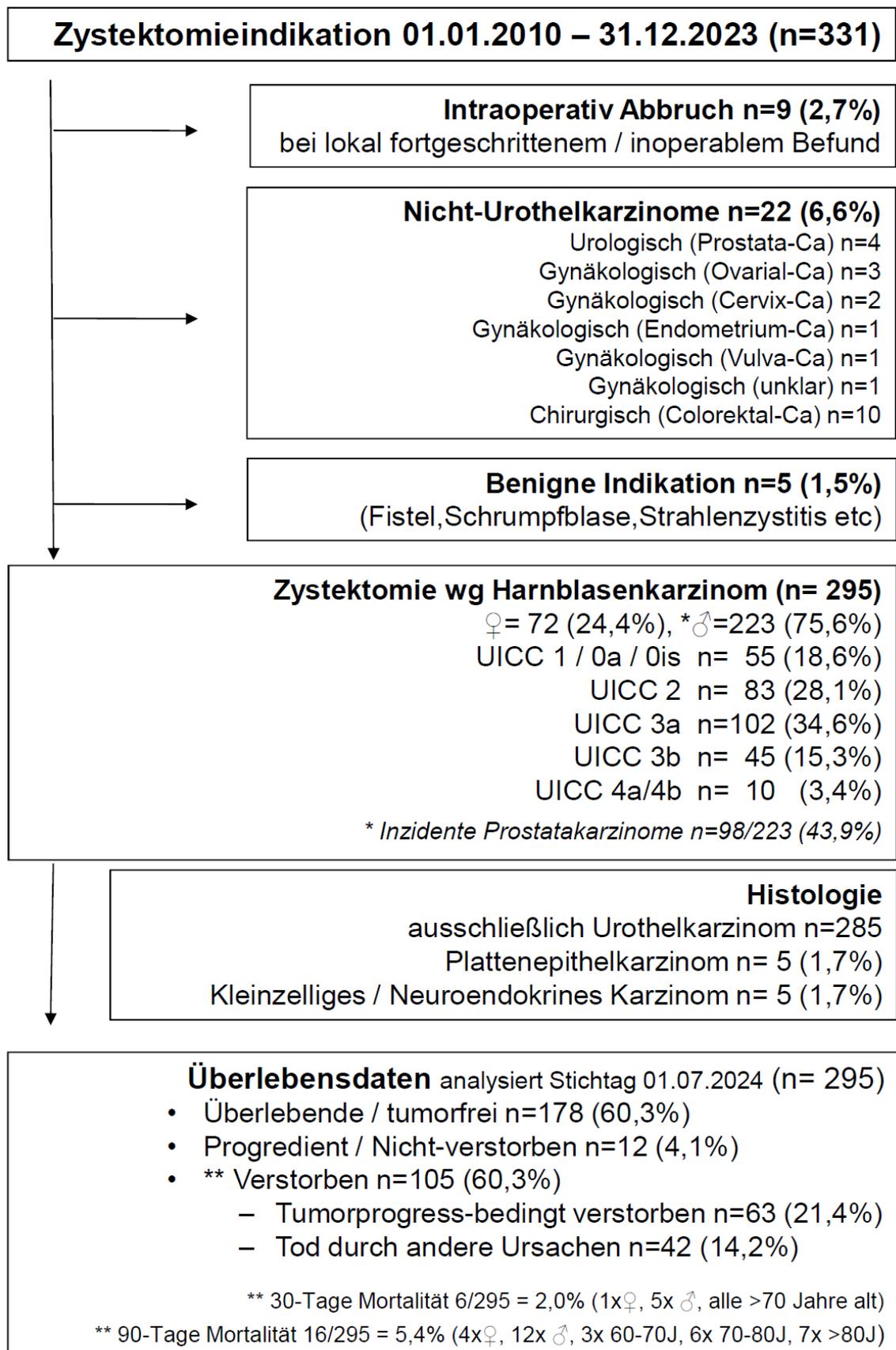


Abbildung 1: Consort Diagramm

Im Folgenden werden die Daten der Gesamtgruppe (n=295) der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom präsentiert, die in einem Zeitraum von 14 Jahren von 2010 bis 2023 am SK Kiel mit einer radikalen Zystektomie behandelt wurden. Zystektomien werden am SK Kiel seit 2007 durchgeführt, allerdings lagen die Fallzahlen in den ersten drei Jahren deutlich unter 20 pro Jahr und die Möglichkeit einer digitalen Einsichtnahme und Auswertbarkeit der Daten über ein Klinik-Informationssystem (KIS) bestand erst ab Anfang 2010. Formelle Tumorkonferenzen fanden im SK Kiel ab dem Jahr 2014 regelmäßig statt. Ab diesem Zeitpunkt wurden dort alle Zystektomie-Patienten präoperativ durch die Klinik für Urologie vorgestellt.

5.1 Demographische Auswertung

5.1.1 Alter zum Operationszeitpunkt

Alter n (%)	W [n=72] (24,4%)	M [n=223] (75,6%)	M/W [gesamt n=295]
<50	1 (1,4%)	2 (0,9%)	3 (1,0%)
50-59	8 (11,1%)	28 (12,6%)	36 (12,2%)
60-69	22 (30,6%)	48 (21,5%)	70 (23,7%)
70-79	25 (34,7%)	95 (42,6%)	120 (40,7%)
80-89	16 (22,2%)	48 (21,5%)	64 (21,7%)
>=90	0 (0%)	2 (0,9%)	2 (0,7%)
Medianes Alter (Range)	71 (35-86)	73 (45-90)	73 (35-90)

Tabelle 8: Alter zum Operationszeitpunkt

Von den 295 Patienten waren 72 (24,4%) weiblichen und 223 (75,6%) männlichen Geschlechts. Das mediane Alter der weiblichen Patienten betrug 71 Jahre (35 – 86 Jahre), das der männlichen Patienten 73 Jahre (45 – 90 Jahre). Das Alter des Gesamtkollektivs lag im Median bei 73 Jahren (35 – 90 Jahre).

Es bestand kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Geschlechtern (Mann-Whitney-U-Test $p>0,05$).

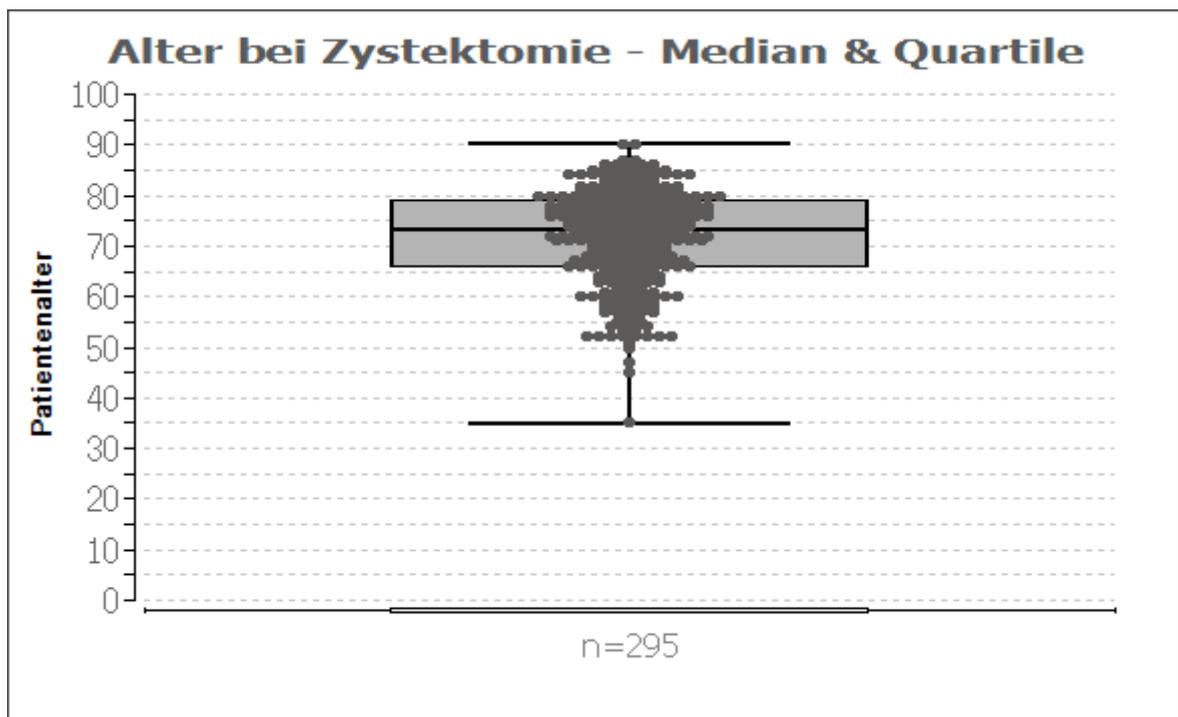


Abbildung 2: Alter bei OP mit Darstellung Median und Quartile

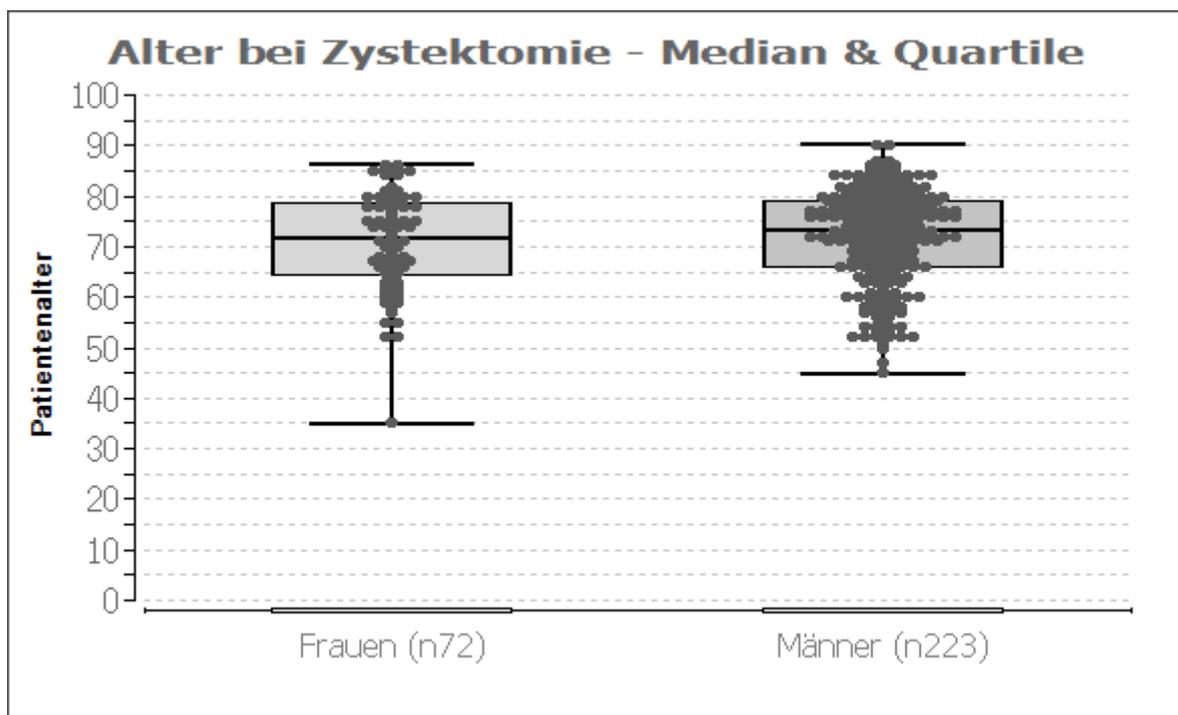


Abbildung 3: Alter bei OP Darstellung Median und Quartile in Abhängigkeit vom Geschlecht

5.1.2 pT-Stadium (Zystektomiepräparat)

T-Stadium	W [n=72] (24,4%)	M [n=223] (75,6%)	M/W [gesamt n=295]
pT0 pNx	1 (1,4%)	3 (1,3%)	4 (1,4%)
pTa pNx	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
pTis pNx	0 (0%)	2 (0,9%)	2 (0,7%)
pT1 pNx	0 (0%)	1 (0,4%)	1 (0,3%)
pT2 pNx	5 (6,9%)	4 (1,8%)	9 (3,1%)
pT3 pNx	6 (8,3%)	8 (3,6%)	14 (4,7%)
pT4 pNx	1 (1,4%)	5 (2,2%)	6 (2,0%)
pNx cM+	0 (0%)	1 (0,4%)	1 (0,3%)
Summe pNx	13 (18,1%)	24 (10,8%)	37 (12,5%)
pN0			
pT0 pN0	2 (2,8%)	3 (1,3%)	5 (1,7%)
pTa pN0	0 (0%)	2 (0,9%)	2 (0,7%)
pTis pN0	2 (2,8%)	12 (5,4%)	14 (4,7%)
pT1 pN0	6 (8,3%)	27 (12,1%)	33 (11,2%)
pT2 pN0	19 (26,4%)	49 (22,0%)	68 (23,1%)
pT3 pN0	12 (16,7%)	40 (17,9%)	52 (17,6%)
pT4 pN0	2 (2,8%)	11 (4,9%)	13 (4,4%)
pN0 cM+	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Summe pN0	43 (59,7%)	144 (64,6%)	187 (63,4%)
pN+			
pT0 pN+	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
pTa pN+	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
pTis pN+	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
pT1 pN+	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
pT2 pN+	1 (1,4%)	9 (4,0%)	10 (3,4%)
pT3 pN+	8 (11,1%)	27 (12,1%)	35 (11,9%)
pT4 pN+	4 (5,6%)	17 (7,6%)	21 (7,1%)
pN+ cM+	3 (4,2%)	2 (0,9%)	5 (1,7%)
Summe pN+	16 (22,2%)	55 (24,7%)	71 (24,1%)
Summe gesamt			
Summe gesamt	72 (24,4%)	223 (75,6%)	295 (100%)

Tabelle 9: pT-Stadium

Von 295 Patienten hatten 138 (46,8%) ein lokal begrenztes Harnblasenkarzinom (pT0-pT2) und waren nodal-negativ oder ohne auswertbaren Lymphknotenbefund.

Ein Blasenwand-überschreitendes Wachstum wurde bei 147 (49,8%) der 295 Patienten nachgewiesen (\geq pT3). 71 Patienten (24,1%) wiesen regional tumor-positive Lymphknoten auf (N+). Bei insgesamt 6 Patienten (2,0%) konnten Metastasen nachgewiesen werden. Davon wiesen 5 Patienten (1,6%) ebenfalls einen positiven Lymphknotenstatus auf.

65 Patienten (22,0%) hatten ein wandüberschreitendes Harnblasenkarzinom ohne nodal-positiven Befund, 37 Patienten (12,5%) hatten eine nicht auswertbaren Lymphknotenbefund und bei 56 Patienten (19,0%) wurden ein wandüberschreitender Tumor und Lymphknotenmetastasen nachgewiesen.

Die Anzahl tumor-positiver Lymphknoten stieg mit höherem T-Stadium. Im Stadium pT2 konnte bei 10 Patienten (3,4%), im Stadium pT3 bei 35 Patienten (11,9%) und im Stadium T4 bei 21 (7,1%) Patienten ein regional positiver Lymphknotenbefund ohne weitere Fernmetastasierung nachgewiesen werden. In den Stadien pTa, pTis und pT1 konnte bei keinem Patienten ein tumor-positiver Lymphknoten nachgewiesen werden.

Bei insgesamt 9 Patienten (3,1%) konnte kein Tumor im Zystektomiepräparat nachgewiesen werden (pT0 Stadium). Dabei konnte bei 5/16 Patienten mit neoadjuvanter Kombinationschemotherapie ein downstaging auf pT0 erreicht werden und 4 weitere Fälle hatten eine vollständige Resektion im Rahmen der TURB gezeigt.

5.1.3 Lymphknoten-Status

LK-Status	W [n=72] (24,4%)	M [n=223] (75,6%)	M/W [gesamt n=295]
pNx (inkl. n=1 M+)	13 (18,1%)	24 (10,8%)	37 (12,5%)
pN0	43 (59,7%)	144 (64,6%)	187 (63,4%)
pN1 (inkl. n=2 M+)	5 (6,9%)	18 (8,1%)	23 (7,8%)
pN2 (inkl. n=3 M+)	11 (15,3%)	37 (16,6%)	48 (16,3%)
Mittelwert / Median entnommene LK (Range)	10,2 / 10 (0-29)	11,6 / 11 (0-51)	11,2 / 11 (0-51)
Mittelwert / Median befallene LK (Range)	1,07 / 0 (0-22)	0,7 / 0 (0-9)	0,79 / 0 (0-22)

Tabelle 10: Lymphknoten-Status

Ein tumor-negativer Lymphknotenstatus konnte bei 187 Patienten (63,4%) nachgewiesen werden. Bei 37 Patienten (12,5%) wurden keine Lymphknoten operativ entnommen bzw. histo-pathologisch untersucht. 23 Patienten (7,8%) wiesen eine solitäre Lymphknotenmetastase auf und bei 48 Patienten (16,3%) konnten multiple

Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Im Median wurden intraoperativ 11 Lymphknoten entnommen bei einem Mittelwert von 11,3 mit einer Range von 0 – 51.

Es bestand entsprechend *Abbildung 5* kein signifikanter Unterschied bzgl. der Anzahl der entnommenen Lymphknoten zwischen den Geschlechtern (Mann-Whitney-U-Test $p > 0,05$).

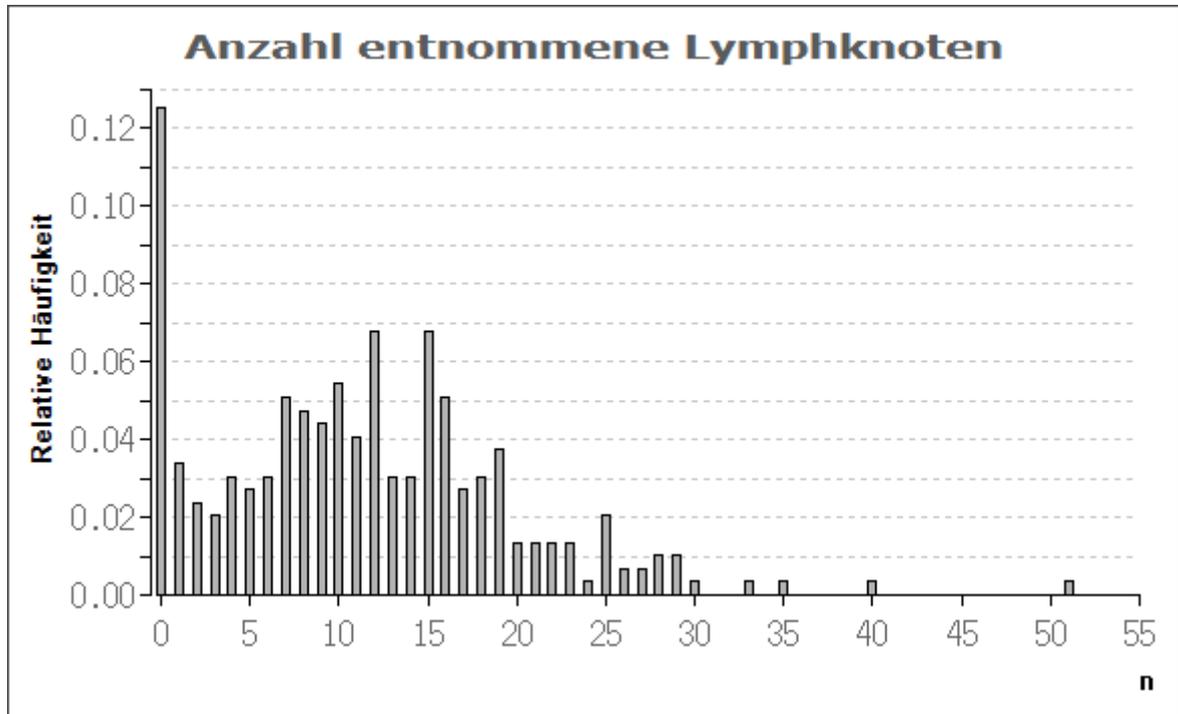


Abbildung 4: Anzahl entnommene Lymphknoten mit Darstellung der relativen Häufigkeit

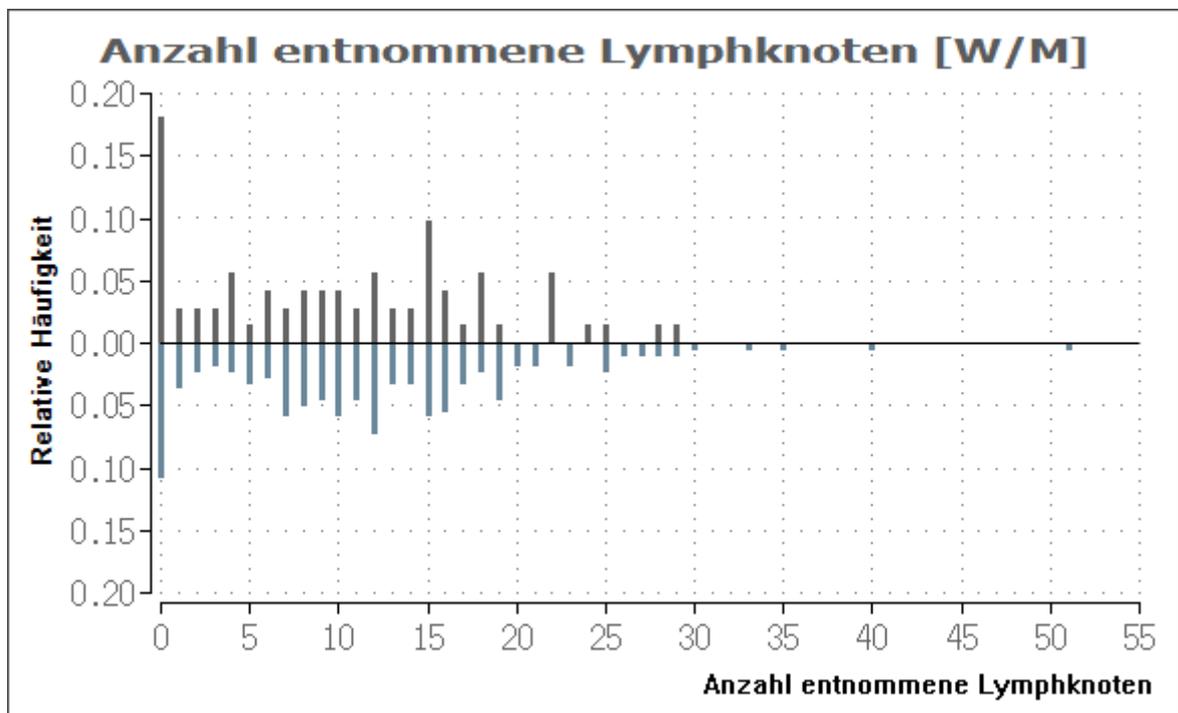


Abbildung 5: Anzahl entnommene Lymphknoten mit Darstellung der relativen Häufigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht (M oben und W unten)

5.1.4 ASA-Risikoklassifikation

ASA-Score	W [n=72] (24,4%)	M [n=223] (75,6%)	M/W [gesamt n=295]
1	1 (1,4%)	5 (2,2%)	6 (2,0%)
2	40 (55,6%)	102 (45,7%)	142 (48,1%)
3	31 (43,1%)	110 (49,3%)	141 (47,8%)
4	0 (0%)	6 (2,7%)	6 (2,0%)
Median	2	3	2
Mittelwert	2,43	2,51	2,50

Tabelle 11: ASA-Risikoklassifikation

Von den 295 untersuchten Patienten wiesen 142 Patienten (48,1%) präoperativ einen ASA-Score von 2 und 141 Patienten (47,8%) einen ASA-Score von 3 auf. Nur jeweils 6 Patienten (2,0%) hatten einen ASA-Score von 4 bzw 1. Im Median lag der ASA-Score bei 2, der Mittelwert betrug 2,5. Der Anteil niedriger ASA-Scores war im weiblichen Patientenkollektiv höher als im männlichen: ASA 2 55,6% resp. 45,7% und ASA 3 43,1% resp. 49,3% (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test nicht signifikant $p=0,1693$).

Der unterschiedliche Allgemeinzustand der Patienten, repräsentiert als ASA-Score, fand sich entsprechend wieder in der Wahl der Harnableitung (vgl. Abb. 6). Es ergaben sich dabei signifikante Unterschiede entsprechend Kruskal-Wallis-Test (sowohl Multiplen Dunn, Nemenyi bzw. Conover Vergleichen $p<0,005$) [46].

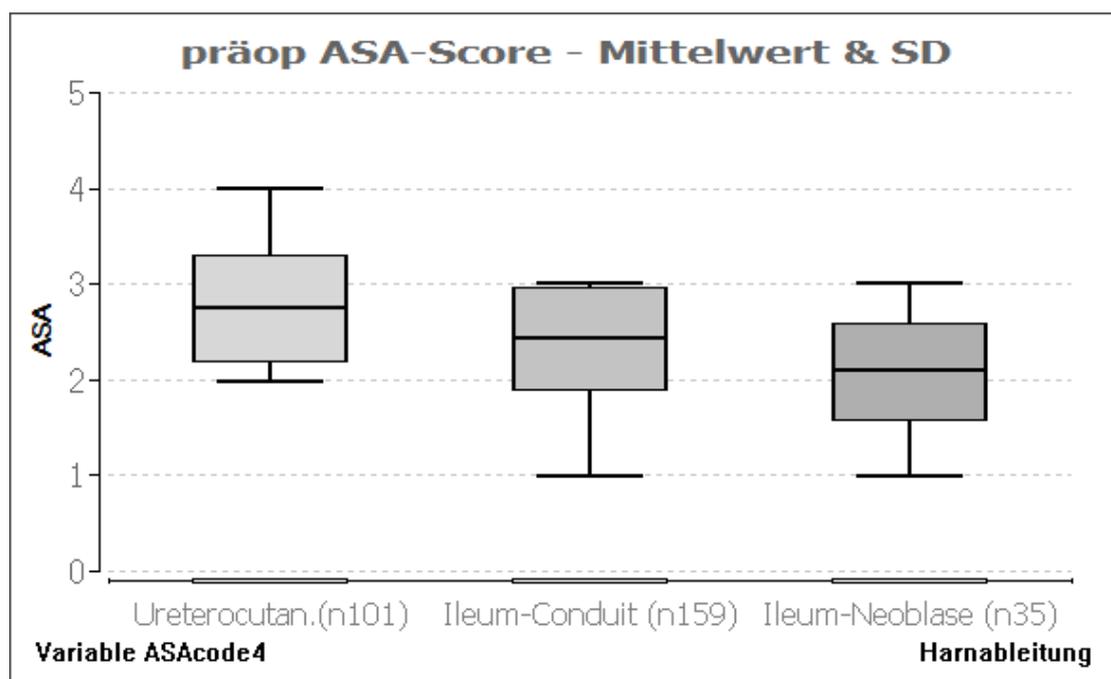


Abbildung 6: Präoperativer ASA-Score mit Darstellung Mittelwert, Standardabweichung (Box) und Range

5.1.5 Body-Mass-Index

BMI	W [n=72] (24,4%)	M [n=223] (75,6%)	M/W [gesamt n=295]
14,7-19,9	12 (16,7%)	10 (4,5%)	22 (7,5%)
20-24,9	21 (29,2%)	72 (32,3%)	93 (31,5%)
25-29,9	22 (30,6%)	99 (44,4%)	121 (41,0%)
30,0-34,9	12 (16,7%)	36 (16,1%)	48 (16,3%)
35,0-39,9	4 (5,6%)	4 (1,8%)	8 (2,7%)
≥ 40,0	1 (1,4%)	2 (0,9%)	3 (1,0%)
Median			
	25,5	26,4	26,1
Mittelwert			
	25,9	26,7	26,5
Range			
	14,7 - 42,5	17,6 -40,4	14,7 - 42,5

Tabelle 12: Body-Mass-Index

Der Großteil des Patientenkollektivs mit 180 Patienten (61,0%) wies zum Operationszeitpunkt einen BMI oberhalb des Normalbereiches (18,9-24,9 kg/m²) auf. Männer lagen häufiger über dem BMI-Normalbereich mit 141/223 (63,2%) als Frauen 39/72 Patientinnen (54,2%).

Im Median lag der BMI 26,1 bei einem Mittelwert von 26,5 für das Gesamtkollektiv. Der BMI des männlichen Patientenkollektivs war mit einem Median von 26,4 und einem Mittelwert von 26,7 höher als der des weiblichen mit einem Median von 25,5 und einem Mittelwert von 25,9.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (Mann-Whitney-U-Test $p > 0,05$).

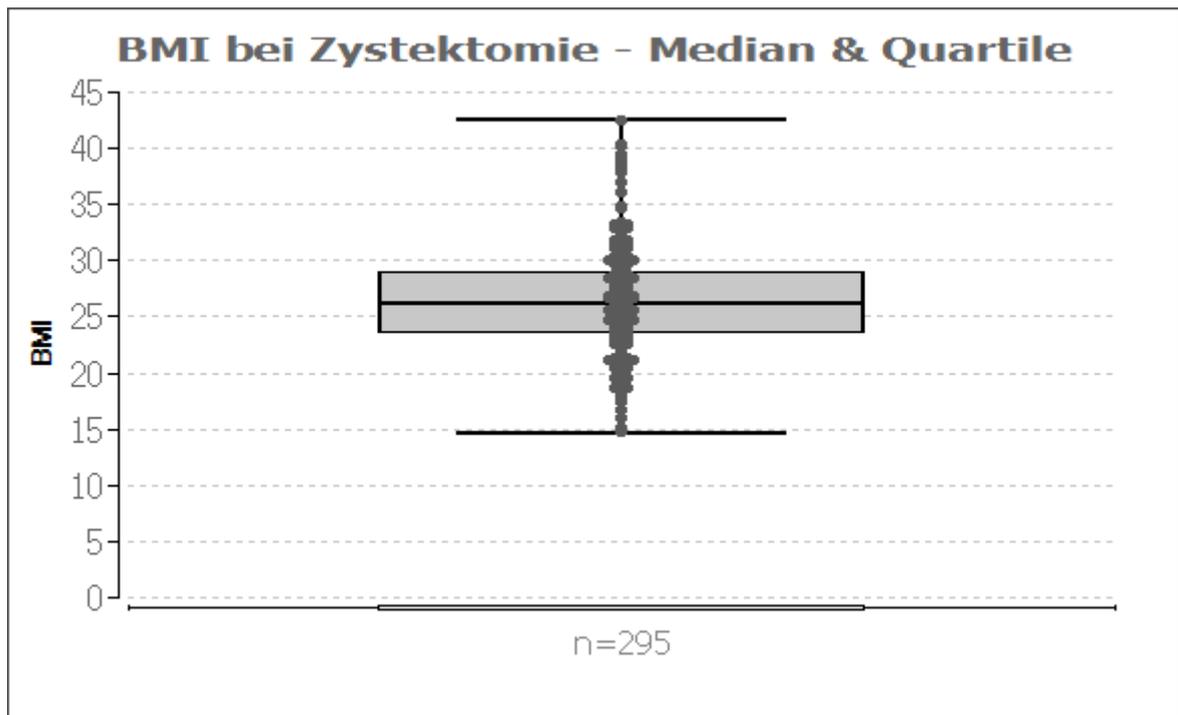


Abbildung 7: BMI mit Darstellung Median und Quartile

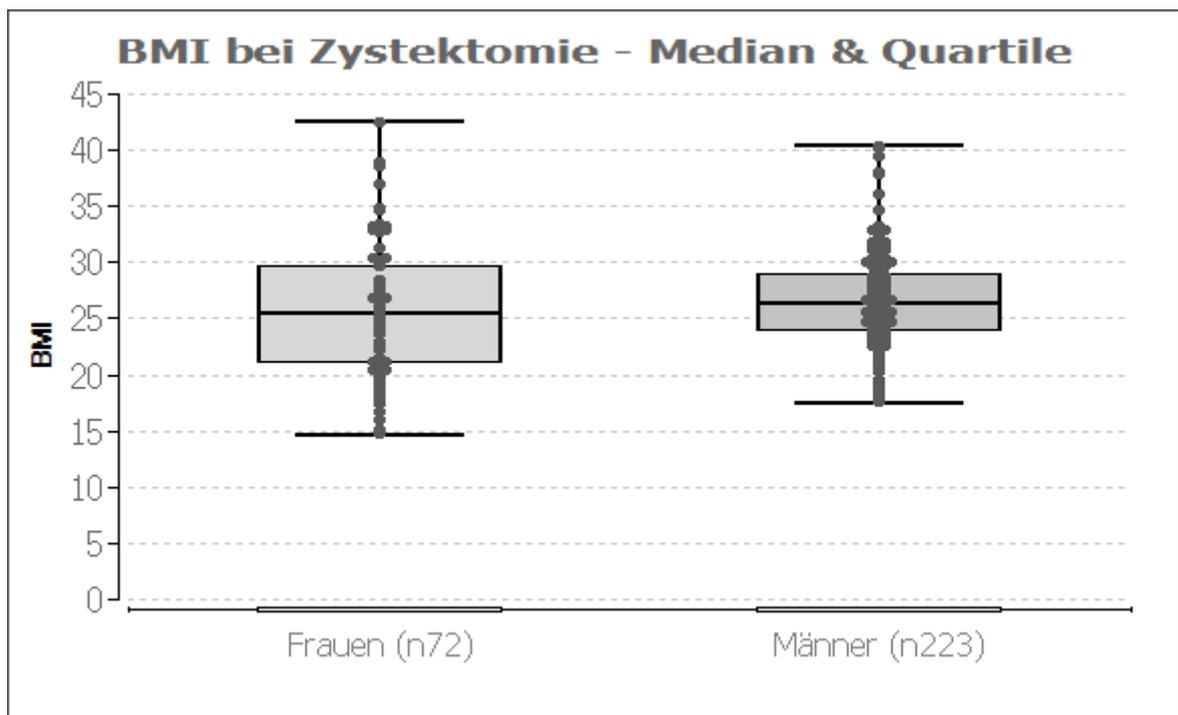


Abbildung 8: BMI M/W mit Darstellung Median und Quartile nach Geschlecht

5.1.6 Harnableitung

Harnableitung	W [n=72] (24,4%)	M [n=223] (75,6%)	M/W [gesamt n=295]
Ureterocutaneostomie	26 (36,1%)	75 (33,6%)	101 (34,2%)
Ileum-Conduit	46 (63,9%)	113 (50,7%)	159 (53,9%)
Ileum-Neoblase	0 (0%)	35 (15,7%)	35 (11,9%)

Tabelle 13: Harnableitung

Eine Harnableitung mittels Ileum-Conduit wurde bei der Mehrheit der Patienten eingesetzt (159/295 entsprechend 53,9%). Weibliche Patientinnen erhielten mit 63,9% häufiger ein Ileum-Conduit als männliche Patienten (50,7%). 101 Patienten (34,2%) erhielten eine beidseitige Ureterocutaneostomie bzw. Uretero-Ureterocutaneostomie.

35 Patienten (15,7% des männlichen und 11,9% des Gesamtkollektivs) erhielten eine orthope kontinente Ersatzblase als Ileum-Neoblase. Es gab keine weiblichen Patientinnen, die eine kontinente Ersatzblase erhielten.

5.1.7 Schnitt-Naht-Zeit

Schnitt-Naht-Zeit	Median (min)	Range (min)	Mittelwert + SD (min)
Ureterocutaneostomie (n=101)	170	80 - 385	174 ± 60
Ileum-Conduit (n=159)	260	145 - 460	261 ± 55
Ileum-Neoblase (n=35)	325	135 - 450	321 ± 72

Tabelle 14: Schnitt-Naht-Zeit

Die Harnableitung mit der kürzesten Operationsdauer bei einem Median von 170 Minuten und einem Mittelwert von 174 ± 60 Minuten ist die Ureterocutaneostomie. Die Zystektomie mit Formung eines Ileum-Conduit betrug 260 Minuten im Median. Die Zystoprostatektomien und Anlage einer Ileum-Neoblase als kontinente Harnableitung wiesen eine Schnitt-Naht-Zeit von 325 Minuten im Median auf.

Schnitt-Naht-Zeit		Median (min)	Range (min)
W	Ureterocutaneostomie (n=26)	183	115 - 385
	Ileum-Conduit (n=46)	270	170 - 460
M	Ureterocutaneostomie (n=75)	155	80 - 325
	Ileum-Conduit (n=113)	255	145 - 435
	Ileum-Neoblase (n=35)	325	135 - 450

Tabelle 15: Schnitt-Naht-Zeit nach Geschlecht

Frauen zeigten sowohl bei Ureterocutaneostomie (183 vs. 155 min) als auch bei Ileum-Conduit (270 vs. 255 min) eine längere Schnitt-Naht-Zeit. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich bei Ileum-Conduit-Anlage ($p=0,012$), jedoch nicht bei Ureterocutaneostomie ($p=0,152$) (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test).

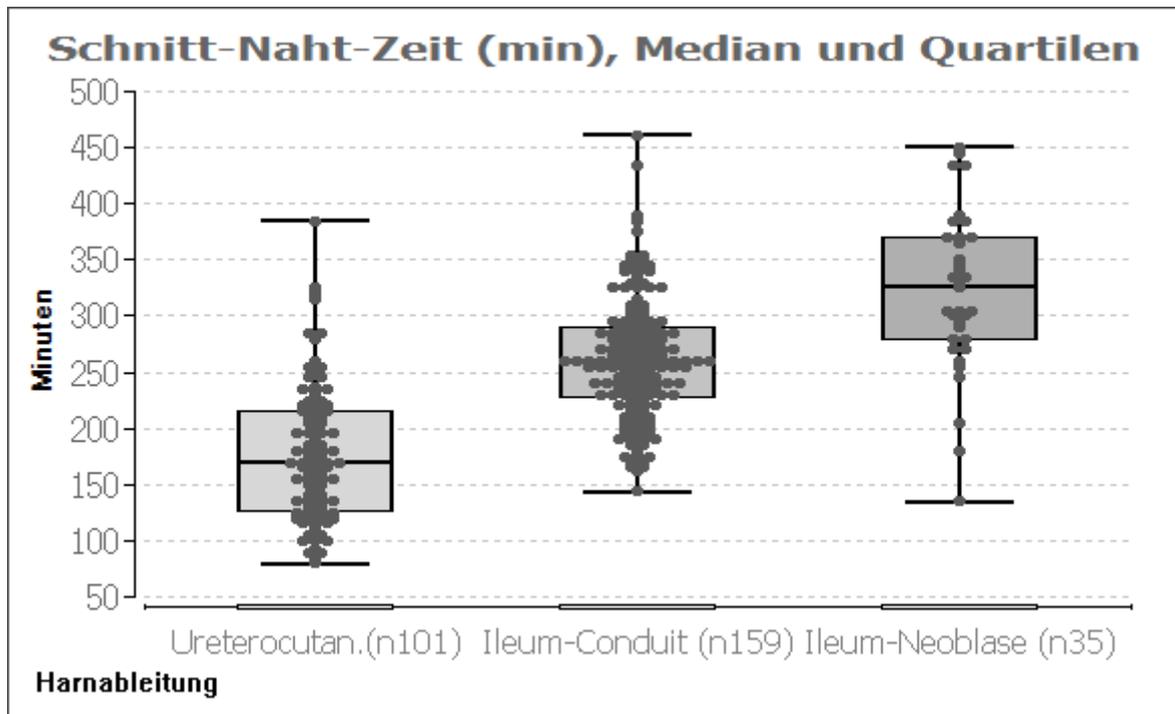


Abbildung 9: Schnitt-Naht-Zeit mit Darstellung Median und Quartile

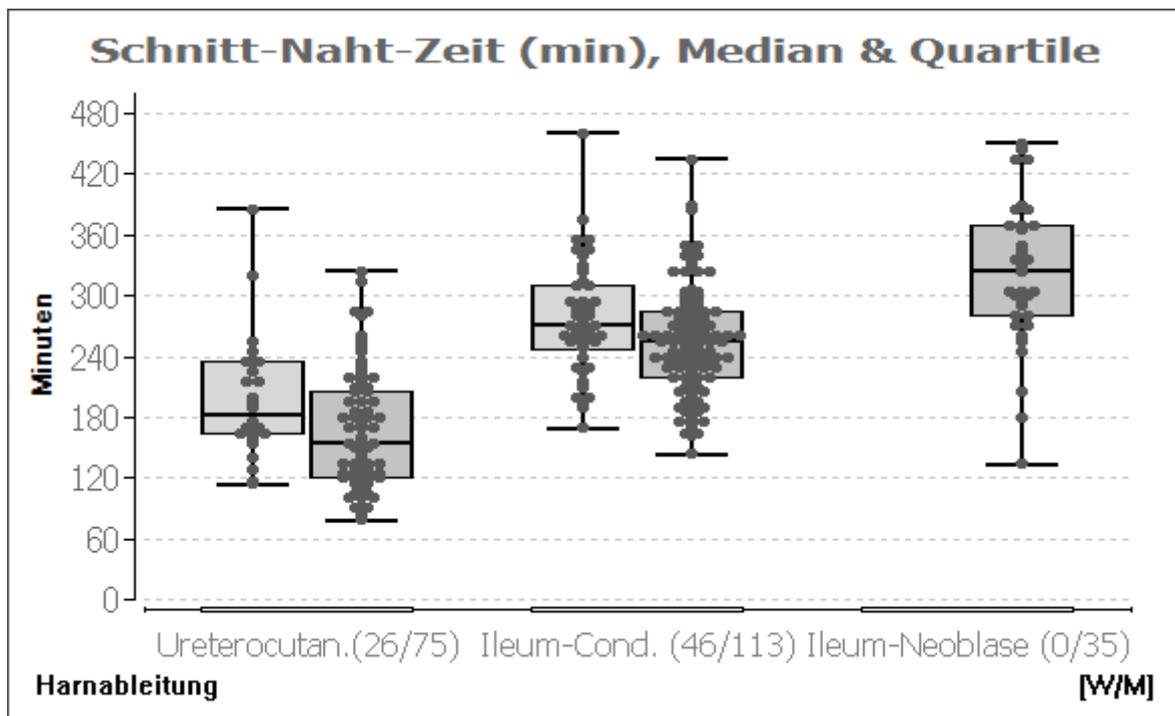


Abbildung 10: Schnitt-Naht-Zeit Median und Quartile nach Geschlecht

5.1.8 Komplikationen innerhalb 90 Tage

Postoperative Komplikation innerhalb von 90 Tagen traten bei insgesamt 75 Patienten (25,4% vom Gesamtkollektiv) auf. Besonders häufig traten Wunddehiszenzen (29 Patienten) gefolgt von hier nicht weiter klassifiziertem Fieber oder Sepsis (11 Patienten) und anastomotischer Urinleckage (10 Patienten). Diese Auswertung ist in Ihrer Vollständigkeit und Aussagekraft möglicherweise eingeschränkt, da im wesentlichen Arztbriefe (Verlegungsberichte von Intensivstationen und ärztliche Entlassungsbriefe) ausgewertet wurden, nicht aber pflegerische und ärztliche Verlaufsdokumentationen während des jeweiligen stationären Aufenthalts.

