

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR UROLOGIE
PROF. DR. MAXIMILIAN BURGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Vergleich der Frühzystektomie mit der Zystektomie beim muskelinvasiven Karzinom
der Harnblase hinsichtlich postoperativer Komplikationen und Outcome

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Charlotte Knobloch

2023

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR UROLOGIE
PROF. DR. MAXIMILIAN BURGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Vergleich der Frühzystektomie mit der Zystektomie beim muskelinvasiven Karzinom
der Harnblase hinsichtlich postoperativer Komplikationen und Outcome

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Charlotte Knobloch

2023

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. Johannes Breyer

2. Berichterstatterin:

Priv.-Doz. Dr. Alexandra Anker

Tag der mündlichen Prüfung:

10.01.2023

*Diese Arbeit widme ich meinem Großvater Prof. Dr. Frank Kuschel,
der mir nicht nur akademisch ein großes Vorbild ist.*

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1.	Das Harnblasenkarzinom	6
1.1.1.	Epidemiologie.....	6
1.1.2.	Ätiologie	6
1.1.3.	Klassifikation	7
1.1.3.1.	Histologische Klassifikation.....	7
1.1.3.2.	TNM-Klassifikation für Tumoren der Blase	7
1.1.3.3.	Grading von Urothelkarzinomen	8
1.1.4.	Klinik und Diagnostik	9
1.1.5.	Therapie des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms (NMIBC).....	9
1.1.5.1.	Transurethrale Blasenresektion (TUR-B)	10
1.1.5.2.	Instillationstherapie.....	11
1.1.5.3.	Frühzystektomie	11
1.1.6.	Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (MIBC) durch radikale Zystektomie	12
1.1.6.1.	Allgemeines	12
1.1.6.2.	Harnableitung	13
1.1.6.3.	Komplikationen und Outcome.....	15
1.1.6.4.	Weitere Therapiemöglichkeiten	17
1.1.7.	Prognose des Harnblasenkarzinoms	18
1.1.7.1.	Prognosefaktoren für nicht-muskelinvasive Karzinome	18
1.1.7.2.	Prognosefaktoren für muskelinvasive Karzinome	18
1.1.7.3.	Prognose: Rezidiv, Progression, Überleben	19
1.2.	Zielsetzung	20
2.	Material und Methoden.....	22
2.1.	Kollektiv	22
2.2.	Erhobene Parameter	23
2.3.	Statistische Methoden	25
2.4.	Studienform und -design	26
3.	Ergebnisse	27
3.1.	Deskriptive Statistik	27
3.1.1.	Beschreibung des Kollektivs	27
3.1.2.	Daten zum Zeitpunkt der Zystektomie	30

3.1.3.	Frühkomplikationen	33
3.1.4.	Frühe Revisionsoperationen	35
3.1.5.	Spätkomplikationen	35
3.1.6.	Späte Revisionsoperationen.....	37
3.1.7.	Outcome.....	38
3.2.	Signifikanztests	39
3.2.1.	Perioperatives Risiko	39
3.2.2.	Histopathologische Parameter.....	40
3.2.3.	Krankenhausaufenthalt.....	41
3.2.4.	Harnableitung	41
3.2.5.	Transfusionen.....	42
3.2.6.	Frühkomplikationen	42
3.2.7.	Frühe Revisionsoperationen	44
3.2.8.	Spätkomplikationen	45
3.2.9.	Späte Revisionsoperationen.....	47
3.2.10.	Outcome.....	48
3.3.	Überlebenszeitanalysen.....	49
3.3.1.	Rezidivfreies Überleben (RFS)	49
3.3.1.1.	RFS: Gesamtkollektiv	49
3.3.1.2.	RFS: Vergleich der Zystektomie-Gruppen.....	50
3.3.1.3.	RFS: Weitere Einflussfaktoren	51
3.3.1.4.	RFS: Multivariate Analyse	52
3.3.2.	Karzinomspezifisches Überleben (CSS)	53
3.3.2.1.	CSS: Gesamtkollektiv	53
3.3.2.2.	CSS: Vergleich der Zystektomie-Gruppen.....	54
3.3.2.3.	CSS: Weitere Einflussfaktoren	55
3.3.2.4.	CSS: Multivariate Analyse	56
3.3.3.	Gesamtüberleben (OS).....	57
3.3.3.1.	OS: Gesamtkollektiv.....	57
3.3.3.2.	OS: Vergleich der Zystektomie-Gruppen	58
3.3.3.3.	OS: Weitere Einflussfaktoren.....	59
3.3.3.4.	OS: Multivariate Analyse	60
4.	Diskussion	61
4.1.	Einführung	61
4.2.	Kollektiv	63
4.3.	Verlauf und Komplikationen	64

4.3.1.	Krankenhausaufenthalt.....	64
4.3.2.	Frühkomplikationen	65
4.3.3.	Frührevisionen	67
4.3.4.	Spätkomplikationen	68
4.3.5.	Späte Revisionsoperationen.....	71
4.4.	Outcome	71
4.4.1.	Rezidivfreies Überleben (RFS)	71
4.4.2.	Karzinomspezifisches Überleben (CSS)	72
4.4.3.	Gesamtüberleben (OS).....	72
4.4.4.	Einfluss der Zystektomie	73
4.5.	Limitationen der Studie und Ausblick	76
5.	Zusammenfassung	78
6.	Anhang.....	79
6.1.	Abbildungsverzeichnis	79
6.2.	Tabellenverzeichnis.....	79
6.3.	Abkürzungsverzeichnis.....	82
7.	Literaturverzeichnis	84
8.	Publikationen	95
8.1.	Paper.....	95
9.	Danksagung.....	96
10.	Lebenslauf.....	97
11.	Eidesstattliche Erklärung.....	98

1. Einleitung

1.1. Das Harnblasenkarzinom

1.1.1. Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom stellt eine der zehn häufigsten malignen Tumorerkrankungen weltweit dar (1).

Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland über 30.000 Menschen an einem Blasentumor; 18.270 dieser Tumoren waren invasive Karzinome. Bei Männern waren Harnblasenkarzinome der vierthäufigste, bei Frauen der 12.-häufigste Tumor, und Männer erkrankten etwa dreimal häufiger als Frauen. Beim Harnblasenkarzinom handelt es sich um eine Krebserkrankung der älteren Bevölkerung. So lag das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2018 bei Männern und Frauen bei 75 beziehungsweise 76 Jahren. 5.702 Personen starben in Deutschland 2018 an Blasenkrebs (2).

1.1.2. Ätiologie

Für das Harnblasenkarzinom sind verschiedene Risikofaktoren beschrieben.

Der wichtigste Risikofaktor in der Allgemeinbevölkerung ist das Rauchen von Zigaretten. Im Tabakrauch sind mehrere Karzinogene, wie zum Beispiel aromatische Amine, enthalten, die renal ausgeschieden werden und so in direkten Kontakt mit der Schleimhaut des Harntrakts kommen (3). Tabakrauchen kann bei Männern für etwa die Hälfte und bei Frauen für etwa ein Drittel der Karzinome der oberen Harnwege verantwortlich gemacht werden. Das Risiko, an einem solchen Karzinom zu erkranken, ist für Raucher:innen etwa dreimal höher als für Nichtraucher:innen (4). Passivrauchen erhöht ebenfalls das Krebsrisiko (5).

Auch eine genetische Disposition ist für die Entstehung von Blasentumoren beschrieben. Verwandte ersten Grades von Patient:innen mit Harnblasenkarzinomen haben ein zweifach erhöhtes Risiko, ein solches Karzinom zu entwickeln (3).

Der Kontakt zu verschiedenen Schadstoffen, wie zum Beispiel zu polyzyklischen, aromatischen Kohlenwasserstoffen oder aromatischen Aminen, erhöht das Risiko, an einem Blasenkarzinom zu erkranken (6–8). Berufsgruppen, die durch Schadstoffexposition ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko haben, sind unter anderem Maler:innen und Lackierer:innen, Busfahrer:innen, Beschäftigte im Bergbau oder der Gummiindustrie, Hochofenarbeiter:innen und Schmelzer:innen (9).

Ein weiterer assoziierter Risikofaktor ist das Auftreten von rezidivierenden Harnwegsinfektionen (10). Auch eine Strahlentherapie im kleinen Becken, zum Beispiel bei Patientinnen mit Zervixkarzinom, erhöht das Risiko, an einem Blasenkarzinom zu erkranken (11).

1.1.3. Klassifikation

1.1.3.1. Histologische Klassifikation

Blasenkarzinome können verschiedene histologische Formen annehmen. Über 90% der Tumoren sind Urothelkarzinome, die sowohl papillär als auch solide wachsen können; seltener kommen auch andere Differenzierungen vor wie zum Beispiel Plattenepithelkarzinome (<3%), Adenokarzinome (<2%) und kleinzellige Karzinome (<1%) (12–14).

1.1.3.2. TNM-Klassifikation für Tumoren der Blase

Die TNM-Klassifikation dient der Beschreibung und Einteilung von Tumoren. Sie beinhaltet drei Komponenten (T, N, M), die klinisch (c) oder pathologisch (p) angegeben werden können und kann durch weitere Kategorien (unter anderem L, V, R) ergänzt werden:

- T: Ausdehnung des Primärtumors
- N: Nodalstatus (Vorhandensein regionaler Lymphknotenmetastasen)
- M: Vorhandensein von Fernmetastasen
- L: Lymphgefäßinvasion
- V: Veneninvasion
- R: Vorhandensein von Residualtumor

L0, V0 und R0 beschreiben das Fehlen und L1, V1/2 und R1/2 das Vorhandensein von Invasion beziehungsweise Residualtumor. Dies kann bei Veneninvasion und Residualtumor in mikroskopisch (V1, R1) oder makroskopisch (V2, R2) unterschieden werden (15).

Für die Harnblase gilt folgende TNM-Klassifikation:

Tabelle 1: Ausdehnung des Primärtumors (T), Nodalstatus (N) und Fernmetastasen (M) (15).

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „flache Neoplasie“
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert die Muscularis propria
T2a	Tumor infiltriert die oberflächliche Muscularis propria (innere Hälfte)
T2b	Tumor infiltriert die tiefe Muscularis propria (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert das perivesikale Gewebe
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (extravesikale Tumormasse)
T4	Tumor infiltriert in angrenzende Organe
T4a	Tumor infiltriert Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor infiltriert Beckenwand oder Abdominalwand
N	Regionale Lymphknoten
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, obturatorische oder präsakrale Lymphknoten oder Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N2	Metastasen in mehreren Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, obturatorische oder präsakrale Lymphknoten oder Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N3	Metastase(n) in Lymphknoten der Arteria iliaca communis
M	Fernmetastasen
MX	Keine Aussage über Fernmetastasen möglich
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasen in nicht-regionalen Lymphknoten
M1b	Andere Fernmetastasen

1.1.3.3. Grading von Urothelkarzinomen

In der 2016 von der WHO veröffentlichten Klassifikation von Tumoren des Harntraktes wird zwischen invasiven Karzinomen und nicht-invasiven Läsionen unterschieden, die in verschiedenen Wachstumsmustern vorkommen können. Zu den nicht-invasiven Formen gehören auch das urotheliale Carcinoma in situ (CIS), welches per definitionem eine high grade Läsion ist, sowie das nicht-invasive papilläre Urothelkarzinom (Ta), welches low oder high grade sein kann (16).

Wichtig zur Einschätzung eines Tumors ist der Differenzierungsgrad, also wie sehr die Zellen dem Ursprungsgewebe ähneln. Während in der WHO Klassifikation von 1973 noch zwischen gut (G1), mäßig (G2) und schlecht differenzierten (G3) Karzinomen unterschieden wurde, wird nach den Klassifikationen von 2004 und 2016 nur noch in

papilläre urotheliale Neoplasien mit niedrig-malignem Potential (PUNLMP) sowie low grade und high grade Karzinome eingeteilt. Die Differenzierung G4 (undifferenziert, anaplastisch), die sich zum Teil in den Pathologie-Befunden findet, ist für das Urothelkarzinom in keinem der beiden Klassifikationssysteme vorgesehen (16,17).

1.1.4. Klinik und Diagnostik

Das häufigste Symptom bei Patient:innen mit einem Harnblasenkarzinom ist die schmerzlose Makrohämaturie, die in bis zu 90% der Fälle zu finden ist (18,19). Des Weiteren möglich sind irritative Symptome wie schmerzhafte Blasenentleerung (Dysurie) und häufige Blasenentleerung in kleinen Mengen (Pollakisurie) (20,21).

Verschiedene Untersuchungen können Hinweise auf ein Blasenkarzinom liefern. So können Urinteststreifen verwendet werden, um auf eine mikroskopisch sichtbare Blutbeimengung zum Urin (Mikrohämaturie) zu testen, oder mittels Urinzytologie abgeschilferte, maligne Urothelzellen nachgewiesen werden (22–24).

Primärdiagnostischer Standard zum Nachweis eines Harnblasenkarzinoms ist die Weißlicht-Zystoskopie (Blasenspiegelung), die fluoreszenzbasiert durchgeführt werden kann, um die Detektion von flachen Läsionen wie CIS zu verbessern (25,26). Ein positiver Befund in der Zystoskopie muss histologisch gesichert werden. Dies erfolgt im Zuge einer transurethralen Resektion der Blase (TUR-B), die auch gleichzeitig ein therapeutischer Eingriff ist. Die gewonnenen Resektate werden histopathologisch gemäß der TNM- und der WHO-Klassifikation beurteilt, um eine Entscheidung über die weitere Therapie zu treffen (25).

1.1.5. Therapie des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms (NMIBC)

Die Therapieentscheidung beim Harnblasenkarzinom ist davon abhängig, ob der Tumor nicht-muskelinvasiv (pTis, pTa, pT1) oder muskelinvasiv (pT2, pT3, pT4) ist (27,28). Ungefähr 75% der Patient:innen haben bei Diagnose ein nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom (NMIBC) (27).

Je nachdem, wie hoch das individuelle Risiko der Patient:innen ist, kommen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten in Betracht. Um darüber eine bessere Vorhersage treffen zu können, haben Sylvester et al. Risikotabellen entwickelt, welche 2021 aktualisiert wurden. Aus diesen kann für das individuelle Progressionsrisiko, beruhend auf klinischen und pathologischen Parametern, ein Punktwert berechnet

werden, der eine ungefähre Einschätzung ermöglicht (29,30). Auf Basis dieser Risikotabellen empfiehlt die European Association of Urology (EAU) die Einteilung von Patient:innen in vier Risikogruppen: low-risk, intermediate-risk, high-risk und very-high-risk NMIBC. Auch Patient:innen mit CIS in der Urethra, LVI und ungewöhnlichen histologischen Varianten gehören in die Höchstisiko-Gruppe (27,30):

Tabelle 2: Einteilung des NMIBC in Risikogruppen nach Sylvester et al., EAU/EORTC; *: zusätzliche Risikofaktoren: (Alter >70, Multifokalität, Größe ≥3cm). (27,30).

Risikogruppe	Charakteristika
low-risk NMIBC	<ul style="list-style-type: none"> • primäre, einzelne Tumoren, TaG1/low grade, kein CIS, <3cm bei Patient:innen ≤70 Jahre • primäre G1/low grade Tumoren mit maximal einem Risikofaktor*
intermediate-risk NMIBC	Patient:innen ohne CIS, deren Tumoren nicht in den anderen Gruppen definiert sind
high-risk NMIBC	<ul style="list-style-type: none"> • alle T1G3/high grade Tumoren ohne CIS (außer in very-high-risk definierte) • Carcinoma in situ (CIS) (außer in very-high-risk definierte) • TaG2/low grade oder T1G1 Tumoren ohne CIS mit allen 3 zusätzlichen Risikofaktoren* • TaG3/high grade oder T1/low grade Tumoren ohne CIS mit mindestens 2 zusätzlichen Risikofaktoren* • T1G2 Tumoren ohne CIS mit mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor*
very-high-risk NMIBC	<ul style="list-style-type: none"> • TaG3/high grade Tumoren mit CIS mit allen 3 zusätzlichen Risikofaktoren* • T1G2 Tumoren mit CIS mit mindestens 2 zusätzlichen Risikofaktoren* • T1G3/high grade Tumoren mit CIS mit mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor* • T1G3/high grade Tumoren ohne CIS mit allen 3 zusätzlichen Risikofaktoren*

1.1.5.1. Transurethrale Blasenresektion (TUR-B)

Für ein nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom ist die TUR-B nicht nur Mittel der Wahl zur histologischen Diagnosesicherung, sondern auch zur Behandlung. Bei einer solchen TUR-B wird unter zystoskopischer Kontrolle mittels einer Elektroschlinge das Tumorgewebe möglichst vollständig durch die Harnröhre entfernt (31). Bei Patient:innen mit hoher Risikokonstellation ist eine Nachresektion (Re-TUR-B) innerhalb von 6 Wochen empfohlen, um eventuelle Residualtumoren zu entfernen und um Patient:innen zu identifizieren, die eine aggressivere Behandlung benötigen (25,32).

1.1.5.2. Instillationstherapie

Bei vielen Patient:innen ist die TUR-B nicht als alleinige Therapie geeignet, sondern muss durch eine Instillationstherapie ergänzt werden. Als therapeutischer Standard gelten hier eine Chemotherapie-Frühinstillation mit Mitomycin C (MMC) sowie eine adjuvante Instillationstherapie mit Chemotherapie (meist MMC) oder Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) (25).

Die Chemotherapie-Frühinstillation sollte einmalig innerhalb der ersten 24 Stunden nach TUR-B erfolgen und ist prinzipiell bei allen klinischen NMIBC indiziert, wobei Patient:innen mit primären, unifokalen beziehungsweise low-risk NMIBC am meisten von dieser profitieren (14,25).

Eine adjuvante Instillationstherapie ist bei low-risk NMIBC nicht indiziert, wohingegen Patient:innen mit höherer Risikokonstellation weiterer Therapie bedürfen. Bei intermediate-risk NMIBC sollte individuell entschieden werden, ob eine adjuvante Instillation von Chemotherapie oder BCG durchgeführt wird (25). In der Literatur zeigt sich für high-risk NMIBC beziehungsweise Rezidiv-Karzinome hinsichtlich der Rezidivrate eine Überlegenheit der Therapie mit BCG, weshalb dieses leitliniengerecht bei diesen Patient:innen Mittel der Wahl ist (25,33). Für die BCG-Instillation gibt es verschiedene Schemata, die aus einem Induktionszyklus und einer nachfolgenden Erhaltungstherapie bestehen, welche je nach Risiko und Nebenwirkungen über ein bis drei Jahre fortgeführt werden sollte (25).

1.1.5.3. Frühzystektomie

Bei high-risk und very-high-risk NMIBC sollte eine Frühzystektomie, also eine Zystektomie bei einem nicht-muskelinvasiven Karzinom ($\leq pT1$), erwogen werden (25,27).

Histologische Varianten sind als very-high-risk NMIBC zu werten (27,30). Kamat et al. fanden heraus, dass Patient:innen mit mikropapillärer Variante des Urothelkarzinoms nicht auf eine BCG-Therapie ansprechen und deshalb für eine radikale Zystektomie in Betracht gezogen werden sollten (34).

Auch für sogenannte BCG-Versager:innen wird die Frühzystektomie empfohlen. Das sind Patient:innen, die entweder nach abgeschlossener BCG-Induktionstherapie einen T1G3-Befund (high grade) haben oder während oder nach abgeschlossener BCG-Erhaltungstherapie ein Rezidiv eines high grade Karzinoms bekommen (25,35). Diese

Empfehlung beruht darauf, dass das Versagen der BCG-Therapie prognostisch ungünstig ist und mit einem hohen Progressionsrisiko verbunden ist (36,37).

Das Staging durch TUR-B ist in vielen Fällen nicht korrekt. So kommt es bei bis zu 50% der Patient:innen im Rahmen der Zystektomie zu einem sogenannten Upstaging, also dem Fund von invasiveren als präoperativ diagnostizierten Karzinomen (38,39). Ein solches Upstaging ist ein negativer Prognosefaktor. Deshalb sollte bei Faktoren, die mit einem Upstaging in Zusammenhang stehen, wie zum Beispiel bei G3-Tumoren oder dem Vorhandensein von Lymphgefäßinvasion, eine Zystektomie diskutiert werden (39,40).

Die Entscheidung für oder gegen eine frühe Zystektomie ist nicht leicht. Patient:innen, für welche die radikale Zystektomie als hochmorbider Eingriff eine Überbehandlung darstellt, müssen von solchen unterschieden werden, die aufgrund eines hohen Progressionsrisikos durch eine blasenerhaltende Therapie unterbehandelt wären (41). Patient:innen mit initialem T1G3-Blasenkarzinom, die sich für eine Frühzystektomie entscheiden, haben höhere krankheitsspezifische Überlebensraten als Patient:innen, bei welchen erst bei Rezidiv eine Zystektomie durchgeführt wird (42).

Für sorgfältig ausgewählte Patient:innen mit T1G3-Tumoren ist die blasenerhaltende Therapie eine gute Behandlungsoption, zum Beispiel beim Auftreten von einzelnen, kleinen Tumoren ohne CIS (42,43). Solche blasenerhaltend therapierten Patient:innen müssen engmaschig überwacht und nachgesorgt werden, da es in bis zu 30% der Fälle zur Progression kommt und dann meistens doch eine Zystektomie nötig ist (44). Eine Progression ist mit einem schlechten Outcome verbunden. So haben Patient:innen, die bei Progress eines NMIBC eine Zystektomie erhalten, früher Rezidive und kürzere Überlebensraten als Patient:innen mit Zystektomie bei initialem MIBC (45).

1.1.6. Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (MIBC) durch radikale Zystektomie

1.1.6.1. Allgemeines

Die radikale Zystektomie ist die Standardtherapie beim muskelinvasiven Blasenkarzinom (MIBC), kann aber auch schon in früheren Stadien indiziert sein (Frühzystektomie; siehe 1.1.5.3) (25). Auch bei nichtonkologischen Funktionsstörungen, wie zum Beispiel einer therapierefraktären neurogenen Blase,

kann sie zum Einsatz kommen. Bei der Frau beinhaltet die radikale Zystektomie neben der Entfernung der Harnblase und der distalen Ureteren zusätzlich noch die Entfernung der Urethra, des Uterus mit vorderem Vaginaldach, der Ovarien und des viszeralen Peritoneums. Beim Mann werden zusätzlich zu Blase und Ureteren die Bläschendrüsen und die Prostata entfernt. Eine Urethrektomie (Entfernung der Harnröhre) muss beim Mann nur dann primär durchgeführt werden, wenn die Harnröhre tumorbefallen ist (z.B. intraoperativer positiver urethraler Absetzungsrand) (14,46).

Zur Zystektomie gehört auch eine beidseitige Beckenlymphknotenentfernung (pelvine Lymphadenektomie/pelvic lymph node dissection/PLND). Bei der PLND werden die Beckenlymphknoten nach kranial bis zur Aortenbifurkation links beziehungsweise bis zum Abgang der Vena iliaca rechts aus der Vena cava entfernt (46).

1.1.6.2. Harnableitung

Nach Entfernung der Blase muss diese durch eine Form der Harnableitung ersetzt werden. Hier gibt es verschiedene Möglichkeiten mit unterschiedlichen Charakteristika (14,25):

Tabelle 3: Formen der Harnableitung (14,25).

Kontinente Harnableitung	Inkontinente Harnableitung
<ul style="list-style-type: none"> • Pouch (kontinentes Urostoma) • Neoblase (orthotoper Blasenersatz) • Transrektale Harnableitung (Ureterosigmoideostomie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Conduit (Ileum- oder Kolon-Conduit) • Ureterhautfistel (Ureterokutaneostomie)

Harnableitung mit Pouch

Es gibt mehrere Pouch-Formen, die aus unterschiedlichen Darmsegmenten geformt werden. Zum Beispiel besteht ein Mainz-Pouch aus dem ileozökalen Segment mit Appendix. Weitere Formen sind Indiana-Pouch, Kolon-Pouch oder Dünndarm-Pouch (46). Aus den ausgeschalteten Darmsegmenten wird ein Niederdruckreservoir gebildet, das durch Einmalkatheterisierung eines kontinenten Stomas entleert werden kann (14).

Mit einem Pouch können tagsüber und nachts Kontinenzraten von 92,8% erreicht werden. Wichtige Komplikationen sind Stomastenosen (15,3-23,5%), Steinbildung im Pouch (5,6-10,8%) und Stenosen der uretero-intestinalen Anastomose (5-6,5%) (47).

Des Weiteren sind hohe Reoperationsraten beschrieben (20,8% offene Operationen) (48).

Blasenersatz durch orthotope Neoblase

Eine orthotope Neoblase wird aus Ileum gebildet und ist der einzige ausschließlich aus Dünndarm aufgebaute, kontinente Harnblasenersatz. Sie wird an die Harnröhre angeschlossen und entspricht der natürlichen Harnblase am meisten (14,46).

Die Kontinenz einer Neoblase wird von Männern und Frauen tagsüber mit etwa 92% und nachts mit etwa 76% beziehungsweise 72,2% angegeben (49,50).

Eine bei Frauen weitaus häufiger vorkommende Komplikation ist ein chronischer Harnverhalt, also eine Neoblasenentleerungsstörung (49). Diese findet sich im Langzeit-Follow-Up bei bis zu 50% der Patientinnen und wird durch intermittierenden Selbstkatheterismus behandelt (51). Als weitere Komplikation können ureteroileale Strikturen auftreten (2,7-9,3%) (49,51). Typisch sind weiterhin metabolische Störungen wie eine metabolische Azidose, die dadurch entsteht, dass Urin mit der Darmschleimhaut in Verbindung kommt, die resorptive Eigenschaften besitzt. Werden zur Harnableitung große Teile des terminalen Ileums entfernt, kann es außerdem zum Vitamin-B-12-Mangelsyndrom oder zum Gallensäureverlustsyndrom kommen (52).

Harnableitung mit Ureterosigmoideostomie

Die älteste Form der Harnableitung ist die Ureterosigmoideostomie oder auch transrektale Harnabteilung, die nur noch selten durchgeführt wird. Hier wird der Harnleiter in den Dickdarm implantiert und so über den analen Sphinkter Kontinenz gewährleistet (14).

Durch den Kontakt von Urin mit Stuhl kommt es bei einer Ureterosigmoideostomie zu einem erhöhten Risiko, an einem Adenokarzinom des Darmes zu erkranken (53,54).

Harnableitung mit Ileum-Conduit

Goldstandard der inkontinenten Harnableitung ist das Ileum-Conduit (25). Über ein Conduit, das auch aus Kolon geformt werden kann, wird der Harn inkontinent mittels Stoma zur Bauchdecke abgeleitet (46).

Verschiedene Komplikationen können hierbei auftreten. Innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ hatten in einer Studie von Nieuwenhuijzen et al. 11,9% der Patient:innen Harnwegsinfekte, 11,9% Wundinfektionen und 11% eine Sepsis. Als

Spätkomplikationen (>30 Tage postoperativ) fanden sie unter anderem Harnwegsinfektionen (22,8%), ureteroileale Strikturen (11,4%) und Hernien (Minor-Komplikation: 6,1%, Major-Komplikation: 3,5%) (55). Weitere mögliche Komplikationen sind Urolithiasis (9%), Stoma-Komplikationen wie beispielsweise Stenosen oder parastomale Hernien (gesamt 24%) und Störungen der Nierenfunktion (27%) (56).

