

Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vergleich von Harnblasenteilresektion als Alternativverfahren zur radikalen
Zystektomie bei Patient*innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der
Harnblase**

**Comparison of partial cystectomy as an alternative procedure to radical
cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder**

zur Erlangung des medizinischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Patricia Kellmer
aus Dresden

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Auflistung der Abbildungen	7
Auflistung der Tabellen.....	8
Kurzzusammenfassung.....	9
Abstract	10
1 Einleitung	11
1.1 Harnblasenkarzinom	11
1.1.1 Einführung	11
1.1.2 Ätiologie.....	13
1.1.3 Anatomie des Harntrakts	17
1.1.4 Pathophysiologie	20
1.1.5 Klassifikation.....	22
1.1.6 Klinik	26
1.1.7 Diagnostik.....	27
1.1.8 Therapie.....	30
1.2 Operative Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms	34
1.2.1 Radikale Zystektomie	34
1.2.2 Partielle Zystektomie	37
1.2.3 Komplikationen	39
1.2.4 Nachsorge	40
1.3 Zielsetzung der Arbeit.....	41
2 Methoden	42
2.1 Informationsgewinn.....	42
2.2 Patient*innen.....	42
2.3 Erfassungsparameter.....	43
2.4 Verlaufskontrolle	44
2.5 Statistische Auswertung.....	44
3 Ergebnisse	46
3.1 Charakteristika der Patient*innen	46
3.2 Präoperative Erfassungsparameter	46
3.3 Intraoperative Erfassungsparameter.....	49
3.4 Postoperative Erfassungsparameter.....	53
3.5 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben	55

3.6	Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben	56
3.7	Einflussgrößen auf das rezidivfreie Überleben	60
4	Diskussion	62
4.1	Entwicklung des Stellenwerts von radikaler und partieller Zystektomie	62
4.2	Grundlegende Überlebensdaten	64
4.3	Vorliegen von Harnblasentumoren in der Anamnese	66
4.4	Tumorlokalisation	66
4.5	Tumorgröße	67
4.6	Tumorhistologie	67
4.7	T-Stadium	68
4.8	Carcinoma in situ	70
4.9	Grading	71
4.10	Resektionsränder	72
4.11	Lymphadenektomie und Lymphknotenstatus	73
4.12	Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion	75
4.13	Neoadjuvante Chemotherapie	76
4.14	Operationszeitpunkt	77
4.15	Operationsdauer	78
4.16	Postoperative Komplikationen	78
4.17	Nachbeobachtung und Rezidive	81
4.18	Interdisziplinäre Zusammenarbeit	82
4.19	Stärken und Limitationen	83
5	Zusammenfassung	84
6	Literaturverzeichnis	87
	Eidesstattliche Versicherung	103
	Lebenslauf	105
	Danksagung	107
	Bescheinigung einer akkreditierten Statistikerin	109

Abkürzungsverzeichnis

BC	Harnblasenkarzinom
CA	Karzinom
CIS	Carcinoma in situ
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnosenbezogenes Abrechnungssystem
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group, onkologische Forschungsgruppe der östlichen Vereinigten Staaten
FDA	Food and Drug Administration, Behörde der Vereinigten Staaten zur Überwachung von Lebensmitteln und Arznei
FGFR3	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3
HR	Hazard Ratio
IMFT	Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor
KO	Körperoberfläche
MIBC	Muskelinvasives Harnblasenkarzinom
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
NMIBC	Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom
PCX	Partielle Zystektomie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie
PUNLMP	Papilläre Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial
RNA	Ribonukleinsäure
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, amtliches Programm zur Karzinom-Statistik der Vereinigten Staaten
TCGA	The Cancer Genome Atlas, amtliches Programm zur Karzinom-Genomik der Vereinigten Staaten
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen
TUR-B	Transurethrale Resektion der Harnblase
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Auflistung der Abbildungen

Abbildung 1:	Globale Bedeutung des Harnblasenkarzinoms	12
Abbildung 2:	Physiologischer Aufbau des Urothelgewebes	19
Abbildung 3:	Klassifikation des Urothelkarzinoms der Harnblase nach T- Stadien	24
Abbildung 4:	Grading des Urothelkarzinoms der Harnblase	26
Abbildung 5:	Zystoskopische Diagnostik eines Harnblasentumors	30
Abbildung 6:	Veränderungen des T-Stadiums	52
Abbildung 7:	Gesamtüberleben nach Tumorlokalisierung	58
Abbildung 8:	Gesamtüberleben nach T-Stadium	58
Abbildung 9:	Gesamtüberleben nach Lymphgefäßinvasion	59
Abbildung 10:	Gesamtüberleben nach Blutgefäßinvasion	59

Auflistung der Tabellen

Tabelle 1:	Kollektiv der Patient*innen mit partieller Zystektomie	46
Tabelle 2:	Präoperative Erfassungsparameter des Tumorgeschehens	47
Tabelle 3:	Intraoperative Erfassungsparameter des Tumorgeschehens	50
Tabelle 4:	Komplikationen innerhalb der ersten 30/ 90 Tage nach partieller Zystektomie	54
Tabelle 5:	Maximale Komplikationen nach der Clavien-Dindo- Klassifikation	54
Tabelle 6:	Univariate Cox-Regressionanalysen für das Gesamtüberleben mit präoperativen klinischen Daten	56
Tabelle 7:	Univariate Cox-Regreessionsanalysen für das Gesamtüberleben mit intra- und postoperativen klinischen Daten	57
Tabelle 8:	Univariate Cox-Regressionanalysen für das rezidivfreie Überleben mit präoperativen klinischen Daten	60
Tabelle 9:	Univariate Cox-Regressionanalysen für das rezidivfreie Überleben mit intra- und postoperativen klinischen Daten	61

Kurzzusammenfassung

Einleitung: Urothelkarzinome der Harnblase sind die häufigste Malignität des Harntrakts. Bei Muskelinvasivität ist der therapeutische, operative Standard eine radikale Zystektomie (RCX). Dies ist ein sehr umfassender Eingriff und geht mit einer vergleichsweise hohen Morbidität einher. Eine weniger invasive Operationsmethode und potenzielle Alternative stellt die partielle Zystektomie (PCX) dar. Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv das Outcome der partiellen Zystektomie in einer aktuellen Patient*innen-Kohorte um mögliche Selektionskriterien für diesen Eingriff zu identifizieren.

Methoden: Retrospektiv wurden 78 Fälle von partiellen Zystektomien untersucht. Es wurden prä-, intra- und postoperative Verlaufsparemeter erhoben, das Überleben bestimmt und potenzielle Einflussfaktoren eruiert. Diese Daten wurden mit den Ergebnissen anderer Studien zu partiellen und radikalen Zystektomien verglichen.

Ergebnisse: Die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Kohorte betrug 65,0 %, das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben betrug 58,3 %. Faktoren mit signifikantem Einfluss auf das Gesamtüberleben waren die Tumorlokalisation am Harnblasendach (HR 2,88), der präoperative, klinische Verdacht auf befallene Lymphknoten (HR 3,82), das T-Stadium (HR 3,80), eine Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion (HR 5,14, HR 6,62), sowie die Dauer des Klinikaufenthalts (HR 1,11).

Zusammenfassung: Das Gesamtüberleben dieser Kohorte ähnelt dem weiterer Studien zu partiellen Zystektomien und ist im Vergleich zu Studien zu radikalen Zystektomien sogar besser. Tumorlokalisation, klinisches Lymphknotenstadium, T-Stadium, Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion sowie die Dauer des Klinikaufenthalts waren mit einen schlechteren Gesamtüberleben assoziiert.

Abstract

Introduction: Urothelial carcinoma of the bladder is the most common malignancy of the urinary tract. In case of muscle-invasion the therapeutic and surgical standard is a radical cystectomy (RCX) which is a major surgical procedure with a high morbidity. A potential alternative is the less invasive partial cystectomy (PCX). The present study analyses the outcomes of partial cystectomy to identify possible selection criteria for this procedure.

Methods: 78 cases of partial cystectomy were examined retrospectively. Preoperative, intraoperative and postoperative data was collected, survival rates were calculated and potential influencing parameters were identified. The results were then compared with results of other studies about partial and radical cystectomies.

Results: The 5-year survival rate of this cohort was 65.0 %, the recurrence free survival rate was 58.3 %. Factors with significant influence on a reduced overall survival were tumor location at the bladder dome (HR 2.88), clinically positive lymph nodes (HR 3.82), high T stage (HR 3.80), invasion of lymphatic and blood vessels (HR 5.14, HR 6.62) and long duration of hospital stay (HR 1.11).

Conclusions: The overall survival rate of this cohort was comparable to other studies on partial cystectomy and even higher compared to radical cystectomy studies. Location, clinically positive lymph nodes, T stage, invasion of lymphatic and blood vessels and duration of hospital stay were associated with a worse survival.

1 Einleitung

1.1 Harnblasenkarzinom

1.1.1 Einführung

Karzinome der Harnblase liegen bei weltweiter Betrachtung auf Rang neun der häufigsten malignen Erkrankungen (Cumberbatch & Noon, 2019). Damit sind sie auch die häufigsten Karzinome des Harntrakts (A. B. Apollo, 2014). In Deutschland wurden für das Jahr 2022 gemäß Robert-Koch-Institut 19 800 Neuerkrankungen an Harnblasenkarzinomen geschätzt, davon 14 600 bei Männern und 5 200 bei Frauen (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2021). Auch weltweit liegen die Inzidenzraten bei Männern höher als bei Frauen (Antoni et al., 2017). Das Lebenszeitrisiko für Männer beträgt 3,7 %, für Frauen 1,1 % (The American Cancer Society medical and editorial content team, 2022). Hinsichtlich der Mortalität liegen Karzinome der Harnblase auf Rang 13 der häufigsten krebsbedingten Todesursachen (Bellmunt & Montazeri, 2019). Wird hierbei in kleinerem Umfang Deutschland betrachtet, so versterben pro Jahr ca. 6 000, weltweit ca. 130 000 Patient*innen an einem Harnblasenkarzinom (Jäger, 2016). Innerhalb dieser Fälle gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede. Dies zeigt sich bei der Betrachtung der Jahre 2017 - 2018 mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 40 % bei Frauen gegenüber 47 % bei Männern (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2021). Frauen haben also grundsätzlich eine höhere krankheitsbezogene Mortalität (Cumberbatch & Noon, 2019).

In der Mehrheit der Fälle (90 %) entwickeln sich Harnblasenkarzinome aus dem Urothel (Crawford, 2008; Noon et al., 2013). Neben der Harnblase sind auch weitere Teile des Harntrakts von Urothel ausgekleidet. Daher können auch weitere Organbereiche wie das Nierenbecken, die Harnleiter und die proximale Harnröhre von Urothelkarzinomen betroffen sein, jedoch ist die Harnblase deutlich die Hauptlokalisation für Urothelkarzinome (Wu, 2005). In den meisten Fällen wachsen Urothelkarzinome der Harnblase oberflächlich, in etwa 25 bis 30 % sind sie invasiv und infiltrieren den Musculus detrusor vesicae (Cumberbatch & Noon, 2019). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 76 für Frauen und 75 Jahre für Männer (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2021) und die

Inzidenz steigt mit dem Alter (Sanli et al., 2017). Bei weltweitem Vergleich lassen sich geografisch große Unterschiede in der Inzidenz für Urothelkarzinome finden (Cumberbatch & Noon, 2019). Vergleichsweise sehr hohe Inzidenzraten finden sich in Nordamerika, Nord-, Mittel- und Südeuropa, im Mittleren Osten sowie in Teilen Afrikas, niedrige Raten liegen in weiten Teilen Asiens und Afrikas vor (Abbildung 1).

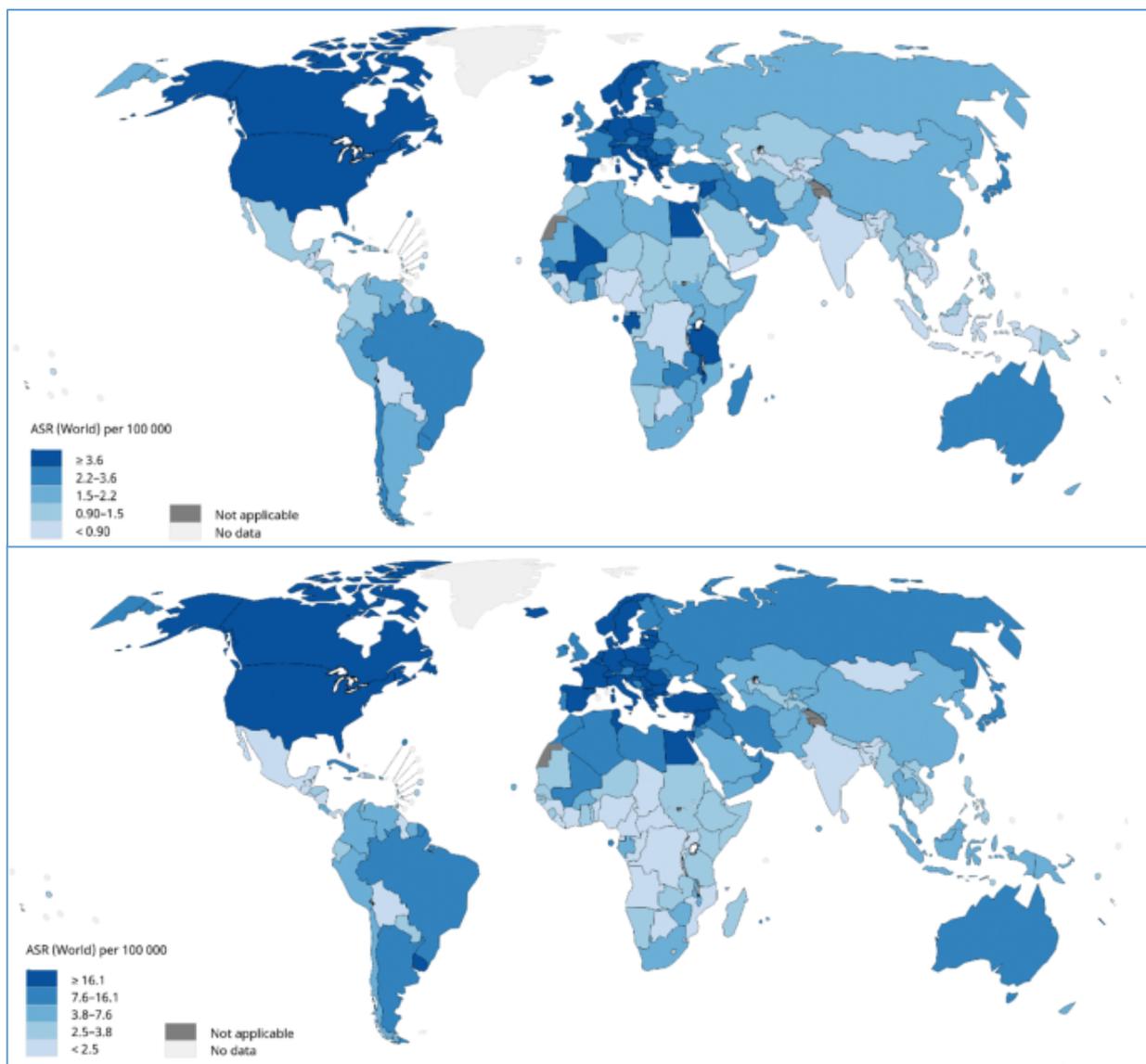


Abbildung 1: Globale Bedeutung des Harnblasenkarzinoms Altersadaptierte, geschätzte Inzidenzraten für Männer (oben) und Frauen (unten) 2018 (adaptiert von (Anke Richters et al., 2020))

Gesundheitsökonomisch betrachtet ist das Urothelkarzinom in der Behandlung der teuerste solide Tumor (Hampson et al., 2019). Durch die hohe Rezidivrate bedarf es häufiger zumeist kleinerer Operationen sowie einer langjährigen intensiven Nachsorge.

1.1.2 Ätiologie

Das Alter ist bei der Entstehung eines Harnblasenkarzinoms der wichtigste Risikofaktor und gehört zu den endogenen Risikofaktoren (Knowles & Hurst, 2015). Zusätzlich ist das Geschlecht bedeutend, da Männer etwa dreimal so häufig an einem Harnblasenkarzinom erkranken wie Frauen (Knowles & Hurst, 2015).

Zusätzlich wurde bereits in der Mitte des 19. Jahrhunderts vermutet, dass das Harnblasenkarzinom auch in Zusammenhang mit exogenen Karzinogenen steht. Es wurde ein gehäuftes Erkranken bei Arbeitern mit Kontakt zu Anilinpurpur, einem industriell produzierten Farbstoff, beobachtet (Jocham, 2008). 1938 gelang der experimentelle Nachweis dafür, dass aromatische Amine Harnblumentumoren auslösen können (Otto & Rübber, 2004). Dafür wurde 2-Naphthylamin an Hunde verfüttert, welche in Folge Urothelkarzinome der Harnblase entwickelten. Dies bot der chemischen Industrie, vor allem in Großbritannien, Anlass für das Aufsetzen epidemiologischer Studien (Otto & Rübber, 2004). Es wurden zahlreiche karzinogene aromatische Amine gesichert und Korrelationen zwischen Expositionsintensität und -dauer mit dem Erkrankungsrisiko gezeigt (Otto & Rübber, 2004). Beispiele für diese aromatischen Amine sind Auramin, Benzidin und Phenacetin (Otto & Rübber, 2004).

Den aktuellen exogenen Hauptrisikofaktor stellt das aktive und passive Rauchen dar (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2021). Durchgängiger Tabakkonsum ist mit einem 2,5-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms assoziiert (Antoni et al., 2017). Hiermit lassen sich möglicherweise auch die bereits beschriebenen geografischen Unterschiede in den Prävalenzen zu einem großen Teil im Sinne des Tabakkonsums in Industrieländern erklären (Antoni et al., 2017). Das Risiko des Erkrankens an einem Harnblasenkarzinom steigt mit zunehmender Dauer des Rauchens und mit zunehmender Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten (Brennan et al., 2000). Bei einer Anzahl von mehr als 15 bis 20 pro Tag gerauchten Zigaretten konnte gezeigt werden, dass das Risiko für ein Harnblasenkarzinom nicht weiter ansteigt (Brennan et al., 2000). Ebenfalls zeigten Brennan et al. einen Rückgang des Erkrankungsrisikos bei Einstellen des Rauchens, mit einer Risikoreduktion von über 60 % bei 25-jähriger Abstinenz, ein Rückgang auf das Level von allzeitigen Nicht-Rauchern konnte jedoch selbst bei noch längerer Abstinenz nicht gezeigt werden (Brennan et al., 2000). Da bei

Raucher*innen von E-Zigaretten mit Vorliegen von o-Toluidin und 2-Naphthylamin zum Teil die gleichen Karzinogene im Urin nachgewiesen werden konnten wie bei konventionellen Zigaretten, mit signifikant höheren Werten als bei Nicht-Raucher*innen, steht auch hier weiterhin die Möglichkeit einer Karzinomentwicklung im Raum (Cumberbatch et al., 2018).

Insgesamt wurden mittlerweile über 40 Substanzen mit möglichem Einfluss auf die Entstehung von Urothelkarzinomen identifiziert, diese können neben dem bereits beschriebenen Weg über die Lunge auch über den Gastrointestinaltrakt oder die Haut aufgenommen werden, mitunter sind diese Substanzen ehemals oder aktuell in vielen Berufsfeldern wie dem Schreiner- oder Tischlerhandwerk, der Kunststoff-, Farb-, Textil-, Druck-, Strahlenindustrie-, Aluminiumindustrie zu finden, ebenso im Umfeld von Friseur*innen, Kammerjäger*innen und bei Mitarbeiter*innen in Kokereien (Giesen et al., 2019; Otto & Rübber, 2004; Zentrum für Krebsregisterdaten, 2021). Dazu zählen neben den zuvor beschriebenen aromatischen Aminen zum Beispiel auch polyaromatische Hydrocarbone und Aldehyde (Fuller et al., 2018). Die Karzinogenität ergibt sich häufig erst durch metabolische Prozesse in vivo, die Biotransformation mit Hydroxylierung, Acetylierung, Glucuronidierung, Sulfatierung erfolgt vorwiegend in der Leber (Y. Zhang, 2013). Bei Glucuronidierung von aromatischen Aminen können bestimmte Glucuronide entstehen, welche im Urin, besonders bei herabgesetztem pH-Wert, zu karzinogenen Produkten reagieren, sodass eine Schädigung des Blasenepithels möglich ist (Y. Zhang, 2013). Industrie-assoziierte Chemikalien sind neben dem Rauchen für etwa 20 % aller Harnblasenkarzinome verantwortlich (A. Apollo et al., 2019). Bei weitergefasster Betrachtung der Umwelt kann mit Chlor angereichertes Wasser das Risiko eines Harnblasenkarzinoms ebenfalls erhöhen, sei es in Form von Trinkwasser oder zum Duschen genutztem Wasser (Villanueva et al., 2007). Hierbei können im Prozess der Anreicherung des Wassers mit Chlor in Interaktion mit organischen Mikroorganismen Trihalomethane gebildet werden, welche als karzinogen angesehen werden (Meyer, 1994). Auch für hohe Level an Arsen im Trinkwasser, wie sie zum Beispiel in Chile gemessen wurden, wird ein erhöhtes Risiko für Harnblasenkarzinome angenommen (Antoni et al., 2017).

Auf infektiologischer Ebene stellt Schistosomiasis einen weiteren wichtigen Risikofaktor dar. Schistosomiasis, auch Bilharziose genannt, ist eine durch parasitäre Plattwürmer

hervorgerufene Tropenkrankheit und wurde erstmalig durch Theodor Bilharz im Jahr 1851 beschrieben (M. Burger et al., 2013; McManus et al., 2018). Die Plattwürmer wachsen zunächst in Schnecken in Süßwasser und können anschließend über Penetration der Haut in den menschlichen Körper gelangen, die Würmer können sich in der Harnblasenwand einnisten und regelmäßig Eier abgeben, welche in das Lumen der Harnblase wandern und dabei eine entzündliche Reaktion hervorrufen können (M. Burger et al., 2013; McManus et al., 2018). Basierend auf diesem chronischen Entzündungsgeschehen können sich insbesondere Plattenepithelkarzinome der Harnblase entwickeln (M. Burger et al., 2013) Besonders deutlich wird der Zusammenhang zwischen einer Besiedlung mit den parasitären Würmern und dem Auftreten von Blasenkarzinomen in Nordafrika mit dem endemischen Auftreten in Ägypten und Gebieten südlich der Sahara (Antoni et al., 2017). Weiterhin auf infektiologischer Ebene konnten Robertson et al. die Integration von Virusgenom in Harnblasengenom bei Patient*innen mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom nachweisen und beschreiben einen möglichen Zusammenhang zwischen viralen Infektionen, zum Beispiel mit dem Humanen Papillomavirus, und der Entwicklung eines Blasenkarzinoms (Robertson et al., 2017).

Ebenfalls können eine Radiotherapie des kleinen Beckens und allgemein chronische Entzündungen der Blasenschleimhaut das Risiko für ein Karzinom der Harnblase erhöhen (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2021). Chronische Entzündungen bzw. Infektionen wiederum können über die Bildung von Nitrosaminen, welche karzinogen wirken, mit einem gehäuften Auftreten von Adeno-, Plattenepithel- und Urothelkarzinomen verbunden sein (Otto & Rübber, 2004). Bei chronischen Harnwegsinfektionen wird die erhöhte Inzidenz für Harnblasentumoren noch zusätzlich gesteigert, wenn Blasensteine oder Harnblasenkatheter beteiligt sind (Otto & Rübber, 2004). Bei paraplegischen Patient*innen mit dauerhafter Harnableitung wurden ebenfalls deutlich erhöhte Raten von Urothelkarzinomen festgestellt (Otto & Rübber, 2004).

Hinsichtlich eingenommener Medikamente stehen das Zytostatikum Cyclophosphamid, welches hämorrhagische Zystitiden auslösen kann, Chlonaphazin, welches bis 1963 in der Behandlung von Polyzythämien eingesetzt wurde, Phenacetin, welches in Ähnlichkeit mit Paracetamol zur Behandlung moderater Schmerzen eingesetzt wurde, sowie das orale Antidiabetikum Pioglitazon in Zusammenhang mit einem erhöhten

Risiko für Harnblasenkarzinome (Clissold, 1986; Jocham, 2008; Otto & Rübber, 2004; Tang et al., 2018; Zentrum für Krebsregisterdaten, 2021).

Weiterhin sind für das Harnblasenkarzinom familiäre Häufungen zu beobachten (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2021). Skeldon et al. zeigten ein erhöhtes Auftreten von Harnblasenkarzinomen bei Patient*innen mit einem hereditären, nicht-polypösen Kolonkarzinom, auch Lynch-Syndrom genannt (Skeldon et al., 2013). Dieses Syndrom wiederum ist mit Mutationen in Mismatch-Repair-Genen, insbesondere mit MSH2-Mutationen, verbunden (Egbers et al., 2015). Bei sehr jungen Patient*innen mit Harnblasenkarzinom liegt in einigen Fällen ein Costello-Syndrom mit de novo HRAS-Keimbahnmutation vor, sodass auch hier eine Prädisposition denkbar ist (Egbers et al., 2015; Quezada & Gripp, 2007). Weiterhin wurde eine mit der N-Acetyltransferase-2 verbundene Prädisposition für Harnblasenkarzinome beschrieben, die sich auf die Metabolisierung von Karzinogenen bezieht (Giannopoulou et al., 2019). N-Acetyltransferase-2 ist ein in der Leber lokalisiertes Schlüsselenzym im Metabolismus von aromatischen Aminen und kann über Acetylierung deren Toxizität für den Organismus herabsetzen (Antoni et al., 2017; Fuller et al., 2018). Weiterhin wurden Zusammenhänge zwischen genetischen Varianten in Form von Einzelnukleotid-Polymorphismen im Bereich von Signalwegen der DNA-Reparation identifiziert, die wiederum einen verminderten Schutz gegenüber Karzinogenen, zum Beispiel von Tabakrauch, mit sich ziehen (Corral et al., 2014). Im Vergleich zu anderen Karzinomen wie dem Mamma-Karzinom oder dem Ovarialkarzinom mit BRCA1- und BRCA2-Mutationen, die direkt für eine Karzinomentwicklung prädisponieren, wird nach jetzigem Kenntnisstand beim Urothelkarzinom demnach eher indirekt die Vulnerabilität für bestimmte Karzinogene erhöht (Egbers et al., 2015).

Im Blasenepithel lassen sich Androgen- und Estrogen-Rezeptoren finden. Ein inhibitorischer Effekt von Estrogenen auf die Entwicklung von Harnblasenkarzinomen ist zu vermuten und ließe das Ungleichgewicht in der Prävalenz bei Frauen und Männern mit erklären (Y. Zhang, 2013). Eine aktuelle Meta-Analyse von Bernardo et al. zeigte ebenfalls das Vorhandensein funktioneller Estrogen-Rezeptoren in Harnblasenkarzinomgewebe und die Assoziation zwischen einer Positivität für Estrogen- α -Rezeptoren und einem hohen Dedifferenzierungsgrad von Harnblasenkarzinomen (Bernardo et al., 2021). Es wird daher an dieser Stelle die weitere Durchführung von

Studien zur Estrogen-Rezeptor-Expression des Harnblasenkarzinoms empfohlen. So wären zukünftig auch Hormontherapien, wie sie zum Beispiel schon in der Behandlung hormonrezeptor-positiver Mamma-Karzinome mit dem Östrogenrezeptor-Modulator Tamoxifen durchgeführt werden, bei der Behandlung des Harnblasenkarzinoms denkbar (Bernardo et al., 2021).

Hinsichtlich der Ernährung konnte ein protektiver Effekt von Antioxidantien und Vitaminen hinsichtlich des Auftretens von Harnblasenkarzinomen gefunden werden, insbesondere konnte ein protektiver Effekt hoher Serumspiegel an Vitamin D aufgezeigt werden (Cumberbatch et al., 2018). Wie eine Meta-Analyse von Keimling et.al. zeigt, kann auch körperliche Aktivität bezüglich der Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms protektiv wirken (Keimling et al., 2014). Eine hohe tägliche Flüssigkeitsaufnahme wurde hinsichtlich eines erniedrigten Risikos für ein Urothelkarzinom diskutiert, jedoch fand sich hier keine signifikante bzw. höchstens eine schwache Assoziation (Cumberbatch et al., 2018). Als theoretische Begründung käme eine Beschleunigung der Urinpassage durch die Blase mit verkürztem Kontakt von Karzinogenen mit der Blasenschleimhaut in Betracht (Michaud et al., 1999).

1.1.3 Anatomie des Harntrakts

Die Harnblase ist ein Hohlorgan des Beckens und besitzt eine durchschnittliche Kapazität von 400 bis 500 ml (Mersdorf et al., 2010). Sie liegt direkt dorsal des Os pubis, ist im entleerten Zustand pyramidal geformt, mit zunehmender Füllung der Harnblase wird sie eiförmig und übersteigt das Os pubis nach kranial und liegt direkt der kaudalen Bauchdecke an (Aoki et al., 2017; Mersdorf et al., 2010). Die Harnblase wird im Bereich von Dach und Hinterwand von Peritoneum überzogen und damit von den Organen der Bauchhöhle abgegrenzt (Mersdorf et al., 2010). Nach dorsal schließen sich das Rektum und bei Frauen der Uterus an. Kaudal liegt bei Männern zusätzlich die Prostata der Harnblase an, in Verbindung mit den paarigen Samenbläschen.

Die Harnblase nimmt den von den Nieren produzierten Urin über die Ureteren auf, welche dorsokaudal in die Harnblasenwand eintreten und nach schrägem, intramuralem Verlauf über die Ostien mit einem Abstand von etwa 3 cm in das Lumen münden

(Mersdorf et al., 2010). Hier im Bereich der Ostien wird durch die Mukosa jeweils eine kleine Klappe gebildet, die einen vesikourethralen Reflux verhindert (Lim & O'Rourke, 2022). Die Plica interureterica verbindet als Schleimhautfalte die Ostien und bildet die kraniale Begrenzung des Trigonums, eines dreieckigen Abschnitts des Urothels am Blasenboden, welcher sich kaudal bis zum Harnblasenhals erstreckt und den Übergang zur Urethra bildet (Aoki et al., 2017). Auf das Trigonum wird weiter unten histologisch eingegangen. Am Blasen Hals liegt der innere Schließmuskel, welcher durch glatte Muskelzellen gebildet wird, quergestreifte Muskeln des Beckenbodens bilden im weiteren Verlauf der Urethra den externen Schließmuskel (Aoki et al., 2017).