Komplikation (Mehrfachnennung pro Patient möglich)	W (n=15)	M (n=60)	Gesamt (n=75)
Postoperative Blutung	1 (6,7%)	3 (5,0%)	4 (5,3%)
Kardiopulmonal	1 (6,7%)	3 (5,0%)	4 (5,3%)
Gastrointestinal	2 (13,3%)	3 (5,0%)	5 (6,7%)
- Ileus	2 (13,3%)	2 (3,3%)	4 (5,3%)
- Anastomoseninsuffizienz		1 (1,7%)	1 (1,3%)
Urogenital	3 (20,0%)	13 (21,7%)	16 (21,3%)
- Niereninsuffizienz	2 (13,3%)	2 (3,3%)	4 (5,3%)
- Hydronephrose mit Drainagebedarf	1 (6,7%)	1 (1,7%)	2 (2,7%)
- Anastomotische Urinleckage		10 (16,7%)	10 (13,3)
Infektiös		2 (3,3%)	2 (2,7%)
- Abszess		2 (3,3%)	2 (2,7%)
- Nichtklassifiziertes Fieber/Sepsis	3 (20,0%)	8 (13,3%)	11 (14,7)
Lymphogen (Lymphozele mit Drainagebedarf)	1 (6,7%)	3 (5,0%)	4 (5,3%)
Thromboembolisch	1 (6,7%)	2 (3,3%)	3 (4,0%)
Wunddehiszenz	4 (26,7%)	25 (41,7%)	29 (38,7%)
- Extrafaszial	3 (20,0%)	6 (10,0%)	9 (12,0%)
- Faszial	1 (6,7%)	19 (31,7%)	20 (26,7%)

Tabelle 16: Komplikationen innerhalb 90 Tage postoperativ

Grad I	13 (17,3%)
Grad II	17 (22,7%)
Grad III	31 (41,3%)
IIIa	10 (13,3%)
IIIb	21 (28,0%)
Grad IV	8 (10,7%)
IVa	6 (8,0%)
IVb	2 (2,7%)
Grad V	6 Todesfälle (8,0%)

Tabelle 17: 30-Tage-Komplikationsrate nach Clavien-Dindo Klassifikation

5.2 Überlebenszeitanalyse Gesamtüberleben (overall survival)

Im folgenden Abschnitt werden die Daten zu Gesamtüberleben (OS: overall survival) vorgestellt. Die Analyse des Gesamtüberlebens betrachtet das Überleben der Patienten unabhängig davon, welche Ursachen zum Tode geführt haben. In der vorliegenden Arbeit lag die mediane Zeit bis zum Tod bei 87,5 Monaten. Die ÜLZ-Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren lag bei 57,0%, nach 10 Jahren bei 44,2%.

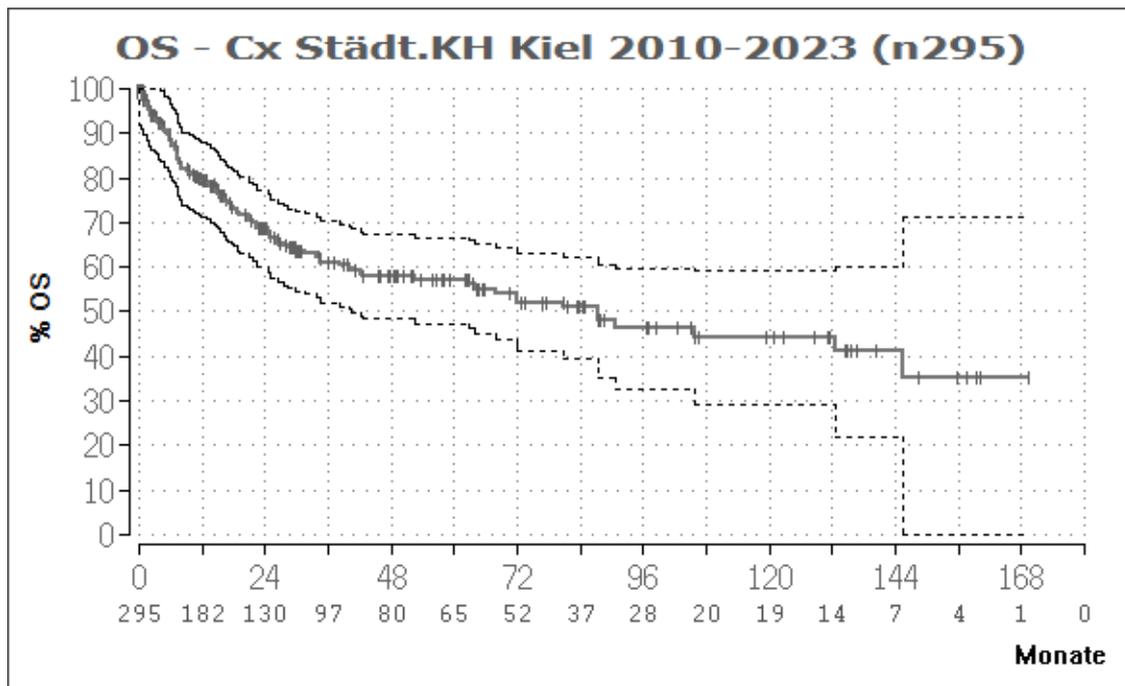


Abbildung 11: OS – Kaplan-Meier Schätzer mit 95%-Konfidenzintervall

	OS (n=295)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	87,5	
	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	57,0% (47,4-66,7)	± 3,5%
Nach 10 Jahren	44,2 % (29,3-59,2)	± 4,7%

Tabelle 18: OS – Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs

Die gesamten Ergebnisse sind in der folgenden Übersichtstabelle dargestellt.

5.2.1 Übersicht Ergebnisse ÜLZ-Analyse – OS (Gesamtüberleben)

Gesamtüberleben (overall survival)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	5-Jahres ÜLZ 10-Jahres ÜLZ	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Geschlecht W(n72) vs. M(n223)	52,4 vs. 87,5	46,3 vs. 40,5 60,0 vs. 45,4	1,18 (0,76-1,83)	0,450
Alter bei Zystektomie ≤76 (n189) vs. ≥77 (n106)	132,7 vs. 34,7	63,8 vs. 52,8 42,9 vs. 24,3	2,04 (1,40-2,97)	<0,001
* BMI Cut-off 24,525 kg/m ² (<n99 vs. >n196)	34,7 vs. 105,6	45,4 vs. 35,8 63,0 vs. 48,3	1,61 (1,10-2,36)	0,015
ASA1&2 (n148) vs. ASA 3&4 (n147)	132,7 vs. 34,7	66,4 vs. 47,1 52,8 vs. 34,7	1,94 (1,33-2,84)	<0,001
* Hb [g/dl] präop. Cut-off 12,25 g/dl (<n95 vs. >n200)	17,1 vs. 132,7	31,9 vs. 67,6 21,3 vs. 53,3	3,10 (2,15-4,46)	<0,001
* Kreatinin [mg/dl] präop. Cut-off 1,885 mg/dl (<n267 vs. >n28)	90,6 vs. 15,4	60,4 vs. 26,3 47,1 vs. 19,7	2,82 (1,74-4,58)	<0,001
M-Stadium M0(n289) vs. M+(n6)	87,6 vs. 7,2	56,9 vs. 40,0 44,8 vs. 0,0	2,82 (1,08-7,33)	0,034
pT-Stadium (pN0M0)	Siehe Unterauswertung			
pN0 (n187) vs. pN+ (n66)	NR vs. 31,7	64,5 vs. 39,9 53,5 vs. 26,9	2,01 (1,31-3,07)	0,001
pN1 (n21) vs. pN2 (n45)	87,5 vs. 24,6	59,8 vs. 31,3 30,0 vs. 26,1	1,42 (0,66-3,05)	0,364
* Anzahl entnommene LK ≤15 (n214) vs. ≥16 (n81)	42,2 vs. 145,4	49,2 vs. 74,7 35,4 vs. 60,7	2,30 (1,44-3,66)	<0,001
* Lymphknotendichte Cut-off 7,5% (<n197 vs. >n61)	105,6 vs. 24,6	65,4 vs. 35,5 50,0 vs. 28,4	2,30 (1,52-3,47)	<0,001
UICC-Klassifikation	Siehe Unterauswertung			
Blut-Transfusionen SK Kiel Ja=n151 vs. Nein=n144	38,1 vs. 90,6	45,7 vs. 70,3 34,3 vs. 55,6	2,22 (1,48-3,31)	<0,001
** Blut-Transfusionen postop. 30Tage Ja=n114 vs. Nein=n181	34,7 vs. 90,6	45,9 vs. 63,9 35,6 vs. 49,9	1,71 (1,17-2,49)	0,006
Perioperative Chemo (n=51) vs. keine aber indiziert (n=82)	87,5 vs. 87,6	51,0 vs. 60,1 43,8 vs. 45,0	1,01 (0,57-1,77)	0,979
Neoadjuvante Chemo (n=16) vs. keine aber indiziert (n=91)	10,5 vs. 87,5	67,9 vs. 58,5 67,9 vs. 46,9	1,07 (0,38-3,02)	0,895
Adjuvante Chemo (n=36) vs. keine aber indiziert (n=77)	42,5 vs. 26,4	47,6 vs. 39,2 39,7 vs. 24,9	1,67 (0,93-2,99)	0,085

Tabelle 19: OS – Übersicht Überlebenszeitanalyse

* Entsprechend ROC-Analyse

** Transfusionen +/- 30d und +/- 90d um Zystektomiedatum ebenfalls signifikant

	≤76 Jahre (n=175)		≥77 Jahre (n=120)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	132,7		34,7	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=<0,001; HR 2,04 (95% KI 1,40-2,97)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung
Nach 5 Jahren	63,8% (51,4-75,1)	± 4,2%	42,9% (23,6-62,3)	± 6,5%
Nach 10 Jahren	52,8 % (36,8-68,8)	± 5,5%	24,3% (0,0-66,1)	± 8,2%

Tabelle 21: OS – Patientenalter zum OP-Zeitpunkt cut-off 76,5 Jahre

5.2.4 OS – ROC-Analyse BMI

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) zeigte sich der BMI bei einem cut-off von 24,525 signifikant unterschiedlich in zwei Gruppen dichotomisierbar. Ein BMI >24,525 (n=196) ist mit einer signifikant besseren Gesamt-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit assoziiert. Patienten mit einem BMI von <24,525 (n=99) zeigten ein um knapp 71 Monate schlechteres medianes Gesamtüberleben.

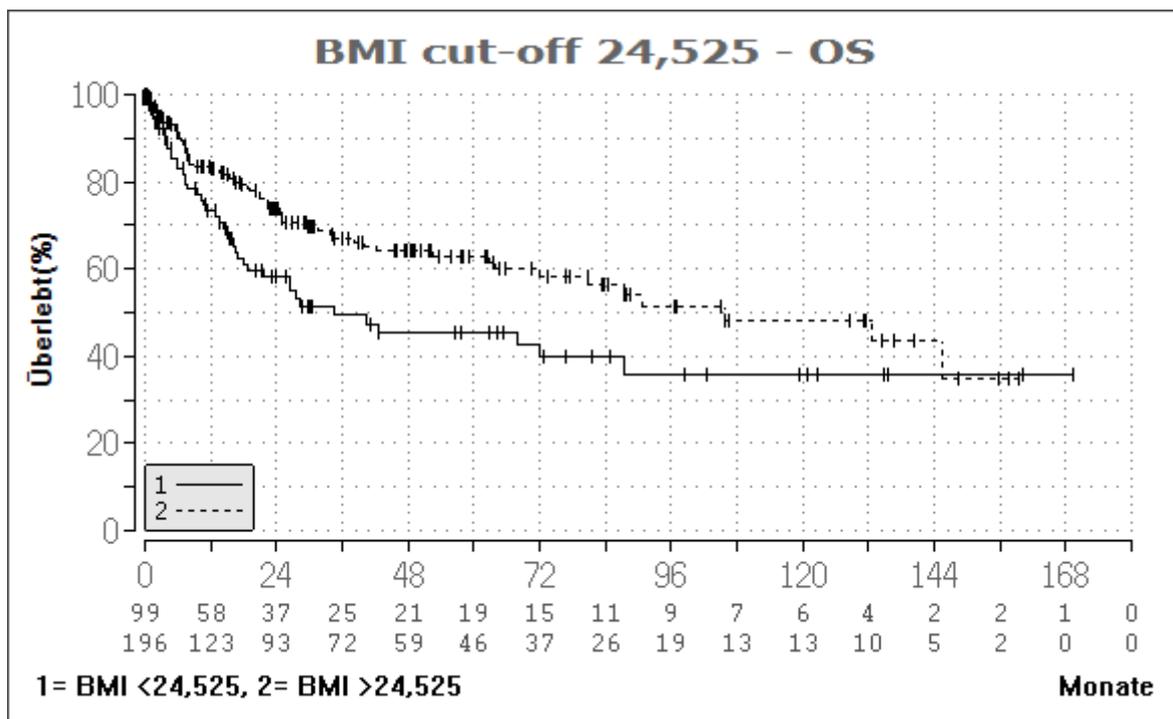


Abbildung 15: OS – BMI cut-off 24,525

	BMI <24,525 (n=99)		BMI >24,525 (n=196)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	34,7		105,6	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=0,015; HR 1,61 (95% KI 1,10-2,36)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung
Nach 5 Jahren	45,4% (28,0-62,8)	± 6,1%	63,0% (51,4-74,6)	± 4,3%
Nach 10 Jahren	35,8% (12,4-59,1)	± 7,0%	48,3% (28,7-67,8)	± 6,1%

Tabelle 22: OS – BMI cut-off 24,525

5.2.5 OS – ASA

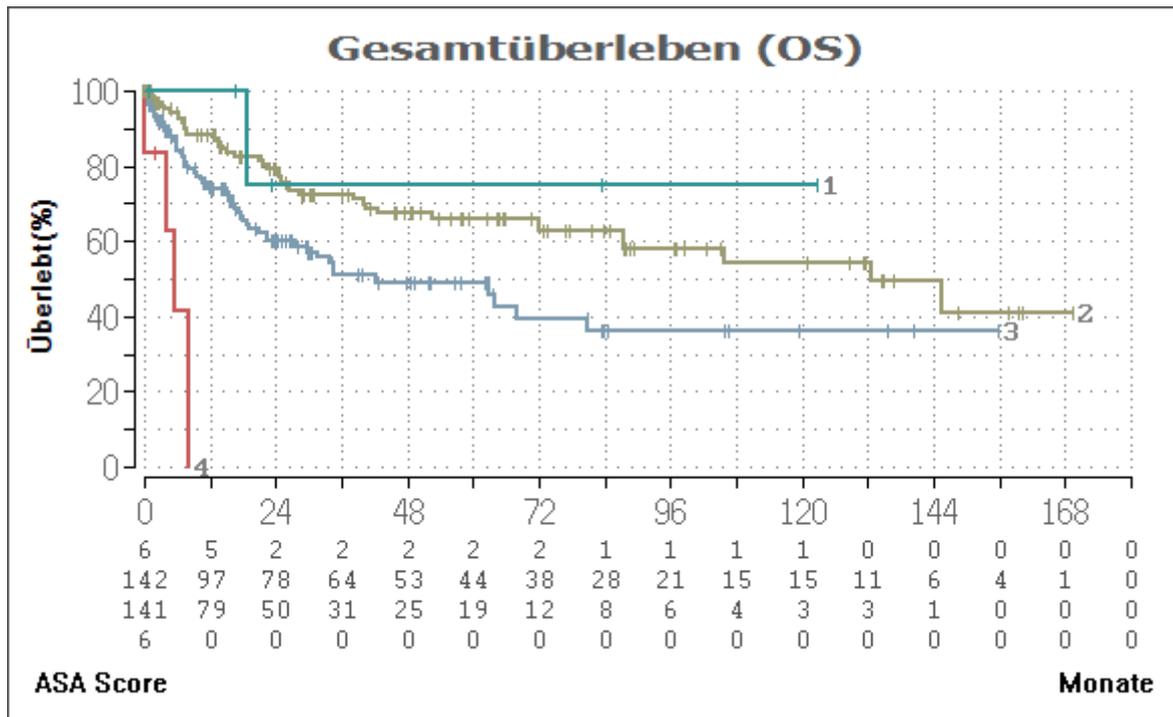


Abbildung 16: OS – ASA

Aufgrund zu geringer Fallzahlen in den Fallgruppen ASA 1 und ASA 4 wurden die Gruppen ASA 1&2 sowie ASA 3&4 für die vergleichende Statistik zusammengefasst.

Bei Patienten mit einer ASA-Score von 1 oder 2 lag die mediane Gesamt-ÜLZ bei 132,7 Monaten. Bei Patienten mit einem Score von 3 oder 4 war die mediane ÜLZ mit 34,7 Monaten signifikant niedriger ($p \leq 0,001$). Die Hazard Ratio der beiden Gruppen im Vergleich lag bei 1,94 (95% KI = 1,33 – 2,84). Das Risiko zu versterben war somit für die ASA-Gruppe 3 und 4 um das 1,94-fache erhöht.

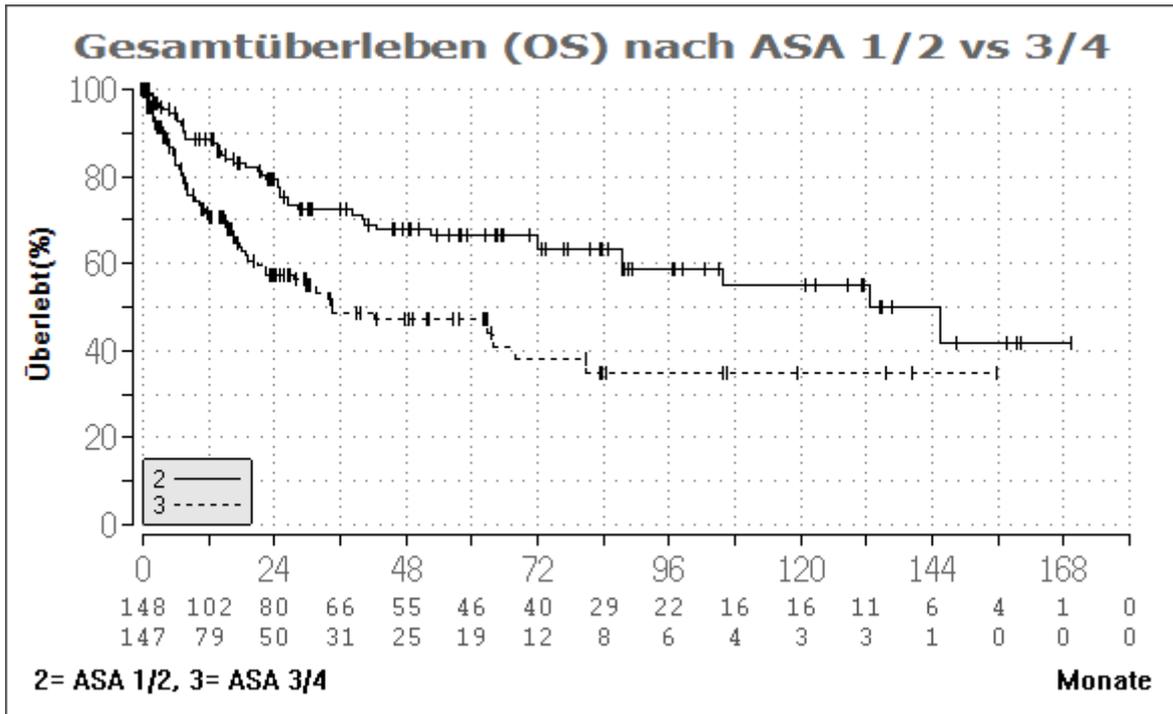


Abbildung 17: OS – ASA 1/2 vs. ASA 3/4

	ASA 1&2 (n=148)		ASA 3&4 (n=147)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	132,7		34,7	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p<0,001; HR 1,94 (95% KI 1,33-2,84)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung
Nach 5 Jahren	66,4% (53,6-79,3)	± 4,7%	47,1% (32,1-62,1)	± 5,3%
Nach 10 Jahren	52,8% (34,1-71,5)	± 6,4%	34,7% (10,1-59,3)	± 6,6%

Tabelle 23: OS – ASA 1/2 vs. ASA 3/4

5.2.6 OS – präoperativer Hämoglobinwert

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) weisen Patienten mit einem präoperativen Hämoglobin-Wert >12,25 g/dl (n=200) eine signifikant längere mediane Gesamt-ÜLZ (132,7 Monate) und entsprechend höhere ÜLZ-Wahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren im Vergleich zu Patienten mit einem präoperativen Hb-Wert <12,25 g/dl (n=95) auf.

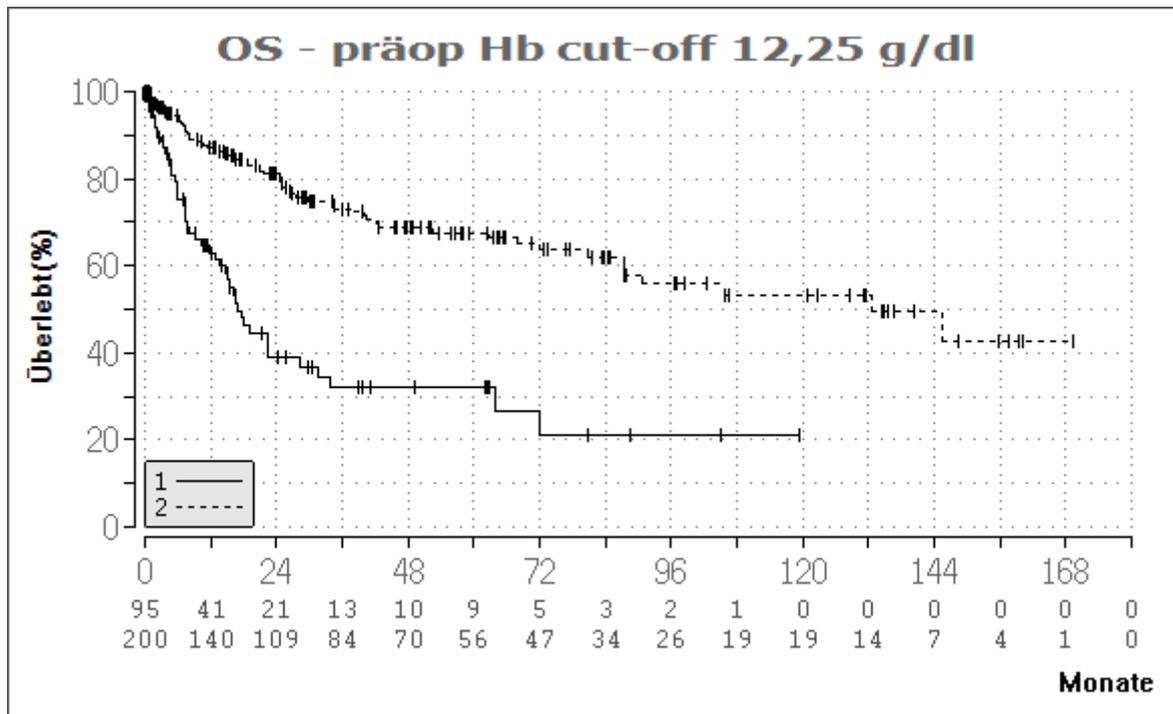


Abbildung 18: OS – präoperativer Hämoglobinwert cut-off 12,25 g/dl

	prä-OP Hb >12,25 g/dl (n=200)		prä-OP Hb <12,25 g/dl (n=95)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	132,7		17,1	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p= <0,001; HR 3,10 (95% KI 2,15-4,46)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	67,6% (56,4-78,7)	± 4,0%	31,9% (11,3-52,5)	± 6,2%
Nach 10 Jahren	53,3 % (36,7-70,0)	± 5,7%	21,3% (0,0-58,5)	± 7,4%

Tabelle 24: OS – präoperativer Hämoglobinwert cut-off 12,25 g/dl

5.2.7 OS – präoperativer Kreatininwert

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) weisen Patienten mit einem präoperativen Kreatininwert $>1,885$ mg/dl ($n=28$) eine signifikant schlechtere Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit einem präoperativen Kreatininwert von $<1,885$ ($n=267$) auf. Die niedrigeren Gesamt-ÜLZ-Wahrscheinlichkeiten nach 5 und 10 Jahren sowie die deutlich kürzere mediane ÜLZ unterstreichen die prognostische Bedeutung des präoperativen Kreatininwertes.

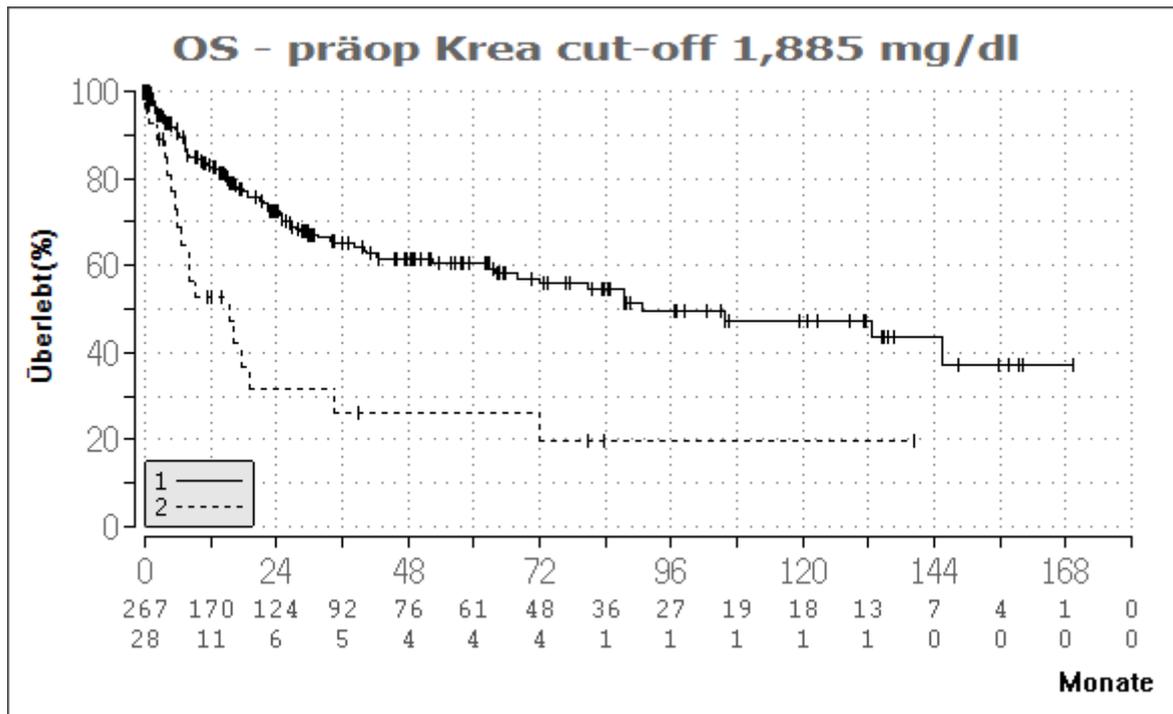


Abbildung 19: OS – präoperativer Kreatininwert cut-off 1,885 mg/dl

	prä-OP Krea $<1,885$ mg/dl ($n=267$)		prä-OP Krea $>1,885$ mg/dl ($n=28$)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	90,6		15,4	
p-Wert Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p= $<0,001$; HR 2,82 (95% KI 1,74-4,58)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung
Nach 5 Jahren	60,4% (50,3-70,4)	$\pm 3,7\%$	26,3% (0,0-57,9)	$\pm 9,7\%$
Nach 10 Jahren	47,1 % (31,4-62,9)	$\pm 5,0\%$	19,7% (0,0-54,9)	$\pm 9,2\%$

Tabelle 25: OS – präoperativer Kreatininwert cut-off 1,885 mg/dl

5.2.8 OS – M-Stadium

Patienten im M0-Stadium (n=289) zeigten eine mediane Gesamt-ÜLZ von 87,6 Monaten, während Patienten im M+-Stadium (n=6) eine Gesamt-ÜLZ von 7,2 Monaten aufwiesen. Der Unterschied war trotz der wenigen metastasierten Patienten statistisch signifikant. Die 6 fernmetastasierten Fälle hatten sich entweder intraoperativ (z.B. peritoneale Metastasen) bzw. im Verlauf bei präoperativ unklarem bildgebenden Befund als solche herausgestellt.

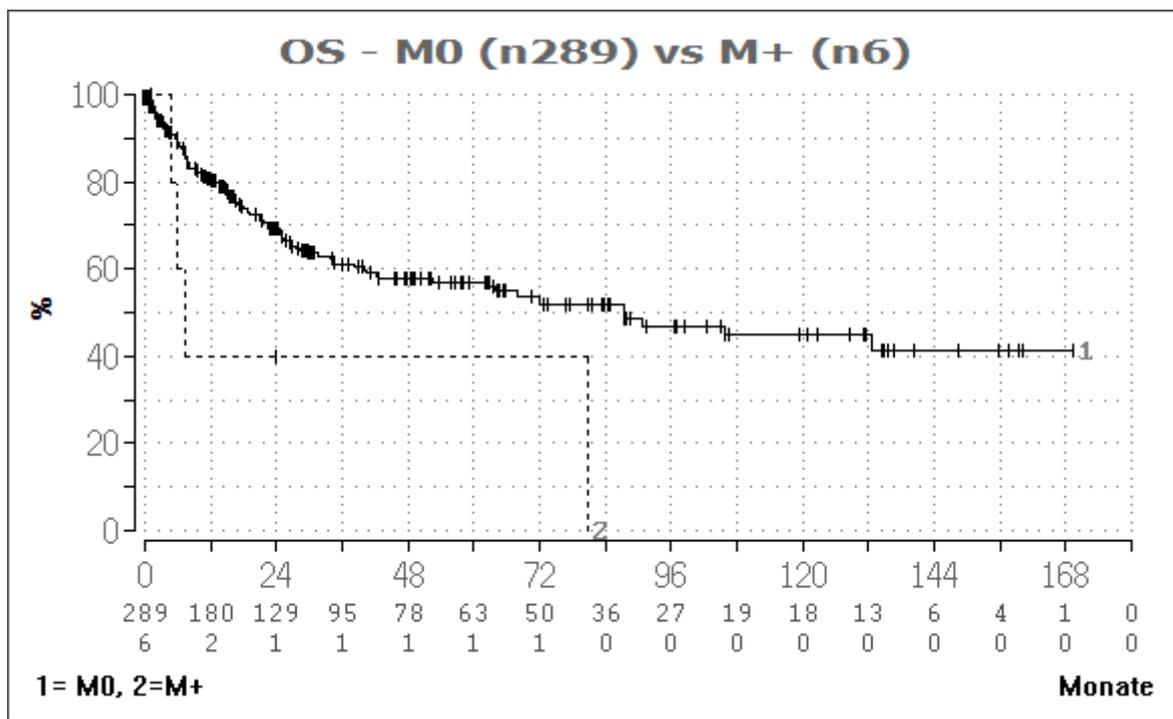


Abbildung 20: OS – M0- vs. M+-Stadium

	M0 (n=289)		M+ (n=6)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	87,6		7,2	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p= 0,034; HR 2,82 (95% KI 1,08-7,33)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	56,9% (47,1-66,6)	± 3,6%	40,0% (0,0-98,1)	± 21,9%
Nach 10 Jahren	44,8 % (29,9-59,9)	± 4,7%		

Tabelle 26: OS – M0- vs. M+-Stadium

5.2.9 OS – pT-Stadium

Die untenstehende Tabelle stellt die Log-Rank-Ergebnisse dar, die den Einfluss des T-Stadiums auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit pN0M0-Stadium (keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen) untersucht. Patienten mit \leq pT1-Stadium haben erwartungsgemäß die beste Prognose. Mit zunehmendem T-Stadium nimmt diese ab. Die ÜLZ-Unterschiede zwischen pT1, pT2, pT3 und pT4 sind statistisch signifikant, während der Unterschied zwischen pT3 und pT4 (kleine Fallzahl) nicht signifikant ist.

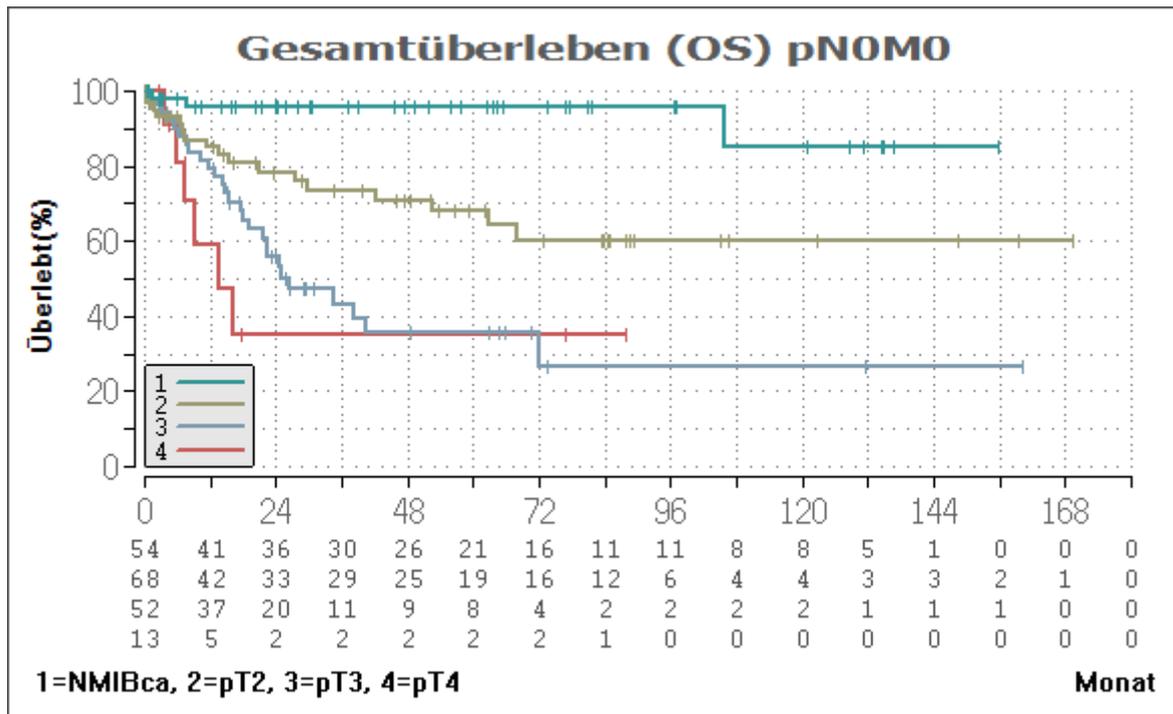


Abbildung 21: OS – pT-Stadium bei pN0M0

	\leq pT1	pT2	pT3	pT4
\leq pT1 (n=54)	x	p = <0,001 HR = 6,17 95% KI = 2,12-17,97	p = <0,001 HR = 12,54 95% KI = 4,97-31,64	p = <0,001 HR = 13,55 95% KI = 4,70 – 39,10
pT2 (n=68)	p = <0,001 HR = 0,16 95% KI = 0,06-0,47	x	p = 0,008 HR = 2,19 95% KI = 1,22-3,91	p = 0,038 HR = 2,56 95% KI = 1,05-6,25
pT3 (n=52)	p = <0,001 HR = 0,08 95% KI = 0,03-0,20	p = 0,008 HR = 0,46 95% KI = 0,26-0,82	x	p = 0,426 HR = 1,43 95% KI = 0,59-3,45
pT4 (n=13)	p = <0,001 HR = 0,07 95% KI = 0,03-0,21	p = 0,038 HR = 0,39 95% KI = 0,16-0,95	p = 0,426 HR = 0,70 95% KI = 0,29-1,69	x

Tabelle 27: OS – Log-Rank-Test für pT-Stadium bei pN0M0

Patienten mit pT1-Tumoren (n=54) haben die höchste 5-Jahres- (95,8%) sowie 10-Jahres-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (85,1%). Mit zunehmendem Tumorstadium sinken sowohl die ÜLZ als auch die ÜLZ-Wahrscheinlichkeiten. Bei Patienten mit pT4-Tumoren beträgt die mediane ÜLZ 13,5 Monate und die ÜLZ-Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren liegt bei 35,4%. Besonders auffällig ist der starke Rückgang der Überlebenschancen zwischen den Tumorstadien pT2 und pT3.

	Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	5-Jahres-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI) Standardabweichung	10-Jahres-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI) Standardabweichung
≤ pT1 (n=54)	nicht erreicht	95,8% (77,2-100) ± 2,9%	85,1% (56,8-100) ± 10,4%
pT2 (n=68)	nicht erreicht	67,9% (48,4-87,3) ± 7,1%	60,3% (38,4-82,3) ± 8,1%
pT3 (n=52)	26,4	35,4% (9,6-61,3) ± 8,3%	26,6% (0,0-67,6) ± 9,9%
pT4 (n=13)	13,5	35,4% (0,0-82,5) ± 16,1%	

Tabelle 28: OS – ÜLZ für pT-Stadium bei pNOM0

5.2.10 OS – pN0M0- vs. pN+M0-Stadium

In der nodal-negativen Gruppe (n=187) wurde die mediane Gesamt-ÜLZ nicht erreicht. Das Ergebnis in der nodal-positiven Gruppe (n=66) lag bei einer medianen ÜLZ von 31,7 Monaten. Das Hazard Ratio lag bei 2,12 (95% KI = 1,40-3,20) bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$. Die Überlebensraten nach Kaplan-Meier Schätzung sind in der folgenden Abbildung und Tabelle dargestellt.