Harnableitung mit Ureterhautfistel

Eine weitere inkontinente und zugleich die einfachste Form der Harnableitung ist die Ureterokutaneostomie oder auch Harnleiter- oder Ureterhautfistel. Hier wird einer der beiden Harnleiter direkt in die Haut implantiert und so der Harn ausgeleitet (14,25).

Diese Form wird vor allem in palliativen Stadien oder bei multimorbiden Patient:innen eingesetzt. Es besteht ein hohes Stenoserisiko, weshalb oft die dauerhafte Ureterschienung mit Harnleiterkathetern nötig ist (14,25,57).

1.1.6.3. Komplikationen und Outcome

Um postoperative Komplikationen einzuordnen und zu vergleichen, kann die Clavien-Dindo-Klassifikation verwendet werden, die auf der zur Behandlung der Komplikationen nötigen Therapie basiert (58,59):

Tabelle 4: Clavien-Dindo-Klassifikation von Komplikationen nach Dindo et al. (58).

Grad	Beschreibung
Grad I	<ul style="list-style-type: none"> • Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, ohne nötige pharmakologische Behandlung oder chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention • Mögliche erlaubte Therapien: Medikamente (Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte), Physiotherapie, Eröffnung von Wundinfektionen am Krankenbett
Grad II	<ul style="list-style-type: none"> • Komplikationen, die pharmakologischer Behandlung bedürfen (außer der bei Grad I genannten Medikamente) • Notwendigkeit von Bluttransfusionen, parenteraler Ernährung
Grad III	<ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit von chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention
Grad IIIa	<ul style="list-style-type: none"> ○ unter Lokalanästhesie
Grad IIIb	<ul style="list-style-type: none"> ○ unter Allgemeinanästhesie
Grad IV	<ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliche Komplikationen (inkl. ZNS-Komplikationen), die intensivmedizinischer Behandlung bedürfen
Grad IVa	<ul style="list-style-type: none"> ○ Versagen eines Organsystems (inkl. Dialyse)
Grad IVb	<ul style="list-style-type: none"> ○ Multiorganversagen
Grad V	<ul style="list-style-type: none"> • Tod durch Komplikation

Basierend auf der Clavien-Dindo-Klassifikation werden diese oft in Minor-Komplikationen (Grad I-II) und Major-Komplikationen (Grad III-V) eingeteilt (60).

Komplikationen können durch die Zystektomie an sich, im Zusammenhang mit der perioperativen Versorgung und abhängig von der Harnableitung auftreten (61). Sie werden abhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens in Früh- und Spätkomplikationen eingeteilt. Frühkomplikationen treten innerhalb der ersten 90 Tage postoperativ auf (in ausgewählten Studien auch innerhalb der ersten 30 Tage), Spätkomplikationen danach (55,60).

Frühkomplikationen treten in verschiedenen Studien bei 49-68% der Patient:innen auf, wobei bei 13-22% mindestens eine Major-Komplikation beobachtet wurde (62–64).

Die häufigsten Frühkomplikationen sind infektiöse (z.B. Harnwegsinfektionen, Fieber unklaren Ursprungs), gastrointestinale (z.B. Ileus, Undichtigkeit der Darmanastomose), urogenitale (z.B. Hydronephrose, Urinom) und Wundkomplikationen (z.B. Wund- oder Fasziendehiszenz) (62,64).

Die Mortalitätsrate nach 90 Tagen liegt je nach Studie bei 2-3% (62–64). In einer Studie, in die nur Patient:innen im Alter von mindestens 75 Jahren eingeschlossen wurden, lag sie nach 90 Tagen bei 12,7% (65).

Tabelle 5: Frühkomplikations- und Mortalitätsraten in 3 verschiedenen Studien.

Frühkomplikation	Takada et al. (62)	Novara et al. (63)	Hautmann et al. (64)
infektiös	30%	7%	24%
gastrointestinal	26%	17%	15%
Wundkomplikationen	21%	7%	9%
urogenital	15%	7%	17%
Postoperative Mortalitätsrate			
Nach 30 Tagen	0,8%	-	-
Nach 90 Tagen	2%	3%	2,3%

Die Rate an Spätkomplikationen steigt mit der Zeit nach Zystektomie (56). Auch ist die Art und Anzahl der Komplikationen abhängig von der gewählten Harnableitungsform (49).

In einer von Hautmann et al. über 25 Jahre angelegten Studie hatten 40,8% der Patient:innen mit Neoblasen Spätkomplikationen. Am häufigsten kam es zu Hydronephrose (16,9%), Narbenhernien (6,4%), fieberhaften Harnwegsinfektionen (5,7%) und Ileus oder Dünndarmobstruktion (3,6%) (66).

Madersbacher et al. fanden für das Ileum-Conduit als gewählte Harnableitungsform eine Spätkomplikationsrate von 66%. Am häufigsten traten Komplikationen der Niere

(27%), des Stomas (24%), des Darms (24%), symptomatische Harnwegsinfektionen (23%), Komplikationen der Anastomose zwischen Conduit und Ureter (14%) und Urolithiasis (9%) auf (56).

In einer weiteren Studie von Hautmann et al. wird zwischen Spätkomplikationen unterschieden, die mit der Neoblase als gewählte Harnableitungsform in Zusammenhang standen (23,4%) und solchen, die davon unabhängig auftraten (12,4%). Zur ersten Gruppe gehörten zum Beispiel Stenosen der ileoureteralen Anastomose (9,3%) Fisteln zwischen Darm und Neoblase (1,5%) oder akute Nierenbeckenentzündungen (Pyelonephritis; 6,3%). In der Neblasen-unabhängigen Gruppe kamen am häufigsten Hernien (3,8%), Strikturen der Urethra (3%) und Dünndarmobstruktionen (2,7%) vor (67).

1.1.6.4. Weitere Therapiemöglichkeiten

Bei ausgewählten Patient:innen, die keine Zystektomie erhalten wollen oder sich nicht dafür eignen, kann alternativ auch eine organerhaltende, multimodale Therapie durchgeführt werden (25). Diese besteht meist als trimodale Therapie (TMT) aus einer Kombination von TUR-B, Radiotherapie und Chemotherapie. Bei Patient:innen, die auf diese Therapie nicht ansprechen und ein Rezidiv bekommen oder bei denen Resttumor verbleibt, wird eine sogenannte Salvage-Zystektomie durchgeführt. Werden die Patient:innen für eine solche Therapie sorgfältig ausgewählt, kann auch ohne Entfernung der Blase ein gutes Outcome erreicht werden (68).

Vor oder nach radikaler Zystektomie gibt es verschiedene, ergänzende Therapieoptionen.

Bevor die Operation durchgeführt wird, kann Patient:innen zur Verbesserung des Überlebens eine neoadjuvante Kombinationschemotherapie angeboten werden, die leitliniengerecht aus einem 3-4 Zyklen umfassenden Cisplatin-basierten Schema besteht (25,69).

Nach der Zystektomie haben Patient:innen mit organüberschreitenden Tumoren (T3/4) oder Lymphknotenmetastasen (N1/N2) ein signifikant niedrigeres rezidivfreies Überleben (RFS) als solche mit organbegrenzten Tumoren ohne Lymphknotenbefall (70,71). In diesen Fällen kann den Patient:innen deshalb eine adjuvante, Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie als weitere Therapieoption angeboten werden, sofern keine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt ist (25). Eine solche Chemotherapie erhöht sowohl das rezidivfreie (RFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) (72). Sofern

es ihr Allgemeinzustand zulässt, sollte auch Patient:innen mit metastasiertem Blasenkarzinom leitliniengerecht zunächst eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie angeboten werden (25).

Bei Patient:innen mit Knochenmetastasen kann eine palliative Bestrahlung zur Schmerzreduktion zur Anwendung kommen (73).

1.1.7. Prognose des Harnblasenkarzinoms

1.1.7.1. Prognosefaktoren für nicht-muskelinvasive Karzinome

Die von Sylvester et al. entwickelten Risikotabellen basieren auf sechs klinischen und pathologischen Faktoren. So beschreiben sie multiple und/oder große Tumoren, eine hohe vorherige Rezidivrate, eine hohe T-Kategorie, das Vorhandensein eines konkomittanten CIS und ein hohes Grading als prognostisch ungünstige Faktoren für das Rezidiv- und das Progressionsrisiko. Des Weiteren identifizieren sie die Vorbehandlung und ein vorheriges Rezidiv als Faktoren, die Einfluss auf das Rezidivrisiko und das Alter und ein vorheriges Rezidiv als Faktoren, die Einfluss auf das Progressionsrisiko nehmen (27,29,30).

Millán-Rodríguez et al. fanden ähnliche Ergebnisse. Sie berichten ebenfalls über Tumorzahl, Tumorgöße und das Vorhandensein eines CIS als Prognosefaktoren für ein Rezidiv und konnten außerdem die Instillation von BCG als positiven, prognostischen Faktor nachweisen und somit dessen therapeutische Bedeutung unterstreichen. Für das Progressionsrisiko fanden sie Tumorgöße, Tumorzahl, das Vorhandensein von CIS, BCG-Instillationen und ein Grading G3 als Einflussfaktoren (74). Palou et al. untersuchten Patient:innen, die mit BCG behandelt wurden, und beschreiben das weibliche Geschlecht und das Vorhandensein von CIS in der prostatistischen Harnröhre als negative Prognosefaktoren für das Rezidiv- und Progressionsrisiko sowie die krankheitsspezifische Mortalität (75).

1.1.7.2. Prognosefaktoren für muskelinvasive Karzinome

Die Prognose beim MIBC hängt von verschiedenen Faktoren ab. Unter anderem muss bedacht werden, dass die radikale Zystektomie als Therapie der Wahl auch mit Komplikationen und einer Mortalitätsrate von etwa 3% behaftet ist (61).

Um vor radikaler Zystektomie eine Aussage über das krankheitsunabhängige Überleben und den Einfluss von individuell vorhandenen Komorbiditäten zu treffen und

um das Operationsrisiko einzuschätzen, kann der ASA-Score verwendet werden (siehe 2.2) (76,77).

Verschiedene Faktoren, die mit dem Rezidivrisiko und dem krankheitsspezifischen und dem gesamten Überleben nach radikaler Zystektomie assoziiert sind, wurden beschrieben. So sind klinische Parameter wie ein erhöhtes Alter oder Adipositas (BMI >30) negative Prognosefaktoren (78,79). Abdollah et al. fanden heraus, dass das Alter der Patient:innen bei Zystektomie und die Komorbiditäten wichtige Faktoren für die postoperative Mortalität sind (80). Im Gegensatz dazu gibt es auch Studien, die keine oder nur geringfügige Unterschiede in der Komplikations- und Mortalitätsrate beziehungsweise des Überlebens abhängig vom Alter finden (81).

Pathologische Parameter, die die Prognose negativ beeinflussen, sind Parameter wie das Vorhandensein einer lymphovaskulären Invasion (LVI), höheres pathologische Staging oder Grading und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N+) (82–84).

1.1.7.3. Prognose: Rezidiv, Progression, Überleben

Die Progressionswahrscheinlichkeiten eines NMIBC geben Sylvester et al. beziehungsweise die EAU-Leitlinien für die Risikogruppen mit den unterschiedlichen WHO-Klassifikationen wie folgt an (27,30):

Tabelle 6: Risikogruppen und Progressionswahrscheinlichkeit nach Sylvester et al., EORTC und EAU (27,30).

Risikogruppe mit WHO 2004/2016	Progressionswahrscheinlichkeit nach 1 Jahr (in %)	Progressionswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (in %)	Progressionswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren (in %)
low-risk	0,06	0,93	3,7
intermediate-risk	1,0	4,9	8,5
high-risk	3,5	9,6	14
very-high-risk	16	40	53
Risikogruppe mit WHO 1973	Progressionswahrscheinlichkeit nach 1 Jahr (in %)	Progressionswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (in %)	Progressionswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren (in %)
low-risk	0,12	0,57	3,0
intermediate-risk	0,65	3,6	7,4
high-risk	3,8	11	14
very-high-risk	20	44	59

Beim MIBC kann nach Zystektomie zwischen verschiedenen Arten von Rezidiven mit verschiedenen Häufigkeiten unterschieden werden. Huguet beschreibt Rezidive im kleinen Becken (Lokalrezidive) bei 5-15% der Patient:innen und systemische Rezidive

in 20-35% der Fälle (85). Je nach Studie kann es bei 1,5-9% der Patient:innen zu Rezidiven in der Urethra kommen (51,86). Rezidive des oberen Harntrakts treten bei bis zu 6,4% der Behandelten auf (87). In fortgeschrittenen Stadien kann es zur Bildung von Fernmetastasen kommen; das Blasenkarzinom metastasiert am häufigsten in Lunge, Leber und Knochen (88). Das Auftreten von Fernmetastasen bei verstorbenen Patient:innen mit MIBC wurde von Wallmeroth et al. in einer Autopsiestudie untersucht. Sie fanden Fernmetastasen in 68% der Fälle (89).

Die relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für Harnblasenkarzinom-Patient:innen in Deutschland gab das Robert-Koch-Institut für 2017/2018 mit 48% und 42% für Frauen und 59% und 51% für Männer an (2).

Für Patient:innen, die mit einer Zystektomie behandelt wurden, werden abhängig vom T-Stadium 5-Jahres-Überlebensraten beziehungsweise 10-Jahres-Überlebensraten von 74% und 54% für organbegrenzte Tumoren (pT0-pT3a) und 37% und 22% für organüberschreitende Tumoren (pT3b-pT4) angegeben. Das rezidivfreie Überleben 10 Jahre nach Zystektomie liegt bei Patient:innen mit organbegrenzten Tumoren bei 77% und mit organüberschreitenden Tumoren bei 44% (61). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei unbehandelten Karzinomen liegt bei unter 10% (90).

1.2. Zielsetzung

Nicht-muskelinvasive Blasenkarzinome (NMIBC) stellen eine hohe Herausforderung für die behandelnden Urolog:innen dar. Aufgrund des hohen Rezidiv- und Progressionsrisikos gerade von Hochrisiko-Karzinomen ist eine engmaschige Überwachung sowie eine auf das individuelle Profil der Patient:innen abgestimmte Behandlung nötig (25,27).

Viele Urolog:innen empfehlen eine Frühzystektomie. Diese ist jedoch im Vergleich zu anderen Therapieoptionen mit Komplikationen und Mortalitätsraten verbunden, die bei der Entscheidung berücksichtigt werden müssen. Patient:innen, die wegen Hochrisiko-Karzinomen vom invasiven Eingriff profitieren und bei denen eine blasenerhaltende Therapie nicht ausreicht, müssen von solchen unterschieden werden, die mit einer Zystektomie überbehandelt wären (25,41).

In der Literatur existieren nur wenige direkt vergleichende Daten von der Zystektomie beim NMIBC (Frühzystektomie) mit der radikalen Zystektomie im muskelinvasiven Stadium (MIBC), insbesondere hinsichtlich der Komplikationsraten. Ziel dieser Promotion ist es deshalb, die Frühzystektomie hinsichtlich des Outcomes, der Rezidiv-

und Überlebensraten und der Früh- und Langzeitkomplikationen mit der Zystektomie beim muskelinvasiven Blasenkarzinom zu vergleichen.

2. Material und Methoden

2.1. Kollektiv

Nach positivem Ethikvotum (Nr.: 19-1481-104) erfolgte die retrospektive Datenerhebung. Grundlage dieser retrospektiven Studie sind die Daten von Patient:innen, die im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2018 im Caritas-Krankenhaus St. Josef in Regensburg mit einer Zystektomie behandelt wurden. Eingeschlossen wurden nur Patient:innen, die diesen Eingriff wegen eines primären Karzinoms der Harnblase erhielten. Die Daten wurden aus der elektronischen Krankenakte, Operationsprotokollen, sowie vorliegenden externen Dokumenten erhoben. Ende des maximalen Nachbeobachtungszeitraums war der 31.08.2019.

Einige Follow-Up-Daten konnten außerdem aus einer vorbestehenden Datenbank zum Outcome nach Zystektomie übernommen werden.

Ausgeschlossen wurden Patient:innen, die die radikale Zystektomie bei Infiltration durch eine andere maligne Erkrankung erhielten.

Für 20 Zystektomien fehlte das pathologische Tumorstadium (pT) oder die komplette Histologie einer vorangegangenen TUR-B, weshalb nicht in Frühzystektomie (<pT2 in TUR-B) oder sekundäre Zystektomie (\geq pT2) unterschieden werden konnte. Auch diese Patient:innen wurden ausgeschlossen.

Das untersuchte Kollektiv umfasst somit insgesamt 523 Patient:innen.

2.2. Erhobene Parameter

Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert und in einer Tabelle gesammelt. Neben Parametern zur Beschreibung des Kollektivs wurden für die Patient:innen Daten erfasst, die in direktem Zusammenhang mit dem Krankenhausaufenthalt bei Zystektomie standen (im Folgenden vereinfacht bezeichnet als „zum Zeitpunkt der Zystektomie“), sowie Daten aus dem Zeitraum vor der Zystektomie („vor Zystektomie“) und aus dem Follow-Up nach der Zystektomie („nach Zystektomie“).

Tabelle 7: Erhobene Parameter zum Kollektiv; *: weitere Erläuterung im Folgetext.

Beschreibung des Kollektivs
Allgemeine Merkmale <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter, Dichotomie (≤ 75 Jahre/> 75 Jahre) • Größe, Gewicht, BMI* • ASA-Score*
Risikofaktoren <ul style="list-style-type: none"> • Rauchen • Schadstoffanamnese
Vorerkrankungen (Art, Anzahl)
Gerinnungshemmende Dauermedikation (Art)

Tabelle 8: Erhobene Parameter vor Zystektomie; *: weitere Erläuterung im Folgetext.

Vor Zystektomie
Erstdiagnose (TUR-B) <ul style="list-style-type: none"> • Datum, Jahr • Staging* (T, L, V) • Grading* (WHO 1973, WHO 2004/2016) • Konkommittantes CIS
Letzte TUR-B <ul style="list-style-type: none"> • Datum, Jahr • Staging* (T, L, V) • Grading* (WHO 1973, WHO 2004/2016) • Konkommittantes CIS • Fokalität (unifokal/multifokal), Tumorzahl • Tumorgröße ($< 3\text{cm}$/$\geq 3\text{cm}$)
Instillationstherapie <ul style="list-style-type: none"> • BCG • Chemotherapie-Instillation: Mitomycin/Epirubicin/Doxorubicin
Neoadjuvante Chemotherapie

Tabelle 9: Erhobene Parameter zum Zeitpunkt der Zystektomie; *: weitere Erläuterung im Folgetext.

Zum Zeitpunkt der Zystektomie
Krankenhausaufenthalt <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtdauer, Beginn, Ende • Dauer Intensivaufenthalt • Datum Zystektomie
Aufnahmelabor (Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Kreatinin)
Art der Harnableitung, kontinent/inkontinent
Histopathologie <ul style="list-style-type: none"> • Staging* (T, N, M, L, V, R), Restaging (Downstaging/Upstaging/keine Veränderung), Art der Zystektomie (Frühzystektomie bei NMIBC/Zystektomie bei MIBC) • Grading* (WHO 1973, WHO 2004/2016) • Konkommittantes CIS • Tumorentität • (Tumorgroße, -zahl, Fokalität: falls fehlend in TUR-B) • Vorhandensein von Prostatakarzinom
Bluttransfusionen <ul style="list-style-type: none"> • Erythrozytenkonzentrate (EK) • Gefrorenes Frischplasma (FFP) • Thrombozytenkonzentrate (TK)
Frühkomplikationen (≤90 Tage nach Zystektomie) <ul style="list-style-type: none"> • Art, Anzahl • Einteilung nach Clavien-Dindo-Klassifikation*
Revisionsoperationen (≤90 Tage nach Zystektomie) <ul style="list-style-type: none"> • Art, Anzahl

Tabelle 10: Erhobene Parameter nach Zystektomie; *: weitere Erläuterung im Folgetext.

Nach Zystektomie
Chemotherapie (adjuvant, palliativ)
Bestrahlung (adjuvant, palliativ)
Rezidivfreies Überleben (RFS) <ul style="list-style-type: none"> • Art des Rezidivs (lokal/systemisch/beides) • Einfluss der Zystektomie, Einfluss weiterer Parameter • Diagnosezeitpunkt Rezidiv, RFS-Dauer
Survival/Follow-Up <ul style="list-style-type: none"> • Todeszeitpunkt • Todesursache laut Todesbescheinigung (tumorbedingt/nicht tumorbedingt) • Einfluss der Zystektomie, Einfluss weiterer Parameter • Survival-Dauer (OS, CSS)
Spätkomplikationen (>90 Tage nach Zystektomie) <ul style="list-style-type: none"> • Art, Anzahl • Einteilung nach Clavien-Dindo-Klassifikation*
Revisionsoperationen (>90 Tage nach Zystektomie) <ul style="list-style-type: none"> • Art, Anzahl

Verschiedene Scores und Klassifikationssysteme (in den Tabellen mit * markiert) wurden verwendet, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Das Staging wurde gemäß TNM-Klassifikation mit Erweiterung auf Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion und Resektionsstatus erfasst (15).

Zum Grading veröffentlichte die WHO 1973, 2004 und zuletzt 2016 Klassifikationssysteme für Tumoren der Blase, nach denen diese in G1-G3-Karzinome beziehungsweise in low grade und high grade Karzinome unterteilt werden (16,91).

Der ASA-Score (American Society of Anesthesiologists) ist ein Score, der zur Abschätzung des Operationsrisikos entwickelt wurde und nach dem Patient:innen in die Schweregrade ASA I-VI eingeteilt werden, wobei I normalgesunde und VI hirntote Patient:innen sind (77,92).

Der BMI (Body Mass Index) dient zur Einschätzung des Ernährungsstatus und berechnet sich durch die Formel $\text{Gewicht(kg)}/\text{Größe}^2(\text{m}^2)$. Ein BMI von 18,5-24,9 gilt laut der WHO als Normalgewicht, Werte darunter oder darüber als unter- oder übergewichtig. Ab einem Wert von 30 spricht man von Adipositas (93).

Postoperativ auftretende Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt. Diese klassifiziert Komplikationen je nach nötiger Behandlung in 5 Gruppen (siehe 1.1.6.3) (58).

2.3. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der zuvor im Programm Microsoft Excel gesammelten Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics Version 25 (IBM).

Zur deskriptiven Auswertung wurden als Lage- und Verteilungsmaße bei nominalskalierten Variablen absolute und relative Häufigkeiten, bei ordinalskalierten Variablen Median, Minimum, Maximum und der Interquartilsabstand (IQR) und bei metrisch skalierten Variablen der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung (SD) verwendet.

Je nach Art und Ausprägung der Variablen wurden außerdem verschiedene Signifikanztests durchgeführt. Lagen zwei binäre Variablen vor, so wurden diese in Kreuztabellen dargestellt und mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Bei erwarteten Zellhäufigkeiten kleiner als 5 oder weniger als 20 Fällen wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Für die Analyse von Zusammenhängen kategorialer Merkmale mit mehr als zwei Ausprägungen wurden je nach erwarteter Zellhäufigkeit der vereinfachte Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fisher verwendet.

Mittels Histogrammen und Shapiro-Wilk-Test wurden ausgewählte, metrische Variablen auf Normalverteilung geprüft. Da keine dieser getesteten Variablen

normalverteilt war, wurde bei Vorliegen einer kategorialen und einer metrischen Variable der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben gewählt.

Mittels Kaplan-Meier-Methode wurden univariate Überlebenskurven dargestellt und durch Anwendung des Log-Rank-Tests verglichen. Für einige Überlebenszeitanalysen konnte kein Median berechnet werden, da in der gesamten Beobachtungszeit der Kaplan-Meier-Schätzer über 50% lag. Aufgrund dessen wurde die mittlere Überlebenszeit angegeben.

Die Überlebenszeit wurde außerdem mittels Cox-Regression unter Berechnung von Hazard Ratios (HRs) analysiert. So wurden ausgewählte, in der Analyse nach Kaplan Meier signifikante Variablen, in multivariate Cox-Regressionsanalysen eingeschlossen.

Für alle statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

2.4. Studienform und -design

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Längsschnittstudie, die nicht-randomisiert und nicht-kontrolliert durchgeführt wurde.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Beschreibung des Kollektivs

Im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2018 unterzogen sich wie oben (siehe 2.1.) beschrieben 523 Patient:innen mit der Diagnose Harnblasenkarzinom einer Zystektomie.

Tabelle 11: Art der Zystektomie je nach Tumorstadium der letzten vorher durchgeführten TUR-B (<pT2: Frühzystektomie; ≥pT2: sekundäre Zystektomie).

Art der Zystektomie (n=523)	
	Häufigkeit (Prozent)
Frühzystektomie (FZ)	129 (24,7)
Sekundäre Zystektomie (SZ)	394 (75,3)

Bei ungefähr einem Viertel der Zystektomien (n=129, 24,7%) handelte es sich um Frühzystektomien (bei NMIBC), während 394 Zystektomien (75,3%) bei muskelinvasiven Karzinomen (MIBC; sekundäre Zystektomie) durchgeführt wurden.

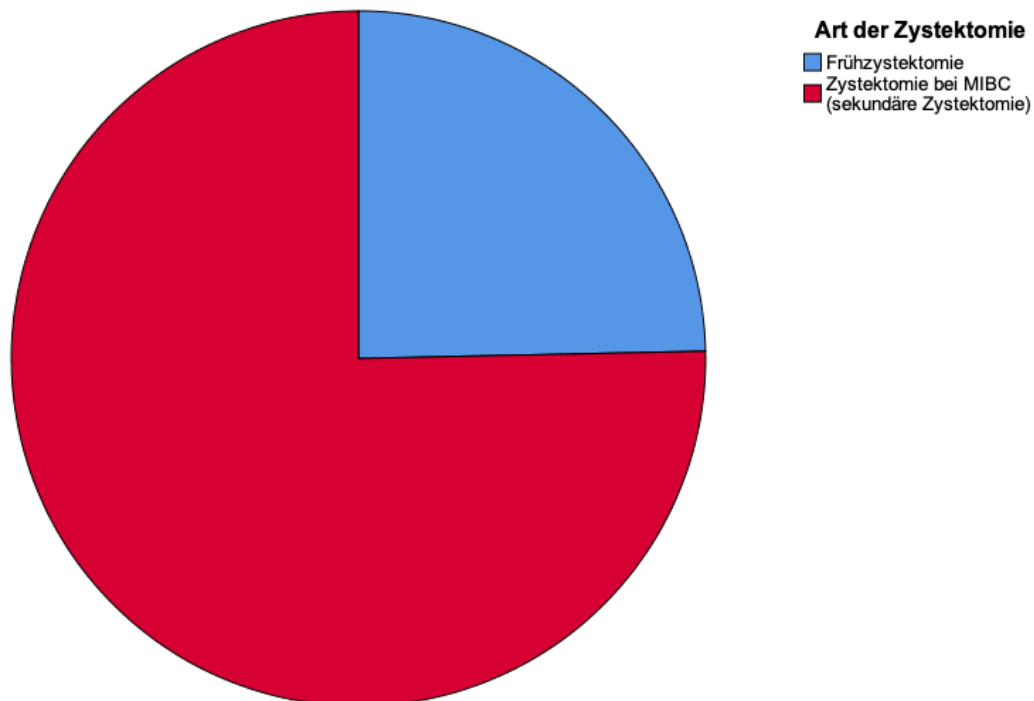


Abbildung 1: Art der Zystektomie (n=523).