Weite Teile des Harntraktes wie die Harnblase werden luminal von Urothel ausgekleidet, es besteht aus drei verschiedenen Zelltypen (Janssen et al., 2017). Apikal, und somit potenziell in Kontakt mit Urin liegt eine Schicht von Deckzellen, den sogenannten „umbrella cells“. Diese Zellen sind sehr groß und haben Ausläufer, welche weit in Richtung Basalmembran reichen. Ihre Form kann je nach Füllungszustand der Blase stark zwischen flach und hochprismatisch variieren. Grundsätzlich stellen die Deckzellen die Barrierschicht für Urin und seine potenziell toxischen Bestandteile dar. Die dem Urin exponierte Membranoberfläche soll so gering wie möglich gehalten werden. Dazu sind die Deckzellen über Tight Junctions fest verbunden und die apikalen Membranen werden durch Glycosaminoglykane und Uroplakine gefestigt. Ebenfalls wird über vesikale Exozytose eine variable Änderung der Membranoberflächen ermöglicht. Den Deckzellen schließen sich die Intermediärzellen an, welche den größten Anteil an Urothelzellen bilden. Die am weitesten vom Lumen entfernte Urothelschicht wird durch relativ kleine Basalzellen gebildet. Diese Basalzellen sind über Integrine und Desmosomen mit einer Basalmembran verbunden. Unterhalb dieser Basalmembran schließt sich das Suburothel an, auch als Lamina propria bezeichnet, der basale Abschnitt wird auch als Tela submucosa bezeichnet (Janssen et al., 2017; Universitätsklinikum Frankfurt, 2022a). Das Suburothel besteht vorwiegend aus lockerer kollagener Matrix. In dieser Matrix liegen Kapillaren, Lymphbahnen und Nerven. Ebenfalls ist eine sehr feine Schicht an miteinander verbundener Muskelzellen eingelagert, die als Muscularis mucosae bezeichnet wird (Janssen et al., 2017).

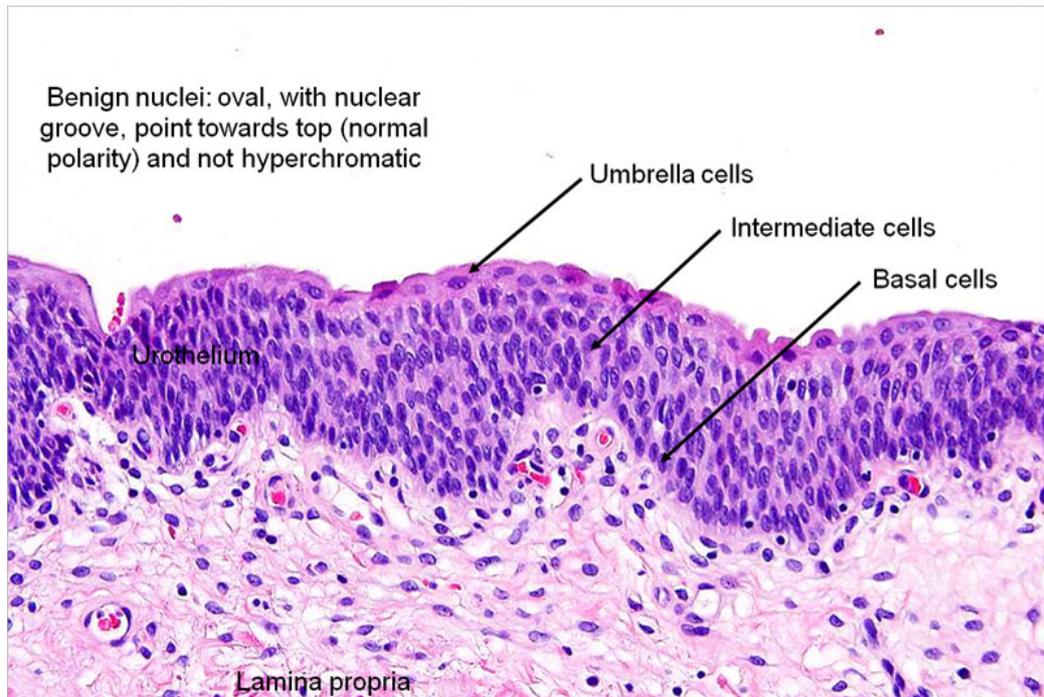


Abbildung 2: Physiologischer Aufbau des Urothelgewebes Dreischichtigkeit in Hämatoxylin-Eosin-Färbung (adaptiert von (American Urological Association, 2020))

An das Suburothel schließt sich eine Schicht aus glatter Muskulatur an, der Musculus detrusor vesicae, seine Muskelfasern sind größtenteils zufällig zirkulär, spiralförmig und longitudinal angeordnet und können sich bei Füllung der Harnblase bis auf das Vierfache ihrer ursprünglichen Länge dehnen, sodass eine Speicherung von Urin bei niedrigem Druck möglich ist (Aoki et al., 2017; Mersdorf et al., 2010). Im Bereich des Trigonums fehlt die zuvor genannte Tela submucosa, hier ist also das Urothel dem Musculus detrusor sehr straff aufgelagert, als weitere Besonderheit des Trigonums ist hier die Muskulatur streng dreischichtig angeordnet, lumenseitig longitudinal, dann zirkulär, dann wieder longitudinal (Mersdorf et al., 2010; Universitätsklinikum Frankfurt, 2022b). Um den Musculus detrusor vesicae schließt sich weiter vom Lumen abgewandt Adventitia an, welche die Harnblase im umgebenden Gewebe verankert. In den von Peritoneum überzogenen Bereichen trägt die Harnblasenwand Serosa anstelle von Adventitia.

Die Blutversorgung der Harnblase erfolgt über die Arteriae vesicales der Arteriae iliace internae, man unterscheidet superiore, mediale und inferiore Arterien, weitere arterielle Äste entstammen obturatorischen, rektalen sowie uterinen und vaginalen Gefäßen (Mersdorf et al., 2010). Der venöse Abstrom des Blutes erfolgt über einen netzartigen,

die Harnblase umschließenden Plexus mit anschließender Drainage in die Venae iliacae internae (Mersdorf et al., 2010).

Die lymphatische Drainage der Harnblase erfolgt über Lymphgefäße, welche vom Urothel nach außen hin größer werden, sowie schließlich über Lymphknoten, welche hypogastrisch, perivesikal, obturatorisch, präsakral und extern iliakal liegen können (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020).

Die nervale Versorgung der Harnblase erfolgt über Plexus vesicales, welche der Harnblase direkt anliegen (Mersdorf et al., 2010). Sie werden über sympathische und parasympathische Nervenbahnen versorgt, welche entlang der Blutgefäße verlaufen und ihren Ursprung im linken und rechten Plexus pelvici haben. Dessen parasympathische Nervenbahnen wiederum entstammen den Segmenten 2 bis 4 des sakralen Spinalmarks, die sympathischen Bahnen haben ihren Ursprung im Bereich vom thorakalen Segment 10 bis zum lumbalen Segment 2 (Mersdorf et al., 2010). Die Ansammlung und Speicherung des Urins wird über die sympathisch vermittelte Kontraktion des Musculus urethrae internus, die Miktion über eine parasympathisch gesteuerte Kontraktion des Musculus detrusor vesicae bei entspanntem Schließmuskel gewährleistet.

1.1.4 Pathophysiologie

Wie bei anderen malignen Tumorentwicklungen vollziehen sich bei der Entstehung von Urothelkarzinomen Prozesse der Dedifferenzierung. In der Graduierung der Dedifferenzierung werden die Atypie der einzelnen Urothelzellen, die Hypertrophie der einzelnen Zellschichten des Urothels und die Ausrichtung der Zellen im Verbund der Harnblasenwand untersucht (A. B. Apollo, 2014).

Allgemein zeichnet sich das Urothelkarzinom durch eine hohe molekulare Heterogenität aus, insbesondere das muskelinvasive Blasenkarzinom hat eine sehr hohe Mutationsrate, im Median 5,5 Mutationen pro Megabase, dies entspricht der Rate von Melanomen und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (Robertson et al., 2017). Bei Urothelkarzinomen können zwei häufige Wachstumsmuster mit jeweils eigener

molekularer Charakteristik unterschieden werden, das in Richtung eines nicht-muskelinvasiven, papillären Tumors und das in Richtung eines nicht-papillären, muskelinvasiven Tumors (Sanli et al., 2017).

Nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinome können aus papillären oder flachen Hyperplasien des Urothels hervorgehen. Kennzeichnend sind hier zum Beispiel Mutationen mit Bezug zum Tyrosinkinase-Ras-System wie in den Genen von FGFR3 oder HRAS (Mitra & Cote, 2009). Auch eine Chromosom-9-Deletion kann in Zusammenhang mit der Entwicklung eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms stehen. Muskelinvasive Urothelkarzinome können sich aus CIS-Läsionen oder seltener aus papillären, nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinomen entwickeln (Fernández & Schultz, 2015). Bei den muskelinvasiven Karzinomen betreffen typische Mutationen zum Beispiel Tumorsuppressorproteine wie p53 oder das Retinoblastom-Protein Rb1, welche Mediatoren im Zellzyklus sind und das Zusammenspiel von Zyklinen, Zyklin-abhängigen Kinasen und deren Inhibitoren regulieren (Bonelli et al., 2014). Bei Änderungen im Zellzyklus sind physiologische Prozesse wie Seneszenz, Differenzierung und Apoptose sowie die Integrität der DNA in Gefahr (Robertson et al., 2017; Sanli et al., 2017).

In einer großen molekularen Analyse von 412 fast ausschließlich muskelinvasiven Blasenkarzinomen wurden Gewebeproben mithilfe des TCGA (The Cancer Genome Atlas) auf mutierte Gene, Mutationsmuster und RNA-Expressionsarten untersucht (Giannopoulou et al., 2019; Robertson et al., 2017). Es wurden fünf Subtypen des muskelinvasiven Urothelkarzinoms herausgebildet. Drei luminale Subtypen sind durch molekulare Positivität der Marker GATA3, FOXA1 und KRT20 charakterisiert. Der luminal-papilläre Typ (35 %) hat eine starke Verknüpfung zu FGFR-3-Änderungen. Der luminal-infiltrierende Subtyp (19 %) zeigt eine starke Expression von Immunmarkern wie PD-L1 und PD-1 und EMT-Markern. Der luminale Subtyp (26,6 %) hat hohe Uroplakin-Level und Zytokeratin-20-Level. Der vierte Subtyp (35 %), basal squamous subtype genannt, ist gekennzeichnet durch GATA3-, FOXA1-Negativität und Positivität bei den Zytokeratinen 5, 6 und 14. Der neuronale Subtyp (20,5 %) zeichnet sich durch Änderungen im Bereich SOX2 und MSI1 aus und hat die schlechteste Prognose aller Subtypen. Den einzelnen Subtypen wurden separate Therapieempfehlungen zu Chemo- und Immuntherapie zugeordnet.

Neben Urothelkarzinomen können in der Harnblase auch Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, kleinzellige Karzinome und weitere vorliegen, ihr Auftreten kann eigenständig sein, häufig sind jedoch auch in „high grade“ Urothelkarzinomen im entarteten Urothelgewebe heterogen weitere Gewebearten integriert (Humphrey et al., 2016; Sanli et al., 2017). Zusätzlich können „high grade“ Tumoren bzw. muskelinvasive Tumoren Dedifferenzierungskomponenten haben und weiter in zum Beispiel mikrozystische, mikropapilläre und sarkomatoide Varianten unterteilt werden (Fernández & Schultz, 2015).

Eine Metastasierung kann sich bei Tumoren der Harnblase, wie auch bei anderen Tumoren, über drei Wege entwickeln. Möglich sind Ausbreitungen von Tumorzellen über Blutgefäße, Lymphgefäße und über Gewebeübertritt in Körperhöhlen wie den Peritonealraum (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2021).

1.1.5 Klassifikation

Grundsätzlich können Urothelkarzinome an verschiedenen Orten in der Harnblase lokalisiert sein, an den Seitenwänden, an Vorder- und Hinterwand, am Blasendach, am Trigonum mit Einmündung der Ureteren sowie am Harnblasenauslass. Ein zeitgleiches und räumlich getrenntes Vorliegen mehrerer Urothelkarzinome in der Blase und den ableitenden Harnwegen ist nicht selten (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2021). Urothelkarzinome der Harnblase werden nach der WHO-TNM-Klassifikation eingeteilt. Dabei werden sie nach Tumorgroße, infiltrierten Lymphknoten und Fernmetastasen eingeteilt (Sanli et al., 2017). Bei Harnblasenkarzinomen startet das Wachstum in der Regel lumenseitig im Urothel. Das Wachstum von Urothelkarzinomen kann nun sowohl in das Lumen als auch in die Schichten der Harnblase hinein erfolgen. Bei dem geringsten T-Stadium, dem Ta-Stadium, wächst das Tumorgewebe sehr oberflächlich und überschreitet die Basalmembran nicht (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Charakteristisch wachsen diese Tumoren eher in das Lumen hinein und können bei makroskopischer Betrachtung eine blumenkohlartige Form einnehmen. Eine Sonderrolle nimmt das sogenannte Carcinoma in situ (CIS) ein. Dieses wächst zwar anfangs nur oberflächlich auf die Lamina propria begrenzt, ist jedoch mit einer hohen Progressionsrate assoziiert. Das erste T-Stadium mit Überschreitung der

Basalmembran und damit das erste invasive Stadium ist das T1-Stadium. Bei Betrachtung der Tumorausdehnung liegt ab der Stufe T2 eine Beteiligung der Muscularis propria der Blasenwand vor, sodass ab hier Urothelkarzinome als muskelinvasiv bezeichnet werden, was für die weitere Therapie eine entscheidende Rolle spielt.

Von allen neu diagnostizierten Harnblasenkarzinomen sind ca. 75 % nicht-muskelinvasiv, 25 % sind muskelinvasiv (A. B. Apollo, 2014). Bei Befall des Musculus detrusor vesicae kann weiter unterteilt werden in einen vom Lumen aus gesehen oberflächlichen Befall mit einem T2a-Stadium und einen tiefen Befall mit einem T2b-Stadium. Bei T2-Stadien gibt es die Ausnahme der Tumoren in Divertikeln. In Divertikeln liegt regelmäßig nur eine sehr dünne oder sogar keine Muscularis propria vor, deshalb sollte hier grundsätzlich kein T2-Stadium vergeben werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Im Stadium T3 breiten sich Urothelkarzinome weiter bis in das perivesikale Gewebe aus, entweder nur mikroskopisch im Stadium T3a oder auch makroskopisch im Stadium T3b (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Das perivesikale Gewebe zeichnet sich durch einen hohen Fettanteil aus. Es ist jedoch zu bedenken, dass Fett auch in weiter lumenwärts gelegenen Schichten vorliegen kann. Eine Infiltration von Fettgewebe sollte daher bewusst nur bei subseröser Lage als T3-Stadium gewertet werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Bei noch fortgeschrittenerem Wachstum dringt das Karzinomgewebe im Stadium T4a in den Uterus oder die Vagina bzw. in die Prostata oder Samenbläschen, eine Beteiligung der Abdominal- bzw. Beckenwand lässt sich im höchsten Stadium T4b finden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Eine korrekte Einteilung auf die einzelnen Stadien ist für die weitere Diagnostik und Therapie sehr wichtig, jedoch nicht immer leicht, zum Beispiel im Falle von sehr entzündlichem Gewebe, fast tangentialen Anschnitten oder einer zerstörten Gewebestruktur im Zuge von Kauterisationen (Lopez-Beltran & Cheng, 2021).

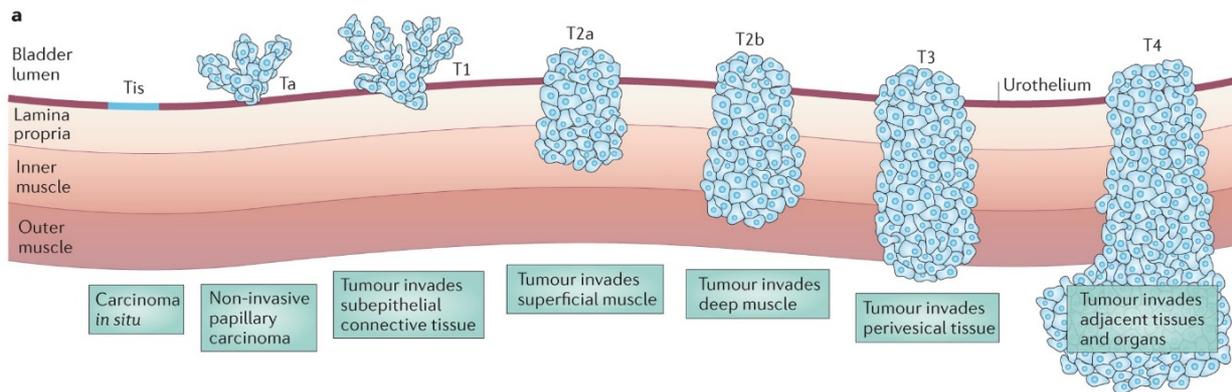


Abbildung 3: Klassifikation des Urothelkarzinoms der Harnblase nach T-Stadien (adaptiert von (Knowles & Hurst, 2015))

Im Falle von solitärem Lymphknotenbefall des kleinen Beckens wird das Urothelkarzinom weiter mit dem Lymphknotenstadium N1 klassifiziert (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Befallene Lymphknoten können hierbei in der Obturatorius-Region, präsakral, im Bereich der externen Iliakalgefäße oder hypogastrisch lokalisiert sein. Im Falle multipler tumorbefallener Lymphknoten in diesen Regionen handelt es sich um ein N2-Stadium. In Bezug auf die Fernmetastasierung liegt ein M1a-Stadium dann vor, wenn nichtregionäre Lymphknoten von Karzinomgewebe infiltriert sind, bei jeglicher weiterer Metastasierung liegt ein M1b-Stadium vor (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Bei ca. 5 % der Patient*innen mit einem Harnblasenkarzinom liegt zum Diagnosezeitpunkt bereits eine Metastasierung vor (Koll et al., 2012). Rosiello et al. untersuchten Fälle von 7 400 Patient*innen mit metastasiertem Karzinom der Harnblase. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern waren Metastasen am häufigsten in Knochen, Lunge, Lymphknoten, Leber und Harntrakt lokalisiert, bei Frauen stehen Metastasen der Lunge mit 22,4 % an erster Stelle, bei Männern Metastasen der Knochen mit 23,9 % (Rosiello et al., 2021). Mit geringeren Anteilen beschrieben Rosiello et. al Metastasen des Peritoneums und des Retroperitoneums, Metastasen des Gastrointestinaltrakts, des Gehirns sowie der Nieren und Nebennieren (Rosiello et al., 2021). In seltenen Einzelfällen wurden bei invasiven Karzinomen der Harnblase penile Metastasen beschrieben (Hughes & Kass-Iliyya, 2021).

Die Tumorklassifikation ist mit der Prognose von Urothelkarzinomen verknüpft, liegt noch keine Muskelinvasivität vor, so konnte ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 70 % gezeigt

werden, bei lokal fortgeschrittenem Stadium liegt eine Reduktion auf 35 % und bei Metastasierung auf 5 % vor (Bellmunt & Montazeri, 2019).

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation hat das Grading eine hohe Bedeutung in der Tumorklassifikation. Für das Grading gibt es verschiedene Klassifikationsvorschläge (Abbildung 4) wie den Vorschlag der Weltgesundheitsorganisation von 1973, eine Version von 2004 und eine in Abbildung 4 mit „Proposal“ beschriftete Klassifikation von Cheng et al. (Cheng et al., 2012; Jones & Cheng, 2021). Es wird aktuell empfohlen, Ergebnisse des Gradings sowohl nach der WHO-Klassifikation von 1973 als auch in der aktuellen Klassifikation von 2004 anzugeben. Auf diese Weise können auch ältere klinische Daten weiter für Studien genutzt werden und mit aktuellen verglichen werden (Jones & Cheng, 2021). Die WHO-Klassifikation von 1973 enthält 3 Stufen, G1 beschreibt eine gute, G2 eine mäßige und G3 eine schlechte Differenzierung (Gleißner, 2020). In der aktuellen Klassifikation von 2004, welche 2016 noch einmal bestätigt wurde, liegen ebenfalls drei Kategorien vor. Diese weichen jedoch von den vorherigen ab, es wird hier zwischen PUNLMP, „low grade“ und „high grade“ unterschieden (Jones & Cheng, 2021).

Im Falle von PUNLMP (papillary urothelial neoplasia of low malignant potential) liegt der geringste Grad der Dedifferenzierung vor, die grundsätzliche Gewebearchitektur ist erhalten und es liegen minimale zelluläre Atypien vor (Fernández & Schultz, 2015). Die Tumoren liegen meist solitär vor und das Risiko einer Progression liegt bei 0 bis 4 % (Fernández & Schultz, 2015). Im zweiten Grad sind bei „low grade“ Harnblasenkarzinomen die zellulären Atypien noch immer gering, allerdings häufiger als bei PUNLMP, „low grade“ Harnblasenkarzinome liegen häufig multifokal und makroskopisch papillär vor (Fernández & Schultz, 2015). Die Progressionsrate bezüglich eines muskelinvasiven Wachstums liegt bei 2 bis 12 % (Fernández & Schultz, 2015). Den dritten und höchsten Grad der Zelldifferenzierung zeigen „high grade“ Urothelkarzinome mit typischen Malignitätszeichen wie hyperchromen Zellkernen, einem hohen Zellkernvolumen und verbreiterten Mitosenfiguren sowie einer stark veränderten Gewebearchitektur (Fernández & Schultz, 2015; Nielsen et al., 1986). „High grade“ Urothelkarzinome gehen mit einer raschen Progression einher und sind oft invasiv (A. Apollo et al., 2019). Umgekehrt sind muskelinvasive Karzinome der Harnblase so gut wie immer „high grade“. Eine Besonderheit stellt das Carcinoma in situ dar. Es bezeichnet

eine flache und die Basalmembran noch nicht überschreitende Neoplasie und ist immer „high grade“ (Humphrey et al., 2016).

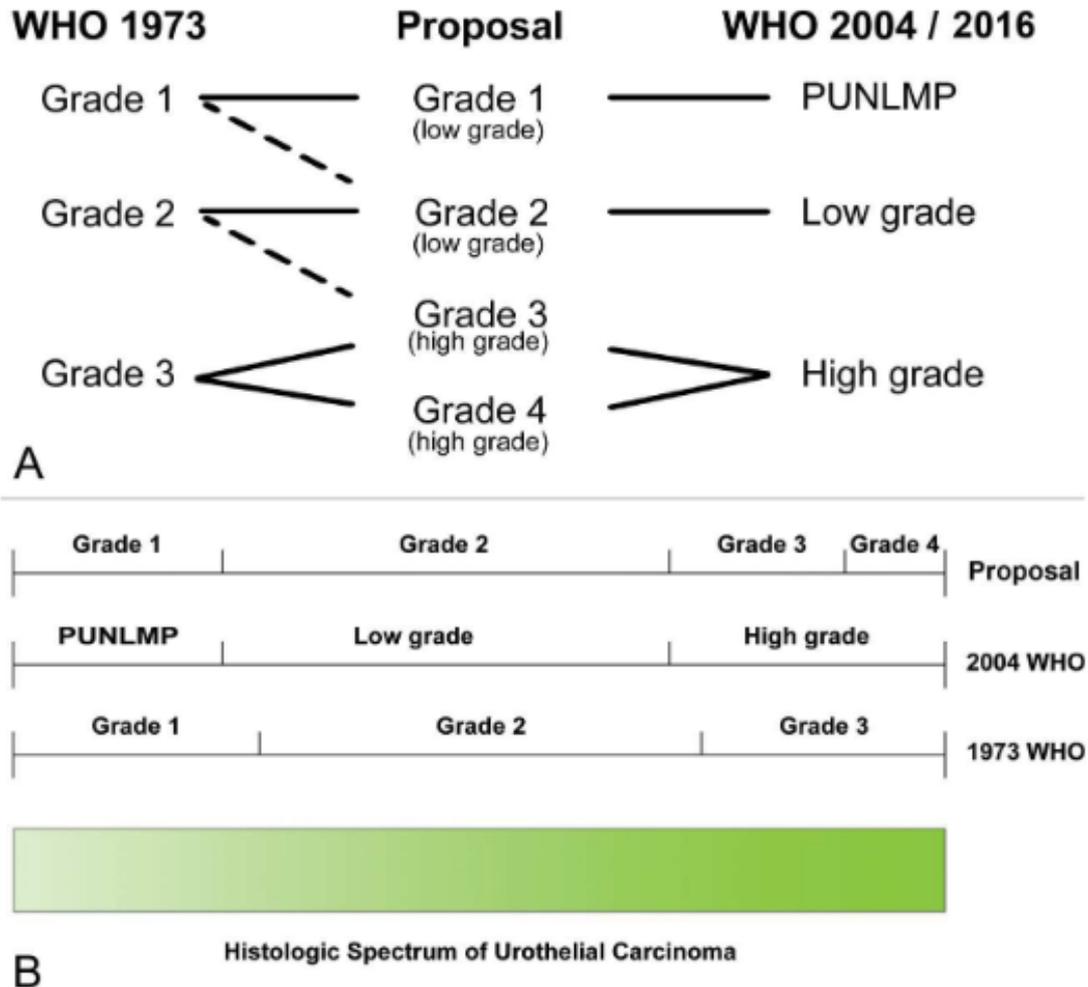


Abbildung 4: Grading des Urothelkarzinoms der Harnblase (adaptiert von (Jones & Cheng, 2021))

1.1.6 Klinik

Leitsymptom des Harnblasenkarzinoms ist die schmerzlose Hämaturie, die bei 92 % der Patient:innen vorliegt. Bei 14 % handelt es sich um eine Mikrohämaturie, welche wiederum in ca. 4 % der Fälle durch einen Blasentumor verursacht wird. Häufigere Ursachen sind eine Hyperplasie der Prostata (13,0 %), eine Nephrolithiasis (5,0 %) oder eine Harnwegsinfektionen (4,3 %) (Sutton, 1990). Daher kommt es im klinischen Alltag mitunter zu falschen Arbeitsdiagnosen und dadurch zu zeitverzögerten

Diagnosestellungen eines Urothelkarzinoms (A. Apollo et al., 2019). Die restlichen 78 % der Patient:innen präsentieren sich mit einer Makrohämaturie. Bei Makrohämaturien ist in 15,0 % der Fälle ein Harnblasenkarzinom zu Grunde liegend, etwa doppelt so häufig ist eine Harnwegsinfektion ursächlich (33,0 %) (Sutton, 1990). Weitaus weniger häufig können auch dysurische Beschwerden auf ein Harnblasenkarzinom hinweisen, was in etwa 20 % der Fall ist. Letztendlich können auch Flankenschmerzen begründet durch einen Harnstau auf ein Harnblasenkarzinom hinweisen. Im fortgeschrittenen Stadium liegen nicht selten B-Symptomatik und Fatigue vor (A. B. Apollo, 2014).

1.1.7 Diagnostik

Nach aktuellem Stand existiert bisher in keinem Land ein flächendeckendes Screening für Harnblasentumore. Dies kann zum einen darin begründet sein, dass Harnblasenkarzinome im Vergleich zu beispielsweise Prostata- oder Mammakarzinomen eine niedrige Prävalenz haben (Cumberbatch & Noon, 2019). Zum anderen existiert noch kein Test mit studienübergreifend hoher Spezifität und Sensitivität (Cumberbatch & Noon, 2019).

Bei Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom sollte zunächst eine ausführliche Anamnese erfolgen, welche Fragen zu Schmerzen, vegetativen Symptomen mit Miktionsbeschwerden, Nikotinkonsum, sonstigen Karzinogen-Expositionen und eine Familienanamnese mit einschließt (Erber, 2011). Nun sollte eine körperliche Untersuchung angeschlossen werden. Dabei sollten auch eine bimanuelle Palpation des Beckens und eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden, da hier bereits fortgeschrittene Befunde getastet werden können (Erber, 2011). Weiterhin sollte der Urin der Patient*innen untersucht werden. Hierbei können bereits Makrohämaturien und über Urinstreifenuntersuchungen Mikrohämaturien detektiert werden. Bei Nachweis einer Hämaturie empfiehlt sich eine mikroskopische Beurteilung der Erythrozyten (Ingelfinger, 2021). Ebenso sollte eine Urinzytologie mit Morgenurin zur Detektion maligner abgeschilfter Zellen erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Hierbei besitzt die Urinzytologie eine hohe Spezifität und bei sehr dedifferenzierten bzw. „high grade“ Tumoren der Blase ebenso eine hohe Sensitivität (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF),

2020; Lokeshwar et al., 2005). Wichtiger Bestandteil ist auch die Sonographie von Harnblase und Nieren, wobei sich eventuell bereits ein Tumor in der Harnblase oder ein Harnstau bedingt durch einen Tumor zeigen (Erber, 2011).

Der Goldstandard in der Diagnostik eines Harnblasenkarzinoms ist die Blasenspiegelung bzw. Zystoskopie mit Weißlicht, welche problemlos unter Lokalanästhesie ambulant durchgeführt werden kann (Lokeshwar et al., 2005). Wenn jedoch schon bildmorphologisch, zum Beispiel durch eine CT (Computertomographie), ein eindeutiger Verdacht auf einen Harnblasentumor besteht, kann auf eine Zystoskopie auch verzichtet werden (Witjes et al., 2021).

An die Zystoskopie bzw. Zytologie sollte bei Vorliegen eines Harnblasentumors eine transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B) angeschlossen werden. Analog zur Zystoskopie kann hierbei die Harnblase über einen transurethralen Zugang makroskopisch eingesehen werden. Für ein vereinfachtes Entdecken von flachen oder sehr kleinen Läsionen kann die Zystoskopie durch Narrow Band Imaging oder eine photodynamische Diagnostik ergänzt werden (Maximilian Burger et al., 2013; Zheng et al., 2012). Bei der photodynamischen Diagnostik wird Hexylaminolaevulinat oder 5-Aminolävulinsäure in die Harnblase instilliert, dadurch wird die Aufnahme von Protoporphyrin in die einzelnen Zellen induziert (Kutwin et al., 2017). Da Tumorzellen Protoporphyrin wiederum stark absorbieren, erscheinen die entsprechenden Areale unter Lichteinfluss mit roter Fluoreszenz und unterscheiden sich deutlich vom Umgebungsgewebe mit blauer Fluoreszenz (Kutwin et al., 2017) (Abbildung 5). Auf diese Weise kann mittels eines erhöhten Kontrasts im Bild eine Erhöhung der Sensitivität der Zystoskopie erreicht werden (Kutwin et al., 2017). Beim Narrow Band Imaging erfolgt eine Filterung des Weißlichts, sodass über zwei verschiedene Wellenlängen eine sehr deutliche Darstellung von Gefäßen erfolgen kann (Kutwin et al., 2017). Dadurch werden Karzinome mit ihrer üblicherweise hohen Vaskularisation hervorgehoben, zusätzlich entsteht ein eher dreidimensionaler Bildeindruck (Kutwin et al., 2017).