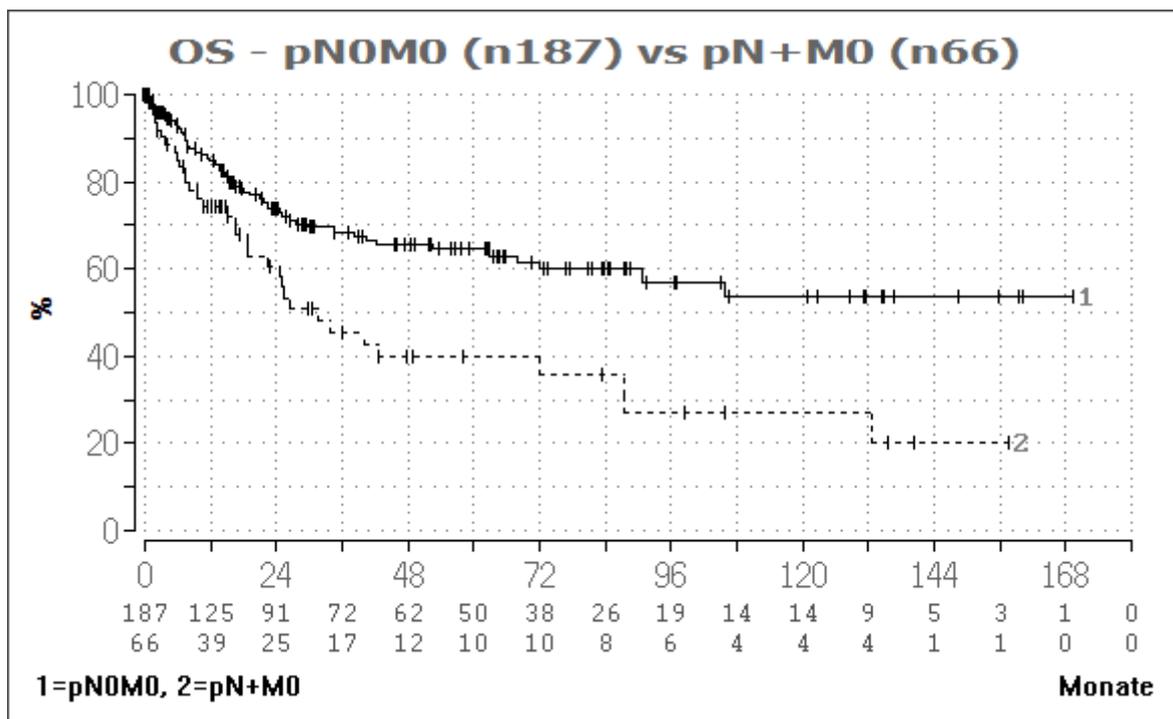


Abbildung 22: OS – pN0-Stadium vs. pN+-Stadium

	pN0 (n=187)		pN+ (n=66)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	nicht erreicht		31,7	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=0,001; HR 2,01 (95% KI 1,31-3,07)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	64,5% (52,9-76,0)	± 4,2%	39,9% (17,5-62,3)	± 7,5%
Nach 10 Jahren	53,5% (35,5-71,4)	± 6,0%	26,9% (0,0-57,8)	± 8,0%

Tabelle 29: OS – pN0-Stadium vs. pN+-Stadium

Die zweite Grafik veranschaulicht, dass Patienten im pNx-Stadium eine ähnlich ungünstige Prognose wie Patienten im pN+-Stadium aufweisen. Ob dies auf eine höhere Morbidität entsprechend ASA-Status oder ein fortgeschrittenes inoperableres Tumorstadium zurückzuführen ist, konnte hier nicht weiter differenziert werden.

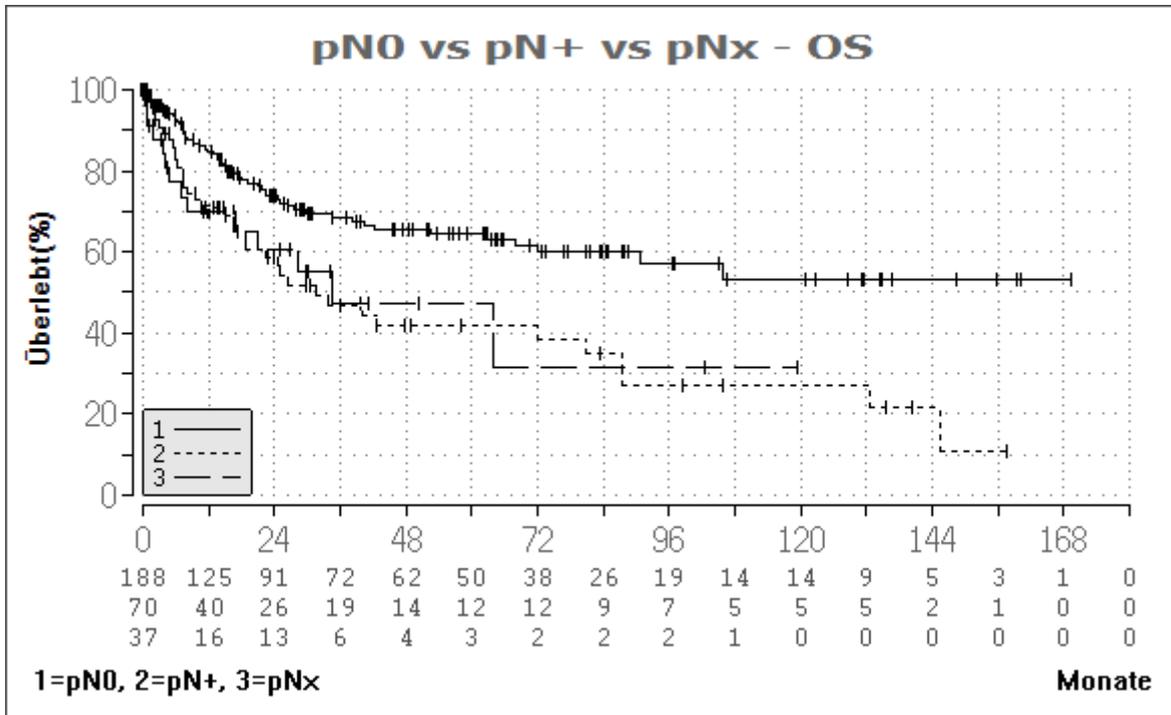


Abbildung 23: OS – pN0-Stadium vs. pN+-Stadium vs. pNx-Stadium

5.2.11 OS – pN1- vs. pN2-Stadium

Ein direkter Vergleich der pN1- und pN2-Stadien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der medianen Gesamt-ÜLZ oder den 5- und 10-Jahres ÜLZ-

Wahrscheinlichkeiten. Die mediane Gesamt-ÜLZ betrug 87,5 Monate bei Patienten mit pN1- (n=21) und 24,6 Monate im pN2-Stadium (n=45).

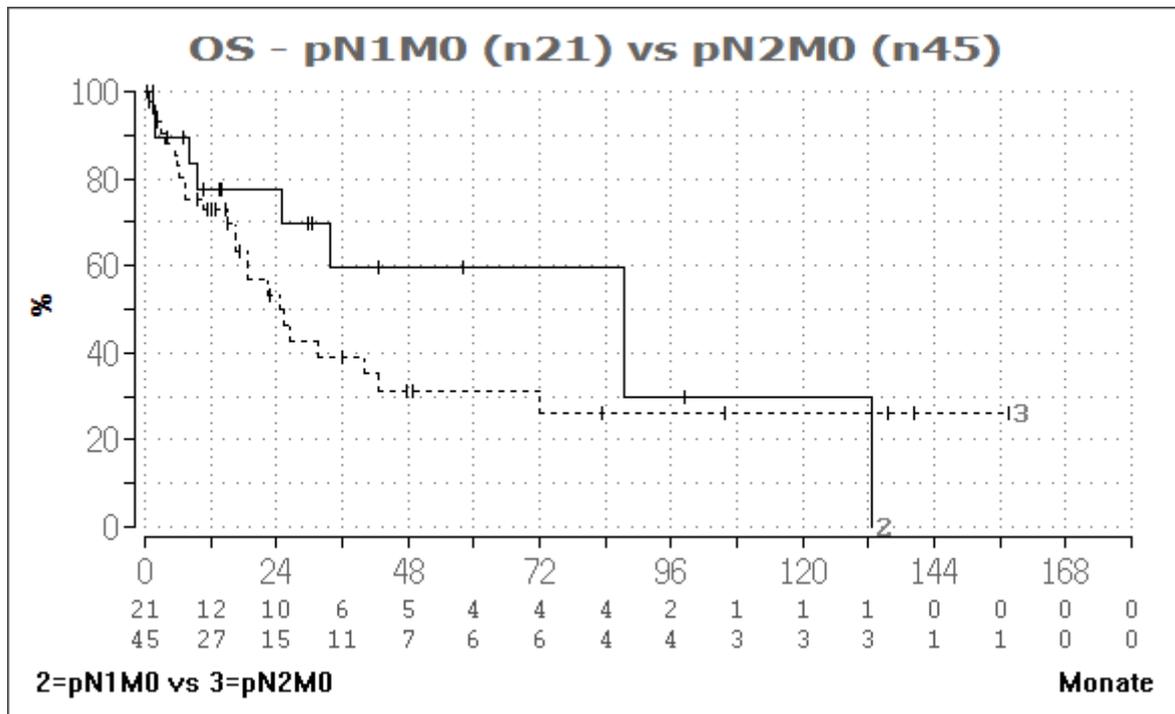


Abbildung 24: OS – pN1- vs. pN2-Stadium

	pN1 (n=21)		pN2 (n=45)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	87,5		24,6	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=0,366; HR 1,42 (95% KI 0,66-3,04)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung
Nach 5 Jahren	59,8% (24,1-95,5)	± 13,6%	31,3% (3,6-59,1)	± 8,6%
Nach 10 Jahren	29,9% (0,0-92,8)	± 16,4%	26,1% (0,0-57,2)	± 8,6%

Tabelle 30: OS – pN1- vs. pN2-Stadium

5.2.12 OS – ROC-Analyse Anzahl entnommener Lymphknoten

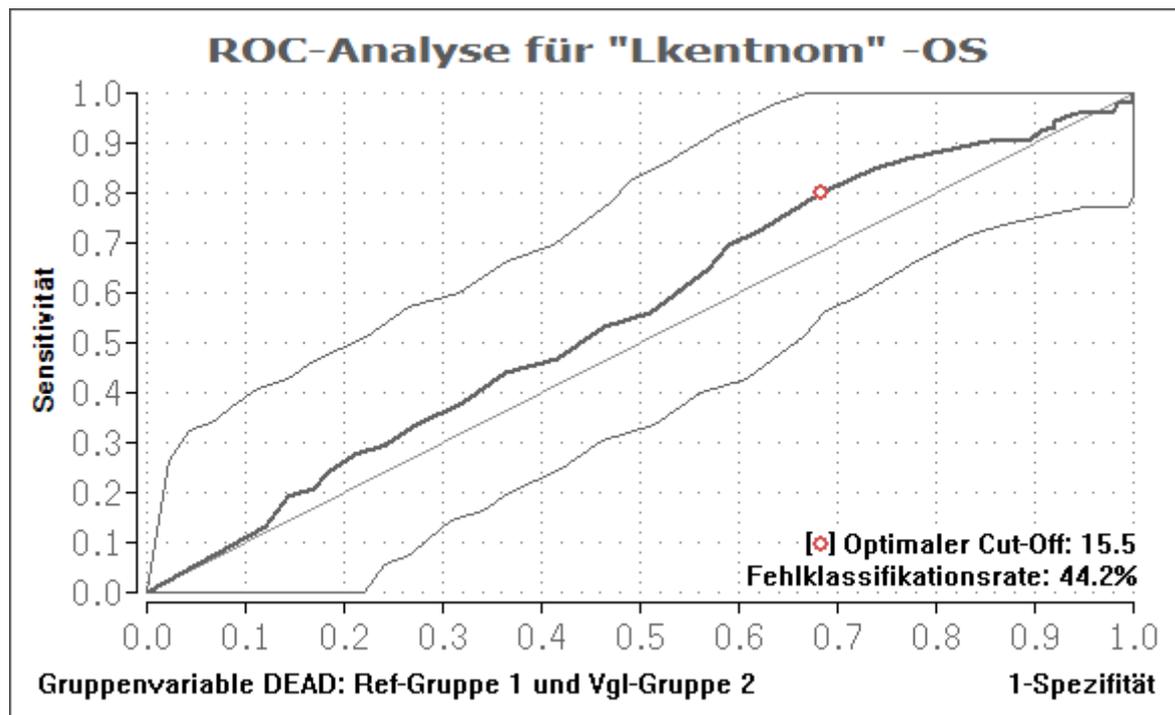


Abbildung 25: OS – ROC-Analyse Anzahl entnommener Lymphknoten

Die Entnahme von ≥ 16 Lymphknoten ($n=81$) ist mit einer signifikant besseren Gesamt-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit assoziiert im Vergleich zur Entnahme von ≤ 15 Lymphknoten ($n=214$). Patienten, bei welchen ≥ 16 Lymphknoten entnommen wurden, wiesen eine signifikant bessere Prognose für das Gesamtüberleben auf. Bemerkenswerterweise ist dieses Ergebnis unabhängig davon, ob die Lymphknoten tumorbefallen waren oder nicht.

In der Gruppe der Patienten mit weniger als 16 entnommenen Lymphknoten befanden sich 37/214 Patienten (17,3%) ohne Lymphknotenentnahme, d.h. bei 177/214 Patienten (82,7%) wurde mindestens ein pelviner Lymphknoten entnommen. Bei 44/177 Patienten (24,9%) mit Lymphknotenentnahme war dabei mindestens ein Lymphknoten tumorbefallen.

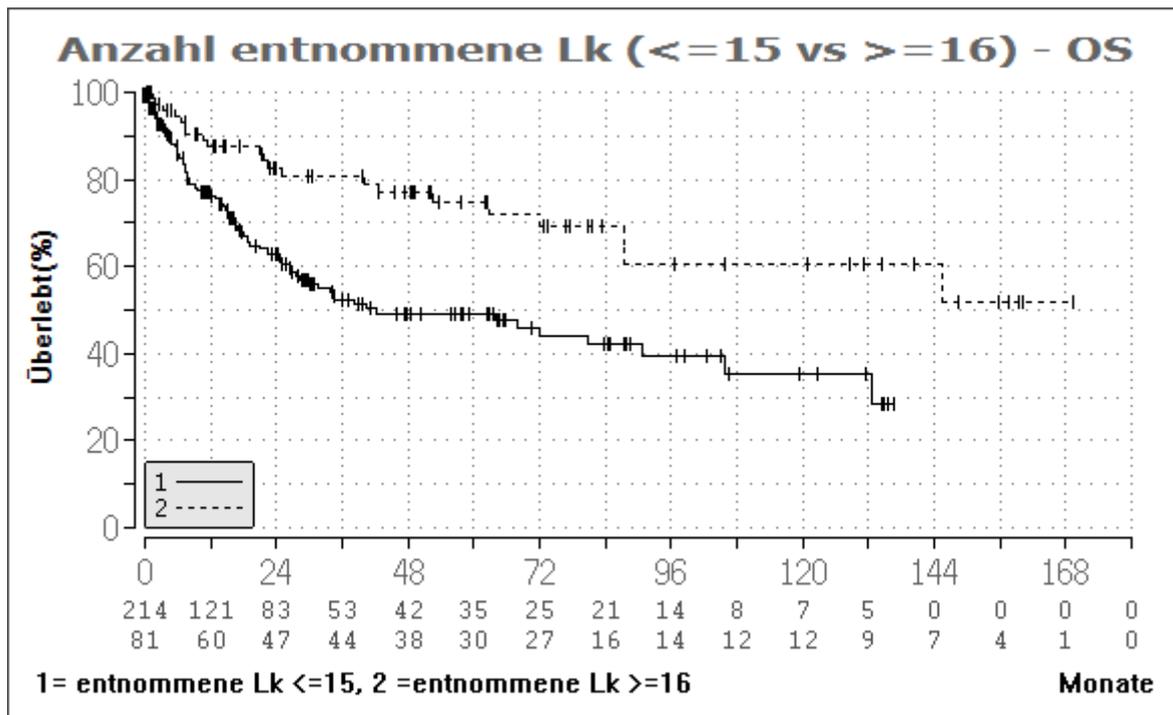


Abbildung 26: OS – Anzahl entnommener Lymphknoten cut-off 15,5

	LK entnommen ≤15 (n=81)		LK entnommen ≥16 (n=214)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	42,2		nicht erreicht	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=<0,001; HR 2,30 (95% KI 1,44-3,66)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung
Nach 5 Jahren	49,2% (37,0-61,3)	± 4,3%	74,7% (58,2-91,2)	± 5,6%
Nach 10 Jahren	35,4% (11,3-59,6)	± 6,1%	60,7% (38,7-82,8)	± 8,0%

Tabelle 31: OS – Anzahl entnommener Lymphknoten cut-off 15,5

Eine entsprechende Analyse ausschließlich für die 258 Patienten mit mindestens einem entnommenen Lymphknoten erbrachte in der ROC-Analyse den gleichen cut-off Wert von ≤15 vs. ≥16 Lymphknoten mit entsprechend signifikantem Unterschied im Log-Rank-Test (n177 vs. n81) für das Gesamtüberleben (p=0,001, HR 2,17 95%KI 1,35-3,49; Kaplan-Meier-Grafik und Tabellendarstellung hier nicht gezeigt)

5.2.13 OS – ROC-Analyse Lymphknotendichte

Die Lymphknotendichte (Density) berechnet sich aus der Anzahl Tumor positiver Lymphknoten geteilt durch die Anzahl entnommener Lymphknoten. Eine niedrige Lymphknotendichte (<7,5%) war mit einer deutlich besseren ÜLZ-Wahrscheinlichkeit verbunden, sowohl in Bezug auf die mediane ÜLZ als auch auf die 5- und 10-Jahres ÜLZ-Wahrscheinlichkeiten. Eine höhere Lymphknotendichte korrelierte mit einer signifikant schlechteren Prognose.

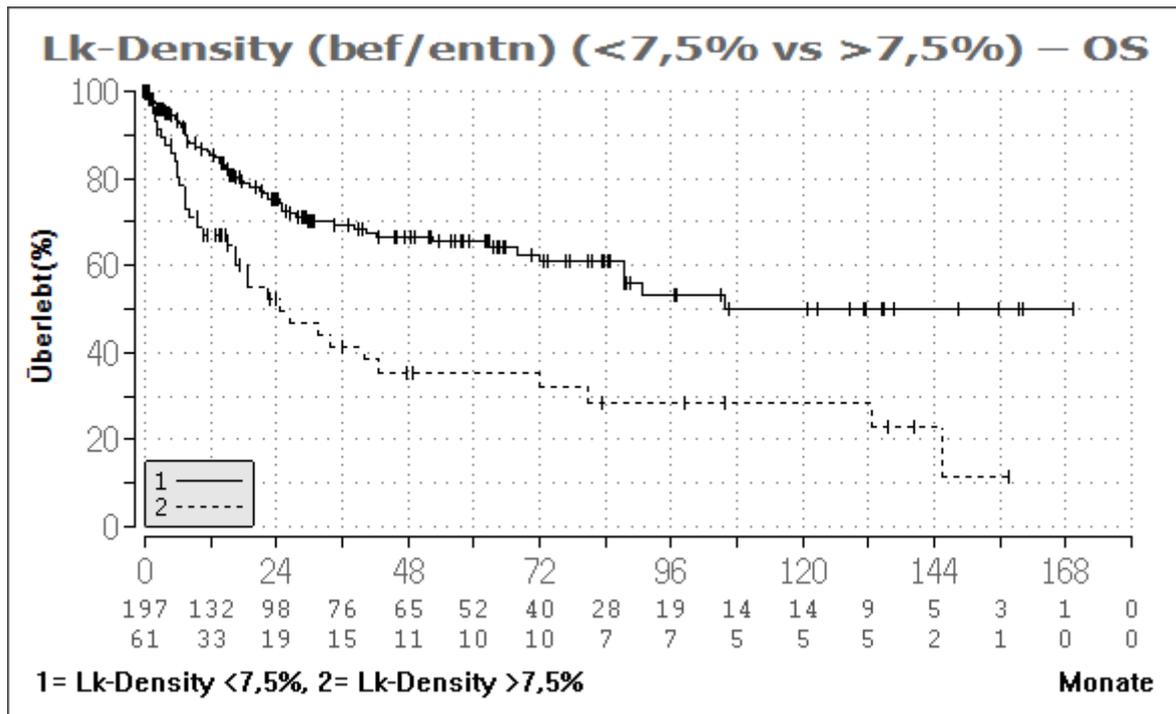


Abbildung 27: OS – Lymphknotendichte cut-off 7,5%

	LK Density <7,5% (n=197)		LK Density >7,5% (n=61)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	105,6		24,6	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=<0,001; HR 2,30 (95% KI 1,52-3,47)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung
Nach 5 Jahren	65,4% (54,2-76,7)	± 4,1%	35,5% (12,3-58,7)	± 7,5%
Nach 10 Jahren	50,0% (30,0-69,9)	± 6,3%	28,4% (2,3-54,5)	± 7,5%

Tabelle 32: OS – Lymphknotendichte cut-off 7,5%

5.2.14 OS – UICC-Stadien

Mit zunehmendem UICC-Stadium verschlechtert sich die Prognose, wobei signifikante Unterschiede zwischen den Stadien UICC1/2 und den Stadien UICC 3/4 am größten sind. Zwischen den Stadien UICC 3a und 3b besteht kein signifikanter Unterschied. UICC 4a/4b hat die schlechteste Prognose, ist aber nicht signifikant schlechter als UICC 3a oder 3b.

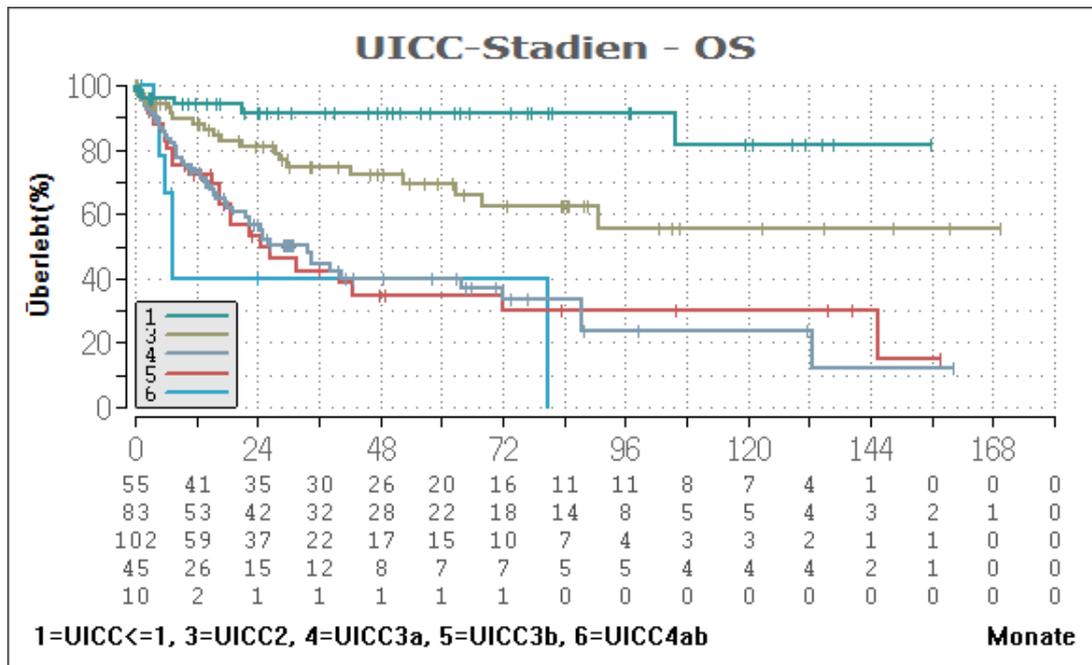


Abbildung 28: OS – UICC-Stadien

	UICC 1 (inkl. 0a, 0is)	UICC 2	UICC 3a	UICC 3b	UICC 4a/4b
UICC 1 (inkl. 0a, 0is) (n=55)	x	p = 0,012 HR = 3,29 95% KI = 1,30-8,29	p = <0,001 HR = 7,97 95% KI = 3,68-17,26	p = <0,001 HR = 7,57 95% KI = 3,34-7,13	p = <0,001 HR = 10,71 95% KI = 4,15-27,65
UICC 2 (n=83)	p = 0,012 HR = 0,30 95% KI = 0,12-0,77	x	p = <0,001 HR = 2,54 95% KI = 1,54-4,18	p = 0,001 HR = 2,59 95% KI = 1,46-4,58	p = <0,001 HR = 4,37 95% KI = 1,90-10,06
UICC 3a (n=102)	p = <0,001 HR = 0,13 95% KI = 0,06-0,27	p = <0,001 HR = 0,39 95% KI = 0,24-0,65	x	p = 0,993 HR = 1,00 95% KI = 0,61-1,16	p = 0,103 HR = 1,99 95% KI = 0,87-4,57
UICC 3b (n=45)	p = <0,001 HR = 0,13 95% KI = 0,06-0,30	p = 0,001 HR = 0,39 95% KI = 0,22-0,69	p = 0,993 HR = 1,00 95% KI = 0,62-1,63	x	p = 0,138 HR = 1,82 95% KI = 0,75-4,39
UICC 4a/4b (n=10)	p = <0,001 HR = 0,09 95% KI = 0,04-0,24	p = <0,001 HR = 0,23 95% KI = 0,10-0,53	p = 0,103 HR = 0,50 95% KI = 0,22-1,15	p = 0,183 HR = 0,55 95% KI = 0,23-1,33	x

Tabelle 33: OS – Log-Rank-Test UICC-Stadien

Die folgende Tabelle zeigt die mediane ÜLZ sowie die ÜLZ-Wahrscheinlichkeiten nach 5 und 10 Jahren. Patienten im Stadium UICC1 haben eine ÜLZ-Wahrscheinlichkeit von 91,5% nach 5 Jahren und 85,3% nach 10 Jahren. Mit zunehmendem UICC-Stadium sinkt die mediane ÜLZ sowie die ÜLZ-Wahrscheinlichkeit. Ab einem UICC-Stadium von 3a verschlechtert sich die Prognose deutlich. Patienten im UICC-Stadium 4 zeigten die kürzeste mediane ÜLZ.

	Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	5-Jahres-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI) Standardabweichung	10-Jahres-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI) Standardabweichung
UICC 1 (inkl. 0a, 0is) (n=55)	nicht erreicht	91,5% (72,9-100) ± 4,1%	85,3% (53,4-100) ± 10,3%
UICC 2 (n=83)	nicht erreicht	69,5% (51,7-87,3) ± 6,4%	55,7% (28,2-83,2) ± 9,3%
UICC 3a (n=102)	34,0	40,1% (21,9-58,4) ± 6,1%	23,9% (0,0-59,1) ± 7,5%
UICC 3b (n=45)	24,6	34,8% (7,8-61,7) ± 8,7%	29,8 (0,2-59,4) ± 8,8%
UICC 4a/4b (n=10)	7,3	40,0 (0,0-87,3) ± 17,4%	

Tabelle 34: OS – ÜLZ-Analyse für UICC-Stadien

5.2.15 OS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen insgesamt

Patienten, die keine Erythrozytenkonzentrate erhielten, hatten eine signifikant bessere Gesamt-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten, die irgendwann vor oder nach Zystektomie im SK Kiel Erythrozytenkonzentrate transfundiert bekamen.

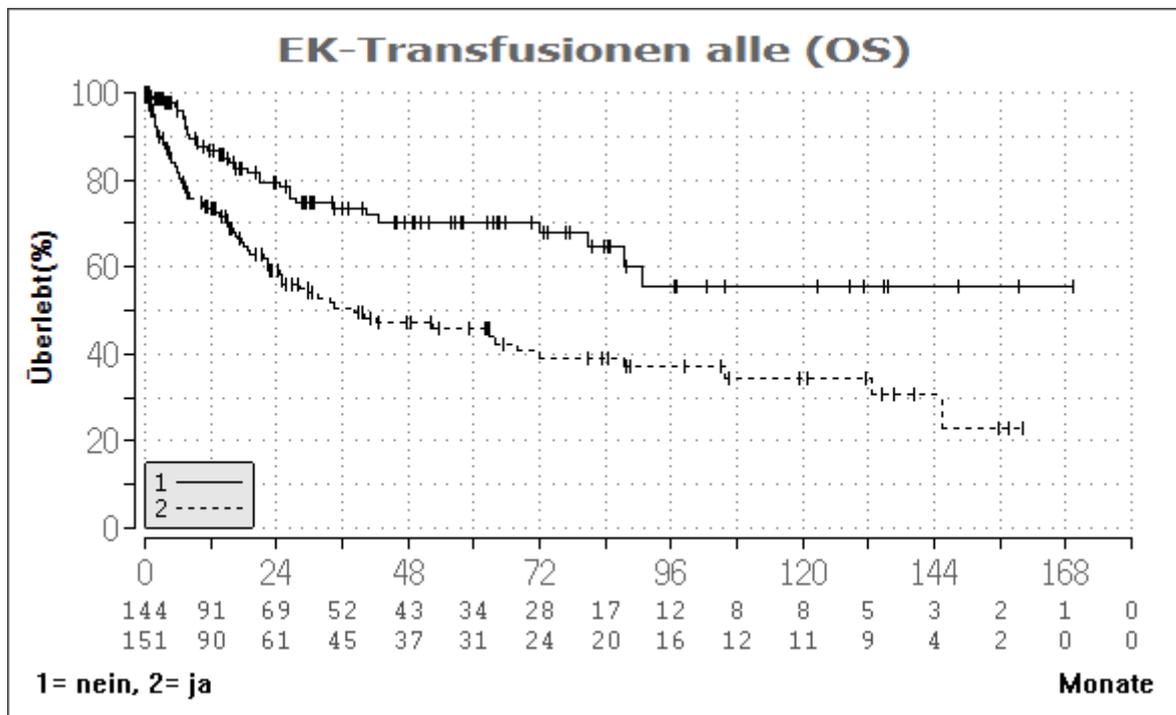


Abbildung 29: OS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen im SK Kiel zu irgendeinem Zeitpunkt

	Transfusion nein (n=144)		Transfusion ja (n=151)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	nicht erreicht		38,1	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=<0,001; HR 2,22 (95% KI 1,48-3,31)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	70,3% (57,0-83,6)	± 4,8%	45,7% (32,0-59,4)	± 4,9%
Nach 10 Jahren	55,6 % (31,6-79,7)	± 7,8%	34,3% (15,6-53,0)	± 5,5%

Tabelle 35: OS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen SK Kiel zu irgendeinem Zeitpunkt

5.2.16 OS – Gabe von Erythrozytenkonzentraten 0-30 Tage post-OP

Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ keine Erythrozytenkonzentrate erhielten, hatten eine signifikant bessere ÜLZ-Wahrscheinlichkeit, einschließlich einer längeren medianen ÜLZ sowie einer höheren 5- und 10-Jahres ÜLZ-Wahrscheinlichkeit, verglichen mit Patienten, die postoperativ mindestens eine Transfusion erhielten.

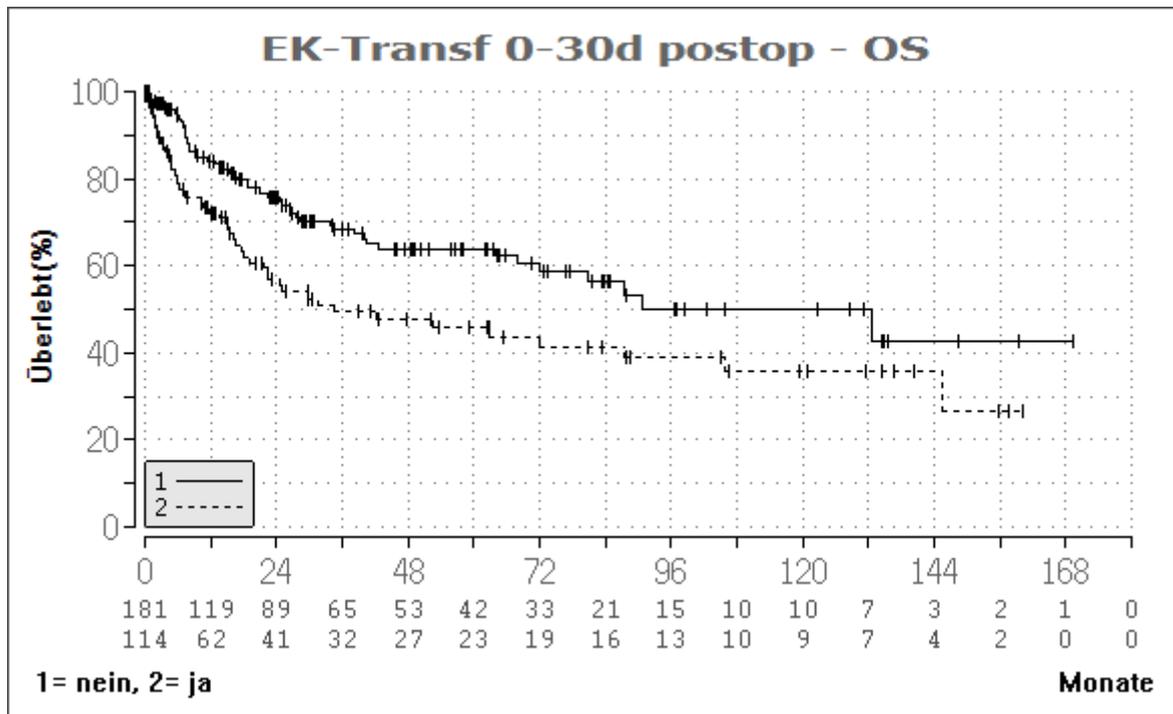


Abbildung 30: OS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusion 0-30 Tage postoperativ

	Transfusion nein (n=181)		Transfusion ja (n=114)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	90,6		34,7	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=0,006; HR 1,71 (95% KI 1,17-2,49)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung
Nach 5 Jahren	63,9% (51,9-75,9)	± 4,4%	45,9% (29,8-62,1)	± 5,7%
Nach 10 Jahren	49,9 % (30,1-69,7)	± 6,4%	35,6% (14,3-56,9)	± 6,4%

Tabelle 36: OS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusion 0-30 Tage postoperativ

5.2.17 OS – ROC-Analyse für stationäre Aufenthaltsdauer

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) zeigte sich bei einem optimalem cut-off von 12,5 Tagen stationärem Krankenhausaufenthalt nach Zystektomie kein signifikanter Unterschied.

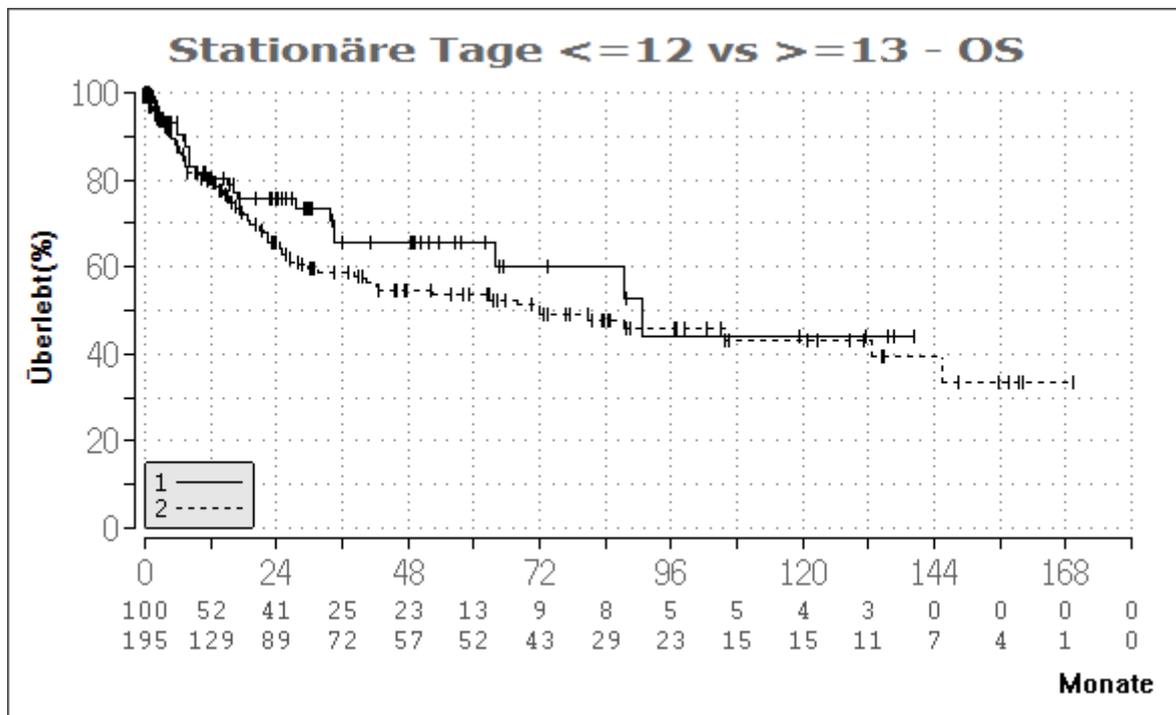


Abbildung 31: OS – Stationäre Aufenthaltsdauer bei cut-off von 12,5 Tagen

(Gruppe 1: $<12,5$ Tage; Gruppe 2: $>12,5$ Tage)

5.2.18 OS – perioperative- vs. indizierte aber nicht verabreichte Chemotherapie

Patienten, welche eine perioperative Chemotherapie (neoadjuvant und/oder adjuvant) erhielten (n=51), zeigten keinen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil im Vergleich zu Patienten, welche keine Chemotherapie erhielten (n=82), auch wenn diese entsprechend TNM-Stadium indiziert war. Ursachen für eine nicht durchgeführte perioperative Chemotherapie waren u.a. begründet durch Alter der Patienten, Niereninsuffizienz und/oder Ablehnung durch Patienten. Die mediane ÜLZ war nahezu identisch (87,5 vs. 87,6) und die Hazard Ratio von 1,01 (p=0,98) deutet daraufhin, dass kein relevanter Unterschied im Sterberisiko bestand. Auch die ÜLZ-Wahrscheinlichkeiten waren in beiden Gruppen ähnlich.