Tabelle 12: Deskriptive Beschreibung des Kollektivs, Therapie vor Zystektomie

	Parameter	Häufigkeit (%) oder Median (IQR)	
Allgemeine Merkmale	Geschlecht (n=523)	männlich	410 (78,4)
		weiblich	113 (21,6)
	Alter (n=523)	≤75 Jahre	365 (69,8)
		>75 Jahre	158 (30,2)
	BMI (n=523)	BMI<18,5 (Untergewicht)	15 (2,9)
		18,5≤BMI<25 (Normalgewicht)	165 (31,5)
		25≤BMI<30 (Übergewicht)	211 (40,3)
		BMI≥30 (Adipositas)	132 (25,2)
	ASA-Score (n=521)	1	21 (4,0)
		2	219 (42,0)
		3	260 (49,9)
		4	21 (4,0)
	Vorerkrankungen	Vorerkrankung (n=523)	keine
mindestens eine			418 (79,9)
Art (mehrere möglich) (n=523)		Diabetes mellitus	114 (21,8)
		Kardiovaskuläre Vorerkrankung	342 (65,4)
		Herzrhythmusstörung	87 (16,6)
		(Thrombo-)Embolische Vorerkrankung	34 (6,5)
		Herzinsuffizienz	38 (7,3)
		Pulmonale Vorerkrankung	68 (13,0)
		Niereninsuffizienz	59 (11,3)
		Z.n. Organtransplantation	2 (0,4)
		Z.n. solider Tumorerkrankung	95 (18,2)
		Z.n. maligner hämatologischer Erkrankung	13 (2,5)
		Neurologische Vorerkrankung	7 (1,3)
		Gastroenterologische Vorerkrankung	13 (2,5)
		Rheumatologische Vorerkrankung	13 (2,5)
		sonstige kardiologische Vorerkrankung	29 (5,5)
		Anzahl (n=418)	Median (IQR)
Risikofaktoren	Raucher (n=469)	nie	153 (32,6)
		ja	316 (67,4)
		aktiv	149 (31,8)
		ehemals	162 (34,5)
		Pfeife/Zigarre/Schnupftabak	3 (0,6)
		Passivrauchexposition	2 (0,4)
	Schadstoffexposition (n=312)	nein	250 (80,1)
ja		62 (19,9)	
	keine	370 (73,6)	

Therapie vor Zystektomie	Instillationstherapie (n=503)	ja	133 (26,4)
		BCG	68 (13,5)
		Chemotherapie (MMC o.Ä.)	47 (9,3)
		beide	18 (3,6)
	Neoadjuvante Chemotherapie (n=522)	keine	503 (96,4)
		ja	19 (3,6)
	Tumorstadium bei Erstdiagnose (erste TUR-B) (n=507)	pT0	0
pTa		63 (12,4)	
pT1		111 (21,9)	
pTis		14 (2,8)	
pT2		309 (60,9)	
cT3		4 (0,8)	
cT4		6 (1,2)	
Letzte TUR-B	Tumorstadium (n=523)	pT0	8 (1,5)
		pTa	26 (5,0)
		pT1	73 (14,0)
		pTis	22 (4,2)
		pT2	383 (73,2)
		cT3	5 (1,0)
		cT4	6 (1,1)
	Grading 1973 (n=508)	G1	5 (1,0)
		G2	48 (9,4)
		G3	454 (89,4)
		G4	1 (0,2)
	Grading 2004/2016 (n=485)	low grade	16 (3,3)
		high grade	469 (96,7)
	Konkomittantes CIS (n=523)	nein	419 (80,1)
		ja	104 (19,9)
	Lymphgefäßinvasion (n=188)	L0	85 (45,2)
		L1	103 (54,8)
	Veneninvasion (n=136)	V0	111 (81,6)
		V1	25 (18,4)
	Fokalität (n=510)	unifokal	254 (49,8)
		multifokal	256 (50,2)
	Tumorgröße (n=501)	<3cm	195 (38,9)
		≥3cm	306 (61,1)
Tumorzahl (n=334)	Median (IQR)	1,00 (1,00-1,00)	

Die Patient:innen im Kollektiv waren überwiegend männlich (n=410, 78,4%) und nicht älter als 75 Jahre (n=365, 69,8%), wobei das Alter im Median 71 (IQR: 63,00-77,00) und im Mittel 69,57 Jahre (SD: ±9,965) betrug. Das niedrigste Alter lag zum Zeitpunkt der Zystektomie bei 37 Jahren, das höchste bei 95 Jahren.

Über 90% der Patient:innen (n=479) hatten einen ASA-Score von 2 oder 3, der Median lag bei 3,00 (IQR: 2,00-3,00).

Fast zwei Drittel der Patient:innen (n=343, 65,5%) waren mit einem BMI von mindestens 25 laut WHO-Definition übergewichtig oder adipös. Im Median lag der BMI bei 26,8 (IQR: 23,88-30,07).

418 Patient:innen (79,9%) hatten mindestens eine Vorerkrankung, wobei vorerkrankte Patienten im Median 2,00 (IQR: 1,00-3,00) Vorerkrankungen hatten. Am häufigsten waren kardiovaskuläre Vorerkrankungen (n=342, 65,4%), Diabetes mellitus (n=114, 21,8%), überstandene solide Tumorerkrankungen (n=95, 18,2%) und Herzrhythmusstörungen (n=87, 16,6%).

Eine Nikotinanamnese bestand bei etwa zwei Drittel der Patient:innen (n=316, 67,4%), eine Schadstoffexposition bei knapp einem Fünftel (n=62, 19,9%).

Bei der letzten TUR-B vor Zystektomie war ein Großteil der Tumoren muskelinvasiv (=sekundäre Zystektomie; n=394, 75,3%). Auffällig ist ein großer Anteil mit hohem Grading (WHO 1973: n=455, 89,6% \geq G3 bzw. 2004/2016: n=469, 96,7% high grade). Ein konkomittantes CIS war bei 104 Patient:innen (19,9%) vorhanden, Lymphgefäßinvasion bei 103 Patient:innen (54,8%) und Veneninvasion bei 25 Patient:innen (18,4%). Etwa die Hälfte der Patient:innen hatte multifokale Tumoren (n=256, 50,2%), wobei das Minimum bei einem Tumor und das Maximum bei 50 Tumoren lag.

3.1.2. Daten zum Zeitpunkt der Zystektomie

Tabelle 13: Deskriptive Statistik Zystektomie.

	Parameter		Häufigkeit (%) oder Median (IQR)
Krankenhaus- aufenthalt	Gesamtdauer (Tage) (n=523)	Median (IQR)	17,00 (13,00- 23,00)
	Dauer ITS-Aufenthalt (Tage) (n=523)	Median (IQR)	3,00 (2,00-5,00)
Aufnahmelabor	Leukozyten (1000/μl) (n=521)	Median (IQR)	7,56 (6,34-9,22)
	Hämoglobin (g/dl) (n=521)	Median (IQR)	13,30 (11,70- 14,60)
	Thrombozyten (1000/μl) (n=522)	Median (IQR)	251,00 (204,75- 305,35)
	Kreatinin (mg/dl) (n=515)	Median (IQR)	1,03 (0,84-1,30)
		nein	325 (62,3)

Gerinnungs- hemmende Dauermedikation	Einnahme (mehrere möglich) (n=522)	ja	197 (37,7)
		Antikoagulation Thrombozyten- aggregationshemmung	43 (8,2) 156 (29,9)
Harnableitung	Harnableitungsform (n=523)	inkontinent	371 (70,9)
		lleum-Conduit	352 (67,3)
		Ureterhautfistel	19 (3,6)
		kontinent Neoblase Indiana-Pouch	150 (28,7) 119 (22,8) 31 (5,9)
		sonstige (Dialyse)	2 (0,4)
Histopathologie	Tumorentität (n=510)	Urothelkarzinom	488 (95,7)
		Plattenepithelkarzinom	10 (2,0)
		Kleinzelliges Karzinom	7 (1,4)
		Adenokarzinom	5 (1,0)
	Staging (n=523)	pT0	89 (17,0)
		pTa	15 (2,9)
		pT1	33 (6,3)
		pTis	33 (6,3)
		pT2	84 (16,1)
		pT2x	3 (0,6)
		pT2a	31 (5,9)
		pT2b	50 (9,6)
		pT3	185 (35,4)
		pT3x	7 (1,3)
		pT3a	63 (12,0)
		pT3b	115 (22,0)
		pT4	84 (16,1)
	pT4x	9 (1,7)	
	pT4a	71 (13,6)	
	pT4b	4 (0,8)	
	Restaging (n=523)	keine Änderung	112 (21,4)
		Downstaging	132 (25,2)
		Upstaging	279 (53,3)
	Grading 1973 (n=430)	G1	2 (0,5)
		G2	28 (6,5)
		G3	399 (92,8)
		G4	1 (0,2)
Grading 2004/2016 (n=413)	low grade	5 (1,2)	
	high grade	408 (98,8)	
Konkomittantes CIS (n=401)	nein	244 (60,8)	
	ja	157 (39,2)	
Nodalstatus (n=507)	pN0	351 (69,2)	
	pN+	156 (30,8)	
Lymphgefäßinvasion (n=518)	pL0	334 (64,5)	
	pL1	184 (35,5)	
Veneninvasion (n=515)	pV0	411 (79,8)	
	pV1	104 (20,2)	
Residualtumor (n=514)	R0	454 (88,3)	
	R+	60 (11,7)	
Metastasen (n=472)	M0	442 (93,6)	

		M1	30 (6,4)
	Prostata-Ca in Zystektomie (n=410)	nein	245 (59,8)
		ja	165 (40,2)
Perioperative Transfusionen	EK (n=523)	nein	226 (43,2)
		ja	297 (56,8)
	FFP (n=523)	nein	396 (75,7)
		ja	127 (24,3)
	TK (n=523)	nein	514 (98,3)
		ja	9 (1,7)

Im Median verbrachten die Patient:innen bei einer gesamten Krankenhausaufenthaltsdauer von 17,00 Tagen (IQR: 13,00-23,00) davon 3,00 Tage (IQR: 2,00-5,00) auf der Intensivstation.

Für die Harnableitung nach Zystektomie wurden hauptsächlich inkontinente Formen gewählt (n=371, 70,9%), am häufigsten war ein Ileum-Conduit bei 352 Patient:innen (67,3%).

488 Patient:innen hatten ein Urothelkarzinom (95,7%), welches damit die häufigste Tumorentität darstellte. Weitere seltene Entitäten waren 10 Plattenepithelkarzinome (2,0%), 7 kleinzellige Karzinome (1,4%) und 5 Adenokarzinome (1,0%).

Betrachtet man das Staging bei Zystektomie, so fällt auf, dass es sich bei 353 aller Tumoren (67,5%) um MIBC handelte ($\geq pT2$) und bei 81 (15,5%) um ein NMIBC ($< pT2$). Bei 89 der Patient:innen (17,0%) konnte kein Tumor mehr nachgewiesen werden ($pT0$). Zu einer Diskrepanz zwischen klinischem Tumorstadium aus der TUR-B und pathologischem Stadium aus der Zystektomie kam es bei 411 Patient:innen (78,5%), wobei es sich häufiger um ein Upstaging (53,3%) handelte als um ein Downstaging (25,2%).

Wie schon in der TUR-B waren die meisten Tumoren schlecht differenziert (n=400, 93% $\geq G3$ bzw. n=408, 98,8% high grade). 157 Patient:innen (39,2%) wiesen ein konkomittantes CIS auf sowie 156 (30,8%) Lymphknotenmetastasen, 184 (35,5%) eine Lymphgefäßinvasion und 104 (20,2%) eine Veneninvasion. Bei 60 Patient:innen (11,7%) war nach der Zystektomie ein Residualtumor vorhanden und bei 30 (6,4%) konnten im perioperativen Staging bereits Metastasen gefunden werden.

Am häufigsten wurden EK transfundiert (n=297, 56,8%); außerdem erhielten 127 Patient:innen (24,3%) FFP und 9 (1,7%) TK.

3.1.3. Frühkomplikationen

Tabelle 14: Frühkomplikationen (≤90 Tage nach Zystektomie), mehrere möglich.

	Parameter	Häufigkeit (%) oder Median (IQR)	
Frühkomplikationen	Auftreten (n=523)	nein	140 (26,8)
		ja	383 (73,2)
	Höchste Clavien-Dindo-Klassifikation (n=383)	Minor	177 (46,2)
		I	38 (9,9)
		II	139 (36,3)
		Major	206 (53,8)
		IIIa	9 (2,3)
		IIIb	121 (31,6)
		IVa	32 (8,4)
	IVb	14 (3,7)	
	V	30 (7,8)	
	Blutungs- komplika-tion(en) (mehrere möglich) (n=523)	keine	330 (63,1)
		mindestens eine	193 (36,9)
		Nachblutung Postoperative Transfusion	12 (2,3) 190 (36,3)
	Gastrointestinale Komplika-tion(en) (mehrere möglich) (n=523)	keine	394 (75,3)
		mindestens eine	129 (24,7)
		Darmpassagestörung, (Sub-)Ileus	71 (13,6)
		Enterovaginale Fistel	3 (0,6)
		Darmischämie/-perforation Anastomoseninsuffizienz	3 (0,6) 67 (12,8)
	Wund- komplika-tion(en) (mehrere möglich) (n=523)	keine	371 (70,9)
mindestens eine		152 (29,1)	
Wundheilungsstörung		136 (26,0)	
Nahtinsuffizienz Platzbauch		96 (18,4) 34 (6,5)	
Urogenitale Komplika-tion(en) (mehrere möglich) (n=523)	keine	437 (83,6)	
	mindestens eine	86 (16,4)	
	Akute Niereninsuffizienz	44 (8,4)	
	Belastungsinkontinenz	3 (0,6)	
	Urinom	11 (2,1)	
	Hydronephrose	36 (6,9)	
	Fistel Neoblase Harnleiterstenose	3 (0,6) 2 (0,4)	
Pulmonale Komplika-tion(en) (mehrere möglich) (n=523)	keine	441 (84,3)	
	mindestens eine	82 (15,7)	
	Pneumonie Respiratorische Insuffizienz	44 (8,4) 66 (12,6)	
Thromboembolische Komplika-tion(en) (mehrere möglich) (n=523)	keine	512 (97,9)	
	mindestens eine	11 (2,1)	
	Lungenembolie Thrombose	7 (1,3) 4 (0,8)	
	keine	346 (66,2)	

	Infektiöse Komplikation(en) (mehrere möglich) (n=523)	mindestens eine	177 (33,8)
		Anstieg Infektparameter	5 (1,0)
		Urosepsis	8 (1,5)
		Wundinfektion	24 (4,6)
		Entzündung Darm (Enteritis/Kolitis)	11 (2,1)
		HWI, Pyelonephritis	96 (18,4)
		Peritonitis	33 (6,3)
		Cholezystitis	1 (0,2)
		ZVK-Infektion	2 (0,4)
		Pyonephrose	12 (2,3)
		Infiziertes Hämatom, Abszess	16 (3,1)
	SIRS/Sepsis	74 (14,1)	
	Kardiologische Komplikation(en) (mehrere möglich) (n=523)	keine	478 (91,4)
		mindestens eine	45 (8,6)
		Herzinfarkt	5 (1,0)
		Synkope	5 (1,0)
	Neurologische Komplikation(en) (mehrere möglich) (n=523)	keine	473 (90,4)
		mindestens eine	50 (9,6)
		Apoplex/TIA	6 (1,1)
		Nervenläsion	5 (1,0)
		Delir	39 (7,5)
Komplikation(en) der Harnableitung (mehrere möglich) (n=523)	keine	509 (97,3)	
	mindestens eine	14 (2,7)	
	Parastomale Hernie	5 (1,0)	
	Implantationsstenose	2 (0,4)	
	Leckage Neoblase	2 (0,4)	
	Stomastenose	1 (0,2)	
Sonstige Komplikation(en) (mehrere möglich) (n=523)	keine	456 (87,2)	
	mindestens eine	67 (12,8)	
	Lymphozele, Lymphödem, Serom	37 (7,1)	
	Allergische Reaktion	4 (0,8)	
	Azidose	30 (5,7)	
	Leberversagen	3 (0,6)	
Postoperative Mortalität/Tod als Komplikation (n=523)	lebend	493 (94,3)	
	verstorben	30 (5,7)	

383 Patient:innen (73,2%) hatten mindestens eine Frühkomplikation; im Median hatten diese Patient:innen 3,00 (IQR: 1,00-5,00) Komplikationen. Etwas mehr als die Hälfte hatte dabei mindestens eine Major-Komplikation (n=206, 53,8%) nach der Clavien-Dindo-Klassifikation.

Am häufigsten waren Blutungskomplikationen (n=193, 36,9%), infektiöse Komplikationen (n=177, 33,8%), Wundkomplikationen (n=152, 29,1%) und gastrointestinale Komplikationen (n=129, 24,7%).

Als Folge der Zystektomie verstarben 30 Patient:innen (5,7%) innerhalb von 90 Tagen.

3.1.4. Frühe Revisionsoperationen

Tabelle 15: Frühe Revisionsoperationen (≤90 Tage nach Zystektomie), mehrere möglich.

	Parameter	Häufigkeit (%) oder Median (IQR)	
Frühe Revisionsoperation(en)	Durchführung (mehrere möglich) (n=523)	keine	352 (67,3)
		ja	171 (32,7)
		Revision bei Wundheilungsstörung	120 (22,9)
		Revision bei Abszess, Hämatom, Urinom, Lymphozele	31 (5,9)
		Revision mit Nephrostomie, Ureterschienung	27 (5,2)
		Revision Harnableitung	20 (3,8)
		Revision Anastomose	20 (3,8)
	Sonstige Revision	7 (1,3)	

Die Durchführung von Revisionsoperationen aufgrund von Frühkomplikationen war bei 171 Patient:innen (32,7%) nötig; am häufigsten handelte es sich hierbei um Revisionsoperationen bei Wundheilungsstörungen (n=120, 22,9%). Im Median erhielten die Patient:innen 2,00 Revisionsoperationen (IQR: 1,00-3,00).

3.1.5. Spätkomplikationen

Tabelle 16: Spätkomplikationen (>90 Tage nach Zystektomie), mehrere möglich.

	Parameter	Häufigkeit (%) oder Median (IQR)	
Spätkomplikationen	Auftreten (n=232)	nein	96 (41,4)
		ja	136 (58,6)
	Höchste Clavien-Dindo-Klassifikation (n=136)	Minor	69 (50,7)
		I	19 (14,0)
		II	50 (36,8)
		Major	67 (49,3)
		IIIa	2 (1,5)
IIIb	64 (47,1)		
IVa	0		

	IVb	0
	V	1 (0,7)
Infektiöse Komplikation(en) (mehrere möglich) (n=232)	keine	165 (71,1)
	mindestens eine	67 (28,9)
	HWI, Pyelonephritis	59 (25,4)
	Urosepsis	8 (3,4)
	Pyonephrose Abszess	13 (5,6) 1 (0,4)
Urogenitale Komplikation(en) (mehrere möglich) (n=232)	keine	190 (81,9)
	mindestens eine	42 (18,1)
	Hydronephrose	35 (15,1)
	Niereninsuffizienz	7 (3,0)
	Erektile Dysfunktion Urolithiasis	5 (2,2) 1 (0,4)
Komplikation(en) der Harnableitung (mehrere möglich) (n=232)	keine	193 (83,2)
	mindestens eine	39 (16,8)
	Conduit-Prolaps	4 (1,7)
	Blasenhalsenge	7 (3,0)
	Stenose Pouch(-nippel)	2 (0,9)
	Implantationsstenose	9 (3,9)
	Vesikorener Reflux	1 (0,4)
	Inkontinenz	13 (5,6)
	Harnröhrenstriktur	4 (1,7)
	Stomastenose Harnverhalt, Entleerungsstörung	2 (0,9) 7 (3,0)
Chirurgische Komplikation(en) (mehrere möglich) (n=232)	keine	190 (81,9)
	mindestens eine	42 (18,1)
	Hernie	28 (12,1)
	Fistel	4 (1,7)
	Lymphozele	3 (1,3)
	Ileus Anastomoseninsuffizienz	12 (5,2) 1 (0,4)
Metabolische Komplikation (Kurzdarmsyndrom, Vitamin-B-12-Mangel) (n=232)	nein	185 (79,7)
	ja	47 (20,3)

Spät komplikationen traten bei 136 Patient:innen (58,6%; Daten bei 232 Patienten vorhanden (44,4% der Gesamtkohorte)) auf. Ähnlich wie schon bei den Frühkomplikationen hatte etwa die Hälfte der Patient:innen dabei mindestens eine Major-Komplikation nach Clavien-Dindo (n=67, 49,3%). Am häufigsten kam es zu infektiösen (n=67, 28,9%) und metabolischen Spät komplikationen (n=47, 20,3%). Die Patient:innen hatten im Median 2,00 Spät komplikationen (IQR: 1,00-3,00).

3.1.6. Späte Revisionsoperationen

Tabelle 17: Späte Revisionsoperationen (>90 Tage nach Zystektomie), mehrere möglich.

	Parameter		Häufigkeit (%)
Späte Revisions- operation(en)	Durchführung (mehrere möglich) (n=232)	keine	168 (72,4)
		ja	64 (27,6)
		Revision Anastomose, Ureterneuimplantation	6 (2,6)
		Revision bei chirurgischer Komplikation	25 (10,8)
		Inzision Urethra/Blasenhals	8 (3,4)
		Revision an der Harnableitung	8 (3,4)
		Revision mit Nephrostomie, Ureterschienung	27 (11,6)
		Revision bei Inkontinenz	5 (2,2)

Bei etwa einem Viertel der Patient:innen (n=64, 27,6%) wurden im Median 2,00 (IQR: 1,00-3,00) späte Revisions-Operationen durchgeführt. Am häufigsten waren dabei Revisionen mit Nephrostomie oder Ureterschienung (n=27, 11,6%) und Revisionen bei chirurgischen Komplikationen (n=25, 10,8%).

3.1.7. Outcome

Tabelle 18: Outcome/Überleben.

	Parameter		Häufigkeit (%) oder Median (IQR)
Follow-Up	Dauer (Monate) (n=523)	Median (IQR)	5,00 (0,00-23,00)
Therapie	Adjuvante Chemotherapie (n=443)	keine	388 (87,6)
		ja	55 (12,4)
	Palliative Chemotherapie (n=221)	keine	194 (87,8)
		ja	27 (12,2)
	Adjuvante Radiatio (n=426)	keine	420 (98,6)
		ja	6 (1,4)
Palliative Radiatio (n=214)	keine	194 (90,7)	
	ja	20 (9,3)	
Rezidiv	RFS (Monate) (n=523)	Anzahl Ereignisse	121 (23,1)
		Median (SF)	51,00 (±19,871)
		Mittelwert (SF)	67,727 (±4,280)
	Art (n=104)	lokal	37 (35,6)
		systemisch	39 (37,5)
beides		28 (26,9)	
Überleben	CSS (Monate) (n=523)	Anzahl Ereignisse	81 (15,5)
		Median (SF)	n.b.
		Mittelwert (SF)	87,043 (±4,640)
	OS (Monate) (n=523)	Anzahl Ereignisse	156 (29,8)
		Median (SF)	57,00 (±16,313)
		Mittelwert (SF)	65,655 (±4,041)
	Todesursache (n=156)	tumorbedingt	81 (51,9)
		nicht tumorbedingt	64 (41,0)
		Ursache unbekannt	11 (7,1)

Das Follow-Up betrug im Median 5,00 Monate (IQR: 0,00-23,00).

Eine adjuvante Chemotherapie wurde bei 55 Patient:innen (12,4%), eine palliative bei 27 Patient:innen (12,2%) durchgeführt. Seltener waren eine adjuvante Radiatio, die bei 6 Patient:innen (1,4%) und eine palliative Radiatio, die bei 20 Patient:innen (9,3%) durchgeführt wurden.

121 Patient:innen (23,1%) hatten ein Rezidiv. Rechnet man ein, dass manche Patient:innen sowohl ein Lokal- als auch ein systemisches Rezidiv hatten, so kommt man auf 65 Lokalrezidive (62,5%) und 67 systemische Rezidive (64,4%).

Betrachtet man das Überleben, so verstarben 156 Patient:innen (29,8%), wobei die Todesursache in etwa der Hälfte der Fälle das Tumorleiden war (n=81, 51,9%).

3.2. Signifikanztests

3.2.1. Perioperatives Risiko

Tabelle 19: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich des perioperativen Risikos;
*: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)	Ausprägung	Häufigkeit (%) oder Median (IQR)		Signifikanztest
		FZ	SZ	
ASA-Score (n=521)	1	5 (3,9)	16 (4,1)	p=0,897 [$\chi^2(3)=0,598$, $\phi=0,034$ (Chi-Quadrat- Test)]
	2	57 (44,2)	162 (41,3)	
	3	61 (47,3)	199 (50,8)	
	4	6 (4,7)	15 (3,8)	
Vorerkrankung (n=523)	keine	22 (17,1)	83 (21,1)	p=0,324 [$\chi^2(1)=0,975$, $\phi=-0,043$ (Chi-Quadrat- Test)]
	mindestens eine	107 (82,9)	311 (78,9)	

Bei Betrachtung des perioperativen Risikos anhand des Vorhandenseins von Vorerkrankungen sowie des ASA-Scores konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden.

3.2.2. Histopathologische Parameter

Tabelle 20: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich Histopathologie; *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)	Ausprägung	Häufigkeit (%) oder Median (IQR)		Signifikanztest
		FZ	SZ	
Fokalität (n=510)	unifokal	36 (28,8)	218 (56,6)	p<0,0005* [$\chi^2(1)=29,220$, $\phi=-0,239$ (Chi-Quadrat-Test)]
	multifokal	89 (71,2)	167 (43,4)	
Tumorgroße (n=501)	<3cm	65 (55,6)	130 (33,9)	p<0,0005* [$\chi^2(1)=17,765$, $\phi=0,188$ (Chi-Quadrat-Test)]
	≥3cm	52 (44,4)	254 (66,1)	
Tumorzahl (n=334)	Anzahl	1,00 (1,00-2,00)	1,00 (1,00-1,00)	p<0,0005* [U=6312,50, Z=-4,969 (Mann-Whitney-U-Test)]
Upstaging (n=523)	nein	86 (66,7)	158 (40,1)	p<0,0005* [$\chi^2(1)=27,556$, $\phi=0,230$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	43 (33,3)	236 (59,9)	
Grading 2004/2016 (n=413)	low grade	2 (2,5)	3 (0,9)	p=0,249 [$\chi^2(1)=1,379$, $\phi=0,058$ (exakter Test nach Fisher)]
	high grade	78 (97,5)	330 (99,1)	
Konkomitantes CIS (n=401)	nein	73 (65,8)	171 (59,0)	p=0,212 [$\chi^2(1)=1,558$, $\phi=0,062$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	38 (34,2)	119 (41,0)	
Nodalstatus (n=507)	pN0	107 (87,0)	244 (63,5)	p<0,0005* [$\chi^2(1)=24,049$, $\phi=0,218$ (Chi-Quadrat-Test)]
	pN+	16 (13,0)	140 (36,5)	
Lymphgefäß-invasion (n=518)	pL0	108 (85,7)	226 (57,7)	p<0,0005* [$\chi^2(1)=32,782$, $\phi=0,252$ (Chi-Quadrat-Test)]
	pL1	18 (14,3)	166 (42,3)	
Veneninvasion (n=515)	pV0	112 (88,9)	299 (76,9)	p=0,003* [$\chi^2(1)=8,539$, $\phi=0,129$ (Chi-Quadrat-Test)]
	pV1	14 (11,1)	90 (23,1)	
Residualtumor (n=514)	R0	120 (93,8)	334 (86,5)	p=0,027* [$\chi^2(1)=4,862$, $\phi=0,097$ (Chi-Quadrat-Test)]
	R+	8 (6,3)	52 (13,5)	
Metastasen (n=472)	M0	118 (97,5)	324 (92,3)	p=0,043* [$\chi^2(1)=4,108$, $\phi=0,093$ (Chi-Quadrat-Test)]
	M1	3 (2,5)	27 (7,7)	

In der Frühzystektomie-Gruppe hatten die Patient:innen signifikant häufiger multifokale Tumoren (p<0,0005) und auch eine höhere Tumorzahl (p<0,0005). Dahingegen waren die Tumoren in der Gruppe der sekundären Zystektomien häufiger 3cm groß oder größer (p<0,0005).