Nach eindeutiger Tumoridentifikation kann das Tumorgewebe mit einer Elektroschlinge nach Möglichkeit komplett abgetragen werden und gleichzeitig dient das entnommene Gewebe der histologischen Untersuchung des Tumors (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Die Tiefe der Resektion hat zur

Beurteilung der Eindringtiefe des Tumors und damit für die weitere Therapieplanung sehr große Bedeutung. Hierfür sollten eine Tumorgrundprobe für eine Einschätzung der Muskelinvasivität und eine Tumorrandprobe in die Pathologie gesendet werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Insbesondere bei Verdacht auf ein Carcinoma in situ sollten mehrere Proben aus verschiedenen Lokalisationen der Harnblase und aus der prostatistischen Harnröhre entnommen und histologisch untersucht werden, dieses Vorgehen wird Mapping genannt (A. B. Apollo, 2014). Bei Männern wird zusätzlich eine Biopsie der Prostata entnommen, um einen möglichen Befall abzuklären, und zusätzlich kann eine Resektion am Blasen Hals bzw. an der Urethra erfolgen, um im Falle einer Zystektomie über das Belassen der Urethra zu entscheiden (Witjes et al., 2021).

Um als Arbeitsgrundlage das entnommene Tumorgewebe als Gewebe urothelialen Ursprungs einzuordnen, ist neben der klassischen histologischen Betrachtung die immunhistochemische Nutzung bestimmter Marker möglich (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Dazu genutzt werden zum Beispiel GATA3, CK7/20, P63, S100P, CK5/6, Synaptophysin, Uroplakin III und weitere. Um zwischen nicht-muskelinvasivem und muskelinvasivem Urothelkarzinom zu unterscheiden können Smoothelin und Aktin als Marker im Biopsiematerial genutzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Smoothelin wird in der Muscularis mucosae kaum oder nicht exprimiert, in der Muscularis propria ist es hingegen zu finden. Mit einer Immunohistochemie für Smoothelin kann daher Muscularis propria im Biopsat mit einer Sensitivität von 100 % detektiert werden, die Spezifität beträgt für starke Positivität ebenfalls 100 %. Aktin wird von Muscularis propria als auch von Muscularis mucosae exprimiert, sodass mit beiden Marker Aktin und Smoothelin in Kombination eine gute Differenzierung zwischen pT1 und pT2 möglich ist.

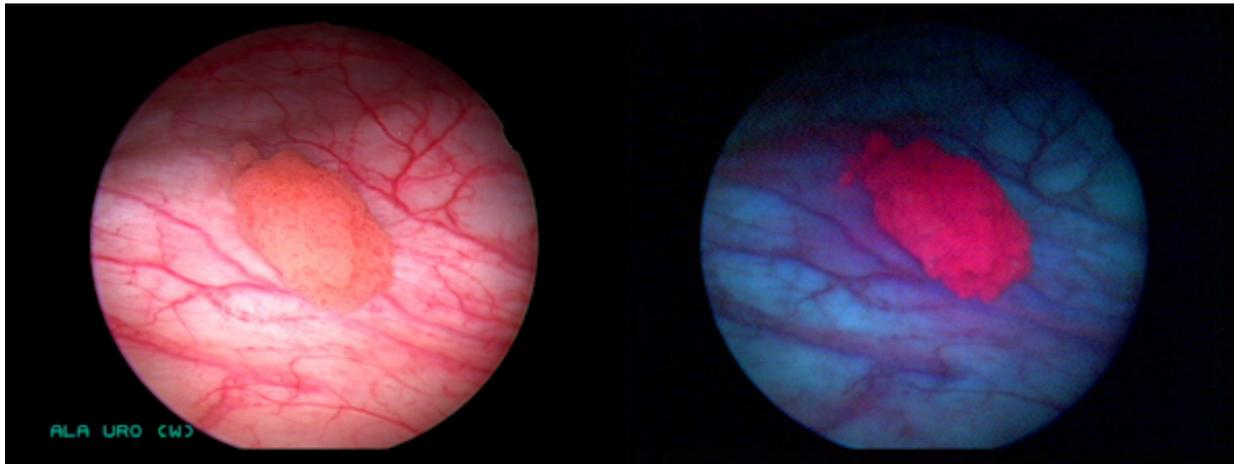


Abbildung 5: Zystoskopische Diagnostik eines Harnblasentumors Harnblasentumor zentral bei Darstellung in Weißlichtzystoskopie (links) und in Zystoskopie mit photodynamischer Diagnostik (rechts) (adaptiert von (Blasentumorzentrum LMU, 2022))

Bei Muskelinvasivität sollte ein Staging mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie von Abdomen und Becken sowie eine CT des Thorax durchgeführt werden. Dadurch können die Tumorgröße, die lokale Infiltration und der Befall von regionären Lymphknoten eingeschätzt werden. Wichtig ist insbesondere auch die Darstellung der gesamten von Urothel ausgekleideten Organe, also der Nieren, Harnleiter, Harnblase und Harnröhre, da hier häufig parallel Zweittumoren vorliegen. Dafür sollte bei der Abdomenbilgebung jedenfalls eine sogenannte Spätphase mitgefahren werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020).

1.1.8 Therapie

Nicht-muskelinvasives Urothelkarzinom

Bei den diagnostizierten nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinomen liegt in etwa 60 % der Fälle ein Ta-Stadium, in 30 % ein T1-Stadium und in etwa 10 % ein Carcinoma in situ vor (A. B. Apollo, 2014). In der Therapie von nicht-muskelinvasiven Harnblasentumoren wird zunächst eine transurethrale Resektion der Blase empfohlen, auf welche verschiedene lokale Instillationstherapien folgen können (Lenis et al., 2020). Die Instillationen können einmalig sein oder sich über mehrere Monate erstrecken. Hierbei stehen Instillationen mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) und Chemotherapeutika wie

Mitomycin C sowie Epirubicin und auch Interferone zur Verfügung, wobei BCG hinsichtlich der Rezidiv- und Progressionsraten anderen Instillationen überlegen ist (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020; Sanli et al., 2017).

Nicht metastasiertes, muskelinvasives Urothelkarzinom

Therapie der Wahl eines nicht metastasierten, muskelinvasiven Urothelkarzinoms ist bei entsprechender körperlicher Fitness und fehlenden Kontraindikationen eine neoadjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie mit darauffolgender radikaler Zystektomie (Patel et al., 2020). Hierbei sollte sie rasch erfolgen, bei Verzicht auf eine neoadjuvante Chemotherapie maximal drei Monate nach Diagnosestellung (Gore et al., 2009). Bei nicht erfolgter neoadjuvanter Therapie besteht die Möglichkeit einer adjuvanten Chemotherapie (A. B. Apollo, 2014).

Bei der Gabe einer Cisplatin-basierten neoadjuvante Chemotherapie, welche aus 3 bis 4 Zyklen bestehen sollte, konnte ein Überlebensvorteil von 5 % nach 5 Jahren gegenüber einer alleinigen Zystektomie gezeigt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Dabei setzt die Gabe von Cisplatin einen guten Allgemeinzustand voraus, nach WHO/ECOG Performance Status 0-1, also die Fähigkeit zum Gehen und zu mindestens leichter, körperlicher Arbeit. Zusätzlich setzt die Cisplatin-Gabe eine gute Nierenfunktion von über 60 ml/min/1,73 m²KO voraus. Pietzak et al. untersuchten das Ansprechen auf eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie bei primären muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen und bei sekundären, also solchen, die sich aus nicht-muskelinvasiven Karzinomen entwickeln (Pietzak et al., 2019). Dabei zeigten Patient*innen mit sekundärem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ein signifikant geringeres Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie und im weiteren Verlauf ein niedrigere Raten für Gesamtüberleben, Cause Specific Survival und Recurrence Free Survival. Dieser Unterschied könne laut Pietzak et al. auf ein höheres Vorkommen von ERCC2-Missense-Mutationen in primären muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen zurückzuführen sein. Trotz der allgemeinen Empfehlung für den Einsatz von einer neoadjuvanten Chemotherapie bei muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen wird in Deutschland in ca. 30 % der Kliniken darauf verzichtet (Dogan et al., 2018). Dies könnte

laut Apollo et al. an den körperlichen Voraussetzungen der Patient*innen, deren persönlichen Wünschen sowie in der strukturellen, ärztlichen Versorgung liegen, bei der die Vernetzung von Urologie und Onkologie noch im Progress ist (A. B. Apollo, 2014).

Im Anschluss an die Zystektomie wird bei pathologisch organüberschreitendem Tumorwachstum (mindestens pT3) oder bei Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen eine adjuvante Therapie empfohlen, sofern keine neoadjuvante Therapie erfolgte (McFerrin et al., 2020). Eine adjuvante Radiotherapie oder eine Radiochemotherapie können bei tumorbefallenen Resektionsrändern oder Lymphknoten sowie bei organüberschreitendem Wachstum ebenfalls eine Therapieoption darstellen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020).

Alternativ zum zuvor beschriebenen Prozedere kann ein muskelinvasives, nicht metastasiertes Harnblasenkarzinoms mit einer Kombination aus maximaler transurethraler Resektion und anschließender Radiochemotherapie therapiert werden. Empfohlen wird diese sogenannte trimodale Therapie für Patient*innen, die für eine radikale Zystektomie körperlich nicht fit genug erscheinen oder eine solche ablehnen (Pham & Ballas, 2019).

Partielle Zystektomien (PCX) stellen ebenfalls eine Alternative zur radikalen Zystektomie dar. Allerdings werden sie nach den aktuellen Leitlinien nicht als Standard empfohlen und sollten nur in sehr ausgewählten Fällen durchgeführt werden. Daher wird dieser Eingriff in Deutschland nur selten durchgeführt. An der Klinik für Urologie der Charité wurde die partielle Zystektomie in ausgewählten Fällen auf Patientenwunsch und unter Aufklärung über mögliche Nachteile gegenüber einer radikalen Zystektomie bis 2018 angeboten und verhältnismäßig häufig durchgeführt. Die aktuelle Datenlage bzw. Evidenz für die partielle Zystektomie ist aufgrund der Seltenheit des Eingriffes schwach. Die vorliegende Arbeit soll einen Baustein für besseres Verständnis und korrekte Indikationsstellung der partiellen Zystektomie beitragen.

Metastasiertes Urothelkarzinom

Im Falle eines metastasierten Urothelkarzinoms wird in der Erstlinientherapie eine Platinhaltige Chemotherapie empfohlen (Witjes et al., 2021). Bei Ansprechen soll darauf eine Erhaltungstherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Avelumab erfolgen (Powles et al., 2020). Bei fehlender „Fitness“ für eine platinhaltige Chemotherapie wird eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab oder Atezulizumab empfohlen, sofern der Tumor ausreichend Rezeptoren (Programmed Cell Death Protein 1 PD-1 und der Ligand) dafür exprimiert. Docken diese monoklonalen Antikörper an die Rezeptoren an, wird der Immuncheckpoint blockiert und es wird eine Immunreaktion bewirkt (Blair, 2018). In der nächsten Linie rezent zugelassen wurde das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Enfortumab-Vedotin (Alt et al., 2020). Dieses zielt in Zellen, die den Oberflächenrezeptor Nectin-4 exprimieren, auf das Mikrotubuli-System ab. Auch weitere Therapien wurden bereits zugelassen oder befinden sich in Forschung. So wurde zum Beispiel der FGFR3-Tyrosinkinase-Inhibitor Erdafitinib durch die FDA in den Vereinigten Staaten zugelassen und kann eine Option nach erfolgter Cisplatin-basierter Chemotherapie und entsprechender FGFR3 Mutation darstellen (Koli, 2019). Eine radikale Zystektomie kann bei Metastasierung sowie bei sehr fortgeschrittenem lokalem Befund in palliativer Intention durchgeführt werden, da hierdurch Symptome wie Blutungen, Schmerzen und Fäkalurie bei Fistelbildung gelindert bzw. vorgebeugt werden können (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020).

Die Therapie von Urothelkarzinomen ist also breit aufgestellt und kann alle drei Säulen der klassischen Tumorthherapie Chirurgie, Bestrahlung und Chemo- bzw. Systemtherapie einschließen. Zusätzlich gewinnen auch die Immuntherapien an Bedeutung. Jedoch ist die Therapie von Urothelkarzinomen bisher vergleichsweise wenig an bestimmten, individuellen molekularen Änderungen im Tumorgewebe orientiert. Ein Vergleich mit der Gynäkologie zeigt, dass zum Beispiel im Bereich des Brustkrebses verschiedene molekulare Subtypen über Analysen der Genexpression identifiziert werden, welche wiederum auf komplett eigene Therapien ansprechen. Luminale Tumoren sind sensibel für Estrogenrezeptor-adaptierte Therapien, HER2-positive Tumoren können auf Herceptin ansprechen, basale Tumoren auf klassische Chemotherapeutika (Choi et al., 2014). Analog hierzu wird auch bei Urothelkarzinomen eine Ausweitung der molekularen Gewebeuntersuchungen angestrebt, sodass über Biomarker eine Erweiterung zielgerichteter Therapien möglich sein wird (Henning et al., 2021).

1.2 Operative Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms

Bei der Diagnose eines muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase wird diese aktuell standardmäßig vollständig reseziert. Dabei kann eine radikale Zystektomie offen, laparoskopisch oder roboter-assistiert erfolgen (Fonseka et al., 2015). Die Alternative, die in dieser Arbeit betrachtet wird, jedoch aktuell nicht als Standard und nur in sehr ausgewählten Fällen durchgeführt werden soll, ist die partielle Zystektomie. Bei Vorliegen eines muskelinvasiven Urothelkarzinoms bedarf es einer umfangreichen präoperativen Versorgung. Diese umfasst standardmäßig Blutuntersuchungen mit einem Blutbild und Elektrolyten sowie metabolischen Werten wie Glucose, Gesamtprotein, Albumin, Leberenzymen, Bilirubin und Kreatinin (MedlinePlus, 2021; Peak & Hemal, 2020). Direkt vor dem Eingriff sollte stets ein Team-Time-Out erfolgen, bei dem die Identität der Patientin*innen geprüft und die geplante Operation noch einmal für alle Beteiligten des Operations-Teams angekündigt wird. In der Operation selbst sollte wie bei jedem chirurgischen Eingriff gewebeschonend mit sorgfältiger Blutstillung gearbeitet werden. Während der Operation können nach individueller Abschätzung Schnellschnitte in die Pathologie eingeschickt werden. Damit kann die Weite des Resektionsareals sowohl bei einer partiellen als auch bei einer radikalen Zystektomie im Zweifelsfall ausgeweitet werden. Nach der Operation sollte eine rasche Mobilisation der Patient*innen angestrebt werden. Dabei sollte ein perioperatives Fast-Track-Management mit dem Ziel eines kurzen Krankenhausaufenthalts und einer schnellen Wiedereingliederung der Patient*innen in ihre häusliche Umgebung geplant werden. Ebenfalls können eine Mobilisierung in den ersten 24 Stunden nach Operation und eine konsequente postoperative orale Ernährung angeraten werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020).

1.2.1 Radikale Zystektomie

Die radikale Zystektomie gilt beim muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase als chirurgischer Standard. Im Jahr 2014 wurden in Deutschland 7 390 radikale Zystektomien durchgeführt (Groeben et al., 2021). Die offene Operation stellt die häufigste Operationsart dar. Hierbei konnten Mossanen et al. bei einer Untersuchung in

den USA von 2005 bis 2013 einen Anteil von 88,5 % von offenen radikalen Zystektomien an radikalen Zystektomien insgesamt zeigen (Mossanen et al., 2019). Heute wird die offene Operation zunehmend durch laparoskopische roboter-assistierte Operationen abgelöst. In den USA wurde für die Durchführung von roboter-assistierten Operationen ein konstanter Anstieg festgestellt, während dieser Trend in Deutschland wohl erst beginnt (Groeben et al., 2019). Dies zeigt sich in den folgenden Zahlen. Während in den USA 2006 0,7 % der radikalen Zystektomien roboter-assistiert durchgeführt wurden, so lag dieser Anteil 2014 bei 20,5 %, in Deutschland wurden 2006 0 % der radikalen Zystektomien mit Roboter-Assistenz geplant, 2006 lag der Anteil bei 2,3 % (Groeben et al., 2019). Begründet werden könnte dieser vergleichsweise geringe Anstieg in Deutschland in einer geringen Kostenerstattung durch die Krankenkassen und Bedenken hinsichtlich atypischer Rezidive (Groeben et al., 2019). Aktuell jedoch wird die Robotik an vielen Standorten in Deutschland weiter ausgebaut und dürfte zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Grundsätzlich wird bei einer radikalen Zystektomie die Harnblase inklusive umgebender Organe reseziert, bei Männern werden dabei auch die Prostata und die Samenblasen reseziert, bei Frauen der Uterus, die Ovarien und Teile der Scheide. Zusätzlich sollte eine Lymphadenektomie erfolgen. Eine radikale, offene Zystektomie kann primär intraperitoneal oder extraperitoneal durchgeführt werden (Erber, 2011). Im Folgenden soll ein schematischer Ablauf einer radikalen, offenen und primär intraperitonealen Zystektomie bei einem männlichen Patienten beschrieben werden (Stein & Skinner, 2004). In Vorbereitung auf die Operation wird ein transurethraler Dauerkatheter gelegt. In der Regel erfolgt eine Lagerung auf dem Rücken in Extension der Lendenwirbelsäule, sodass der Zugang zum Becken erleichtert wird. Anschließend wird die Haut im Bereich von Mamillenhöhe bis zur Mitte der Oberschenkel desinfiziert. Die Operation beginnt mit einem Hautschnitt von der Symphyse in Richtung Epigastrium. Nun kann nach einem Schnitt der Rektusscheide und einem Zurückhalten der Rektusmuskulatur das Peritoneum geöffnet werden. Zunächst sollte der Peritonealraum inklusive des viszeralen Peritoneums inspiziert werden. Dabei sollte auch hinsichtlich Lebermetastasen, einer retroperitonealen Lymphadenopathie und Adhäsionen untersucht werden. Im Anschluss wird der Darm, beginnend am Colon ascendens, mobilisiert. Im weiteren Verlauf können die Harnleiter durchtrennt und gegebenenfalls Schnellschnitte in die Pathologie gesandt werden. Nun sollte eine gründliche pelvine

Lymphadenektomie erfolgen. Dabei wird proximal begonnen und nach einer Durchtrennung der Samenleiter distal fortgefahren. Weiterhin werden die obturatorischen Gefäße und die lateralen Pedikel der Harnblase durchtrennt. Nun wird die Ebene der Denonvilliers-Faszie präpariert, sodass die Harnblase und die Prostata posterior mobilisiert werden können. Nun können die posterioren Pedikel durchtrennt und die endopelvine Faszie eröffnet werden. Anschließend erfolgt eine anteriore Mobilisierung. Weiterhin wird der venöse Plexus der Prostata am Apex ligiert und die Harnröhre durchtrennt. Nun erfolgt die Entnahme des gesamten Zystektomie-Präparats und es kann eine geeignete Form der Harnableitung eingerichtet werden.

Formen der Harnableitung

Die Harnableitung im Rahmen einer radikalen Zystektomie kann kontinent oder inkontinent sein. Hierbei beschrieben Groeben et al. in Deutschland mit 70,8 % eine deutlich überwiegende Einrichtung von inkontinenten Harnableitungen (Groeben et al., 2021). Eine inkontinente und sehr schnell einzurichtende Harnableitung besteht im Conduit (A. B. Apollo, 2014). Hierbei wird ein Darmabschnitt, üblicherweise Ileum, mit den Harnleitern verbunden und über die Bauchdecke ausgeleitet. Der terminale Abschnitt des Ileums sollte belassen werden um eine genügende Resorption von fettlöslichen Vitaminen, Gallensäure und Vitamin B12 zu gewährleisten (A. B. Apollo, 2014). Dieses Verfahren kann auch bei Tumorbefall der Urethra angewandt werden (A. B. Apollo, 2014). Mit dem geschaffenen Stoma und einem extern angeknüpften Beutel ist die Handhabung für die Patient*innen unkompliziert, jedoch kann eine subjektive, emotionale Belastung aus einer veränderten Körperwahrnehmung resultieren. Eine kontinente Form der Harnableitung ergibt sich über eine Neoblase bei Ersetzen der Harnblase durch einen Dünndarmabschnitt, der mit der Urethra verbunden wird (A. B. Apollo, 2014). Eine veränderte äußerliche Körperwahrnehmung durch die Patient*innen kann hier vermieden werden. Jedoch ist die Bereitschaft und Fähigkeit zur Katheterisierung bei Harnverhalt nötig. Eine kontinente Alternative für eine Neoblase ist ein Mainz-Pouch I (Erber, 2011). Hierbei wird durch Colon ascendens ein Reservoir aus Darm eingerichtet, in welches der Urin über Anastomosen mit den Ureteren einfließen kann (A. B. Apollo, 2014). Das Reservoir kann über die Bauchdecke katheterisiert werden kann. Dieses Verfahren kann gut bei nicht-funktionaler Urethra oder bei Tumorbefall im Bereich der Urethra genutzt werden und macht eine lebenslange Selbstkatheterisierung notwendig.

Zusammenfassend fließen in die Auswahl einer Form der Harnableitung viele Faktoren ein und sie sollte gewissenhaft mit den Patient*innen gemeinsam gewählt werden. Diese Faktoren bestehen beispielsweise im Allgemein- und Ernährungszustand, in Grunderkrankungen, in vorherigen Operationen und Strahlentherapien im Beckenbereich, in der eventuellen Planung einer adjuvanten Therapie, im Rezidivrisiko sowie in der Beschaffenheit bzw. Eignung des Darms (A. B. Apollo, 2014). Des Weiteren sind der Lebensstil der Patient*innen von Relevanz, sowie die Körperwahrnehmung, die Vorstellung des eigenen Körperbildes, die Fähigkeit und Bereitschaft zu Tätigkeiten wie Selbstkatheterisierung und die Existenz eines unterstützenden Umfelds (A. B. Apollo, 2014).

1.2.2 Partielle Zystektomie

Da die radikale Zystektomie an sich einen eher komplexeren und größeren Eingriff darstellt, mit einer hohen Komplikationsrate und perioperativen Morbidität einhergeht und die Lebensqualität stark einschränken kann, stellt eine Teilresektion eine attraktive Alternative dar. Neben dem Beibehalten der Harnblase müsste sie mit weniger Komplikationen assoziiert sein. Und es wurden auch schon einige Studien veröffentlicht, bei denen Harnblasenteilresektionen bei Patient*innen mit sehr eng gezogenen Einschlusskriterien durchgeführt wurden (Kassouf et al., 2006; J. J. Knoedler et al., 2012). Colombo et al. beschrieben, dass Harnblasenteilresektionen grundsätzlich bei Patient*innen mit kleinen, lokalen und in Divertikeln gelegenen Harnblasenkarzinomen in Betracht gezogen werden können (Colombo et al., 2008). Dabei sind laut Colombo et al. die Blasenvorderwand und das -dach sehr geeignete Lokalisationen. Ein Carcinoma in situ sollte bei der zurückliegenden transurethralen Resektion ausgeschlossen worden sein (Colombo et al., 2008). Ebenso werden eine gegebene physiologische Funktionalität und Kapazität der Harnblase als Bedingung sowie das Einhalten von Resektionsrändern von 1 bis 2 cm vorausgesetzt (Peak & Hemal, 2020). Weiterhin sollte, wenn möglich, präoperativ keine durch den Tumor bedingte Harnstauungsnieren vorliegen sowie keine Beteiligung von prostatistischer Harnröhre oder Trigonum, wobei letztere eine Harnleiterneuimplantation notwendig machen könnte (Kempkensteffen, 2021).

Grundsätzlich kann eine partielle Zystektomie offen, laparoskopisch oder roboterassistiert durchgeführt werden (Peak & Hemal, 2020). Im Folgenden soll das Vorgehen bei einer offenen partiellen Zystektomie beschrieben werden (Peak & Hemal, 2020). Hierbei werden bei leicht flektierter Rückenlage zunächst ein abdominaler Schnitt von der Symphyse in Richtung des Bauchnabels gesetzt, die Faszien durchtrennt und das Peritoneum eröffnet. Im Anschluss können der retropubische Raum inspiziert, das Kolon beidseits entlang der Toldt-Linie mobilisiert sowie dabei der retroperitoneale Raum untersucht werden. Im Anschluss sollten die Harnleiter aufgesucht werden und unter Schonung der Harnleiter sollte nun eine bilaterale Lymphknotenresektion erfolgen. Das Ausmaß der Lymphknotenresektion sollte dem einer radikalen Zystektomie gleichen. Diese umfasst in der Regel die externen und internen iliakalen, sakralen und in der Obturatoriusregion liegenden Lymphknoten. Die Grenzen werden dabei proximal von der Aortenbifurkation, distal vom Ligamentum pectineum und lateral jeweils vom Nervus genitofemoralis gebildet. Im Anschluss an die Lymphadenektomie kann die Harnblase an einer vom Tumor entfernten Seite, idealerweise an der Vorderwand, eröffnet werden. Nun kann der Tumor mit einem Sicherheitsabstand von 1 bis 2 cm reseziert werden. Alternativ kann auch ein flexibles Zystoskop in die Harnblase eingeführt werden, sodass die Resektion anhand des Lichtpunktes an der Stelle des Tumors von außen durchgeführt werden kann. Anschließend sollten zum Ausschluss positiver Schnittränder Präparate in die Pathologie gesandt werden. Abschließend sollte die Harnblase zweischichtig vernäht und danach einer Dichtigkeitsprüfung durch Füllung der Harnblase über einen transurethralen Katheter unterzogen werden.

Bei der laparoskopischen Operationsweise sollte die Harnblase über ein Zystoskop mit Kohlenstoffdioxid gefüllt werden. Dies hat unter anderem den Vorteil einer potentiell geringeren Bewegung von Tumorzellen und damit eventuell reduzierten Gefahr von Tumor-„Seeding“. Zur Orientierung an der Harnblase von außen kann das Licht des Zystoskops dienen. Wenn möglich sollte die Harnblase nicht stark von der vorderen Bauchwand mobilisiert werden, damit die Stabilität der Harnblase während der Resektion gewährleistet ist. Das Tumoreal sollte nun mit einem Sicherheitsabstand von 1 bis 2 cm reseziert werden. Anschließend wird das Tumorgewebe im Beutel geborgen. Daran schließen sich in der Regel der zweischichtige Harnblasenverschluss, die pelvine Lymphadenektomie und der Verschluss der Bauchdecke an.

Grundsätzlich muss bei einer partiellen Zystektomie immer bedacht werden, dass bei einem fortgeschrittenen intraoperativem Befund eine Ausweitung hin zu einer radikalen Zystektomie nötig werden kann (Peak & Hemal, 2020).

1.2.3 Komplikationen

Sowohl bei einer partiellen als auch bei einer radikalen Zystektomie können Komplikationen auftreten. Diese wiederum können mit unterschiedlicher Prädisposition, zu unterschiedlichen Zeitpunkten und in unterschiedlichen Schweregraden klinisch relevant werden. Zu den häufigsten Komplikationen der radikalen Zystektomie mit nachfolgender Darmbeteiligung innerhalb der ersten 90 Tage nach Operation zählen Ileus (16,5 %), Harnwegsinfektion (14,1 %), Wundinfektion (10,5 %), Faszien dehiscenz (1,6 %) oder Thromboembolien (3,6 %) (Maibom et al., 2021). Naturgemäß sollten bei der partiellen Zystektomie insbesondere schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen nicht auftreten. Gleichwohl kann es zu einer Implantationsstenose oder -insuffizienz des Ureters kommen, wenn dieser nicht bearbeitet wurde. Einzig eine Insuffizienz der Blasenübernähung kann bei der radikalen Zystektomie im Vergleich zur partiellen nicht auftreten. Aufgrund der Seltenheit des Eingriffes existieren nur dürftig Daten zu postoperativen Komplikationen nach partieller Zystektomie. Ebbing et al. berichteten über eine 30-Tages-Komplikationsrate von 55,6 % (Ebbing et al., 2018). Die Rate an Minor-Komplikationen (Clavien-Dindo 1 bis 2) lag dabei bei 48,1 %, die Rate an Major-Komplikationen (Clavien-Dindo mind. 3) nur bei 7,4 %. Zum Vergleich beschrieben Maibom et al. in ihrem systematischen Review für die ersten 30 postoperativen Tage eine Rate an Minor-Komplikationen von 40,0 % (19,9 - 77,4 %) und eine Rate an Major-Komplikationen von 15,5 % (4,9 - 24,8 %) (Maibom et al., 2021).

1.2.4 Nachsorge

Im Rahmen einer operativen Versorgung eines Harnblasenkarzinoms sollte in jedem Falle eine Nachsorge erfolgen, wobei die Leitlinie als Orientierung gilt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Auf diese Weise können Lokalrezidive an der Harnblase, Rezidive im Bereich der oberen Harnwege oder der Urethra und auch Fernmetastasen frühzeitig detektiert werden. Für die Nachsorge nach radikalen Zystektomien ist hier ein Schema empfohlen, welches die folgenden Punkte innehat (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Zunächst sollten anamnestisch die Kontinenz bzw. Harnableitung, die Sexualfunktion und der psychoonkologische soziale Status betrachtet werden. Bei der körperlichen Untersuchung ist insbesondere ein eventuell liegendes Stoma zu kontrollieren. Weiterhin umfasst dieses Schema regelmäßige Laborkontrollen und Blutgasanalysen. Bei kontinenten Harnableitungen mit Ileum-Ausschaltung müssen Kontrollen des Vitamin-B12-Spiegels erfolgen. Zusätzlich werden Urinkulturen angelegt und Urinzytologien durchgeführt. Bei defunktionalisierter Urethra kommen Spülzystologien zum Einsatz, um auch hier frühzeitig Hinweise auf Rezidive zu erhalten. Bilddarstellungen erfolgen sonographisch und werden durch Computertomographien von Thorax und Abdomen inklusive Urographien ergänzt.

Im Gegensatz zum Prozedere nach radikalen Zystektomien ist bei partiellen Zystektomien derzeit keine konkrete Nachsorge-Empfehlung in den Leitlinien festgelegt. Man kann sich jedoch an der Nachsorge von radikalen Zystektomien orientieren. Grundsätzlich sollten bei partiellen Zystektomien lebenslang zystoskopische Kontrollen erfolgen (J. Knoedler & Frank, 2015). Auf diese Weise soll bei Rezidiven das Risiko eines fortgeschrittenen Stadiums und einer Metastasierung geringgehalten werden. Sollte sich nach einer partiellen Zystektomie ein Rezidiv entwickeln, so kann dieses mit einer radikalen Zystektomie idealerweise vollständig reseziert werden (J. Knoedler & Frank, 2015).