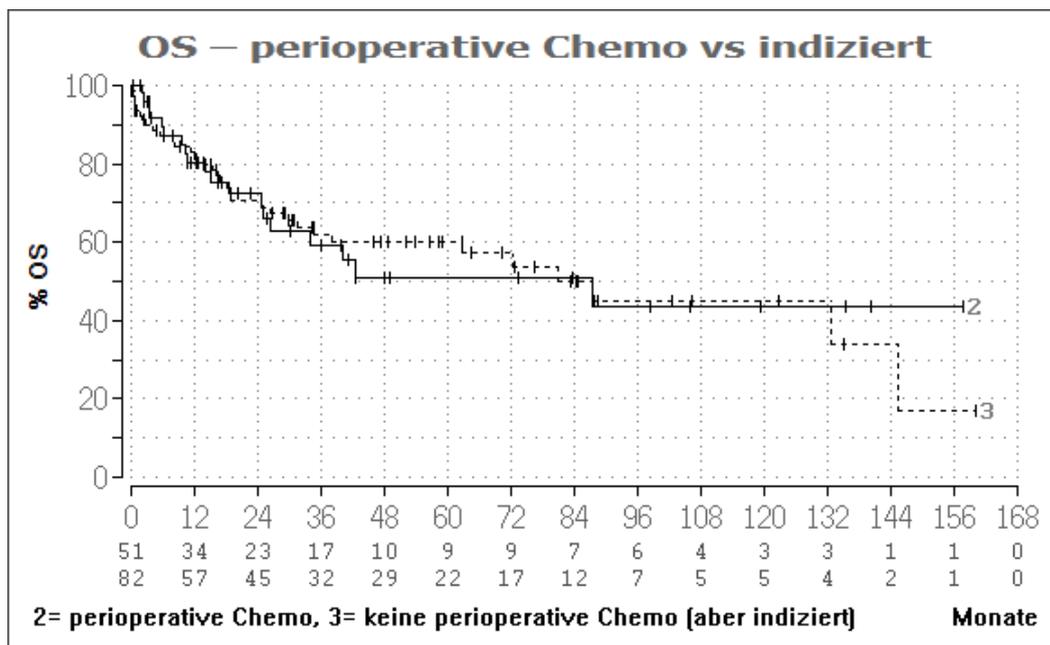


Abbildung 32: OS – perioperative vs. indizierte Chemotherapie

	Perioperative Chemo (n=51)		Keine perioperative Chemo, aber indiziert (n=82)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	87,5		87,6	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=0,979; HR 1,01 (95% KI 0,57-1,77)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	51,0% (26,3-75,8)	± 8,9%	60,1% (43,4-76,8)	± 6,1%
Nach 10 Jahren	43,8 % (12,4-75,1)	± 10,2%	45,0% (20,0-70,1)	± 8,2%

Tabelle 37: OS – perioperative vs. indizierte Chemotherapie

5.2.19 OS – neoadjuvante vs. indizierte aber nicht verabreichte Chemotherapie

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen der neoadjuvant vorbehandelten Gruppe und der Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie bei entsprechender Indikation. Ursachen für eine nicht durchgeführte perioperative Chemotherapie waren u.a. begründet durch Alter der Patienten, Niereninsuffizienz und/oder Ablehnung durch Patienten. Die ÜLZ-Wahrscheinlichkeiten nach 5 und 10 Jahren waren in der neoadjuvanten Gruppe tendenziell höher. Die Unterschiede waren statistisch jedoch nicht signifikant

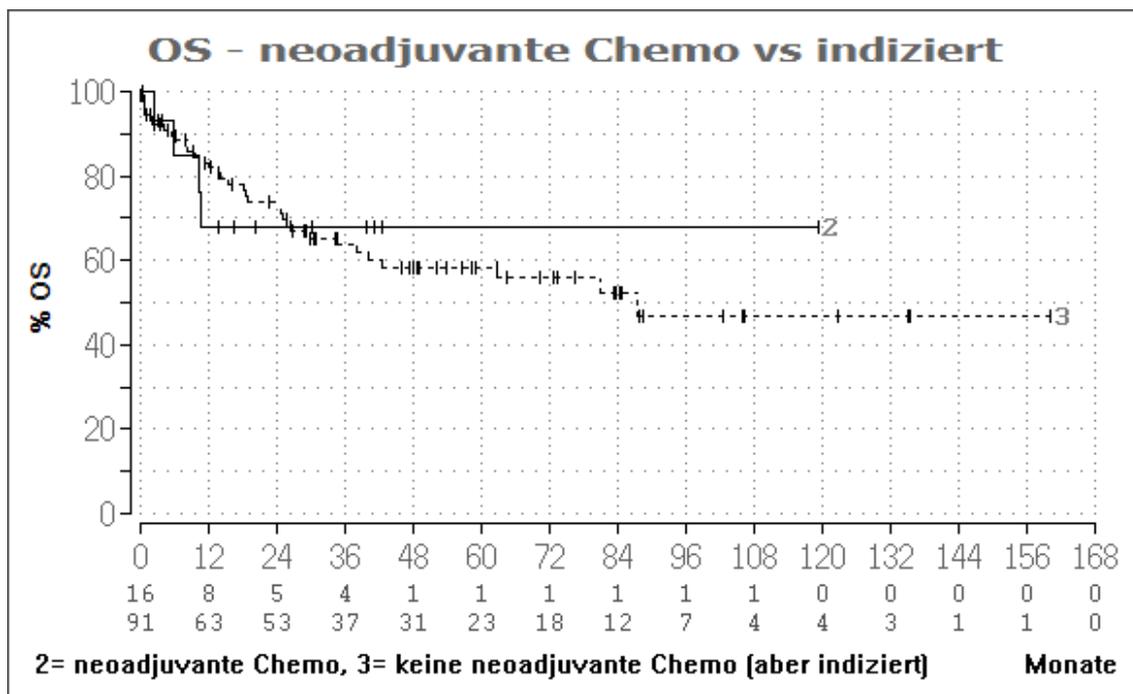


Abbildung 33: OS – neoadjuvante vs. indizierte Chemotherapie

	Neoadjuvante Chemo (n=16)		Keine neoadjuvante Chemo, aber indiziert (n=91)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	nicht erreicht		87,5	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=0,895; HR 1,07 (95% KI 0,38-3,02)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	67,9% (31,9-100)	± 13,4%	58,5% (42,5-74,4)	± 5,9%
Nach 10 Jahren	67,9% (31,8-100)	± 13,4%	46,9% (23,1-70,7)	± 7,9%

Tabelle 38: OS – neoadjuvante vs. indizierte Chemotherapie

5.2.20 OS – adjuvante vs. indizierte aber nicht verabreichte Chemotherapie

Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten (n=36), zeigten tendenziell eine längere mediane Gesamt-ÜLZ (42,5 vs. 26,4 Monate) als Patienten, die keine erhielten, auch wenn diese entsprechend TNM-Stadium indiziert war (n=77). Auch die ÜLZ-Wahrscheinlichkeiten nach 5 und 10 Jahren waren in der adjuvanten Gruppe höher. Dabei war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,085$; HR 1,67). Ursachen für eine nicht durchgeführte perioperative Chemotherapie bei entsprechend Stadien-bedingter Indikation waren u.a. begründet durch Alter, Niereninsuffizienz oder Ablehnung durch Patienten.

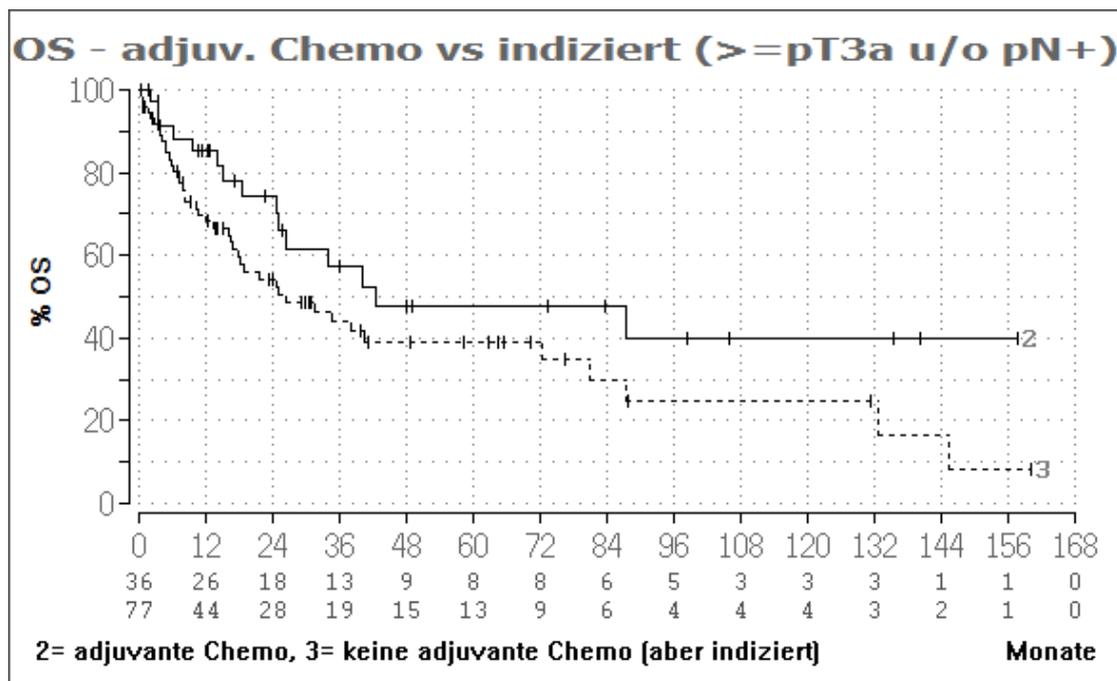


Abbildung 34: OS – adjuvante vs. indizierte Chemotherapie

	Adjuvante Chemo (n=36)		Keine adjuvante Chemo, aber indiziert (n=77)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	42,5		26,4	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	$p=0,085$; HR 1,67 (95% KI 0,93-2,99)			
OS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	47,6% (19,2-76,1)	$\pm 10,2\%$	39,2% (19,4-58,9)	$\pm 6,7\%$
Nach 10 Jahren	39,7% (5,2-74,2)	$\pm 11,1\%$	24,9% (0,0-58,5)	$\pm 7,9\%$

Tabelle 39: OS – adjuvante vs. indizierte Chemotherapie

5.3 Überlebenszeitanalyse tumorspezifisches Überleben (cancer specific survival)

Im folgenden Abschnitt werden die Daten zum tumorspezifischen Überleben (CSS: cancer specific survival) vorgestellt. Die Analyse des tumorspezifischen Überlebens untersucht das Ereignis des tumorbedingten Todes des Patienten. Die mediane ÜLZ im Hinblick auf CSS betrug 145,4 Monate. Die ÜLZ-Wahrscheinlichkeit lag nach 5 Jahren bei 70,6% und nach 10 Jahren bei 62,1%.

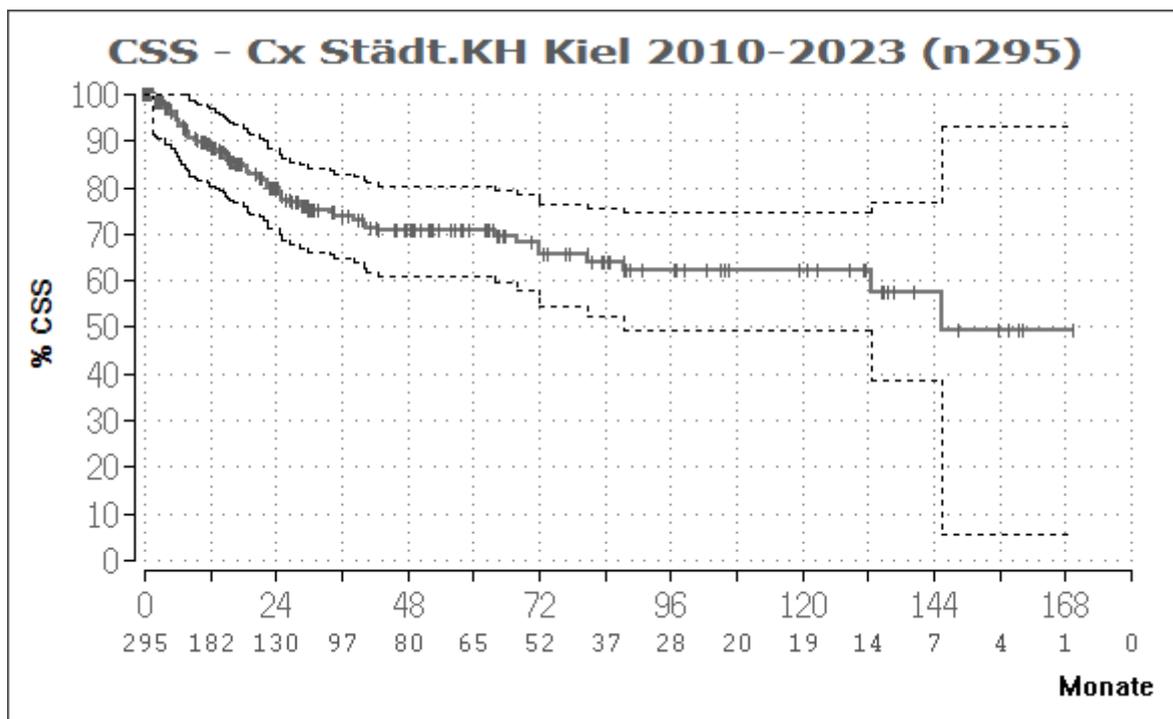


Abbildung 35: CSS – Kaplan-Meier Schätzer mit 95%-Konfidenzintervall

	CSS (n=295)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	145,4	
	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	70,6% (61,0-80,2)	± 3,5%
Nach 10 Jahren	62,1 % (49,5-74,7)	± 4,5%

Tabelle 40: CSS – tumorspezifisches Überleben des Gesamtkollektivs

Die gesamten Ergebnisse sind in der folgenden Übersichtstabelle dargestellt. Im Detail aufgeführt werden nachfolgend nur statistisch signifikante Ergebnisse.

5.3.1 Übersicht Ergebnisse ÜLZ-Analyse – CSS (Tumorspezifisches Überleben)

Tumorspezifisches Überleben (cancer specific survival)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	5-Jahres ÜLZ 10-Jahres ÜLZ	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Geschlecht W(n72) vs. M(n223)	87,6 vs. 145,4	66,4 vs. 58,1 71,9 vs. 63,4	1,17 (0,66-2,06)	0,588
Alter bei Zystektomie ≤80 (n245) vs. ≥81 (n50)	145,4 vs. 22,4	70,8 vs. 61,9 73,7 vs. 73,7	1,12 (0,48-2,60)	0,789
* BMI Cut-off 31,03 kg/m ² (<n249 vs. >n46)	34,7 vs. 40,0	75,4 vs. 66,6 49,1 vs. 40,9	2,29 (1,36-3,87)	0,002
ASA1&2 (n148) vs. ASA 3&4 (n147)	145,4 vs. 81,0	75,4 vs. 65,7 69,0 vs. 51,6	1,72 (1,06-2,81)	0,030
* Hb [g/dl] präop. Cut-off 12,35 g/dl (<n98 vs. >n197)	64,1 vs. 145,4	51,5 vs. 77,3 36,8 vs. 69,7	2,83 (1,76-4,56)	<0,001
* Kreatinin [mg/dl] präop. Cut-off 1,165 mg/dl (<n199 vs. >n96)	145,4 vs. 72,18	76,1 vs. 58,2 68,2 vs. 47,0	2,04 (1,25-3,33)	0,004
M-Stadium M0(n289) vs. M+(n6)	65,1 vs. 4,9	52,3 vs. 0,0 42,1 vs. 0,0	32,55 (0,97-6,67)	0,057
pT-Stadium (pN0M0)	Siehe Unterauswertung			
pN0 (n187) vs. pN+ (n66)	NR vs. 72,2	76,8 vs. 50,8 72,9 vs. 39,2	2,47 (1,46-4,16)	<0,001
pN1 (n21) vs. pN2 (n45)	87,6 vs. 42,5	59,8 vs. 45,0 39,9 vs. 37,5	1,01 (0,42-2,39)	0,977
* Anzahl entnommene Lymphknoten ≤16 (n229) vs. ≥17 (n66)	132,7 vs. 145,4	65,5 vs. 84,9 55,2 vs. 78,8	2,92 (1,49-5,73)	0,002
* Lymphknotendichte Cut-off 4,5% (<n190 vs. >n68)	72,1 vs. 72,2	77,2 vs. 51,4 73,4 vs. 36,8	2,76 (1,67-4,55)	<0,001
UICC-Klassifikation	Siehe Unterauswertung			
Blut-Transfusionen SK Kiel Ja=n151 vs. Nein=n144	132,7 vs. 81,0	62,2 vs. 79,3 52,2 vs. 72,8	2,06 (1,23-3,44)	0,006
** Blut-Transfusionen postop. 30Tage Ja=n114 vs. Nein=n181	145,4 vs. 132,7	67,1 vs. 72,2 59,6 vs. 63,7	1,21 (0,73-2,01)	0,449
Perioperative Chemo (n=51) vs. keine aber indiziert (n=82)	42,5 vs. 132,7	55,0 vs. 72,5 55,0 vs. 57,0	1,25 (0,65-2,43)	0,505
Neoadjuvante Chemo (n=16) vs. keine aber indiziert (n=91)	5,7 vs. 81,0	90,9 vs. 64,1 90,9 vs. 59,8	2,96 (0,44-19,87)	0,264
Adjuvante Chemo (n=36) vs. keine aber indiziert (n=77)	42,5 vs. 72,2	47,6 vs. 55,4 47,6 vs. 35,2	1,17 (0,61-2,23)	0,637

Tabelle 41: CSS – Übersicht Überlebenszeitanalyse

* Entsprechend ROC-Analyse

** Transfusionen +/- 30d und +/- 90d um Zystektomiedatum ebenfalls signifikant

5.3.2 CSS – ROC-Analyse BMI

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) wiesen Patienten mit einem BMI <31,03 (n=249) ein signifikant höhere tumorspezifische ÜLZ-Wahrscheinlichkeit und eine längere ÜLZ bis zum Tod im Vergleich zu Patienten mit einem BMI >31,03 (n=46) auf.

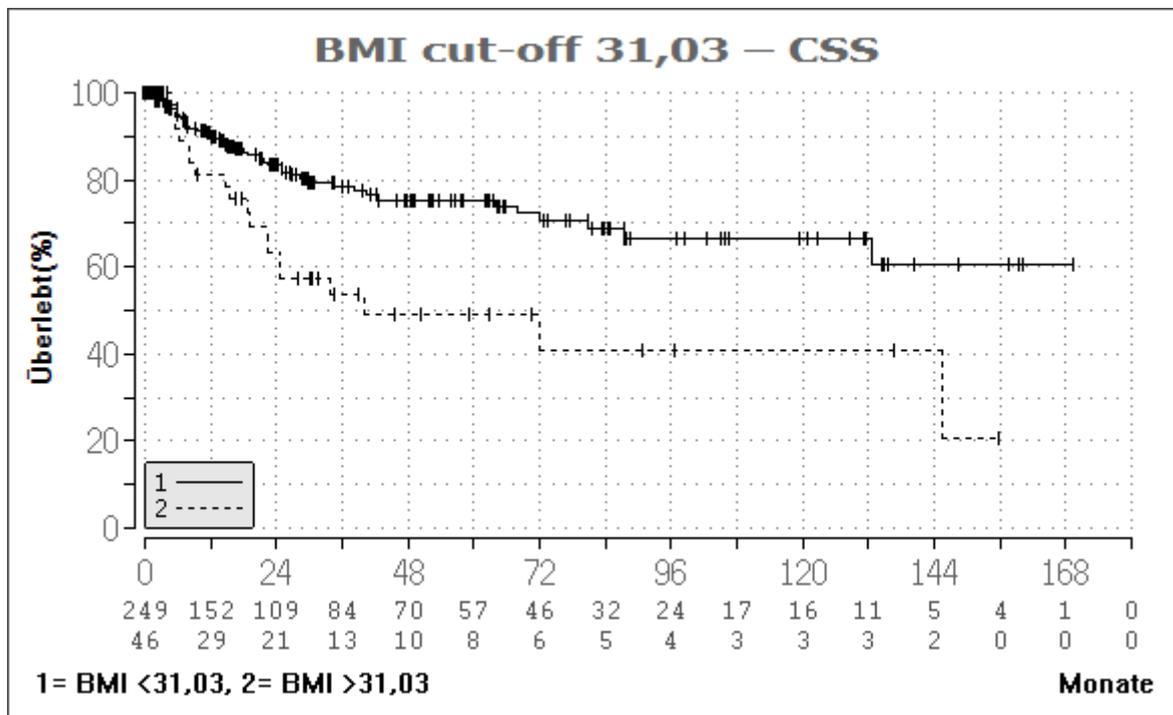


Abbildung 36: CSS – BMI cut-off 31,03

	BMI <31,03 (n=249)		BMI >31,03 (n=46)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	nicht erreicht		40,0	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=0,002; HR 2,29 (95% KI 1,36-3,87)			
CSS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung
Nach 5 Jahren	75,4% (65,2-85,7)	± 3,6%	49,1% (23,9-74,2)	± 9,0%
Nach 10 Jahren	66,5% (52,8-80,3)	± 5,0%	40,9% (7,4-74,5)	± 10,6%

Tabelle 42: CSS – BMI cut-off 31,03

5.3.3 CSS – ASA

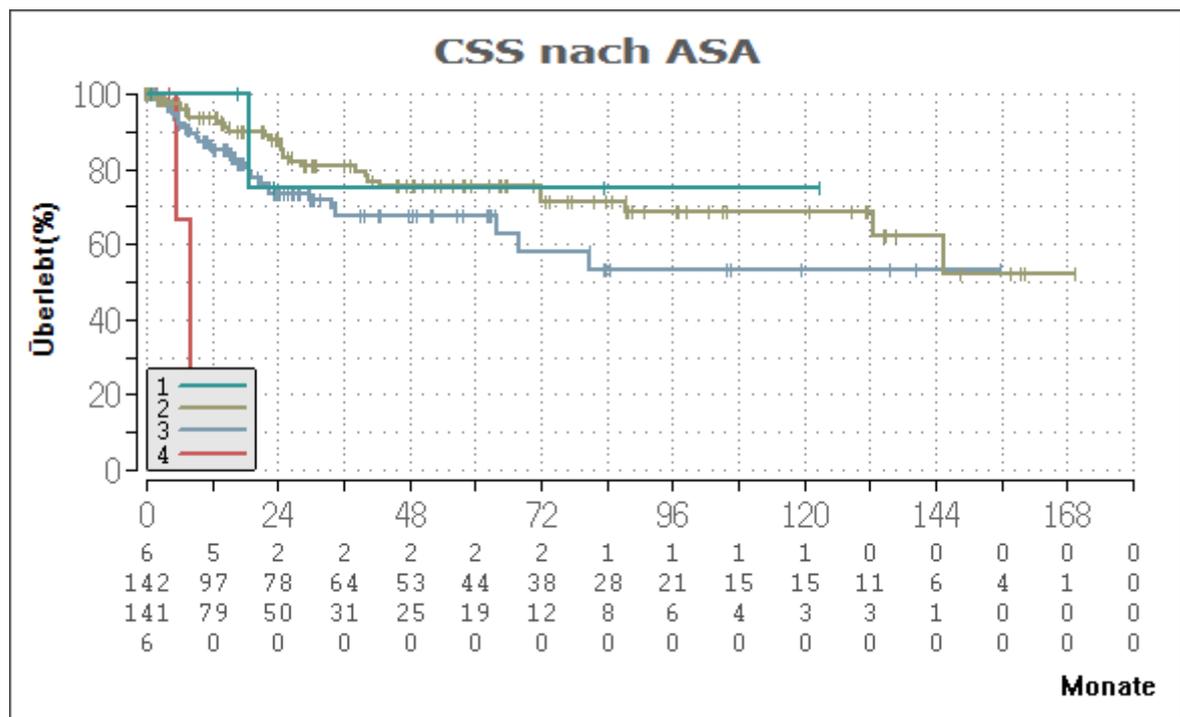


Abbildung 37: CSS – ASA

Aufgrund zu geringer Fallzahlen in den Fallgruppen ASA 1 und ASA 4 wurden die Gruppen ASA 1&2 sowie ASA 3&4 für die vergleichende Statistik zusammengefasst.

Die ASA-Gruppe 1/2 zeigte ein signifikant besseres tumorspezifisches Überleben ($p=0,030$).

Das Hazard Ratio der beiden Gruppen in Bezug auf das tumorspezifische Überleben lag bei 1,72 (95% KI =1,06-2,81)

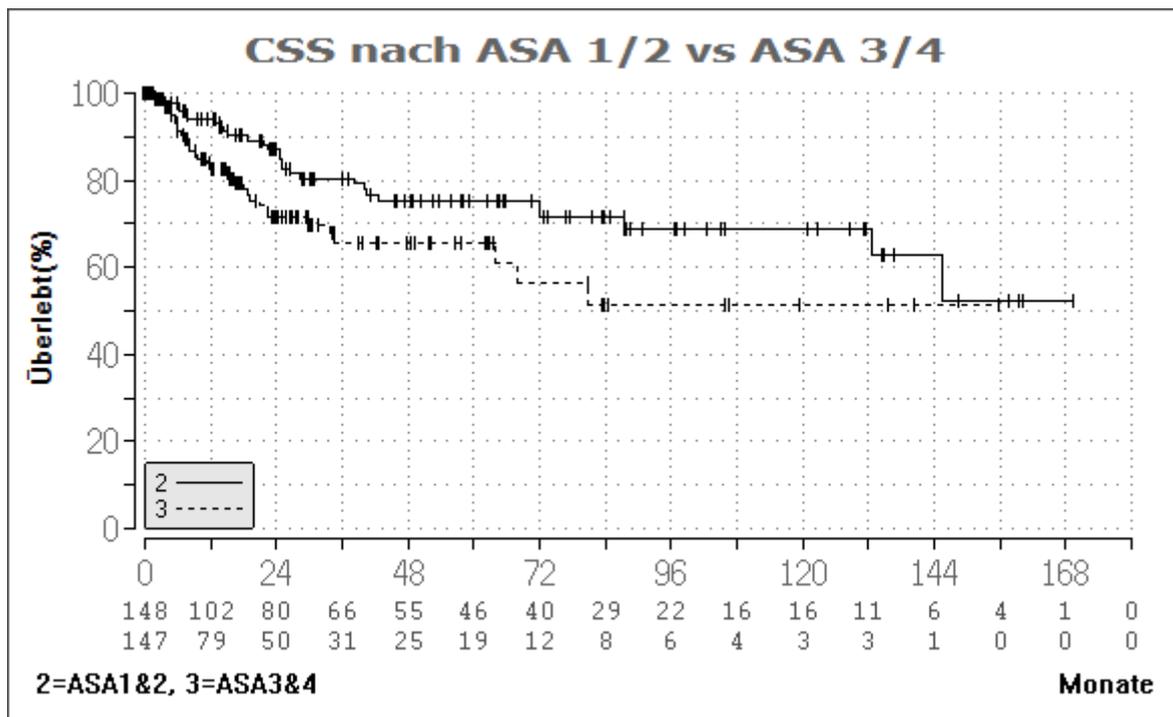


Abbildung 38: CSS – ASA 1/2 vs. ASA 3/4

	ASA 1&2 (n=148)		ASA 3&4 (n=147)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	nicht erreicht		nicht erreicht	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=0,030; HR 1,72 (95% KI 1,06-2,81)			
CSS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	75,4% (62,6-88,2)	± 4,5%	65,7% (51,1-80,3)	± 5,4%
Nach 10 Jahren	69,0% (54,1-83,8)	± 5,5%	51,6% (23,5-79,7)	± 8,4%

Tabelle 43: CSS – ASA 1/2 vs. ASA 3/4

5.3.4 CSS – präoperativer Hämoglobinwert

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) wiesen Patienten mit einem Hämoglobinwert >12,35 (n=197) eine statistisch signifikant besseres Überleben auf als Patienten mit einem niedrigeren präoperativen Hämoglobinwert (n=98).

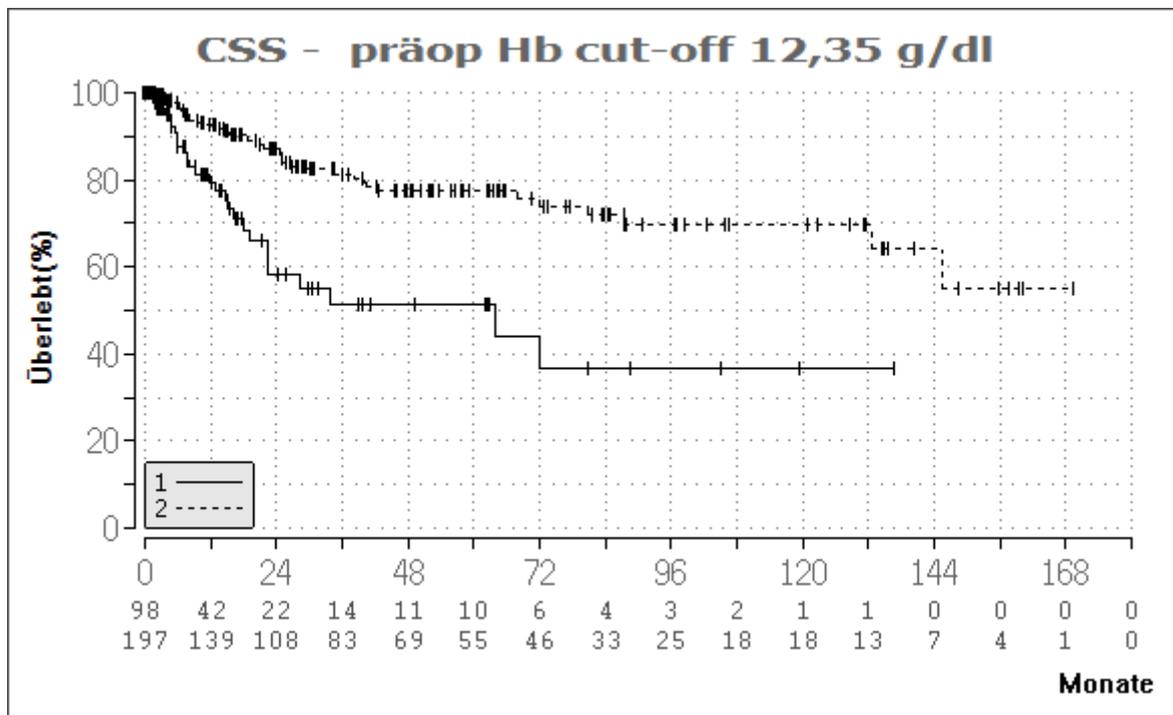


Abbildung 39: CSS – präoperativer Hämoglobinwert cut-off 12,35 g/dl

	prä-OP Hb >12,35 g/dl (n=197)		prä-OP Hb <12,35 g/dl (n=98)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	nicht erreicht		64,1	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p= <0,001; HR 2,83 (95% KI 1,76-4,56)			
CSS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	77,3% (66,3-88,3)	± 3,8%	51,5% (28,7-74,2)	± 7,7%
Nach 10 Jahren	69,7 % (56,0-83,3)	± 5,0%	36,8% (0,0-81,3)	± 10,4%

Tabelle 44: CSS – präoperativer Hämoglobinwert cut-off 12,35 g/dl

5.3.5 CSS – präoperativer Kreatininwert

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) war ein präoperativer Kreatininwert $>1,165$ mg/dl ($n=96$) ist mit einem signifikant schlechteren tumorspezifischen Überleben assoziiert. Patienten mit einem präoperativen Kreatininwert $<1,165$ mg/dl ($n=199$) zeigten eine statistisch signifikant bessere Prognose.

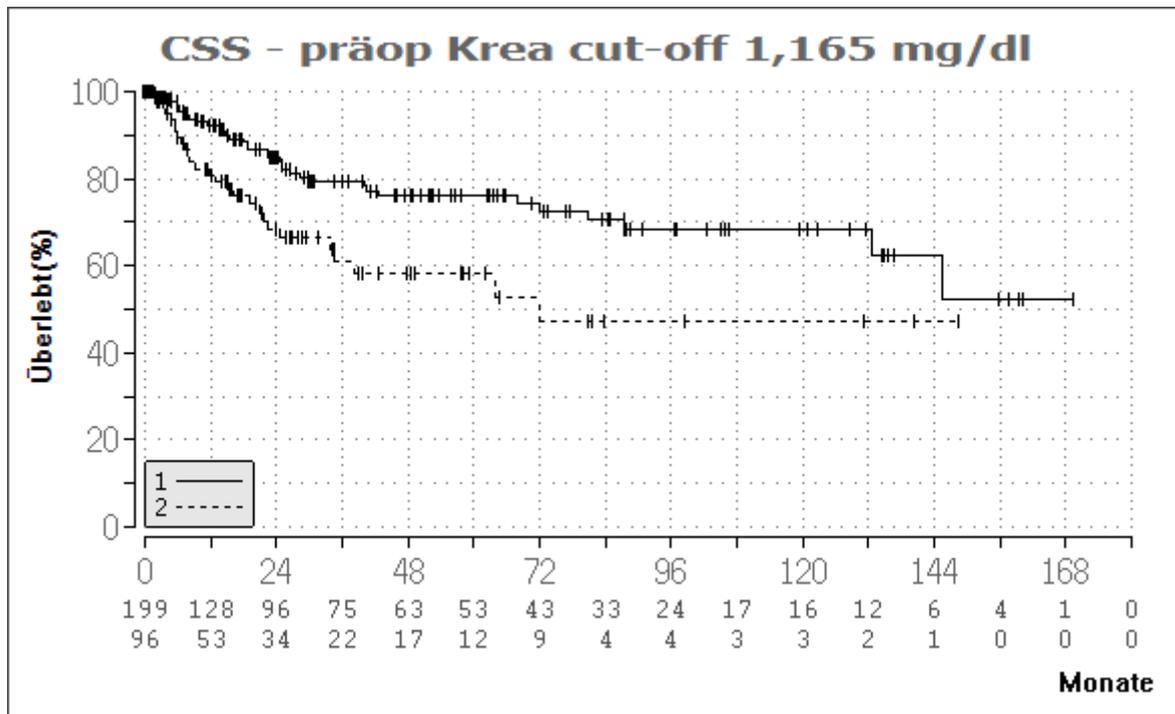


Abbildung 40: CSS – präoperativer Kreatininwert cut-off 1,165 mg/dl

	prä-OP Krea $<1,165$ mg/dl ($n=199$)		prä-OP Krea $>1,165$ mg/dl ($n=96$)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	nicht erreicht		72,2	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p= 0,004; HR 2,04 (95% KI 1,25-3,33)			
CSS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	76,1% (64,9-87,4)	± 3,9%	58,2% (39,3-77,1)	± 6,9%
Nach 10 Jahren	68,2 % (54,1-82,4)	± 5,2%	47,0% (17,4-76,7)	± 9,0%

Tabelle 45: CSS – präoperativer Kreatininwert cut-off 1,165 mg/dl

5.3.6 CSS – pT-Stadien

Die untenstehende Tabelle stellt die Ergebnisse eines Log-Rank-Tests dar, der den Einfluss der verschiedenen Tumorstadien auf das tumorspezifische Überleben bei Patienten mit pN0M0-Stadium (keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen) untersucht. Ein Vergleich des Stadiums $\leq pT1$ mit den jeweils anderen Gruppen konnte technisch bei 100% ÜLZ-Wahrscheinlichkeit über die beobachtete Zeit einem statistischen Vergleich nicht zugeführt werden und bleibt bei der tabellarischen Darstellung (Tab. 44) somit außen vor.

Ab dem Stadium pT2 steigt das Risiko für einen tumorbedingten Tod. Statistisch signifikant ist dabei Stadium pT2 im Vergleich zu Stadien pT3 und pT4. Zwischen den Stadien pT3 und pT4 besteht keine statistische Signifikanz.

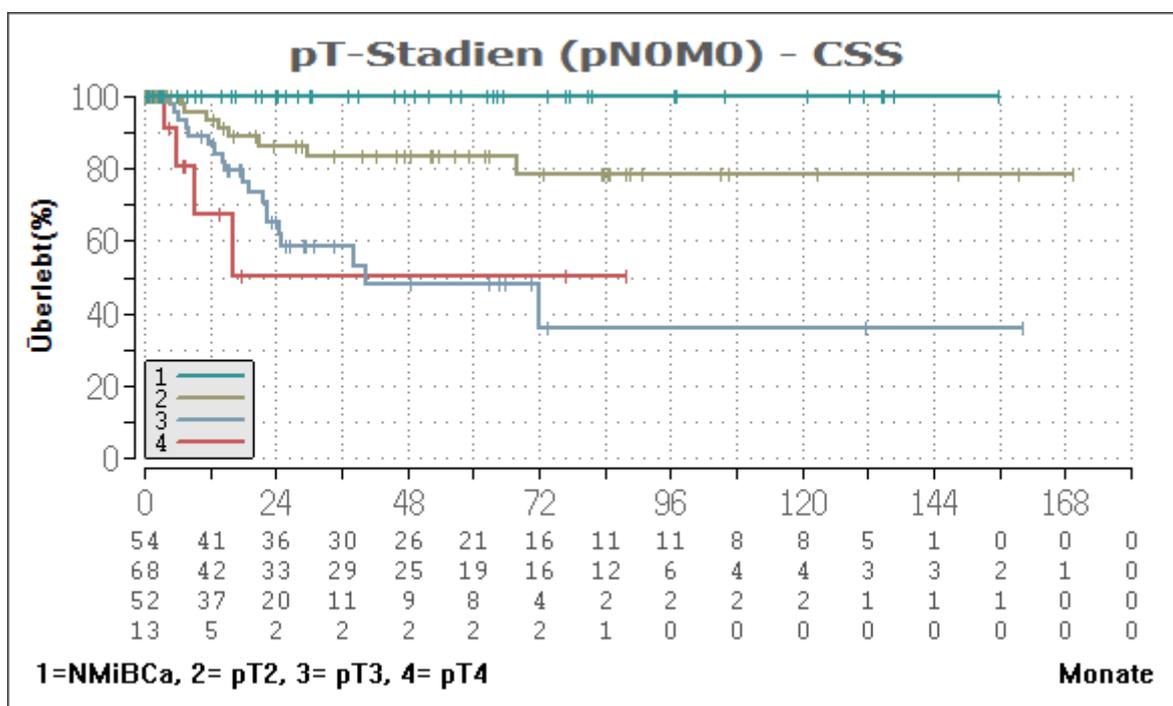


Abbildung 41: CSS – pT-Stadium bei pN0M0

	pT2	pT3	pT4
pT2 (n=68)	x	p = 0,002 HR = 3,35 95% KI = 1,54-7,30	p = 0,014 HR = 3,99 95% KI = 1,32-12,11
pT3 (n=52)	p = 0,002 HR = 0,30 95% KI = 0,14-0,65	x	p = 0,540 HR = 1,40 95% KI = 0,48-4,09
pT4 (n=13)	p = 0,014 HR = 0,25 95% KI = 0,08-0,76	p = 0,540 HR = 0,72 95% KI = 0,24-2,09	x

Tabelle 46: CSS – Log-Rank-Test pT-Stadium bei pN0M0

Für Patienten im pT3-Stadium beträgt die mediane ÜLZ 40,4 Monate mit einer ÜLZ-Wahrscheinlichkeit von 48,0% nach 5 Jahren sowie 36,0% nach 10 Jahren. Mit fortschreitendem Tumorstadium sinken die ÜLZ und die ÜLZ-Wahrscheinlichkeit deutlich.

	Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	5-Jahres-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI) Standardabweichung	10-Jahres-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI) Standardabweichung
pT2 (n=68)	nicht erreicht	83,5% (65,2-100) ± 5,8%	78,5% (58,2-98,9) ± 7,2%
pT3 (n=52)	40,4	48,0% (20,3-75,6) ± 9,5%	36,0% (0,0-86,1) ± 12,6%
pT4 (n=13)	16,3	50,5% (0,0-100) ± 18,9%	

Tabelle 47: CSS – ÜLZ für pT-Stadium bei pN0M0

5.3.7 CSS – pN0M0- vs. pN+M0-Stadium

Im Hinblick auf das tumorspezifische Überleben wurde der Median in der nodal-negativen Gruppe (n=187) nicht erreicht und betrug in der nodal-positiven Gruppe (n=70) 72,2 Monate. Die ÜLZ-Wahrscheinlichkeiten zeigten mit 76,8% vs. 50,3% nach 5 Jahren und 72,9% vs. 39,2% nach 10 Jahren eine signifikant bessere Prognose für Patienten der nodal-negativen Gruppe.