Bei Patient:innen mit einer sekundären Zystektomien wurde in der Zystektomie häufiger das Staging erhöht (Upstaging; p<0,0005); außerdem hatten sie häufiger Lymphknotenmetastasen (pN+; p<0,0005), eine Lymphgefäßinvasion (pL+;

p<0,0005), eine Veneninvasion (pV+; p=0,003) sowie einen Residualtumor nach der Zystektomie (R+; p=0,027) verglichen mit Patienten, die eine Frühzystektomie erhielten. Auch konnten im perioperativen Staging bei diesen Patient:innen signifikant häufiger Fernmetastasen gefunden werden (M1; p=0,043).

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich hinsichtlich des Gradings und des Vorhandenseins eines konkomittanten CIS.

3.2.3. Krankenhausaufenthalt

Tabelle 21: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich Krankenhausaufenthalt; *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)	Ausprägung	Median (IQR)		Signifikanztest
		FZ	SZ	
Krankenhaus-aufenthalt (n=523)	Dauer (Monate)	16,00 (13,00-21,00)	17,00 (14,00-23,00)	p=0,303 [U=23881,50, Z=-1,031 (Mann-Whitney-U-Test)]
Intensiv-aufenthalt (n=523)	Dauer (Monate)	3,00 (2,00-4,00)	3,00 (2,00-5,00)	p=0,177 [U= 23436,00, Z=-1,349, (Mann-Whitney-U-Test)]

Bezüglich der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus oder auf Intensivstation ließen sich keine Gruppenunterschiede feststellen.

3.2.4. Harnableitung

Tabelle 22: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich Harnableitung; *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)	Ausprägung	Häufigkeit (%)		Signifikanztest
		FZ	SZ	
Harnableitung (n=521)	kontinent	45 (35,2)	105 (26,7)	p=0,067 [$\chi^2(1)=3,354$, $\phi=-0,080$ (Chi-Quadrat-Test)]
	inkontinent	83 (64,8)	288 (73,3)	

Bezüglich der gewählten Harnableitungsform (kontinent vs. inkontinent) konnte zwischen den beiden Zystektomie-Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, bei häufiger gewählter kontinenter Harnableitung bei Frühzystektomie (35,2% vs. 26,7%; p=0,067).

3.2.5. Transfusionen

Tabelle 23: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich Transfusionen; *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)	Ausprägung	Häufigkeit (%)		Signifikanztest
		FZ	SZ	
Erythrozyten-konzentrate (EK) (n=523)	nein	67 (51,9)	159 (40,4)	p=0,021* [$\chi^2(1)=5,313$, $\phi=0,101$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	62 (48,1)	235 (59,6)	
Gefrorenes Frischplasma (FFP) (n=523)	nein	101 (78,3)	295 (74,9)	p=0,432 [$\chi^2(1)=0,619$, $\phi=0,034$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	28 (21,7)	99 (25,1)	
Thrombozyten-konzentrate (TK) (n=523)	nein	127 (98,4)	387 (98,2)	p=1,000 [$\chi^2(1)=0,029$, $\phi=0,007$ (exakter Test nach Fisher)]
	ja	2 (1,6)	7 (1,8)	

In der Gruppe der sekundären Zystektomien war die perioperative Gabe von EK signifikant häufiger als bei den Frühzystektomien ($p=0,021$). Für die Gabe von TK und FFP zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

3.2.6. Frühkomplikationen

Tabelle 24: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich Frühkomplikationen (≤ 90 Tage nach Zystektomie); *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)	Ausprägung	Häufigkeit (%) oder Median (IQR)		Signifikanztest
		FZ	SZ	
Früh-komplikation(en) (n=523)	nein	35 (27,1)	106 (26,9)	p=0,960 [$\chi^2(1)=0,003$, $\phi=0,002$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	94 (72,9)	289 (73,1)	
Früh-komplikationen (n=383)	Anzahl	2,00 (1,00-4,00)	3,00 (2,00-5,00)	p=0,016* [U=11386,00, Z=-2,398 (Mann-Whitney-U-Test)]
höchste Clavien-Dindo-Klassifikation (n=383)	Minor	46 (48,9)	131 (45,3)	p=0,542 [$\chi^2(1)=0,371$, $\phi=0,031$ (Chi-Quadrat-Test)]
	Major	48 (51,1)	158 (54,7)	
Blutungs-komplikation(en) (n=523)	nein	92 (71,3)	238 (60,4)	p=0,026* [$\chi^2(1)=4,969$, $\phi=0,097$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	37 (28,7)	156 (39,6)	
Gastro-intestinale Komplika-tion(en) (n=523)	nein	95 (73,6)	299 (75,9)	p=0,608 [$\chi^2(1)=0,264$, $\phi=-0,022$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	34 (26,4)	95 (24,1)	
Wund-komplikation(en) (n=523)	nein	95 (73,6)	276 (70,1)	p=0,435 [$\chi^2(1)=0,608$, $\phi=0,034$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	34 (26,4)	118 (29,9)	
Urogenitale Komplika-tion(en) (n=523)	nein	115 (89,1)	322 (81,7)	p=0,048* [$\chi^2(1)=3,896$, $\phi=0,086$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	14 (10,9)	72 (18,3)	

Pulmonale Komplika- tion(en) (n=523)	nein	116 (89,9)	325 (82,5)	p=0,044* [$\chi^2(1)=4,064$, $\phi=0,088$ (Chi-Quadrat- Test)]
	ja	13 (10,1)	69 (17,5)	
Thrombo- embolische Komplika- tion(en) (n=523)	nein	129 (100,0)	383 (97,2)	p=0,074 [$\chi^2(1)=3,679$, $\phi=0,084$ (exakter Test nach Fisher)]
	ja	0	11 (2,8)	
Infektiöse Komplika- tion(en) (n=523)	nein	92 (71,3)	254 (64,5)	p=0,153 [$\chi^2(1)=2,037$, $\phi=0,062$ (Chi-Quadrat- Test)]
	ja	37 (28,7)	140 (35,5)	
Kardiologische Komplika- tion(en) (n=523)	nein	121 (93,8)	357 (90,6)	p=0,262 [$\chi^2(1)=1,257$, $\phi=0,049$ (Chi-Quadrat- Test)]
	ja	8 (6,2)	37 (9,4)	
Neurologische Komplika- tion(en) (n=523)	nein	120 (93,0)	353 (89,6)	p=0,250 [$\chi^2(1)=1,322$, $\phi=0,050$ (Chi-Quadrat- Test)]
	ja	9 (7,0)	41 (10,4)	
Komplika- tion(en) der Harnableitung (n=523)	nein	124 (96,1)	385 (97,7)	p=0,349 [$\chi^2(1)=0,945$, $\phi=-0,043$ (exakter Test nach Fisher)]
	ja	5 (3,9)	9 (2,3)	
Sonstige Komplika- tion(en) (n=523)	nein	111 (86,0)	345 (87,6)	p=0,655 [$\chi^2(1)=0,200$, $\phi=-0,020$ (Chi-Quadrat- Test)]
	ja	18 (14,0)	49 (12,4)	
Tod infolge Komplika- tion(en) (n=523)	nein	126 (97,7)	367 (93,1)	p=0,055 [$\chi^2(1)=3,684$, $\phi=0,084$ (Chi-Quadrat- Test)]
	ja	3 (2,3)	27 (6,9)	

Betrachtet man das allgemeine Auftreten von Frühkomplikationen, so konnte zwischen den beiden Zystektomie-Gruppen kein Unterschied festgestellt werden.

Einen signifikanten Unterschied gab es jedoch einerseits in der Anzahl der Frühkomplikationen und andererseits auch bei Betrachtung einzelner Arten von Komplikationen. So hatten Patient:innen mit sekundärer Zystektomie eine größere Anzahl an generellen Frühkomplikationen (Median: FZ: 2,00 vs. SZ: 3,00; p=0,016) und außerdem häufiger Blutungskomplikationen (p=0,026), urogenitale Komplikationen (p=0,048) sowie pulmonale Komplikationen (p=0,044). Für die restlichen Kategorien konnten keine Gruppenunterschiede festgestellt werden.

3.2.7. Frühe Revisionsoperationen

Tabelle 25: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich früher Revisionsoperationen (≤ 90 Tage nach Zystektomie); *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)	Ausprägung	Häufigkeit (%) oder Median (IQR)		Signifikanztest
		FZ	SZ	
Frühe Revisionsoperation(en) (n=523)	nein	88 (68,2)	264 (67,0)	p=0,799 [$\chi^2(1)=0,065$, $\phi=0,011$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	41 (31,8)	130 (33,0)	
Revisionsoperationen (n=171)	Anzahl	2,00 (1,00-3,00)	2,00 (1,00-4,00)	p=0,483 [U=2478,500, Z=-0,701 (Mann-Whitney-U-Test)]
Revision bei Wundheilungsstörung (n=523)	nein	102 (79,1)	301 (76,4)	p=0,531 [$\chi^2(1)=0,393$, $\phi=0,027$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	27 (20,9)	93 (23,6)	
Revision bei Abszess, Hämatom, Urinom, Lymphozele (n=523)	nein	123 (95,3)	369 (93,7)	p=0,479 [$\chi^2(1)=0,500$, $\phi=0,031$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	6 (4,7)	25 (6,3)	
Revision mit Nephrostomie, Ureterschienung (n=523)	nein	123 (95,3)	373 (94,7)	p=0,762 [$\chi^2(1)=0,091$, $\phi=0,013$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	6 (4,7)	21 (5,3)	
Revision Harnableitung (n=523)	nein	125 (96,9)	378 (95,9)	p=0,794 [$\chi^2(1)=0,244$, $\phi=0,022$ (exakter Test nach Fisher)]
	ja	4 (3,1)	16 (4,1)	
Revision Anastomose (n=523)	nein	124 (96,1)	379 (96,2)	p=1,000 [$\chi^2(1)=0,001$, $\phi=-0,002$ (exakter Test nach Fisher)]
	ja	5 (3,9)	15 (3,8)	
Sonstige Revision (n=523)	nein	127 (98,4)	389 (98,7)	p=0,684 [$\chi^2(1)=0,056$, $\phi=-0,011$ (exakter Test nach Fisher)]
	ja	2 (1,6)	5 (1,3)	

Hinsichtlich des Auftretens oder der Anzahl von Revisionsoperationen im frühen postoperativen Zeitraum ließen sich keine Gruppenunterschiede feststellen.

3.2.8. Spätkomplikationen

Tabelle 26: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich Spätkomplikationen (>90 Tage nach Zystektomie); *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)	Ausprägung	Häufigkeit (%) oder Median (IQR)		Signifikanztest
		FZ	SZ	
Spät-komplikation(en) (n=232)	nein	20 (33,3)	76 (44,2)	p=0,142 [$\chi^2(1)=2,160$, $\phi=-0,096$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	40 (66,7)	96 (55,8)	
Spät-komplikationen (n=136)	Anzahl	2,00 (1,00-3,00)	2,00 (1,00-3,00)	p=0,044* [U=1521,00, Z=-2,012 (Mann-Whitney-U-Test)]
höchste Clavien-Dindo-Klassifikation (n=136)	Minor	19 (47,5)	50 (52,1)	p=0,626 [$\chi^2(1)=0,237$, $\phi=-0,042$ (Chi-Quadrat-Test)]
	Major	21 (52,5)	46 (47,9)	
Infektiöse Komplika-tion(en) (n=232)	nein	41 (68,3)	124 (72,1)	p=0,580 [$\chi^2(1)=0,306$, $\phi=-0,036$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	19 (31,7)	48 (27,9)	
Urogenitale Komplika-tion(en) (n=232)	nein	50 (83,3)	140 (81,4)	p=0,737 [$\chi^2(1)=0,113$, $\phi=0,022$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	10 (16,7)	32 (18,6)	
Komplika-tion(en) der Harnableitung (n=232)	nein	44 (73,3)	149 (86,6)	p=0,018* [$\chi^2(1)=5,622$, $\phi=-0,156$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	16 (26,7)	23 (13,4)	
Chirurgische Komplika-tion(en) (n=232)	nein	46 (76,7)	144 (83,7)	p=0,222 [$\chi^2(1)=1,493$, $\phi=-0,080$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	14 (23,3)	28 (16,3)	
Metabolische Komplikation (Kurzdarmsyndrom, Vitamin-B-12-Mangel) (n=232)	nein	42 (70,0)	143 (83,1)	p=0,029* [$\chi^2(1)=4,754$, $\phi=-0,143$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	18 (30,0)	29 (16,9)	

Obwohl für beide Gruppen die Anzahl von Spätkomplikationen im Median 2,00 betrug (IQR: 1,00-3,00), zeigte eine rangbasierte Testung mittels Mann-Whitney-U-Test einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,044$), welcher auch in Abbildung 2 deutlich wird. So hatten Patient:innen aus der Frühzystektomie-Gruppe eine signifikant höhere Anzahl an Spätkomplikationen.

Auch hatten Patient:innen in der Frühzystektomie-Gruppe signifikant häufiger Spätkomplikationen der Harnableitung ($p=0,018$) und metabolische Spätkomplikationen ($p=0,029$). Hinsichtlich des generellen Auftretens von Spätkomplikationen sowie der restlichen Kategorien gab es keine Gruppenunterschiede.

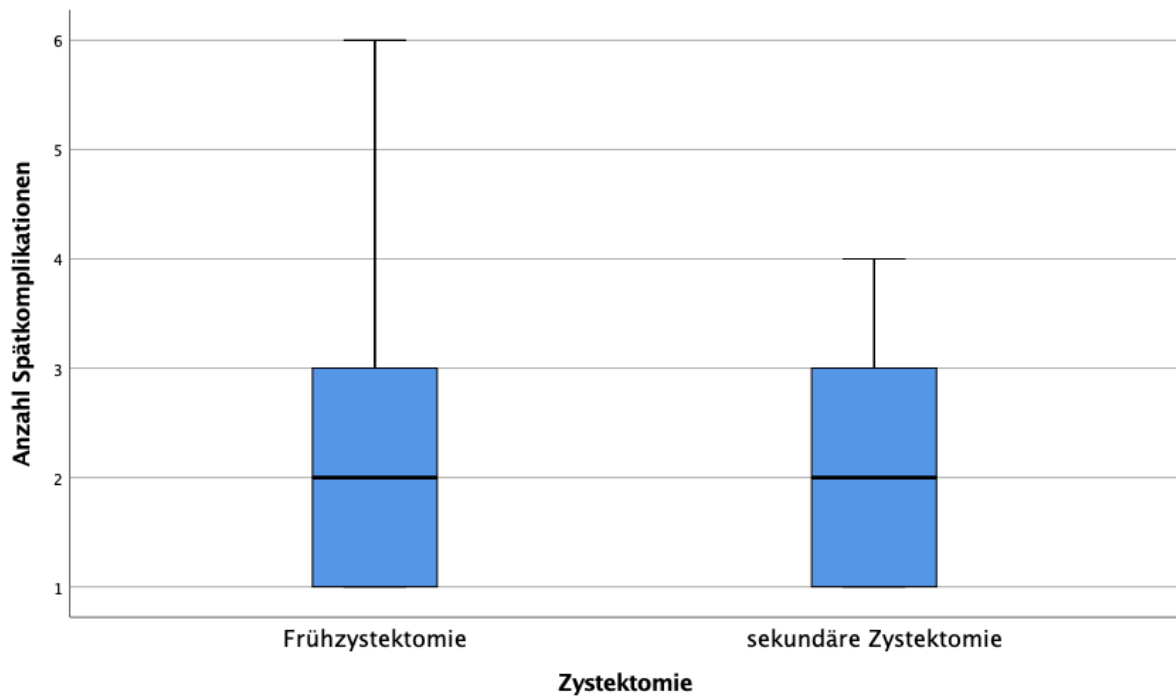


Abbildung 2: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich der Anzahl von Spätkomplikationen (>90 Tage nach Zystektomie) (n=232).

3.2.9. Späte Revisionsoperationen

Tabelle 27: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich später Revisionsoperationen (>90 Tage nach Zystektomie); *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)	Ausprägung	Häufigkeit (%) oder Median (IQR)		Signifikanztest
		FZ	SZ	
Späte Revisionsoperation(en) (n=232)	nein	40 (66,7)	128 (74,4)	p=0,247 [$\chi^2(1)=1,338$, $\phi=-0,076$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	20 (33,3)	44 (25,6)	
Späte Revisionsoperationen (n=64)	Anzahl	2,00 (1,00-2,00)	2,00 (1,00-3,75)	p=0,330 [U=376,00, Z=-0,974 (Mann-Whitney-U-Test)]
Revision Anastomose, Ureterneuplantation (n=232)	nein	56 (93,3)	170 (98,8)	p=0,040* [$\chi^2(1)=5,349$, $\phi=-0,152$ (exakter Test nach Fisher)]
	ja	4 (6,7)	2 (1,2)	
Revision bei chirurgischer Komplikation (n=232)	nein	50 (83,3)	157 (91,3)	p=0,087 [$\chi^2(1)=2,921$, $\phi=-0,112$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	10 (16,7)	15 (8,7)	
Inzision Urethra/Blasenhals (n=232)	nein	56 (93,3)	168 (97,7)	p=0,210 [$\chi^2(1)=2,518$, $\phi=-0,104$ (exakter Test nach Fisher)]
	ja	4 (6,7)	4 (2,3)	
Revision an der Harnableitung (n=232)	nein	59 (98,3)	165 (95,9)	p=0,684 [$\chi^2(1)=0,772$, $\phi=0,058$ (exakter Test nach Fisher)]
	ja	1 (1,7)	7 (4,1)	
Revision mit Nephrostomie, Ureterschienung (n=232)	nein	55 (91,7)	150 (87,2)	p=0,354 [$\chi^2(1)=0,859$, $\phi=0,061$ (Chi-Quadrat-Test)]
	ja	5 (8,3)	22 (12,8)	
Revision bei Inkontinenz (n=232)	nein	57 (95,0)	170 (98,8)	p=0,110 [$\chi^2(1)=3,106$, $\phi=-0,116$ (exakter Test nach Fisher)]
	ja	3 (5,0)	2 (1,2)	

Betrachtet man späte Revisions-Operationen im Allgemeinen, so lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Einzig Revisionen an der Anastomose oder Ureterneuplantationen wurden signifikant häufiger in der Frühzystektomie-Gruppe durchgeführt (p=0,040); für die Anzahl sowie die restlichen Kategorien konnten keine Gruppenunterschiede gefunden werden.

3.2.10. Outcome

Tabelle 28: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich Outcome; *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)	Ausprägung	Häufigkeit (%)		Signifikanztest
		FZ	SZ	
Art des Rezidivs (n=104)	lokal	7 (70,0)	30 (31,9)	p=0,072 [$\chi^2(2)=4,859$, $\phi=-0,235$ (exakter Test nach Fisher)]
	systemisch	2 (20,0)	37 (39,4)	
	beides	1 (10,0)	27 (28,7)	
Todesursache (n=156)	tumorbedingt	6 (40,0)	75 (53,2)	p=0,274 [$\chi^2(1)=2,343$, $\phi=0,141$ (exakter Test nach Fisher)]
	nicht tumorbedingt	9 (60,0)	55 (39,0)	
	unbekannt	0	11 (7,8)	

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Zystektomie-Gruppen hinsichtlich Art des Rezidivs und der Todesursache nachgewiesen werden.

3.3. Überlebenszeitanalysen

3.3.1. Rezidivfreies Überleben (RFS)

3.3.1.1. RFS: Gesamtkollektiv

Tabelle 29: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens (RFS) in der Gesamtkohorte (n=523).

	RFS: Gesamtkohorte
N	523
Anzahl Ereignisse (%)	121 (23,1)
Median (SF) (Monate)	51,00 (±19,871)
Mittelwert (SF) (Monate)	67,727 (±4,280)
Minimum (Monate)	1,00
Maximum (Monate)	132,00

Das rezidivfreie Überleben (RFS), also der Zeitraum zwischen Zystektomie und dem Auftreten eines Rezidivs, betrug für das Gesamtkollektiv im Median 51,00 Monate (Standardfehler: ±19,871) und im Mittel 67,727 Monate (Standardfehler: ±4,280).

Mittels Kaplan-Meier-Methode wurden außerdem Überlebensraten für das RFS berechnet. Das 3-Monats-RFS betrug 92,4% (Standardfehler: ±1,5%), das 1-Jahres-RFS 71,2% (Standardfehler: ±2,8%) und das 5-Jahres-RFS 48,6% (Standardfehler: ±3,7%).

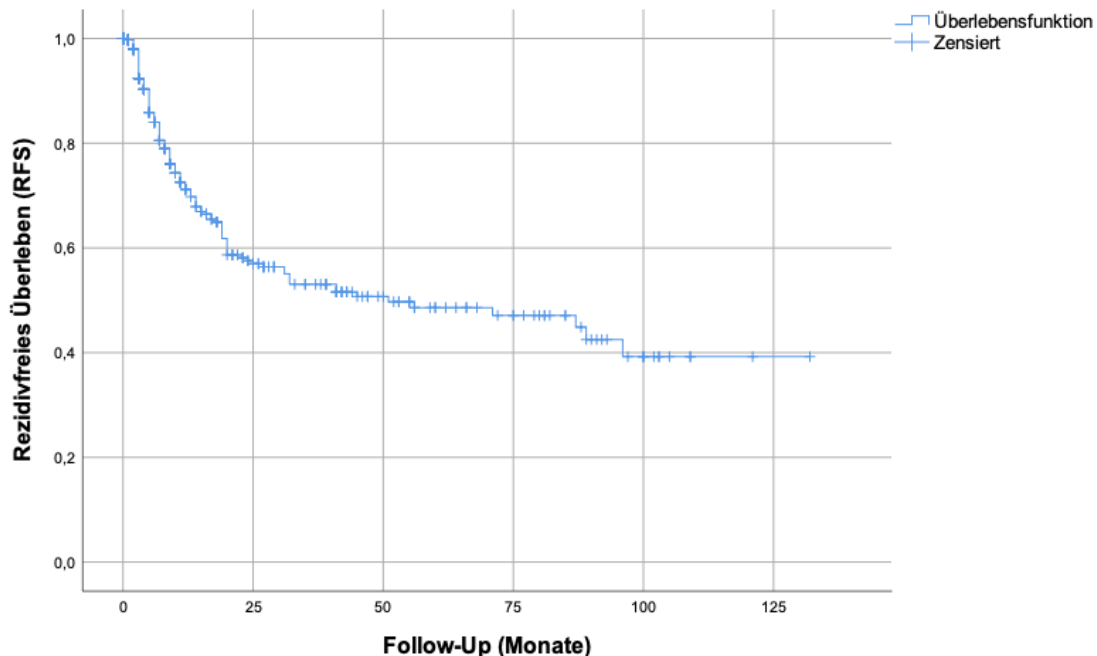


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens (RFS) in der Gesamtkohorte (n=523).

3.3.1.2. RFS: Vergleich der Zystektomie-Gruppen

Tabelle 30: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses der Zystektomieform (Frühzystektomie (FZ) vs. sekundäre Zystektomie (SZ)) auf das rezidivfreie Überleben (RFS) in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)		Mittelwert (SF) (Monate)	Median (SF) (Monate)	1-JÜR (SF) (%)	Log-Rank- Test
Zeitpunkt Zystektomie (n=523)	FZ	91,406 (±7,052)	n.b.	94,4 (±2,7)	$\chi^2(1)=21,644$, $p<0,0005^*$
	SZ	56,910 (±4,827)	20,00 (±6,469)	63,2 (±3,5)	

Für die Frühzystektomie-Gruppe betrug das RFS im Mittel 91,406 Monate (Standardfehler: ±7,052). Patient:innen aus der sekundäre Zystektomie-Gruppe hatten im Mittel ein RFS von 56,910 Monaten (Standardfehler: ±4,827).

Vergleich man die beiden Gruppen mittels Log-Rank-Test, so findet sich ein statistisch signifikant längeres RFS für die Gruppe der Frühzystektomie ($p<0,0005$).

Bei Betrachtung des 1-Jahres-RFS zeigte sich bei Patient:innen mit sekundärer Zystektomie eine niedrigere Rate (63,2%) als bei solchen mit Frühzystektomie (94,4%).

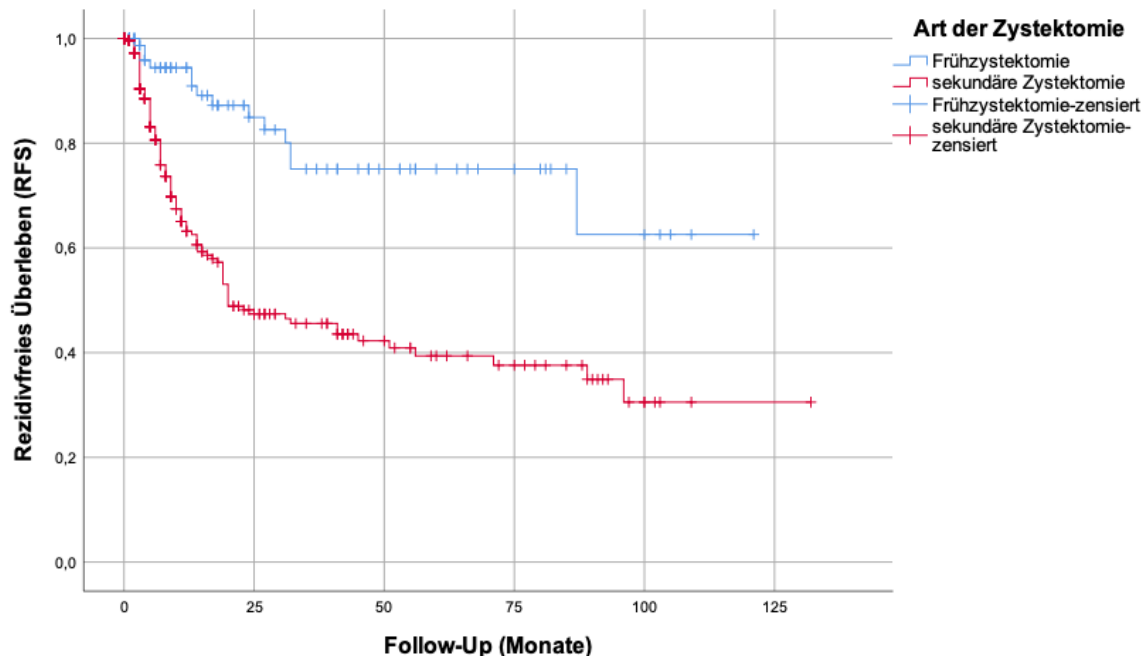


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses der Zystektomieform (Frühzystektomie (FZ) vs. sekundäre Zystektomie (SZ)) auf das rezidivfreie Überleben (RFS) in der Gesamtkohorte (n=523); $p<0,0005$.