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Urothelkarzinome der Harnblase sind die häufigste Malignität des Harntrakts. Bei Muskelinvasivität ist die radikale Zystektomie die Therapie der Wahl. Dies ist ein sehr umfassender Eingriff und geht mit einer vergleichsweise hohen Morbidität einher. Eine weniger invasive Operationsmethode und potenzielle Alternative stellt die partielle Zystektomie dar. Die aktuelle Datenlage bzw. Evidenz für die partielle Zystektomie ist aufgrund der Seltenheit des Eingriffes allerdings schwach. An der Klinik für Urologie der Charité wurde die partielle Zystektomie in ausgewählten Fällen auf Patientenwunsch bis 2018 verhältnismäßig häufig durchgeführt. Die vorliegende Arbeit soll einen weiteren Baustein zum besseren Verständnis und korrekter Indikationsstellung der partiellen Zystektomie beitragen.

2 Methoden

2.1 Informationsgewinn

Als Datenbasis für diese retrospektive Studie diente die Datenverarbeitungssoftware SAP. Diese enthält zu den einzelnen Patient*innen Untersuchungsberichte, radiologische Befunde, Operationsberichte und die dazugehörigen pathologischen Befunde, ebenso Verlaufsdokumentationen, Arztbriefe und Rettungsstellenberichte in digitaler Form. Daten zum weiteren Verlauf entstammen den Dokumentationen nachfolgender Klinikaufenthalte. Diese Erfassung geschah für jede Patientin bzw. jeden Patienten einzeln bei der Zusammentragung des klinischen Verlaufs. Sie erfolgte im Zeitraum vom 14.03.2021 bis zum 20.10.2021 im Zuge der Erfassung der Patient*innen. In dieser Zeit erfolgten auch Anrufe bei den Patient*innen zur Aktualisierung der Daten zum Gesamtüberleben. Fehlende Daten zum Überleben der Patient*innen wurden durch eine Abfrage beim klinischen Krebsregister des Charité Comprehensive Cancer Center und beim Berliner Meldeamt ergänzt. Hier wurden zu den Patient*innen nach Möglichkeit die Information über das Versterben und das zugehörige Datum mitgeteilt. Die Abfrage wurde am 30.06.2021 gestellt.

2.2 Patient*innen

Zur Erhebung der Patient*innen-Daten zu partiellen Zystektomien wurde das SAP-System genutzt und nach DRG-Codes bzw. Operationsschlüssel gefiltert. Dabei ergab sich für den Zeitraum vom 05.11.2008 bis zum 29.10.2018 ein Kollektiv von 78 Patient*innen mit vorwiegend muskelinvasiven Urothelkarzinomen. Eine kleine Anzahl von Patient*innen mit nicht-muskelinvasiven Karzinomen sowie seltenen histologischen Varianten wurde im Kollektiv belassen. Patient*innen, bei denen in der Vorgeschichte bereits ein Karzinom der Harnblase vorlag oder die in der Anamnese bereits eine Therapie mit Mitomycin oder BCG erhalten haben, wurden in dieser Studie nicht ausgeschlossen. In 72 (92 %) Fällen lagen vor der partiellen Zystektomie histologische Daten einer transurethralen Resektion der Harnblase vor, wodurch der exakte histologische Typ und das Tumorstadium gesichert waren.

2.3 Erfassungsparameter

Für das beschriebene Kollektiv der Patient*innen wurden in der Arbeit Daten zu den u.g. Punkten erhoben und in Excel Version 16.59 zusammengetragen und analysiert. Wird im Folgenden der Begriff „präoperativ“ benutzt, so bezieht sich dieser immer auf die partielle Resektion und nicht auf eine transurethrale Resektion.

- Geschlecht
- Alter bei partieller Zystektomie
- Tumorlokalisierung
- Tumoranzahl vor partieller Zystektomie
- Größe des größten Tumors
- Datum und Pathologie der initialen transurethralen Resektion
- Datum und Pathologie einer zusätzlichen transurethralen Resektion
- Urothelkarzinom in Anamnese mit Pathologie und BCG-/ Mitomycin-Gabe
- Neoadjuvante Therapie
- Präoperativer Verdacht auf regionalen Lymphknotenbefall
- Datum und Pathologie der partiellen Zystektomie
- Tumoranzahl intraoperativ
- Operationszeit
- Schnellschnitt
- Dauer des Klinikaufenthalts
- Komplikationen innerhalb der ersten postoperativen 30/ 90 Tage
- Adjuvante Therapie
- Datum und Pathologie eines Lokalrezidiv
- Datum und Pathologie einer radikalen Zystektomie
- Lokalisation anderweitiger Rezidive
- Datum des letzten Klinikkontakts bzw. des Versterbens

Die Daten zu Tumorlokalisierung und -größe wurden in der Regel über die transurethrale Resektion bestimmt. Der Lymphknotenstatus wurde dem präoperativen Staging-CT entnommen. Als Lokalrezidiv wurde für dieses Kollektiv das Auftreten eines Rezidivs in der Harnblase definiert.

2.4 Verlaufskontrolle

Im Verlauf nach der partiellen Zystektomie wurden die einzelnen Fälle auf das Auftreten von Komplikationen und Rezidiven anhand von Verlaufseinträgen und Befunden geprüft. Bei der Betrachtung der Komplikationen wurde der Zeitraum der ersten 30 bzw. ersten 90 postoperativen Tage genutzt. Für die Berechnung des Überlebens wurden die Daten der partiellen Zystektomie als Startzeit benutzt. Weiterhin wurden die Daten der Rezidivdiagnosen, die Daten des im SAP-Systems ersichtlichen letzten ärztlichen Kontakts sowie die Sterbedaten betrachtet.

2.5 Statistische Auswertung

In der deskriptiven Auswertung lagen dichotome, diskrete und stetige Variablen vor. Es wurden absolute und relative Häufigkeiten in Prozentangaben ermittelt. Die Darstellung von diskreten und stetigen Variablen erfolgte mit Mittelwerten und Interquartilsabständen. Ebenso wurden Berechnungen für Median sowie Minimum und Maximum durchgeführt. Das Gesamtüberleben wurde als Zeit zwischen partieller Zystektomie und Todeszeitpunkt bzw. dem letzten ärztlichen Kontakt definiert. Das rezidivfreie Überleben wurde als Zeit zwischen der partiellen Zystektomie und dem Auftreten eines Rezidivs definiert. Falls kein Rezidiv bekannt wurde, so wurde Rezidivfreiheit angenommen. Die Raten für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben wurden mit dem Kaplan-Meier-Verfahren ermittelt. Mit Cox-Regressionen wurden die Zusammenhänge zwischen potenziellen prä-, intra- und postoperativen Faktoren und dem Gesamtüberleben bzw. dem rezidivfreiem Überleben analysiert. Bei p-Werten von unter 0,05 wurde statistische Signifikanz angenommen. Die Analysen

wurden mit Excel Version 16.59, STATA Version SE 12.0 und SPSS Version 17 durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Patient*innen

Im Kollektiv der 78 eingeschlossenen Patient*innen waren 51 Männer und 27 Frauen, damit lag das Verhältnis bei etwa 2:1 (Tabelle 1). Im Mittel waren die Patient*innen zum Zeitpunkt ihrer partiellen Zystektomie 65 Jahre alt, dies traf auch bei separater Betrachtung von Frauen und Männern zu. Das Alter hatte eine Spannweite von 33 Jahren bis 88 Jahren, es lag im Median bei 65 Jahren, der Interquartilsabstand betrug 20,5 Jahre.

Kollektiv der Patient*innen	
Patient*innen insgesamt	78
Geschlecht männlich/ weiblich (%)	51/27 (65/35)
Alter Median	65

*Tabelle 1: Kollektiv der Patient*innen mit partieller Zystektomie*

Die mittlere Zeit zwischen partieller Zystektomie und letztem Kontaktzeitpunkt oder Sterbedatum betrug 43 Monate und die mediane Zeit 38 Monate.

3.2 Präoperative Erfassungsparameter

Vorgeschichte

Hinsichtlich der Vorgeschichte der Patient*innen war in 16 (21,5 %) Fällen ein Harnblasentumor bereits aus der Vorgeschichte bekannt. In den verbleibenden Fällen handelte es sich um eine Erstdiagnose oder es lagen keine Informationen vor.

Transurethrale Resektion

Bei 72 (92,3 %) der 78 Patient*innen lagen histologische Daten aus einer initialen transurethralen Resektion vor. In 22 (30,1 %) Fällen davon erfolgte eine transurethrale Nachresektion vor der partiellen Zystektomie.

Charakteristika	N (%)
Tumorlokalisation	78
Trigonum	1 (1,3)
Rechtes Ostium	8 (10,3)
Linkes Ostium	9 (11,5)
Rechte Seitenwand	18 (23,1)
Linke Seitenwand	17 (21,8)
Blasenvorderwand	4 (5,1)
Blasenhinterwand/ -boden	9 (11,5)
Urachus/ Dom	11 (14,1)
Blasenhals/ -auslass	1 (1,3)
Anzahl der Tumoren	66
1	62 (93,9)
2	3 (4,5)
3	1 (1,5)
Histologie	72
Urothelkarzinom	60 (83,3)
Urothelkarzinom m. Plattenepithel-Differenzierung	2 (2,8)
Urothelkarzinom m. Adenokarzinom-Differenzierung	1 (1,4)
Urothelkarzinom m. sarkomatoider Differenzierung	1 (1,4)
Reines Plattenepithelkarzinom	3 (4,2)
Reines Adenokarzinom	1 (1,4)
Andere *	3 (4,2)
Keine Malignität	1 (1,4)
T-Stadium	71
Ta	4 (5,6)
T1	8 (11,3)
T2	58 (81,7)
T3	1 (1,4)
Grading nach WHO 1973	66
1	2 (3,0)
2	11 (16,7)
3	53 (80,3)
Grading nach WHO 2004	61
Low	5 (8,2)
High	56 (91,8)
Carcinoma in situ	72
Nein	64 (88,9)
Ja	8 (11,1)

* in 1 Fall Urothel-CA mit sarkomatoider Diff., in 1 Fall kleinzelliges endokrines CA, in 1 Fall inflammatorisches myofibroblastisches Tumorgewebe (IMFT)

Tabelle 2: Präoperative Erfassungsparameter des Tumorgeschehens (Daten vorrangig aus initialer TUR-B)

In Tabelle 2 werden die Charakteristika in der Tumorbeschreibung im Vorfeld der partiellen Zystektomie zusammengefasst. Hinsichtlich der Tumorlokalisation lag am häufigsten ein Tumorbefund an der rechten und linken Seitenwand mit 23,1 % und 21,8 % der Fälle vor. Darauf folgend lag in 14,1 % der Fälle der Tumor im Bereich des Blasendaches. 93,9 % Patient*innen hatten einen solitären Tumor, in den übrigen Fällen lagen multilokulär 2 oder 3 Tumoren vor.

In 64 (88,9 %) der 72 Fälle lag ein Urothelkarzinom der Harnblase vor. Dabei wurde in 4 (5,6 %) Fällen eine Platten-, Adenokarzinom- oder sarkomatoide Differenzierung beschrieben. Reine Plattenepithel- bzw. reine Adenokarzinome wurden in 3 (4,2 %) bzw. 1 (1,4 %) Fall diagnostiziert.

In 59 (83,1 %) Fällen wurde vor der partiellen Zystektomie eine Muskelinvasivität bestätigt. In den verbleibenden Fällen lag in 4 (5,6 %) Fällen ein Ta- und in 8 (11,3 %) Fällen ein T1-Stadium vor.

In Bezug auf das Grading lag präoperativ für 66 Patient*innen eine Einordnung nach der WHO-Klassifikation von 1973 vor. Hierbei wurde das resezierte Gewebe in 53 (80,3 %) Fällen als G3, in 11 (16,7 %) als G2 und in 2 (3,0 %) als G1 klassifiziert. Weiterhin lag in 61 Fällen ein Grading nach der WHO-Klassifikation von 2004 vor. Dabei wurde das Gewebe im überwiegenden Anteil von 56 (91,8 %) Fällen als „high grade“ und in 5 (8,2 %) Fällen als „low grade“ eingeordnet.

Bei 25 (34,7 %) Patient*innen wurde ein Mapping bei der initialen oder einer folgenden transurethralen Resektion durchgeführt. Ebenso wurden die Präparate der transurethralen Resektion auf das Vorliegen auf ein Carcinoma in situ untersucht. Bei 8 (11,1 %) Patient*innen lag bei Diagnosestellung zusätzlich ein Carcinoma in situ vor.

Die mittlere Tumorgröße betrug 32 mm, der mediane Wert lag bei 30 mm. Die kleinste vorliegende Tumorgröße betrug 6 mm, die höchste 95 mm und der Interquartilsabstand betrug 75 mm.

Im Zuge von Staging-Untersuchungen bestand im vorliegenden Kollektiv präoperativ in 9 (11,5 %) Fällen der Verdacht auf regionäre Lymphknotenmetastasen im Becken. In 6

(7,7 %) der 78 Fälle wurde eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Bei diesen 6 Patient*innen lag vor der partiellen Zystektomie jedoch kein Verdacht auf regionäre Lymphknotenmetastasen vor.

In 70 Fällen lagen Angaben zum Datum der transurethralen Resektion vor. Dabei erfolgte die partielle Zystektomie in 62 (88,6 %) Fällen in einem Zeitraum von drei Monaten nach initialer transurethraler Resektion. In den übrigen 8 (11,4 %) Fällen lag hier eine Verzögerung vor, wobei in der Hälfte dieser Fälle eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde.

3.3 Intraoperative Erfassungsparameter

Wie bereits beschrieben wurden die zu betrachtenden partiellen Zystektomien in einem Zeitraum von 10 Jahren durchgeführt. Über diesen Zeitraum verteilt operierten 13 Chirurg*innen. Die mittlere Operationszeit betrug 179 Minuten, die mediane lag bei 173 Minuten.

Charakteristika	N (%)
Anzahl der Tumoren	78
0	3 (3,8)
1	71 (91,0)
2	2 (2,6)
3	2 (2,6)
Schnellschnitt	69
Negativ	65 (94,2)
Positiv	3 (4,3)
Nicht beurteilbar	1 (1,4)
Histologie	78
Urothelkarzinom, rein	48 (61,5)
Urothelkarzinom m. Plattenepithel-Differenzierung	5 (7,7)
Urothelkarzinom m. Adenokarzinom-Differenzierung	0 (0,0)
Urothelkarzinom m. sarkomatoider Differenzierung	1 (1,3)
Reines Plattenepithelkarzinom	3 (3,8)
Reines Adenokarzinom	2 (2,6)
Andere *	2 (2,6)
Keine Malignität	17 (21,8)
T-Stadium	58
Ta	2 (3,4)
T1	5 (8,6)
T2	17 (29,3)
T3	32 (55,2)
T4	2 (3,4)
Grading nach WHO 1973	57
1	2 (3,5)
2	10 (17,5)
3	45 (78,9)
Grading nach WHO 2004	49
Low	4 (8,2)
High	45 (91,8)
Carcinoma in situ	78
Nein	69 (88,5)
Ja	9 (11,5)
N-Stadium	58
N0	40 (69,0)
N1	9 (15,5)
N2	9 (15,5)
R-Stadium	50
R0	36 (72,0)
R1	12 (24,0)
RX	2 (4,0)
L-Stadium	46
L0	27 (58,7)
L1	19 (41,3)
V-Stadium	44
V0	37 (84,1)
V1	7 (15,9)

* in 1 Fall Urothelkarzinom mit siegelringzelliger Differenzierung, in 1 Fall IMFT

Tabelle 3: Intraoperative Erfassungsparameter des Tumorgeschehens (Daten aus partieller Zystektomie)

In Tabelle 3 werden die Tumorcharakteristika zum Zeitpunkt der partiellen Zystektomie beschrieben. Hinsichtlich der Tumoranzahl wurde im Rahmen der partiellen Zystektomien bei 71 (91,0 %) Patient*innen jeweils ein einziger Tumor festgestellt, bei 3 (3,8 %) Patient*innen lag makroskopisch kein Tumor vor, in den übrigen Fällen lagen zwei oder drei Tumoren vor.

In 69 (88,4 %) Fällen wurde intraoperativ Schnellschnittmaterial eingereicht. Innerhalb dieser Fälle waren die Schnittränder in 65 (94,2 %) Fällen tumorfrei. In 3 (4,3 %) Fällen lag ein positiver Resektionsrand vor. Von diesen 3 Fällen wiederum lag im endgültigen Präparat der partiellen Zystektomie in 2 Fällen ein weiterhin bestehender positiver Resektionsrand vor. In einem einzigen Fall war keine pathologische Bewertung des Schnellschnitts möglich.

Hinsichtlich der histologischen Typisierung lag in diesem Kollektiv in 48 (61,5 %) Fällen ein Urothelkarzinom vor. In 17 (21,8 %) Fällen konnte im Präparat keine Malignität mehr gezeigt werden. In 5 (7,7 %) Fällen lag ein Urothelkarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung und in 3 (3,8 %) Fällen pures Plattenepithelkarzinom vor. Ein reines Adenokarzinom der Harnblase lag in 2 (2,6 %) Fällen vor.

Ein T-Stadium wurde in 58 Fällen angegeben. In 32 (55,2 %) Fällen lag ein T3-Stadium vor, in 18 Fällen als T3a- und in 10 Fällen als T3b-Stadium. Ein T2-Stadium lag in 17 (29,3 %) Fällen vor, davon in 7 Fällen als T2a und in 5 Fällen als T2b-Stadium. Seltener als T3- und T2-Stadien wurden T1-, Ta-, T4-Stadien (8,6 %, 3,4 %, 3,4 %) festgestellt. In den verbleibenden Fällen ohne T-Stadium lag größtenteils keine Malignität mehr vor. Im nun noch verbleibenden Anteil lagen in diesem Kollektiv 3 Fälle vor, bei denen im Befund der partiellen Zystektomie ein Urothelkarzinom beschrieben wurde, allerdings kein T-Stadium angegeben wurde. Da jedoch schon präoperativ eine Muskelinvasion gezeigt wurde, wurden diese Fälle im Kollektiv belassen.

Bei weiterer Betrachtung der T-Stadien fällt auf, dass sich Änderungen im Verlauf von der transurethralen Resektion hin zur partiellen Zystektomie ergeben haben. Da der überwiegende Anteil der Patient*innen bei der initialen transurethralen Resektion ein T2-Stadium hatte, wurden die Änderungen des Stadiums auch konkret für ein initiales T2-Stadium angeschaut (Abbildung 6). Hierbei lag in 23 (40,0 %) Fällen ein Anstieg des T-

Stadiums auf ein T3-Stadium, in einem (1,7 %) Fall auf ein T4-Stadium vor. In 14 (24,1 %) Fällen blieb das T2-Stadium konstant. In 4 (6,9 %) Fällen lag ein Abfall auf ein T1-Stadium vor. In 2 Fällen (3,4 %) lag abschließend ein Ta-Stadium vor und in 14 (24,1 %) Fällen keine Malignität mehr vor.

In Bezug auf das Grading bei der PCX wurde bei 57 Patient*innen ein Grading nach der WHO-Klassifikation von 1973 vergeben. Hierbei lag in 45 (78,9 %) Fällen ein G3-Stadium, in 10 (17,5 %) ein G2-Stadium und in 2 (3,5 %) ein G1 Stadium vor. Bei 49 Patient*innen wurde ein Grading nach der WHO-Klassifikation von 2004 gemäß „low grade“ und „high grade“ vergeben. Hierbei lag fast ausschließlich in 45 (91,8 %) Fällen die Klassifikation „high grade“ vor.

Hinsichtlich eines Carcinoma in situ lag dieses in 9 (11,5 %) Präparaten der partiellen Zystektomien vor.

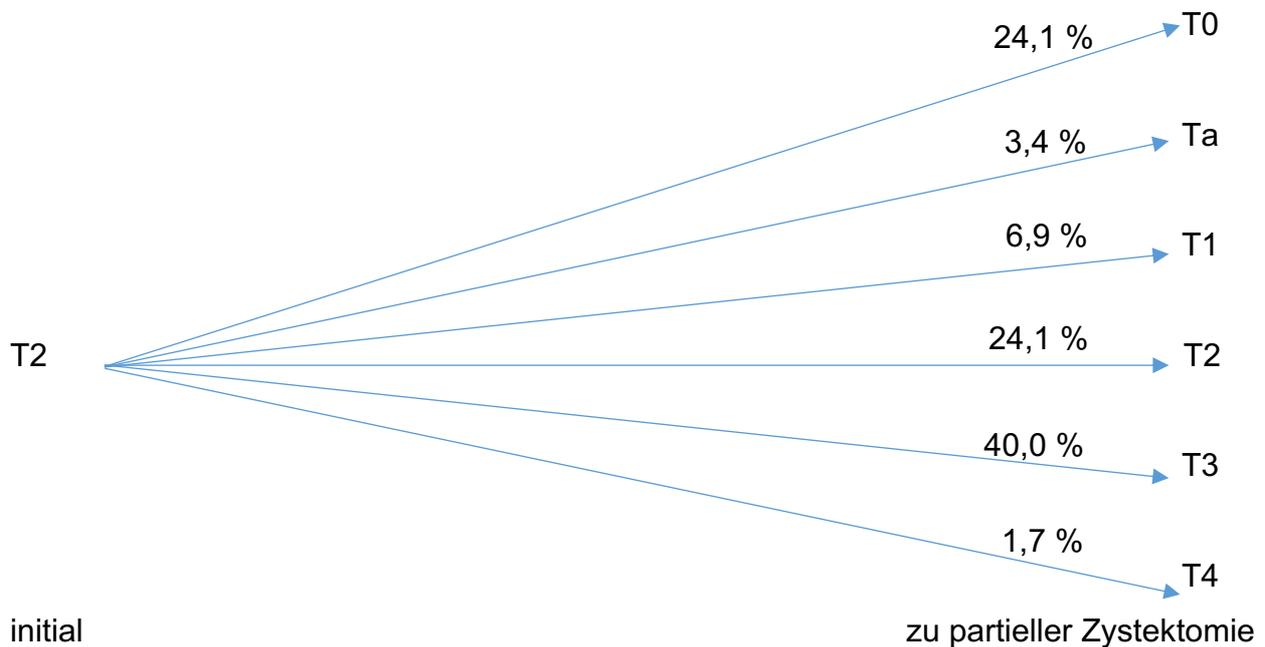


Abbildung 6: Veränderungen des T-Stadiums bei initialem T2-Stadium in der TUR-B zu partieller Zystektomie

Eine Lymphadenektomie wurde in 60 (76,9 %) der 78 Fälle durchgeführt. Hierbei lag eine mittlere Anzahl an 13 entnommenen Lymphknoten vor, der Median lag bei 12 und die

Spannweite reichte von 2 bis 33 Lymphknoten. Im hier vorliegenden Kollektiv waren maximal 5 Lymphknoten tumorbefallen. Für die die Vergabe eines Lymphknotenstadiums lagen 58 Ergebnisse vor. Hierbei zeigte sich bei 40 der 58 (69,0 %) Patient*innen in keinem der Lymphknoten eine lokoregionäre Metastase. Bei jeweils 9 (15,5 %) Patient*innen wurde ein N1- oder N2-Stadium festgestellt.

Informationen zum Schnittrand im abschließenden Präparat wurden bei 50 Patient*innen angegeben. In 36 (72,0 %) Fällen war der Schnittrand tumorfrei, in weiteren 12 (24,0 %) Fällen lag ein positiver Resektionsrand vor und in 2 (4,0 %) Fällen war keine ausreichende Bewertung des Schnittrandes möglich. In 2 der 12 positiven Fälle wurde intraoperativ ein Schnellschnitt durchgeführt.

Daten zu einer Lymph- und Blutgefäßinvasion lagen ebenfalls nicht bei allen Patient*innen vor, konkret in 46 (59,0 %) und 44 (56,4 %) Fällen. Dabei wurde bei 19 (41,3 %) Patient*innen eine Lymphgefäßinvasion und bei 7 (15,9 %) Patient*innen eine Blutgefäßinvasion beschrieben.

3.4 Postoperative Erfassungsparameter

Im Rahmen des klinischen Verlaufs im Anschluss an die partielle Zystektomie wurden retrospektiv mögliche Komplikationen erfasst (Tabelle 4). Dabei wurde in die ersten 30 und die ersten 90 postoperativen Tage unterteilt. Dabei umfassen die Komplikationen der ersten 90 postoperativen Tage auch jene der ersten 30 Tage.

Komplikationen	N (%) 30 d		N (%) 90 d	
Nachblutung	0	(0)	0	(0)
Ileus	0	(0)	0	(0)
Infizierte Lymphozele	0	(0)	1	(1,2)
Akutes Atemnotsyndrom	0	(0)	1	(1,2)
Fasziendehiszenz	1	(1,2)	1	(1,2)
Harnstau	1	(1,2)	2	(2,6)
Lymphozele ohne therapeut. Bedarf	1	(1,2)	2	(2,6)
Urosepsis	2	(2,6)	3	(3,8)
Urinleak	4	(5,1)	5	(6,4)
Harnwegsinfekt	6	(7,7)	10	(12,8)

Tabelle 4: Komplikationen innerhalb der ersten 30/90 Tage nach partieller Zystektomie, mehrere Angaben pro Patient*in möglich

Anhand dieser Komplikationen folgten Einordnungen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (Tabelle 5).

Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo	N (%) 30 d		N (%) 90 d	
1	5	(6,4)	5	(6,4)
2	8	(10,3)	10	(12,8)
3	1	(1,3)	2	(2,6)
4	0	(0)	0	(0)
5	0	(0)	1	(1,3)

Tabelle 5: Maximale Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation in den ersten 30 und 90 postoperativen Tagen, eine Angabe pro Patient*in, d Tage

Bei 14 (17,9 %) Patient*innen traten innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage und bei 18 (23,1 %) Patient*innen innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage Komplikationen auf. Der überwiegende Teil setzte sich aus erst- und zweitgradigen Komplikationen nach Clavien-Dindo zusammen. In diesen Fällen waren demzufolge maximal pharmakologische Therapien, parenterale Ernährung oder Vergleichbares nötig, interventionelle Eingriffe der Radiologie, Chirurgie oder Endoskopie jedoch noch nicht. Zwei (2,6 %) Patient*innen entwickelten mit einer Fasziendehiszenz bzw. einer infizierten Lymphozele drittgradige Komplikationen. Ein Patient entwickelte ein akutes Atemnotsyndrom und verstarb in diesem Sinne durch eine fünftgradige Komplikation 46 Tage nach seiner Operation.

Ebenso wurde die Gesamtzahl der Tage des Krankenhausaufenthalts untersucht. Diese lag im Mittel bei 11 Tagen, im Median bei 9 Tagen und hatte eine Spannweite von 2 bis 44 Tagen.

Bei den 78 Patient*innen mit partieller Zystektomie lagen in 27 (34,6 %) Fällen Informationen zu einer adjuvanten Therapie vor. Darunter wurden in 10 (37,0 %) Fällen eine adjuvante Chemotherapie, in 3 (11,1 %) Fällen eine Radiochemotherapie, in 12 (44,4 %) Fällen eine intravesikale BCG-Therapie, in einem (3,7 %) Fall eine intravesikale Chemotherapie sowie in einem weiteren (3,7 %) Fall eine Immuntherapie durchgeführt.

Ein Lokalrezidiv innerhalb der Harnblase trat bei 28 (35,9 %) Patient*innen auf. In 20 (71,4 %) Fällen davon lag dieses im Bereich der Resektion der partiellen Zystektomie, in 7 (25,0 %) Fällen an einem anderen Bereich der Harnblase und in einem Fall (3,6 %) wurde das Rezidiv als multilokulär beschrieben. In 8 (28,6 %) Fällen wurde aufgrund eines Rezidivs eine radikale Zystektomie durchgeführt.

3.5 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

In dem hier vorliegenden Kollektiv lag der früheste bekannte Todesfall nach 46 Tagen vor. Weitere Todesfälle innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage wurden nicht bekannt. Die 90-Tages-Mortalitätsrate liegt damit bei 1,3 %. In der grundlegenden Überlebensanalyse ergaben sich für das Gesamtüberleben eine 1-Jahres-Überlebensrate von 92,8 %, eine 3-Jahres-Überlebensrate von 68,7 % und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 65,0 %.

Hinsichtlich der Lokalrezidive lag eine hohe Spannweite vor. Das früheste Lokalrezidiv wurde am 47. postoperativen Tag diagnostiziert. Weitere Lokalrezidive innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage wurden nicht bekannt. Der größte bekannte Abstand zwischen partieller Zystektomie und aufgetretenem Lokalrezidiv betrug 84 Monate. Die Raten für das rezidivfreie Überleben lagen bei 79,6 % für 1 Jahr, bei 64,6 % für 3 Jahre und bei 58,3 % für 5 Jahre.

3.6 Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben

Für die Exploration relevanter Einflussfaktoren auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben wurden univariate Cox-Regressionsanalysen angewandt. Zunächst wurde der potenzielle Einfluss präoperativer klinischer Daten auf das Gesamtüberleben untersucht (Tabelle 6). Für Geschlecht und Alter konnte jeweils kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt werden. Das Vorliegen von Urothelkarzinomen in der Vorgeschichte und die Tumorgöße standen in diesem Kollektiv nicht in signifikantem Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben. Hinsichtlich des T-Stadiums und des Gradings gab es zwischen den Fällen in der transurethralen Resektion fast keine Unterschiede. Es lagen fast ausschließlich T2-Stadien und dedifferenzierte Tumoren mit der Klassifizierung G3 vor, daher wurde hier auf eine Regression verzichtet. Für Karzinome am Harnblasendach konnte ein signifikanter Zusammenhang zu einem herabgesetzten Gesamtüberleben gezeigt werden. Für andere Lokalisationen, ebenso wie für die Durchführung eines Mappings und das Vorliegen eines Carcinoma in situ, konnte kein Einfluss auf das Überleben gefunden werden. Weiterhin zeigte sich, dass der klinische Verdacht auf Lymphknotenmetastasen vor partieller Zystektomie sowie eine Erhöhung des Abstands zwischen initialer transurethraler Resektion und partieller Zystektomie mit einem reduzierten Gesamtüberleben verbunden waren.