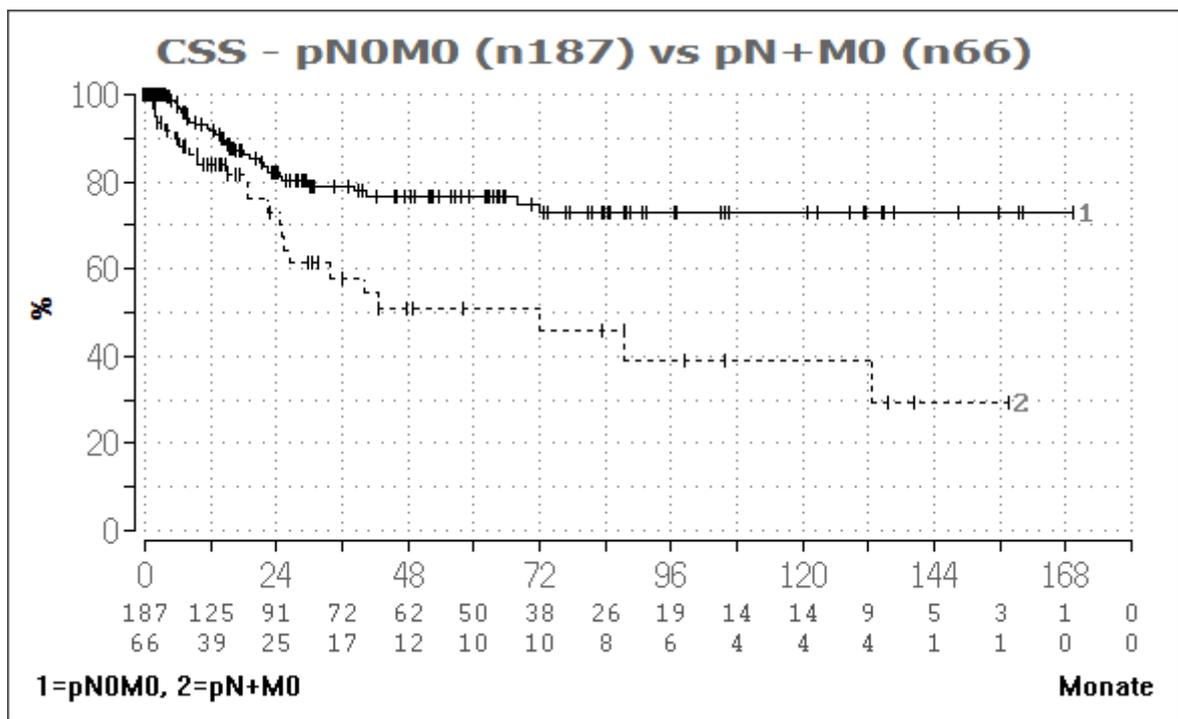


Abbildung 42: CSS – pN0-Stadium vs. pN+-Stadium

	pN0 (n=187)		pN+ (n=66)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	nicht erreicht		72,2	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p<0,001; HR 2,47 (95% KI 1,46-4,16)			
CSS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	76,8% (65,5-88,1)	± 3,9%	50,8% (26,5-75,0)	± 8,5%
Nach 10 Jahren	72,9% (60,4-85,4)	± 4,6%	39,2% (5,3-73,0)	± 9,8%

Tabelle 48: CSS – pN0-Stadium vs. pN+-Stadium

5.3.8 CSS – ROC-Analyse Anzahl entnommener Lymphknoten

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) zeigte die Entnahme von ≥ 17 Lymphknoten (n=66) eine signifikant bessere tumorspezifische ÜLZ-Wahrscheinlichkeit. Dies Ergebnis ist unabhängig davon, ob die Lymphknoten tumorbefallen waren oder nicht. Eine entsprechende Analyse ausschließlich für die 258 Patienten mit mindestens einem entnommenen Lymphknoten erbrachte in der ROC-Analyse den gleichen cut-off Wert von ≤ 16 vs. ≥ 17 Lymphknoten mit entsprechend signifikantem Unterschied im Log-Rank-Test (n192 vs. n66) für das tumorspezifische Überleben ($p=0,003$, HR 2,78 95%KI 1,40-5,49; Kaplan-Meier-Grafik und Tabellendarstellung hier nicht gezeigt).

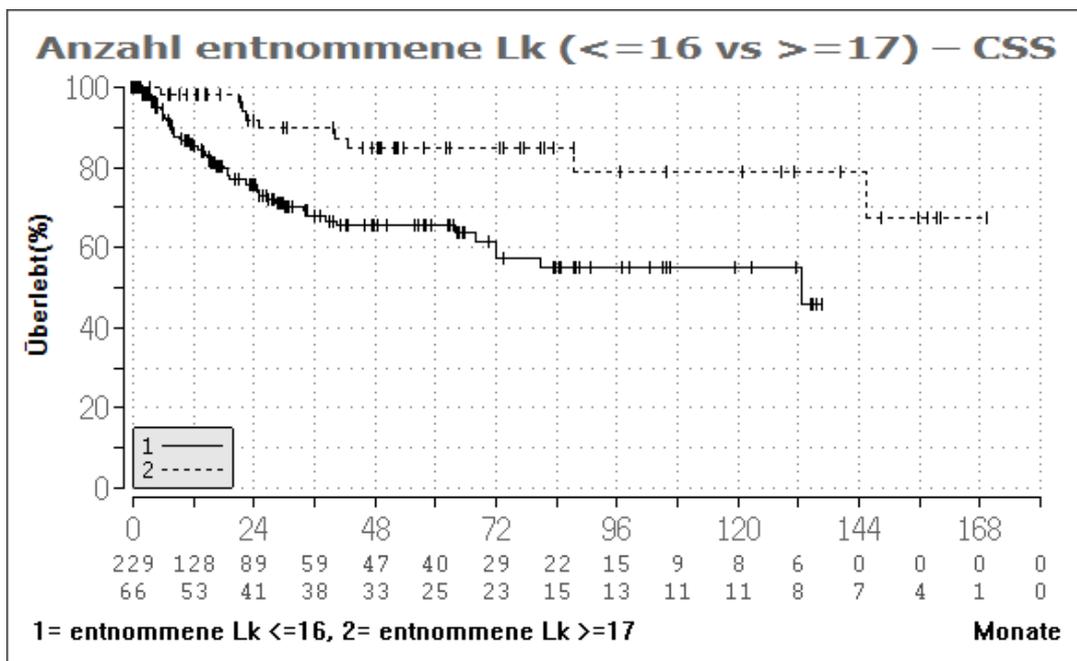


Abbildung 43: CSS – Anzahl entnommener Lymphknoten cut-off 16,5

	LK entnommen ≤ 16 (n=229)		LK entnommen ≥ 17 (n=66)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	132,7		nicht erreicht	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	$p=0,002$; HR 2,92 (95% KI 1,49-5,73)			
CSS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	65,5% (53,9-77,2)	$\pm 4,3\%$	84,9% (67,0-100)	$\pm 5,3\%$
Nach 10 Jahren	55,2% (38,6-71,7)	$\pm 5,6\%$	78,8% (57,4-100)	$\pm 7,7\%$

Tabelle 49: CSS – Anzahl entnommener Lymphknoten cut-off 16,5

5.3.9 CSS – ROC-Analyse Lymphknotendichte

Die Lymphknotendichte (Density) berechnet sich aus der Anzahl Tumor positiver Lymphknoten geteilt durch die Anzahl entnommener Lymphknoten.

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) zeigte eine Lymphknotendichte $<4,5\%$ einen statistisch signifikanten tumorspezifischen Überlebensvorteil. Bei einer ÜLZ-Wahrscheinlichkeit von 77,2% vs. 51,4% nach 5 Jahren sowie 73,4% vs. 36,8% nach 10 Jahren war die Prognose für Patienten mit einer niedrigen Lymphknotendichte entsprechend unterschiedlich.

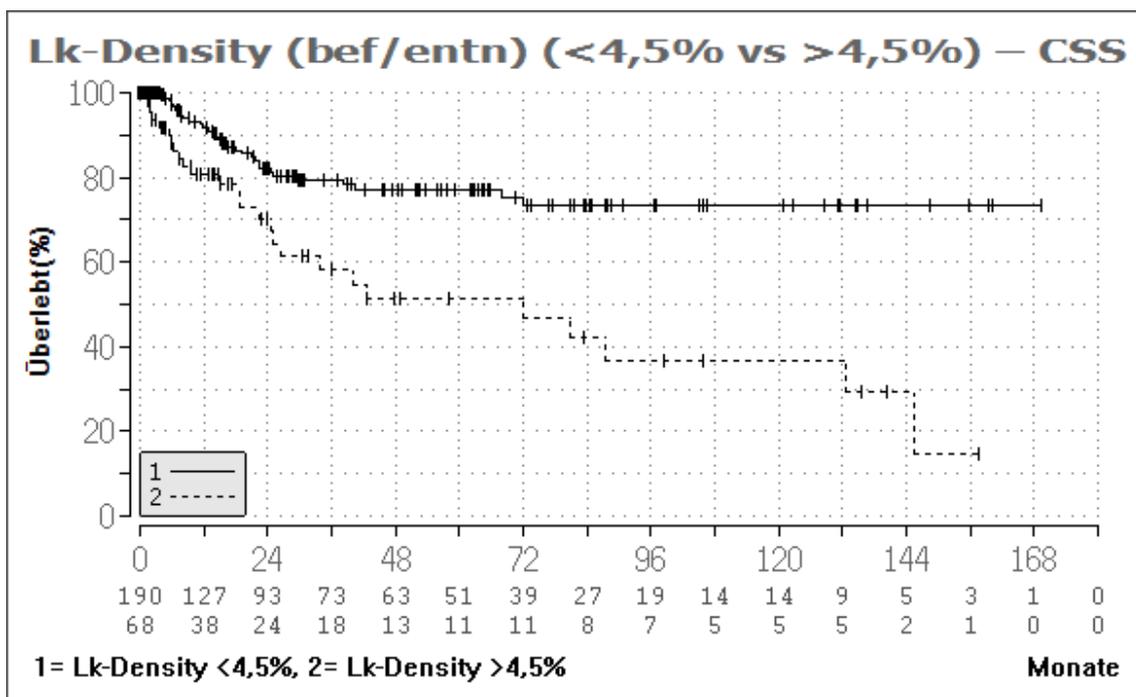


Abbildung 44: CSS – Lymphknotendichte cut-off 4,5%

	LK Density <4,5% (n=190)		LK Density >4,5% (n=68)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	nicht erreicht		72,2	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=<0,001; HR 2,76 (95% KI 1,67-4,55)			
CSS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	77,2% (66,0-88,3)	± 3,8%	51,4% (28,0-74,7)	± 8,3%
Nach 10 Jahren	73,4% (61,0-85,7)	± 4,5%	36,8% (4,4-69,2)	± 9,3%

Tabelle 50: CSS – Lymphknotendichte cut-off 4,5%

5.3.10 CSS – UICC-Stadien

Das tumorspezifische Überleben zeigt signifikante Unterschiede zwischen den UICC-Stadien. Insgesamt nimmt die Überlebenschance mit steigendem UICC-Stadium ab.

Ein Vergleich des Stadiums $\leq pT1$ mit den jeweils anderen Gruppen konnte technisch bei 100% ÜZ-Wahrscheinlichkeit über die beobachtete Zeit einem statistischen Vergleich nicht zugeführt werden und bleibt bei der tabellarischen Darstellung (Tab. 51) somit außen vor.

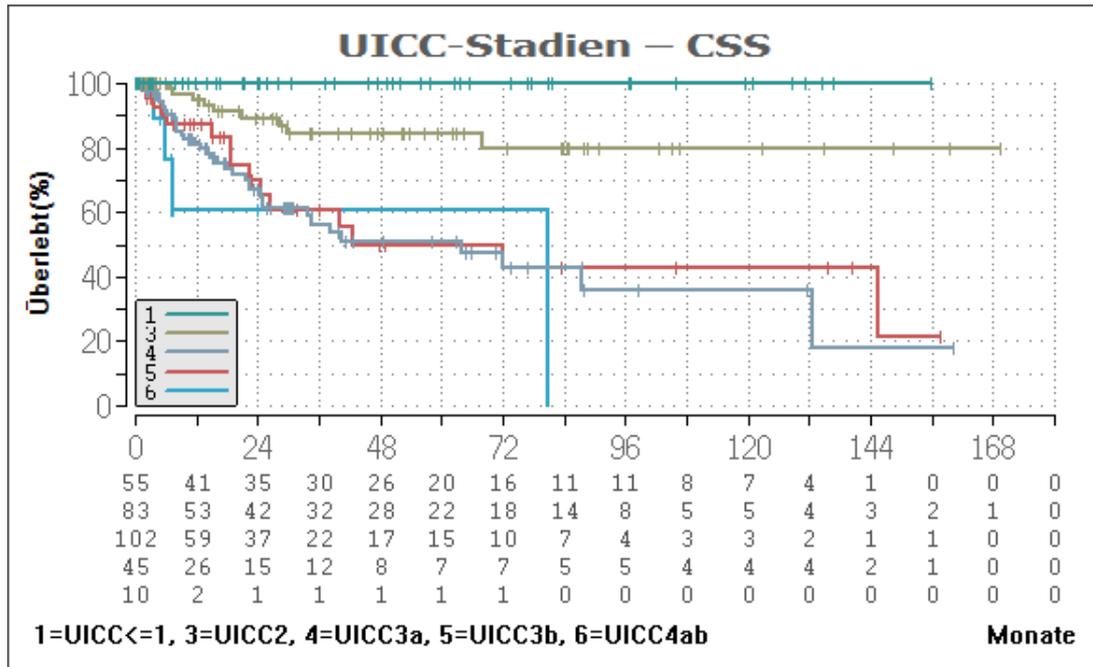


Abbildung 45: CSS – UICC-Stadien

	UICC 2	UICC 3a	UICC 3b	UICC 4a/4b
UICC 2 (n=83)	x	p = <0,001 HR = 4,00 95% KI = 2,04-7,88	p = 0,001 HR = 3,70 95% KI = 1,71-99	p = <0,001 HR = 7,23 95% KI = 2,64-19,76
UICC 3a (n=102)	p = <0,001 HR = 0,25 95% KI = 0,13-0,49	x	p = 0,653 HR = 0,87 95% KI = 0,48-1,59	p = 0,173 HR = 2,02 95% KI = 0,73-5,57
UICC 3b (n=45)	p = 0,001 HR = 0,27 95% KI = 0,13-0,58	p = 0,653 HR = 1,15 95% KI = 0,63-2,10	x	p = 0,252 HR = 1,88 95% KI = 0,64-5,57
UICC 4a/4b (n=10)	p = <0,001 HR = 0,14 95% KI = 0,05-0,38	p = 0,173 HR = 0,49 95% KI = 0,18-1,36	p = 0,252 HR = 0,53 95% KI = 0,18-1,57	x

Tabelle 51: CSS – Log-Rank-Test UICC-Stadien

Patienten im UICC 2-Stadium zeigten ÜLZ-Wahrscheinlichkeit von 84,3% nach 5 bzw. 79,9% nach 10 Jahren. Mit zunehmendem UICC-Stadium verschlechterte sich die Prognose.

	Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	5-Jahres-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI) Standardabweichung	10-Jahres-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI) Standardabweichung
UICC 2 (n=83)	nicht erreicht	84,3% (67,8-100) ± 5,2%	79,9% (61,4-98,4) ± 6,5%
UICC 3a (n=102)	64,1	51,1% (31,6-70,6) ± 6,9%	35,6% (0,0-73,6) ± 9,3%
UICC 3b (n=45)	42,5	49,8% (18,8-80,8) ± 10,7%	42,7 (6,8-78,5) ± 11,3%
UICC 4a/4b (n=10)	81,0	61,0 (14,2-100) ± 18,1%	

Tabelle 52: CSS – ÜLZ-Analyse für UICC-Stadien

5.3.11 CSS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen insgesamt

Patienten, die EKs erhielten (n=151) zeigten eine mediane tumorspezifische Gesamt-ÜLZ von 132,7 Monaten. Die ÜLZ-Wahrscheinlichkeiten waren bei Patienten ohne EK-Transfusion mit 79,3% vs. 62,2% nach 5 Jahren und 72,8% vs. 52,8% signifikant höher.

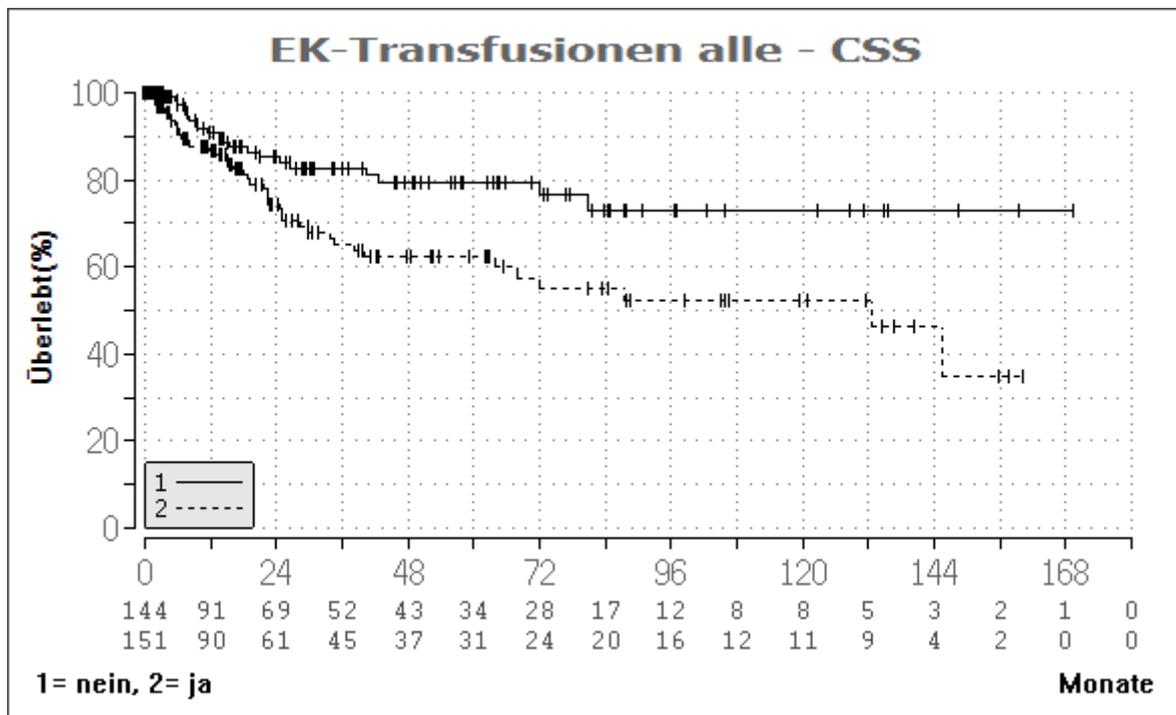


Abbildung 46: CSS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen insgesamt

	Transfusion nein (n=144)		Transfusion ja (n=151)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	nicht erreicht		132,7	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=0,006; HR 2,06 (95% KI 1,23-3,44)			
CSS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	79,3% (66,4-92,3)	± 4,4%	62,2% (47,9-76,4)	± 5,2%
Nach 10 Jahren	72,8 % (56,5-89,1)	± 6,0%	52,2% (33,4-70,9)	± 6,4%

Tabelle 53: CSS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen insgesamt

5.4 Überlebenszeitanalyse Progressionsfreies Überleben (progression free survival)

Im folgenden Abschnitt werden die Daten zum progressionsfreien Überleben (PFS: progression free survival) vorgestellt. Das progressionsfreie Überleben beschreibt den Zeitraum, in dem nach Zystektomie weder ein Fortschreiten der Erkrankung (Progression bzw. Rezidiv) oder der Tod eintritt.

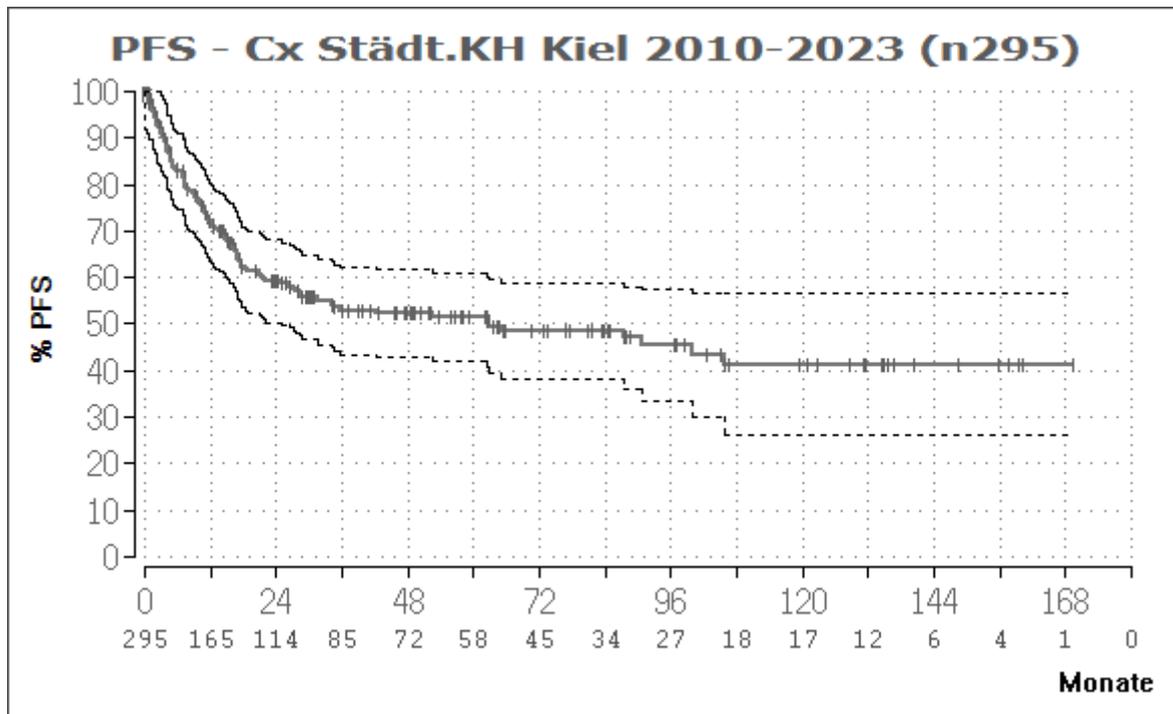


Abbildung 47: PFS – Kaplan-Meier Schätzer mit Konfidenzintervall

	PFS (n=295)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	62,9	
	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	51,4% (41,9-61,0)	± 3,5%
Nach 10 Jahren	41,4 % (26,3-56,5)	± 4,6%

Tabelle 54: PFS – Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs

Die gesamten Ergebnisse sind in der folgenden Übersichtstabelle dargestellt. Im Detail aufgeführt werden nachfolgend nur statistisch signifikante Ergebnisse.

Insgesamt konnte bei 75 Patienten ein Progress des Harnblasenkarzinoms festgestellt werden. Dabei konnte bei 27 ein lokaler Progress gefunden werden und bei 62 Patienten Fernmetastasen. Häufigste Lokalisation von Metastasen war die Lunge, wobei 35% der Patienten mit Progress Lungenmetastasen aufwiesen.

Lokalisation (Mehrfachnennung pro Patient möglich)	W (n=19)	M (n=56)	Gesamt (n=75)
Lokal, n (%)	9 (47%)	18 (32%)	27 (36%)
Fernmetastasen, n (%)	14 (74%)	48 (86%)	62 (83%)
Knochen	4 (21%)	12 (21%)	16 (21%)
Lymphatisch	2 (11%)	13 (23%)	15 (20%)
Viszeral	9 (47%)	36 (64%)	45 (60%)
- Pulmonal	6 (32%)	20 (36%)	26 (35%)
- Hepatisch	4 (21%)	15 (27%)	19 (25%)
- Andere*	3 (16%)	11 (20%)	14 (19%)
Peritoneum	6 (32%)	4 (7%)	10 (13%)
Unklar, n (%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)

Tabelle 55: Progresslokalisierung

*Andere: Nebennieren, Gehirn, Neoblase, Pleura, Haut, Dünn- und Dickdarm

5.4.1 Übersicht Ergebnisse ÜLZ-Analyse – Progressionsfreies Überleben (PFS)

Progressionsfreies Überleben (progressio-free survival)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	5-Jahres ÜLZ 10-Jahres ÜLZ	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Geschlecht W(n72) vs. M(n223)	16,2 vs. 16,5	14,8 vs. 2,9 22,62 vs. 7,1	1,19 (0,78-1,79)	0,421
Alter bei Zystektomie ≤78 (n217) vs. ≥79 (n78)	105,6 vs. 15,4	58,0 vs. 47,7 24,2 vs. 16,1	2,08 (1,42-3,04)	<0,001
* BMI Cut-off 23,665 kg/m ² (<n74 vs. >n221)	21,4 vs. 99,8	37,9 vs. 29,5 56,2 vs. 45,6	1,66 (1,13-2,43)	0,009
ASA1&2 (n148) vs. ASA 3&4 (n147)	99,8 vs. 31,7	58,6 vs. 43,8 46,2 vs. 36,7	1,59 (1,11-2,28)	0,012
* Hb [g/dl] präop. Cut-off 13,45 g/dl (<n140 vs. >n155)	17,1 vs. 105,6	34,1 vs. 65,8 31,4 vs. 50,5	2,38 (1,66-3,40)	<0,001
* Kreatinin [mg/dl] präop. Cut-off 1,885 mg/dl (<n267 vs. >n28)	90,6 vs. 9,3	55,0 vs. 19,5 43,8 vs. 19,5	2,53 (1,58-4,07)	<0,001
pT-Stadium (pN0M0)	Siehe Unterauswertung			
pN0 (n187) vs. pN+ (n66)	NR vs. 17,4	61,1 vs. 35,2 50,6 vs. 24,1	1,96 (1,30-2,94)	0,001
pN1 (n21) vs. pN2 (n45)	87,5 vs. 16,7	57,0 vs. 27,3 0,0 vs. 27,3	1,41 (0,66-2,99)	0,376
* Anzahl entnommene Lymphknoten ≤15 (n214) vs. ≥16 (n81)	28,4 vs. 87,5	44,8 vs. 66,5 32,8 vs. 56,9	1,96 (1,27-3,02)	0,002
* Lymphknotendichte Cut-off 7,5% (<n197 vs. >n61)	105,6 vs. 16,7	61,6 vs. 27,0 49,0 vs. 21,6	2,29 (1,54-3,40)	<0,001
UICC-Klassifikation	Siehe Unterauswertung			
Blut-Transfusionen SK Kiel Ja=n151 vs. Nein=n144	17,7 vs. 90,6	38,6 vs. 66,6 30,1 vs. 55,5	2,32 (1,59-3,38)	<0,001
** Blut-Transfusionen postop. 30Tage Ja=n114 vs. Nein=n181	17,6 vs. 90,6	39,6 vs. 58,9 34,0 vs. 45,0	1,76 (1,23 vs. 2,51)	0,002
Perioperative Chemo (n=51) vs. keine aber indiziert (n=82)	87,5 vs. 62,9	51,3 vs. 50,5 43,9 vs. 39,6	1,04 (0,61-1,78)	0,883
Neoadjuvante Chemo (n=16) vs. keine aber indiziert (n=91)	10,5 vs. 87,5	68,4 vs. 53,5 68,4 vs. 45,9	1,34 (0,48-3,75)	0,574
Adjuvante Chemo (n=36) vs. keine aber indiziert (n=77)	31,5 vs. 16,7	46,1 vs. 28,7 38,4 vs. 19,1	1,61 (0,93-2,79)	0,091

Tabelle 56: PFS – Übersicht Überlebenszeitanalyse

* Entsprechend ROC-Analyse

** Transfusionen +/- 30d und +/- 90d um Zystektomiedatum ebenfalls signifikant

5.4.2 PFS – ROC-Analyse Patientenalter bei Zystektomie

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) wiesen jüngere Patienten im Alter von <78,5 Jahren (n=217) eine signifikant bessere progressionsfreie ÜLZ-Wahrscheinlichkeit mit einer längeren medianen Gesamt-ÜLZ und einer höheren 5- und 10-Jahres ÜLZ-Wahrscheinlichkeit auf. (vgl. Abb. 48).

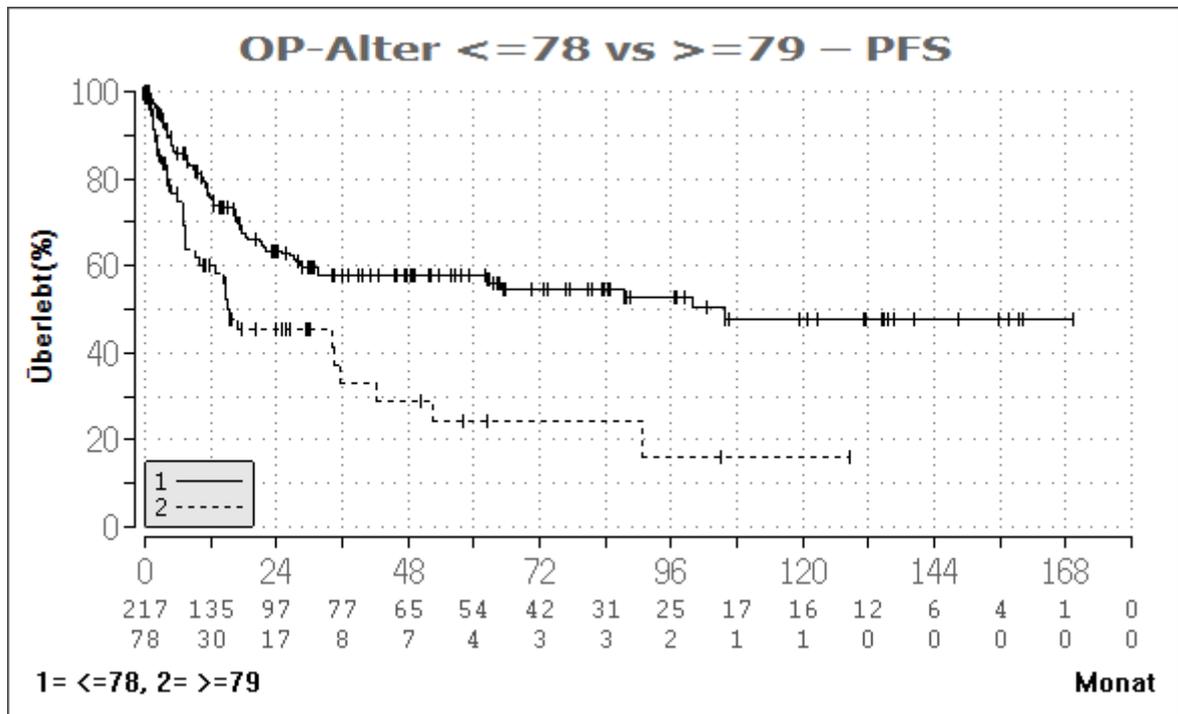


Abbildung 48: PFS – Patientenalter bei Zystektomie cut-off 78,5 Jahre

	≤78 Jahre (n=217)		≥79 Jahre (n=78)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	105,6		15,4	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p<0,001; HR 2,08 (95% KI 1,42-3,04)			
PFS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	58,0% (47,6-68,3)	± 3,8%	24,2% (0,0-59,3)	± 7,9%
Nach 10 Jahren	47,7 % (5,1-63,2)	± 5,1%	16,1% (0,0-71,8)	± 8,5%

Tabelle 57: PFS – Patientenalter bei Zystektomie cut-off 78,5 Jahre

5.4.3 PFS – ROC-Analyse BMI

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) wiesen Patienten mit einem BMI <23,665 (n=74) eine kürzere mediane ÜLZ sowie eine schlechtere ÜLZ-Wahrscheinlichkeit im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben auf als Patienten mit einem BMI >23,665.

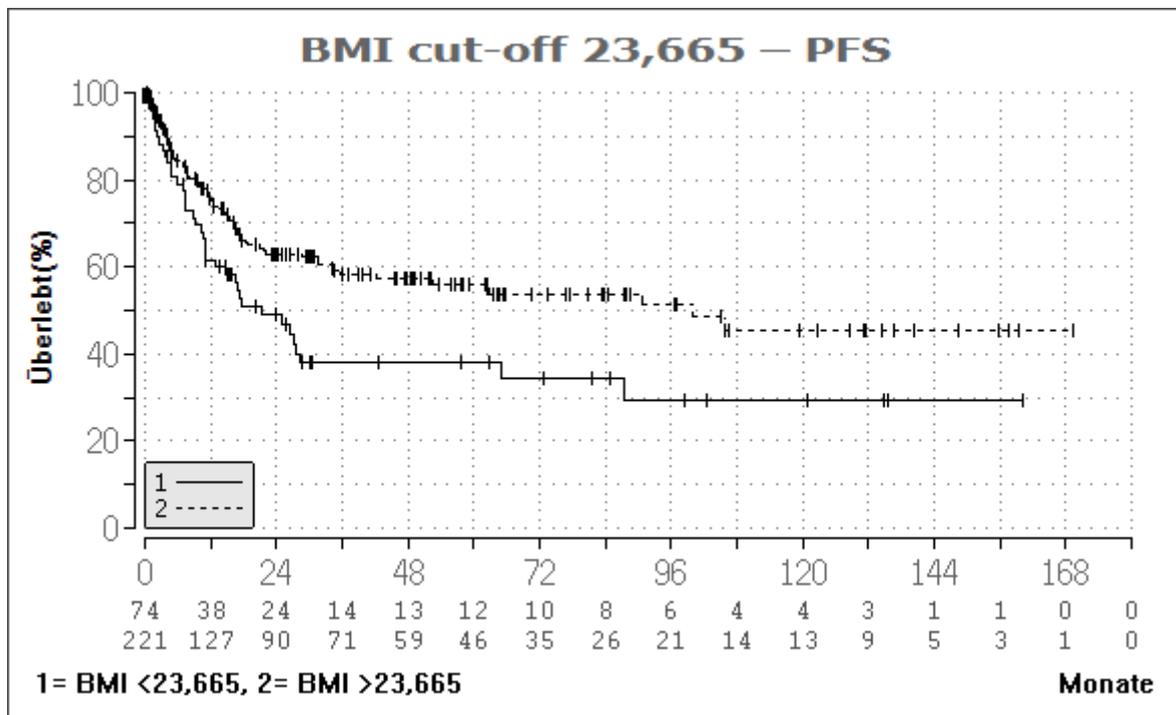


Abbildung 49: PFS – BMI cut-off 23,665

	BMI <23,665 (n=74)		BMI >23,665 (n=221)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	21,4		99,8	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=0,009; HR 1,66 (95% KI 1,13-2,43)			
PFS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung
Nach 5 Jahren	37,9% (18,3-57,4)	± 6,6%	56,2% (45,2-67,1)	± 4,0%
Nach 10 Jahren	29,5% (2,9-56,1)	± 7,4%	45,6% (27,6-63,6)	± 5,6%

Tabelle 58: PFS – BMI cut-off 23,665

5.4.4 PFS – ASA

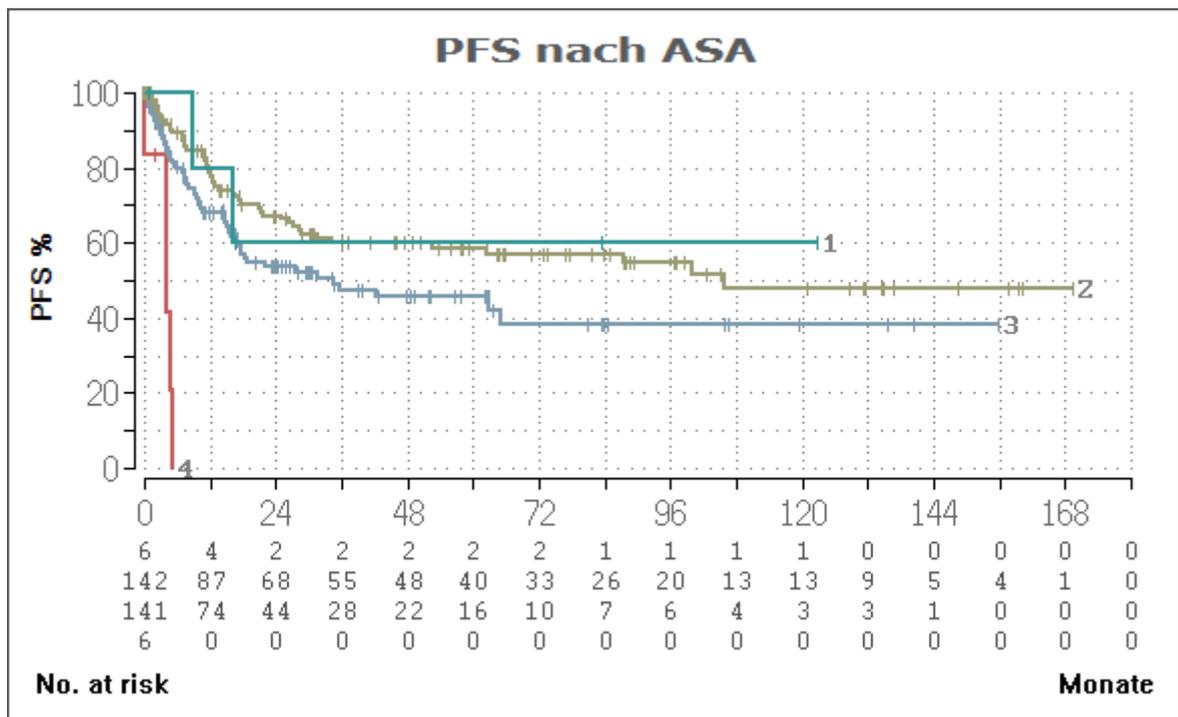


Abbildung 50: PFS – ASA

Patienten mit einem ASA-Score von ASA 1 oder 2 (n=148) hatten auch im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben eine deutlich bessere Prognose im Vergleich mit Patienten mit ASA-Score von 3 und 4 (n=147). Bei Patienten mit einer ASA-Score von 1 oder 2 lag die mediane ÜLZ bei 99,8 Monaten. Bei Patienten mit einem Score von 3 oder 4 lag die mediane ÜLZ bei 31,7 Monaten. Das Hazard Ratio lag bei 1,59 (95% KI = 1,11 – 2,28). Patienten mit einem ASA-Score von 1 oder 2 überlebten somit progressionsfrei signifikant länger als Patienten mit einem ASA-Score von 3 oder 4. (vgl. Abb. 51)

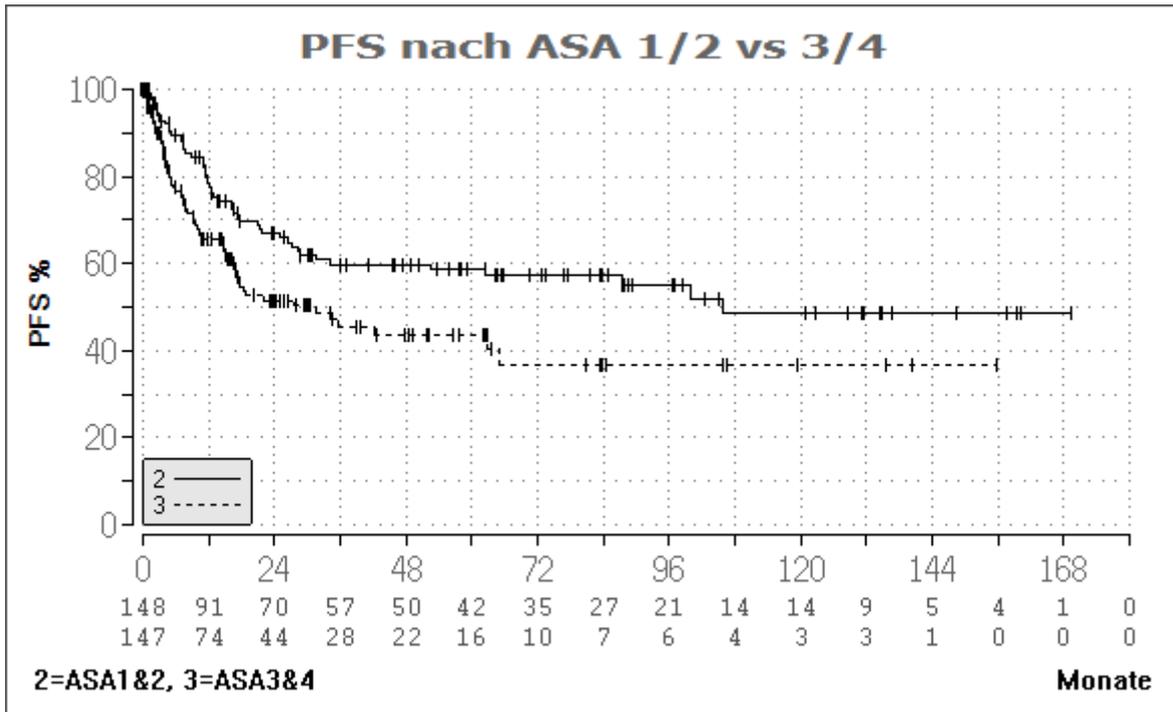


Abbildung 51: PFS – ASA 1/2 vs. ASA 3/4

	ASA 1&2 (n=148)		ASA 3&4 (n=147)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	99,8		31,7	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=0,012; HR 1,59 (95% KI 1,11-2,28)			
PFS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	58,6% (45,7-71,4)	± 4,7%	43,8 % (28,8-58,7)	± 5,2%
Nach 10 Jahren	46,2% (26,7-65,8)	± 6,4%	36,7% (14,8-58,6)	± 6,3%

Tabelle 59: PFS – ASA 1/2 vs. ASA 3/4

5.4.5 PFS – präoperativer Hämoglobinwert

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) wiesen Patienten mit einem präoperativen Hämoglobinwert <13,45 g/dl ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben auf.