3.3.1.3. RFS: Weitere Einflussfaktoren

Tabelle 31: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses weiterer Faktoren auf das rezidivfreie Überleben (RFS) in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)		Mittelwert (SF) (Monate)	Median (SF) (Monate)	1-JÜR (SF) (%)	Log-Rank-Test
Geschlecht (n=523)	männlich	70,645 (±4,690)	71,000 (±21,121)	74,4 (±3,0)	$\chi^2(1)=6,096$, p=0,014*
	weiblich	39,283 (±5,438)	20,000 (±4,117)	57,9 (±7,0)	
Alter (n=523)	≤75	65,687 (±4,361)	71,000 (±20,869)	74,8 (±3,1)	$\chi^2(1)=3,019$, p=0,082
	>75	61,835 (±8,502)	25,000 (±12,724)	61,2 (±5,9)	
Fokalität (n=510)	unifokal	62,829 (±5,490)	71,000 (±29,744)	66,4 (±4,2)	$\chi^2(1)=1,388$, p=0,239
	multi-fokal	68,974 (±5,944)	56,000 (±20,378)	75,5 (±3,7)	
Tumorgröße (n=501)	<3cm	73,025 (±5,163)	n.b.	79,4 (±4,2)	$\chi^2(1)=9,682$, p=0,002*
	≥3cm	57,244 (±5,382)	31,000 (±7,394)	66,2 (±3,8)	
Zystektomie Muskel- invasivität (n=434)	NMIBC	90,289 (±8,198)	n.b.	97,6 (±2,4)	$\chi^2(1)=15,903$, p<0,0005*
	MIBC	54,825 (±5,310)	19,000 (±5,378)	60,7 (±3,7)	
Upstaging (n=523)	nein	95,088 (±5,717)	n.b.	90,0 (±2,8)	$\chi^2(1)=48,960$, p<0,0005*
	ja	37,414 (±3,999)	16,000 (±2,189)	56,0 (±4,2)	
Urothel- karzinom (n=510)	nein	15,983 (±7,347)	9,000 (±2,064)	27,4 (±21,2)	$\chi^2(1)=4,947$, p=0,026*
	ja	69,167 (±4,367)	56,000 (±17,917)	72,2 (±2,8)	
Grading 2004/2016 Zystektomie (n=413)	low grade	n.b.	n.b.	n.b.	$\chi^2(1)=1,934$, p=0,164
	high grade	n.b.	n.b.	69,6 (±3,0)	
CIS Zystektomie (n=401)	nein	70,318 (±5,296)	89,000 (±n.b.)	74,8 (±4,0)	$\chi^2(1)=0,609$, p=0,435
	ja	70,297 (±7,403)	51,000 (±n.b.)	69,6 (±5,1)	
pN Zystektomie (n=507)	pN0	85,311 (±5,169)	n.b.	83,6 (±2,9)	$\chi^2(1)=56,659$, p=<0,0005*
	pN+	27,735 (±4,311)	12,000 (±1,814)	47,9 (±5,3)	
pL Zystektomie (n=518)	pL0	85,851 (±5,196)	n.b.	84,3 (±2,9)	$\chi^2(1)=46,089$, p=<0,0005*
	pL1	31,967 (±4,452)	12,000 (±1,769)	49,6 (±5,2)	
pV Zystektomie (n=515)	pV0	78,009 (±4,772)	89,000 (±n.b.)	76,7 (±3,0)	$\chi^2(1)=41,142$, p=<0,0005*
	pV1	25,829 (±5,431)	12,000 (±2,438)	49,1 (±6,9)	
R Zystektomie (n=514)	R0	73,656 (±4,530)	87,000 (±19,993)	74,6 (±2,9)	$\chi^2(1)=25,727$, p<0,0005*
	R+	15,411 (±3,095)	12,000 (±3,239)	48,1 (±9,9)	
Kontinenz Harn- ableitung (n=521)	inkontinent	55,249 (±5,752)	23,000 (±4,060)	63,3 (±3,8)	$\chi^2(1)=15,164$, p<0,0005*
	kontinent	79,352 (±5,738)	n.b.	84,6 (±3,7)	
Metastasen (M) (n=472)	M0	70,793 (±4,443)	71,000 (±20,701)	73,6 (±2,8)	$\chi^2(1)=7,389$, p=0,007*
	M1	11,992 (±2,461)	13,000 (±4,416)	52,4 (±22,7)	

Weitere Parameter, die mit einem statistisch signifikant längeren RFS assoziiert waren, sind männliches Geschlecht ($p=0,014$), Tumoren einer Größe von unter 3cm ($p=0,002$), NMIBC in der Zystektomie ($p<0,0005$), Fehlen von Upstaging ($p<0,0005$), die Tumorentität Urothelkarzinom ($p=0,026$), Wahl einer kontinenten Harnableitungsform ($p<0,0005$) sowie das Fehlen von Metastasen im perioperativen Staging ($p=0,007$). Auch hatten Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen (pN0; $p<0,0005$), ohne Lymphgefäßinvasion (pL0; $p<0,0005$), ohne Veneninvasion (pV0; $p<0,0005$) und ohne Residualtumor (R0; $p<0,0005$) einen Überlebensvorteil im RFS.

3.3.1.4. RFS: Multivariate Analyse

In die multivariate Analyse des RFS wurden folgende, ausgewählte und in der univariaten Analyse statistisch signifikante Parameter eingeschlossen: Art der Zystektomie (Frühzystektomie vs. Sekundäre Zystektomie), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Alter (≤ 75 Jahre vs. >75 Jahre), Tumorgöße ($<3\text{cm}$ vs. $\geq 3\text{cm}$), pN bei Zystektomie (pN0 vs. pN+), pL bei Zystektomie (pL0 vs. pL1), pV bei Zystektomie (pV0 vs. pV1), R bei Zystektomie (R0 vs. R+), Vorhandensein von Upstaging bei Zystektomie (kein Upstaging vs. Upstaging) und Metastasen (M0 vs. M1).

Tabelle 32: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der besten Parameter für die Prädiktion eines Rezidivs in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Parameter	Signifikanz (p-Wert)	Hazard ratio (HR)	95% Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
Zystektomie	0,011*	2,302	1,211	4,374
Geschlecht	0,017*	1,783	1,108	2,870
Alter	0,342	1,249	0,790	1,975
Tumorgöße	0,395	1,229	0,764	1,977
pN Zystektomie	0,023*	1,804	1,085	2,998
pL Zystektomie	0,814	1,069	0,615	1,859
pV Zystektomie	0,056	1,613	0,988	2,631
R Zystektomie	0,100	1,609	0,913	2,837
Upstaging Zystektomie	0,022*	1,914	1,100	3,331
Metastasen	0,145	1,996	0,789	5,054

Wie in Tabelle 32 zu erkennen ist, ergab die Cox-Regressionsanalyse mehrere unabhängige, statistisch signifikante Prädiktoren für ein Rezidiv: Art der Zystektomie (sekundäre Zystektomie) ($p=0,011$; $\text{HR}=2,302$), weibliches Geschlecht ($p=0,017$; $\text{HR}=1,783$), Lymphknotenbefall bei Zystektomie (pN; $p=0,023$; $\text{HR}=1,804$) und Vorhandensein von Upstaging bei Zystektomie ($p=0,022$; $\text{HR}=1,914$).

3.3.2. Karzinomspezifisches Überleben (CSS)

3.3.2.1. CSS: Gesamtkollektiv

Tabelle 33: Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens (CSS) in der Gesamtkohorte (n=523).

	CSS: Gesamtkohorte
N	523
Anzahl Ereignisse (%)	81 (15,5)
Mittelwert (SF) (Monate)	87,043 ($\pm 4,640$)
Median (SF) (Monate)	n.b.
Minimum (Monate)	0,00
Maximum (Monate)	132,00

Das Karzinomspezifische Überleben (Cancer-specific Survival = CSS) ist definiert als der Zeitraum zwischen Zystektomie und dem Versterben an Folgen des Blasenkarzinoms. Für das Gesamtkollektiv betrug es im Mittel 87,043 Monate (Standardfehler: $\pm 4,640$); ein Median konnte aus den vorliegenden Daten nicht berechnet werden.

Überlebensraten für das CSS wurden mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das 3-Monats-CSS betrug 95,6% (Standardfehler: $\pm 1,1\%$), das 1-Jahres-CSS 82,7% (Standardfehler: $\pm 2,3\%$) und das 5-Jahres-CSS 64,9% (Standardfehler: $\pm 3,7\%$).

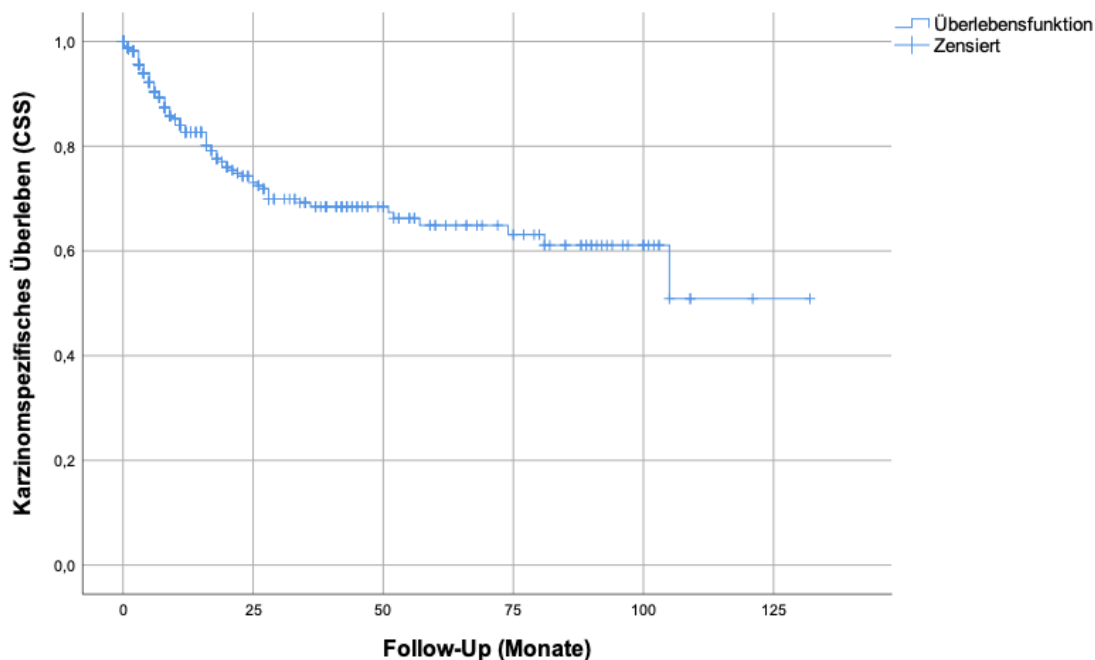


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens (CSS) in der Gesamtkohorte (n=523).

3.3.2.2. CSS: Vergleich der Zystektomie-Gruppen

Tabelle 34: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses der Zystektomieform (Frühzystektomie (FZ) vs. sekundäre Zystektomie (SZ)) auf das karzinomspezifische Überleben (CSS) in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)		Mittelwert (SF) (Monate)	Median (SF) (Monate)	1-JÜR (SF) (%)	Log-Rank- Test
Zeitpunkt Zystektomie (n=523)	FZ	108,196 (±4,938)	n.b.	98,6 (±1,4)	$\chi^2(1)=18,975$, p<0,0005*
	SZ	75,690 (±5,945)	105,000 (±22,660)	77,5 (±2,9)	

Das mittlere CSS lag in der Frühzystektomie-Gruppe bei 108,196 Monaten (Standardfehler: ±4,938). Patient:innen aus der Gruppe der sekundären Zystektomie hatten im Mittel ein CSS von 75,690 Monaten (Standardfehler: ±5,945).

Vergleicht man die beiden Gruppen bezüglich CSS mittels Log-Rank-Test, so findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit Überlebensvorteil in der Frühzystektomie-Gruppe (p<0,0005).

Patient:innen mit Frühzystektomie hatten nach einem Jahr höhere karzinomspezifische Überlebensraten (CSS) (98,6%) als Patient:innen mit sekundärer Zystektomie (77,5%).

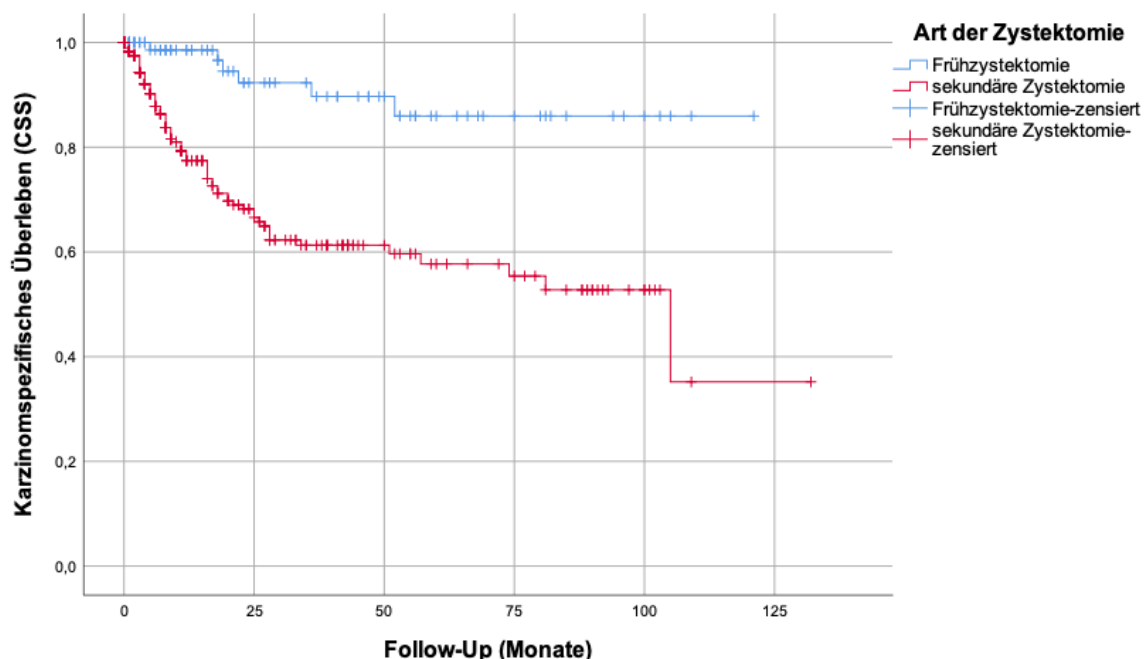


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses der Zystektomieform (Frühzystektomie (FZ) vs. sekundäre Zystektomie (SZ)) auf das karzinomspezifische Überleben (CSS) in der Gesamtkohorte (n=523); p<0,0005.

3.3.2.3. CSS: Weitere Einflussfaktoren

Tabelle 35: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses weiterer Faktoren auf das karzinomspezifische Überleben (CSS) in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)		Mittelwert (SF) (Monate)	Median (SF) (Monate)	1-JÜR (SF) (%)	Log-Rank-Test
Geschlecht (n=523)	männlich	89,548 (±4,941)	n.b.	84,0 (±2,5)	$\chi^2(1)=4,113$, p=0,043*
	weiblich	52,078 (±5,552)	n.b.	77,3 (±5,6)	
Alter (n=523)	≤75	84,686 (±4,489)	105,000 (±n.b.)	86,9 (±2,4)	$\chi^2(1)=7,275$, p=0,007*
	>75	76,813 (±8,945)	n.b.	71,3 (±5,3)	
Fokalität (n=510)	unifokal	81,596 (±5,046)	n.b.	78,8 (±3,5)	$\chi^2(1)=1,268$, p=0,260
	multi-fokal	86,885 (±6,397)	105,000 (±22,349)	85,8 (±3,0)	
Tumorgröße (n=501)	<3cm	87,900 (±4,523)	n.b.	87,2 (±3,5)	$\chi^2(1)=9,911$, p=0,002*
	≥3cm	75,418 (±5,966)	105,000 (±30,582)	79,2 (±3,1)	
Zystektomie Muskel- invasivität (n=434)	NMIBC	114,637 (±4,339)	n.b.	100	$\chi^2(1)=19,139$, p<0,0005*
	MIBC	67,696 (±6,417)	74,000 (±9,050)	76,3 (±3,1)	
Upstaging (n=523)	nein	116,513 (±4,131)	n.b.	96,3 (±1,7)	$\chi^2(1)=50,313$, p<0,0005*
	ja	53,858 (±4,682)	34,000 (±16,635)	71,6 (±3,7)	
Urothel- karzinom (n=510)	nein	25,547 (±6,444)	n.b.	52,0 (±17,1)	$\chi^2(1)=5,186$, p=0,023*
	ja	87,336 (±4,706)	n.b.	83,4 (±2,3)	
Grading 2004/2016 Zystektomie (n=413)	low grade	n.b.	n.b.	n.b.	$\chi^2(1)=1,099$, p=0,295
	high grade	n.b.	n.b.	80,9 (±2,6)	
CIS Zystektomie (n=401)	nein	90,731 (±4,668)	n.b.	85,0 (±3,1)	$\chi^2(1)=0,724$, p=0,395
	ja	87,578 (±7,433)	n.b.	85,2 (±3,9)	
pN Zystektomie (n=507)	pN0	102,909 (±5,169)	n.b.	91,1 (±2,2)	$\chi^2(1)=44,540$, p<0,0005*
	pN+	45,398 (±5,380)	22,000 (±6,585)	67,7 (±4,8)	
pL Zystektomie (n=518)	pL0	105,662 (±4,512)	n.b.	90,4 (±2,3)	$\chi^2(1)=42,421$, p<0,0005*
	pL1	49,892 (±5,695)	26,000 (±5,814)	70,7 (±4,5)	
pV Zystektomie (n=515)	pV0	99,731 (±4,345)	n.b.	87,1 (±2,4)	$\chi^2(1)=45,468$, p<0,0005*
	pV1	40,182 (±7,253)	21,000 (±2,587)	66,6 (±6,1)	
R Zystektomie (n=514)	R0	94,087 (±4,810)	n.b.	85,6 (±2,3)	$\chi^2(1)=38,046$, p<0,0005*
	R+	22,014 (±3,741)	21,000 (±3,006)	67,0 (±8,2)	
Kontinenz Harn- ableitung (n=521)	inkontinent	75,965 (±6,535)	105,000 (±45,187)	76,7 (±3,2)	$\chi^2(1)=12,825$, p<0,0005*
	kontinent	96,273 (±5,023)	n.b.	93,1 (±2,5)	
	M0	92,562 (±4,810)	n.b.	86,5 (±2,2)	

Metastasen (M) (n=472)	M1	23,312 ($\pm 10,893$)	6,000 ($\pm 4,502$)	35,6 ($\pm 14,0$)	$\chi^2(1)=58,551$, $p<0,0005^*$
-------------------------------	----	-------------------------	-----------------------	---------------------	--------------------------------------

Männliches Geschlecht ($p=0,043$), ein Alter von maximal 75 Jahren ($p=0,007$) und die Wahl einer kontinenten Harnableitungsform ($p<0,0005$) waren assoziiert mit einem längeren CSS. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen einem längeren CSS und einigen histopathologischen Parametern aus der Zystektomie nachgewiesen werden: Tumoren von einer maximalen Größe von 3cm ($p=0,002$), NMIBC in der Zystektomie ($p<0,0005$), das Fehlen von Upstaging ($p<0,0005$), die Tumorentität Urothelkarzinom ($p=0,023$), sowie Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen (pN0; $p<0,0005$), ohne Lymphgefäßinvasion (pL0; $p<0,0005$), ohne Veneninvasion (pV0; $p<0,0005$), ohne Residualtumor (R0; $p<0,0005$) und ohne Metastasen (M0; $p<0,0005$).

3.3.2.4. CSS: Multivariate Analyse

In die multivariate Analyse des CSS wurden folgende, ausgewählte Parameter eingeschlossen: Art der Zystektomie (Frühzystektomie vs. Sekundäre Zystektomie), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Alter (≤ 75 Jahre vs. >75 Jahre), Tumorgöße (<3 cm vs. ≥ 3 cm), pN bei Zystektomie (pN0 vs. pN+), pL bei Zystektomie (pL0 vs. pL1), pV bei Zystektomie (pV0 vs. pV1), R bei Zystektomie (R0 vs. R+), Vorhandensein von Upstaging bei Zystektomie (kein Upstaging vs. Upstaging) und Metastasen (M0 vs. M1).

Tabelle 36: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der besten Parameter für die Prädiktion des Todes durch das Karzinom in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Parameter	Signifikanz (p-Wert)	Hazard ratio (HR)	95% Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
Zystektomie	0,035*	2,625	1,073	6,426
Geschlecht	0,225	1,462	0,792	2,697
Alter	0,147	1,514	0,864	2,653
Tumorgöße	0,721	1,121	0,599	2,097
pN Zystektomie	0,455	1,257	0,690	2,290
pL Zystektomie	0,347	1,366	0,713	2,615
pV Zystektomie	0,145	1,547	0,860	2,782
R Zystektomie	0,024*	2,111	1,103	4,039
Upstaging Zystektomie	0,002*	3,099	1,537	6,248
Metastasen	$<0,0005^*$	4,698	2,194	10,059

Wie in Tabelle 36 zu erkennen ist, ergab die Cox-Regressionsanalyse mehrere unabhängige, statistisch signifikante Prädiktoren für einen tumorbedingten Tod: Art der Zystektomie (sekundäre Zystektomie) ($p=0,035$; HR=2,625), Upstaging bei

Zystektomie (p=0,002; HR=3,099), Residualtumor nach Zystektomie (p=0,024; HR=2,111) und Vorhandensein von Metastasen (p<0,0005; HR=4,698).

3.3.3. Gesamtüberleben (OS)

3.3.3.1. OS: Gesamtkollektiv

Tabelle 37: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (OS) in der Gesamtkohorte (n=523).

	OS: Gesamtkohorte
N	523
Anzahl Ereignisse (%)	156 (29,8)
Mittelwert (SF) (Monate)	65,655 (±4,041)
Median (SF) (Monate)	57,00 (±16,313)
Minimum (Monate)	0,00
Maximum (Monate)	132,00

Das Gesamtüberleben (Overall Survival = OS) ist definiert als der Zeitraum in Monaten zwischen Zystektomie und dem Todeszeitpunkt jeglicher Ursache. Es betrug für das Gesamtkollektiv im Median 57,00 Monate (Standardfehler: ±16,313) und im Mittel 65,655 Monate (Standardfehler: ±4,041).

Das mittels Kaplan-Meier-Methode berechnete 3-Monats-OS betrug 86,2% (Standardfehler: ±1,7%), das 1-Jahres-OS 70,6% (Standardfehler: ±2,5%) und das 5-Jahres-OS 49,4% (Standardfehler: ±3,4%).

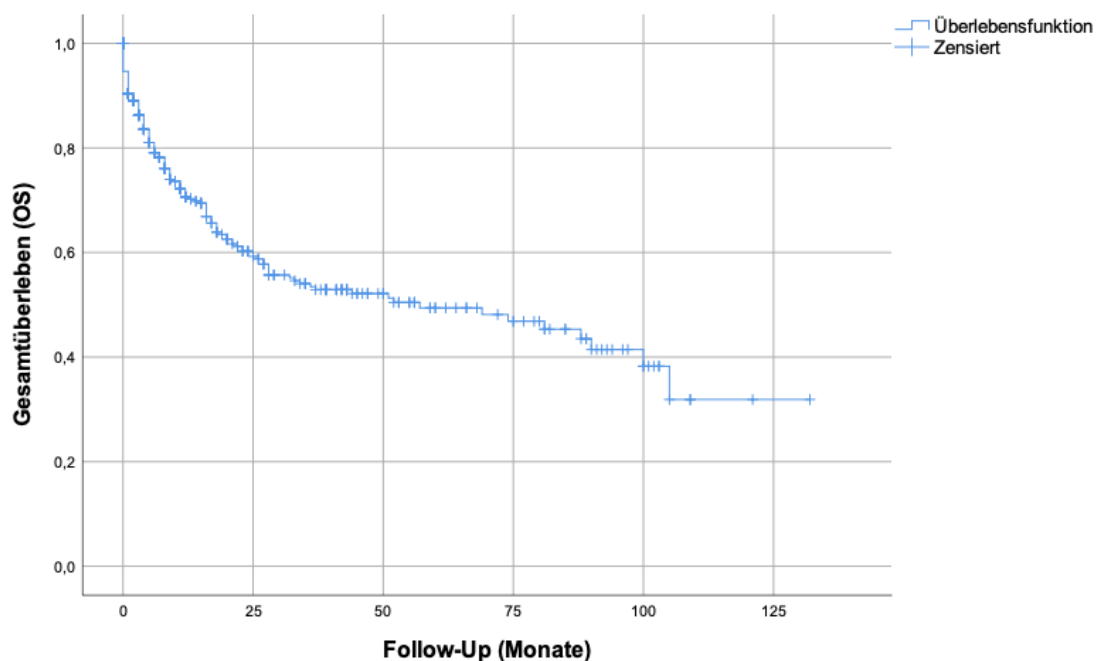


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (OS) in der Gesamtkohorte (n=523).

3.3.3.2. OS: Vergleich der Zystektomie-Gruppen

Tabelle 38: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses der Zystektomieform (Frühzystektomie (FZ) vs. sekundäre Zystektomie (SZ)) auf das Gesamtüberleben (OS) in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)		Mittelwert (SF) (Monate)	Median (SF) (Monate)	1-JÜR (SF) (%)	Log-Rank- Test
Zeitpunkt Zystektomie (n=523)	FZ	95,090 (±6,195)	n.b.	90,9 (±3,2)	$\chi^2(1)=27,323,$ $p<0,0005^*$
	SZ	54,005 (±4,467)	27,000 (±5,580)	64,4 (±3,0)	

Patient:innen in der Frühzystektomie-Gruppe hatten ein mittleres OS von 95,090 Monaten (Standardfehler: ±6,195); bei Patient:innen in der Gruppe der sekundären Zystektomien war das OS im Mittel 54,005 Monate (Standardfehler: ±4,467).

Mittels Log-Rank-Test wurde zugunsten der Frühzystektomie ein statistisch signifikant längeres OS festgestellt ($p<0,0005$).

Vergleicht man das 1-Jahres-OS der beiden Gruppen, so ist es bei den Patient:innen mit Frühzystektomie höher (90,9%) als bei denen mit sekundärer Zystektomie (64,4%).