Variable	HR	95 % KI	p-Wert
Geschlecht weibl. (Ref.) vs. männl.	1,03	0,44-2,42	0,939
Alter bei PCX (y)	1,04	1,00-1,09	0,069
Urothelkarzinom in Anamnese Nein (Ref.) vs. ja	1,42	0,56-3,61	0,460
Tumorgöße (mm)	0,99	0,95-1,02	0,391
Lokalisation Sonstige (Ref.) vs. Dach	2,88	1,13-7,30	0,026
Lokalisation Sonst. (Ref.) vs. Seitenwände	0,81	0,34-1,83	0,615
Lokalisation Sonst. (Ref.) vs. Hinterwand	0,04	0,00-4,45	0,178
Lokalisation Sonst. (Ref.) vs. Ostien	2,15	0,88-5,28	0,095
Mapping Nein (Ref.) vs. ja	0,83	0,32-2,13	0,692
Carcinoma in situ Nein (Ref.) vs. ja	0,29	0,04-2,13	0,222
Klin. V.a. Lymphknotenmetastasen Nein (Ref.) vs. ja	3,82	1,09-13,39	0,036
Abstand initiale TUR-B zu PCX (d)	1,003	1,001-1,01	0,010

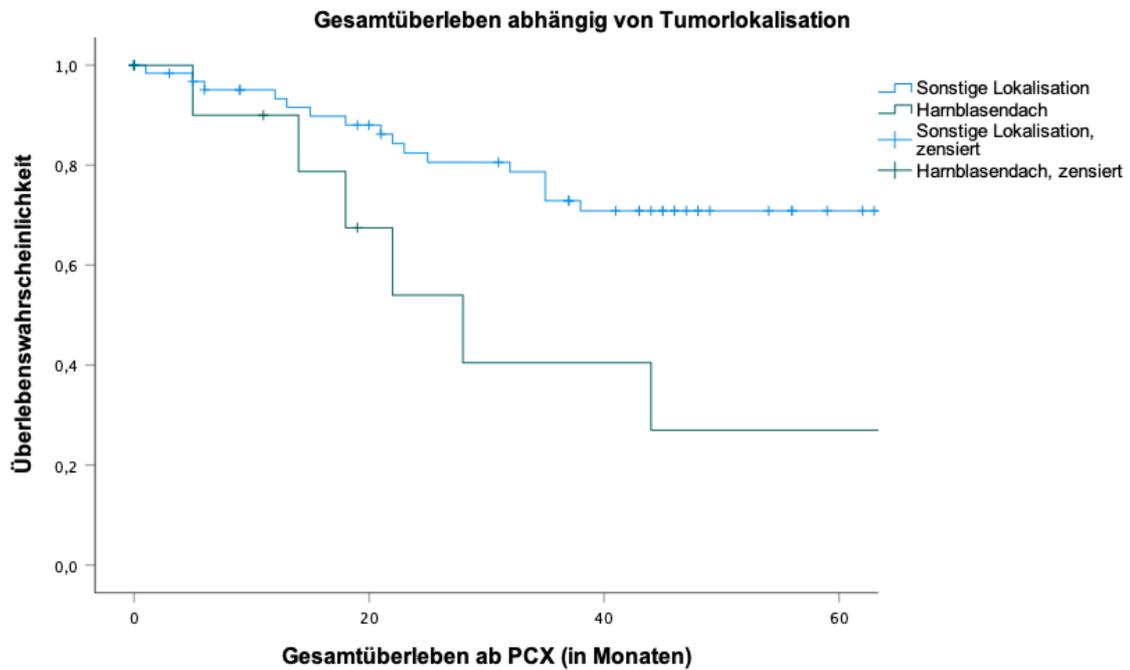
Tabelle 6: Univariate Cox-Regressionanalysen für das Gesamtüberleben mit präoperativen klinischen Daten, PCX Partielle Zystektomie, HR Hazard Ratio, KI Konfidenzintervall, Ref. Referenz

Univariate Cox-Regressionen wurden auch für die Variablen der partiellen Zystektomie und des weiteren klinischen Verlaufs hinsichtlich des Gesamtüberlebens angewandt (Tabelle 7). Hierbei zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem T-Stadium und dem Gesamtüberleben. Die Fälle wurden hierbei für die Berechnung in zwei Gruppen unterteilt. In der Gruppe mit den hohen T-Stadien T3 und T4 lag gegenüber der Gruppe mit den geringeren T-Stadien ein signifikant geringeres Gesamtüberleben vor (HR 3,80, p 0,010). Ebenfalls lagen jeweils deutliche Einflüsse einer Blut- und Lymphgefäßinvasion auf das Gesamtüberleben vor. Auch ein langer Klinikaufenthalt zeigte einen signifikanten Einfluss auf ein reduziertes Gesamtüberleben.

Variable	HR	95 % KI	p-Wert
T-Stadium Ta, T1, T2 (Ref.) vs. T3, T4	3,80	1,38-10,49	0,010
Carcinoma in situ Nein (Ref.) vs. ja	1,04	0,31-3,50	0,947
Grading 1, 2 (Ref.) vs. 3	5,65	0,76-42,15	0,091
Entnommene Lymphknoten ≤10 (Ref.) vs. >1	0,81	0,32-2,07	0,662
N-Stadium 0 (Ref.) vs. >0	2,38	0,85-6,67	0,099
Lymphgefäßinvasion Nein (Ref.) vs. ja	5,14	1,77-14,88	0,003
Blutgefäßinvasion Nein (Ref.) vs. ja	6,62	2,16-20,27	0,001
Resektionsrand Neg. (Ref.) vs. pos.	1,07	0,35-3,34	0,903
Operationsdauer (min)	1,00	1,00-1,01	0,358
Dauer des Klinikaufenthalts (d)	1,11	1,07-1,16	0,000
Postop. Komplikationen Nein (Ref.) vs. ja	1,23	0,54-2,83	0,620
Adjuvante Therapie Nein (Ref.) vs. ja	1,26	0,52-3,04	0,614
Lokalrezidiv Nein (Ref.) vs. ja	1,80	0,80-4,01	0,154

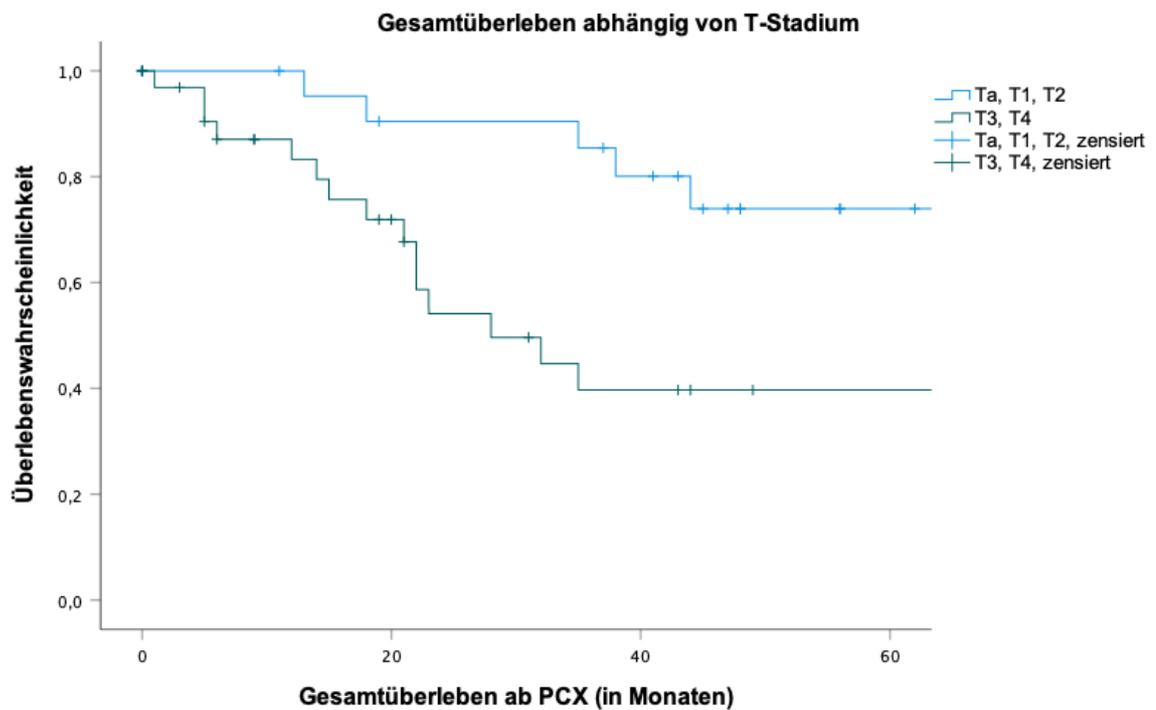
Tabelle 7: Univariate Cox-Regressionanalysen für das Gesamtüberleben mit intra- und postoperativen klinischen Daten, HR Hazard Ratio, KI Konfidenzintervall, Ref. Referenz.

Zusätzlich wurden zu Variablen mit signifikantem Einfluss auf das Gesamtüberleben Kaplan-Meier-Diagramme erstellt und Gruppenunterschiede anhand des Log-Rank-Tests berechnet (Abbildungen 7 - 10).



Number at risk				
Sonstige Lokal.	67	49	35	19
Harnblasendach	11	5	3	2

Abbildung 7: Gesamtüberleben nach Tumorlokalisation, Vergleich der Lokalisation Harnblasendach mit sonstigen Lokalisationen (Log-Rank-Test $p=0,019$), PCX Partielle Zystektomie



Number at risk				
Ta, T1, T2	24	18	15	6
T3, T4	34	18	8	5

Abbildung 8: Gesamtüberleben nach T-Stadium Vergleich der Stadien Ta, T1, T2 mit den Stadien T3, T4 (Log-Rank-Test $p=0,006$), PCX Partielle Zystektomie

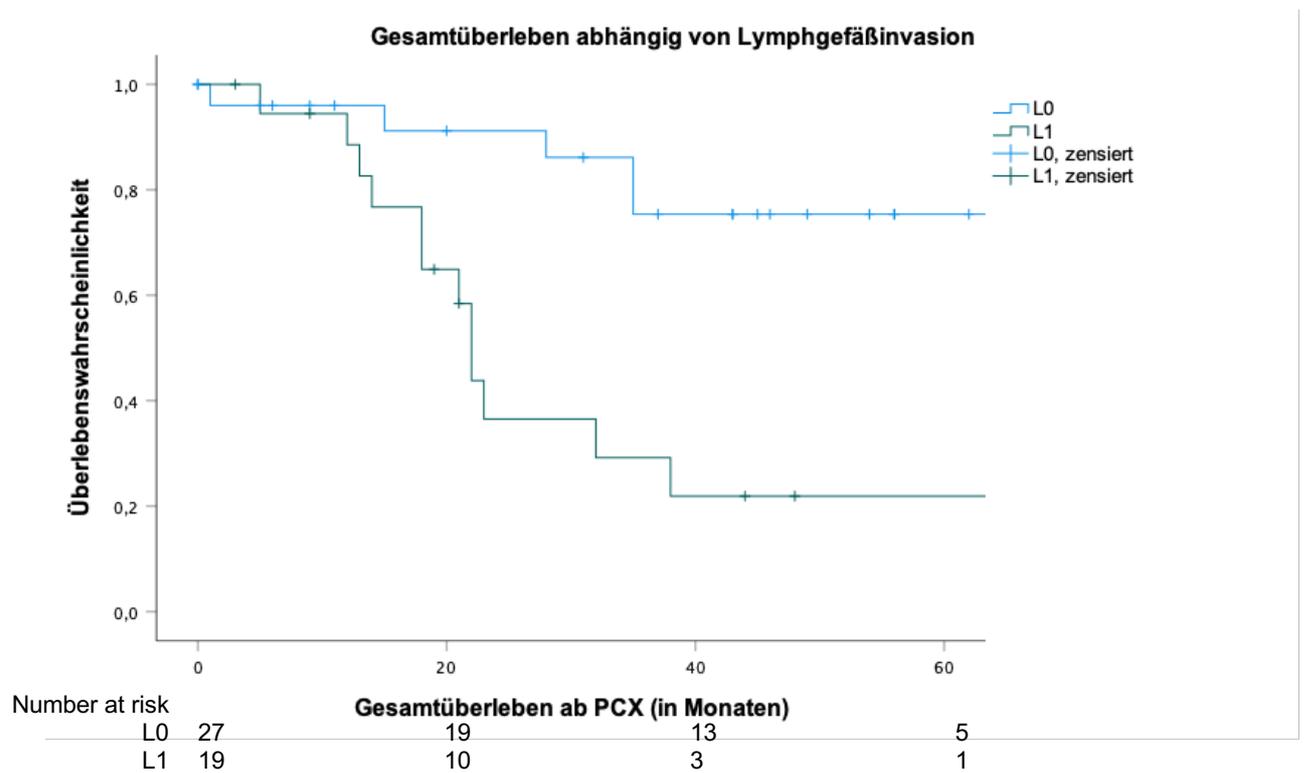


Abbildung 9: Gesamtüberleben nach Lymphgefäßinvasion Vergleich der der Stadien L0 und L1 (Log-Rank-Test $p=0,001$), PCX Partielle Zystektomie

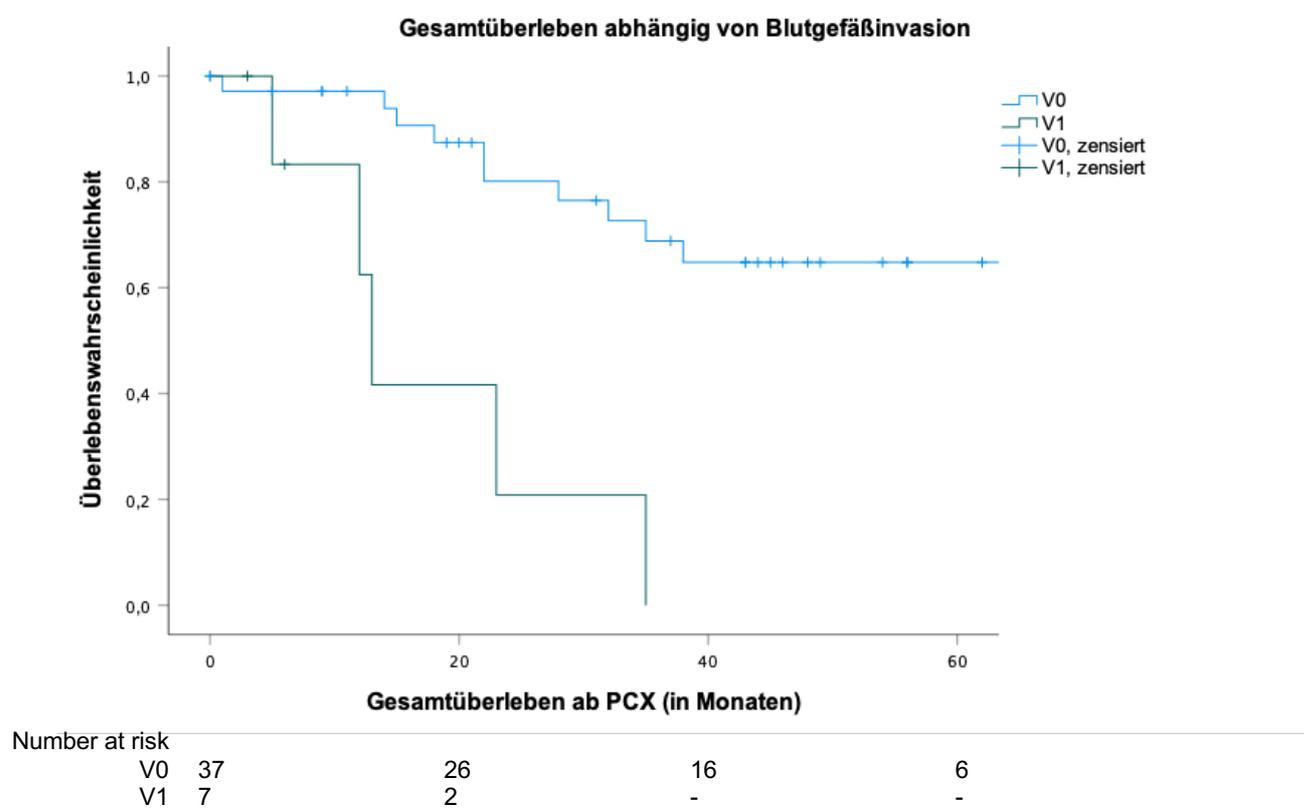


Abbildung 10: Gesamtüberleben nach Dauer des Klinikaufenthalts Vergleich der Stadien V0 und V1 (Log-Rank-Test $p=0,000$), PCX Partielle Zystektomie

3.7 Einflussgrößen auf das rezidivfreie Überleben

Innerhalb des Kollektivs dieser Studie entwickelten sich 28 Rezidive. Dabei wurden analog zum Gesamtüberleben klinische Variablen hinsichtlich ihres Einflusses auf das rezidivfreie Überleben analysiert. Dabei fand sich jedoch für keine der Variablen eine statistisch signifikante Assoziation (Tabellen 8, 9).

Variable	HR	95 % KI	p-Wert
Geschlecht Weibl. (Ref.) vs. männl.	1,15	0,51-2,56	0,739
Alter bei PCX (y)	0,99	0,96-1,03	0,717
Urothelkarzinom in Anamnese Nein (Ref.) vs. ja	1,51	0,63-3,59	0,355
Tumorgröße (mm)	0,99	0,96-1,02	0,545
Lokalisation Sonst. vs. Dach	1,53	0,58-4,04	0,395
Lokalisation Sonst. (Ref.) vs. Seitenwände	1,17	0,55-2,50	0,680
Lokalisation Sonst. (Ref.) vs. Hinterwand	0,41	0,10-1,76	0,234
Lokalisation Sonst. (Ref.) vs. Ostien	1,47	0,58-3,71	0,412
Mapping Nein (Ref.) vs. ja	1,05	0,46-2,42	0,907
Carcinoma in situ Nein (Ref.) vs. ja	0,82	0,25-2,75	0,751
Klin. V.a. Lymphknotenmetastasen Nein (Ref.) vs. ja	2,05	0,61-6,93	0,246
Abstand initiale TUR-B zu PCX (d)	1,00	1,00-1,01	0,431

Tabelle 8: Univariate Cox-Regressionanalysen für das rezidivfreie Überleben mit präoperativen klinischen Daten, PCX Partielle Zystektomie, HR Hazard Ratio, KI Konfidenzintervall, Ref. Referenz

Variable	HR	95 % KI	p-Wert
T-Stadium Ta, T1, T2 (Ref.) vs. T3, T4	1,27	0,54-2,97	0,580
Carcinoma in situ Nein (Ref.) vs. ja	0,53	0,13-2,24	0,386
Grading 1, 2 (Ref.) vs. 3	0,98	0,36-2,66	0,965
Entnommene Lymphknoten ≤10 (Ref.) vs. > 10	0,67	0,26-1,68	0,389
N-Stadium 0 (Ref.) vs. >0	2,39	0,89-6,42	0,083
Lymphinvasion Nein (Ref.) vs. ja	1,21	0,45-3,23	0,705
Gefäßinvasion Nein (Ref.) vs. ja	1,65	0,36-7,59	0,523
Resektionsrand Neg. (Ref.) vs. pos.	0,92	0,30-2,80	0,880
Operationsdauer (min)	1,00	1,00-1,01	0,386
Dauer des Klinikaufenthalts (d)	1,03	0,97-1,10	0,351
Postop. Komplikationen Nein (Ref.) vs. ja	0,67	0,28-1,58	0,354
Adjuvante Therapie Nein (Ref.) vs. ja	2,08	0,95-4,54	0,065

* nach Clavien-Dindo

Tabelle 9: Univariate Cox-Regressionanalysen für das rezidivfreie Überleben mit intra- und postoperativen klinischen Daten, HR Hazard Ratio, KI Konfidenzintervall, Ref. Referenz

4 Diskussion

4.1 Entwicklung des Stellenwerts von radikaler und partieller Zystektomie

Um sich mit dem Einsatz partieller Zystektomien zu beschäftigen, ist es zunächst wichtig, sich mit dem Einsatz der Therapien eines muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms im Allgemeinen zu beschäftigen. Hierfür kann das National Comprehensive Cancer Network betrachtet werden. Dieses ist amerikanisches Krebsregister, welches jedes Jahr etwa 75 % der Fälle aller neu aufgetretenen Karzinome der Vereinigten Staaten aufnimmt (Gray et al., 2013). Hierbei sammelten Gray et al. von 2004 bis 2008 Daten zur Ersttherapie bei Patient*innen mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (Gray et al., 2013). Dabei wurden partielle und radikale Zystektomien mit und ohne Chemotherapien sowie Radiotherapien in kurativer Absicht als sogenannte aggressive Therapien bezeichnet. Hierbei wurde gezeigt, dass 53 % der Patient*innen eine aggressive Therapie erhielten, der Anteil jedoch mit steigendem Alter sank. Dabei lag der Anteil bei Patient*innen im Alter von 81 bis 90 Jahren bei 35 %, bei Patient*innen über 90 Jahren nur noch bei unter 15 %. Zusätzlich fiel auf, dass aggressive Therapien signifikant seltener bei dunkelhäutigen im Vergleich zu hellhäutigen, nicht-hispanischen Patient*innen und bei nicht versicherten im Vergleich zu versicherten Patient*innen durchgeführt wurden. Grundsätzlich nahm der Einsatz von Radiotherapie im Alter zu, die Durchführung von partiellen und radikalen Zystektomien und alleiniger Chemotherapie sank jedoch. Zudem betonten Gray et al. den großen Anteil an Patient*innen mit lediglich beobachtendem Abwarten mit maximal transurethraler Resektion als initiale Therapie. Hierbei lag der Anteil im Alter von 80 bis 89 Jahren bei fast 40 %. Es wurde also deutlich, dass eine aggressive Therapie nur bei einer begrenzten Anzahl an Patient*innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase eine Option darstellten.

Um nun die chirurgische Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms zu betrachten, bestehen die Möglichkeiten der radikalen und der partiellen Zystektomie. Die erste vollständige Resektion der Harnblase fand 1887 statt (Erber, 2011). Hierbei verstarb der Patient am 14. postoperativen Tag durch eine Urämie. 1892 wurden erstmals die Harnleiter nach radikaler Zystektomie in das Colon sigmoideum implantiert, dabei lagen

jedoch weiterhin sehr hohe Mortalitätsraten vor (Erber, 2011). Im Jahr 1950 wurde durch Bricker mit der Einführung des Ileum-Conduits ein weiterer Meilenstein gesetzt (Erber, 2011). Zur partiellen Zystektomie lagen zunächst Studien mit sehr uneinheitlichen Erfolgsraten vor, sodass die klinische Relevanz begrenzt war (Sweeney et al., 1992). Parallel dazu entwickelte sich die Technik der radikalen Zystektomien stark weiter, insbesondere hinsichtlich nervschonender Operationsmethoden und den ersten kontinenten Reservoirs. In den 1950er-Jahren wurde intensiv an der Entwicklung einer Neoblase geforscht (Erber, 2011). In den 1990er-Jahren gewann die partielle Zystektomie trotz strengerer empfohlener Selektionskriterien an Popularität. Die Selektionskriterien umfassten u.a. den Ausschluss eines Urothelkarzinomes in der Anamnese, das Vorliegen eines kleinen, einzelnen Tumors, der entfernt vom Blasenauslass und den Ostien liegt und sich mit ausreichendem Sicherheitsabstand resezierbar lässt (Fahmy et al., 2010). In den USA wurde dennoch in den 1990er-Jahren eine sehr hohe Rate an partiellen Zystektomien verzeichnet (Hollenbeck et al., 2005). Mit dem SEER- und NIS-Register ließ sich zeigen, dass zwischen 1988 und 2000 mit 18 % bzw. 20 % deutlich mehr Patient*innen eine partielle Zystektomie erhielten, als eigentlich mit den oben genannten Selektionskriterien zu erwarten wäre (Hollenbeck et al., 2005). Anfang der 2000er-Jahre schien sich dieser Trend wieder umzukehren (Gray et al., 2013).

Zum direkten Vergleich der partiellen mit der radikalen Zystektomie untersuchten Capitanio et al. retrospektiv 1 573 Patient*innen mit Harnblasenteilresektion und 5 760 Patient*innen mit radikaler Zystektomie aus neun Krebsregistern der Vereinigten Staaten (Surveillance Epidemiology and End Results-9 Database) mit Urothelkarzinomen der Harnblase der T-Stadien T1 bis T4 und Lymphknotenbefall der Stadien N1 und N2 (Capitanio et al., 2009). Dabei wurde der Zeitraum von 1988 bis 2004 untersucht. Capitanio et al. fanden heraus, dass bei der Durchführung der jeweiligen Operationen keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechtszugehörigkeit vorlagen. Partielle Zystektomien wurden signifikant häufiger bei älteren Patient*innen und bei dunkelhäutigen Patient*innen durchgeführt (Capitanio et al., 2009). Hollenbeck et al. zeigten auf, dass partielle Zystektomien im Vergleich zu radikalen überproportional häufig in ländlichen Krankenhäusern, in Häusern mit geringen Operationsfallzahlen und in Häusern ohne integrierte Lehre stattfanden. Des Weiteren erhielten auch hier

überproportional häufig dunkelhäutige Patient*innen eine partielle Zystektomie (Capitanio et al., 2009; Hollenbeck et al., 2005).

Die Entscheidung zwischen einer partiellen und einer radikalen Harnblasenresektion kann von verschiedenen Faktoren getragen werden. Wichtigster Faktor ist die Lage des Tumors. Dieser sollte sich von außen gut zugänglich zeigen und weit genug vom Trigonum entfernt sein. Zusätzlich sollte es sich um einen solitären Tumor als Erstdiagnose handeln und ein Carcinoma in situ gegebenenfalls mittels systematischer Biopsie ausgeschlossen worden sein. Neben den direkten Tumor-Kriterien sind das Alter, die Komorbiditäten, die Expertise, die Ausstattung der Krankenhäuser und der persönliche Wunsch der Patientin bzw. des Patienten für die Wahl des Operationsverfahrens von Bedeutung.

In der hier vorliegenden Studie wurden Fälle zu partiellen Zystektomien weitgefasst eingeschlossen. Es lagen Fälle vor, bei denen die Patient*innen Urothelkarzinome in der Vorgeschichte aufzeigten und bei denen multifokale Tumoren und Tumoren im Bereich des Trigonums vorlagen. Ebenso wurden Patient*innen eingeschlossen, bei denen vor der partiellen Zystektomie ein Carcinoma in situ bekannt war. Ebbing et al. nutzten ebenso vergleichsweise weite Einschlusskriterien, andere Studien wiederum wie die von Kassouf et al. grenzten das Kollektiv an Patient*innen enger ein (Ebbing et al., 2018; Kassouf et al., 2006).

4.2 Grundlegende Überlebensdaten

Die 5-Jahres-Überlebensraten bisheriger Studien zu partiellen Zystektomien erstrecken sich von 49,8 % bis 67 %, das karzinomspezifische Überleben lag im Bereich von 65 % bis 87 % und das rezidivfreie Überleben im Bereich von 29 % bis 76,4 %, wobei hier ein Rezidiv uneinheitlich definiert wurde, teils als lokaler oberflächlicher, teils als invasiverer Tumor (Ebbing et al., 2018; Fahmy et al., 2010; Grossman et al., 2003; Kassouf et al., 2006; Koga et al., 2012; Ma et al., 2013; M. Zhang et al., 2010). Das unterschiedliche Outcome der Studien wird zusätzlich durch die Heterogenität der Kohorten bedingt sein,

bei denen neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapien oder auch Lymphadenektomien sehr uneinheitlich durchgeführt wurden.

In Bezug auf radikale Zystektomien wird ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 40,3 % bis 62 %, ein karzinomspezifisches Überleben von 65,8 % bis 80 % und ein rezidivfreies Überleben von 56 % bis 74 % angegeben (Albisinni et al., 2015; Capitanio et al., 2009; Fedeli et al., 2020; Ghoneim et al., 2008; Raza et al., 2015; Yuh et al., 2014). In einer kanadischen Studie, welche radikale Zystektomien von 2000 bis 2015 untersuchte, wurde ein Anstieg des 5-Jahres-Gesamtüberlebens über die Zeit von 42,7 % auf 50,9 % beobachtet (Wissing et al., 2019). Ventakramani et al. untersuchten in einer aktuellen Studie ebenfalls radikale Zystektomien, einmal in Form von offenen Operationen, einmal in Form robotischer Eingriffe und ermittelten dabei 3-Jahres-Überlebensraten von 68,5 % und 73,9 % (Venkatramani et al., 2020).

Wie hier gezeigt liegen für partielle Zystektomien zum Teil höhere Raten für das Gesamtüberleben vor als für radikale Zystektomien. Zum direkten Vergleich des Outcomes von radikalen und partiellen Zystektomien kann eine Studie von Capitanio et al. genutzt werden (Capitanio et al., 2009). Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und im karzinomspezifischen Überleben auch unter Berücksichtigung von Alter, Ethnie, T-Stadium, N-Stadium, Grading und Operationsjahr gezeigt. Selbst bei zusätzlicher Berücksichtigung der Anzahl der entnommenen Lymphknoten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben. Auch Fahmy et al. konnten keinen signifikanten Unterschied im 5-Jahres-Überleben von Patient*innen nach partieller und nach radikaler Zystektomie mit 49,8 % und 51 % finden (Fahmy et al., 2010).

Mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 65,0 % und einer 5-Jahres-Rate für das rezidivfreie Überleben von 58,3 % reiht sich unsere Kohorte in die in der Literatur beschriebenen Überlebensraten der partiellen Zystektomie ein. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt über den obig genannten Raten bei radikalen Zystektomien.

4.3 Vorliegen von Harnblasentumoren in der Anamnese

In dieser Untersuchung hatten 21,5 % der Patient*innen mit Harnblasenteilresektion einen Tumor der Harnblase in der Vorgeschichte. Das Kriterium eines anamnestischen Harnblasenkarzinoms hatte in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben. Dies könnte jedoch darin begründet sein, dass nur wenige Patient*innen mit einem anamnestischen Tumor Teil des Kollektivs waren. Zudem lagen in dieser kleinen Gruppe nur wenige Sterbefälle vor. Die Aussagekraft zum Einfluss von Harnblasentumoren in der Anamnese ist daher in dieser Studie begrenzt. Ma et al. konnten bei partiellen Zystektomien eine signifikante Reduktion des rezidivfreien Überlebens und des karzinomspezifischen Überlebens sowie eine leichte Herabsetzung des Gesamtüberlebens beobachten, wenn bereits in der Vorgeschichte ein Harnblasenkarzinom auftrat (Ma et al., 2013). Von Kassouf et al. konnte zudem ein signifikanter Einfluss von Karzinomen in der Anamnese auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben beobachtet werden (Kassouf et al., 2006). Daher ist gerade bei Vorliegen von Urothelkarzinomen der Harnblase in der Vergangenheit eine radikale Zystektomie einer partiellen Zystektomie vorzuziehen.