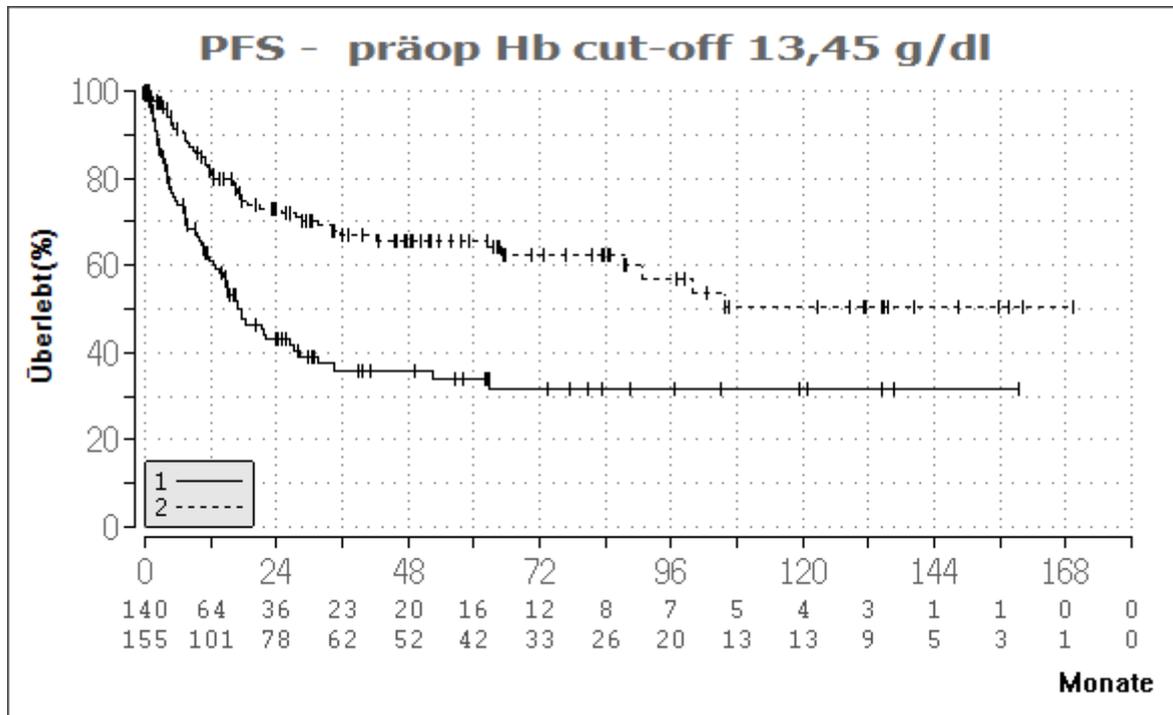


Abbildung 52: PFS – präoperativer Hämoglobinwert cut-off 13,45 g/dl

	prä-OP Hb >13,45 g/dl (n=155)		prä-OP Hb <13,45 g/dl (n=140)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	nicht erreicht		17,1	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p= <0,001; HR 2,38 (95% KI 1,66-3,40)			
PFS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	65,8% (53,6-78,1)	± 4,4%	34,1% (17,9-50,3)	± 5,1%
Nach 10 Jahren	50,5 % (30,0-71,0)	± 6,7%	31,4% (13,2-49,6)	± 5,3%

Tabelle 60: PFS – präoperativer Hämoglobinwert cut-off 13,45 g/dl

5.4.6 PFS – präoperativer Kreatininwert

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) wiesen Patienten mit einem präoperativen Kreatininwert von >1,885 mg/dl ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben auf. Die niedrigen Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren sowie die reduzierte mediane Zeit bis zur Progression unterstreichen die prognostische Bedeutung des präoperativen Kreatininwertes.

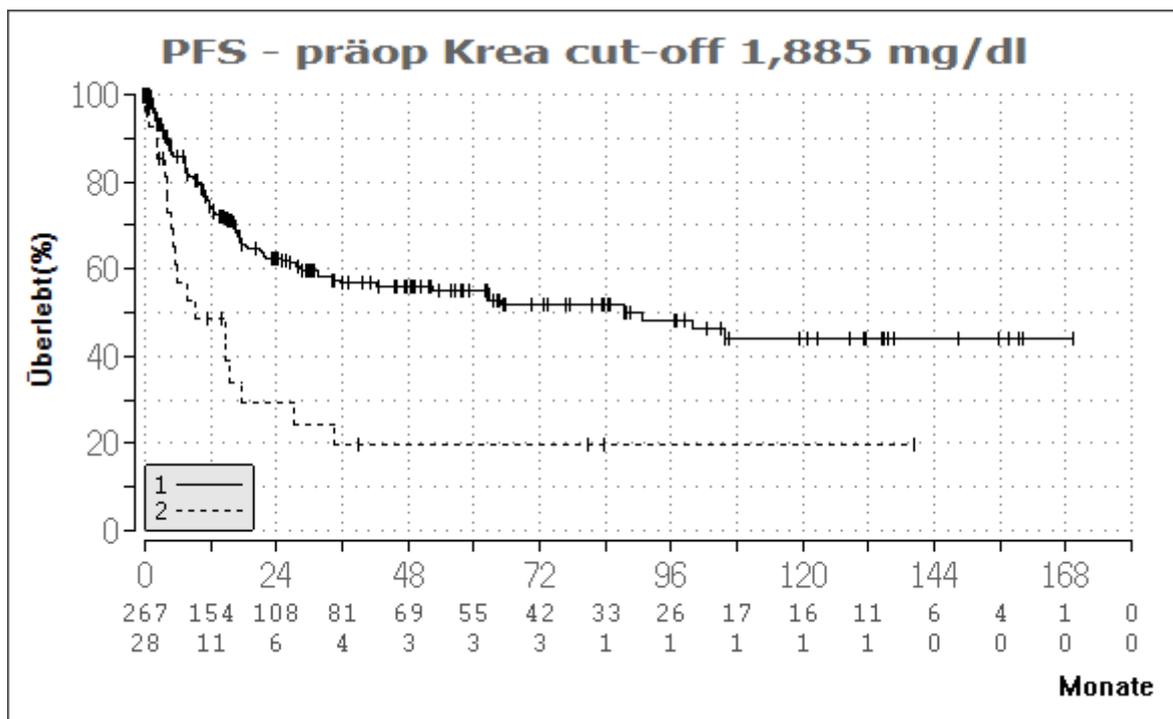


Abbildung 53: PFS – präoperativer Kreatininwert cut-off 1,885 mg/dl

	prä-OP Krea <1,885 mg/dl (n=267)		prä-OP Krea >1,885 mg/dl (n=28)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	90,6		9,3	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p= <0,001; HR 2,53 (95% KI 1,58-4,07)			
PFS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung
Nach 5 Jahren	55,0% (45,1-65,0)	± 3,7%	19,5% (0,0-50,6)	± 8,5%
Nach 10 Jahren	43,8 % (27,8-59,9)	± 5,0%	19,5% (0,0-50,6)	± 8,5%

Tabelle 61: PFS – präoperativer Kreatininwert cut-off 1,885 mg/dl

5.4.7 PFS – pT-Stadien

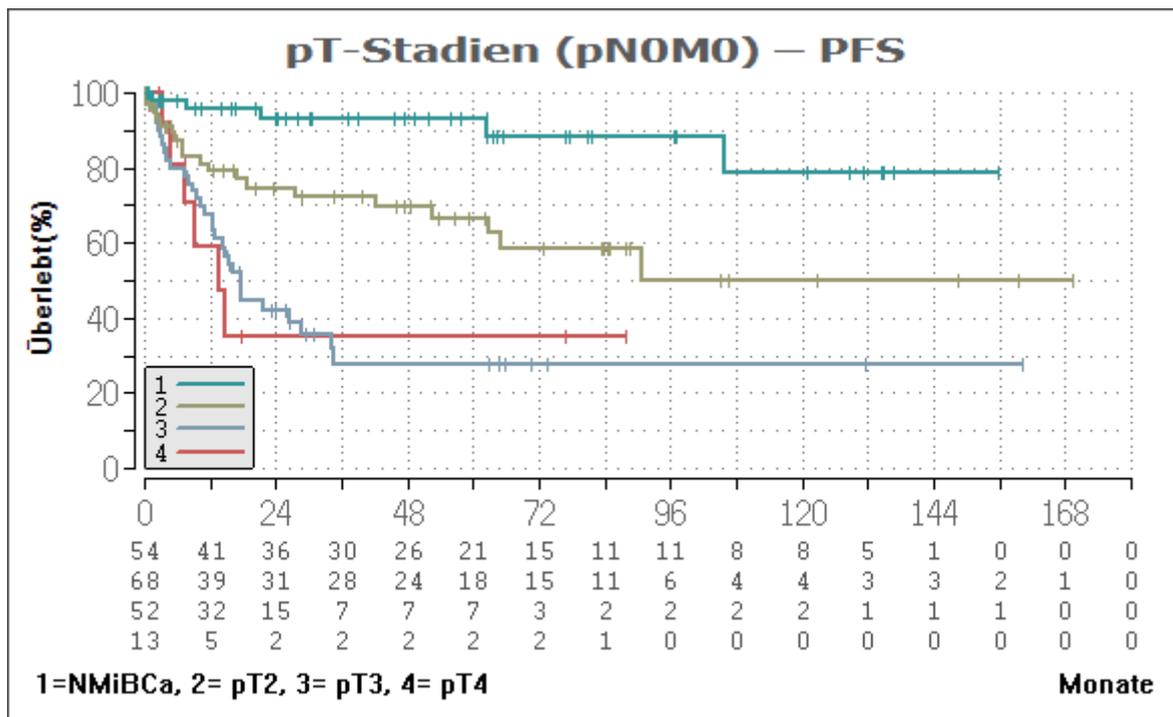


Abbildung 54: PFS – pT-Stadium bei pN0M0

Die progressionsfreie Überlebenszeit nimmt mit fortschreitendem Tumorstadium deutlich ab. Patienten mit pT1-Tumorstadium zeigen eine signifikant bessere Prognose im Vergleich zu pT2-Stadium. Noch größere Unterschiede zeigten sich im Vergleich zu den Stadien pT3 und pT4. Zwischen pT2 und pT3 bestehen signifikante Unterschiede, während die Unterschiede zwischen pT2 und pT4 sowie pT3 und pT4 im Kieler Kollektiv statistisch nicht signifikant sind.

	≤pT1	pT2	pT3	pT4
≤ pT1 (n=54)	x	p = 0,003 HR = 4,02 95% KI = 1,62-9,98	p = <0,001 HR = 9,12 95% KI = 4,19-19,80	p = <0,001 HR = 9,00 95% KI = 3,39-23,93
pT2 (n=68)	p = 0,003 HR = 0,25 95% KI = 0,10-0,62	x	p = 0,002 HR = 2,39 95% KI = 1,37-4,16	p = 0,838 HR = 2,20 95% KI = 0,90-5,38
pT3 (n=52)	p = <0,001 HR = 0,12 95% KI = 0,05-0,24	p = 0,008 HR = 0,42 95% KI = 0,24-0,73	x	p = 0,908 HR = 1,05 95% KI = 0,44-2,52
pT4 (n=13)	p = <0,001 HR = 0,11 95% KI = 0,04-0,30	p = 0,838 HR = 0,45 95% KI = 0,19-1,11	p = 0,909 HR = 0,95 95% KI = 0,40-2,28	x

Tabelle 62: PFS – Log-Rank-Test für pT-Stadium bei pN0M0

Für Patienten mit einem pT1-Tumorstadium betrug die 5-Jahres-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit 93,2% bzw. 78,7% nach 10 Jahren. Insgesamt sinken die ÜLZ-Wahrscheinlichkeiten mit zunehmendem Tumorstadium sichtlich, wobei ein besonders deutlicher Unterschied zwischen den Tumorstadien pT2 und pT3 besteht.

	Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	5-Jahres-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI) Standardabweichung	10-Jahres-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI) Standardabweichung
pT1 (n=54)	nicht erreicht	93,2 (74,4-100) ± 3,8%	78,7 (49,8-100) ± 10,6%
pT2 (n=68)	90,6	66,4% (47,0-85,9) ± 7,1%	50,2% (17,7-82,8) ± 10,4%
pT3 (n=52)	17,6	27,8% (1,9-53,7) ± 7,7%	27,8% (1,9-53,7) ± 7,7%
pT4 (n=13)	13,5	35,4% (0,0-82,5) ± 16,1%	

Tabelle 63: PFS – ÜLZ für pT-Stadium bei pN0M0

5.4.8 PFS – pN0M0- vs. pN+M0-Stadium

Der Lymphknotenstatus hat einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (pN0) zeigen erwartungsgemäß eine wesentlich bessere Prognose hinsichtlich des PFS im Vergleich zu Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen (pN+).

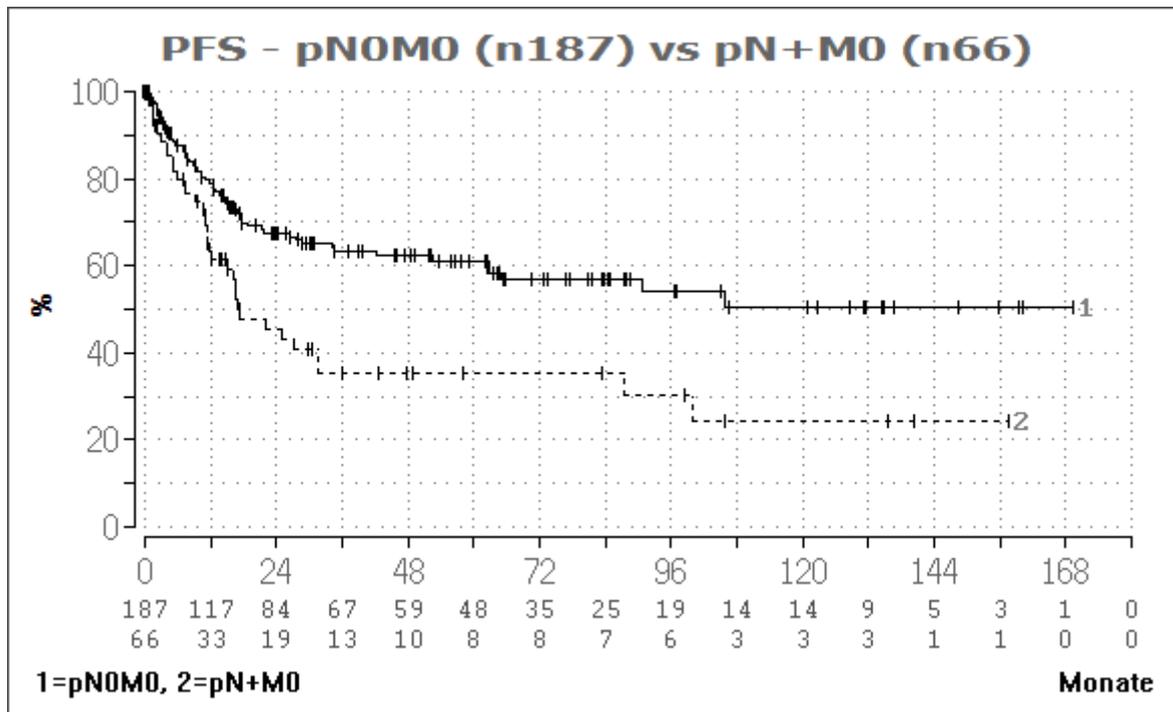


Abbildung 55: PFS – pN0-Stadium vs. pN+-Stadium

	pN0 (n=187)		pN+ (n=66)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	nicht erreicht		17,4	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=0,001; HR 1,96 (95% KI 1,30-2,94)			
PFS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	61,0% (49,6-72,5)	± 4,2%	35,2% (13,4-57,0)	± 7,1%
Nach 10 Jahren	50,6% (33,1-68,1)	±5,8%	24,1% (0,0-58,8)	± 8,2%

Tabelle 64: PFS – pN0-Stadium vs. pN+-Stadium

5.4.9 PFS – ROC-Analyse Anzahl entnommener Lymphknoten

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) stellte die Anzahl der entnommenen Lymphknoten einen signifikant prädiktiven Faktor für das progressionsfreie Überleben dar. Patienten mit ≥ 16 entnommenen Lymphknoten (n=81) zeigten eine signifikant bessere progressionsfreie ÜLZ. Eine entsprechende Analyse ausschließlich für die 258 Patienten mit mindestens einem entnommenen Lymphknoten erbrachte in der ROC-Analyse den gleichen cut-off Wert von ≤ 15 vs. ≥ 16 Lymphknoten mit entsprechend signifikantem Unterschied im Log-Rank-Test (n177 vs. n81) für das Gesamtüberleben (p=0,005, HR 1,89 95%KI 1,21-2,94; Kaplan-Meier-Grafik und Tabellendarstellung hier nicht gezeigt).

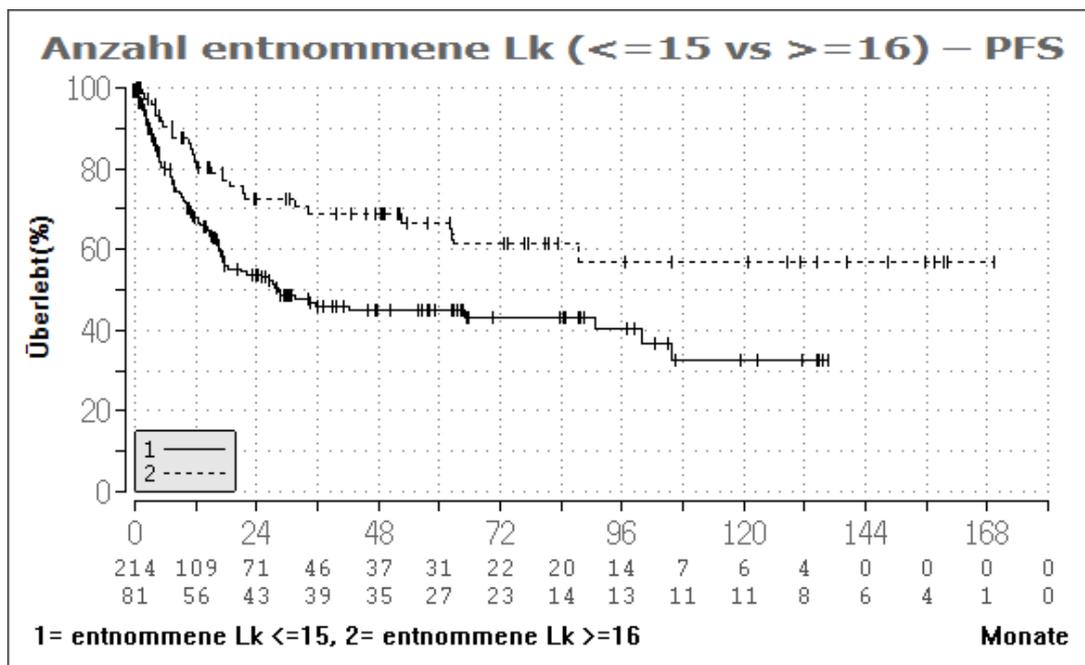


Abbildung 56: PFS – Anzahl entnommener Lymphknoten cut-off 15,5

	LK entnommen ≤ 15 (n=214)		LK entnommen ≥ 16 (n=81)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	28,4		nicht erreicht	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=0,002374; HR 1,96 (95% KI 1,27-3,02)			
PFS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	44,8% (32,8-56,8)	± 4,2%	66,5% (49,9-83,1)	± 6,0%
Nach 10 Jahren	32,8% (5,9-59,6)	± 6,3%	56,9% (36,5-77,3)	± 7,4%

Tabelle 65: PFS – Anzahl entnommener Lymphknoten cut-off 15,5

5.4.10 PFS – ROC-Analyse Lymphknotendichte

Entsprechend der ROC-Analyse (nicht dargestellt) zeigten Patienten mit einer Lymphknotendichte von <7,5% (n=197) eine signifikant bessere progressionsfreie ÜLZ gegenüber Patienten mit einer Lymphknotendichte >7,5% (n=61).

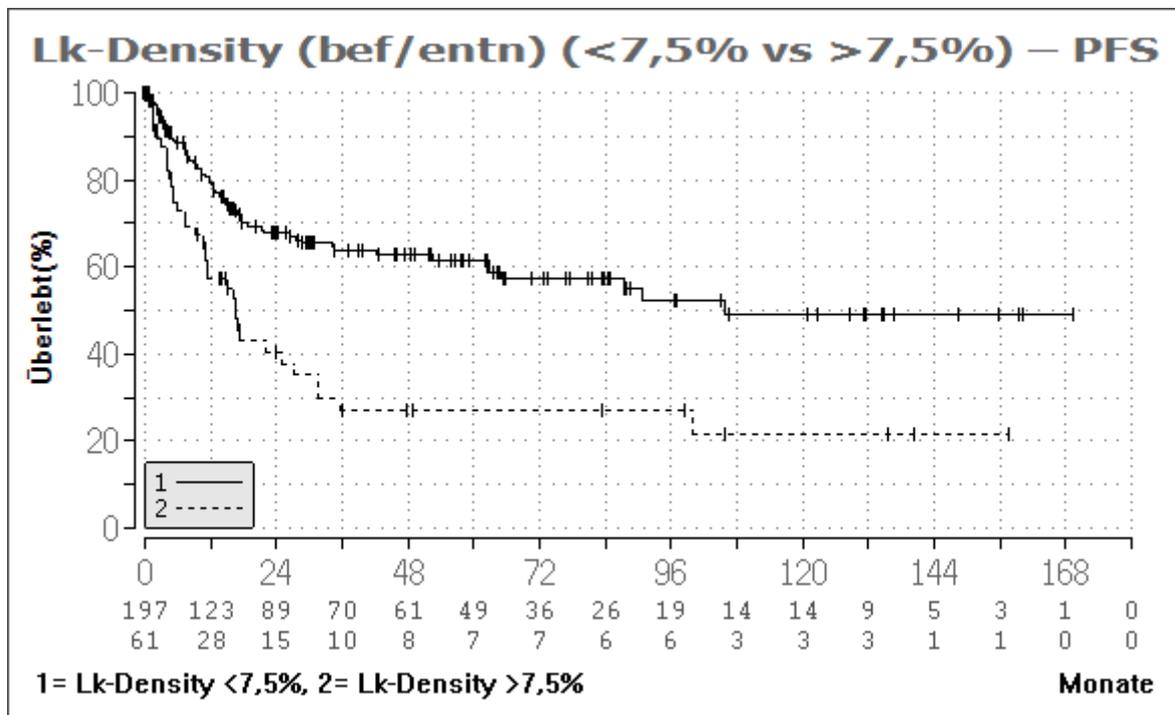


Abbildung 57: PFS – Lymphknotendichte cut-off 7,5%

	LK Density <7,5% (n=197)		LK Density >7,5% (n=61)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	105,6		16,7	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p<0,001; HR 2,29 (95% KI 1,54-3,40)			
PFS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	61,6% (50,4-72,7)	± 4,1%	27,0% (3,7-50,4)	± 6,9%
Nach 10 Jahren	49,0% (30,5-67,5)	± 5,9%	21,6% (0,0-51,8)	± 7,3%

Tabelle 66: PFS – Lymphknotendichte cut-off 7,5%

5.4.11 PFS – UICC-Stadien

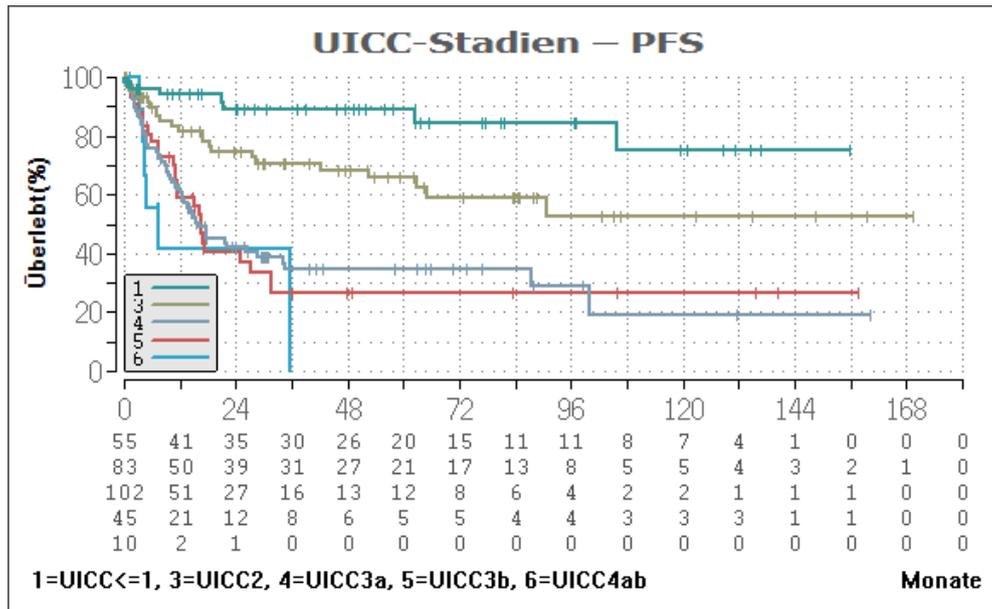


Abbildung 58: PFS – UICC-Stadien

Die progressionsfreie ÜZ-Wahrscheinlichkeit verschlechtert sich mit höherem UICC-Stadium deutlich. Patienten mit UICC 1 haben die beste Prognose mit signifikanten Unterschieden zu allen anderen Stadien. Zwischen dem Stadium UICC 2 und den höheren Stadien 3a/3b und 4a/4b bestehen ebenfalls signifikante Unterschiede. Die Unterschiede zwischen den höheren Stadien (UICC 3a/3b und UICC 4a/4b) sind wohl letztlich fallzahlbedingt nicht signifikant.

	UICC 1 (inkl. 0a, 0is)	UICC 2	UICC 3a	UICC 3b	UICC 4a/4b
UICC 1 (inkl. 0a, 0is) (n=55)	x	p = 0,015 HR = 2,75 95% KI = 1,22-6,19	p = <0,001 HR = 6,46 95% KI = 3,26-12,78	p = <0,001 HR = 6,75 95% KI = 3,29-13,88	p = <0,001 HR = 8,95 95% KI = 3,64-22,00
UICC 2 (n=83)	p = 0,015 HR = 0,36 95% KI = 0,16-0,82	x	p = <0,001 HR = 2,47 95% KI = 1,54-3,95	p = <0,001 HR = 2,62 95% KI = 1,53-4,50	p = 0,001 HR = 4,01 95% KI = 1,76-9,23
UICC 3a (n=102)	p = <0,001 HR = 0,15 95% KI = 0,08-0,31	p = <0,001 HR = 0,41 95% KI = 0,25-0,65	x	p = 0,909 HR = 1,03 95% KI = 0,64-1,64	p = 0,241 HR = 1,65 95% KI = 0,72-3,79
UICC 3b (n=45)	p = <0,001 HR = 0,15 95% KI = 0,07-0,30	p = <0,001 HR = 0,38 95% KI = 0,22-0,65	p = 0,909 HR = 0,97 95% KI = 0,61-1,55	x	p = 0,294 HR = 1,60 95% KI = 0,66-3,86
UICC 4a/4b (n=10)	p = <0,001 HR = 0,11 95% KI = 0,05-0,27	p = 0,001 HR = 0,25 95% KI = 0,11-0,57	p = 0,241 HR = 0,61 95% KI = 0,26-1,40	p = 0,294 HR = 0,62 95% KI = 0,26-1,51	x

Tabelle 67: PFS – UICC-Stadien

Mit zunehmendem UICC-Stadium nimmt die Prognose für Patienten im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben ab. Patienten mit Tumoren im Stadium UICC 4a/4b überlebten im Median 7,3 Monate, wobei kein Patient 5 Jahre überlebte.

	Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	5-Jahres-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI) Standardabweichung	10-Jahres-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI) Standardabweichung
UICC 1 (inkl. 0a, 0is) (n=55)	nicht erreicht	89,0% (70,1-100) ± 4,7%	74,9% (46,4-100) ± 10,5%
UICC 2 (n=83)	nicht erreicht	65,7% (47,9-83,4) ± 6,5%	52,4% (25,4-79,4) ± 9,0%
UICC 3a (n=102)	16,3	34,4% (16,8-52,1) ± 5,7%	19,1% (0,0-81,5) ± 9,1%
UICC 3b (n=45)	16,4	26,9% (0,7-53,0) ± 7,8%	26,9% (0,7-53,0) ± 7,8%
UICC 4a/4b (n=10)	7,3		

Tabelle 68: PFS – ÜLZ-Analyse für UICC-Stadien

5.4.12 PFS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen insgesamt

Patienten, die insgesamt keine Erythrozytenkonzentrate erhielten (n=144), hatten eine signifikant bessere progressionsfreie ÜLZ-Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt im SK Kiel vor oder nach Zystektomie Erythrozytenkonzentrate erhielten (n=151).

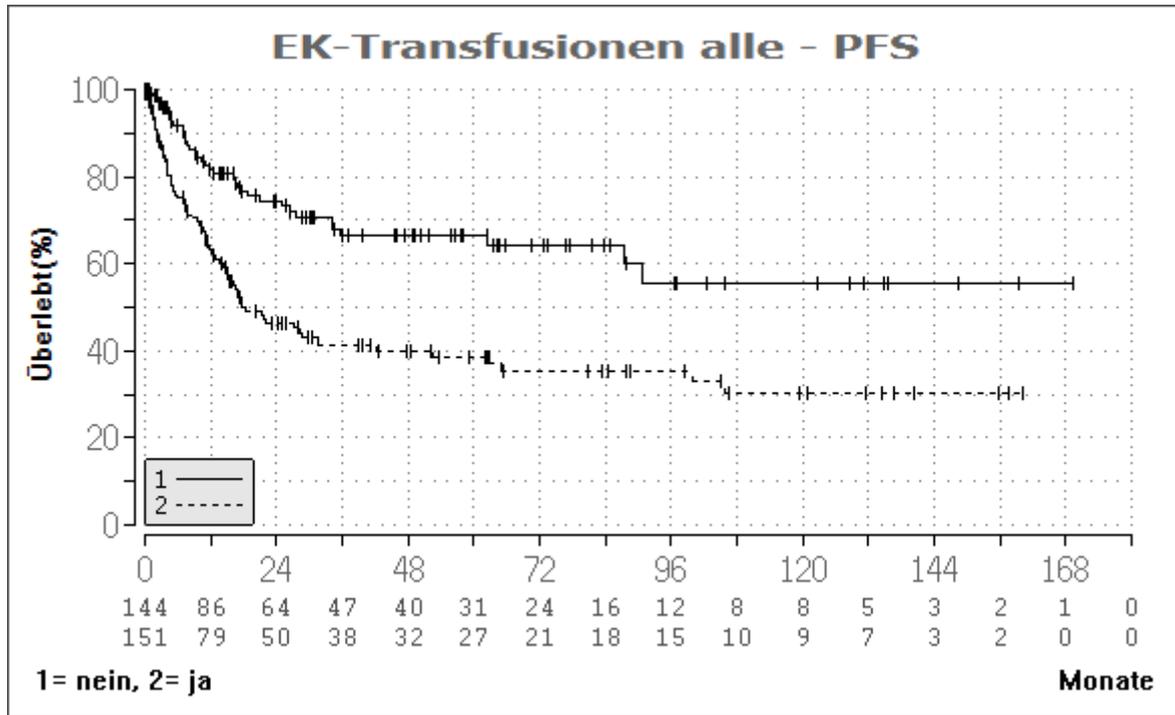


Abbildung 59: PFS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen insgesamt

	Transfusion nein (n=144)		Transfusion ja (n=151)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	nicht erreicht		17,7	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p<0,001; HR 2,31 (95% KI 1,59-3,38)			
PFS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standardabweichung
Nach 5 Jahren	66,6% (53,3-79,9)	± 4,8%	38,6% (25,1-52,0)	± 4,6%
Nach 10 Jahren	55,4 % (33,2-77,7)	± 7,4%	30,1% (11,1-49,1)	± 5,3%

Tabelle 69: PFS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen insgesamt

5.4.13 PFS – Gabe von Erythrozytenkonzentraten 0-30 Tage post-OP

Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ keine Erythrozytenkonzentrate erhielten, hatten eine signifikant bessere progressionsfreie ÜLZ-Wahrscheinlichkeit, mit einer entsprechend längeren medianen ÜLZ sowie einer höheren 5- und 10-Jahres ÜLZ-Wahrscheinlichkeit, verglichen mit Patienten, die postoperativ mindestens eine Transfusion erhielten.

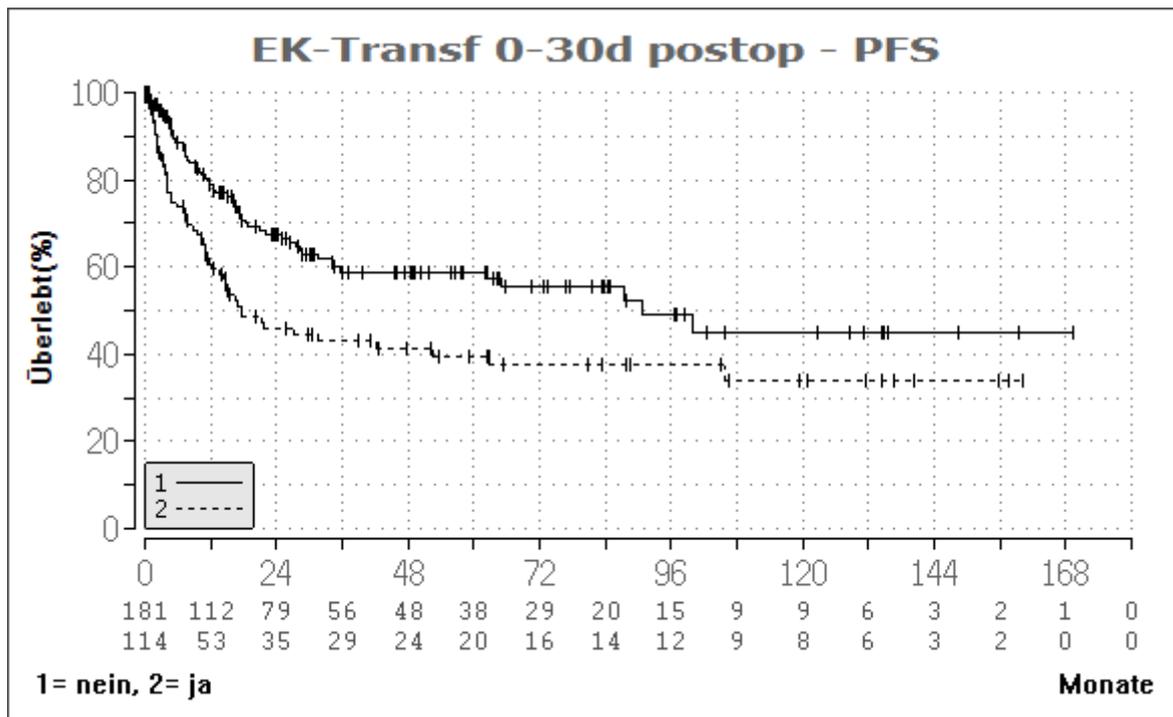


Abbildung 60: PFS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusion 0-30 Tage postoperativ

	Transfusion nein (n=181)		Transfusion ja (n=114)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	90,6		17,6	
p-Wert (Log-Rank-Test), Hazard Ratio	p=0,002; HR 1,76 (95% KI 1,23-2,51)			
PFS	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung	ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (95% KI)	Standard-abweichung
Nach 5 Jahren	58,9% (47,0-70,8)	± 4,4%	39,6% (23,7-55,5)	± 5,5%
Nach 10 Jahren	45,0 % (22,1-68,0)	± 6,7%	34,0% (14,2-53,8)	± 6,0%

Tabelle 70: PFS – Erythrozytenkonzentrat-Transfusion 0-30 Tage postoperativ

5.5 Vergleich von multivariaten Variablen

Bei Überlebenszeitanalysen zeigt sich, dass Prognosen in der Regel nicht anhand eines einzelnen Faktors, sondern unter Berücksichtigung mehrerer Einflussgrößen gleichzeitig beurteilt werden müssen. Häufig werden dabei verschiedene Variablen wie Alter, Geschlecht oder die TNM-Klassifikation als Kovariablen herangezogen, um die Aussagekraft der Prognose zu verbessern. Ein univariater Log-Rank-Test ist zur Auswertung solch komplexer Datenstrukturen meist nicht ausreichend. Stattdessen bietet sich in diesen Fällen eine Analyse mit dem Cox-Modell (benannt nach dem englischen Statistiker Sir David R. Cox) an. In einer Therapiestudie ermöglicht dieses Modell beispielweise eine Schätzung der Therapieeffekte auf die Überlebenszeit – unter gleichzeitiger Kontrolle weiterer Einflussfaktoren. So lässt sich das sogenannte Hazard, also das Risiko oder die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses wie der Tod oder Progress, differenzierter bewerten [45].

Mithilfe der Cox-Regression wurde im folgenden Abschnitt analysiert, welche univariat signifikanten Parameter sich in einer multivariaten Analyse als unabhängige prognostische Faktoren für die jeweiligen Überlebenszeitendpunkte erwiesen.

Es wurde dabei ein schrittweiser Abbau des Modells mit Kriterium $p > 0,05$ durchgeführt.

5.5.1 OS – Multivariate Analyse

Für die multivariate Cox-Regressionsanalyse bezüglich des Gesamtüberlebens wurden die univariat signifikanten Parameter Patientenalter, ASA-Score, BMI, UICC-Stadium, Anzahl der entnommenen Lymphknoten, präoperativer Hb-Wert, präoperativer Kreatinin-Wert und die Anzahl verabreichter Bluttransfusionen einbezogen.

OS Variable	Koeffizient-beta (95%-KI)	Standard-abweichung	Chi ²	p-Wert	Hazard-Ratio (95%-KI)
ASA	0,433 (0,058-0,809)	0,192	5,122	0,024	1,543 (1,060-2,245)
UICC-Stadium	0,501 (0,346-0,656)	0,079	40,214	0,000	1,650 (1,413-1,926)
Anzahl entnommen LK	-0,026 (-0,050- -0,002)	0,012	4,348	0,037	0,975 (0,951-0,999)
Präoperativer Hb-Wert	-0,221 (-0,311- -0,132)	0,045	23,525	<0,001	0,802 (0,733-0,877)

Tabelle 71: OS – Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Für das Gesamtüberleben zeigten sich der präoperative ASA-Score, das UICC-Stadium, die Anzahl der entnommenen Lymphknoten und der präoperative Hämoglobinwert als signifikant unabhängige Einflussgrößen. Der positive Wert des Koeffizienten beta in Bezug auf den ASA-Score weist darauf hin, dass diese Variable positiv mit dem Ereignis Tod korreliert, d.h. mit einem zunehmenden ASA-Score wird das Versterben nach Operation wahrscheinlicher. Gleiches gilt für das UICC-Stadium, da mit steigendem UICC-Stadium ebenfalls das Versterben eines Patienten wahrscheinlicher wird. Ein negativer beta-Koeffizient, wie bei der Variable der entnommenen Lymphknoten, reduziert hingegen das Risiko zu versterben mit zunehmender Anzahl der entnommenen Lymphknoten. Ebenfalls reduziert ein höherer präoperativer Hämoglobinwert die postoperative Mortalität. Die Hazard-Ratio, auch als relatives Risiko bezeichnet, beschreibt, wie sich das Risiko in Abhängigkeit vom Ausmaß der beschriebenen Variablen verändert. Eine Hazard-Ratio von 1,54 bedeutet hier, dass das Risiko zu Versterben mit einem jeweils eine Stufe höheren ASA-Score um den Faktor 1,54 bzw. um 54% steigt. Hingegen reduziert sich das Risiko zu versterben um jeweils 2,5% für jeden Lymphknoten, der mehr entnommen wurde unabhängig davon, ob diese tumorbefallen waren oder nicht. Weiterhin reduziert ein um einen Punkt höherer präoperativer Hb-Wert das Risiko zu versterben um jeweils 19,8%.