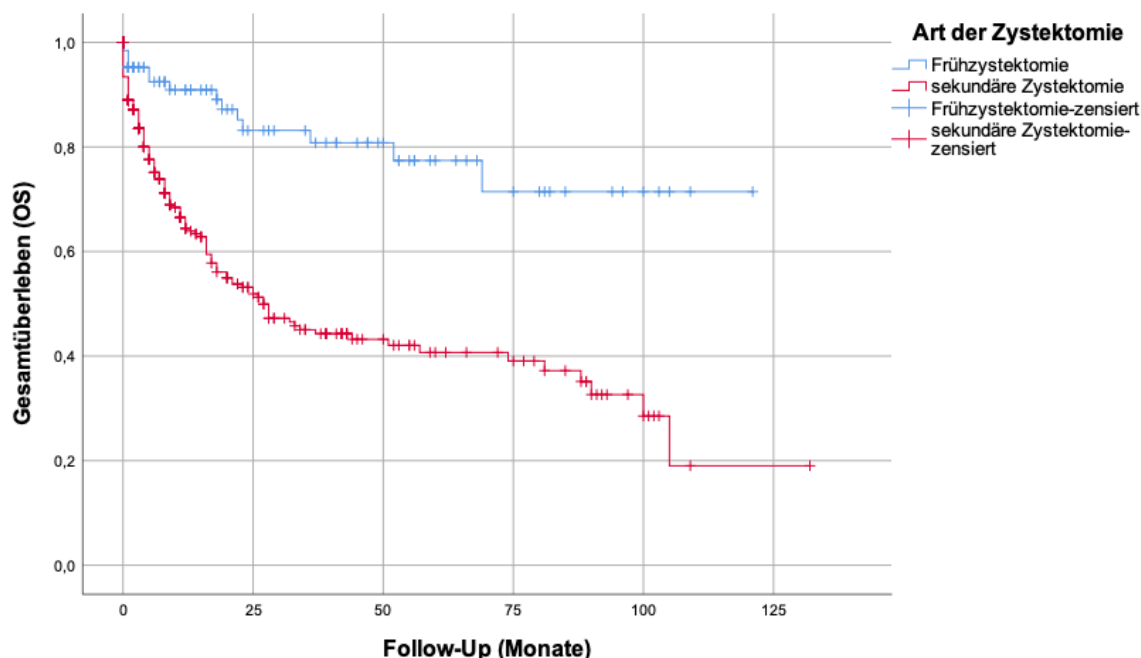


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses der Zystektomieform (Frühzystektomie (FZ) vs. sekundäre Zystektomie (SZ)) auf das Gesamtüberleben (OS) in der Gesamtkohorte (n=523); $p<0,0005$.

3.3.3.3. OS: Weitere Einflussfaktoren

Tabelle 39: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses weiterer Faktoren auf das Gesamtüberleben (OS) in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Merkmal (n)		Mittelwert (SF) (Monate)	Median (SF) (Monate)	1-JÜR (SF) (%)	Log-Rank-Test
Geschlecht (n=523)	männlich	67,184 (±4,364)	74,000 (±17,597)	71,6 (±2,8)	$\chi^2(1)=2,366$, p=0,124
	weiblich	40,926 (±5,190)	25,000 (±12,086)	67,0 (±5,7)	
Alter (n=523)	≤75	68,584 (±4,126)	88,000 (±11,803)	77,0 (±2,7)	$\chi^2(1)=20,193$, p<0,0005*
	>75	48,763 (±7,064)	16,000 (±4,596)	55,4 (±5,1)	
Fokalität (n=510)	unifokal	60,015 (±4,925)	32,000 (±21,304)	67,6 (±3,7)	$\chi^2(1)=1,007$, p=0,316
	multi-fokal	67,588 (±5,595)	69,000 (±13,854)	73,0 (±3,4)	
Tumorgröße (n=501)	<3cm	72,189 (±4,965)	n.b.	76,2 (±4,1)	$\chi^2(1)=13,485$, p<0,0005*
	≥3cm	54,823 (±4,847)	27,000 (±5,229)	66,5 (±3,2)	
Zystektomie Muskel-invasivität (n=434)	NMIBC	104,494 (±5,932)	n.b.	93,5 (±3,2)	$\chi^2(1)=27,773$, p<0,0005*
	MIBC	46,184 (±4,236)	23,000 (±3,148)	62,1 (±3,2)	
Upstaging (n=523)	nein	96,321 (±5,175)	n.b.	87,3 (±2,6)	$\chi^2(1)=54,152$, p<0,0005*
	ja	37,690 (±3,709)	18,000 (±2,947)	57,9 (±3,6)	
Urothelkarzinom (n=510)	nein	66,350 (±4,117)	8,000 (±1,415)	40,5 (±14,3)	$\chi^2(1)=7,946$, p=0,005*
	ja	20,190 (±5,885)	69,000 (±18,013)	71,4 (±2,5)	
Grading 2004/2016 Zystektomie (n=413)	low grade	n.b.	n.b.	100	$\chi^2(1)=2,043$, p=0,153
	high grade	n.b.	n.b.	67,9 (±2,8)	
CIS Zystektomie (n=401)	nein	74,275 (±4,865)	100,000 (±n.b.)	77,6 (±3,4)	$\chi^2(1)=6,941$, p=0,008*
	ja	57,319 (±7,403)	34,000 (±13,965)	66,6 (±4,5)	
pN Zystektomie (n=507)	pN0	83,740 (±5,017)	105,000 (±n.b.)	80,0 (±2,7)	$\chi^2(1)=48,500$, p<0,0005*
	pN+	30,919 (±3,963)	16,000 (±2,345)	54,1 (±4,7)	
pL Zystektomie (n=518)	pL0	83,508 (±4,871)	n.b.	80,0 (±2,8)	$\chi^2(1)=44,795$, p<0,0005*
	pL1	33,886 (±4,236)	17,000 (±3,030)	56,2 (±4,4)	
pV Zystektomie (n=515)	pV0	78,135 (±4,480)	100,000 (±n.b.)	77,3 (±2,7)	$\chi^2(1)=48,441$, p<0,0005*
	pV1	26,810 (±4,916)	12,000 (±3,394)	49,6 (±5,7)	
R Zystektomie (n=514)	R0	71,268 (±4,334)	88,000 (±15,704)	73,9 (±2,6)	$\chi^2(1)=32,333$, p<0,0005*
	R+	17,164 (±3,134)	16,000 (±5,500)	51,9 (±7,5)	
Kontinenz Harnableitung (n=521)	inkontinent	53,238 (±5,087)	25,000 (±3,606)	62,1 (±3,3)	$\chi^2(1)=28,082$, p<0,0005*
	kontinent	84,304 (±5,332)	n.b.	88,5 (±3,0)	
Metastasen (M) (n=472)	M0	73,905 (±4,422)	88,000 (±18,654)	77,8 (±2,5)	$\chi^2(1)=95,014$, p<0,0005*
	M1	10,437 (±5,168)	3,000 (1,079)	13,7 (±7,2)	

Verschiedene Parameter waren in der univariaten Analyse mit einem längeren OS assoziiert. So gab es einen Überlebensvorteil für Patient:innen eines Alters von maximal 75 Jahren ($p < 0,0005$), Patient:innen mit Tumoren einer Größe unter 3cm ($p < 0,0005$), NMIBC in der Zystektomie ($p < 0,0005$), das Fehlen von Upstaging ($p < 0,0005$), die Tumorentität Urothelkarzinom ($p = 0,005$), Wahl einer kontinenten Harnableitungsform ($p < 0,0005$), das Fehlen eines konkomittanten CIS in der Zystektomie ($p = 0,008$), sowie Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen (pN0; $p < 0,0005$), ohne Lymphgefäßinvasion (pL0; $p < 0,0005$), ohne Veneninvasion (pV0; $p < 0,0005$), ohne Residualtumor (R0; $p < 0,0005$) und ohne Metastasen (M0; $p < 0,0005$).

3.3.3.4. OS: Multivariate Analyse

Mittels einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss folgender Faktoren auf das OS untersucht: Art der Zystektomie (Frühzystektomie vs. Sekundäre Zystektomie), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Alter (≤ 75 Jahre vs. > 75 Jahre), Tumorgöße (< 3 cm vs. ≥ 3 cm), pN bei Zystektomie (pN0 vs. pN+), pL bei Zystektomie (pL0 vs. pL1), pV bei Zystektomie (pV0 vs. pV1), R bei Zystektomie (R0 vs. R+), Vorhandensein von Upstaging bei Zystektomie (kein Upstaging vs. Upstaging) und Metastasen (M0 vs. M1).

Tabelle 40: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der besten Parameter für die Prädiktion des Todes in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.

Parameter	Signifikanz (p-Wert)	Hazard ratio (HR)	95% Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
Zystektomie	0,007*	2,468	1,285	4,737
Geschlecht	0,137	1,403	0,898	2,192
Alter	0,002*	1,844	1,249	2,723
Tumorgöße	0,863	1,039	0,670	1,611
pN Zystektomie	0,353	1,234	0,792	1,923
pL Zystektomie	0,318	1,276	0,791	2,060
pV Zystektomie	0,013*	1,744	1,123	2,707
R Zystektomie	0,192	1,397	0,846	2,307
Upstaging Zystektomie	0,002*	2,117	1,310	3,423
Metastasen	$< 0,0005^*$	3,632	2,126	6,203

Wie in Tabelle 40 zu erkennen ist, ergab die Cox-Regressionsanalyse mehrere unabhängige, statistisch signifikante Prädiktoren für Tod: Art der Zystektomie (sekundäre Zystektomie) ($p = 0,007$; HR=2,468), Alter ($p = 0,002$; HR=1,844), Veneninvasion bei Zystektomie ($p = 0,013$, HR=1,744), Upstaging bei Zystektomie ($p = 0,002$; HR=2,117) und Vorhandensein von Metastasen ($p < 0,0005$; HR=3,632).

4. Diskussion

4.1. Einführung

Die Vor- und Nachteile der Frühzystektomie als invasive und komplikationsbehaftete aber gleichzeitig potenziell überlebensverlängernde Therapieoption beim nichtmuskelinvasiven Blasenkarzinom werden in der Literatur kontrovers diskutiert (41–43,94).

Um geeignete Patient:innen für die Frühzystektomie auszuwählen, werden Patient:innen mit NMIBC in die oben erwähnten Gruppen low-, intermediate- und high- sowie very-high-risk eingeteilt. Zur Höchstisiko-Gruppe gehören Patientinnen mit TaG3/high grade Tumoren mit CIS und drei zusätzlichen Risikofaktoren (Alter >70, Multifokalität, Tumorgöße $\geq 3\text{cm}$), T1G2 Tumoren mit CIS und zwei zusätzlichen Risikofaktoren, T1G3/high grade Tumoren mit CIS und einem zusätzlichen Risikofaktor oder T1G3/high grade Tumoren ohne CIS mit allen drei zusätzlichen Risikofaktoren. Auch Patient:innen mit CIS in der Urethra, LVI beziehungsweise ungewöhnlichen histologischen Varianten gehören in die Höchstisiko-Gruppe. Diese Patient:innen haben eine 5-Jahres-Progressionswahrscheinlichkeit von bis zu 44% und 10-Jahres-Progressionswahrscheinlichkeit von bis zu 59% (siehe 1.1.7.3) (25,27,30).

Dennoch werden in der Literatur verschiedene Empfehlungen zum Therapiekonzept bei Hochrisiko-NMIBC gegeben. So untersuchten Denzinger et al. im Jahr 2008 das Outcome von Patient:innen mit T1G3-NMIBC und mindestens zwei zusätzlichen Risikofaktoren (Multifokalität, Tumorgöße über 3cm, konkomittantes CIS). Sie verglichen dabei Patient:innen, die initial mit einer Frühzystektomie behandelt wurden, mit solchen, die zunächst BCG-Instillationen und TUR-B erhielten und erst bei Rezidiv einer Zystektomie zugeführt wurden. In dieser Studie hatten die Patient:innen mit der frühen Zystektomie ein besseres CSS als solche mit einer verzögerten Zystektomie. Außerdem konnten die oben genannten Risikofaktoren als mögliche Auswahlkriterien für eine Frühzystektomie bestätigt werden (42).

Badalato et al. verglichen 2012 ebenfalls das Outcome von T1G3-NMIBC-Patient:innen mit initial operativer Therapie mittels Frühzystektomie mit dem von Patient:innen mit blasenerhaltender Therapie. Sie kamen zur Schlussfolgerung, dass für sorgfältig ausgewählte Patient:innen ein konservatives Vorgehen durchaus eine

gute Therapieoption darstellt. So konnten sie sogar einen Überlebensvorteil für die Gruppe mit konservativer Therapie feststellen (43).

Im Gegensatz dazu zeigten Moschini et al. in der bereits oben erwähnten Arbeit, dass Patient:innen mit Progress eines NMIBC ein schlechteres Outcome hatten, als Patient:innen mit Zystektomie bei initialem MIBC (45).

Diese Arbeiten bestätigen die Kontroverse, dass ein konservatives Vorgehen bei NMIBC zwar durchaus möglich ist, jedoch die Auswahl sorgfältig getroffen werden muss, da eine verzögert durchgeführte Zystektomie mit einem schlechteren Überleben und früheren Rezidiven verbunden ist.

Eindeutig ist die Therapieempfehlung dagegen bei Patient:innen mit MIBC: So wird in der aktuellen S3-Leitlinie die radikale Zystektomie als Standardtherapie genannt (25). Das Outcome der Zystektomie ist unter anderem abhängig vom pathologischen Staging. So konnten Stein et al. 2001 einen deutlichen Überlebensvorteil von Patient:innen mit niedrigerem T-Stadium nachweisen. Während in ihrer Studie 54% der Patient:innen mit organbegrenzten Tumoren (bis einschließlich pT3a) mindestens zehn Jahre überlebten, waren es bei Patient:innen mit makroskopisch extravasikalen Tumoren nur 22%. Auch das 10-Jahres-RFS unterschied sich signifikant mit 77% bei den organbegrenzten im Vergleich zu 44% bei den makroskopisch extravasikalen Tumoren (61).

Bei der Entscheidung für oder gegen eine Zystektomie muss auch die Komplikationsrate beachtet werden.

Die in den dazu durchgeführten Studien angegebenen Komplikationsraten unterscheiden sich zum Teil deutlich voneinander. In der oben bereits erwähnten Studie von Stein et al. mit Einschluss aller Tumorstadien berichten diese von einer Frühkomplikationsrate von 28%, die unabhängig von der gewählten Form der Harnableitung war (61). Novara et al. führten 2009 eine Zystektomie-Serie durch, jedoch geben sie mit 49% eine wesentlich höhere Rate an Frühkomplikationen an. Des Weiteren berichten sie von einer Reoperations-Rate von 10% (63). In der Studie von Takada et al. beschreiben diese sogar eine Komplikationsrate von 68%. Außerdem geben sie an, dass 11% der Patient:innen eine Revisionsoperation benötigten (62). Die postoperative Mortalität wird von den genannten Autor:innen mit 1-3% angegeben (61–63).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Zystektomie eine komplikationsbehaftete Operation ist und erklären auch, warum die Entscheidung zwischen konservativer

Therapie und operativem Eingriff beim NMIBC nicht leichtfertig getroffen werden sollte. In der vorliegenden Studie wurden sowohl die Komplikationen als auch das Outcome der Zystektomie bei MIBC mit der Frühzystektomie bei NMIBC verglichen, da es zu diesen beiden Faktoren kaum Daten aus ein und demselben Kollektiv gibt.

4.2. Kollektiv

Die vorliegende monozentrische, retrospektive Studie vergleicht das Outcome von Patient:innen, die wegen eines muskelinvasiven Blasenkarzinoms mit einer radikalen Zystektomie behandelt wurden (=sekundäre Zystektomie; n=394, 75,3%) mit dem von Patient:innen, die bei einem nichtmuskelinvasiven Blasenkarzinom eine Frühzystektomie erhielten (n=129, 24,7%). Aus dem zehn Jahre umfassenden Erhebungszeitraum konnten insgesamt 523 Patient:innen in die Studie eingeschlossen werden.

Die in 3.1.1 dargestellten Charakteristika des Kollektivs sind aus epidemiologischer Sicht vergleichbar mit der gängigen Literatur.

Erwähnenswert sind einzelne Parameter, die Unterschiede in den Komplikationsraten erklären können. So lag der BMI in unserer Studie im Median bei 26,8 und damit etwas höher als in anderen Studien mit medianem BMI von 23-26,5 (62,63,66). Außerdem hatten unsere Patient:innen am häufigsten einen ASA-Score von 3 (49,9%) und damit einen höheren als in den oben bereits erwähnten Studien von Novara et al. und Takada et al., bei denen der ASA-Score überwiegend bei 2 lag (62,63). Im Gegensatz dazu kam in der Zystektomie-Studie von Stimson et al. ein ASA-Score von 3 bei 67,3% der Patient:innen und damit häufiger als bei uns vor (95).

Das Vorhandensein von Komorbiditäten lässt sich nur erschwert mit anderen Studien vergleichen, da diese größtenteils den Charlson-Komorbiditätsindex verwenden, der in unserer Studie keine Verwendung fand. Takada et al. berichten in ihrer Zystektomie-Serie von kardiovaskulären Vorerkrankungen bei 41% und pulmonalen Vorerkrankungen bei 5% der Patient:innen; wir fanden für diese Erkrankungen im Gegensatz dazu eine höhere Prävalenz mit kardiovaskulären Vorerkrankungen bei 65,4% und pulmonalen Vorerkrankungen bei 13,0% der Patient:innen (62). In der Studie von Novara et al. lag die Prävalenz von Diabetes mellitus bei 14%, in unserer Studie war auch dieser Anteil mit 21,8% höher (63). Dieses erhöhte Auftreten von Vorerkrankungen erklärt auch den in unserer Studie im Vergleich höheren medianen ASA-Score und das damit in Verbindung stehende höhere perioperative Risiko.

Betrachtet man die Verwendung verschiedener Harnableitungsformen in unserer Studie, so fällt auf, dass die Wahl am häufigsten auf ein Ileum-Conduit fiel und eine orthotope Neoblase eher selten gewählt wurde. Pouch und Ureterhautfistel wurden in der zugezogenen Literatur, sofern sie Erwähnung fanden, häufiger durchgeführt als in unserer Studie (61–63,95).

Tabelle 41: Harnableitungsformen in 5 verschiedenen Zystektomie-Serien.

Harnableitungsform	vorliegende Studie	Novara et al. (2009) (63)	Takada et al. (2012) (62)	Stein et al. (2001) (61)	Stimson et al. (2010) (95)
Orthotope Neoblase	22,8%	56,7%	19%	38%	33,2%
Ileum-Conduit	67,3%	43,3%	53%	25%	65,5%
Ureterhautfistel	3,6%	-	27%	-	-
Pouch	5,9%	-	-	35%	-
andere	0,4%	-	1%	2%	1,3%

Für die unterschiedliche Verteilung der Harnableitungsformen können mehrere Gründe genannt werden. So gibt es verschiedene Faktoren, die bei der Auswahl einer geeigneten Harnableitungsform beachtet müssen und in denen sich die Kollektive der einzelnen Studien unterscheiden. Außerdem ist die Wahl der Harnableitungsform auch von gewissen, krankenhausspezifischen Vorlieben abhängig. Faktoren, die die Wahl beeinflussen, sind unter anderem das Alter der Patient:innen, Karzinomnachweis an Absetzungsrändern und die Lebenserwartung (25,28,49,64).

4.3. Verlauf und Komplikationen

4.3.1. Krankenhausaufenthalt

Zur Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach Zystektomie existieren sehr variable Angaben von im Median 6-39 Tagen (62,95). In unserer Studie blieben die Patient:innen im Median 17 Tage stationär; diese Dauer liegt etwa in der Mitte der Daten in der Literatur. Novara et al. berichten genau wie auch wir von einer medianen Aufenthaltsdauer von 17 Tagen (IQR: 13-23) im Krankenhaus und 3 Tagen (IQR: 2-5) auf Intensivstation (63). Zwischen den beiden Zystektomie-Gruppen konnte bezüglich des Krankenhausaufenthaltes kein Unterschied festgestellt werden. Dies ist ein erster Hinweis darauf, dass der Eingriff hinsichtlich der postoperativen Morbidität in den beiden Gruppen als gleichwertig anzusehen ist und dass keine Unterschiede in Faktoren zu erwarten sind, die die Krankenhausaufenthaltsdauer deutlich verlängern, wie etwa höhergradige Komplikationen oder größere Revisionsoperationen.

4.3.2. Frühkomplikationen

Die Durchführung einer Zystektomie stellte in der vorliegenden Studie ein komplikationsbehaftetes Verfahren dar. Hinsichtlich des Auftretens von Frühkomplikationen ließ sich im direkten Gruppenvergleich kein Unterschied nachweisen; so hatten insgesamt 73,2% der Patient:innen frühe, postoperative Komplikationen. Auch Novara et al. fanden keinen Zusammenhang zwischen dem klinischen Tumorstadium vor Zystektomie und dem Auftreten von Komplikationen (63). Die Angaben zur Häufigkeit von Komplikationen in den ersten 90 Tagen nach Zystektomie sind in den Studien von Novara et al., Takada et al. und einer Neoblasen-Studie von Hautmann et al. sehr variabel (49-68%), liegen jedoch unter der von uns gefundenen Frühkomplikationsrate (73,2%, siehe oben) (62–64). Dieser Unterschied lässt sich am ehesten durch die retrospektive Erfassung der Komplikationen und die damit einhergehende subjektive Beurteilung von Vorkommnissen als normaler postoperativer Verlauf oder als Komplikation erklären. In der vorliegenden Studie wurde des Weiteren für alle Patient:innen mit mindestens einer postoperativen Komplikation (n=383) die in der Clavien-Dindo-Klassifikation höchstgradige Komplikation erfasst. Ein Gruppenunterschied konnte auch hier nicht festgestellt werden. Wir fanden am häufigsten Grad II (n=139, 36,3%) und Grad IIIb Komplikationen (n=121, 31,6%). Dabei hatte jeweils etwa die Hälfte der Patient:innen ausschließlich Minor- (Grad I-II; n=177, 46,2%) und die andere Hälfte Major-Komplikationen (Grad III-V; n=206, 53,8%). In ihren Studien fanden Novara et al. und Takada et al. ebenfalls am häufigsten Grad II Komplikationen; auffallend waren in beiden Studien die höheren Anteile ebenjener (Novara et al.: 58,1%, Takada et al.: 40,8%). Außerdem fanden beide Studien wesentlich häufiger Minor-Komplikationen (Novara et al.: 71,3%, Takada et al.: 74,5%) und entsprechend seltener Major-Komplikationen als wir (62,63). Wie oben schon erwähnt, hatten Patient:innen in unserem Kollektiv einen im Median etwas höheren BMI als in den beiden Studien. Der BMI ist ein Faktor, den Albisinni et al. mit einer erhöhten postoperativen Morbidität nach Zystektomie in Verbindung bringen konnten (96). Als weitere Ursachen für das deutlich häufigere Vorkommen einerseits von Komplikationen überhaupt und auch andererseits von schwerwiegenden Komplikationen können der im Median höhere ASA-Score und die in Verbindung damit höhere Komorbidität genannt werden. Verschiedene Autor:innen beschreiben einen Einfluss dieser Faktoren auf die

postoperative Morbidität und Mortalität (55,62,63,76,97,98). Zwischen den beiden Zystektomie-Gruppen konnten in ASA-Score und Komorbidität keine signifikanten Unterschiede gefunden werden, weshalb von einem ähnlichen perioperativen Risiko ausgegangen werden kann. Auch gab es keine Gruppenunterschiede im Vorkommen von Minor- beziehungsweise Major-Komplikationen.

In Tabelle 42 werden die aufgetretenen Komplikationen mit der zugezogenen Literatur verglichen:

Tabelle 42: Vergleich Frühkomplikationen.

Frühkomplikation	vorliegende Studie	Takada et al. (62)	Novara et al. (63)
Blutungskomplikation(en)	36,9%	0,5%	16%
Gastrointestinale Komplikation(en)	24,7%	26%	17%
Wundkomplikation(en)	29,1%	21%	7%
Urogenitale Komplikation(en)	16,4%	15%	7%
Pulmonale Komplikation(en)	15,7%	1%	5%
Thromboembolische Komplikation(en)	2,1%	0,3%	4%
Infektiöse Komplikation(en)	33,8%	30%	7%
Kardiologische Komplikation(en)	8,6%	0,6%	7,5%
Neurologische Komplikation(en)	9,6%	2%	3,3%
Komplikation(en) der Harnableitung	2,7%	-	-
Sonstige Komplikation(en)	12,8%	3,8%	1%

Während in unserer Studie Blutungskomplikationen (n=193, 36,9%) die häufigste Kategorie darstellten, traten diese in den beiden zugezogenen Studien wesentlich seltener auf (Novara et al.: 16%, Takada et al.: 0,5%). Auch für die anderen Kategorien fanden wir jeweils größere Häufigkeiten als die zugezogene Literatur; so kam die bei uns zweithäufigste Kategorie Wundkomplikationen (n=152, 29,1%) in den Studien nur bei 21% beziehungsweise 7% der Patient:innen vor (62,63).

Patient:innen mit Zystektomie bei MIBC hatten eine signifikant höhere Anzahl an Frühkomplikationen (Median: FZ: 2,00, SZ: 3,00). Auch fanden sich Gruppenunterschiede im Auftreten einzelner Arten von Komplikationen. Unter anderem kam es bei Patient:innen mit Zystektomie bei MIBC häufiger zu Blutungskomplikationen (FZ: 28,7%, SZ: 39,6%) und damit einhergehend wurden in dieser Gruppe auch häufiger perioperativ EK transfundiert (FZ: 48,1%, SZ: 59,6%). Urogenitale Komplikationen (FZ: 10,9%, SZ: 18,3%) sowie pulmonale Komplikationen

(FZ: 10,1%, SZ: 17,5%) waren ebenfalls häufiger bei Patient:innen mit Zystektomie bei MIBC.

Die postoperative Mortalität (Tod infolge einer Komplikation, Clavien-Dindo-Klassifikation Grad V) lag in unserer Studie bei 5,7% und damit etwas höher als in der zugezogenen Literatur (1-3%) (61–64). Dabei fiel auf, dass mehr Patient:innen in der Gruppe der sekundären Zystektomien an einer Komplikation verstarben als bei den Frühzystektomien (FZ: 2,3%; SZ: 6,9%); eine statistische Signifikanz wurde mit $p=0,055$ jedoch verfehlt.

Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass trotz ähnlichen perioperativen Risikos bei Patient:innen in der Gruppe der sekundären Zystektomien häufiger einzelne Komplikationen auftraten. Dieser Unterschied kann durch die größere Invasivität der Tumoren begründet werden, die unter anderem das Blutungsrisiko erhöhen kann. Auch ist der Eingriff bei fortgeschrittenen Tumorstadien komplizierter, was ebenfalls eine mögliche Erklärung für vermehrte Komplikationen ist. Da Patient:innen mit sekundärer Zystektomie zwar eine größere Anzahl an Komplikationen hatten, jedoch im absoluten Vorkommen von Komplikationen sowie deren Schweregraden keine Unterschiede gefunden werden konnten, ist allenfalls von einem kleinen Vorteil der Frühzystektomie auszugehen.

4.3.3. Frührevisionen

Wie schon für das Auftreten von Frühkomplikationen fanden wir auch eine höhere Rate an Revisionsoperationen im frühen postoperativen Zeitraum (≤ 90 Tage nach Zystektomie) als vergleichbare Studien. So erhielten in unserer Studie 171 Patient:innen (32,7%) eine Revisionsoperation, während Novara et al. eine Rate von 10% und Takada et al. von 11% berichten (62,63). Da beide Studien keine genauere Angabe zur Art und Erhebung der Revisionsoperationen sowie ihrer Häufigkeit machen, ist ein Vergleich nur eingeschränkt möglich. Als Revisionsoperation erfassten wir alle Eingriffe, die in Lokal- sowie Allgemeinanästhesie im postoperativen Zeitraum von 90 Tagen durchgeführt wurden (entsprechend bei Komplikationen Grad IIIa und IIIb und höher). Ob in der vergleichbaren Literatur dieselbe Definition für eine Revisionsoperation verwendet wurde, oder womöglich nur Eingriffe in Allgemeinanästhesie eingeschlossen wurden, wird nicht berichtet. Wie oben beschrieben hatten die Patient:innen in unserer Studie außerdem häufiger

Frühkomplikationen als in der zugezogenen Literatur, die dann auch öfter Revisionsoperationen nach sich zogen.

Am häufigsten traten bei uns durch Wundheilungsstörungen bedingte Revisionsoperationen (n=120, 22,9%) auf, welche auch bei Takada et al. die meistdurchgeführten Revisionsoperationen waren, sich in ihrer Häufigkeit jedoch deutlich von unserer Studie unterschieden (n=40, 4,3%). Während in dieser Studie außerdem pro Patient:in jeweils nur eine Revisionsoperation durchgeführt wurde, fanden wir im Median 2,00 (IQR: 1,00-3,00) Operationen (62).

Im Vergleich zwischen Frühzystektomie und sekundärer Zystektomie zeigt sich kein Unterschied hinsichtlich der Durchführung von Revisionsoperationen. Daraus lässt sich ableiten, dass keiner der beiden Zystektomie-Zeitpunkte dem anderen in Bezug auf die Reoperationsrate über- oder unterlegen ist.

4.3.4. Spätkomplikationen

Viele Autor:innen berichten über Spätkomplikationen nach radikaler Zystektomie. Anders als in unserer Studie beschränken sie sich jedoch in aller Regel auf eine Harnableitungsform, da die Spätkomplikationen stark von dieser abhängig sind. Außerdem wird über Spätkomplikationen von verschiedenen Autor:innen sehr unterschiedlich berichtet (49). Da auch die Einteilung der Spätkomplikationen in der Literatur sehr uneinheitlich ist, müssen einzelne Komplikationen verglichen werden und es kann nicht, wie bei den Frühkomplikationen, ein Vergleich der Kategorien durchgeführt werden.

In der vorliegenden Studie lag die Spätkomplikationsrate bei 58,6%. Aufgrund der retrospektiven Natur dieser Arbeit muss die von uns gefundene Spätkomplikationsrate kritisch betrachtet werden. Von weniger als der Hälfte des Gesamtkollektivs liegen Daten aus dem Zeitraum vor, in dem Spätkomplikationen auftraten (n=232, 44,4%). Dies liegt zum einen daran, dass Patient:innen nicht mehr vorstellig wurden und auch, dass einige Patient:innen im Follow-Up verstorben sind (lost to follow up). Deshalb ist ein Vergleich mit der Literatur zwar möglich, jedoch weniger aussagekräftig als bezüglich der Frühkomplikationen.

In der Literatur sind die Angaben zu Spätkomplikationen je nach Harnableitungsform sehr unterschiedlich. So werden für Neoblasen Spätkomplikationsraten von 32-40,8% angegeben (Hautmann et al.), für das Ileum-Conduit 61-66% (Shimko et al., Madersbacher et al.), für ein Pouch 89,6% (Holmes et al.) und für Ureterhautfisteln

17,2% (Deliveliotis et al.) (48,56,57,66,67,99). Die Zahlen zum Auftreten von Spätkomplikationen wurden in unterschiedlichen Zentren, zu unterschiedlichen Zeiträumen und mit unterschiedlich großen Kohorten erhoben und sind deshalb nur eingeschränkt vergleichbar. Insgesamt reiht sich die in unserer Studie gefundene Spätkomplikationsrate in die zugezogene Literatur ein.

Wie schon bei den Frühkomplikationen wurde die höchstgradige Komplikation nach Clavien-Dindo-Klassifikation erfasst. Hierbei kam es bei 50,7% zu Minor- und bei 49,3% zu Major-Komplikationen. Leider wird die Clavien-Dindo-Klassifikation nicht einheitlich verwendet, weshalb kein Vergleich mit der Literatur angestellt werden kann. Betrachtet man die Art der aufgetretenen Spätkomplikationen, so hatten 28,9% unserer Patient:innen mindestens eine infektiöse Spätkomplikation. In der Literatur gibt es dazu mit 3,2-23,0% stark unterschiedliche Angaben (48,56,57,66,67,99). Die größere Häufigkeit in unserer Studie kann dadurch erklärt werden, dass wir alle berichteten Harnwegsinfekte in der Nachsorge erfassten, auch solche, die keiner Behandlung bedurften, während in der Literatur andere Definitionen einer infektiösen Komplikation verwendet wurden. So schlossen Hautmann et al. in einer Studie nur fieberhafte Harnwegsinfekte (5,7%) mit ein, andere Studien nur Pyelonephritiden (Hautmann et al.: 6,3%, Holmes et al.: 3,2%) (48,66,67). Madersbacher et al. berücksichtigten alle Harnwegsinfektionen und kamen auf einen Anteil von 23%, welcher unseren Daten am nächsten kommt (56).

18,1% unserer Patient:innen hatten mindestens eine urogenitale Komplikation. In etwa so häufig wie in der vergleichbaren Literatur kam es zu Hydronephrose bei 15,1% der Patient:innen (Literatur: 5,6-16,9%) und zu Niereninsuffizienz bei 3,0% der Patient:innen (Literatur: 0,8%-19,0%). Urolithiasis wurde in unserer Studie nur in einem Fall (0,4%) beobachtet und trat in der Literatur bei 2,2-13,3% der Patient:innen auf (48,56,66,99). In die Kategorie urogenitale Komplikationen zählten wir außerdem eine erektile Dysfunktion (2,2%). Es ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Zahl dieser Komplikation höher ist, da nicht alle Patienten klinisch vorstellig wurden und somit nicht alle Fälle dokumentiert sind. In der zugezogenen Literatur fanden sich dazu kaum Angaben. Studer et al. berichten im Vergleich dazu von lediglich 22,4% der Patienten mit erhaltener erektiler Funktion ohne Hilfsmittel (100).

Spätkomplikationen der Harnableitung traten bei 16,8% der Patient:innen auf. Dieser Anteil liegt im Bereich der in der zugezogenen Literatur angegebenen Häufigkeiten von 12,9-23,4% (57,67,99). Zum Vergleich einzelner Harnableitungs-

Spätkomplikationen mit der Literatur eignet sich die vorliegende Studie methodisch nur bedingt, da sie mehrere unterschiedliche Harnableitungs-Formen einschließt. So sind die Häufigkeiten spezifischer Komplikationen bei Betrachtung des Gesamtkollektivs in dieser Arbeit insgesamt niedriger als in Studien, die nur eine bestimmte Form der Harnableitung betrachten. Während zum Beispiel die Häufigkeit von Implantationsstenosen bei uns bei 3,9% lag, geben Hautmann et al. sie für Neoblasen mit 9,3% an (67). Des Weiteren entwickelten nur 0,9% unserer Patient:innen eine Stomastenose, während eine solche in einer Conduit-Studie von Shimko et al. bei 2,1% auftrat und in Studien zur Pouchanlage bei 15,2% (Holmes et al.) beziehungsweise 19,2% (Wiesner et al.) beschrieben werden (47,48,99). Darüber hinaus hatten die Patient:innen in unserer Studie mit 5,6% eine Inkontinenz-Rate, die im unteren Bereich der Raten aus der zugezogenen Literatur (5-20%) liegt (47,48,51,56,67). Anders als bei infektiösen und urogenitalen Spätkomplikationen konnte für Komplikationen der Harnableitung ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden. So hatten Patient:innen aus der Frühzystektomie-Gruppe signifikant häufiger solche Spätkomplikationen als Patient:innen aus der Gruppe der Zystektomie bei MIBC (FZ: 26,7%; SZ: 13,4%).

Die von uns gefundenen Häufigkeiten chirurgischer Komplikationen fügen sich in die in der Literatur berichteten Häufigkeiten ein. So fanden wir Hernien bei 12,1% (Literatur: 3,8-13,9%), Fisteln bei 1,7% (Literatur: 0,6-5,2%), Lymphozelen bei 1,3% (Literatur: 3,7%), einen Ileus bei 5,2% (Literatur: 3,4-7,1%) sowie eine Anastomoseninsuffizienz in einem Fall (0,4%; keine Angaben in der Literatur) (48,51,56,57,66,67,99,100).

Metabolische Spätkomplikationen inklusive Kurzdarmsyndrom und Vitamin-B12-Mangel traten bei 20,3% unserer Patient:innen auf. In der Literatur finden sich mit 3-12% etwas niedrigere Zahlen, jedoch wurde diese Komplikation auch nicht von allen Studien angegeben (48,67,99,100). In der Frühzystektomie-Gruppe kamen metabolische Spätkomplikationen signifikant häufiger vor (FZ: 30%; SZ: 16,9%).

Beim Vergleich der beiden Zystektomie-Gruppen fällt auf, dass Patient:innen in der Frühzystektomie-Gruppe etwas häufiger Spätkomplikationen hatten (FZ: 66,7%; SZ: 55,8%), diese Tendenz war jedoch mit $p=0,142$ nicht signifikant. Auch hatten die Frühzystektomie-Patient:innen eine signifikant größere Anzahl an Spätkomplikationen (siehe Tabelle 26); einen Unterschied im Schweregrad nach Clavien-Dindo-Klassifikation gab es jedoch nicht. Da auch metabolische sowie die Harnableitung

betreffende Spätkomplikationen häufiger in der Frühzystektomie-Gruppe vorkamen, ist von einem geringen Nachteil für diese Patient:innen im Langzeit-Follow-Up auszugehen.

4.3.5. Späte Revisionsoperationen

Wie auch bei den Spätkomplikationen ist die Zahl der Patient:innen mit späten Revisionsoperationen kritisch zu betrachten, da von weniger als der Hälfte des Gesamtkollektivs Daten aus diesem Zeitraum vorliegen (n=232, 44,4%).

Insgesamt hatte etwa ein Viertel der Patient:innen (27,6%) Komplikationen, die Reoperationen im späten postoperativen Zeitraum (>90 Tage nach Zystektomie) erforderlich machten. Damit liegt unsere Revisionsoperationsrate im Bereich der in der Literatur angegebenen Häufigkeiten. In verschiedenen zugezogenen Studien beträgt die Rate von Revisionsoperationen 4,4-19,2%, Holmes et al. geben sogar eine Reoperationsrate von insgesamt 52,0% (20,8% offen, 31,2% minimalinvasiv) an (47,48,67,99). Wie schon bei den Spätkomplikationen sind auch die Revisionsoperationen stark abhängig von der gewählten Harnableitungsform (49).

Im Gruppenvergleich waren Revisionen an der Anastomose und Ureterneuimplantationen signifikant häufiger bei Patient:innen mit Frühzystektomie notwendig (FZ: 6,7%; SZ: 1,2%). Dazu passt, dass auch wie oben beschrieben Spätkomplikationen an der Harnableitung in der Frühzystektomie-Gruppe häufiger vorkamen und unterstreicht den Nachteil der Patient:innen mit Frühzystektomie zumindest hinsichtlich dieses Parameters.

4.4. Outcome

4.4.1. Rezidivfreies Überleben (RFS)

Bei Betrachtung der Rezidivhäufigkeit bezogen auf das Gesamtkollektiv (23,1%) fällt auf, dass diese niedriger ist als in der zugezogenen Literatur (33,5-48,6%), was jedoch vermutlich auf das kürzere Follow-Up in der vorliegenden Studie und die retrospektive Natur zurückzuführen ist (78,83,101). Einen besseren Vergleich bietet daher die Betrachtung der mittels Kaplan-Meier-Methode errechneten RFS-Raten zu bestimmten Zeitpunkten. So war im vorliegenden Kollektiv das RFS nach fünf Jahren bei 48,6% ($\pm 3,7\%$), was niedriger ist als in der zugezogenen Literatur. Stein et al., Albisinni et al. und Shariat et al. berichten von einem 5-Jahres-RFS von 69%, 66%

beziehungsweise 58,3% (61,83,102). In einer weiteren Studie von Shariat et al. hatten Patient:innen sogar noch nach zehn Jahren mit einem RFS von 53,7% ($\pm 2,6\%$) ein besseres Outcome als Patient:innen in der vorliegenden Studie nach fünf Jahren (103). Bei diesem Unterschied muss ebenfalls davon ausgegangen werden, dass er durch das lückenhafte Langezeit-Follow-Up in unserer Studie zustande gekommen ist. So kann angenommen werden, dass sich Patient:innen mit Rezidiv aufgrund ihres Behandlungsbedarfs eher vorstellten und längere Follow-Up-Zeiträume hatten als rezidivfreie Patient:innen.

Ähnlich wie Volkmer et al., die bei 41% der Patient:innen mit Rezidiv lokale und bei 73% systemische Rezidive fanden, war auch die Verteilung der Rezidivarten in der vorliegenden Studie mit 35,6% ausschließlich lokalen und 64,4% systemischen Rezidiven, wobei 28 Patient:innen (26,9%) sowohl ein lokales als auch ein systemisches Rezidiv hatten (101). Auch Stein et al. berichten häufiger von systemischen Rezidiven (75% systemisch, 25% lokal); eine Angabe zu Patient:innen mit mehreren Rezidivarten machen sie nicht (61).

4.4.2. Karzinomspezifisches Überleben (CSS)

Betrachtet man bei den Patient:innen, die in ihrem Follow-Up verstarben, die Ursachen dafür, so war die Todesursache bei etwas mehr als der Hälfte der verstorbenen Patient:innen das Blasenkarzinom (51,9%), während bei der anderen Hälfte eine andere (41,0%) oder unbekannte Todesursache (7,1%) vorlag. Im Unterschied dazu verstarben in der zugezogenen Literatur mehr Patient:innen am Blasenkarzinom als an anderen Ursachen (60,2%-84%) (102–105).

Eine Aussage über das CSS erlauben die mittels Kaplan-Meier-Methode hierfür erhobenen Überlebensraten, da bei der Berechnung die jeweils zensierten Patient:innen mit beachtet wurden. Diese ordnen sich in die Angaben der zugezogenen Literatur ein. Während in der vorliegenden Studie das 5-Jahres-CSS bei 64,9% ($\pm 3,7\%$) lag, berichten Shariat et al. von 65,7% ($\pm 2,0\%$), Messer et al. von 56,1% und Albisinni et al. von 75% (83,102,106).

4.4.3. Gesamtüberleben (OS)

Aufgrund des bereits erwähnten, im Vergleich kurzen medianen Follow-Ups ist die in dieser Studie gefundene Sterberate von 29,8% bezogen auf das Gesamtkollektiv

kritisch zu betrachten, da von vielen Patient:innen keine Langzeitdaten zum Überleben vorlagen. In der zugezogenen Literatur lag die Sterberate je nach Länge des Follow-Ups bei 21,4-55,8% (102–105). Der in der vorliegenden Studie gefundene Wert reiht sich in diese Ergebnisse ein. Jedoch ist davon auszugehen, dass einige Todesfälle nicht erfasst wurden, da von vielen Patient:innen Daten zum Überleben fehlen, zum Beispiel weil diese im Verlauf nicht mehr klinisch vorstellig wurden.

Wie auch schon bei RFS und CSS können zur besseren Vergleichbarkeit mit der Literatur die mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelten Daten herangezogen werden. Das 5-Jahres-OS der vorliegenden Studie von 49,4% ($\pm 3,4\%$) ist niedriger als in der zugezogenen Literatur berichtet wird (56,1%-66%) (61,70,102,106). Stein et al. geben mit 66% die höchste Rate an; allerdings schlossen sie auch häufiger Patient:innen mit nichtmuskelinvasiven Karzinomen ein. So fanden sie bei 412 der 1054 Patient:innen (39,9%) ein NMIBC, während es in der vorliegenden nur 170 von 523 (32,5%) im endgültigen histopathologischen Befund waren. In der gleichen Arbeit berichten die Autor:innen von einem signifikanten Zusammenhang zwischen OS und T-Stadium, der somit auch das in der Studie deutlich bessere OS erklärt (61). Da allerdings Messer et al., Albisinni et al. und Madersbacher et al. ähnlich viele oder sogar weniger NMIBC als die vorliegende Arbeit einschlossen (18-31,2%) und trotzdem von ein besseren OS (56,1-62%) berichten, muss von einem schlechteren OS in unserer Studie ausgegangen werden (70,102,106). Weil sich diese Differenz sowohl in RFS als auch CSS und OS zeigt, ist eine mögliche Erklärung dafür erneut eine Verzerrung durch das unterschiedlich lange Follow-Up. Um diese Hypothese zu untersuchen, sind deshalb (prospektive) Studien mit lückenlosen Follow-Up-Zeiträumen zu empfehlen.

4.4.4. Einfluss der Zystektomie

Der Zeitpunkt der Zystektomie konnte in der vorliegenden Arbeit sowohl für das RFS, als auch für CSS und OS als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden.

Mit $p < 0,0005$ in den jeweiligen Analysen war der Unterschied im Survival zwischen den beiden Gruppen hochsignifikant und wird auch bei Vergleich der jeweiligen Überlebensraten deutlich. So fällt bei Betrachtung des 1-Jahres-RFS, -CSS und -OS die Überlegenheit der Frühzystektomie mit 94,4% ($\pm 2,7\%$), 98,6% ($\pm 1,4\%$) beziehungsweise 90,9% ($\pm 3,2\%$) in dieser Gruppe im Gegensatz zu 63,2% ($\pm 3,5$), 77,5% ($\pm 2,9\%$) sowie 64,4% ($\pm 3,0\%$) bei den sekundären Zystektomien auf. Nicht nur

in den univariaten, sondern auch in den multivariaten Analysen konnte die vorliegende Arbeit diesen Überlebensvorteil für Patient:innen mit Frühzystektomie bestätigen.

Shariat et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. So untersuchten sie diverse Prognosefaktoren für das Überleben nach Zystektomie, und einer der Faktoren, für den sie einen Einfluss auf RFS und CSS nachweisen konnten, war das präoperativ erhobene klinische Tumorstadium (cT) (83). Dieses entspricht in der vorliegenden Arbeit dem bei der letzten TUR-B festgelegten Tumorstadium, von dem auch die Einteilung in frühe und sekundäre Zystektomie abhängig gemacht wurde.

Eine weitere vergleichbare Studie ist die Arbeit von Denzinger et al., die bereits oben Erwähnung fand (siehe 4.1). Auch sie konnten die Überlegenheit der Frühzystektomie im CSS gegenüber der sekundären Zystektomie bestätigen. Mit einer HR von 5,13 in der multivariaten Analyse ist diese in ihrer Studie noch deutlicher hervorgetreten als in der vorliegenden mit einer HR von 2,625 (42). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen daneben Hautmann et al. 2009, die ebenfalls das Outcome von Hochrisiko-T1G3-NMIBC-Patient:innen, die direkt eine Zystektomie erhielten, mit dem von erst sekundär operierten Patient:innen verglichen. So konnten sie einen Überlebensvorteil im CSS für die Patient:innen mit sofortiger Frühzystektomie feststellen (107). Auch Moschini et al. kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis. In ihrer Arbeit zeigte sich ein Vorteil in RFS, CSS und OS von Patient:innen mit Zystektomie bei initialem MIBC gegenüber solchen mit Zystektomie bei progressivem NMIBC (siehe 4.1) (45).

Einige Prognosefaktoren wurden in der vorliegenden Studie auf ihre Outcomerelevanz untersucht. Auffällig ist, dass viele dieser Faktoren signifikant häufiger in der Gruppe der sekundären Zystektomien vorkamen.

So hatten Patient:innen mit Zystektomien bei MIBC signifikant häufiger metastasierte Karzinome als solche mit Frühzystektomie (M1: FZ: 2,5%, SZ: 7,7%). Der in der vorliegenden Studie gefundene Einfluss der Fernmetastasierung auf das Überleben wird auch in anderen Arbeiten bestätigt. So sind Fernmetastasen eine der häufigsten Todesursachen bei Blasenkarzinom-Patient:innen (51,61,108).

Auch ein Upstaging kam signifikant häufiger bei Patient:innen mit sekundärer Zystektomie vor (FZ: 33,3%, SZ: 59,9%). Der Gesamtanteil von Patient:innen mit Upstaging lag in unserer Studie mit 53,3% höher als in der Literatur (37,9-42,3%) (103,109,110). Turker et al. beschrieben außerdem einen Zusammenhang zwischen T-Stadium und dem Vorkommen von Upstaging. So geben sie in ihrer Zystektomie-Serie eine Upstaging-Häufigkeit von 39,8% an, wobei im Vergleich bei 29,8% der

Patient:innen mit NMIBC und bei 47,3% der Patient:innen mit MIBC ein Upstaging vorkam (109). Diesen Zusammenhang konnten auch wir in unserer Studie nachweisen. Für das Vorhandensein von Upstaging beschreiben verschiedene Autor:innen einen prognostischen Wert und eine Assoziation mit einer erhöhten Rezidivrate und Mortalität (39,103,110). Dieser Einfluss konnte in der vorliegenden Studie sowohl für RFS als auch CSS und OS bestätigt werden. Turker et al. nannten als Grund dafür unter anderem, dass Patient:innen, deren Karzinom klinisch fälschlicherweise als NMIBC eingeschätzt wurde, nicht für eine neoadjuvante Chemotherapie in Betracht gezogen wurden, von der sie womöglich profitiert hätten (109). Dass in der vorliegenden Studie etwa ein Drittel der Frühzystektomie-Gruppe von Upstaging betroffen war, zeigt außerdem auf, dass ein hoher Anteil der Patient:innen klinisch mittels TUR-B nicht richtig eingeschätzt werden konnte und mit einer konservativen Therapie untertherapiert gewesen wäre. Dieses Argument für die Frühzystektomie wurde auch schon von Denzinger et al. vorgebracht (42).

Weitere Einflussfaktoren, die signifikant häufiger in der Gruppe der sekundären Zystektomien vorkamen, und für die sowohl in unserer Studie als auch in der zugezogenen Literatur eine Outcomerelevanz gefunden wurde, waren die Tumorgroße, der Resektionsstatus, Lymphgefäß- und Veneninvasion sowie Lymphknotenmetastasen (29,30,78,83,106).

Dass sich mehrere Prognosefaktoren häufiger bei Patient:innen mit Zystektomie bei MIBC fanden, ist eine weitere mögliche Erklärung für das bessere Outcome von Patient:innen mit Frühzystektomie. Die Tumoren in der Gruppe der sekundären Zystektomien waren fortgeschrittener, invasiver und wurden klinisch häufiger nicht richtig eingeschätzt. All dies wirkt sich negativ auf das Outcome aus. Da jedoch die Frühzystektomie auch in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden konnte, kann von einem Vorteil gegenüber der sekundären Zystektomie unabhängig von diesen Faktoren ausgegangen werden.

4.5. Limitationen der Studie und Ausblick

Die Ergebnisse und Aussagen der vorliegenden Studie sind limitiert von einigen Faktoren.

Die Daten wurden retrospektiv aus dem Archiv und der Krankenakte der Patient:innen erfasst und zusammengetragen. Durch dieses Design war es möglich, ein großes Kollektiv zu betrachten. Gleichzeitig ist dadurch jedoch die Erhebung von fehlenden Daten erschwert und das Follow-Up der einzelnen Patient:innen lückenhaft und zum Teil sehr unterschiedlich lang.

Der Untersuchungszeitraum betrug zehn Jahre mit darüber hinaus gehendem Nachbeobachtungszeitraum, weshalb nicht auszuschließen ist, dass sich die Methode und Durchführung der Operation und auch die Umgangsweise mit aufgetretenen Komplikationen über die Jahre verändert hat. Auch ist das Outcome eines operativen Eingriffes von der Ausbildung und den Fähigkeiten der durchführenden Operateur:innen abhängig. Über den Beobachtungszeitraum hinweg unterlag die Durchführung der Operationen darüber hinaus auch personellen Veränderungen.

Da die Studie monozentrisch durchgeführt wurde, sind Abweichungen von anderen Studien durch spezielle, krankenhausinterne Vorgehensweisen oder Besonderheiten nicht auszuschließen. Außerdem wurde die Studie an einem universitären Zentrum durchgeführt, was einerseits immer eine große Vielfalt der Krankheitsverläufe mit sich bringt, andererseits aber auch bedeutet, dass vermehrt besonders schwere Fälle eingeschlossen werden. So ist es durchaus möglich, dass es zu einer Verzerrung der Ergebnisse hinsichtlich des Krankheitsverlaufs kam und diese Ergebnisse zum Teil nicht auf weniger schwere Fälle übertragen werden können.

Zuletzt wies das Kollektiv eine gewisse Variabilität hinsichtlich mehrerer Charakteristika auf. So wurden nicht nur Urothelkarzinome, sondern auch andere Tumorentitäten (Plattenepithelkarzinom, kleinzelliges Karzinom, Adenokarzinom) miteingeschlossen. Als Vorteil bot sich hierdurch die Möglichkeit, einen Gesamtüberblick sowohl über die postoperativen Komplikationen als auch das Outcome von seltenen Formen zu bekommen. Nachteilig ist zu sehen, dass so auch eine Inhomogenität des Kollektivs entstand und Charakteristika der einzelnen Entitäten vermischt wurden. Des Weiteren wurden alle Harnableitungsformen eingeschlossen, um einen möglichst weiten Überblick über das Outcome zu erhalten. Da jedoch die Spätkomplikationen wie oben erwähnt auch oft die gewählte Harnableitungsform

betreffen, wurden hier womöglich spezielle Komplikationen vermischt und erscheinen weniger häufig als es in Studien zu nur einer Form der Fall wäre.

Zur Erfassung des Überlebens, der Komplikationen sowie der Lebensqualität nach Zystektomie sind prospektive Studien mit größeren Kollektiven unter der Nutzung standardisierter Fragebögen erstrebenswert. Bei erneuter Durchführung einer retrospektiven Studie sollte auf eine vollständige Erhebung des Langzeit-Follow-Ups geachtet werden. So können Nachteile wie lückenhaftes Follow-Up und nicht-standardisierte Dokumentation des Krankheitsverlaufes in der retrospektiven Erhebung umgangen werden.

5. Zusammenfassung

Die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt einer Zystektomie bei Patient:innen mit Blasenkarzinom wird noch immer kontrovers diskutiert. Zum einen ist eine Lebensverlängerung nach der Operation beschrieben, gleichzeitig muss bei der Entscheidungsfindung aber auch an eine potenzielle Minderung der Lebensqualität durch perioperative Komplikationen und Revisions-Operationen gedacht werden.

Die vorliegende Studie vergleicht das Outcome, Überleben und die Komplikationen der Zystektomie im nichtmuskelinvasiven und im muskelinvasiven Stadium.

Dazu wurden in einer retrospektiven, monozentrischen Studie Daten von 523 Patient:innen gesammelt und statistisch ausgewertet, die sich zwischen 2008 und 2018 im Caritas-Krankenhaus St. Josef in Regensburg für eine Zystektomie vorstellten.

Bei 73,2% der Patient:innen kam es zu mindestens einer Frühkomplikation (innerhalb der ersten 90 Tage postoperativ), wobei es sich bei etwas mehr als der Hälfte (53,8%) um Major-Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation handelte. Zu frühen Revisionsoperationen kam es bei 32,7% der Patient:innen. Außerdem erlitten 58,6% der Patient:innen Spätkomplikationen (über 90 Tage postoperativ), wobei es sich bei 49,3% um Major-Komplikationen handelte, und 27,6% mussten sich späten Revisionsoperationen unterziehen. Im Vergleich waren die beiden Zystektomie-Zeitpunkte hinsichtlich der Komplikationen annähernd gleichwertig. So hatten Patient:innen mit Frühzystektomie im Vergleich zur sekundären Zystektomie seltener gewisse Frühkomplikationen sowie eine niedrigere Anzahl an Frühkomplikationen, dafür aber etwas häufiger einzelne Spätkomplikationen, welche vor allem die Harnableitung betrafen. Bei Betrachtung des Outcomes hatten Patient:innen mit Frühzystektomie im Vergleich zu Patient:innen mit Zystektomie bei MIBC einen deutlichen Überlebensvorteil mit einem mittleren RFS, CSS und OS von 91,406 ($\pm 7,052$) vs. 56,910 ($\pm 4,827$) Monaten, 108,196 ($\pm 4,938$) vs. 75,690 ($\pm 5,945$) Monaten und 95,090 ($\pm 6,195$) vs. 54,005 ($\pm 4,467$) Monaten.

Die weitere Entscheidung zwischen Frühzystektomie und konservativer Therapie zum gleichen Zeitpunkt bedarf weiterer Untersuchungen und Diskussion, jedoch zeigen die vorliegenden Daten, dass Patient:innen von einer frühen Zystektomie profitieren und im Vergleich mit der Zystektomie bei MIBC keinen wesentlichen Nachteil hinsichtlich der Komplikationen haben.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Art der Zystektomie (n=523).	27
Abbildung 2: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich der Anzahl von Spätkomplikationen (>90 Tage nach Zystektomie) (n=232).	46
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens (RFS) in der Gesamtkohorte (n=523).	49
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses der Zystektomieform (Frühzystektomie (FZ) vs. sekundäre Zystektomie (SZ)) auf das rezidivfreie Überleben (RFS) in der Gesamtkohorte (n=523); $p < 0,0005$	50
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens (CSS) in der Gesamtkohorte (n=523).	53
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses der Zystektomieform (Frühzystektomie (FZ) vs. sekundäre Zystektomie (SZ)) auf das karzinomspezifische Überleben (CSS) in der Gesamtkohorte (n=523); $p < 0,0005$	54
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (OS) in der Gesamtkohorte (n=523).	57
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses der Zystektomieform (Frühzystektomie (FZ) vs. sekundäre Zystektomie (SZ)) auf das Gesamtüberleben (OS) in der Gesamtkohorte (n=523); $p < 0,0005$	58

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausdehnung des Primärtumors (T), Nodalstatus (N) und Fernmetastasen (M) (15).	8
Tabelle 2: Einteilung des NMIBC in Risikogruppen nach Sylvester et al., EAU/EORTC; *: zusätzliche Risikofaktoren: (Alter >70, Multifokalität, Größe ≥ 3 cm). (27,30).....	10
Tabelle 3: Formen der Harnableitung (14,25).....	13
Tabelle 4: Clavien-Dindo-Klassifikation von Komplikationen nach Dindo et al. (58). 15	15
Tabelle 5: Frühkomplikations- und Mortalitätsraten in 3 verschiedenen Studien.	16
Tabelle 6: Risikogruppen und Progressionswahrscheinlichkeit nach Sylvester et al., EORTC und EAU (27,30).	19
Tabelle 7: Erhobene Parameter zum Kollektiv; *: weitere Erläuterung im Folgetext. 23	23

Tabelle 8: Erhobene Parameter vor Zystektomie; *: weitere Erläuterung im Folgetext.	23
Tabelle 9: Erhobene Parameter zum Zeitpunkt der Zystektomie; *: weitere Erläuterung im Folgetext.	24
Tabelle 10: Erhobene Parameter nach Zystektomie; *: weitere Erläuterung im Folgetext.	24
Tabelle 11: Art der Zystektomie je nach Tumorstadium der letzten vorher durchgeführten TUR-B (<pT2: Frühzystektomie; ≥pT2: sekundäre Zystektomie).	27
Tabelle 12: Deskriptive Beschreibung des Kollektivs, Therapie vor Zystektomie.....	28
Tabelle 13: Deskriptive Statistik Zystektomie.	30
Tabelle 14: Frühkomplikationen (≤90 Tage nach Zystektomie), mehrere möglich.	33
Tabelle 15: Frühe Revisionsoperationen (≤90 Tage nach Zystektomie), mehrere möglich.	35
Tabelle 16: Spätkomplikationen (>90 Tage nach Zystektomie), mehrere möglich.	35
Tabelle 17: Späte Revisionsoperationen (>90 Tage nach Zystektomie), mehrere möglich.	37
Tabelle 18: Outcome/Überleben.....	38
Tabelle 19: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich des perioperativen Risikos; *: statistisch signifikantes Ergebnis.	39
Tabelle 20: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich Histopathologie; *: statistisch signifikantes Ergebnis.....	40
Tabelle 21: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich Krankenhausaufenthalt; *: statistisch signifikantes Ergebnis.....	41
Tabelle 22: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich Harnableitung; *: statistisch signifikantes Ergebnis.	41
Tabelle 23: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich Transfusionen; *: statistisch signifikantes Ergebnis.....	42
Tabelle 24: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich Frühkomplikationen (≤90 Tage nach Zystektomie); *: statistisch signifikantes Ergebnis.	42
Tabelle 25: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich früher Revisionsoperationen (≤90 Tage nach Zystektomie); *: statistisch signifikantes Ergebnis.....	44

Tabelle 26: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich Spätkomplikationen (>90 Tage nach Zystektomie); *: statistisch signifikantes Ergebnis.	45
Tabelle 27: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich später Revisionsoperationen (>90 Tage nach Zystektomie); *: statistisch signifikantes Ergebnis.....	47
Tabelle 28: Vergleich Frühzystektomie vs. sekundäre Zystektomie hinsichtlich Outcome; *: statistisch signifikantes Ergebnis.	48
Tabelle 29: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens (RFS) in der Gesamtkohorte (n=523).....	49
Tabelle 30: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses der Zystektomieform (Frühzystektomie (FZ) vs. sekundäre Zystektomie (SZ)) auf das rezidivfreie Überleben (RFS) in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.	50
Tabelle 31: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses weiterer Faktoren auf das rezidivfreie Überleben (RFS) in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.....	51
Tabelle 32: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der besten Parameter für die Prädiktion eines Rezidivs in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.....	52
Tabelle 33: Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens (CSS) in der Gesamtkohorte (n=523).....	53
Tabelle 34: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses der Zystektomieform (Frühzystektomie (FZ) vs. sekundäre Zystektomie (SZ)) auf das karzinomspezifische Überleben (CSS) in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.	54
Tabelle 35: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses weiterer Faktoren auf das karzinomspezifische Überleben (CSS) in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.....	55
Tabelle 36: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der besten Parameter für die Prädiktion des Todes durch das Karzinom in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.....	56
Tabelle 37: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (OS) in der Gesamtkohorte (n=523).	57

Tabelle 38: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses der Zystektomieform (Frühzystektomie (FZ) vs. sekundäre Zystektomie (SZ)) auf das Gesamtüberleben (OS) in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.	58
Tabelle 39: Kaplan-Meier-Analyse des Einflusses weiterer Faktoren auf das Gesamtüberleben (OS) in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.....	59
Tabelle 40: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der besten Parameter für die Prädiktion des Todes in der Gesamtkohorte (n=523); *: statistisch signifikantes Ergebnis.....	60
Tabelle 41: Harnableitungsformen in 5 verschiedenen Zystektomie-Serien.	64
Tabelle 42: Vergleich Frühkomplikationen.....	66

6.3. Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anaesthesiologists
BCG	Bacille-Calmette-Guerin
BMI	Body-Mass-Index
Ca	Karzinom
CIS	Carcinoma in situ
CSS	Cancer-specific survival (Karzinomspezifisches Überleben)
EAU	European Association of Urology
EK	Erythrozytenkonzentrat
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FFP	Frozen fresh plasma (Gefrorenes Frischplasma)
FZ	Frühzystektomie (bei NMIBC)
HR	Hazard Ratio
HWI	Harnwegsinfekt
IQR	Interquartilsabstand
ITS	Intensivstation
1-JÜR	1-Jahres-Überlebensrate
LVI	Lymphovaskuläre Invasion
MIBC	Muscle-invasive bladder cancer (Muskelinvasives Blasenkarzinom)
MMC	Mitomycin C
n.b.	nicht berechnet

NMIBC	Non-muscle-invasive bladder cancer (Nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PLND	Pelvic lymph node dissection (Pelvine Lymphadenektomie)
PUNLMP	Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig-malignem Potential)
RFS	Recurrence-free survival (Rezidivfreies Überleben)
SD	Standardabweichung
SF	Standardfehler
SZ	Sekundäre Zystektomie (bei MIBC)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat
TMT	trimodale Therapie
TUR-B	Transurethrale Resektion der Blase
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
Z.n.	Zustand nach

7. Literaturverzeichnis

1. WHO. GLOBOCAN 2020. [abgerufen am 16. Januar 2022]. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr>
2. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021.
3. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, u. a. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63(2):234–41.
4. Zeegers MPA, Tan FES, Dorant E, Van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer.* 2000;89(3):630–9.
5. Sandler DP, Everson RB, Wilcox AJ. Passive smoking in adulthood and cancer risk. *Am J Epidemiol.* 1985;121(1):37–48.
6. Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: A quantitative review to 2005. *Ann Oncol.* 2007;18(3):431–46.
7. Bonassi S, Marlo F, Pearce N, Puntoni R. Bladder cancer and occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Int J Cancer.* 1989;44(4):648–51.
8. Case RAM, Hosker ME. Tumour of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. *Br J Prev Soc Med.* 1954;8(2):39–50.
9. Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers MP. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42(218):64–78.
10. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol.* 1984;119(4):510–5.
11. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, u. a. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(21):1634–43.
12. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF. Epidemiological Characteristics of Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Bladder. *Cancer Res.*

- 1988;48(13):3853–5.
13. Mukesh M, Cook N, Hollingdale AE, Ainsworth NL, Russell SG. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. *BJU Int.* 2009;103(6):747–52.
 14. Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W. *Facharztwissen Urologie*. 3. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2014. 175-204; S.
 15. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of malignant tumours*. 8. Aufl. Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.
 16. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs - Part B: Prostate and Bladder Tumors. *Eur Urol.* 2016;70(1):106–19.
 17. Compérat EM, Burger M, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, Rouprêt M, u. a. 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):457–66.
 18. Massey BD, Nation EF, Gallup CA, Hendricks ED. Carcinoma of the Bladder: 20-Year Experience in Private Practice. *J Urol.* 1965;93(2):212–6.
 19. Wallace DM, Harris DL. Delay in treating bladder tumours. *Lancet.* 1965;286(7407):332–4.
 20. Mommsen S, Aagaard J, Sell A. Presenting symptoms, treatment delay and survival in bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 1983;17(2):163–7.
 21. Shephard EA, Stapley S, Neal RD, Rose P, Walter FM, Hamilton WT. Clinical features of bladder cancer in primary care. *Br J Gen Pract.* 2012;62(602):598–604.
 22. Carson CC, Segura JW, Greene LF. Clinical Importance of Microhematuria. *JAMA J Am Med Assoc.* 1979;241(2):149–50.
 23. Mariani AJ, Luangphinit S, Loo S, Scottolini A, Hodges C V. Dipstick chemical urinalysis: An accurate cost-effective screening test. *J Urol.* 1984;132(1):64–6.
 24. Vom Dorp F, Pal P, Tschirdewahn S, Rossi R, Börgermann C, Schenck M, u. a. Correlation of pathological and cytological-cytometric grading of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Int.* 2011;86(1):36–40.
 25. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-

- Registrierungsnummer 032/038OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/> (abgerufen am: 08.03.2022).
26. Filbeck T, Pichlmeier U, Knuechel R, Wieland WF, Roessler W. Do patients profit from 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis in transurethral resection of bladder carcinoma? *Urology*. 2002;60(6):1025–8.
 27. European Association of Urology. Oncology Guidelines, Non-muscle-invasive Bladder Cancer. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/> (abgerufen am 06.03.2022).
 28. European Association of Urology. Oncology Guidelines, Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/> (abgerufen am 06.03.2022).
 29. Sylvester RJ, Van Der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, u. a. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006;49:466–77.
 30. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, u. a. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2021;79(4):480–8.
 31. Hofmann R (Hrsg). *Endoskopische Urologie. Atlas und Lehrbuch*. 3. Aufl. Endoskopische Urologie. Berlin: Springer-Verlag GmbH Deutschland; 2018. 177–190 S.
 32. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int*. 2006;97(6):1199–201.
 33. Gontero P, Bohle A, Malmstrom P-U, O'Donnell MA, Oderda M, Sylvester R, u. a. The Role of Bacillus Calmette-Guérin in the Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2010;57(3):410–29.
 34. Kamat AM, Gee JR, Dinney CPN, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, u. a. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol*. 2006;175(3):881–5.
 35. Huguet J, Crego M, Sabaté S, Salvador J, Palou J, Villavicencio H. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: Pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol*.

- 2005;48(1):53–9.
36. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to Achieve a Complete Response to Induction BCG Therapy is Associated with Increased Risk of Disease Worsening and Death in Patients with High Risk Non–Muscle Invasive Bladder Cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2009;27(2):155–9.
 37. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2000;164(3 1):685–9.
 38. Gupta A, Lotan Y, Bastian PJ, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Raj G V., u. a. Outcomes of Patients with Clinical T1 Grade 3 Urothelial Cell Bladder Carcinoma Treated with Radical Cystectomy. *Urology.* 2008;71(2):302–7.
 39. May M, Bastian PJ, Brookman-May S, Burger M, Bolenz C, Trojan L, u. a. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated with a significantly worse tumour-specific survival rate for patients with clinical T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol.* 2011;45(4):251–7.
 40. Mari A, Kimura S, Foerster B, Abufaraj M, D’Andrea D, Hassler M, u. a. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. *BJU Int.* 2019;123(1):11–21.
 41. Brodie A, Mccauley N, Cresswell J, Vasdev N. T1G3 bladder cancer , bacillus Calmette-Guerin and radical cystectomy : continued debate. *Transl Androl Urol.* 2018;7(6):692–5.
 42. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, Blana A, Wieland WF, Burger M. Early Versus Deferred Cystectomy for Initial High-Risk pT1G3 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Do Risk Factors Define Feasibility of Bladder-Sparing Approach? *Eur Urol.* 2008;53(1):146–52.
 43. Badalato GM, Gaya JM, Hruby G, Patel T, Kates M, Sadeghi N, u. a. Immediate radical cystectomy vs conservative management for high grade cT1 bladder cancer: Is there a survival difference? *BJU Int.* 2012;110(10):1471–7.
 44. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW, Studer UE. Primary T1G3 bladder cancer: Organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol.* 2004;172(1):70–5.

45. Moschini M, Sharma V, Dell'Oglio P, Cucchiara V, Gandaglia G, Cantiello F, u. a. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int.* 2016;117(4):604–10.
46. Albers P, Heidenreich A (Hrsg.). *Standardoperationen in der Urologie.* 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014. 149–214 S.
47. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, Gerharz EW, Pahernik S, Riedmiller H, u. a. Continent cutaneous urinary diversion: Long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol.* 2006;24(3):315–8.
48. Holmes DG, Thrasher JB, Park GY, Kueker DC, Weigel JW. Long-term complications related to the modified Indiana pouch. *Urology.* 2002;60(4):603–6.
49. Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T, Gudjonsson S, Hautmann SH, Holm H V., u. a. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Urinary diversion. *Eur Urol.* 2013;63(1):67–80.
50. Ali-El-Dein B, Shaaban AA, Abu-Eideh RH, El-Azab M, Ashamallah A, Ghoneim MA. Surgical Complications Following Radical Cystectomy and Orthotopic Neobladders in Women. *J Urol.* 2008;180(1):206–10.
51. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: The ileal neobladder. *World J Urol.* 2006;24(3):305–14.
52. Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol.* April 1999;161(4):1057–66.
53. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, Dalbagni G, Daneshmand S, u. a. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: Options, patient selection and outcomes. *BJU Int.* 2014;113:11–23.
54. Kälble T, Hofmann I, Riedmiller H, Vergho D. Tumor Growth in Urinary Diversion: A Multicenter Analysis. *Eur Urol.* November 2011;60(5):1081–6.
55. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, u. a. Urinary Diversions after Cystectomy: The Association of Clinical Factors, Complications and Functional Results of Four Different Diversions. *Eur Urol.* 2008;53(4):834–44.
56. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W, u. a. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol.* 2003;169(3):985–90.
57. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A.

- Urinary diversion in high-risk elderly patients: Modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology*. 2005;66(2):299–304.
58. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. 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):205–13.
 59. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, u. a. The clavien-dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187–96.
 60. Nazmy M, Yuh B, Kawachi M, Lau CS, Linehan J, Ruel NH, u. a. Early and Late Complications of Robot-Assisted Radical Cystectomy: A Standardized Analysis by Urinary Diversion Type. *J Urol*. 2014;191(3):681–7.
 61. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng A-C, Boyd S, u. a. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):666–75.
 62. Takada N, Abe T, Shinohara N, Sazawa A, Maruyama S, Shinno Y, u. a. Peri-operative morbidity and mortality related to radical cystectomy: A multi-institutional retrospective study in Japan. *BJU Int*. 2012;110(11 B):E756–64.
 63. Novara G, De Marco V, Aragona M, Boscolo-Berto R, Cavalleri S, Artibani W, u. a. Complications and Mortality After Radical Cystectomy for Bladder Transitional Cell Cancer. *J Urol*. 2009;182(3):914–21.
 64. Hautmann RE, De Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: The 90-day complication rate. *J Urol*. 2010;184(3):990–4.
 65. Morgan TM, Keegan KA, Barocas DA, Ruhotina N, Phillips SE, Penson DF, u. a. Predicting the Probability of 90-day Survival in Elderly Bladder Cancer Patients Treated with Radical Cystectomy. *J Urol*. 2019;186(3):829–34.
 66. Hautmann RE, De Petriconi RC, Volkmer BG. 25 years of experience with 1,000 neobladders: Long-term complications. *J Urol*. 2011;185(6):2207–12.
 67. Hautmann RE, De Petriconi R, Gottfried H-W, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: Complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol*. 1999;161(2):422–8.
 68. Ploussard G, Daneshmand S, Efsthathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, u. a. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol*. 2014;66(1):120–37.
 69. Vale CL. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: Update of a

- systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol.* 2005;48(2):202–6.
70. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, u. a. Radical cystectomy for bladder cancer today - A homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2003;21(4):690–6.
 71. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Results of a Surgery Only Series in the Neobladder Era. *J Urol.* 2006;176(2):486–92.
 72. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, u. a. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2014;66(1):42–54.
 73. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, u. a. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(1):4–12.
 74. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodríguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol.* 2000;163(1):73–8.
 75. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, u. a. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2012;62(1):118–25.
 76. Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Comploj E, Pycha A, u. a. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2012;62(4):662–70.
 77. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology.* 1941;2:281–4.
 78. Chromecki TF, Mauermann J, Cha EK, Svatek RS, Fajkovic H, Karakiewicz PI, u. a. Multicenter validation of the prognostic value of patient age in patients treated with radical cystectomy. *World J Urol.* 2012;30:753–9.
 79. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H, Rink M, Ehdaie B, Svatek RS, u. a. Obesity is associated with worse oncological outcomes in patients treated with radical

- cystectomy. *BJU Int.* 2013;111:249–55.
80. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Thuret R, Djahangirian O, Jeldres C, u. a. Development and validation of a reference table for prediction of postoperative mortality rate in patients treated with radical cystectomy: A population-based study. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1):309–17.
 81. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, u. a. Radical cystectomy in the elderly: Comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer.* 2005;104(1):36–43.
 82. Bolenz C, Herrmann E, Bastian PJ, Michel MS, Wülfing C, Tiemann A, u. a. Lymphovascular invasion is an independent predictor of oncological outcomes in patients with lymph node-negative urothelial bladder cancer treated by radical cystectomy: a multicentre validation trial. *BJU Int.* 2010;106:493–9.
 83. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, u. a. 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):2414–22.
 84. Shariat SF, Svatek RS, Tilki D, Skinner E, Karakiewicz PI, Capitanio U, u. a. International validation of the prognostic value of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy. *BJU Int.* 2010;105(10):1402–12.
 85. Huguet J. Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. *Actas Urol Esp.* 2013;37(6):376–82.
 86. Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: Clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol.* 2005;173(4):1163–8.
 87. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, Ratti D, Macchi A, Casellato S, u. a. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: A meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol.* 2012;188(6):2046–54.
 88. Bochner BH, Montie JE, Lee CT. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology bladder cancer: Invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2003;30(4):777–89.
 89. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int.* 1999;62(2):69–75.
 90. Prout GR, Marshall VF. The prognosis with untreated bladder tumors. *Cancer.*

- 1956;9(3):551–8.
91. Lindemann-Docter K, Knüchel-Clarke R. Histopathologie des Harnblasenkarzinoms. Entscheidend für das Management der betroffenen Patienten. *Urologe*. 2008;47(5):627–38.
 92. ASA PHYSICAL STATUS CLASSIFICATION SYSTEM. ASA House of Delegates/Executive Committee; 2014 [abgerufen am 24. August 2021]. Verfügbar unter: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
 93. Body mass index - BMI. WHO/Europe; [abgerufen am 16. September 2019]. Verfügbar unter: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
 94. Wan JCM. Survival Outcomes of Early versus Deferred Cystectomy for High-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Curr Urol*. 2020;14(2):66–73.
 95. Stimson CJ, Chang SS, Barocas DA, Humphrey JE, Patel SG, Clark PE, u. a. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *J Urol*. 2010;184(4):1296–300.
 96. Albisinni S, Oderda M, Fossion L, Varca V, Rassweiler J, Cathelineau X, u. a. The morbidity of laparoscopic radical cystectomy: analysis of postoperative complications in a multicenter cohort by the European Association of Urology (EAU)-Section of Uro-Technology. *World J Urol*. 2016;34(2):149–56.
 97. Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Pycha A, Comploj E, u. a. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int*. 2012;110:E222–7.
 98. Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M. Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol*. 2001;39:79–84.
 99. Shimko MS, Tollefson MK, Umbreit EC, Farmer SA, Blute ML, Frank I. Long-term complications of conduit urinary diversion. *J Urol*. 2011;185(2):562–7.
 100. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, Kessler TM, Thoeny H, Fleischmann A, u. a. Twenty Years Experience With an Ileal Orthotopic Low Pressure Bladder Substitute-Lessons to be Learned. *J Urol*. 2006;176(1):161–6.

101. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC, Gust K, Hautmann RE. Oncological Followup After Radical Cystectomy for Bladder Cancer-Is There Any Benefit? *J Urol.* 2009;181(4):1587–93.
102. Albisinni S, Rassweiler J, Abbou CC, Cathelineau X, Chlosta P, Fossion L, u. a. Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: Results from a multicentre study by the European Association of Urology (EAU) section of Uro-technology. *BJU Int.* 2015;115(6):937–45.
103. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, u. a. Discrepancy between Clinical and Pathologic Stage: Impact on Prognosis after Radical Cystectomy. *Eur Urol.* 2007;51(1):137–51.
104. Lughezzani G, Sun M, Shariat SF, Budäus L, Thuret R, Jeldres C, u. a. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer.* 2011;117(1):103–9.
105. Huguet J, Monllau V, Sabaté S, Rodriguez-Faba O, Algaba F, Palou J, u. a. Diagnosis, Risk Factors, and Outcome of Urethral Recurrences Following Radical Cystectomy for Bladder Cancer in 729 Male Patients. *Eur Urol.* 2008;53(4):785–93.
106. Messer JC, Shariat SF, Dinney CP, Novara G, Fradet Y, Kassouf W, u. a. Female gender is associated with a worse survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: A competing risk analysis. *Urology.* 2014;83(4):863–8.
107. Hautmann RE, Volkmer BG, Gust K. Quantification of the survival benefit of early versus deferred cystectomy in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (T1 G3). *World J Urol.* 2009;27(3):347–51.
108. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, Mccaffrey JA, Scher HI, u. a. Long-Term Survival in Metastatic Transitional-Cell Carcinoma and Prognostic Factors Predicting Outcome of Therapy. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3173–81.
109. Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML, Van Rhijn B, Kortekangas H, Kuk C, u. a. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: Factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int.* 2012;110(6):804–11.
110. Gray PJ, Lin CC, Jemal A, Shipley WU, Fedewa SA, Kibel AS, u. a. Clinical-pathologic stage discrepancy in bladder cancer patients treated with radical

cystectomy: Results from the national cancer data base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(5):1048–56.

8. Publikationen

8.1. Paper

Haas M, Knobloch C, Mayr R, Gierth M, Pickl C, Engelmann S, Denzinger S, Burger M, Breyer J, Holbach S. Short-term and long-term morbidity after radical cystectomy in patients with NMIBC and comparison with MIBC: Identifying risk-factors for severe short-term complications. *Urol Int.* *accepted 22.11.2022*

9. Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Johannes Breyer für die Überlassung des interessanten Themas und darüber hinaus für seine kontinuierliche Unterstützung während der Entstehung dieser Dissertation. Auch für die Durchsicht der Arbeit und konstruktive Kritik bin ich sehr dankbar.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Frau Dr. Sonja Holbach für die intensive Betreuung, Beratung und Korrektur der Arbeit.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie, die mir ermöglicht hat Medizin zu studieren, mir immer Rückhalt gegeben hat und immer an mich geglaubt hat. Danke für so vieles, ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Auch möchte ich meinen Freund:innen danken, die mir im Studium mit Rat und Tat zur Seite standen. Besonders zu erwähnen ist an dieser Stelle Herr Dr. Johannes Geisenhainer, danke für den intensiven Austausch und die Ratschläge zu dieser Arbeit.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Charlotte Knobloch
Geburtsdatum	20.09.1995
Geburtsort	Pegnitz

Schule und Ausbildung

2002-2006	Grundschule Pegnitz
2006-2008	Gymnasium Pegnitz
2008-2014	Friedrich-Schiller-Gymnasium Pirna
07/2014	Abitur mit Schnitt 1,2
10/2015-05/2022	Studium Humanmedizin an der Universität Regensburg

11. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater:innen oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, den 10.01.2023