4.4 Tumorlokalisation

Hinsichtlich der Lokalisation waren die meisten Tumore in dieser Studie an den Seitenwänden lokalisiert. Darauf folgte in der Häufigkeit das Dach. Holzbeierlein et al. zeigten einen möglichen milden Zusammenhang zwischen einem Hinterwandbefall und einem reduzierten Überleben (Holzbeierlein et al., 2004). Hierfür zogen sie eine erschwerte operative Zugänglichkeit als Erklärung in Betracht. In der hier vorliegenden Studie konnte jedoch für die Lokalisation der Hinterwand kein Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt werden. Allerdings zeigte sich ein leichter Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Harnblasendachs und einem reduzierten Gesamtüberleben. Da in der Gruppe mit dieser Tumorlokalisation allerdings nur sehr wenige Todesereignisse eintraten, ist dieser Zusammenhang vorsichtig zu bewerten. Insgesamt kann also bisher keine sichere prognostische Relevanz der verschiedenen Tumorlokalisationen festgestellt werden. Wichtig ist jedoch, dass präoperativ die

operative Zugänglichkeit des Tumors bewertet wird und bei behinderter Zugänglichkeit eine radikale Zystektomie vorgezogen wird (Ebbing et al., 2018; Holzbeierlein et al., 2004).

4.5 Tumorgroße

Die Angaben zur Größe der Tumoren in dieser Studie entstammen direkt der Harnblasenteilresektion oder einer Prozedur im Vorfeld, also in der Regel einer transurethralen Resektion oder einer Ultraschalluntersuchung. Es zeigte sich eine hohe Streuung von 6 mm bis zu 95 mm. Die mittlere Größe des größten Tumors lag bei 32 mm. Grundsätzlich finden sich in Studien zu Harnblasenteilresektionen neben der Angabe des T-Stadiums selten konkrete Angaben zur Tumorgroße. Holzbeierlein et al. beschrieben in ihren Fällen ähnlich zu dieser hier vorliegenden Studie eine mittlere Größe von 33 mm, Ebbing et al. beschrieben eine mediane Größe von 30 mm (20 – 46 mm) (Ebbing et al., 2018; Holzbeierlein et al., 2004). In der hier vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Einfluss der Tumorgroße auf das Überleben festgestellt werden. Auch Ebbing et al. konnten weder einen signifikanten Einfluss des maximalen Tumordurchmessers auf das Gesamtüberleben noch auf das rezidivfreie Überleben zeigen (Ebbing et al., 2018). Letztendlich werden sämtliche Patient*innen präoperativ bzgl. ihrer Eignung für eine partielle Zystektomie untersucht, wobei neben der Lokalisation auch Tumorgroße und Blasenkapazität einen elementaren Einfluss haben. Werden Patient*innen als operabel eingestuft, scheint dann die Tumorgroße wohl keinen Einfluss auf das Überleben nach partieller Zystektomie zu haben.

4.6 Tumorhistologie

Die Tumoren, welche in dieser Studie bei der partiellen Zystektomie untersucht wurden, waren mehrheitlich Urothelkarzinome ohne zusätzliche Differenzierung. Bei Betrachtung aller Malignome machten reine Urothelkarzinome einen Anteil von 83,3 % aus. In den übrigen Fällen lagen vor allem zusätzliche Differenzierungen oder ein grundlegend anderer histologischer Typ wie Plattenepithelkarzinomgewebe vor. Auch in anderen

Studien waren histologische Varianten zusätzlich zu Fällen von puren Urothelkarzinomen vertreten, so zum Beispiel bei Holzbeierlein et al. mit 21 % (Holzbeierlein et al., 2004). Da sowohl in dieser hier vorliegenden Studie als auch in anderen Studien die Fallzahlen in der Regel gering waren, war eine statistische Auswertung des Überlebens nach Histologie nicht sinnvoll. Größere Fallzahlen lagen hingegen bei Studien mit Untersuchungen von radikalen Zystektomien vor. Minato et al. zeigten in einer retrospektiven Studie ein niedrigeres Gesamt- und rezidivfreies Überleben bei Patient*innen mit Urothelkarzinomen mit plattenepithelialer Differenzierung im Vergleich zu Patient*innen mit reinen Urothelkarzinomen (Minato et al., 2018). Etwas limitierend war auch hier die kleine Fallzahl von 81 Fällen mit puren Urothelkarzinomen und 20 Fällen mit Urothelkarzinomen mit Plattenepithel-Differenzierung. Auch Mitra et al. beschäftigten sich mit histologischen Differenzierungen und untersuchten 2 444 Fälle von radikalen Zystektomien. Darin fanden sich 141 Fälle mit Plattenepithel-Differenzierung, 97 Fälle mit Adenokarzinom-Differenzierung und 21 Fälle mit gemischter Plattenepithel- und Adenokarzinom-Differenzierung (Mitra et al., 2014). In dieser Studie wurde ein ausführliches Matching nach Alter, Ethnizität, Geschlecht, pathologischem Stadium, neoadjuvanter, adjuvanter und intravesikaler Therapie durchgeführt und es konnte gezeigt werden, dass sich das rezidivfreie und das Gesamtüberleben bei Vorliegen einer nicht-urothelialen Differenzierung nicht signifikant von dem bei purem Urothelkarzinom unterscheiden. Jedoch ist auffällig, dass bei Urothelkarzinomen mit Differenzierung zum Zeitpunkt der Operation oft ein bereits fortgeschrittenes pathologisches Stadium vorliegt, wodurch sich prognostisch ungünstigere klinische Verläufe erklären lassen könnten.

4.7 T-Stadium

Hinsichtlich des T-Stadiums hatten die Patient*innen dieser Kohorte in der transurethralen Resektion fast ausschließlich ein T2-Stadium. Dabei muss natürlich bedacht werden, dass transurethrale Resektionen grundsätzlich nur bis zur Ebene eines T2-Stadiums reichen können und tatsächlich auch höhere T-Stadien vorgelegen haben könnten. Zum Zeitpunkt der partiellen Zystektomie lag in diesem Kollektiv bei 24 (32,0 %) Patient*innen ein T-Stadium von kleiner als T2 vor, bei 17 (22,7 %) Patient*innen ein

T-Stadium von T2 und bei 34 (45,3 %) Patient*innen ein fortgeschritteneres T-Stadium vor. Bei Vergleich der Stadien von maximal T2 und mindestens T3 konnte ein signifikant geringeres Gesamtüberleben bei fortgeschrittenem T-Stadium beobachtet werden. Dass ein lokal fortgeschrittener Tumor mit einem geringeren Überleben assoziiert ist, erscheint plausibel und wird auch durch die Literatur bekräftigt. Eine der vielen möglichen Begründungen hierfür könnte sein, dass bei fortgeschrittenem T-Stadium bereits bei Diagnosestellung Mikrometastasen vorliegen könnten. Ebbing et al. verglichen in einer Kohorte von Patient*innen mit partiellen Zystektomien nicht-muskelinvasive mit muskelinvasiven Stadien und konnten auch hier bei fortgeschrittenem Stadium eine signifikante Reduktion des Gesamtüberlebens und zusätzlich des rezidivfreien Überlebens finden (Ebbing et al., 2018). Zarei et al. untersuchten das karzinomspezifische Überleben bei den Unterklassifizierungen T2a und T2b sowie bei T3a und T3b nach radikalen Zystektomien (Zarei et al., 2012). Dabei fanden sie weder einen signifikanten Unterschied zwischen Fällen mit T2a- und T2b-Stadien noch zwischen Fällen mit T3a und T3b-Stadien. Interessanterweise identifizierten sie jedoch eine Marke von 4,5 mm Fettgewebsinfiltration, bei der ein signifikanter Unterschied im karzinomspezifischen Überleben für 5 Jahre bestand. Auf dieser Grundlage könnte zukünftig eine zusätzliche Angabe der Infiltrationstiefe im pathologischen Befund auch bei partiellen Zystektomien wertvoll sein, mit der die Therapie angepasst bzw. die Prognose exakter abgeschätzt werden könnte.

Weiterhin soll an dieser Stelle auf die Änderung des T-Stadiums zwischen transurethraler Resektion und partieller Zystektomie eingegangen werden. Bei Ebbing et al. zeigte sich eine häufige Änderung der T-Stadiums zwischen transurethraler Resektion und partieller Zystektomie (Ebbing et al., 2018). Hierbei erhöhte sich das T-Stadium bei 44,1 % der Patient*innen von T2 auf T3 und in 22,2 % sank es ab, in 18,5 % sogar auf ein T0-Stadium. Ähnliche Zahlen konnten auch im Kollektiv der hier vorliegenden Studie gezeigt werden. Bei initialem T2-Stadium kam es zu einem Up-Staging auf T3 in 40,0 % der Fälle, einer Reduktion in 34,4 % und einer Reduktion auf ein T0-Stadium in 24,1 %. Auch bei radikalen Zystektomien werden häufig Änderungen des T-Stadiums zwischen transurethraler Resektion und anschließender Zystektomie beschrieben. Bei initialem T2-Stadium bei transurethraler Resektion beschrieben Yafi et al. ein Up-Staging nach radikaler Zystektomie in 38 % und sogar 55 %, wenn zusätzlich ein Carcinoma in situ vorlag (Yafi et al., 2014).

4.8 Carcinoma in situ

Ein Carcinoma in situ kann parallel zu einem muskelinvasiven Urothelkarzinom vorliegen. Dabei birgt es allgemein ein hohes Potenzial zur Dedifferenzierung, zur Progression in ein muskelinvasives Karzinom und zur Ausbildung von Metastasen (Piszczek et al., 2020). Kassouf et al. haben in ihrer Studie zu partiellen Zystektomien lediglich Patient*innen eingeschlossen, bei denen vor der Harnblasenteilresektion kein Carcinoma in situ vorlag. Trotzdem wurde postoperativ in 22 % der Fälle ein Carcinoma in situ nachgewiesen (Kassouf et al., 2006). Entweder war das Carcinoma in situ nicht im Präparat der TUR-B enthalten, ist im Rahmen der Aufarbeitung des Materials abhandengekommen oder am wahrscheinlichsten wurde es nicht als solches korrekt diagnostiziert, da auch das CIS einer relevanten Interreader-Variabilität unterliegt (Giunchi et al., 2016). Dass sich ein Carcinoma in situ in der kurzen Zeit zwischen transurethraler Resektion und partieller Zystektomie entwickelt hat, erscheint nicht wahrscheinlich, insbesondere da es als gesichert gilt, dass muskelinvasive Urothelkarzinome aus einem CIS regelhaft entstehen (Inamura, 2018). In der hier vorliegenden Studie war bei 8 (11,1 %) Patient*innen bei der initialen transurethralen Resektion ein Carcinoma in situ bekannt und im Gewebe der partiellen Zystektomie ließ sich in 9 (11,5 %) Fällen ein Carcinoma in situ nachweisen. Als erstes lässt sich retrospektiv leider nicht erklären, warum Patient*innen mit einem CIS im TUR-B Befund eine partielle Zystektomie erhalten haben. Nachdem ein CIS mit seinem flachen, diffusen Wachstumsmuster durch eine alleinige TUR-B nicht als therapiebar gilt, ist ein CIS ein typischer Ausschlussfaktor für eine partielle Zystektomie. Abseits dessen gab es in unserer Kohorte überraschenderweise zwischen einem CIS im TUR-B Befund und einem CIS im Präparat der partiellen Zystektomie nur eine einzige Übereinstimmung. Die restlichen CIS-Befunde waren entweder nur im TUR-B Präparat oder nur im PCX-Präparat vorhanden. Am ehesten müssten sie, wie oben beschrieben, bei der Befundung übersehen oder im Bereich der transurethralen Resektion tatsächlich komplett reseziert worden sein. Hinreichende Gewissheit, wie es letztendlich dazu kam, wird es hier leider keine geben. Jedenfalls hatte bei der Überlebensanalyse das Vorhandensein eines CIS nach TUR-B oder PCX keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben. Natürlich sind diese Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl nur mäßig aussagekräftig. Blickt man allerdings auf Holzbeierlein et al., so konnten sie trotz einer

ähnlich niedrigen Fallzahl in ihrer Studie einen signifikanten Einfluss eines Carcinoma in situ auf das Entstehen eines oberflächlichen Rezidivs zeigen (Holzbeierlein et al., 2004).

Mit einem Mapping bei der transurethralen Resektion können auch makroskopisch wenig suspekta Areale der Harnblasenwand auf eine Carcinoma in situ geprüft werden. Ob ein Mapping im Zuge einer transurethralen Resektion auf das Überleben nach partieller Zystektomie einen tatsächlichen Einfluss hat, kann nach aktueller Studienlage nicht abschließend geklärt werden. In der hier vorliegenden Studie war das Mapping jedenfalls nicht mit einem besseren Gesamtüberleben oder rezidivfreien Überleben assoziiert.

4.9 Grading

In diesem Kollektiv hatten fast alle Patient*innen im Vorfeld der partiellen Zystektomie in der transurethralen Resektion einen Tumor mit der Klassifizierung „high grade“. Durch die vorliegende geringe Streuung ließen sich hier keine signifikanten Zusammenhänge zum Überleben der Patient*innen ziehen. Bei Betrachtung des Gradings am Präparat der partiellen Zystektomie ließ sich ebenso kein relevanter Einfluss des Gradings auf das Überleben zeigen. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass die Fallzahlen und Todesfallzahlen bei gut differenzierten Tumoren in dieser Studie gering waren. Anhand der Hazard Ratio ließ sich jedoch die Tendenz erkennen, dass eine starke Dedifferenzierung mit einem herabgesetzten Gesamtüberleben in Verbindung stehen könnte. Eindeutiger ließ sich dieser Zusammenhang bei anderen Tumorentitäten und nicht-invasiven Urothelkarzinomen zeigen (Soukup et al., 2017). Letztendlich wird nur in den seltensten Fällen bei einem „low grade“ Urothelkarzinom die Indikation zur RCX bzw. PCX gestellt. Diese Tumore weisen fast ausschließlich ein Ta-Stadium auf und sind mit wenigen Ausnahmen lokal beherrschbar. Daher scheidet das Grading als mögliches Selektionskriterium für eine PCX aus.

Insgesamt wurden Studien zum Grading insbesondere bei nicht-invasiven Tumoren durchgeführt, da hier sowohl stark differenzierte als auch wenig differenzierte Grading-Stufen vorliegen können, während muskelinvasive Tumoren fast ausschließlich dedifferenzierte Zellstrukturen aufweisen. Apollo et al. untersuchten nicht-invasive

Harnblasenkarzinome unterschiedlicher Grading-Stufen auf bestimmte Gen-Expressions-Level und zeigten eine signifikant erhöhte mRNA-Expressionsrate für den Biomarker Survivin bei G3-Tumoren im Vergleich zu G1-Tumoren (A. Apollo et al., 2019). Survivin ist an der Apoptose-Inhibition beteiligt und ist bei dedifferenzierten Tumoren oft mit verstärktem Vorliegen des Oberflächenproteins CD44 verbunden (Hassn Mesrati et al., 2021). Survivin und CD44 könnten demnach zukünftig bei „high grade“ und damit auch bei muskelinvasiven Urothelkarzinomen als therapeutische Angriffspunkte in Betracht kommen. Eine weitere aktuelle Studie untersuchte metabolische Charakteristika, die explizit bei Harnblasentumoren mit hoher Dedifferenzierung zu beobachten sind (Vantaku et al., 2019). Hierbei wurde beschrieben, dass „high grade“ Tumore mit einer Störung im System der β -Oxidation der Fettsäuren zu einer stärkeren Progression neigen. Dem kann eine herabgesetzte Aktivität der Carnitin-Acyltransferase 1 zugrunde liegen. Durch diese Forschung sind auch neue therapeutischen Ansätze auf Stoffwechselebene denkbar.

4.10 Resektionsränder

In diesem Kollektiv wurde in 69 (88 %) Fällen intraoperativ ein Schnellschnitt eingereicht. Dabei lag in 65 Fällen im Schnellschnitt der Befund von tumorfreien Schnitträndern vor und in 3 Fällen zeichnete sich Tumorbefall ab. Von diesen 3 Fällen wiederum lag im abschließenden Resektionspräparat in 2 Fällen ein positiver Schnittrand vor. Insgesamt lag bei Betrachtung aller Fälle in der abschließenden Präparatbefundung bei 12 (24,5 %) Präparaten ein positiver Resektionsrand vor. Geht man davon aus, dass in den Fällen mit TNM-Klassifikation ohne Information zum R-Status ein R0-Befund vorgelegen hat, so würde dies die Rate von positiven Schnitträndern von 16,0 % ergeben. Dies ähnelt dem Anteil von positiven Resektionsrändern in der Studie von Kassouf et al. Hier war der Resektionsrand bei 5 (14 %) von 58 Patient*innen positiv (Kassouf et al., 2006). Auch Ebbing et al. beschrieben einen ähnlichen Anteil von 14,8 % (Ebbing et al., 2018). Bei Holzbeierlein et al. lag bei 5 (9 %) von 58 Patient*innen ein tumorbefallener Resektionsrand vor und von diesen Patient*innen entwickelten 4 ein Rezidiv (Holzbeierlein et al., 2004). Dies lässt annehmen, dass eine vollständige Resektion des Tumorgewebes einen relevanten Einfluss auf das rezidivfreie und vermutlich das

Gesamtüberleben hat. Dennoch konnte in der vorliegenden Studie keinen Einfluss des Resektionsrandes auf das Gesamtüberleben und auch nicht auf das rezidivfreie Überleben beobachtet werden. Auch Kassouf et al. konnten in ihrer Kohorte keinen signifikanten Einfluss positiver Schrittränder auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben zeigen (Kassouf et al., 2006). In Bezug auf radikale Zystektomien untersuchten Dotan et al. 1 589 Fälle von radikalen Zystektomien (Dotan et al., 2007). Sie beschrieben bei einem Anteil von 4,2 % positive Resektionsränder und fanden hier eine ungünstige Prognose mit einem reduzierten karzinomspezifischen Überleben. Trotz der uneinheitlichen Datenlage zum Resektionsrand bei der partiellen Zystektomie erscheint bei Urothelkarzinomen eine komplette Resektion also elementar und sollte stets angestrebt werden.

4.11 Lymphadenektomie und Lymphknotenstatus

Lymphknotenmetastasen im Operationspräparat sind bedeutend für die Einschätzung der Prognose und die Therapie. Auch wenn klinisch kein Verdacht auf Lymphknotenmetastasen besteht, können diese vorliegen (Shariat et al., 2006). In der hier vorliegenden Studie erfolgte eine Lymphadenektomie in 60 (76,9 %) Fällen. Hierbei lag eine mittlere Anzahl von 13 entnommenen Lymphknoten vor. Lymphadenektomien werden idealerweise bilateral durchgeführt, in einigen Fällen jedoch auch nur unilateral auf der Tumorseite (Ebbing et al., 2018). Ebbing et al. zeigten in ihrer Studie eine mediane Zahl von 8 entnommenen Lymphknoten bei unilateraler Resektion und 12 Lymphknoten bei bilateraler Lymphadenektomie. Bei radikalen Zystektomien konnte gezeigt werden, dass eine Anzahl von über zehn entnommenen Lymphknoten mit einem prognostisch günstigeren Überleben einhergeht (A. B. Apollo, 2014).

Die Rate an durchgeführten Lymphadenektomien bei partiellen Zystektomien schwankt in der Literatur. Holzbeierlein et al. beschrieben zum Beispiel einen Prozentsatz von 91 % (Holzbeierlein et al., 2004). Fahmy et al. zeigten eine niedrige Rate an durchgeführten Lymphadenektomien von 23 % (Fahmy et al., 2010). Dies ist vergleichbar mit einer von Capitanio et al. 2009 veröffentlichten Studie (Capitanio et al., 2009). Hier wurde eine sehr geringe Lymphadenektomie-Rate von 21 % gezeigt. In Bezug auf radikale

Zystektomien zeigten Shabsigh et al. wiederum mit 94 % eine hohe Rate an Lymphadenektomien (Shabsigh et al., 2009). In diesem Zusammenhang beschrieben Capitanio et al. weiterhin, dass bei partiellen Zystektomien signifikant weniger Lymphknoten entfernt wurden als bei radikalen Zystektomien, die Raten für die Resektion von über 10 Lymphknoten lagen mit 4,2 % bzw. 23,7 % entsprechend weit auseinander (Capitanio et al., 2009). Capitanio et al. sprachen hier eine dringende Empfehlung für eine höhere, ausgiebige Lymphadenektomie auch bei Patient*innen mit partieller Zystektomie aus. Sie sollte sich nicht von der bei einer radikalen Zystektomie unterscheiden.

In dieser hier vorliegenden Studie hatten 31,0 % der Patient*innen einen positiven Lymphknotenstatus. Geht man davon aus, dass in den übrigen Fällen ohne explizite Angabe des N-Stadiums keine Lymphknotenmetastasen vorgelegen haben, so liegt der Anteil mit positivem Status bei 23,1 %. Dieser Anteil reiht sich in die Ergebnisse anderer Studien zu partiellen Zystektomien mit 5 % (M. Zhang et al., 2010), 11,0 % (J. J. Knoedler et al., 2012), 12 % (Smaldone et al., 2008), 14% (Kassouf et al., 2006), 22,2 % (Ebbing et al., 2018), 32,4 % (Capitanio et al., 2009) ein. In der hier vorliegenden Studie wurde jedoch weder ein signifikanter Einfluss des Lymphknoten-Status auf das Gesamtüberleben noch auf das rezidivfreie Überleben gezeigt. Kassouf et al. beschrieben in ihrer Studie zu partiellen Zystektomien ebenfalls keinen signifikanten Einfluss eines Lymphknotenbefalls auf das Gesamtüberleben (Kassouf et al., 2006). Bei Holzbeierlein et al. wiederum war ein positiver Lymphknotenstatus bei partiellen Zystektomien mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert (Holzbeierlein et al., 2004). Auch in Bezug auf radikale Zystektomien konnte ein klarer Einfluss von Lymphknotenmetastasen auf das Gesamtüberleben gezeigt werden. Beispielsweise untersuchten Shariat et al. 731 Fälle von radikalen Zystektomien, bei denen präoperativ klinisch kein Verdacht auf Lymphknotenmetastasen bestand (Shariat et al., 2006). Bei Lymphknotenmetastasen im abschließenden Präparat sank das Gesamtüberleben signifikant. Je höher das N-Stadium lag, desto stärker war dieser Zusammenhang. Der in der vorliegenden Studie fehlende Zusammenhang lässt sich am ehesten erneut durch die geringen Fallzahlen erklären. Dass es bei partiellen Zystektomien einen Unterschied zu radikalen Zystektomien diesbezüglich gibt, erscheint wenig plausibel.

4.12 Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion

Auch die Parameter der Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion konnten den pathologischen Befunden der partiellen Zystektomie entnommen werden. Wichtig erscheint, soweit möglich, eine getrennte Angabe für die Lymphgefäßinvasion und die Blutgefäßinvasion, da der Begriff lymphovaskuläre Invasion uneindeutig wirken kann. Für die Parameter Lymphgefäßinvasion und Blutgefäßinvasion konnte in dieser hier vorliegenden Studie jeweils ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt werden. Auch Ebbing et al. zeigten für partielle Zystektomien einen signifikanten Einfluss der Blutgefäßinvasion sowohl auf das Gesamtüberleben als auch auf das karzinomspezifische Überleben (Ebbing et al., 2018). Einen signifikanten Einfluss der Lymphgefäßinvasion auf das Überleben konnten sie jedoch nicht zeigen. Im Bereich der radikalen Zystektomien untersuchten Carlsen et al. 292 Präparate von radikalen Zystektomien (Carlsen et al., 2021). Sie zeigten hierbei einen signifikanten Einfluss der Blutgefäßinvasion auf das karzinomspezifische Überleben. Für die Lymphgefäßinvasion war der Einfluss jedoch ebenso nicht signifikant. Auch Muppa et al. führten eine Studie zu radikalen Zystektomien durch und schlossen 1 504 Patient*innen ein, die während des Zeitraums von 1980 bis 2010 operiert wurden (Muppa et al., 2017). In den Operationspräparaten zeigte sich, dass in 20 % eine Lymph- und in 4 % eine Blutgefäßinvasion vorlag. Ebenfalls waren höhere T-Stadien signifikant mit jeweils Lymph- und Blutgefäßinvasion verbunden. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Lymph- und Blutgefäßinvasion und einem regionärem Lymphknotenbefall. Muppa et al. untersuchten mit ihren hohen Fallzahlen neben reinen Urothelkarzinomen auch Harnblasenkarzinome anderer Histologien (Muppa et al., 2017). Dabei fanden sie eine erhöhte Rate von Blutgefäßinvasion bei Plattenepithelkarzinomen und eine sehr deutlich erhöhte Rate von Lymphgefäßinvasion bei mikropapillären Karzinomen. Blut- und Lymphgefäßinvasion standen in einem signifikanten Zusammenhang mit einem herabgesetzten karzinomspezifischen Überleben.

Bei anderen Tumorentitäten wurden ebenfalls Studien zu Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion durchgeführt. In einer Meta-Analyse zu primär operablen Mammakarzinomen wurde eine Assoziation zwischen dem Vorliegen von Lymphgefäß-

oder Blutgefäßinvasion und einem herabgesetzten Gesamtüberleben beschrieben (Gujam et al., 2014). Dies lässt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, dass mit einer Invasion von Lymph- und Blutgefäßen der Weg für eine die Lymphknoten betreffende und für eine hämatogene, systemische Metastasierung geebnet wird (Gujam et al., 2014). In Hinblick auf die Gewebeaufarbeitung ermöglichen immunhistochemische Färbungen, zum Beispiel mit Antikörpern gegen die Endothel-Marker D2-40 oder CD34, eine gute Abgrenzung zwischen Artefakten und Lymph- und Blutgefäßen und andererseits die Unterscheidung zwischen Lymphgefäßen und Blutgefäßen an sich (Gujam et al., 2014). Damit bietet sich hier ein Vorteil gegenüber Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin. Aufgrund der hohen Bedeutung der Parameter Lymph- und Blutgefäßinvasion erscheint eine konsequente Angabe in der pathologischen Befundung wichtig. Ebenso ist eine Untersuchung der Lymph- und Blutgefäßinvasion schon bei initialen transurethralen Resektionen technisch möglich und es konnte bereits gezeigt werden, dass eine festgestellte Invasion zu dem Zeitpunkt ebenfalls mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen, einem Upstaging bei radikaler Zystektomie sowie einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert ist (Werntz et al., 2020). Damit wären auch hier regelmäßige Befundungen wünschenswert (Bubendorf, 2018). In diesem Falle wäre eine weitergehende Einschätzung der Prognose bereits bei der ersten transurethralen Resektion denkbar. Weiterhin wäre unter Kenntnis des erhöhten Risikos der Patient*innen eine Anpassung der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie möglich (Gujam et al., 2014).

4.13 Neoadjuvante Chemotherapie

In dieser Studie wurde in 6 (8 %) Fällen eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Bei radikalen Zystektomien konnte in einer großen Meta-Analyse gezeigt werden, dass eine Kombination aus neoadjuvanter Chemotherapie der alleinigen radikalen Zystektomie überlegen ist und diese den Patient*innen angeboten werden sollte (Yin et al., 2016). Es wurde hierbei ebenfalls betont, dass tendenziell präoperativ höhere Dosen von Patient*innen toleriert werden als postoperativ. Eine weitere Studie befasste sich mit neoadjuvanten Chemotherapien vor radikalen Zystektomien bei den Tumorcharakterisierungen T1G3 und T2-4aNXM0 (Sherif et al., 2004). Auch hier konnte

eine deutliche Erhöhung der 5-Jahres-Überlebens-Rate nach Gabe einer neoadjuvanten Chemotherapie gezeigt werden. Im Allgemeinen sind die Kollektivgrößen in Studien zu partiellen Zystektomien niedriger als die zu radikalen Zystektomie, daher sind auch die Fallzahlen zu neoadjuvanten Chemotherapien, wie in diesem Fall, gering und eine Auswertung erschwert. Es kann jedoch angenommen werden, dass eine Erhöhung des Überlebens durch eine neoadjuvante Chemotherapie auch analog bei partiellen Zystektomien erreicht werden kann. In diesem Sinne kann auch bei partiellen Zystektomien eine verstärkte Nutzung einer neoadjuvanten Chemotherapie in Betracht gezogen werden.

4.14 Operationszeitpunkt

Bei der Entscheidung zur operativen Therapie eines muskelinvasiven Urothelkarzinoms hat der Zeitpunkt der Operation eine große Relevanz. In einer Studie zu Harnblasenkarzinomen im T2-Stadium und primärer radikaler Zystektomie ohne vorangegangener neoadjuvanter Chemotherapie konnte gezeigt werden, dass ein Abstand zwischen initialer Diagnosestellung und radikaler Zystektomie von maximal 93 Tagen im Vergleich zu einem größeren Abstand statistisch signifikant mit einem erhöhten karzinomspezifischen und Gesamtüberleben assoziiert ist (Lee et al., 2006). Als mögliche Begründung wurde die Ausbildung von Mikrometastasen angegeben. Es zeigte sich auch in dieser hier vorliegenden Studie, dass eine Erhöhung des Abstands zwischen initialer transurethraler Resektion und partieller Zystektomie mit einem signifikant reduzierten Gesamtüberleben verbunden war. Daher sollte also angestrebt werden, die Zeit zwischen Diagnose und Operation möglichst gering zu halten. Patient*innen sollte demnach zu einer, soweit möglich, raschen Entscheidungsfindung geraten werden und auf Seite der Kliniken sollten Vakanzen im Operationsprogramm ermöglicht werden (Lee et al., 2006). Auch bei zeitlicher Dringlichkeit sollte jedoch das Recht der Patient*innen auf eine Zweitmeinung und das Angebot einer neoadjuvanten Chemotherapie gewahrt werden. In diesem hier vorliegenden Kollektiv wurde nach Ausschluss jener Patient*innen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, bei 94 % ein Zeitraum von 3 Monaten eingehalten.

4.15 Operationsdauer

In der hier vorliegenden Studie betrug die mittlere Operationsdauer 179 min, die mediane Dauer lag bei 173 min. Die Operationsdauer hatte in diesem Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Ebbing et al. zeigten für partielle Zystektomien eine mittlere Operationsdauer von 143 min (Ebbing et al., 2018). Jedoch konnten auch sie keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben beobachten. Bei radikalen Zystektomien konnte von Mossanen et al. in einer breit angelegten Studie mit 57 553 Patient*innen in den USA gezeigt werden, dass in 89 % der Fälle die Operationszeit bei vier oder mehr Stunden lag (Mossanen et al., 2019). Shabsigh et al. zeigten bei radikalen Zystektomien eine mediane Zeit von 384 min (Shabsigh et al., 2009). Sie unterteilten noch weiter nach der Form der Harnableitung und es ergab sich eine mediane Zeit von 348 min bei Anlage eines Ileum-Conduits bzw. 432 min bei kontinenter Harnableitung. Im Allgemeinen sind hohe Operationszeiten mit Infektionskomplikationen und zahlreichen weiteren Komplikationen verbunden, dazu zählen Herzinfarkt, Herzstillstand, akutes Nierenversagen, tiefe Venenthrombose, Thrombophlebitis und Lungenembolie (Daley et al., 2015; Procter et al., 2010). Weiterhin zeigten Procter et al. einen Zusammenhang zwischen einer hohen Operationsdauer und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt (Procter et al., 2010). In diesem Sinne stellt eine partielle Zystektomie für Patient*innen einen deutlich milderen Eingriff dar als eine radikale Zystektomie und bietet damit insbesondere für Patient*innen mit operationsrelevanten Vorerkrankungen oder Multimorbidität einen relevanten Vorteil.