5.5.2 CSS – Multivariate Analyse

Für die multivariate Cox-Regressionsanalyse bezüglich des tumorspezifischen Überlebens wurden die univariat signifikanten Parameter ASA-Score, BMI, UICC-Stadium, Anzahl der entnommenen Lymphknoten, präoperativer Hb-Wert, präoperativer Kreatininwert und die Anzahl verabreichter Bluttransfusionen einbezogen.

CSS Variable	Koeffizient-beta (95%-KI)	Standard-abweichung	Chi ²	p-Wert	Hazard-Ratio (95%-KI)
UICC-Stadium	0,650 (0,454-0,846)	0,100	42,110	<0,001	1,915 (1,574-2,330)
Anzahl entnommen LK	-0,039 (-0,070- -0,007)	0,016	5,778	0,016	0,962 (0,932-0,993)
Präoperativer Hb-Wert	-0,193 (-0,312- -0,073)	0,061	9,985	0,002	0,825 (0,732-0,929)

Tabelle 72: CSS – Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens konnte in der multivariaten Analyse kein signifikanter Unterschied für den präoperativen ASA-Score gezeigt werden. Als dominanteste Variable stellte sich das UICC-Stadium heraus mit einer Hazard-Ratio von 1,92 (95% KI: 1,57-2,33)

Das Risiko am Tumor zu versterben, reduzierte sich sogar um jeweils 3,8% für jeden Lymphknoten, der mehr entnommen wurde, und zwar unabhängig davon, ob diese tumorbefallen waren oder nicht.

5.5.3 PFS – Multivariate Analyse

Für die multivariate Cox-Regressionsanalyse bezüglich des progressionsfreien Überlebens wurden die univariat signifikanten Parameter Patientenalter, ASA-Score, BMI, UICC-Stadium, Anzahl der entnommenen Lymphknoten, präoperativer Hb-Wert, präoperativer Kreatininwert und die Verabreichung mindestens einer Bluttransfusion im Zeitraum 30 Tage vor bis 30 Tage nach der Zystektomie einbezogen.

PFS Variable	Koeffizient-beta (95%-KI)	Standard-abweichung	Chi ²	p-Wert	Hazard-Ratio (95%-KI)
UICC-Stadium	0,481 (0,336-0,629)	0,076	40,509	0,000	1,617 (1,395-1,875)
Anzahl entnommen LK	-0,023 (-0,046- -0,000)	0,012	3,921	0,048	0,977 (0,955-1,000)
Präoperativer Hb-Wert	-1,190 (-0,273- -0,106)	0,043	19,701	<0,001	0,827 (0,761-0,900)

Tabelle 73: PFS – Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Bei der multivariaten Analyse des progressionsfreien Überlebens konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des ASA-Score festgestellt werden, bei den anderen Variablen zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der multivariaten Analyse für das Gesamtüberleben. Die Hazard-Ratio hinsichtlich des UICC-Stadiums betrug 1,62 (95% KI: 1,40-1,88), für die Anzahl entnommener Lymphknoten lag sie bei 0,98 (95% KI: 0,96-1,00) und für den präoperativen Hämoglobinwert bei 0,83 (95% KI: 0,76-0,90).

6. Diskussion

Das Harnblasenkarzinom ist eine häufig auftretende Tumorentität. Bei Nachweis einer Muskelinvasion des Tumors ohne nachweisbare Fernmetastasen und kurativer Intention besteht die Standardtherapie aus der radikalen Zystektomie mit Lymphadenektomie [38]. Außerdem sollte geeigneten Patienten ab einem Tumorstadium pT2 pN0 cM0 eine neoadjuvante Cisplatin-basierte Kombinationstherapie angeboten werden [39].

In dieser Arbeit wurden die Daten von 295 Patienten mit Harnblasenkarzinom, die mit einer Zystektomie und Lymphadenektomie in der Urologischen Klinik des SK Kiel behandelt wurden, untersucht und ausgewertet. Der Gesamtzeitraum beträgt 14 Jahre von Anfang 2010 bis Ende 2023. Es wurden die Überlebenszeiten im Hinblick auf unterschiedliche Faktoren und bezogen auf das Gesamtüberleben (OS), das tumorspezifische Überleben (CSS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) ausgewertet. Die Datenerhebung und Datenanalyse hatte erstens zum Ziel, im Ergebnisteil Faktoren zu identifizieren, die den Verlauf der Erkrankung beeinflussen, um daraus ggf. prognostische und prädiktive Kriterien für den einzelnen Patienten ableiten zu können. Zweitens soll in der Diskussion ein Vergleich zu anderen Studienkollektiven gezogen werden. Drittens geht es darum, die Qualität eines potenziellen Harnblasenkrebszentrums mit eher kleinem operativen Volumen wie dem am Städtischen Krankenhaus Kiel zu analysieren und zu bewerten.

6.1 Vergleich zu historischen Kollektiven

In der vorliegenden Arbeit liegt die Überlebenszeitwahrscheinlichkeit nach Zystektomie für das 5- und 10-Jahres Gesamtüberleben bei 57% bzw. 44%, für das tumorspezifische Überleben bei 71% bzw. 62%, und für das progressionsfreie Überleben bei 51% bzw. 41%.

138 Patienten (46,8%) wiesen ein organbegrenzt Karzinom auf, während bei 147 Patienten (49,8%) ein organüberschreitendes Karzinom nachgewiesen werden konnte. Bei 101 Patienten (34,2%) wurde ein pT3-Stadium diagnostiziert, bei 87 Patienten (29,5%) ein pT2 Stadium. Insgesamt 71 Patienten (24,1%) wiesen regionale Lymphknotenmetastasen auf. Oberflächliche Tumoren (pTa, pTis, pT1) konnten bei 61 Patienten (20,7%) nachgewiesen werden, während bei 234 Patienten (79,3%) und damit dem Großteil des Gesamtkollektivs muskelinvasive Tumoren festgestellt werden konnten.

Diese Daten sind mit großen Studienkollektiven vergleichbar [47-51]. Auffällig ist, dass in früheren Studien der Anteil organbegrenzter Karzinome meist größer war als der Anteil organüberschreitender Karzinome. Weiterhin ist in dem hier beschriebenen Kollektiv ein medianes Patientenalter von 73 Jahren (Range: 35-90) besonders hervorzuheben. Von 295 Patienten waren 186 (63%) über 70 Jahre und 66 Patienten (22,4%) über 80 Jahre alt. Damit

waren Patienten des Kieler Kollektivs deutlich älter als Patienten in vergleichbaren Studienkollektiven. (vgl. Tab. 74).

Die Vergleichsstudien schließen überwiegend Patienten ein, die vor 2009 und dementsprechend vor dem Kieler Kollektiv behandelt wurden. Somit hat sich über die Jahrzehnte vermutlich aufgrund von Faktoren wie demographischer Entwicklung, operativer Techniken und Fortentwicklung intensivmedizinischer Behandlung das mediane Alter nach oben verschoben. Zumindest ist in der heutigen Zeit die Behandlung von 80-jährigen Patienten mit einer radikalen Zystektomie nicht ungewöhnlich und stellt keinen Ausnahmefall mehr dar, wie es noch in der Arbeit von Stroumbakis et al. von 1997 nachzulesen ist. Hier waren lediglich 3,7% (44/1186 Patienten) einer großen Studienkohorte über 80 Jahre alt [52].

Aufgrund der unterschiedlichen Altersstruktur der Studien im Vergleich zu unserem vorgestellten Kollektiv wäre in Bezug auf die Vergleichbarkeit von ÜLZ-Endpunkten eine Altersadjustierung eine mögliche Lösung. Dieses sehr aufwendige statistische Verfahren konnte im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht umgesetzt werden.

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse aus dem SK Kiel verschiedenen großen Kollektiven aus der Literatur gegenüber gestellt.

	SK Kiel (2025)	Stein (2001)	Geschwend (2002)	Shariat (2006)	Hautmann (2012)	Mitra (2022)
Anzahl	295	1054	686	888 (patho 812)	1100	3347
Behandlungszeitraum	2010 – 2023	1971 – 1997	1980 – 1990	1984 – 2003	1986 – 2009	1971 – 2018
pT oberflächlich (pT0, pTa, pTis, pT1)	61 (21%)	421 (40%)	79 (12%)	185 (23%)	284 (26%)	1355 (40%)
Muskelinvasiv (≥pT2)	234 (79%)	633 (60%)	607 (88,4%)	632 (78%)	816 (74%)	1992 (60%)
Organbegrenzt (≤pT2 + pN0)	138 (47%)	594 (56%)	312 (46%)	467 (58%)	687 (62%)	1924 (58%)
Nicht organbegrenzt (≥pT3 bzw. N+)	157 (53%)	460 (44%)	374 (55%)	350 (43%)	413 (38%)	1423 (43%)
Hauptsächliches pT	pT3 (34%)	pT3 (36%)	pT3 (29%)	pT2 (35%)	pT2 (37%)	-
N+	71 (24%)	246 (23%)	193 (28%)	198 (23 %)	200 (18%)	747 (22%)
Medianes Alter	73 (35-90)	66 (22-93)	64 (31-86)	66 (33-89)	65 (23-91)	68 (61-75)
30-Tage-Mortalität	6 (2,0%)	27 (3%)			3,2%	
90-Tage-Mortalität	16 (5,4%)				5,2%	
Median Follow-up (Monate) [Jahre]	26 (2,2)	122 (10,2)	75 (6,2)	39 (3,3)	38 (3,2)	
PFS 5-J-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit	51%	68%	-	58%	-	65%
PFS 10-J-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit	41%	66%	-	52%	66%	-
CSS 5-J-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit	71%	-	57%	66%	-	-
CSS 10-J-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit	62%	-	52%	59%	67%	-
OS 5-J-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit	57%	60%	48%	-	-	55%
OS 10-J-ÜLZ-Wahrscheinlichkeit	44%	43%	35%	-	44%	-
Kaplan-Meier Grafik vorliegend für	OS, CSS, PFS	OS, TTP	OS, CSS	CSS, PFS	OS, CSS, PFS	OS, TTP

Tabelle 74: Ergebnisübersicht: große Studienkollektive im Vergleich mit dem Kieler Kollektiv

Die ÜLZ-Wahrscheinlichkeit mit Blick auf das Gesamtüberleben lag im Kieler Patientenkollektiv bei 57,0% nach 5 Jahren und 44,2% nach 10 Jahren. Historische Studienkollektive aus der Literatur konnten hier ähnliche Ergebnisse zeigen. In Bezug auf das progressionsfreie Überleben zeigt die hier vorliegende Arbeit tendenziell schlechtere

Ergebnisse, sowohl in Bezug auf die 5- (51,4%) als auch die 10-Jahres ÜLZ-Wahrscheinlichkeit (41,4%).

Es muss berücksichtigt werden, dass die Definition des progressionsfreien Überlebens in der Literatur unterschiedlich gehandhabt wird. Nach aktuellem Stand wie in dieser Arbeit verwendet, sind für die Kalkulation des progressionsfreien Überlebens nach Kaplan-Meier die Ereignisse (events) Progression/Rezidiv der Erkrankung oder Tod durch andere Ursachen relevant. Einige Arbeiten wie die von Stein et al. (2001) definieren PFS offensichtlich aber als time-to-progression, d.h. nur Progression/Rezidiv der Erkrankung zählt als Ereignis und führt nur dann in der Kaplan-Meier-Kurve zu einer Treppenbildung. Dieses ist anhand der bereits vor der 10-Jahres Marke einsetzenden lang parallel auslaufenden Kurven ohne weitere Stufenbildung zu vermuten. Insofern sind diese Daten praktisch nicht miteinander vergleichbar. Da in den historischen Arbeiten aber eine Definition der „Event“-Kriterien nicht herauszulesen ist, bleibt diese Diskussion offen.

Wir haben im Folgenden für die Projektionen unserer Überlebensdaten auf die Kaplan-Meier Kurven anderer historischer Kollektive zum Teil time-to-progression Analysen durchgeführt, die nicht im Ergebnisteil gezeigt werden, da die Analyse eines vierten Überlebenszeitendpunktes in unseren Augen den Umfang dieser Arbeit gesprengt hätte.

Nichtsdestotrotz halten wir den grafischen Vergleich mit den Literaturergebnissen in Form der Kaplan-Meier-Kurven für sinnvoll.

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens (OS) und des tumorspezifischen Überlebens (CSS) nach 5 Jahren und im Vergleich mit dem Studienkollektiv von Gschwend et al. konnten am SK Kiel tendenziell bessere Ergebnisse erzielt werden. So lag die ÜLZ-Wahrscheinlichkeit in der vorliegenden Arbeit nach 5 Jahren bei 57% vs. 48% (OS) und 71% vs. 57% (CSS). Ein ähnlich besseren Trend konnte auch nach 10 Jahren gezeigt werden (44,2% vs. 35% OS und 62,1% vs. 52% CSS) [48]. (vgl. Abb. 61) Allerdings sind die Patienten in der Arbeit von Gschwend etwa 30 Jahre früher behandelt worden.

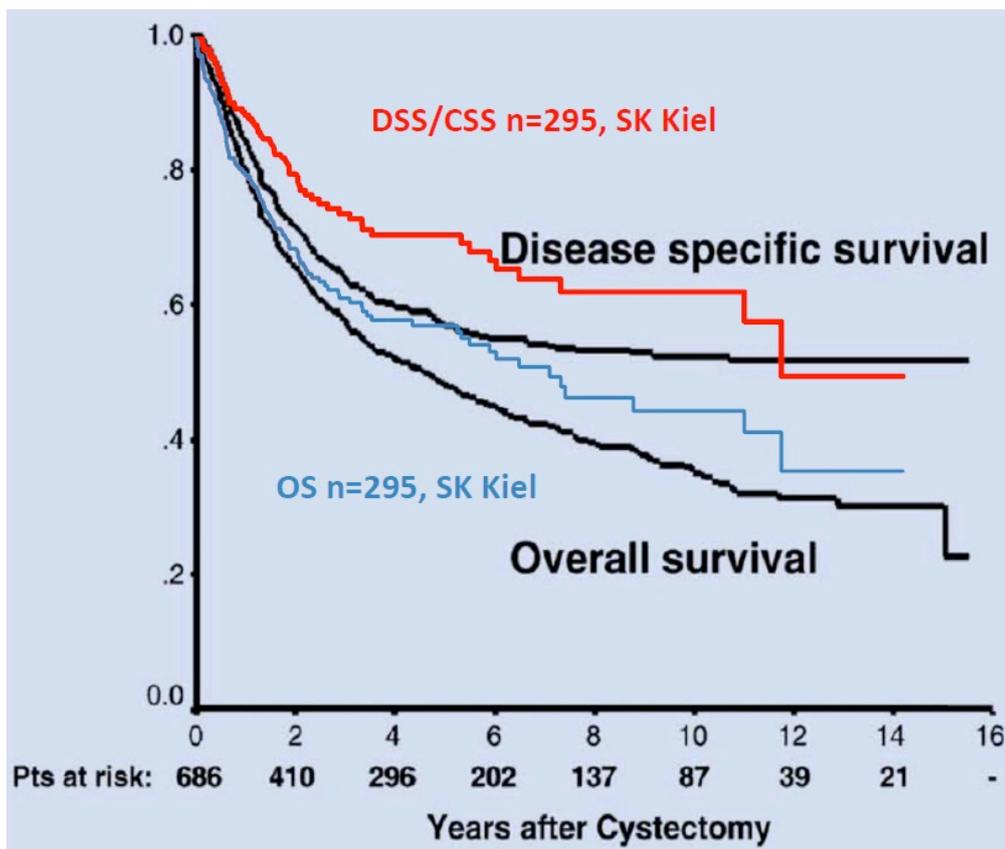


Abbildung 61: Gesamtüberleben im Vergleich mit Gschwend et al. (2002) [48]

Vergleicht man das tumorspezifische Überleben (CSS) der Kieler Patienten mit der Studie um Shariat et al. zeigen die Kaplan-Meier-Kurven einen ähnlichen Verlauf (vgl. Abb. 62). Die ÜLZ-Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren liegt bei Shariat et al. bei 65,7% vs. 70,6% am SK Kiel und nach 10 Jahren bei 61,7 vs. 62,1%. Die Rate an neoadjuvanter Chemotherapie der Studie von Shariat et al. liegt wie auch in der vorliegenden Arbeit bei 5% der Patienten. Allerdings erhielten 26% der Patienten bei Shariat eine adjuvante Chemotherapie, während es im Kieler Kollektiv 12% waren [50].

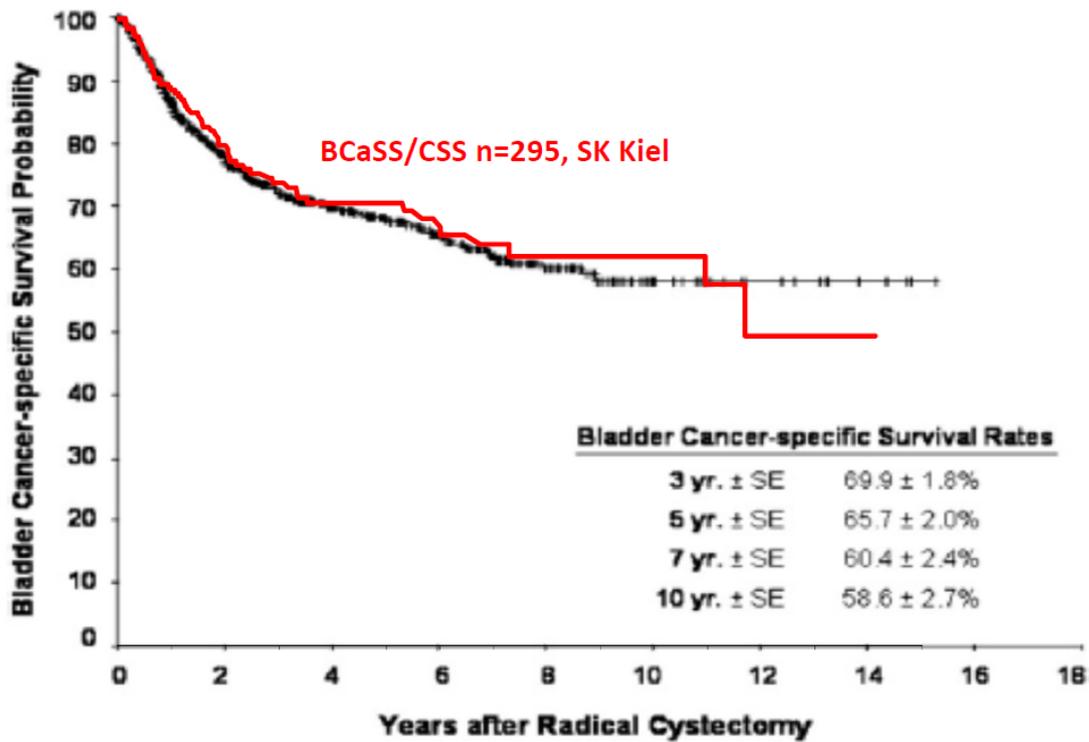


Abbildung 62: Tumorspezifisches Überleben im Vergleich mit Shariat et al. (2006) [50]

Im Vergleich der Daten von Hautmann et al. aus dem Jahr 2012 verläuft das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt 5 und 10 Jahre postoperativ ähnlich, während Kieler Patienten hinsichtlich time-to-progression eine etwas schlechtere Prognose aufweisen (vgl. Abb.63).

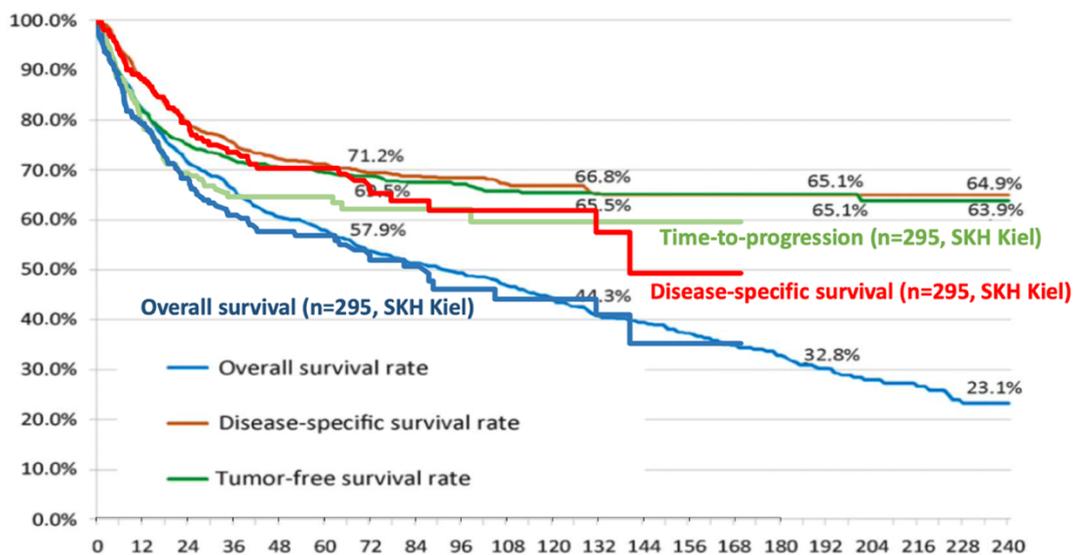


Abbildung 63: Gesamtüberleben im Vergleich mit Hautmann et al. (2012) [53]

In der Projektion unserer Daten auf die sehr umfangreichen Daten von Mitra et al. verlaufen die Kaplan-Meier-Kurven besonders in den ersten Jahren tendenziell etwas schlechter, nach 15 Jahren jedoch fast identisch (vgl. Abb. 64). Dabei muss bedacht werden, dass die Arbeit von Mitra et al. Daten von 1971-2018 mit einbezieht und auch hier die Patienten bei einem medianen Patientenalter von 68 (61-75) deutlich jünger sind. Besonders hervorzuheben ist, dass bei Mitra et al. der älteste Patient 75 Jahre alt ist, während in der hier vorgelegten Arbeit über Achtzigjährige 22,4% des Patientenkollektivs ausmachen.

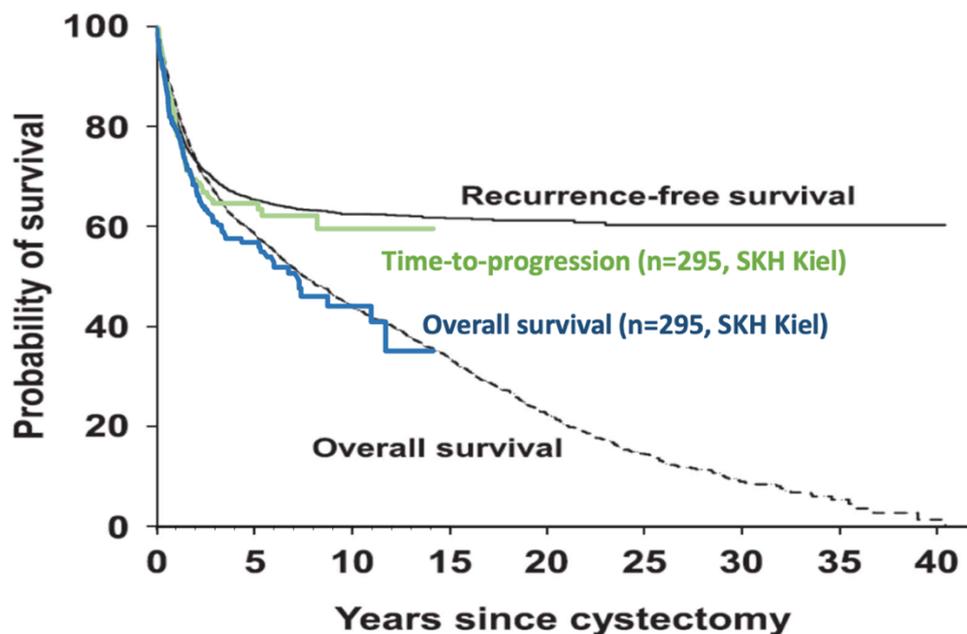


Abbildung 64: Time-to-progression und Gesamtüberleben im Vergleich mit Mitra et al. (2022) [51]

In der bundesdeutschen Multicenter-Studie LEA wurden die Daten von 401 Patienten ausgewertet, von denen nach „intention-to-treat“ 203 Patienten mit einer Standard Lymphadenektomie und 198 mit einer extendierten Lymphadenektomie behandelt wurden [32]. Die nachfolgende Projektion zeigt einen Vergleich des Gesamtüberlebens unseres Kollektivs mit dem der LEA-Studie (vgl. Abb. 65).

In der Gesamtüberlebenskurve der Kaplan-Meier Projektion verläuft das Kieler Kollektiv zunächst deckungsgleich zur limitierten Lymphadenektomiegruppe der LEA-Studie. Hier wurden im Median 19 Lymphknoten entnommen – gegenüber 11 Lymphknoten im Median im Kieler Kollektiv. Später ist die 7-Jahre Gesamtüberlebensrate der Kieler Patienten identisch zur extensiven Lymphadenektomiegruppe der LEA-Studie, in welcher im Median 31 Lymphknoten entnommen wurden. Dabei lag das mediane Alter der Kieler Patienten mit 73 Jahren um mindestens 5 Jahre über dem der LEA-Studie.

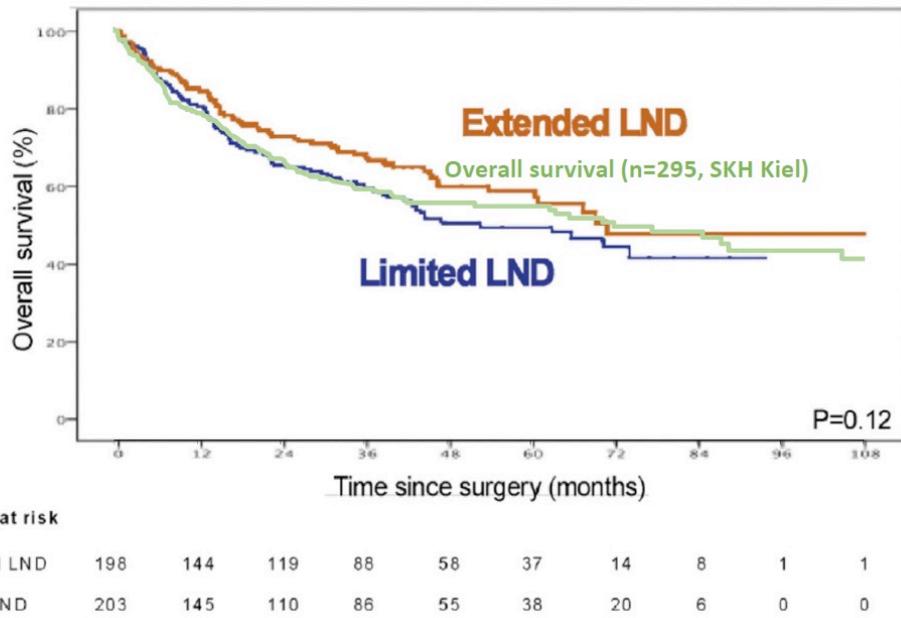


Abbildung 65: Gesamtüberleben im Vergleich mit der LEA-Studie (2019) [32]

In einer aktuell 2024 veröffentlichten „LEA-ähnlichen“ Studie um Lerner et al. wurden die Daten von 592 Patienten ausgewertet, wovon 300 mit einer Standard Lymphadenektomie und 292 mit einer extendierten Lymphadenektomie behandelt wurden [33]. Die nachfolgende Projektion zeigt den grafischen Vergleich des Gesamtüberlebens der SWOG-Studie mit unserem Kollektiv (vgl. Abb. 66). In der SWOG-Studie lag das mediane Alter der Patienten mit 68-69 Jahren ebenfalls etwa 4 bis 5 Jahre unter dem des Kieler Kollektivs.

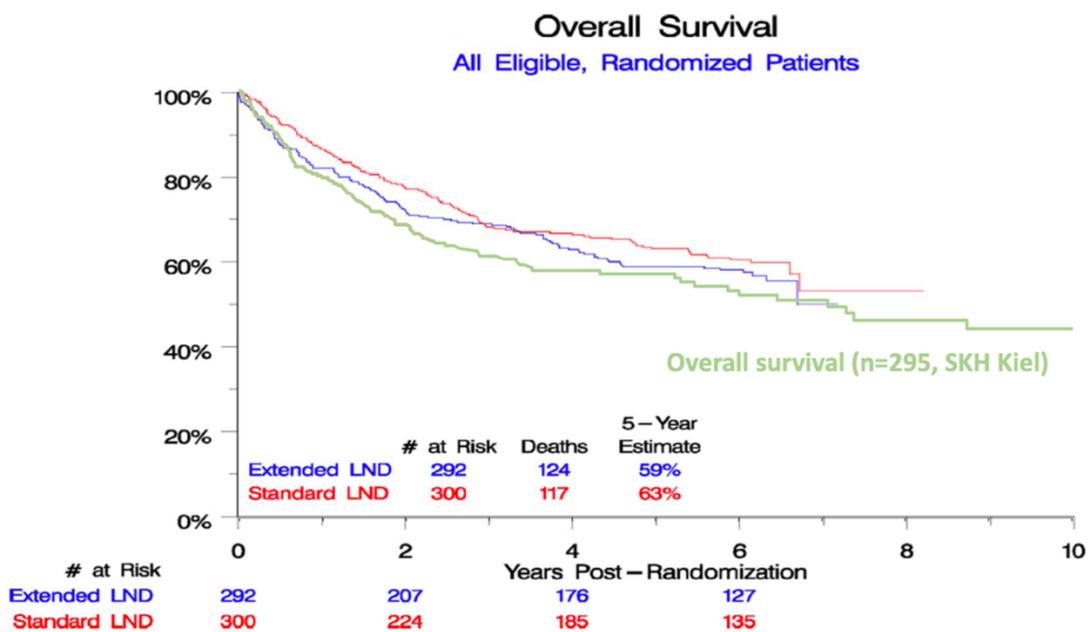


Abbildung 66: Gesamtüberleben im Vergleich mit Lerner et al. (2024) [33]

6.2 Umfang der Lymphadenektomie und das Problem des Will-Rogers-Phänomens

Subgruppenvergleiche wie in den folgenden Analysen, bei welchen Ergebnisse aus dieser Arbeit über Kaplan-Meier-Kurven aus der Literatur projiziert wurden, sind aufgrund des bekannten Will-Rogers-Phänomens grundsätzlich kritisch zu betrachten und eigentlich nicht zulässig. Im Rahmen biomedizinischer Auswertungen können sie jedoch das Phänomen einer möglichen Stadienverschiebung durch veränderte Maßnahmen der Diagnostik und Behandlung illustrieren und für die Diskussion veranschaulichen [54-56].

In diesem Fall kann es durch eine Veränderung der Staging-Methode (erweiterte Lymphadenektomie) zu einer Verschiebung der Stadienzuordnung kommen, wodurch die Klassifizierung und letztlich das Ergebnis der Überlebenszeit beeinflusst wird, ohne dass sich möglicherweise die Prognose des einzelnen Patienten verändert. (vgl. Abb. 67)

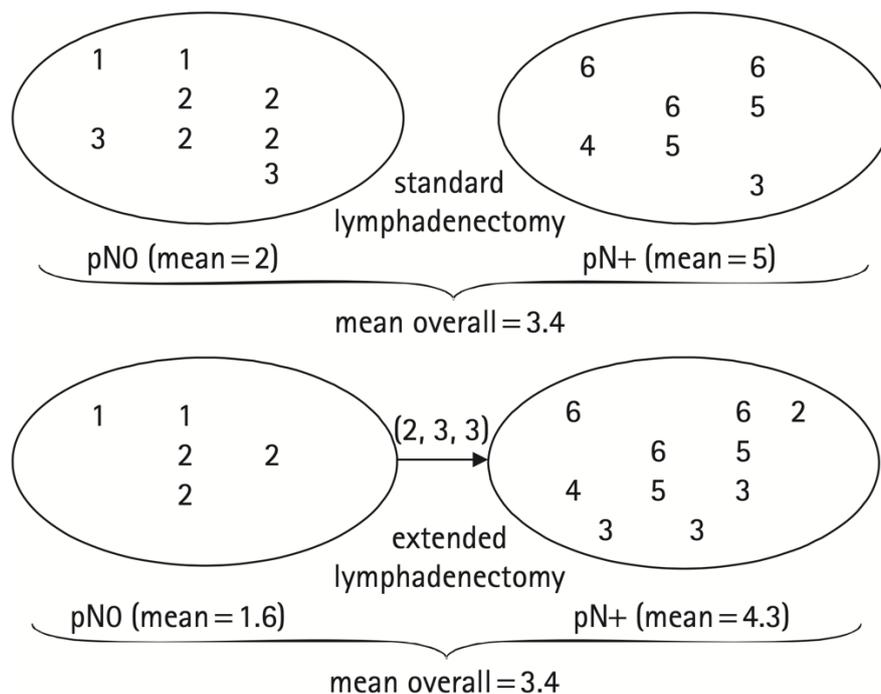


Abbildung 67: Das Will-Rogers-Phänomen:

Die individuelle Prognose von Patienten nach einer Zystektomie wird anhand einer Skala von 1 bis 6 dargestellt, wobei 1 für eine sehr gute und 6 für eine sehr schlechte Prognose steht. Im vorliegenden Fall verbessert sich die durchschnittliche Prognose sowohl bei Patienten ohne Lymphknotenbefall (pN0) als auch bei solchen mit Lymphknotenbefall (pN+) durch eine ausgedehntere Lymphadenektomie im Rahmen der Zystektomie. Diese Verbesserung beruht auf einer Verschiebung des Tumorstadiums einiger Patienten von pN0 zu pN1, was allerdings nicht zwangsläufig eine Verbesserung der individuellen Prognose jedes einzelnen Patienten bedeutet. (pN0: Mittelwert Extendiert 1,6 vs. Standard 2,0; pN+: Mittelwert Extendiert 4,3 vs. Standard 5,0) Dieses Phänomen wird in der medizinischen Literatur als Will-Rogers-Phänomen bezeichnet [54].

Daher ist es im Prinzip unzulässig, die jeweiligen Subgruppen pN0 und pN+ aus verschiedenen Studien getrennt miteinander zu vergleichen - insbesondere dann nicht, wenn sich die angewandten Techniken und Umfang der Lymphadenektomie unterscheiden. Sinnvoll wäre in diesem Fall lediglich ein Vergleich der Gesamtkollektive, also pN0 und pN+ zusammengefasst. [54]. Nichtsdestotrotz halten wir die illustrative Projektion unserer Subgruppenanalyse im Folgenden auf verschiedene historische Daten im Rahmen der Diskussion für interessant.

6.3 Betrachtung der Subgruppen unter Berücksichtigung der Lymphadenektomie

Im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben stratifiziert nach den pathologischen Untergruppen (organbegrenzt, organüberschreitend, Lymphknoten-positiv) scheint die Prognose der Patienten aus dem SK Kiel schlechter zu sein (vgl. Abb. 68). Ein direkter Vergleich dieser Untergruppen sollte jedoch immer mit Vorsicht unternommen werden (siehe vorheriger Abschnitt). Stein et al. entnahmen bei pN+ im Median 30 Lymphknoten (Range: 1-96) [57]. In dem Kieler Kollektiv wurden im Median lediglich 13 Lymphknoten bei pN+ Patient entnommen.

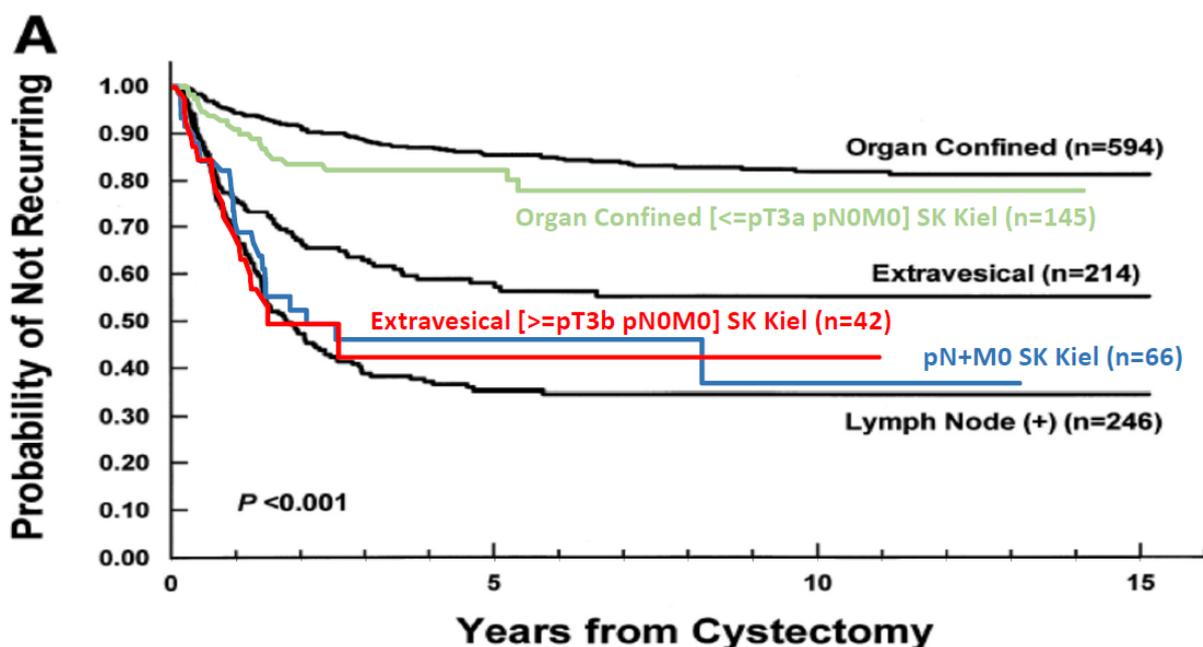


Abbildung 68: Stratifizierung nach pathologischen Untergruppen:

In der Studie von Stein et al. fällt auf, dass die Kaplan-Meier-Kurven nach 5-7 Jahren so waagrecht laufen, dass zu vermuten ist, dass Stein et al. nicht das progressionsfreie Überleben nach heutiger Definition (Event: Progression oder Tod), sondern die Zeit bis zur Progression (Time-to-progression - Event: nur Progression) dargestellt haben. Für die vergleichende Projektion wurden die Kieler Daten entsprechend ausgewertet, ohne dass in Rücksichtnahme auf den Umfang der Arbeit entsprechende Auswertung für TTP (Zeit bis zur Progression) im Ergebnisteil gezeigt wurden [47].

Für das Kieler Patientenkollektiv konnte im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben ein optimaler cut-off für die Anzahl der entnommenen Lymphknoten zwischen 15 und 16 bestimmt werden, bei welchem das PFS einen signifikanten Unterschied aufwies.

Das entspricht exakt den Ergebnissen von Leissner et al., die zeigen konnten, dass eine Lymphadenektomie von ≥ 16 Lymphknoten, unabhängig davon ob die Lymphknoten

tumorbefallen waren oder nicht, die postoperative tumorspezifische Lebenserwartung signifikant verbessert (vgl. Abb. 69) [58].

In der folgenden Projektion wurden die Kieler Daten für die Projektion des *tumorspezifischen* Überlebens mit der Arbeit von Leissner et al. angepasst (≤ 15 versus ≥ 16). Für das Kieler Kollektiv lag der optimale cut-off für das tumorspezifische Überleben bei ≤ 16 versus ≥ 17 entnommene Lymphknoten (siehe Tab. 41 bzw. Abschnitt 5.3.8)

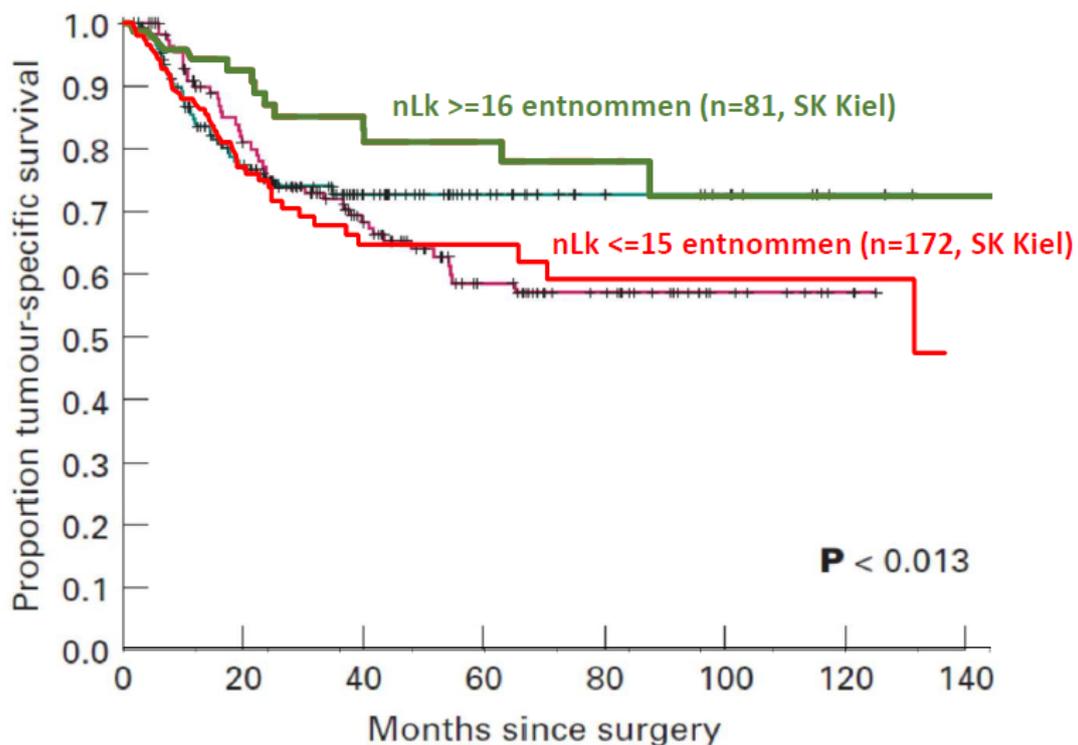


Abbildung 69: Anzahl entnommener Lymphknoten im Vergleich mit Leissner et al. (2000) [58]

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Studiengruppe um Stein et al. 2003 (vgl. Abb. 70) [47]. Allerdings wurden am SK Kiel bei nur 26 Patienten (40%) >15 Lymphknoten entnommen, während es bei der Arbeit von Stein et al. 86% waren. Im Gegensatz dazu wurden bei 39 Patienten (60%) der Patienten im SK Kiel ≤ 15 Lymphknoten entnommen und bei Stein et al. 14% [57].

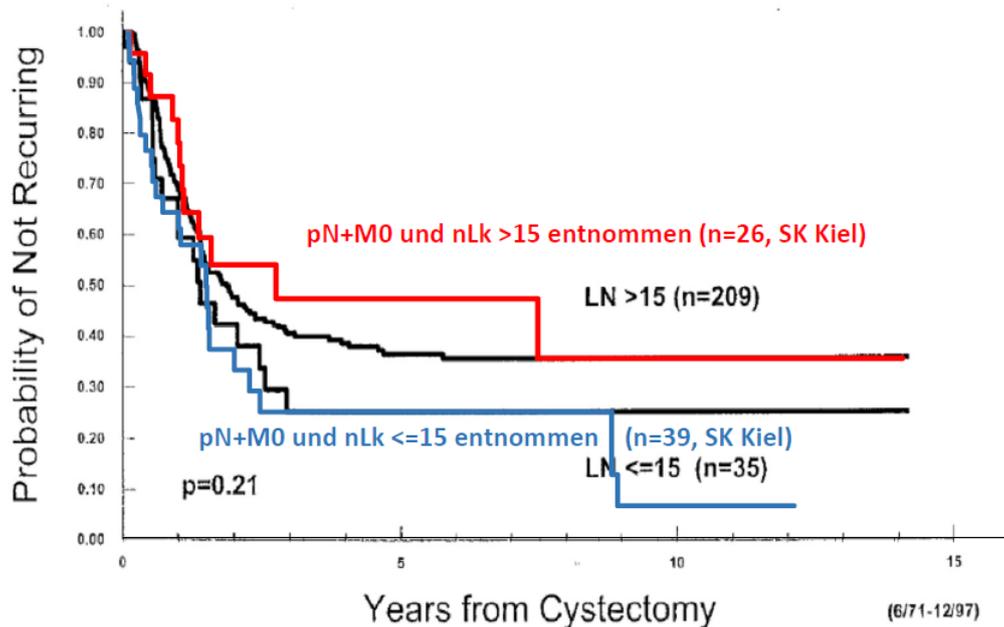


Abbildung 70: Anzahl entnommener Lymphknoten im Vergleich mit Stein et al. (2003) [57]

Die Frage nach einer limitierten gegenüber einer extendeden Lymphadenektomie ist ein viel diskutiertes Thema in der operativen Urologie. Eine limitierte Lymphadenektomie umfasst die Entnahme der obturatorischen Lymphknoten sowie Lymphknoten entlang der A. iliaca interna und externa. Bei der extendeden Lymphadenektomie werden die Lymphknoten bis zur A. mesenterica inferior entfernt. Gschwend et al. konnten im Jahr 2019 zeigen, dass eine extendede gegenüber einer limitierten Lymphadenektomie zwar einen Trend zur Überlebensverbesserung aufweist, jedoch weder für das Gesamtüberleben noch für das progressionsfreie oder tumorspezifische Überleben einen signifikanten Vorteil bieten konnte [32]. In dieser multizentrisch randomisierten bundesdeutschen Studie wurden bei der limitierten Lymphadenektomie im Median 19 Lymphknoten entfernt, und bei der extendeden 31 Lymphknoten.

Die Studie von Lerner et al. aus dem Jahr 2024 konnte feststellen, dass eine extendede Lymphadenektomie gegenüber einer limitierten keinen Überlebensvorteil mit sich bringt. Im Gegenteil konnten die Autoren zeigen, dass die extendede Lymphadenektomie mit einer erhöhten Morbidität und perioperativen 90-Tage-Mortalität einhergeht. So war in der Gruppe der limitierten Lymphadenektomie der intraoperative Blutverlust geringer und die OP-Zeit sowie die stationäre Aufenthaltsdauer kürzer [33]. Im Median wurden hier bei der limitierten Lymphadenektomie 24 und bei der extendeden 39 Lymphknoten entnommen.

Während die ÜLZ-Ergebnisse für die extendede Lymphadenektomie in der LEA- und SWOG-Studie vergleichbar waren, wiesen die Behandlungsarme für die Standard-

Lymphadenektomie eine Differenz in der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von bis zu über 10% auf. Dieser Unterschied ist bislang nicht eindeutig zu erklären.

In dem Kieler Kollektiv wurde sowohl das Ausmaß der Lymphadenektomie (Anzahl der entnommenen Lymphknoten) als auch die Tumorlast (Anzahl positiver Lymphknoten) erfasst. Aus diesen Angaben lässt sich die Lymphknotendichte (lymph node density) errechnen, in dem die Anzahl der positiven Lymphknoten durch die Anzahl der entnommenen Lymphknoten geteilt werden. Wir konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich der medianen ÜLZ und der ÜLZ-Wahrscheinlichkeiten feststellen. So überlebten Patienten mit einer Lymphknotendichte von <7,5% mit 105,6 vs. 16,7 Monaten signifikant länger und hatten mit einer ÜLZ-Wahrscheinlichkeit von 61,6 vs. 27,0 eine deutlich bessere Prognose. Stein et al. konnten eine signifikant bessere progressionsfreies- und Gesamtüberleben bei einer Lymphknotendichte von <20% feststellen (vgl. Abb. 71) [57].

Für eine vergleichende Projektion der Kaplan-Meier Kurven zum Rezidiv-freien Überleben wurden die Kieler Daten entsprechend aufbereitet.

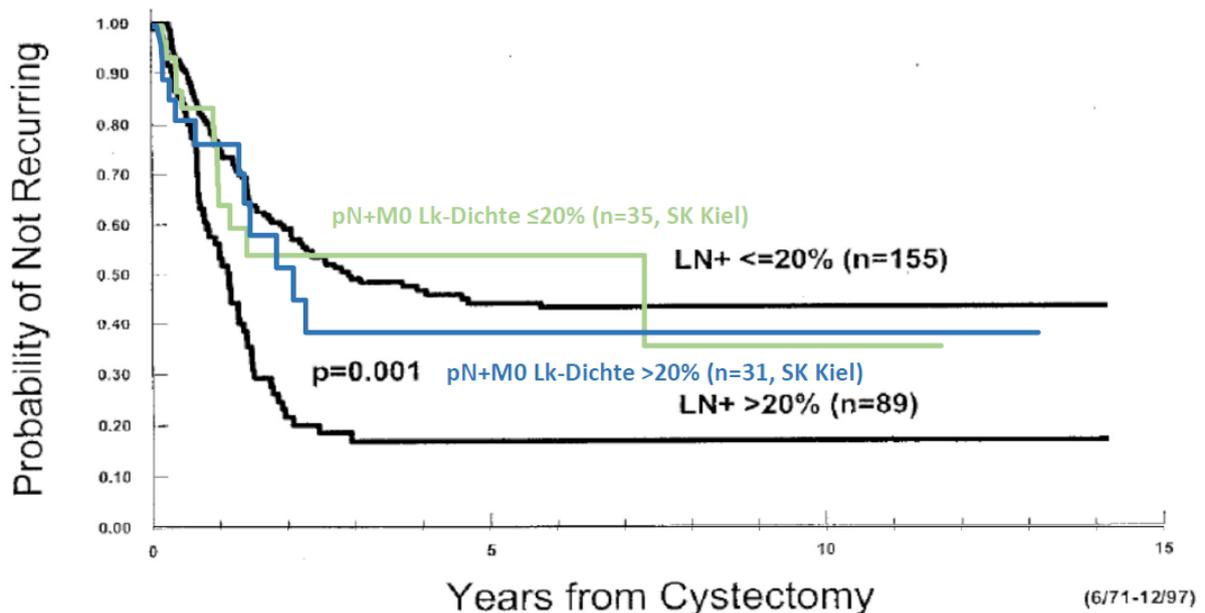


Abbildung 71: Lymphknoten Density im Vergleich mit Stein et al. (2003) [57]

In der folgenden *Abbildung 72* sind die Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens auf die Kaplan-Meier-Kurve aus der Studie von Hautmann et al. projiziert. Im Vergleich mit dem Studienkollektiv von Hautmann et al. verlaufen die Überlebenskurven der Patienten mit pN0-Stadium (n=188) am SK Kiel schlechter. So lag die ÜLZ-Wahrscheinlichkeit bei Hautmann et al. nach 5 Jahren bei 74,8% und nach 10 Jahren bei 67,9%. Das Kieler Kollektiv zeigte nach 5 Jahren eine ÜLZ-Wahrscheinlichkeit von 61,1% und nach 10 Jahren von 50,5%. Im Hinblick auf das pN+-Stadium konnten in dieser Arbeit jedoch eine bessere Prognose gezeigt werden. Die ÜLZ-Wahrscheinlichkeit von Patienten am SK Kiel lag nach 5 Jahren bei 32,6% und nach 10 Jahren bei 22,4%, während Hautmann et al. von 20,9% nach 5 Jahren und 14,6% nach 10 Jahren berichten.

Zu bemerken ist, dass in der Serie von Hautmann keine Patienten mit perioperativer Chemotherapie, d.h. neoadjuvanter und/oder adjuvanter systemischer Chemotherapie eingeschlossen worden waren.

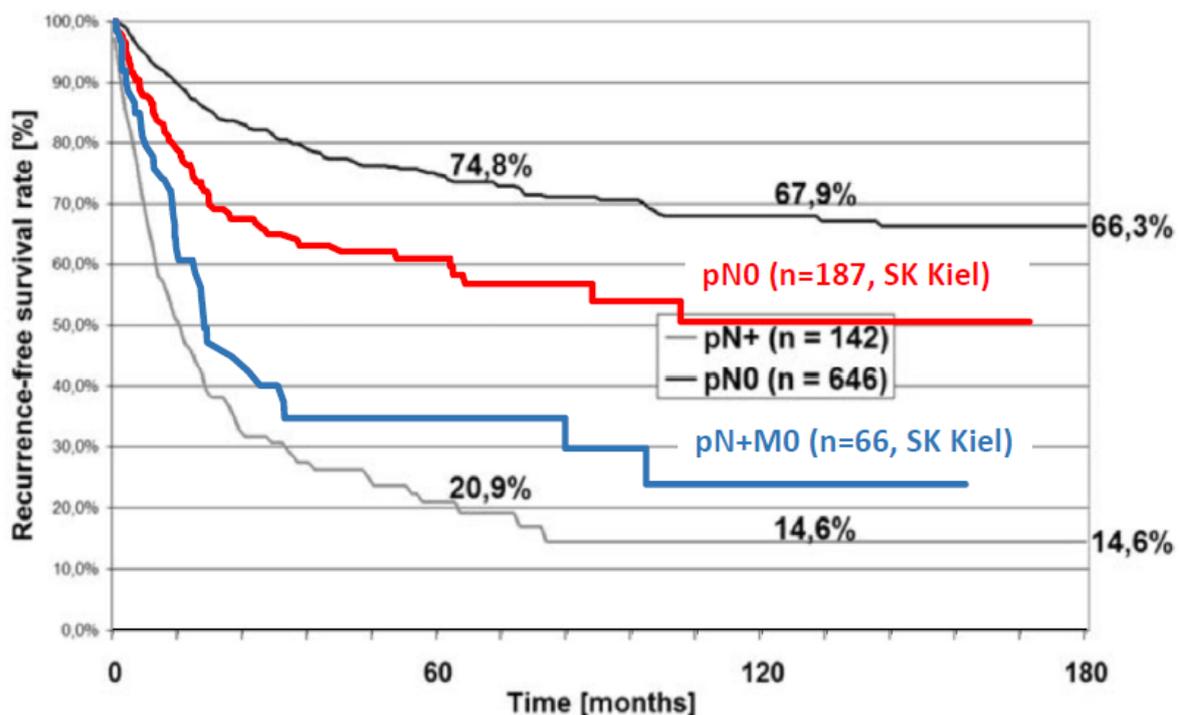


Abbildung 72: Progressionsfreies Überleben im Vergleich mit Hautmann et al. (2006) [49]

Ähnlich ist auch der Vergleich des progressionsfreien Überlebens mit der Studie von Shariat et al. (vgl. Abb. 73). Auch hier zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für Patienten im pN0-Stadium eine bessere und für Patienten mit pN+-Stadium eine schlechtere Prognose im Vergleich zu dem Studienkollektiv aus Kiel. So liegt die ÜLZ-Wahrscheinlichkeit im pN0-Stadium nach 10 Jahren bei Shariat et al. bei 64,3% und am SK Kiel bei 50,5%. Im pN+-Stadium liegt die ÜLZ-Wahrscheinlichkeit bei Shariat et al. jedoch bei 16,2% und in der vorliegenden Arbeit bei 22,4%.

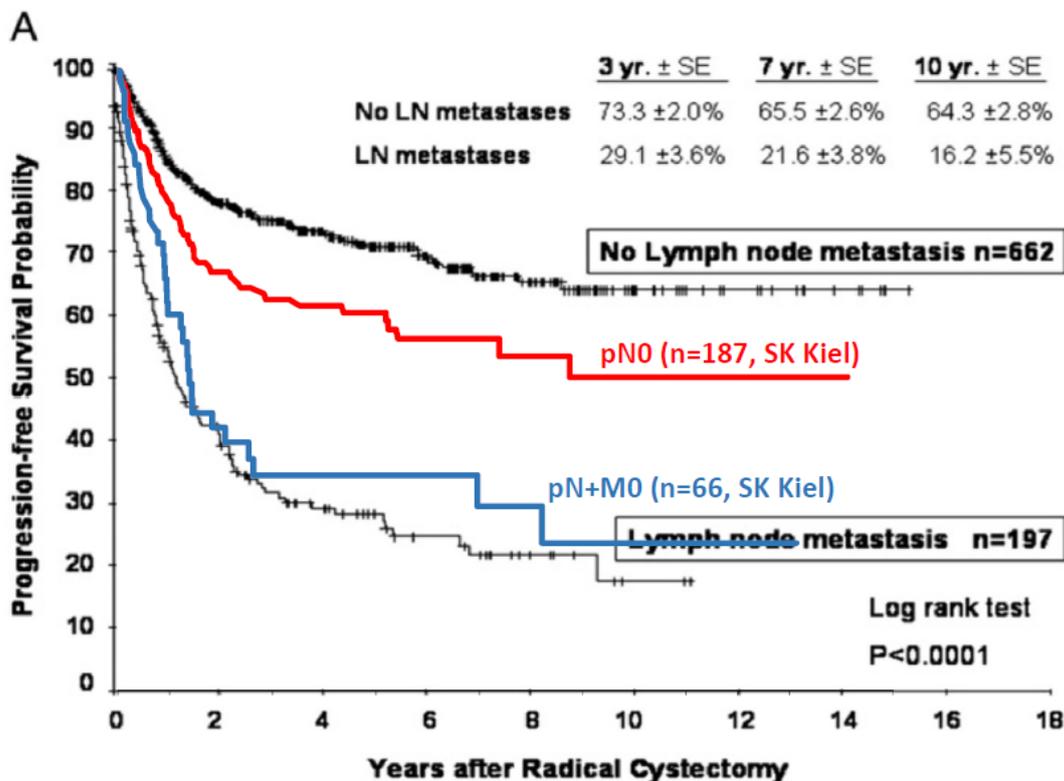


Abbildung 73: Progressionsfreies Überleben im Vergleich mit Shariat et al. (2006) [50]

Zu bedenken ist hier wiederum, dass das mediane Alter der Patienten in der Kieler Gruppe bei 73 (35-90) Jahren liegt, während dies in der Studie von Hautmann bei 63 (23-91) Jahren und in der Studie von Shariat bei 66 (33-89) Jahren liegt. Da in der Berechnung des progressionsfreien Überlebens neben einem Progress auch das Ereignis Tod vorkommt, ist es nicht überraschend, dass ein 10 bzw. 7 Jahre älteres Patientenkollektiv auch eine stärker abfallende Überlebenskurve aufweist.

Dass Patienten der vorliegenden Arbeit mit pN+ eine höhere ÜLZ-Wahrscheinlichkeit aufweisen, könnte ansatzweise damit erklärt werden, dass die Arbeit von Hautmann Patienten, die eine perioperative Chemotherapie erhielten, ausschloss. Ein besseres Überleben in der pN+ Gruppe des SK Kiel könnte also damit erklärt werden, dass zumindest

ein Teil der Patienten (n=36) mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurde. Leider versäumte die Studie von Hautmann et al. Überlebenskurven für das Gesamtkollektiv darzustellen, sodass kein direkter Vergleich gezogen werden kann. In der Studie von Shariat et al. erhielt zwar ein höherer Anteil der Patienten (26% vs. 12%) eine adjuvante Chemotherapie, jedoch liegen die Kaplan-Meier-Kurven hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens fast gleich auf, wie *Abbildung 62* zeigt.

In einem letzten Projektionsvergleich mit der Studie von Hautmann zeigt sich, dass im Falle einer Tumorprogression bzw. bei Auftreten eines Rezidivs, die Mehrheit der Patienten innerhalb eines Jahres verstirbt und 5 Jahre nach einem solchen Ereignis weniger als 5% der Patienten noch am Leben sind. Die Erfahrungen in Kiel waren hier praktisch identisch mit denen von Hautmann (*vgl. Abb. 74*) [53].

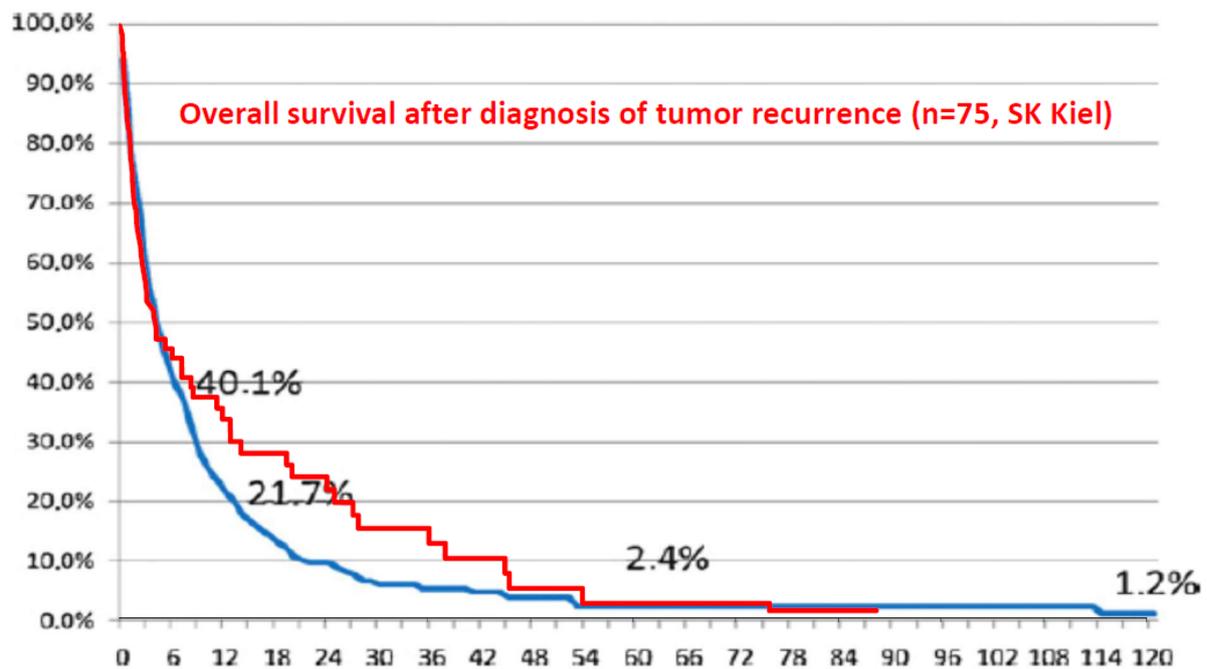


Fig. 12 – Overall survival after diagnosis of tumor recurrence.

Abbildung 74: Gesamtüberleben nach Progress im Vergleich mit Hautmann et al. (2012) [53]

6.4 Operatives Volumen des Krankenhauses und des Operateurs

Die radikale Zystektomie gehört zu den urologischen Operationen mit den höchsten Komplikationsraten und geht nach wie vor mit einer relevanten postoperativen Morbidität und Mortalität einher [59-61]. In den Niederlanden wie in Deutschland empfehlen die urologischen Gesellschaften daher ein Mindestvolumen von ≥ 20 Zystektomien pro Zentrum pro Jahr. Im Vereinigten Königreich wird ein Mindestvolumen von ≥ 50 Zystektomien empfohlen [59, 62]. Die Entscheidung zur Festlegung solcher Mindestvolumenzahlen basiert auf unterschiedlichen Studien aus dem vergangenen Jahrzehnt. Die beiden Hauptfaktoren, die in diesem Zusammenhang besprochen werden, sind das Krankenhausvolumen (hospital volume) und das chirurgische Volumen (surgeon volume). Während das chirurgische Volumen die Expertise und intraoperative Entscheidungsfähigkeit des Operateurs beschreibt, umfasst das Krankenhausvolumen perioperative Versorgungsprozesse und strukturelle Bedingungen [63].

Eine Übersichtsarbeit von Bruins et al. aus dem Jahr 2020 fasste 39 Studien zu dem Thema des operativen Volumens von Krankenhäusern und Operateuren zusammen. Demzufolge geht eine höhere Zahl durchgeführter Zystektomien in einem Krankenhaus einher mit einer reduzierten 30- und 90-Tage-Mortalität. Außerdem zeigte sich ein besseres Gesamtüberleben, tumorspezifisches Überleben und progressionsfreies Überleben. Es konnte gezeigt werden, dass bei mehr Eingriffen die Komplikationsrate, die Rate an Transfusionen ebenso wie die stationäre Aufenthaltsdauer sinken. Zusätzlich wurden in Zentren mit höherem operativen Volumen im Schnitt mehr Lymphknoten entnommen und auch die Rate an kontinenten Harnableitungen im Sinne von Neoblasen war höher [59].

Im Hinblick auf die Fallzahlen von Operateuren sind die Daten weniger eindeutig. Zwar fand die Studie von Mayer et al. eine reduzierte perioperative Mortalität, wenn Operateure mehr als 8 Zystektomien pro Jahr durchführten, jedoch zeigte sich dieser Effekt nicht, wenn weitere Faktoren wie Pflegeschlüssel und Anzahl der Assistenzärzte mit einbezogen wurden [64]. Eine multivariate Analyse durchgeführt in einer Studie von Morgan et al. zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen chirurgischem Volumen und der perioperativen Mortalität, solange das Krankenhausvolumen nicht mit in das Berechnungsmodell einbezogen wurde. Sobald das Krankenhausvolumen mit aufgenommen wurde, verlor das chirurgische Volumen seine statistische Signifikanz. Im Gegensatz dazu blieb das Krankenhausvolumen auch unabhängig vom chirurgischen Volumen ein signifikanter Prädiktor für die Mortalität nach Zystektomie [63].

Ein hohes Krankenhausvolumen kombiniert mit einem hohen chirurgischen Volumen konnte von Santos et al. als wichtiger Faktor für ein erhöhtes Gesamtüberleben dargestellt werden. Unabhängig von Geschlecht, Vorerkrankungen und perioperativen Komplikation konnte eine

Abnahme der Mortalität um 20% beobachtet werden. Die Autoren vermuten, dass Zentren mit hohem operativen Volumen über ein breites Spektrum an spezialisierten Technologien und Leistungen verfügen und auf diesem Weg eine optimal perioperative Versorgung ermöglichen können [65].

Die Urologische Klinik des SK Kiel liegt mit durchschnittlich 21,1 (Range: 9-28) Zystektomien pro Jahr in den Jahren 2010 – 2023 knapp über der geforderten Sollvorgabe der Deutschen Krebsgesellschaft von ≥ 20 Zystektomien pro Zentrum. Zum Vergleich lag der Median für die Anzahl durchgeführter Zystektomien in zertifizierten Harnblasenkrebszentren in Deutschland im Jahr 2022 bei 29 (Range: 13-112). Insgesamt existieren im Jahr 2023 55 zertifizierte Harnblasenkrebszentren in Deutschland [66]. Nicht einbezogen sind hier alle Kliniken, die keine Zertifizierung als Harnblasenkrebszentrum durch die Deutsche Krebsgesellschaft erhalten haben und radikale Zystektomien durchführen.

Mit der vorliegenden Arbeit kann auch gezeigt werden, dass die Klinik für Urologie am Städtischen Krankenhaus Kiel trotz einer deutlich geringeren Anzahl von jährlichen Zystektomien im Vergleich mit großen historischen Kollektiven in vielen Bereichen vergleichbar abschneidet (*siehe u.a. Tab. 74 und entsprechende Kaplan-Meier Projektionen*). Dabei muss in Betracht gezogen werden, dass die operative und perioperative, insbesondere intensivmedizinische, Versorgung gegenüber den historischen Kollektiven aus der Literatur seither Fortschritte gemacht hat. Andererseits ist das Kieler Patientenkollektiv im Median um 7 Jahre älter und weist damit ein erhöhtes intraoperatives und postoperatives Komplikationsrisiko auf.

Die Evidenz für ein besseres Überleben bei höherem Krankenhausvolumen ist laut Literatur überwiegend eindeutig. Nicht eindeutig ist allerdings die Anzahl der Operationen pro Jahr, die als ausreichend für eine optimale Patientenversorgung gelten kann. Hierzu werden weitere Studien notwendig sein, die Zentren mit kleinem und großem OP-Volumen vergleichen. Letztlich handelt es sich bei diesem Thema um aktuell relevante gesundheitspolitische und gesundheitsökonomische Diskussionen.

Somit verbleiben auch nach differenzierter Analyse der Patientendaten aus dem SK Kiel von Patienten, die sich zwischen 2010 und 2023 einer radikalen Zystektomie bei Harnblasenkarzinom unterzogen und mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen wurden, weiterhin offene Fragen, was die Definition von Mindestfallzahlen und das „bench-marking“ der Behandlungsqualität angeht. Unter anderem wäre dafür die Einrichtung eines flächendeckenden Behandlungsregisters, wie es z.B. in der Geburtshilfe oder für Gelenkersatzoperationen etabliert ist, auch für die Zystektomie und Harnableitungsoperationen unter Berücksichtigung aller durchführender Kliniken in Deutschland wünschenswert.

7. Literaturverzeichnis

1. IARC, I.A.f.R.o.C. *Cancer today*. 2020 [cited 2020; Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populationns=840&key=total&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0#collapse-others].
2. Robert-Koch-Institut, *Krebs in Deutschland für 2019/2020* 2023(14. Ausgabe): p. 110-113.
3. Richard Hautmann, J.E.G., *Urologie*. Vol. 5. 2014: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 574.
4. Cumberbatch, M.G., et al., *The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks*. Eur Urol, 2016. **70**(3): p. 458-66.
5. Freedman, N.D., et al., *Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women*. Jama, 2011. **306**(7): p. 737-45.
6. Stern, M.C., et al., *Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the international consortium of bladder cancer*. Cancer Res, 2009. **69**(17): p. 6857-64.
7. Cumberbatch, M.G., et al., *Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Oncol, 2015. **1**(9): p. 1282-90.
8. Al-Zalabani, A.H., et al., *Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses*. Eur J Epidemiol, 2016. **31**(9): p. 811-51.
9. Tsuji, J.S., et al., *Arsenic exposure and bladder cancer: quantitative assessment of studies in human populations to detect risks at low doses*. Toxicology, 2014. **317**: p. 17-30.
10. Boffetta, P. and C. Borron, *Low-Level Exposure to Arsenic in Drinking Water and Risk of Lung and Bladder Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis*. Dose Response, 2019. **17**(3): p. 1559325819863634.
11. Nesi, G., et al., *Chronic inflammation in urothelial bladder cancer*. Virchows Arch, 2015. **467**(6): p. 623-633.
12. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
13. Lackey, E.K. and S. Horrall, *Schistosomiasis*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
14. Knight, A., et al., *Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(10): p. 1307-11.
15. Yan, H., et al., *Pioglitazone use in patients with diabetes and risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis*. Cancer Manag Res, 2018. **10**: p. 1627-1638.
16. al., M.S.M.e., *Die Urologie*. 2023: Springer-Verlage GmbH Deutschland.
17. Marcus, P.M., et al., *Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 acetylation status, and bladder cancer risk: a case-series meta-analysis of a gene-environment interaction*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000. **9**(5): p. 461-7.

18. Amboss. *Urothelkarzinom*. 2021 22.12.2021; Available from: <https://next.amboss.com/de/article/6i0jsf?q=urothelkarzinom#Zd2fc13fc60aa6224e3bc1a86eb998b62>.
19. National-Cancer-Institute. *Types of bladder cancer*. 2023 16.02.2023; Available from: <https://www.cancer.gov/types/bladder>.
20. Patel, V.G., W.K. Oh, and M.D. Galsky, *Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020*. CA Cancer J Clin, 2020. **70**(5): p. 404-423.
21. Soukup, V., et al., *Risk Stratification Tools and Prognostic Models in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Critical Assessment from the European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel*. Eur Urol Focus, 2020. **6**(3): p. 479-489.
22. Deutsche Gesellschaft für Urologie DGU, I.A.B.d.D.e.V.I., S-3 Leitlinie *Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms*, D.K.e.V.D. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Krebshilfe (DKH), Editor. 2020: Leitlinienprogramm Onkologie.
23. Compérat, E.M., et al., *Grading of Urothelial Carcinoma and The New "World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016"*. Eur Urol Focus, 2019. **5**(3): p. 457-466.
24. Montironi, R. and A. Lopez-Beltran, *The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary*. Int J Surg Pathol, 2005. **13**(2): p. 143-53.
25. DeGeorge, K.C., H.R. Holt, and S.C. Hodges, *Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment*. Am Fam Physician, 2017. **96**(8): p. 507-514.
26. Sugeeta, S.S., et al., *Biomarkers in Bladder Cancer Surveillance*. Front Surg, 2021. **8**: p. 735868.
27. Urology, E.A.o., *EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer*. 2025.
28. Han, J., et al., *Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect*. Biomed Pharmacother, 2020. **129**: p. 110393.
29. Oddens, J.R., A.P. van der Meijden, and R. Sylvester, *One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe?* Eur Urol, 2004. **46**(3): p. 336-8.
30. Catto, J.W.F., et al., *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: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2022. **327**(21): p. 2092-2103.
31. Clinton, T.N., C. Huang, and A.C. Goh, *Is there an oncological benefit to extended lymphadenectomy for muscle-invasive bladder cancer?* Transl Androl Urol, 2020. **9**(6): p. 2956-2964.
32. Gschwend, J.E., et al., *Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial*. Eur Urol, 2019. **75**(4): p. 604-611.
33. Lerner, S.P., et al., *Standard or Extended Lymphadenectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer*. N Engl J Med, 2024. **391**(13): p. 1206-1216.
34. Hall, E., et al., *Chemoradiotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: 10-yr Follow-up of the Phase 3 Randomised Controlled BC2001 Trial*. Eur Urol, 2022. **82**(3): p. 273-279.
35. Lee, R.K., et al., *Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes*. BJU Int, 2014. **113**(1): p. 11-23.

36. Reinhard Larsen, T.A., Tobias Fink, *Anästhesie*. Vol. 12. 2022: Elsevier.
37. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. *Ann Surg*, 2004. **240**(2): p. 205-13.
38. Hans-Ulrich Schmelz, C.S., Wolfgang Weidner, *Urothelkarzinom der Harnblase*, in *Facharztwissen Urologie*. 2014, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg. p. 175 - 196.
39. Powles, T., et al., *Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer*. *N Engl J Med*, 2024. **391**(19): p. 1773-1786.
40. Burdett, S.e.a., *Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials*. *Eur Urol*, 2022. **81**(1): p. 50-61.
41. Powles, T., et al., *Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer*. *N Engl J Med*, 2024. **390**(10): p. 875-888.
42. Kaplan EL, M.P., *Nonparametric estimation from incomplete observations*. *JASA* 53, 1958: p. 457-481.
43. Lehmann, J., et al., *The superior prognostic value of humoral factors compared with molecular proliferation markers in renal cell carcinoma*. *Cancer*, 2004. **101**(7): p. 1552-62.
44. Peto, R., et al., *Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples*. *Br J Cancer*, 1977. **35**(1): p. 1-39.
45. Cox, D.R., *Regression Models and Life-Tables*. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 1972. **34**(2): p. 187-202.
46. W.H. Kruskal, W.A.W., *Use of ranks in one-criterion variance analysis*. *J. Amer. Stat. Ass.* , 1952: p. pp.583-621
47. Stein, J.P., et al., *Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients*. *J Clin Oncol*, 2001. **41**(22): p. 3772-3781.
48. Gschwend, J.E., P. Dahm, and W.R. Fair, *Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy*. *Eur Urol*, 2002. **41**(4): p. 440-8.
49. Hautmann, R.E., et al., *Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era*. *J Urol*, 2006. **176**(2): p. 486-92; discussion 491-2.
50. Shariat, S.F., et al., *Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium*. *J Urol*, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2414-22; discussion 2422.
51. Mitra, A.P., et al., *Management Trends and Outcomes of Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder: Evolution of the University of Southern California Experience over 3,347 Cases*. *J Urol*, 2022. **207**(2): p. 302-313.
52. Stroumbakis, N., et al., *Radical cystectomy in the octogenarian*. *J Urol*, 1997. **158**(6): p. 2113-7.
53. Hautmann, R.E., et al., *Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients*. *Eur Urol*, 2012. **61**(5): p. 1039-47.
54. Suttman, H., et al., *Improving the prognosis of patients after radical cystectomy. Part I: the role of lymph node dissection*. *BJU Int*, 2007. **100**(6): p. 1221-4.

55. Michale Stöckle, J.L., Susanne Krege, Jürgen E. Gschwend, Thomas Otto, Herbert Rüben, *Therapie und Prognose des lymphogen metastasierten Harnblasenkarzinoms*. Ärzteblatt, 2007. **Jg. 104, Heft 14**.
56. Wikipedia. *Will Rogers phenomenon*. [Website] 2024; Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Will_Rogers_phenomenon.
57. Stein, J.P., et al., *Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density*. J Urol, 2003. **170**(1): p. 35-41.
58. Leissner, J., et al., *Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis*. BJU Int, 2000. **85**(7): p. 817-23.
59. Bruins, H.M., et al., *The Importance of Hospital and Surgeon Volume as Major Determinants of Morbidity and Mortality After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Recommendations by the European Association of Urology Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guideline Panel*. Eur Urol Oncol, 2020. **3**(2): p. 131-144.
60. Udovicich, C., et al., *Hospital volume and perioperative outcomes for radical cystectomy: a population study*. BJU Int, 2017. **119 Suppl 5**: p. 26-32.
61. Paynter, J.A., et al., *Outcomes after cystectomy in Australian rural and metropolitan hospitals by intensive care admissions*. BJU Int, 2025.
62. Afshar, M., et al., *Centralisation of radical cystectomies for bladder cancer in England, a decade on from the 'Improving Outcomes Guidance': the case for super centralisation*. BJU Int, 2018. **121**(2): p. 217-224.
63. Morgan, T.M., et al., *Volume outcomes of cystectomy--is it the surgeon or the setting?* J Urol, 2012. **188**(6): p. 2139-44.
64. Mayer, E.K., et al., *The volume-mortality relation for radical cystectomy in England: retrospective analysis of hospital episode statistics*. Bmj, 2010. **340**: p. c1128.
65. Santos, F., et al., *High hospital and surgeon volume and its impact on overall survival after radical cystectomy among patients with bladder cancer in Quebec*. World J Urol, 2015. **33**(9): p. 1323-30.
66. Krebsgesellschaft, D.-D., *Kennzahlenauswertung 2024 - Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenkrebszentren*. . 2024.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, PD Dr. Jan Lehmann, für die Themenstellung und seine großartige Unterstützung. Seine unermüdliche Bereitschaft, die Thesen dieser Arbeit einer konstruktiv-kritischen Analyse zu unterziehen und seine zielgerichtete fachkundige Beratung und der jederzeit mögliche kollegiale Austausch mit ihm waren mir eine wertvolle Hilfe, die wesentlich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt zudem dem Städtischen Krankenhaus Kiel, insbesondere der Klinik für Urologie, dem Pathologischen Institut (Leitung Herr Dr. med. Ebsen), der Klinik für Anästhesie (Sekretariat Frau Jepsen, Leitung Herr Prof. Dr. med. Renner), der Krankenhausapotheke (Herr Dr. rer. nat. Kautz, Leitung Frau Glowalla) und dem Zentrallabor (Leitung Frau Dr. med. Schulze), die mich fortwährend bei der Beschaffung fehlender Daten unterstützt haben.

Außerdem möchte ich meiner Familie und insbesondere meinen Eltern danken, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben.

9. Lebenslauf

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