4.16 Postoperative Komplikationen

Radikale Zystektomien sind mit einer hohen Rate an Komplikationen verbunden, deren sich sowohl Ärzt*innen als auch Patient*innen bewusst sein müssen und die hinsichtlich der Entscheidungsfindung für oder gegen die Operation abgewogen werden sollten. Grundsätzlich besitzen radikale Zystektomien die höchste Morbidität unter allen Operationen des urogenitalen Trakts (A. B. Apollo, 2014). Shabsigh et al. untersuchten 1 142 Patient*innen mit radikaler Zystektomie von 1995 bis 2005 am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center und haben in 64 % der Fälle Komplikationen innerhalb der

ersten 90 Tage nach Operation festgestellt (Shabsigh et al., 2009). Die häufigsten Komplikationen waren gastrointestinal, häufig mit einem Ileusgeschehen, an zweiter Stelle standen Komplikationen im Sinne von Infektionen, hier insbesondere mit Harnwegsinfektionen, und darauf folgten Wundkomplifikationen, diese bestanden am häufigsten in Wundinfektionen. Peak und Hemal beschrieben Komplikationsraten von 55 bis 78 % innerhalb der ersten 30 Tage nach radikaler Zystektomie (Peak & Hemal, 2020). Sie beschrieben weiterhin, dass dadurch in 27 % der Fälle eine stationäre Wiederaufnahme nötig gewesen war. In einem aktuellen systematischen Review von Maibom et al. wurden Komplikationsraten von 34,9 % während des initialen Klinikaufenthalts, von 39,0 % in den ersten 30 postoperativen Tagen und von 58,5 % in den ersten 90 postoperativen Tagen beschrieben (Maibom et al., 2021). Weiterhin wurden hierbei Raten von 20,5 % für drittgradige, 3,0 % für viertgradige und 3,5 % für fünftgradige Komplikationen nach Clavien-Dindo angegeben. Eine Re-Operation innerhalb von 90 Tagen fand in 12,3 % der Fälle statt. Sich stark auf die Mortalität bei radikalen Zystektomien auswirkend sind im Allgemeinen pulmonale, kardiale, neurologische und renale Komplikationen sowie grundsätzlich das Vorliegen von mehreren Komplikationen im Verlauf (Mossanen et al., 2019).

In dieser hier vorliegenden Studie zu partiellen Zystektomien wurden in den ersten 30 postoperativen Tagen in 14 (17,9 %) Fällen und in den ersten 90 postoperativen Tagen in 18 (23,1 %) Fällen Komplikationen beschrieben. Der deutlich überwiegende Teil der Komplikationen war nach Clavien-Dindo erst- und zweitgradig mit am häufigsten Harnwegsinfektionen gefolgt von Urinextravasation. In 3 (3,8 %) Fällen lag eine höhergradige Komplikation vor. Dazu zählen eine Fasziendehiszenz, eine infizierte Lymphozele und ein akutes Atemnotsyndrom. Holzbeierlein et al. beschrieben bei partiellen Zystektomien mit 10 % der Fälle ebenfalls eine geringe perioperative Morbiditätsrate (Holzbeierlein et al., 2004). Es lagen hier unter 58 Patient*innen sechs Fälle von Komplikationen vor, dabei entwickelten sich in zwei Fällen Harnwegsinfektionen mit Antibiotikabedarf, in einem ein Vorhofflimmern, in einem weiteren eine Wunddehiszenz und in zwei Fällen ein prolongierter Ileus. Bei 10,3 % der Patient*innen bestand die Notwendigkeit einer Bluttransfusion. Ebbing et al. beschrieben die Komplikationen nach partieller Zystektomie sehr ausführlich und zeigten eine hohe 30-Tages-Komplikationsrate von 55,6 % und eine 90-Tages-Komplikationsrate von 59,3

% (Ebbing et al., 2018). Hierbei handelte es sich ebenfalls jedoch fast ausschließlich um erst- und zweitgradige Komplikationen nach Clavien-Dindo.

Partielle Zystektomien weisen somit in der Regel weniger und geringgradigere Komplikationen als radikale Zystektomien auf. Dies konnte durch verschiedene Studien gezeigt werden und spiegelt sich auch in einer aktuellen Studie zu den Kosten für auftretende Komplikationen wider (Malangone-Monaco et al., 2020). Noch während des Krankenhausaufenthalts lagen sie in den USA im Mittel bei 4 657 \$ für partielle und 11 728 \$ für radikale Zystektomien.

In Verbindung mit postoperativen Komplikationsraten stehen die postoperativen Mortalitätsraten. Bei den partiellen Zystektomien der hier vorliegenden Studie lag die 30- bzw. 90-Tages-Mortalitätsrate bei 0 bzw. 1,3 %. Holzbeierlein et al. konnten zeigen, dass bei ihren durchgeführten partiellen Zystektomien perioperativ keine Patient*innen verstarben (Holzbeierlein et al., 2004). Dies konnte auch von Ebbing et al. mit 30- und 90-Tages-Mortalitätsraten von 0 gezeigt werden (Ebbing et al., 2018). Im Bereich der radikalen Zystektomien berichteten beispielsweise Hautmann et al. eine 30-Tages-Mortalität von 3,2 % und eine 90-Tage-Mortalität von 5,2 %. Mit steigendem Alter wurde eine Erhöhung der 30-Tages-Mortalität sogar auf bis zu 10 % angegeben (Hautmann et al., 2012).

Für eine Reduktion von Komplikationen und Mortalitätsraten wird eine Durchführung der Operationen in Kliniken mit hohen Fallzahlen und die präzise Dokumentation des perioperativen Verlaufs und die Auswertung von Komplikationen, zum Beispiel über die Clavien-Dindo-Klassifikation oder den „Comprehensive Complication Index“, empfohlen (Maibom et al., 2021; McGrath et al., 2020). Aktuell wird von der European Association of Urology für radikale Zystektomie eine Fallzahl von 20 pro Jahr empfohlen, Richters et al. schlugen in ihrer Studie eine Erhöhung dieser Zahl auf 30 vor (A. Richters et al., 2021).

4.17 Nachbeobachtung und Rezidive

Sowie nach allen onkologischen Operationen können auch bei Zystektomien Rezidive auftreten. Capitanio et al. beschäftigten sich mit der Nachbeobachtung von Patient*innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom und konnten zeigen, dass das Follow-Up bei Patient*innen nach partieller Zystektomie signifikant kürzer als bei Patient*innen nach radikaler Zystektomie war (Capitanio et al., 2009). Die Zeiten lagen im Mittel bei 64 und 77 Monaten. Fahmy et al. sowie Kassouf et al. zeigten zudem, dass Rezidive auch erst viele Jahre nach Harnblasenteilresektion sichtbar werden können und betonen daher auch hier die Bedeutung einer lebenslangen Nachsorge (Fahmy et al., 2010; Kassouf et al., 2006).

Innerhalb dieses hier untersuchten Kollektivs entwickelte sich in 35,9 % der Fälle ein Lokalrezidiv. In 8 (28,6 %) Fällen wurde dabei aufgrund eines Rezidivs eine nachträgliche radikale Salvage-Zystektomie, durchgeführt. Bei einem medianen Follow-Up von 38 Monaten betrug die mediane Zeit zwischen partieller und Salvage-Zystektomie 13,5 Monate. Ebbing et al. beschrieben bei ihren partiellen Zystektomien nach einem medianen Follow-Up von 36,5 Monaten eine Lokalrezidivrate von 44 % (Ebbing et al., 2018). Von diesen Patient*innen erhielten 42 % der Patient*innen eine anschließende Salvage-Zystektomie. Der mediane Abstand zwischen partieller und Salvage-Zystektomie lag hier bei 14 Monaten. Fahmy et al. beschrieben in ihrer Studie bei einem medianen Follow-Up von 55 Monaten, dass in 24 % der Fälle eine nachträgliche Salvage-Zystektomie erfolgte (Fahmy et al., 2010). Der mediane Abstand zwischen partieller und Salvage-Zystektomie betrug hier 17,6 Monate. Auch Bruins et al. beschrieben einen fast identischen medianen Zeitabstand von 18 Monaten (Bruins et al., 2013). Zudem wurde in der Studie von Bruins et al. deutlich, dass das rezidivfreie Überleben für 5 Jahre nach Salvage-Zystektomie bei 56 % und bei initialer radikaler Zystektomie bei 66 % lag (Bruins et al., 2013). Bei organbegrenzten Tumoren lagen die Raten bei 76 % für Salvage-Zystektomien und bei 82 % für initiale radikale Zystektomien. In beiden Vergleichen waren die Unterschiede nicht signifikant. Auch Kempkensteffen zeigte, dass Patient*innen mit Salvage-Zystektomie eine ähnliche Prognose hatten wie Patient*innen mit initialer radikaler Zystektomie (Kempkensteffen, 2021). Hier wurde eine 5-Jahres-Rate für das rezidivfreie Überleben nach Salvage-Zystektomie von 56 %

gezeigt. Drastisch ungünstigere Prognosen ergaben sich jedoch, wenn bereits Lymphknotenmetastasen oder ein extravasikales Wachstum vorlagen, hier lag das rezidivfreie Überleben nur bei 22 %.

4.18 Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Partielle und radikale Zystektomien bieten als Operationen für die Patient*innen sowohl eine Chance auf therapeutischen Erfolg als auch ein Risiko für Komplikationen (Baierl, 2021; Sexton et al., 2006). Für die Entscheidungsfindung empfiehlt sich daher eine interdisziplinäre Tumorkonferenz. Bei der Operation direkt ist eine enge Zusammenarbeit aller Beteiligten wichtig. Dabei kann die Qualität der Zusammenarbeit im Operationssaal mit Hilfe des Beobachtungsinstruments „Observational Teamwork Assessment for Surgery“ eingeschätzt werden (Baierl, 2021). Hierbei kann die Teamarbeit im Rahmen einer Operation mit fünf verschiedenen Dimensionen des Verhaltens eingeschätzt werden (Baierl, 2021). Dazu zählen die quantitative und qualitative Kommunikation, die Koordination von Aufgaben, unterstützendes Verhalten, Führung und abschließend ein situatives Bewusstsein bzw. die Fähigkeit zur Team-Beobachtung (Baierl, 2021). Nach der jeweiligen Operation ist, angepasst an den aktuellen Zustand der Patientin bzw. des Patienten mit den Vitalparametern, dem Verlauf der Operation und den eventuellen Komorbiditäten, eine Versorgung auf der Normal-, Überwachungs- bzw. Intensivstation nötig. Wichtig sind weiterhin eine angepasste Medikation mit ausreichender Analgesie und eine frühe Mobilisation. Auch hierbei ist eine enge Kommunikation zwischen Mitarbeitenden der einzelnen Fachbereiche der Klinik wichtig. Dieses gesamte Konstrukt ist zusätzlich zur reinen Operation maßgeblich für die Patient*innen prognostisch relevant. Eine effektiv gestaltete Zusammenarbeit ist mit einer hohen Sicherheit für die Patient*innen und einer minimierten Rate an Behandlungsfehlern verbunden (Baierl, 2021). Dieser Grundsatz lässt sich sowohl auf radikale als auch auf partielle Zystektomien anwenden. Dennoch sei hier erwähnt, dass neben dem Blasenerhalt die geringere Morbidität ein großer Vorteil der partiellen Zystektomie ist.

4.19 Stärken und Limitationen

Als Stärke dieser Arbeit kann die im Vergleich zu anderen Studien zu partiellen Zystektomien große Kohorte mit 78 Patient*innen gesehen werden. Weiterhin wurde in der Arbeit ein großer Zeitraum von etwa 10 Jahren betrachtet. Ebenso lag in dieser Studie ein vergleichsweise langer Nachbeobachtungszeitraum vor. Die mittlere Zeit zwischen partieller Zystektomie und letztem Kontaktzeitpunkt oder Sterbedatum betrug 43 Monate.

Limitationen dieser Studie liegen in der retrospektiven Struktur. Hierbei wurden nicht alle Patient*innen während ihres gesamten Krankheitsverlaufs in der Charité betreut. Daher konnten sowohl präoperative als auch postoperative Daten nicht in allen Fällen in Vollständigkeit erhoben werden. In Bezug auf die Rezidive beispielsweise lag leider kein durchgängiges Follow-Up aller Patient*innen vor. Existierte keine Information an unserer Klinik über ein Rezidiv, wurde bis zum letzten Kontakt von einer Rezidivfreiheit ausgegangen. Es ist jedoch möglich, dass extern oder nicht diagnostiziert Rezidive im Anschluss aufgetreten sind.

Bei der retrospektiven Struktur der Studie lag zudem ein Selektionsbias vor, da sich sowohl die Patient*innen als auch die Ärzt*innen bewusst für eine partielle und gegen eine radikale Zystektomie entschieden haben. Weiterhin ist diese Studie monozentrisch aufgestellt, sodass ausschließlich Ergebnisse der partiellen Zystektomien aus dem Universitätsklinikum der Charité dargestellt werden. Es kann also durchaus sein, dass an anderen Kliniken aufgrund individueller prä-, intra- und postoperativen Versorgung, anderer Operationstechniken und chirurgischer Teams abweichende Ergebnisse erzielt wurden.

5 Zusammenfassung

Eine Krebserkrankung stellt für Patient*innen eine enorme Belastung dar, der von klinischer Seite aus so unterstützend wie möglich und interdisziplinär begegnet werden sollte. Die radikale Zystektomie in Kombination mit der Einrichtung einer neuen Harnableitung stellt für die Patientin bzw. den Patienten eine sehr umfassende Operation dar, für die eine ausreichend gute körperliche Verfassung nötig ist. Die partielle Zystektomie stellt als Alternative eine kürzere und weniger umfassende Operation dar. Sie kann sich, wie auch in diesem Kollektiv, durch geringere postoperative Morbiditäts- und Mortalitätsraten auszeichnen. In unserem hochselektionierten Kollektiv lagen 5-Jahres-Überlebensraten bei 65,0 % für das Gesamtüberleben und bei 58,3 % für das rezidivfreie Überleben. Wenn auch nähere Vergleiche hier methodisch nicht korrekt sind, liegen diese Raten zumindest im Bereich der Raten von radikalen Zystektomien. Zusätzlich verlieren die Patient*innen durch diesen Eingriff nicht ihre Harnblase.

In dieser Studie konnte ein leichter Zusammenhang zwischen einer Tumorlokalisierung am Harnblasendach und einem herabgesetzten Gesamtüberleben gezeigt werden. Chirurgisch erscheint das kontraintuitiv und wurde bisher in keiner anderen Studie zur partiellen Zystektomie erwähnt. Wir sind daher der Ansicht, dass eine Tumorlokalisierung am Harnblasendach eine partielle Zystektomie per se nicht ausschließt. Einleuchtender erscheint dafür der negative Effekt eines höheren T-Stadiums auf das Überleben. Ob bei höheren T-Stadien die partielle der radikalen Zystektomie unterlegen ist, kann aber nicht beantwortet werden. Dennoch erscheint uns bei fortgeschrittenen Tumoren ein radikaleres chirurgisches Vorgehen im Sinne einer radikalen Zystektomie angebrachter. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ein kurzer Abstand zwischen transurethraler Resektion und partieller Zystektomie sowie ein kurzer Klinikaufenthalt mit einem höheren Gesamtüberleben verbunden waren. Wenn präoperativ der klinische Verdacht auf Lymphknotenmetastasen bestand, so war dies mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert. In der pathologischen Gewebeuntersuchung waren weiterhin Lymph- und Blutgefäßinvasion ebenso mit einem herabgesetzten Gesamtüberleben verbunden. Letztendlich konnte mit dieser retrospektiven Arbeit das bestätigt werden, was bisher zur partiellen Zystektomie bekannt war. Für ein hochselektioniertes Kollektiv mit am besten einem Erstbefund eines solitären

Blasentumors, der mit negativem Resektionsrand entfernt werden kann und nicht im Bereich des Trigonums sitzt und auch ohne assoziiertem CIS, erscheint diese Therapieform durchaus als eine onkologisch vergleichbare Alternative zur radikalen Zystektomie. Nachdem auch Spätrezidive nicht selten sind, sollte aber ein lebenslanges Follow-Up mit regelmäßigen Zystoskopien erfolgen.

Für die Zukunft wäre natürlich ein direkter Vergleich zwischen partieller und radikaler Zystektomie im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie wünschenswert. Da derzeit jedoch in der Leitlinie radikale Zystektomien als Standard empfohlen werden und partielle Zystektomien nur in wenigen Einzelfällen durchgeführt werden sollten, scheint eine randomisierte Studie schwer vorstellbar (Ebbing et al., 2018; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020). Dennoch sollten auch außerhalb eines solchen Studiensettings gute Daten generierbar sein, wenn partielle Zystektomien verlässlich nach den oben genannten strengen Auswahlkriterien durchgeführt werden.

6 Literaturverzeichnis

- Albisinni, S., Rassweiler, J., Abbou, C. C., Cathelineau, X., Chlosta, P., Fossion, L., Gaboardi, F., Rimington, P., Salomon, L., Sanchez-Salas, R., Stolzenburg, J. U., Teber, D., & van Velthoven, R. (2015). 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*, *115*(6), 937-945. doi:10.1111/bju.12947
- Alt, M., Stecca, C., Tobin, S., Jiang, D. M., & Sridhar, S. S. (2020). Enfortumab Vedotin in urothelial cancer. *Ther Adv Urol*, *12*, 1756287220980192. doi:10.1177/1756287220980192
- American Urological Association. (2020). Urinary Bladder: Normal Urothelium. Retrieved from <https://www.auanet.org/education/auniversity/education-products-and-resources/pathology-for-urologists/normal-histology-and-important-histo-anatomic-structures/urinary-bladder-normal-urothelium> Accessed 03 September 2021
- Antoni, S., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Znaor, A., Jemal, A., & Bray, F. (2017). Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol*, *71*(1), 96-108. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.010
- Aoki, Y., Brown, H. W., Brubaker, L., Cornu, J. N., Daly, J. O., & Cartwright, R. (2017). Urinary incontinence in women. *Nat Rev Dis Primers*, *3*, 17042. doi:10.1038/nrdp.2017.42
- Apollo, A., Ortenzi, V., Scatena, C., Zavaglia, K., Aretini, P., Lessi, F., Franceschi, S., Tomei, S., Sepich, C. A., Viacava, P., Mazzanti, C. M., & Naccarato, A. G. (2019). Molecular characterization of low grade and high grade bladder cancer. *PLoS One*, *14*(1), e0210635. doi:10.1371/journal.pone.0210635
- Apollo, A. B. (2014). Multimodal management of muscle-invasive bladder cancer. *Current Problems in Cancer*, *38*(3), 80. doi:10.1016/j.currprobcancer.2014.06.001
- Baierl, S. C. (2021). *Interdisziplinäre Teamarbeit im Operationssaal: Erfassung und Zusammenhänge mit Stress-Erleben des Personals*. (Doktorgrad). Ludwigs-Maximilians-Universität München, Deggendorf. Retrieved from https://edoc.ub.uni-muenchen.de/29049/1/Baierl_Stefanie.pdf Accessed 30 April 2022
- Bellmunt, J., & Montazeri, K. (2019). Erdafitinib for the treatment of metastatic bladder cancer. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *13*(1), 1-6. doi:10.1080/17512433.2020.1702025
- Bernardo, C., Monteiro, F. L., Direito, I., Amado, F., Afreixo, V., Santos, L. L., & Helguero, L. A. (2021). Association Between Estrogen Receptors and GATA3 in Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Their

- Clinicopathological Significance. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 684140. doi:10.3389/fendo.2021.684140
- Blair, H. A. (2018). Atezolizumab: A Review in Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Targeted Oncology*, 13(3), 399-407. doi:10.1007/s11523-018-0570-5
- Blasentumorzentrum LMU. (2022). Photodynamische Diagnostik (PDD). Retrieved from <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Blasentumorzentrum/de/temp/Photodynamische-Diagnostik-PDD/> Accessed 30 May 2022
- Bonelli, P., Tuccillo, F. M., Borrelli, A., Schiattarella, A., & Buonaguro, F. M. (2014). CDK/CCN and CDKI alterations for cancer prognosis and therapeutic predictivity. *Biomed Res Int*, 2014, 361020. doi:10.1155/2014/361020
- Brennan, P., Bogillot, O., Cordier, S., Greiser, E., Schill, W., Vineis, P., Lopez-Abente, G., Tzonou, A., Chang-Claude, J., Bolm-Audorff, U., Jöckel, K. H., Donato, F., Serra, C., Wahrendorf, J., Hours, M., T'Mannetje, A., Kogevinas, M., & Boffetta, P. (2000). Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*, 86(2), 289-294. doi:10.1002/(sici)1097-0215(20000415)86:2<289::aid-ijc21>3.0.co;2-m
- Bruins, H. M., Wopat, R., Mitra, A. P., Cai, J., Miranda, G., Skinner, E. C., & Daneshmand, S. (2013). Long-term outcomes of salvage radical cystectomy for recurrent urothelial carcinoma of the bladder following partial cystectomy. *BJU Int*, 111(3 Pt B), E37-42. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11438.x
- Bubendorf, L. D., P.A.; Fleischmann, A.; Hailemariam, S.; Wagner, U. (2018). Qualitätsrichtlinien SGPath - Ableitende Harnwege. Retrieved from https://sgpath.ch/wp-content/uploads/2018/10/QRL-SGPath_Ableitende-Harnwege_2018.pdf Accessed 24 February 2022
- Burger, M., Catto, J. W., Dalbagni, G., Grossman, H. B., Herr, H., Karakiewicz, P., Kassouf, W., Kiemeny, L. A., La Vecchia, C., Shariat, S., & Lotan, Y. (2013). Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 63(2), 234-241. doi:10.1016/j.eururo.2012.07.033
- Burger, M., Grossman, H. B., Droller, M., Schmidbauer, J., Hermann, G., Drăgoescu, O., Ray, E., Fradet, Y., Karl, A., Burgués, J. P., Witjes, J. A., Stenzl, A., Jichlinski, P., & Jocham, D. (2013). Photodynamic Diagnosis of Non-muscle-invasive Bladder Cancer with Hexaminolevulinat Cystoscopy: A Meta-analysis of Detection and Recurrence Based on Raw Data. *European Urology*, 64(5), 846-854. doi:https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.059
- Capitano, U., Isbarn, H., Shariat, S. F., Jeldres, C., Zini, L., Saad, F., Graefen, M., Montorsi, F., Perrotte, P., & Karakiewicz, P. I. (2009). Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysis. *Urology*, 74(4), 858-864. doi:10.1016/j.urology.2009.03.052

- Carlsen, B., Klingen, T. A., Andreassen, B. K., & Haug, E. S. (2021). Tumor cell invasion in blood vessels assessed by immunohistochemistry is related to decreased survival in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *Diagn Pathol*, *16*(1), 109. doi:10.1186/s13000-021-01171-7
- Cheng, L., MacLennan, G. T., & Lopez-Beltran, A. (2012). Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal. *Hum Pathol*, *43*(12), 2097-2108. doi:10.1016/j.humpath.2012.01.008
- Choi, W., Porten, S., Kim, S., Willis, D., Plimack, E. R., Hoffman-Censits, J., Roth, B., Cheng, T., Tran, M., Lee, I. L., Melquist, J., Bondaruk, J., Majewski, T., Zhang, S., Pretzsch, S., Baggerly, K., Siefker-Radtke, A., Czerniak, B., Dinney, C. P., & McConkey, D. J. (2014). Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell*, *25*(2), 152-165. doi:10.1016/j.ccr.2014.01.009
- Clissold, S. P. (1986). Paracetamol and phenacetin. *Drugs*, *32 Suppl 4*, 46-59. doi:10.2165/00003495-198600324-00005
- Colombo, J. R., Jr., Desai, M., Canes, D., Frota, R., Haber, G. P., Moinzadeh, A., Tuerk, I., Desai, M. R., & Gill, I. S. (2008). Laparoscopic partial cystectomy for urachal and bladder cancer. *Clinics (Sao Paulo)*, *63*(6), 731-734. doi:10.1590/s1807-59322008000600004
- Corral, R., Lewinger, J. P., Van Den Berg, D., Joshi, A. D., Yuan, J. M., Gago-Dominguez, M., Cortessis, V. K., Pike, M. C., Conti, D. V., Thomas, D. C., Edlund, C. K., Gao, Y. T., Xiang, Y. B., Zhang, W., Su, Y. C., & Stern, M. C. (2014). Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. *Int J Cancer*, *135*(2), 335-347. doi:10.1002/ijc.28693
- Crawford, J. M. (2008). The origins of bladder cancer. *Laboratory Investigation*, *88*(7), 686-693. doi:10.1038/labinvest.2008.48
- Cumberbatch, M. G. K., Jubber, I., Black, P. C., Esperto, F., Figueroa, J. D., Kamat, A. M., Kiemeny, L., Lotan, Y., Pang, K., Silverman, D. T., Znaor, A., & Catto, J. W. F. (2018). Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol*, *74*(6), 784-795. doi:10.1016/j.eururo.2018.09.001
- Cumberbatch, M. G. K., & Noon, A. P. (2019). Epidemiology, aetiology and screening of bladder cancer. *Transl Androl Urol*, *8*(1). doi:10.21037/tau.2018.09.11
- Daley, B. J., Cecil, W., Clarke, P. C., Cofer, J. B., & Guillaumondegui, O. D. (2015). How slow is too slow? Correlation of operative time to complications: an analysis from the Tennessee Surgical Quality Collaborative. *J Am Coll Surg*, *220*(4), 550-558. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.040
- Deutsches Krebsforschungszentrum. (2021). Wie entstehen Metastasen? - Wenn Krebszellen auf Wanderschaft gehen. Retrieved from <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/grundlagen/metastasenbildung.php> Accessed 10 October 2021

- Dogan, S., Hennig, M., Frank, T., Struck, J. P., Cebulla, A., Salem, J., Borgmann, H., Klatte, T., Merseburger, A. S., Kramer, M., & Hofbauer, S. L. (2018). Acceptance of Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer in Germany: A Survey of Current Practice. *Urol Int*, *101*(1), 25-30. doi:10.1159/000487405
- Dotan, Z. A., Kavanagh, K., Yossepowitch, O., Kaag, M., Olgac, S., Donat, M., & Herr, H. W. (2007). Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer and cancer specific survival. *J Urol*, *178*(6), 2308-2312; discussion 2313. doi:10.1016/j.juro.2007.08.023
- Ebbing, J., Heckmann, R. C., Collins, J. W., Miller, K., Erber, B., Friedersdorff, F., Fuller, T. F., Busch, J., Seifert, H. H., Ardelt, P., Wetterauer, C., Hosseini, A., Jentzmik, F., & Kempkensteffen, C. (2018). Oncological outcomes, quality of life outcomes and complications of partial cystectomy for selected cases of muscle-invasive bladder cancer. *Sci Rep*, *8*(1), 8360. doi:10.1038/s41598-018-26089-x
- Egbers, L., Grotenhuis, A. J., Aben, K. K., Alfred Witjes, J., Kiemeneij, L. A., & Vermeulen, S. H. (2015). The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer*, *136*(5), 1117-1124. doi:10.1002/ijc.29062
- Erber, B. (2011). *Retrospektive Analyse der operativen Ergebnisse und der Lebensqualität nach radikaler Zystektomie und Harnableitung bei Patienten mit Harnblasenkarzinom an der Charité Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von 1993 bis 2007*. Charité, Berlin. Retrieved from https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/11272/Diss_komplett_online_20_2_11.pdf?sequence=1&isAllowed=y Accessed 30 August 2022
- Fahmy, N., Aprikian, A., Tanguay, S., Mahmud, S. M., Al-Otaibi, M., Jeyaganth, S., Amin, M., & Kassouf, W. (2010). Practice patterns and recurrence after partial cystectomy for bladder cancer. *World J Urol*, *28*(4), 419-423. doi:10.1007/s00345-009-0478-x
- Fedeli, U., De Paoli, A., Corti, M. C., Cacciamani, G. E., Gill, I. S., Zattoni, F., Novara, G., Porreca, A., & Artibani, W. (2020). Perioperative Mortality and Long-Term Survival after Radical Cystectomy: A Population-Based Study in a Southern European Country on 4,389 Patients. *Urol Int*, *104*(7-8), 559-566. doi:10.1159/000506240
- Fernández, M. I., & Schultz, M. (2015). Urothelkarzinom der Harnblase: Klassifikation. In M. S. Michel, J. W. Thüroff, G. Janetschek, & M. Wirth (Eds.), *Die Urologie* (pp. 1-12). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Fonseka, T., Ahmed, K., Froghi, S., Khan, S. A., Dasgupta, P., & Shamim Khan, M. (2015). Comparing robotic, laparoscopic and open cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl*, *87*(1), 41-48. doi:10.4081/aiua.2015.1.41
- Fuller, T. W., Acharya, A. P., Meyyappan, T., Yu, M., Bhaskar, G., Little, S. R., & Tarin, T. V. (2018). Comparison of Bladder Carcinogens in the Urine of E-cigarette

- Users Versus Non E-cigarette Using Controls. *Sci Rep*, 8(1), 507.
doi:10.1038/s41598-017-19030-1
- Ghoneim, M. A., Abdel-Latif, M., el-Mekresh, M., Abol-Enein, H., Mosbah, A., Ashamalla, A., & el-Baz, M. A. (2008). Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol*, 180(1), 121-127.
doi:10.1016/j.juro.2008.03.024
- Giannopoulou, A. F., Velentzas, A. D., Konstantakou, E. G., Avgeris, M., Katarachia, S. A., Papandreou, N. C., Kalavros, N. I., Mpakou, V. E., Iconomidou, V., Anastasiadou, E., Kostakis, I. K., Papassideri, I. S., Voutsinas, G. E., Scorilas, A., & Stravopodis, D. J. (2019). Revisiting Histone Deacetylases in Human Tumorigenesis: The Paradigm of Urothelial Bladder Cancer. *Int J Mol Sci*, 20(6).
doi:10.3390/ijms20061291
- Giesen, Y., Pflaumbaum, W., & weitere. (2019). *Aromatische Amine, Eine Arbeitshilfe in Berufskrankheiten-Feststellungsverfahren*. Retrieved from Sankt Augustin: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3520> Accessed 20 April 2021
- Giunchi, F., Panzacchi, R., Capizzi, E., Schiavina, R., Brunocilla, E., Martorana, G., D'Errico, A., & Fiorentino, M. (2016). Role of Inter-Observer Variability and Quantification of Muscularis Propria in the Pathological Staging of Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 14(4), e307-312.
doi:10.1016/j.clgc.2016.01.002
- Gleißner, J. A. (2020). *Validierung zweier Subklassifikationen des T1 Urothelkarzinoms der Blase und Evaluation der prognostischen Wertigkeit* (Dr.in med. univ.). Medizinische Universität Graz, Retrieved from https://online.medunigraz.at/mug_online/wbAbs.showMaskAbsListe?pOrgNr=14056&pAutorNr=&pTyp=B&pAbsTyp=DIPLARB&pPageNr=1&pSort= Accessed 10 April 2021
- Gore, J. L., Lai, J., Setodji, C. M., Litwin, M. S., & Saigal, C. S. (2009). Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer*, 115(5), 988-996. doi:10.1002/cncr.24052
- Gray, P. J., Fedewa, S. A., Shipley, W. U., Efstathiou, J. A., Lin, C. C., Zietman, A. L., & Virgo, K. S. (2013). Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the National Cancer Data Base. *Eur Urol*, 63(5), 823-829. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.015
- Groeben, C., Koch, R., Baunacke, M., Borkowetz, A., Wirth, M. P., & Huber, J. (2019). In-Hospital Outcomes after Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Comparing National Trends in the United States and Germany from 2006 to 2014. *Urol Int*, 102(3), 284-292. doi:10.1159/000496347
- Groeben, C., Koch, R., Baunacke, M., Flegar, L., Borkowetz, A., Thomas, C., & Huber, J. (2021). [Trends in uro-oncological surgery in Germany-comparative analyses

- from population-based data]. *Urologe A*, 60(10), 1257-1268.
doi:10.1007/s00120-021-01623-4
- Grossman, H. B., Natale, R. B., Tangen, C. M., Speights, V. O., Vogelzang, N. J., Trump, D. L., deVere White, R. W., Sarosdy, M. F., Wood, D. P., Jr., Raghavan, D., & Crawford, E. D. (2003). Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*, 349(9), 859-866. doi:10.1056/NEJMoa022148
- Gujam, F. J., Going, J. J., Edwards, J., Mohammed, Z. M., & McMillan, D. C. (2014). The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 89(2), 231-241. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.08.014
- Hampson, A., Vincent, A., Dasgupta, P., & Vasdev, N. (2019). Radical cystectomy complications and perioperative mortality. *BJU Int*, 124(1), 3-4.
doi:10.1111/bju.14718
- Hassn Mesrati, M., Syafruddin, S. E., Mohtar, M. A., & Syahir, A. (2021). CD44: A Multifunctional Mediator of Cancer Progression. *Biomolecules*, 11(12).
doi:10.3390/biom11121850
- Hautmann, R. E., de Petriconi, R. C., Pfeiffer, C., & Volkmer, B. G. (2012). Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder Without Neoadjuvant or Adjuvant Therapy: Long-Term Results in 1100 Patients. *European Urology*, 61(5), 1039-1047. doi:https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.028
- Henning, G. M., Barashi, N. S., & Smith, Z. L. (2021). Advances in Biomarkers for Detection, Surveillance, and Prognosis of Bladder Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, 19(3), 194-198. doi:https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.12.003
- Hollenbeck, B. K., Taub, D. A., Dunn, R. L., & Wei, J. T. (2005). Quality of care: partial cystectomy for bladder cancer--a case of inappropriate use? *J Urol*, 174(3), 1050-1054; discussion 1054. doi:10.1097/01.ju.0000169477.30477.3d
- Holzbeierlein, J. M., Lopez-Corona, E., Bochner, B. H., Herr, H. W., Donat, S. M., Russo, P., Dalbagni, G., & Sogani, P. C. (2004). Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol*, 172(3), 878-881.
doi:10.1097/01.ju.0000135530.59860.7d
- Hughes, S., & Kass-Iliyya, A. (2021). Isolated penile metastases secondary to invasive bladder cancer. *BMJ Case Rep*, 14(5). doi:10.1136/bcr-2021-243673
- Humphrey, P. A., Moch, H., Cubilla, A. L., Ulbright, T. M., & Reuter, V. E. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*, 70(1), 106-119.
doi:10.1016/j.eururo.2016.02.028
- Inamura, K. (2018). Bladder Cancer: New Insights into Its Molecular Pathology. *Cancers (Basel)*, 10(4). doi:10.3390/cancers10040100

- Ingelfinger, J. R. (2021). Hematuria in Adults. *N Engl J Med*, 385(2), 153-163. doi:10.1056/NEJMra1604481
- Jäger, T. (2016). Harnblasenkarzinom: Epidemiologie und Risikofaktoren. Retrieved from https://www.springermedizin.de/emedpedia/uroonkologie/harnblasenkarzinom-epidemiologie-und-risikofaktoren?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-54652-9_38 Accessed 15 April 2021
- Janssen, D. A. W., Schalken, J. A., & Heesakkers, J. (2017). Urothelium update: how the bladder mucosa measures bladder filling. *Acta Physiol (Oxf)*, 220(2), 201-217. doi:10.1111/apha.12824
- Jocham, D. M., K. (2008). Maligne Tumoren der Harnblase. In *Praxis der Urologie*. Stuttgart.
- Jones, T. D., & Cheng, L. (2021). Histologic Grading of Bladder Tumors: Using Both the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Systems in Combination Provides Valuable Information for Establishing Prognostic Risk Groups. *Eur Urol*, 79(4), 489-491. doi:10.1016/j.eururo.2021.01.005
- Kassouf, W., Swanson, D., Kamat, A. M., Leibovici, D., Siefker-Radtke, A., Munsell, M. F., Grossman, H. B., & Dinney, C. P. (2006). Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol*, 175(6), 2058-2062. doi:10.1016/s0022-5347(06)00322-3
- Keimling, M., Behrens, G., Schmid, D., Jochem, C., & Leitzmann, M. F. (2014). The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*, 110(7), 1862-1870. doi:10.1038/bjc.2014.77
- Kempkensteffen, C. (2021). Stellenwert der partiellen Zystektomie bei der Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms Carsten Kempkensteffen. Retrieved from https://www.franziskus-berlin.de/sites/default/files/aktuelles/uro-08-2021-online_S28-30.cleaned.pdf Accessed 22 February 2022
- Knoedler, J., & Frank, I. (2015). Organ-sparing surgery in urology: partial cystectomy. *Curr Opin Urol*, 25(2), 111-115. doi:10.1097/mou.000000000000145
- Knoedler, J. J., Boorjian, S. A., Kim, S. P., Weight, C. J., Thapa, P., Tarrell, R. F., Cheville, J. C., & Frank, I. (2012). Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis. *J Urol*, 188(4), 1115-1119. doi:10.1016/j.juro.2012.06.029
- Knowles, M. A., & Hurst, C. D. (2015). Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nature Reviews Cancer*, 15(1), 25-41. doi:10.1038/nrc3817
- Koga, F., Kihara, K., Yoshida, S., Yokoyama, M., Saito, K., Masuda, H., Fujii, Y., & Kawakami, S. (2012). Selective bladder-sparing protocol consisting of induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy with pelvic lymph node

- dissection against muscle-invasive bladder cancer: oncological outcomes of the initial 46 patients. *BJU Int*, 109(6), 860-866. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10425.x
- Koli, D. (2019). FDA-Zulassung für Erdafitinib bei Blasenkrebs. Retrieved from <https://www.univadis.de/viewarticle/fda-zulassung-fur-erdafitinib-bei-blasenkrebs-666586> Accessed 30 April 2022
- Koll, T., Fang, X., & Subbiah, S. (2012). Trends in metastatic bladder cancer incidence and prognosis by histologic subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, 30(5_suppl), 322-322. doi:10.1200/jco.2012.30.5_suppl.322
- Kutwin, P., Konecki, T., Cichocki, M., Falkowski, P., & Jabłonowski, Z. (2017). Photodynamic Diagnosis and Narrow-Band Imaging in the Management of Bladder Cancer: A Review. *Photomed Laser Surg*, 35(9), 459-464. doi:10.1089/pho.2016.4217
- Lee, C. T., Madii, R., Daignault, S., Dunn, R. L., Zhang, Y., Montie, J. E., & Wood, D. P., Jr. (2006). Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival. *J Urol*, 175(4), 1262-1267; discussion 1267. doi:10.1016/s0022-5347(05)00644-0
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., & AWMF). (2020). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion, 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. Retrieved from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038OLI_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04-verlaengert.pdf Accessed 10 October 2021
- Lenis, A. T., Lec, P. M., Chamie, K., & Mshs, M. D. (2020). Bladder Cancer: A Review. *JAMA*, 324(19), 1980-1991. doi:10.1001/jama.2020.17598
- Lim, Y., & O'Rourke, S. (2022). Interstitial Cystitis. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.
- Lokeshwar, V. B., Habuchi, T., Grossman, H. B., Murphy, W. M., Hautmann, S. H., Hemstreet, G. P., Bono, A. V., Getzenberg, R. H., Goebell, P., Schmitz-Dräger, B. J., Schalken, J. A., Fradet, Y., Marberger, M., Messing, E., & Droller, M. J. (2005). Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*, 66(6, Supplement 1), 35-63. doi:<https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.08.064>
- Lopez-Beltran, A., & Cheng, L. (2021). Stage T1 bladder cancer: diagnostic criteria and pitfalls. *Pathology*, 53(1), 67-85. doi:10.1016/j.pathol.2020.09.014
- Ma, B., Li, H., Zhang, C., Yang, K., Qiao, B., Zhang, Z., & Xu, Y. (2013). Lymphovascular invasion, ureteral reimplantation and prior history of urothelial carcinoma are associated with poor prognosis after partial cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with negative pelvic lymph nodes. *Eur J Surg Oncol*, 39(10), 1150-1156. doi:10.1016/j.ejso.2013.04.006

- Maibom, S. L., Joensen, U. N., Poulsen, A. M., Kehlet, H., Brasso, K., & Røder, M. A. (2021). Short-term morbidity and mortality following radical cystectomy: a systematic review. *BMJ Open*, *11*(4), e043266. doi:10.1136/bmjopen-2020-043266
- Malangone-Monaco, E., Wilson, K., Diakun, D., Tayama, D., Satram, S., & Ogale, S. (2020). Cost of cystectomy-related complications in patients with bladder cancer in the United States. *Curr Med Res Opin*, *36*(7), 1177-1185. doi:10.1080/03007995.2020.1758927
- McFerrin, C., Davaro, F., May, A., Raza, S., Siddiqui, S., & Hamilton, Z. (2020). Trends in utilization of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Investig Clin Urol*, *61*(6), 565-572. doi:10.4111/icu.20200132
- McGrath, J. S., Smith, A. B., & Williams, S. B. (2020). The Complexity of Complications: How Do We Estimate Morbidity and Target Improvements Following Radical Cystectomy? *Eur Urol*, *77*(1), 66-67. doi:10.1016/j.eururo.2019.10.017
- McManus, D. P., Dunne, D. W., Sacko, M., Utzinger, J., Vennervald, B. J., & Zhou, X.-N. (2018). Schistosomiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*(1), 13. doi:10.1038/s41572-018-0013-8
- MedlinePlus. (2021). Comprehensive Metabolic Panel (CMP). Retrieved from <https://medlineplus.gov/lab-tests/comprehensive-metabolic-panel-cmp/> Accessed 10 April 2022
- Mersdorf, A., Kramer, W., & Jonas, D. (2010). Anatomie und Physiologie. In *Urologie* (pp. 13-25). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Meyer, S. T. (1994). [Chlorine use in water disinfection, trihalomethane formation, and potential risks to public health]. *Cad Saude Publica*, *10*(1), 99-110. doi:10.1590/s0102-311x1994000100011
- Michaud, D. S., Spiegelman, D., Clinton, S. K., Rimm, E. B., Curhan, G. C., Willett, W. C., & Giovannucci, E. L. (1999). Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med*, *340*(18), 1390-1397. doi:10.1056/nejm199905063401803
- Minato, A., Noguchi, H., Tomisaki, I., Fukuda, A., Kubo, T., Nakayama, T., & Fujimoto, N. (2018). Clinical Significance of Squamous Differentiation in Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Cancer Control*, *25*(1), 1073274818800269. doi:10.1177/1073274818800269
- Mitra, A. P., Bartsch, C. C., Bartsch, G., Jr., Miranda, G., Skinner, E. C., & Daneshmand, S. (2014). Does presence of squamous and glandular differentiation in urothelial carcinoma of the bladder at cystectomy portend poor prognosis? An intensive case-control analysis. *Urol Oncol*, *32*(2), 117-127. doi:10.1016/j.urolonc.2012.08.017
- Mitra, A. P., & Cote, R. J. (2009). Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer. *Annu Rev Pathol*, *4*, 251-285. doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.092230

- Mossanen, M., Krasnow, R. E., Zlatev, D. V., Tan, W. S., Preston, M. A., Trinh, Q. D., Kibel, A. S., Sonpavde, G., Schrag, D., Chung, B. I., & Chang, S. L. (2019). Examining the relationship between complications and perioperative mortality following radical cystectomy: a population-based analysis. *BJU Int*, *124*(1), 40-46. doi:10.1111/bju.14636
- Muppa, P., Gupta, S., Frank, I., Boorjian, S. A., Karnes, R. J., Thompson, R. H., Thapa, P., Tarrell, R. F., Herrera Hernandez, L. P., Jimenez, R. E., & Cheville, J. C. (2017). Prognostic significance of lymphatic, vascular and perineural invasion for bladder cancer patients treated by radical cystectomy. *Pathology*, *49*(3), 259-266. doi:10.1016/j.pathol.2016.12.347
- Nielsen, K., Colstrup, H., Nilsson, T., & Gundersen, H. J. (1986). Stereological estimates of nuclear volume correlated with histopathological grading and prognosis of bladder tumour. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, *52*(1), 41-54. doi:10.1007/bf02889949
- Noon, A. P., Albertsen, P. C., Thomas, F., Rosario, D. J., & Catto, J. W. (2013). Competing mortality in patients diagnosed with bladder cancer: evidence of undertreatment in the elderly and female patients. *Br J Cancer*, *108*(7), 1534-1540. doi:10.1038/bjc.2013.106
- Otto, T., & Rübber, H. (2004). [Prevention of bladder cancer]. *Urologe A*, *43*(5), 562-564. doi:10.1007/s00120-003-0477-2
- Patel, V. G., Oh, W. K., & Galsky, M. D. (2020). Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin*, *70*(5), 404-423. doi:10.3322/caac.21631
- Peak, T. C., & Hemal, A. (2020). Partial cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: a review of the literature. *Transl Androl Urol*, *9*(6), 2938-2945. doi:10.21037/tau.2020.03.04
- Pham, A., & Ballas, L. K. (2019). Trimodality therapy for bladder cancer: modern management and future directions. *Curr Opin Urol*, *29*(3), 210-215. doi:10.1097/mou.0000000000000601
- Pietzak, E. J., Zabor, E. C., Bagrodia, A., Armenia, J., Hu, W., Zehir, A., Funt, S., Audenet, F., Barron, D., Maamouri, N., Li, Q., Teo, M. Y., Arcila, M. E., Berger, M. F., Schultz, N., Dalbagni, G., Herr, H. W., Bajorin, D. F., Rosenberg, J. E., Al-Ahmadie, H., Bochner, B. H., Solit, D. B., & Iyer, G. (2019). Genomic Differences Between "Primary" and "Secondary" Muscle-invasive Bladder Cancer as a Basis for Disparate Outcomes to Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol*, *75*(2), 231-239. doi:10.1016/j.eururo.2018.09.002
- Piszczyk, R., Krajewski, W., Małkiewicz, B., Krajewski, P., Tukiendorf, A., Zdrojowy, R., & Kołodziej, A. (2020). Clinical outcomes and survival differences between primary, secondary and concomitant carcinoma in situ of urinary bladder treated with BCG immunotherapy. *Transl Androl Urol*, *9*(3), 1338-1344. doi:10.21037/tau.2020.03.40

- Powles, T., Park, S. H., Voog, E., Caserta, C., Valderrama, B. P., Gurney, H., Kalofonos, H., Radulović, S., Demey, W., Ullén, A., Lorient, Y., Sridhar, S. S., Tsuchiya, N., Kopyltsov, E., Sternberg, C. N., Bellmunt, J., Aragon-Ching, J. B., Petrylak, D. P., Laliberte, R., Wang, J., Huang, B., Davis, C., Fowst, C., Costa, N., Blake-Haskins, J. A., di Pietro, A., & Grivas, P. (2020). Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 383(13), 1218-1230. doi:10.1056/NEJMoa2002788
- Procter, L. D., Davenport, D. L., Bernard, A. C., & Zwischenberger, J. B. (2010). General surgical operative duration is associated with increased risk-adjusted infectious complication rates and length of hospital stay. *J Am Coll Surg*, 210(1), 60-65.e61-62. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.034
- Quezada, E., & Gripp, K. W. (2007). Costello syndrome and related disorders. *Current Opinion in Pediatrics*, 19(6), 636-644. doi:10.1097/MOP.0b013e3282f161dc
- Raza, S. J., Wilson, T., Peabody, J. O., Wiklund, P., Scherr, D. S., Al-Daghmin, A., Dibaj, S., Khan, M. S., Dasgupta, P., Mottrie, A., Menon, M., Yuh, B., Richstone, L., Saar, M., Stoeckle, M., Hosseini, A., Kaouk, J., Mohler, J. L., Rha, K. H., Wilding, G., & Guru, K. A. (2015). Long-term oncologic outcomes following robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol*, 68(4), 721-728. doi:10.1016/j.eururo.2015.04.021
- Richters, A., Aben, K. K. H., & Kiemeny, L. A. L. M. (2020). The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World Journal of Urology*, 38(8), 1895-1904. doi:10.1007/s00345-019-02984-4
- Richters, A., Ripping, T. M., Kiemeny, L. A., Leliveld, A. M., van Rhijn, B. W. G., Oddens, J. R., van Moorselaar, R. J. A., Goossens-Laan, C. A., Meijer, R. P., Boormans, J. L., Witjes, J. A., & Aben, K. K. H. (2021). Hospital volume is associated with postoperative mortality after radical cystectomy for treatment of bladder cancer. *BJU Int*, 128(4), 511-518. doi:10.1111/bju.15334
- Robertson, A. G., Kim, J., Al-Ahmadie, H., Bellmunt, J., Guo, G., Cherniack, A. D., Hinoue, T., Laird, P. W., Hoadley, K. A., Akbani, R., Castro, M. A. A., Gibb, E. A., Kanchi, R. S., Gordenin, D. A., Shukla, S. A., Sanchez-Vega, F., Hansel, D. E., Czerniak, B. A., Reuter, V. E., Su, X., de Sa Carvalho, B., Chagas, V. S., Mungall, K. L., Sadeghi, S., Pedamallu, C. S., Lu, Y., Klimczak, L. J., Zhang, J., Choo, C., Ojesina, A. I., Bullman, S., Leraas, K. M., Lichtenberg, T. M., Wu, C. J., Schultz, N., Getz, G., Meyerson, M., Mills, G. B., McConkey, D. J., Weinstein, J. N., Kwiatkowski, D. J., & Lerner, S. P. (2017). Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*, 171(3), 540-556.e525. doi:10.1016/j.cell.2017.09.007
- Rosiello, G., Palumbo, C., Deuker, M., Stolzenbach, L. F., Martin, T., Tian, Z., Gallina, A., Montorsi, F., Black, P., Kassouf, W., Shariat, S. F., Saad, F., Briganti, A., & Karakiewicz, P. I. (2021). Sex- and age-related differences in the distribution of bladder cancer metastases. *Jpn J Clin Oncol*, 51(6), 976-983. doi:10.1093/jjco/hyaa273

- Sanli, O., Dobruch, J., Knowles, M. A., Burger, M., Alemozaffar, M., Nielsen, M. E., & Lotan, Y. (2017). Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17022. doi:10.1038/nrdp.2017.22
- Sexton, J., Makary, M., Tersigni, A., Pryor, D., Hendrich, A., Thomas, E., Holzmueller, C., Knight, A., Wu, Y., & Pronovost, P. (2006). Teamwork in the Operating Room: Frontline Perspectives among Hospitals and Operating Room Personnel. *Anesthesiology*, 105, 877-884. doi:10.1097/00000542-200611000-00006
- Shabsigh, A., Korets, R., Vora, K. C., Brooks, C. M., Cronin, A. M., Savage, C., Raj, G., Bochner, B. H., Dalbagni, G., Herr, H. W., & Donat, S. M. (2009). Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*, 55(1), 164-174. doi:10.1016/j.eururo.2008.07.031
- Shariat, S. F., Karakiewicz, P. I., Palapattu, G. S., Amiel, G. E., Lotan, Y., Rogers, C. G., Vazina, A., Bastian, P. J., Gupta, A., Sagalowsky, A. I., Schoenberg, M., & Lerner, S. P. (2006). Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res*, 12(22), 6663-6676. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-06-0372
- Sherif, A., Holmberg, L., Rintala, E., Mestad, O., Nilsson, J., Nilsson, S., & Malmström, P. U. (2004). Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*, 45(3), 297-303. doi:10.1016/j.eururo.2003.09.019
- Skeldon, S. C., Semotiuk, K., Aronson, M., Holter, S., Gallinger, S., Pollett, A., Kuk, C., van Rhijn, B., Bostrom, P., Cohen, Z., Fleshner, N. E., Jewett, M. A., Hanna, S., Shariat, S. F., Van Der Kwast, T. H., Evans, A., Catto, J., Bapat, B., & Zlotta, A. R. (2013). Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol*, 63(2), 379-385. doi:10.1016/j.eururo.2012.07.047
- Smaldone, M. C., Jacobs, B. L., Smaldone, A. M., & Hrebinko, R. L., Jr. (2008). Long-term results of selective partial cystectomy for invasive urothelial bladder carcinoma. *Urology*, 72(3), 613-616. doi:10.1016/j.urology.2008.04.052
- Soukup, V., Čapoun, O., Cohen, D., Hernández, V., Babjuk, M., Burger, M., Compérat, E., Gontero, P., Lam, T., MacLennan, S., Mostafid, A. H., Palou, J., van Rhijn, B. W. G., Rouprêt, M., Shariat, S. F., Sylvester, R., Yuan, Y., & Zigeuner, R. (2017). Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol*, 72(5), 801-813. doi:10.1016/j.eururo.2017.04.015
- Stein, J. P., & Skinner, D. G. (2004). Surgical atlas. Radical cystectomy. *BJU Int*, 94(1), 197-221. doi:10.1111/j.1464-410X.2004.04981.x
- Sutton, J. M. (1990). Evaluation of Hematuria in Adults. *JAMA*, 263(18), 2475-2480. doi:10.1001/jama.1990.03440180081037

- Sweeney, P., Kursh, E. D., & Resnick, M. I. (1992). PARTIAL CYSTECTOMY. *Urologic Clinics of North America*, 19(4), 701-711. doi:[https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(21\)00441-9](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(21)00441-9)
- Tang, H., Shi, W., Fu, S., Wang, T., Zhai, S., Song, Y., & Han, J. (2018). Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*, 7(4), 1070-1080. doi:10.1002/cam4.1354
- The American Cancer Society medical and editorial content team. (2022). Key Statistics for Bladder Cancer. Retrieved from <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/key-statistics.html>
Accessed 14 May 2022
- Universitätsklinikum Frankfurt. (2022a). Präparat 5: Harnblase (Affe), Masson-Goldner-Färbung. Retrieved from https://www.kgu.de/zmorph/histopatho/histo4/pub/data/ni/de/003_a.html
Accessed 30 May 2022
- Universitätsklinikum Frankfurt. (2022b). Präparat 5: Übergangsepithel, Harnblase (Affe), Masson-Goldner. Retrieved from https://www.kgu.de/zmorph/histopatho/histo4/pub/data/eg/de/005_d.html
Accessed 30 May 2022
- Vantaku, V., Dong, J., Ambati, C. R., Perera, D., Donepudi, S. R., Amara, C. S., Putluri, V., Ravi, S. S., Robertson, M. J., Piyarathna, D. W. B., Villanueva, M., von Rundstedt, F. C., Karanam, B., Ballester, L. Y., Terris, M. K., Bollag, R. J., Lerner, S. P., Apolo, A. B., Villanueva, H., Lee, M., Sikora, A. G., Lotan, Y., Sreekumar, A., Coarfa, C., & Putluri, N. (2019). Multi-omics Integration Analysis Robustly Predicts High-Grade Patient Survival and Identifies CPT1B Effect on Fatty Acid Metabolism in Bladder Cancer. *Clin Cancer Res*, 25(12), 3689-3701. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-18-1515
- Venkatramani, V., Reis, I. M., Castle, E. P., Gonzalgo, M. L., Woods, M. E., Svatek, R. S., Weizer, A. Z., Konety, B. R., Tollefson, M., Krupski, T. L., Smith, N. D., Shabsigh, A., Barocas, D. A., Quek, M. L., Dash, A., Kibel, A. S., Pruthi, R. S., Montgomery, J. S., Weight, C. J., Sharp, D. S., Chang, S. S., Cookson, M. S., Gupta, G. N., Gorbonos, A., Uchio, E. M., Skinner, E., Soodana-Prakash, N., Becerra, M. F., Swain, S., Kendrick, K., Smith, J. A., Jr., Thompson, I. M., & Parekh, D. J. (2020). Predictors of Recurrence, and Progression-Free and Overall Survival following Open versus Robotic Radical Cystectomy: Analysis from the RAZOR Trial with a 3-Year Followup. *J Urol*, 203(3), 522-529. doi:10.1097/ju.0000000000000565
- Villanueva, C. M., Cantor, K. P., Grimalt, J. O., Malats, N., Silverman, D., Tardon, A., Garcia-Closas, R., Serra, C., Carrato, A., Castano-Vinyals, G., Marcos, R., Rothman, N., Real, F. X., Dosemeci, M., & Kogevinas, M. (2007). Bladder cancer and exposure to water disinfection by-products through ingestion, bathing, showering, and swimming in pools. *Am J Epidemiol*, 165(2), 148-156. doi:10.1093/aje/kwj364

- Werntz, R. P., Smith, Z. L., Packiam, V. T., Smith, N., & Steinberg, G. D. (2020). The Impact of Lymphovascular Invasion on Risk of Upstaging and Lymph Node Metastasis at the Time of Radical Cystectomy. *Eur Urol Focus*, 6(2), 292-297. doi:10.1016/j.euf.2018.09.019
- Wissing, M. D., Santos, F., Zakaria, A. S., O'Flaherty, A., Tanguay, S., Kassouf, W., & Aprikian, A. G. (2019). Short- and long-term survival has improved after radical cystectomy for bladder cancer in Québec during the years 2000-2015. *J Surg Oncol*, 119(8), 1135-1144. doi:10.1002/jso.25456
- Witjes, J. A., Bruins, H. M., Cathomas, R., Compérat, E. M., Cowan, N. C., Gakis, G., Hernández, V., Linares Espinós, E., Lorch, A., Neuzillet, Y., Rouanne, M., Thalmann, G. N., Veskimäe, E., Ribal, M. J., & van der Heijden, A. G. (2021). European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol*, 79(1), 82-104. doi:10.1016/j.eururo.2020.03.055
- Wu, X. R. (2005). Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. *Nat Rev Cancer*, 5(9), 713-725. doi:10.1038/nrc1697
- Yafi, F. A., Aprikian, A. G., Chin, J. L., Fradet, Y., Izawa, J., Estey, E., Fairey, A., Rendon, R., Cagiannos, I., Lacombe, L., Lattouf, J. B., Saad, F., Bell, D., Drachenberg, D., & Kassouf, W. (2014). Impact of concomitant carcinoma in situ on upstaging and outcome following radical cystectomy for bladder cancer. *World J Urol*, 32(5), 1295-1301. doi:10.1007/s00345-013-1207-z
- Yin, M., Joshi, M., Meijer, R. P., Glantz, M., Holder, S., Harvey, H. A., Kaag, M., Fransen van de Putte, E. E., Horenblas, S., & Drabick, J. J. (2016). Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*, 21(6), 708-715. doi:10.1634/theoncologist.2015-0440
- Yuh, B., Torrey, R. R., Ruel, N. H., Wittig, K., Tobis, S., Linehan, J., Lau, C. S., Chan, K. G., Yamzon, J., & Wilson, T. G. (2014). Intermediate-term oncologic outcomes of robot-assisted radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Endourol*, 28(8), 939-945. doi:10.1089/end.2014.0073
- Zarei, S., Frank, I., Boorjian, S. A., Thompson, R. H., Kim, S., Weight, C., Tarrell, R., Thapa, P., & Cheville, J. C. (2012). Prognostic significance of measured depth of invasion of urothelial carcinoma of the bladder compared to the 2010 American Joint Committee on Cancer pT2 and pT3 classifications. *J Urol*, 188(5), 1706-1711. doi:10.1016/j.juro.2012.07.035
- Zentrum für Krebsregisterdaten, G. d. e. K. i. D. e. V. (2021). Krebs in Deutschland für 2017/2018. Retrieved from https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile Accessed 05 December 2022
- Zhang, M., Tao, R., Zhang, C., & Shen, Z. (2010). Lymphovascular invasion and the presence of more than three tumors are associated with poor outcomes of

muscle-invasive bladder cancer after bladder-conserving therapies. *Urology*, 76(4), 902-907. doi:10.1016/j.urology.2010.05.007

Zhang, Y. (2013). Understanding the gender disparity in bladder cancer risk: the impact of sex hormones and liver on bladder susceptibility to carcinogens. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 31(4), 287-304. doi:10.1080/10590501.2013.844755

Zheng, C., Lv, Y., Zhong, Q., Wang, R., & Jiang, Q. (2012). Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 110(11 Pt B), E680-687. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11500.x

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Patricia Kellmer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Vergleich von Harnblasenteilresektion als Alternativverfahren zur radikalen Zystektomie bei Patient*innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase, Comparison of partial cystectomy as an alternative procedure to radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Meine Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Bescheinigung einer akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietzschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Kellmer, Patricia
Emailadresse: patricia.kellmer@charite.de
Matrikelnummer: 223100
PromotionsbetreuerIn: Dr. Sebastian Hofbauer
Promotionsinstitution / Klinik: CC08 Klinik für Urologie CCM

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Patricia Kellmer innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 28.04.2022
- Termin 2: 03.06.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Beschreibung des Patientenkollektivs mittels deskriptiver Statistik, je nach Skalenniveau der Variablen
- Analyse der Outcomes (Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben) mittels Cox Regression; Angabe von Hazard Ratio und 95% Konfidenzintervall
- Durch geringe Patienten- und Eventzahl ist ein multiples Regressionsmodell nur eingeschränkt möglich

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 27.09.2022



Name des Beraters\ der Beraterin: Alice Schneider

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel