

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
- Direktor: Prof. Dr. med. M. Stöckle -

**Operative und onkologische Ergebnisse der roboterassistierten  
und konventionellen radikalen Zystektomie - ein Vergleich zweier  
Operationsmethoden**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2022**

vorgelegt von:

Sara Bornikoel, geb. van Heemskerk  
geb. am 15.01.1988 in Krefeld

Für meine Eltern, die stets an meiner Seite sind

Tag der Promotion:	16. August 2022
Dekan:	Univ.- Prof. Dr. med. Michael D. Menger
1. Berichterstatter:	Prof. Matthias Saar
2. Berichterstatter:	Prof. Matthias Glanemann

## Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	1
1.1	Deutsche Zusammenfassung.....	1
1.2	Abstract.....	3
2	Einleitung.....	5
2.1	Einführung.....	5
2.2	Epidemiologie.....	5
2.3	Ätiologie und Risikofaktoren.....	6
2.4	Tumorentitäten.....	8
2.5	Tumorklassifikation .....	9
2.5.1	Staging .....	9
2.5.2	Grading .....	11
2.6	Klinik und Diagnostik des Harnblasenkarzinoms.....	12
2.7	Therapie des Harnblasenkarzinoms .....	12
2.7.1	Therapie des nicht- muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms .....	12
2.7.2	Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms .....	13
2.7.3	Aspekte zur offenen und roboterassistierten radikalen Zystektomie .....	14
3	Zielsetzung der Arbeit .....	15
4	Material und Methodik .....	16
4.1	Patientenkollektiv .....	16
4.2	Das DaVinci- Robotersystem .....	16
4.3	Operationsmethoden .....	17
4.3.1	Ablativer Teil der offen operierten radikalen Zystektomie (ORC) beim Mann .....	17
4.3.2	Ablativer Teil der roboterassistierten radikalen Zystektomie (RARC) beim Mann .....	18
4.3.3	Harnableitung .....	19
4.3.3.1	Ileumconduit .....	19
4.3.3.2	Orthotoper Blasenersatz (nach Hautmann) .....	20
4.3.4	Unterschiede im operativen Vorgehen bei der Frau .....	20
4.4	Datenerfassung und Auswertung .....	20
4.4.1	Präoperative Daten .....	21
4.4.2	Perioperative Daten .....	21
4.4.3	Pathologische und onkologische Daten .....	22
4.4.4	Ergänzend erfasste Störfaktoren .....	22
4.5	Statistische Analyse .....	23
5	Ergebnisse .....	25

5.1	Patientenkollektiv .....	25
5.2	Demographische Daten .....	25
5.3	Perioperative Parameter .....	27
5.3.1	Deskriptive und explorative Auswertung der perioperativen Parameter .....	27
5.3.2	Uni- und multivariate Auswertung der perioperativen Parameter .....	29
5.4	Onkologische Ergebnisse .....	31
5.4.1	Deskriptive und explorative Analyse der pathologisch- onkologischen Daten.....	31
5.5	Perioperative Parameter in Bezug auf den BMI .....	32
6	Diskussion .....	35
6.1	Demographische Daten .....	35
6.2	Perioperative Parameter .....	37
6.2.1	Operationsdauer .....	37
6.2.2	Blutverlust und intraoperative Transfusionsrate .....	38
6.2.3	Recovery, Infusionstherapie, Mobilisation, Verdauung .....	38
6.2.4	Postoperative Komplikationen .....	40
6.2.5	Liegedauer auf IMC und stationäre Verweildauer .....	42
6.2.6	Pathologisch- onkologische Ergebnisse .....	44
6.3	Vergleich der perioperativen Parameter für einen BMI $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ und $> 30 \text{ kg/m}^2$ .....	47
6.4	Limitationen .....	49
6.5	Schlussfolgerung und Ausblick .....	49
7	Literaturverzeichnis .....	50
8	Publikationen .....	63
9	Danksagung .....	64
10	Lebenslauf .....	65

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Das DaVinci- Robotersystem von Intuitive Surgical Inc. ....	16
Abbildung 2: Das DaVinci- Robotersystem von Intuitive Surgical Inc. im OP-Setting.....	17
Abbildung 3: Lokalisation der Trokare .....	18
Abbildung 4: Schematische Darstellung Ileum- Conduit .....	19
Abbildung 5: Schematische Darstellung orthotoper Blasenersatz nach Hautmann .....	20

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM- Klassifikation der Harnblasenkarzinome .....	10
Tabelle 2: Gegenüberstellung verschiedener Grading- Systeme .....	11
Tabelle 3: ASA- Risikoklassifizierung .....	21
Tabelle 4: Clavien- Klassifikation postoperativer Komplikationen .....	22
Tabelle 5: Analysierte Parameter und berücksichtigte Störfaktoren .....	24
Tabelle 6: Patientenkollektiv und Charakteristika .....	26
Tabelle 7: Deskriptive/ explorative Auswertung der perioperativen Parameter .....	28
Tabelle 8: Uni- und multivariate Analyse der perioperativen Parameter .....	30
Tabelle 9: Uni- und multivariate Schätzwerte der perioperativen Parameter .....	30
Tabelle 10: Postoperative, pathologische und onkologische Ergebnisse .....	32
Tabelle 11: Outcome perioperativer Verlauf bei BMI $\leq$ / $>$ 30kg/m <sup>2</sup> .....	34
Tabelle 12: Postoperative Komplikationsrate insgesamt in verschiedenen Studien .....	40
Tabelle 13: Durchschnittliche Anzahl entnommener Lymphknoten in verschiedenen Arbeiten....	45
Tabelle 14: Raten an positiven Resektionsrändern in verschiedenen Studien .....	45

## **Abkürzungsverzeichnis**

AJCC: American Joint Committee of Cancer

ASA: American Society of Anaesthesiologist

BCG: Bacillus Calmette- Guérin

BKV: BK- Virus

BMI: Body Mass Index

BTA: Bladder- Tumor- Antigens

CIS: Carcinoma in situ

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

d: days

DNS: Desoxyribonukleinsäure

EAU: European Association of Urology

EBL: estimated blood loss

h: hours

HPV: Humanes Papilloma Virus

IMC: Intermediate Care Unit

JCV: JC- Virus

LK: Lymphknoten

min: Minuten

ml: Milliliter

MW: Mittelwert

NMP: Nuclear Matrix Proteins

ORC: open radical cystectomy

PDK: Periduralkatheter

RARC: robotic assisted radical cystectomy

RKI: Robert Koch Institut

TACO: Transfusionsassoziierte Volumenüberlastung

TNM: Klassifikation: Tumor- nodes- metastasis classification

TRALI: Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz

TUR- B: Transurethrale Resektion der Blase

UICC: Union internationale contre le cancer

WHO: World Health Organization

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

### **Perioperative und onkologische Ergebnisse der roboterassistierten und konventionellen radikalen Zystektomie - ein Vergleich zweier Operationsmethoden**

Einleitung: Das Harnblasenkarzinom ist gekennzeichnet durch ein aggressives Wachstum mit deutlicher Progressionstendenz und hoher Rezidivneigung. Die radikale Zystektomie gilt als Goldstandard für die Therapie des Harnblasenkarzinoms. Neben der konventionellen, offenen Operation haben sich in den letzten Jahren zunehmend minimalinvasive Verfahren, insbesondere die roboterassistierte Zystektomie, etabliert. Ziel dabei ist die perioperative Morbidität bei bestmöglichem onkologischen Outcome zu verbessern. In dieser Arbeit wurde die roboterassistierte radikale Zystektomie mit der offenen Zystektomie hinsichtlich perioperativer und onkologischer Aspekte sowie in Hinblick auf ein adipöses Patientenspektrum verglichen. Mögliche Vorteile der beiden Operationsmethoden sollten identifiziert und bewertet werden.

Methodik: Insgesamt wurden 480 Fälle analysiert, davon 175 roboterassistierte Zystektomien (RARC) und 305 offene Zystektomien (ORC). Das Patientenkollektiv wurde anhand verschiedener Parameter charakterisiert. Beide Operationsmethoden wurden hinsichtlich folgender Parameter verglichen: Blutverlust, intraoperative Transfusionen, Operationsdauer, Dauer Infusionstherapie, erste Mobilisation, erster Stuhlgang, postoperative Komplikationen, Revisionen, Verweildauer auf der Intermediate Care Unit, stationäre Verweildauer, pathologisches T- Stadium, pathologisches N- Stadium, R- Status sowie Anzahl entnommener Lymphknoten. Neben der deskriptiven Statistik wurde aufgrund von Strukturgleichheiten der Gruppen eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse: Es zeigte sich hinsichtlich der Rate an postoperativen Komplikationen (ORC 52,2% vs. RARC 48,6%;  $p=0,343$ ) sowie der Anzahl an Revisionseingriffen (ORC 11,1% vs. RARC 9,1%;  $p=0,536$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren. Der durchschnittliche Blutverlust bei der offenen radikalen Zystektomie betrug 762 Milliliter und bei der roboterassistierten Zystektomie 490 Milliliter ( $p<0,001$ ). Die intraoperative Transfusionsrate war bei den Patienten, welche eine offene radikale Zystektomie erhielten, signifikant höher (36,1% vs. 6,9%,  $p<0,001$ ). Bezüglich der mittleren Operationsdauer ergaben sich signifikante Unterschiede zu Gunsten der offenen radikalen Zystektomie (ORC 319 Minuten vs. RARC 385,5 Minuten;  $p<0,001$ ). Ebenso bestanden signifikante Unterschiede zwischen beiden Verfahren in Bezug auf die postoperative, stationäre Verweildauer (ORC 19,96 Tage vs. RARC 17,32 Tage,  $p<0,001$ ), die Verweildauer auf der Intermediate Care Unit (ORC 7,56 Tage vs. RARC 5,51 Tage;  $p<0,001$ ), die Dauer der Infusionstherapie (ORC 8,84 Tage vs.

RARC 6,51 Tage;  $p < 0,001$ ) sowie dem Zeitpunkt der ersten Mobilisation (ORC 57,78 Stunden vs. RARC 22,44 Stunden;  $p < 0,001$ ) und des ersten Stuhlgangs (ORC 6,72 Tage vs. RARC 3,05 Tage;  $p < 0,001$ ). In der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse ergaben sich durch die Adjustierung keine wesentlichen Effekte mit Ausnahme der Verweildauer auf der Intermediate Care Unit. Hier ergab die multivariate Analyse kein signifikantes Ergebnis mehr ( $p = 0,053$ ). Zwischen beiden Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied bei der Verteilung der pathologischen Tumorstadien ( $p < 0,001$ ) und des pathologischen Lymphknotenstatus ( $p = 0,012$ ) zu Ungunsten der offenen radikalen Zystektomie. Es zeigten sich für die offene radikale Zystektomie signifikant häufiger positive Schnittränder ( $p < 0,001$ ). Hinsichtlich der Anzahl entnommener Lymphknoten fand sich kein signifikanter Unterschied (ORC 14,72 Lymphknoten vs. RARC 15,02 Lymphknoten,  $p = 0,357$ ). Im Vergleich beider Verfahren für ein Patientenkollektiv mit einem BMI  $> 30\text{kg/m}^2$  zeigten sich für die stationäre Verweildauer ( $p = 0,049$ ), Infusionsdauer ( $p = 0,009$ ), Liegedauer auf IMC ( $p < 0,001$ ), erste Mobilisation ( $p < 0,001$ ) und Anzahl intraoperativer Transfusionen ( $p = 0,002$ ) signifikante Unterschiede zu Gunsten der roboterassistierten Zystektomie. Die Operationsdauer war bei der offenen radikalen Zystektomie bei einem adipösen Patientenspektrum weiterhin signifikant kürzer ( $p < 0,001$ ). Revisionseingriffe bei Patienten mit einem BMI  $> 30\text{kg/m}^2$  waren in der Gruppe der roboterassistierten Zystektomie deutlich seltener (ORC 29,4% vs. RARC 17,6%), wenn auch nicht signifikant ( $p = 0,078$ ).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass die roboterassistierte radikale Zystektomie eine adäquate Alternative zur Behandlung des Harnblasenkarzinoms darstellt. Es ergaben sich für das roboterassistierte Verfahren Vorteile hinsichtlich des Blutverlustes und der intraoperativen Transfusionsrate sowie der stationären Behandlungsdauer bei längerer Operationsdauer. Die perioperativen onkologischen Daten zeigten für beide Verfahren keine relevanten Unterschiede.

## 1.2 Abstract

### **Perioperative and oncological results of robot-assisted and open radical cystectomy - a comparison of two operation methods**

Background and purpose: Bladder cancer is characterized by aggressive growth with a tendency to progression and recurrence. Radical cystectomy is considered the gold standard in the treatment of bladder cancer. Beside the well established open radical cystectomy (ORC) minimal-invasive procedures, especially robotic-assisted cystectomy (RARC), have gained a growing importance. The aim of the procedure is to improve the perioperative morbidity rate whilst keeping constant high oncological quality. In this study open radical cystectomy has been compared to robot-assisted cystectomy in terms of perioperative and oncological aspects as well as an obese patient cohort. The objective of this study was to identify and assess benefits of the two surgical methods.

Methods: A total of 480 cases have been analysed of which 175 had robotic- assisted radical cystectomy and 305 had open radical cystectomy. The patient cohort has been characterized by various parameters. The two surgical methods were compared on the basis of the following parameters: estimated blood loss, intraoperative transfusion rate, operative time, length of infusion therapy, time to first mobilization, time to first flatus, postoperative complication rate, need of revision operation, length of stay at intermediate care unit, length of postoperative stay, pathological stage, positive margins and number of lymph nodes removed. Subsequent to descriptive statistics a regression analysis for adjusting the differences in the two patient cohorts was conducted.

Results: As a result, no significant differences have been found between the two surgical approaches in terms of postoperative complication rate and number of operative revisions (ORC 52,2% vs. RARC 48,6%;  $p = 0,343$ ). Estimated blood loss for ORC was 762 ml and for RARC 490 ml in average ( $p < 0,001$ ). The intraoperative rate of transfusions was significantly higher in ORC compared to RARC (36,1% vs. 6,9%,  $p < 0,001$ ). Mean operative time was significantly longer for RARC (ORC 319 minutes vs. RARC 385,5 minutes;  $p < 0,001$ ). Furthermore significant differences were found between the two operation procedures for postoperative length of stay (ORC 19,96 days vs. RARC 17,32 days,  $p < 0,001$ ), length of stay at intermediate care unit (ORC 7,56 days vs. RARC 5,51 days;  $p < 0,001$ ), length of infusion therapy (ORC 8,84 days vs. RARC 6,51 days;  $p < 0,001$ ) as well as time to first mobilization (ORC 57,78 hours vs. RARC 22,44 hours;  $p < 0,001$ ) and first flatus (ORC 6,72 days vs. RARC 3,05 days;  $p < 0,001$ ). The univariate and multivariate regression analysis showed no significant effects with the exception of length of stay at an intermediate care unit. In this case there was no longer a significant difference between the two surgical methods regarding the length of stay at an intermediate care unit ( $p = 0,053$ ).

Significant differences have been found between the two cohorts in terms of pathological stage to the disadvantage of ORC ( $p < 0,001$ ). ORC showed significantly higher rates of positive margins ( $p < 0,001$ ). There was no significant difference in the number of lymph nodes removed (ORC 14,72 lymph nodes vs. RARC 15,02 lymph nodes,  $p = 0,357$ ). Comparing the two operation procedures in terms of an obese patient cohort ( $BMI > 30\text{kg/m}^2$ ) significant differences have been shown for postoperative length of stay ( $p = 0,049$ ), length of infusion therapy ( $p = 0,009$ ), length of stay at an intermediate care unit ( $p < 0,001$ ), time to first mobilization ( $p < 0,001$ ) and number of intraoperative transfusions ( $p = 0,002$ ) favouring RARC. Mean operative time of the obese cohort remained significantly shorter for ORC ( $p < 0,001$ ). The rate of revision operation for obese patients was lower in RARC (ORC 29,4% vs. RARC 17,6%), though not significantly ( $p = 0,078$ ).

Conclusion: The results render robotic- assisted radical cystectomy as an equivalent alternative for the treatment of bladder cancer. Compared with ORC, RARC showed advantages in terms of estimated blood loss, intraoperative rate of transfusions as well as postoperative length of stay. However the mean operative time was significantly longer for RARC compared to ORC. Concerning the pathological and oncological outcome both procedures seem to be equivalent.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Einführung**

Das Harnblasenkarzinom ist eine durch klinische Heterogenität und variable Genese gekennzeichnete bösartige Erkrankung. Der Krankheitsverlauf ist geprägt von hohen Rezidiv- und Progressionsraten (Lopez-Beltran, 2008) und gehört in Diagnostik, Therapie und Nachsorge zu den kostenintensivsten Tumorerkrankungen der Vereinigten Staaten von Amerika und Europa (Brausi, 2013; Stenzl, Hennenlotter, & Schilling, 2008). In Europa finden sich nicht nur die höchsten Prävalenz- und Inzidenzraten des Harnblasenkarzinoms (Eble J.N., 2004), sondern auch die höchste Sterblichkeitsrate (Antoni et al., 2017; Tyritzis, Collins, & Wiklund, 2018). Es wird zwischen nicht- muskelinvasiven und muskelinvasiven Tumorgruppen unterschieden, wobei letztere mit einem aggressivem Wachstum, einer hohen Mortalität und einem schlechten Outcome einhergehen. Neben der primären Prävention gilt es das Harnblasenkarzinom frühzeitig zu erkennen (Brausi, 2013) und effektiv zu therapieren. In der Behandlung, vor allem der muskelinvasiven Harnblasenkarzinome, stellt die radikale Zystektomie den Goldstandard mit einem kurativem Ansatz dar (Noldus, Niegisch, Pycha, & Karl, 2018b). Dabei handelt es sich jedoch um einen komplexen und risikoreichen Eingriff, welcher mit einer hohen perioperativen Morbidität einhergeht. Die radikale Zystektomie kann sowohl offen- konventionell als auch minimalinvasiv laparoskopisch oder roboterassistiert durchgeführt werden. Ziel ist es dabei, die Therapie des Harnblasenkarzinoms zu verbessern, die hohen Mortalitätsraten weiter zu senken und den Patienten eine gute Lebensqualität zu ermöglichen (Tyritzis et al., 2018). Hierfür ist eine Verbesserung der perioperativen Morbidität und Reduktion der postoperativen Komplikationen ausschlaggebend (Kraywinkel, Fiebig, & Schulz, 2018). Unter diesem Aspekt haben sich die minimalinvasiven Operationstechniken als Alternative zur offenen Operation weiterentwickelt und finden derzeit weltweit zunehmend Anwendung.

### **2.2 Epidemiologie**

Das Urothelkarzinom ist nach dem Prostatakarzinom das zweithäufigste Malignom des Urogenitaltraktes (Fioriti et al., 2003; Hartmann, Hofstädter, & Knüchel, 2002; Schöffski, Dunst, Hörtl, & Schmoll, 2006) und die neunthäufigste Krebsdiagnose weltweit (Ferlay et al., 2015). Im Jahr 2018 wurden weltweit circa 550 000 Fälle von Harnblasenkrebs neu diagnostiziert (Teoh et al., 2020), circa 30 000 davon in Deutschland. Von den 30 000 Fällen wiesen etwas mehr als die Hälfte ein muskelinvasives Wachstum auf (Kraywinkel et al., 2018). Damit liegt das Harnblasenkarzinom bei Männern mit einem prozentualen Anteil von 4,5% an vierter und bei Frauen mit 1,8 % an vierzehnter Position der häufigsten Tumorlokalisation aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Die Sterbefälle werden im gleichen Jahr mit circa 5 500 angegeben. Bei der relativen 5- Jahres- Überlebensrate für die Jahre 2009/10 wurden für Männer Werte von 59% und für Frauen von 50% angegeben (RKI/Krebsregister, 2013). Laut dem Robert Koch- Institut und dem Krebsregister Deutschlands ist die höhere Überle-

bensrate der Männer im Vergleich zu den Frauen durch eine günstigere Streuung der Tumorstadien und eine frühere Diagnosestellung bedingt (Micheli, Mariotto, Giorgi Rossi, Gatta, & Muti, 1998). Insgesamt ist ein Rückgang der Sterberate um 15% bei tendenziell steigender Erkrankungsrate zu verzeichnen. Das mittlere Erkrankungsalter wird mit 73 (Männern) bzw. 77 (Frauen) Jahren beziffert (Jocham, Stöckle, & Sommerauer, 2012). Jedoch werden auch Erkrankungsfälle im Alter von 30 Jahren und jünger beobachtet (Stanton, Xiao, Czerniak, & Guo, 2013). In diesen Fällen ist die genaue Onkogenese noch unklar, auffällig ist aber, dass es sich in der Mehrzahl der Fälle um low-grade Tumore (Paner, Zehnder, Amin, Husain, & Desai, 2011) mit einem im Vergleich besseren durchschnittlichen Outcome handelt (Fine, Humphrey, Dehner, Amin, & Epstein, 2005). Im Alter von 75 Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit an einem malignen Blasen-tumor zu erkranken bei männlichen Individuen bei 2- 4%. Mit 0,5- 1% ist das Risiko bei Frauen gleichen Alters deutlich geringer (Kirkali et al., 2005). Insgesamt beträgt das Verhältnis von männlichen zu weiblichen am Harnblasenkarzinom Neuerkrankten bei 3,5:1 (Ferlay et al., 2015). Die Anzahl der Todesfälle weltweit durch das Harnblasenkarzinom wurde im Jahr 2012 mit 165 000 beziffert (Ferlay et al., 2015). Das Urothelkarzinom stellt die achthäufigste Ursache für tumorspezifische Mortalität in Europa dar (Brausi, 2013).

### **2.3 Ätiologie und Risikofaktoren**

Das Blasenkarzinom besitzt eine multifaktorielle Genese. Zu den nicht beeinflussbaren Hauptrisikofaktoren gehört das Alter und das männliche Geschlecht (Ferris, Garcia, Berbel, & Ortega, 2013). Weiterhin konnte das Rauchen von Zigaretten als Hauptursache identifiziert werden. Typische Inhaltsstoffe von Zigarettenrauch sind 4- Aminobiphenyle sowie 2- Naphthylamine, welche zur Kategorie 1 der Karzinogene gezählt werden (Babjuk, 2017; Baur, 2013). Es wird angenommen, dass bis zu 50% der Blasenkarzinome auf Zigarettenkonsum zurückzuführen sind (Jankovic & Radosavljevic, 2007). Dabei korreliert das Risiko an einem Malignom der Blase zu erkranken mit der Menge und Dauer des Nikotinabusus (Besaratinia & Tommasi, 2013). Durch das Einstellen des Rauchens kann eine Risikoreduktion von bis zu 40% in den ersten vier Jahren erzielt werden, allerdings bleibt ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko im Vergleich zu Nichtrauchern für mindestens 25 Jahre bestehen (Strope & Montie, 2008).

Die Exposition zu Stoffen aus der Gruppe der aromatischen Amine stellt eine weitere Komponente in der Pathogenese des Blasenkarzinoms dar (Cohen, Shirai, & Steineck, 2000). Bereits 1895 wurde durch den deutschen Chirurgen Rehn über diesen Zusammenhang berichtet (Radomski & Brill, 1970). Aromatische Amine und Benzidin haben eine genotoxische Wirkung in Form von DNS- Adduktion und Mutagenität (Besaratinia & Tommasi, 2013). Der Kontakt zu diesen Karzinogenen erfolgt primär im beruflichen Umfeld wobei vor allem Arbeiter im Bereich der Aluminium-, Gummi- oder Textilindustrie gefährdet sind (Ferris et al., 2013; Sadetzki, Bensal, Blumstein, Novikov, & Modan, 2000). 5-10% der Blasenkarzinome in den Industrienationen sind auf die berufsbedingte Exposition zurückzuführen (Jankovic & Radosavljevic, 2007), weshalb das Harnblasenkarzinom zu den anerkannten Be-

rufskrankheiten mit Entschädigungsmöglichkeiten zählt (Baur, 2013). Die Identifikation von Karzinogenen ist aufgrund einer langen Latenz von bis zu 24 Jahren zwischen Exposition und Tumormanifestation grundsätzlich erschwert (Domnitz, Uibel, & Groneberg, 2012; vom Dorp et al., 2014). Eine chemische Karzinogenität durch Medikamente ist insbesondere für den übermäßigen Konsum von Phenacetin- enthaltenden Analgetika sowie die langfristige Einnahme von Oxazaphosphorinen beschrieben. Besonders häufig werden dabei Alkylanzien wie Ifosfamid und Cyclophosphamid eingesetzt, deren Anwendung eine hämorrhagische Zystitis als bedeutendste Nebenwirkung hervorrufen kann. Dabei wird vermutet, dass vornehmlich die Aldehyde Acrolein und Chloracetaldehyd für die Urothelschädigung eine Rolle spielen. Eine andauernde Exposition kann zu einer fortschreitenden Blasenfibrose bis zum medikamenten- induzierten Transitionalzelltumor der Blase führen. Bei chronischer Anwendung von Cyclophosphamiden ohne Prophylaxe in Form von Hydratation und Mesna-Gabe ist ab einer kumulativen Dosis von 30g mit einer steigenden Rate an Neuerkrankungen zu rechnen (Cerny & Bokemeyer, 2006). In einer von Talar- Williams et. al. beschriebenen Studie betrug die Inzidenz für Blasenkrebs nach Cyclophosphamideinnahme 5% nach 10 Jahren und 16% nach 15 Jahren (Talar-Williams et al., 1996). Eine weitere Medikamentengruppe, welche eventuell eine Rolle in der Genese des Blasenkarzinoms spielt, sind die Pioglitazone. Einige präklinische in vivo Studien weisen auf eine mögliche Erhöhung des Karzinomrisikos nach langfristiger Pioglitazon-Verabreichung, über mehr als zwei Jahre, hin (Lewis et al., 2011). In weiteren Studien konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht weiter verifiziert werden (Ryder, 2014; L. Wei, MacDonald, & Mackenzie, 2013).

In vielen Gegenden Afrikas besteht aufgrund einer urogenitalen Schistosomiasis (Honeycutt, Hammam, Fu, & Hsieh, 2014) ein erhöhtes Aufkommen an Plattenepithelkarzinomen der Blase (Cohen et al., 2000). Botelho et al. konnten durch Schistosoma haematobium Antigen Instillation in die Blase nachweisen, dass durch das Antigen urotheliale Dysplasien und Entzündungsreaktionen hervorgerufen werden (Botelho, Oliveira, Lopes, Correia da Costa, & Machado, 2011). Des Weiteren beeinflussen genetische Disposition (vom Dorp et al., 2014) und Enzym polymorphismen das Erkrankungsrisiko am Harnblasenkarzinom. Eine familiäre Disposition ist grundsätzlich selten. In einzelnen Fällen jedoch kann laut Brown et al. von einem hereditären Urothelkarzinom mit am ehesten autosomal- dominanter Vererbung und late- onset Ausprägung ausgegangen werden (Brown, Donnelly, Allen, Loughrey, & Morrison, 2014). Weiterhin wird ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen Virusinfektionen und Blasenmalignomen diskutiert. In einer Metaanalyse von Jimenez- Pacheco et al. konnte eine moderate Beziehung zwischen humanen Papillomavirus (HPV)- Infektionen und Blasen- tumoren hergestellt werden (Jimenez-Pacheco, Exposito-Ruiz, Arrabal-Polo, & Lopez-Luque, 2012). HPV- Infektionen scheinen dabei vor allem mit einem Urothelkarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung assoziiert zu sein (S. H. Kim et al., 2014). Bei immunkompetenten Individuen ist eine Beteiligung von HPV an der Ätiologie des Urothelzellkarzinoms allerdings nicht erwiesen (Polesel et al., 2012).

Eine weitere Komponente in der Entstehung von Blasenkrebs ist die Radiotherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom. Das Risiko an einem bösartigen Tumor der Blase zu erkranken, ist im Vergleich zu Männern, die mit einer radikalen Prostatektomie behandelt wurden und im Vergleich zur durchschnittlichen Bevölkerung deutlich erhöht (Haciislamoglu et al., 2020; Moschini et al., 2019; Nieder, Porter, & Soloway, 2008). Das Blasenkarzinom ist in diesem Fall das häufigste sekundäre Malignom (Shirodkar, Kishore, & Soloway, 2009) und wird als überdurchschnittlich aggressiv beschrieben (Suriano, Altobelli, Sergi, & Buscarini, 2013).

## **2.4 Tumorentitäten**

In 95% der Fälle sind Blasentumore epithelialer Herkunft und entstehen überwiegend (bis zu 80%) aus Veränderungen, welche im Bereich der Urothelzellen auftreten (Eble J.N., 2004; Störkel, 2005). Diese Tumore können hinsichtlich ihres Wachstumsmusters und ihrer Progressionsrate in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die eine Gruppe, in welche die Mehrheit dieser Tumore fällt, imponiert bei Diagnosestellung durch ein papilläres, nicht muskelinvasives oder zumindest oberflächlich- invasives Wachstum und wird als genetisch stabil eingestuft (Burger et al., 2013; Lindemann-Docter & Knüchel, 2008). Im Krankheitsverlauf kommt es dann in bis zu 15% der Fälle zu einem Progress mit Muskelinvasivität (vom Dorp, Schatzl, Rübben, & Steiner, 2010). Die andere Gruppe hingegen ist bereits bei Diagnosestellung durch ein muskelinfiltrierendes Wachstum und eine ungünstigere Prognose gekennzeichnet (vom Dorp et al., 2014).

Zu den nicht- urothelialen Tumoren der Harnblase zählen sowohl das Plattenepithelkarzinom als auch das Adenokarzinom. Die Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms in westlichen Industrienationen wird mit 2- 10% beziffert und ist damit relativ selten. Demgegenüber steht mit einem Anteil von 70% die Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms in Ländern mit einer endemisch in Erscheinung tretenden Schistosomiasis (Rausch, Lotan, & Youssef, 2014). Diese Tumorentität ist durch ein solitäres, bei Diagnosestellung häufig schon muskelinfiltrierendes Wachstum gekennzeichnet (Zöller, 2010). Die Prognose ist mit einer fünf Jahres Überlebensrate von 5- 26% insbesondere im Vergleich zum Urothelkarzinom schlecht. Blasentumore vom drüsigen Typ sind mit einem Anteil von 0,2- 2% ebenfalls sehr selten (Störkel, 2005; vom Dorp et al., 2014; Zöller, 2010). Bei dem Adenokarzinom der Harnblase kann primär zwischen dem Urachuskarzinom und dem nicht- Urachuskarzinom unterschieden werden (B. Yu et al., 2015). Das nicht- Urachuskarzinom geht dabei in erster Linie aus periurethralen und periprostatichen Drüsen hervor. Es tritt meist als solitärer Tumor in Erscheinung und wird häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Mit einer durchschnittlichen Fünf Jahres- Überlebensrate von 18-33% ist die Prognose des Adenokarzinoms der Blase gleichermaßen ungünstig (vom Dorp et al., 2014). Typisch in der Anamnese von betroffenen Patienten sind chronische Blasenirritationen. Eine Sonderstellung nimmt das Urachuskarzinom ein, welches zunächst seinen Ursprung außerhalb der Blase nimmt und im Verlauf unter einer Schicht intakten Urothels vor allem im Bereich des Blasendaches in die Blasenwand infiltriert (Zöller, 2010). Ein weiteres jedoch

mit weniger als 1% extrem selten diagnostiziertes Malignom der Blase ist das kleinzellige Karzinom (Almeida et al., 2014). Hierbei handelt es sich um einen aggressiven, neuroendokrinen Tumor des Urothels. Bei Diagnosestellung liegt in bis zu 94% ein Stadium größer pT2 und in bis zu 56% eine Metastasierung vor, was in einer zehn Jahres Überlebensrate von unter 10% resultiert. Zudem ist das sarkomatoide Karzinom als mögliche Neubildung der Blase zu erwähnen. Es setzt sich aus einem epithelialen und einem mesenchymalen Anteil zusammen und geht mit einer schlechten Prognose einher.

## **2.5 Tumorklassifikation**

Die Zielsetzung von Klassifikationssystemen ist es Kohorten mit unterschiedlichem klinischen Outcome zu determinieren. Ein reproduzierbares Staging und Grading System ist für eine adäquate Therapie der Blasen Tumore und damit für eine Optimierung der Prognoseaussichten unabdinglich (Eble J.N., 2004; Lindemann-Docter & Knüchel, 2008). Dabei sollten sowohl die 2002 durch die AJCC/UICC erstellte „Tumor- nodes- metastasis (TNM) classification“ zur Objektivierung der Tumorausbreitung als auch das WHO Grading System von 1973 und 2004 zur Bestimmung des Differenzierungsgrades Anwendung finden (Cheng, Montironi, Davidson, & Lopez-Beltran, 2009; Colombel et al., 2008).

### **2.5.1 Staging**

Nach Diagnosestellung wird das Behandlungskonzept eines von Harnblasenkrebs betroffenen Patienten anhand des histopathologischen Ergebnisses erstellt. Das zur pathologischen Untersuchung eingesandte Gewebe soll im Idealfall möglichst wenig Koagulationsartefakte zeigen, ein endgültiges pathologisches Staging jedoch ist alleinig am radikalen Zystektomiepräparat zu realisieren (Abel, 1988; Lindemann-Docter & Knüchel, 2008). Da vesikale Neoplasien ein inhomogenes Erscheinungsbild mit verschiedenen Malignitätsstufen besitzen, ist es wichtig, eine korrekte uropathologische Einordnung zu finden. Damit soll eine Über- oder Untertherapie, welche eine Prognoseverschlechterung herbeiführen könnte, vermieden werden (Gaisa & Lindemann-Docter, 2013). Aktuell Anwendung findet dabei das TNM- System unter Berücksichtigung der Bestimmungen der Union internationale contre le cancer (UICC) aus den Jahren 2002, 2005 und 2010 (Domnitz et al., 2012). Folgende Modalitäten gelten für das Staging von Harnblasenkarzinomen: T beschreibt die lokale Ausdehnung des Primarius, N den nodalen Status und M das vorhanden sein von Fernmetastasen. Um eine valide Aussage über den Lymphknotenstatus zu treffen ist es notwendig ein Minimum von acht regionären Lymphknoten histologisch zu untersuchen (Störkel, 2005). Unter die regionären Lymphknoten fallen die iliakalen sowie pelvinen Lymphknoten unterhalb der Bifurkation der Arteria iliaca communis (vom Dorp et al., 2014). Mit der Aussicht die Überlebensrate deutlich zu steigern, wird jedoch die Entnahme von mindestens 15 Lymphknoten empfohlen. (Karl et al., 2009; Leissner, Allhoff, Hohenfellner, & Wolf, 2002; Leissner, Hohenfellner, Thuroff, & Wolf, 2000). Das Vorliegen von Fernmetastasen ist mikroskopisch durch entsprechende Histologie oder Zytologie nachzuweisen. Liegt eine Metastasierung vor, ist diese

in 60% der Fälle lymphogen erfolgt und betrifft hauptsächlich die Lymphabflussstationen des kleinen Beckens (paravesikal, iliakal und im Bereich der Fossa obturatoria) und des Retroperitoneums. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines positiven Lymphknotenstatus steigt mit dem T- Status und liegt bei einem pT2 Tumor bei 23% und bei einem pT3 Befund bei bereits 46% (Horn, Simon, & Gschwend, 2014). Eine hämatogene Metastasierung ist im Vergleich seltener, kann dafür aber in fast alle Organe erfolgen. Am häufigsten betroffen sind Leber (48%), Lunge (45%), Skelettsystem (33%), Peritoneum (18%) und Nebenniere (13%) (vom Dorp et al., 2014; Zöller, 2010). Ergänzend kann eine Aussage über das Vorhandensein einer Lymphgangiosis oder Hämangiosis carcinomatosa erfolgen, was mit der Angabe pL0/ pL1 oder pV0/pV1 kenntlich gemacht wird.

**Tabelle 1:** TNM- Klassifikation der Harnblasenkarzinome (Gaisa & Lindemann-Docter, 2013)

<b>Ta</b>	nicht invasives papilläres Urothelkarzinom
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Infiltration der Lamina propia
<b>T2</b>	Infiltration der Muscularis propia T2a- innere Hälfte T2b- äußere Hälfte
<b>T3</b>	Infiltration des perivesikalen Fettgewebes T3a- mikroskopisch erkennbar T3b- makroskopisch erkennbar
<b>T4</b>	Infiltration anderer Organe: T4a- Prostata, Uterus, Vagina T4b- Becken oder Bauchwand
<b>N</b>	N1- Befall in solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens N2- Befall multipler Lymphknoten des kleinen Beckens N3- Metastase in Lymphknoten an Aa. iliacae communes
<b>M1</b>	Fernmetastasen vorhanden
<b>L1</b>	Lymphgefäßinvasion
<b>V1</b>	Blutgefäßinvasion
<b>Pn1</b>	Perineuralscheideninfiltration
<b>R</b>	R1- nur mikroskopisch erkennbare Tumorreste nach Operation R2- auch makroskopisch erkennbare Tumorreste nach Operation, Metastasen
<b>Zusätze</b>	pT/N/M- durch pathologische Untersuchung festgestellt cT/N/M- durch klinische/ radiologische Untersuchung festgestellt yT/N/M- Staging nach Chemotherapie oder Bestrahlung rT/N/M- nach Rezidiv

### 2.5.2 Grading

Die morphologische Einordnung von Blasen Tumoren wird mit Hilfe der WHO- Klassifikation von Mostofi vorgenommen (Domnitz et al., 2012). Infolge neuer molekulargenetischer Ergebnisse wurde das bisherige System bestehend aus drei Kategorien ( Grad 1 bis 3) im Jahr 2004 durch ein zweistufiges System ausgetauscht (Lindemann-Docter & Knüchel, 2008). Zielsetzung dabei war es mithilfe einer verfeinerten histopathologischen Differenzierung prognostisch relevante Gruppen zu determinieren und somit Therapiestrategien zu optimieren (Retz, Lehmann, Nawroth, & Gschwend, 2007). Da weiterhin in klinischen Studien und Leitlinien auch Bezug auf die alte Einordnung genommen wird, werden gegenwärtig noch beide Klassifikationen angewandt.

In der aktuellen Klassifikation werden die Blasen Tumore in Bezug auf ihre genetische Stabilität sowie ihren Differenzierungsgrad in low- oder high grade Tumore eingeteilt (vom Dorp et al., 2014). Low grade Tumore weisen eine strukturierte Morphe mit fortbestehenden zytologischen Parallelen zum gesunden Urothel auf. Sie gelten wie auch die 1998 kategorisierten papillären urothelialen Neoplasien mit niedrig malignem Potential (PUNLMP) als genetisch stabil. Liegt hingegen eine diffuse Schichtungsstörung vor, begleitet von gesteigerten Mitoseraten und Kernpolymorphismen, handelt es sich per definitionem um einen instabilen, high- grade Tumor (Stoehr & Hartmann, 2007; vom Dorp et al., 2010). Nicht nur im histologischen Erscheinungsbild, sondern auch in der genetischen Untersuchung sind Unterschiede zwischen stabilen und instabilen Tumorformen festzustellen. So zeigen als stabil geltende Tumore häufig eine Deletion 9 (Lindemann-Docter & Knüchel, 2008) sowie eine FGFR3- Mutation auf 4p16.3 bei insgesamt wenigen chromosomalen Veränderungen. Der instabile Tumor hingegen ist oftmals charakterisiert durch eine frühe p53 Mutation mit multiplen chromosomalen Aberrationen (Gaisa & Lindemann-Docter, 2013).

**Tabelle 2:** Gegenüberstellung verschiedener Grading- Systeme (Störkel, 2005)

WHO 1973	Bergqvist/ Mamström 1987	ISUP/WHO 1998	WHO 2004
Papillom	Grad 1	Papillom	Papillom
Grad 1	Grad 2A	PUNLMP Low- grade- Karzinom	PUNLMP Low- grade- Karzinom
Grad 2	Grad 2B	High- grade- Karzinom	High- grade- Karzinom
Grad 3	Grad 3-4	High- grade- Karzinom	High- grade- Karzinom

## **2.6 Klinik und Diagnostik des Harnblasenkarzinoms**

Leitsymptom nichtinvasiver und invasiver Harnblasenkarzinome stellt die schmerzlose Makrohämaturie dar. Ebenso kann eine Mikrohämaturie vorliegen. Zudem können insbesondere bei Vorliegen eines Carcinoma in situ dysurische Beschwerden sowie imperativer Harndrang auftreten (Horn et al., 2014). Bei fortgeschrittenen Befunden kann es zu Schmerzen im kleinen Becken sowie einer postrenalen Obstruktion aufgrund der Verlegung der Harnleiterostien kommen. Insgesamt ist das Harnblasenkarzinom vor allem in der Frühphase symptomarm. Neben der Anamnese gehört die körperliche Untersuchung zu den ersten Schritten im Rahmen der Diagnostik. Diese sollte eine digital rektale Untersuchung sowie eine bimanuelle vaginale Palpation bei begründetem Verdachtsmoment beinhalten. Der körperlichen Untersuchung sollte sich eine Sonographie anschließen. Anamnese, körperliche Untersuchung und Sonographie verschaffen einen ersten Eindruck, wonach weitere diagnostische Schritte initiiert werden. Bei begründetem Verdacht und schmerzloser Hämaturie sollte eine Zystoskopie gegebenenfalls mit transurethraler Resektion (TUR-B) und histologischer Untersuchung erfolgen. Standardverfahren ist die Weißlichtzystoskopie, ergänzend und mit höherer Sensitivität gegenüber CIS-Tumoren kann ebenfalls eine Fluoreszenzdiagnostik durchgeführt werden (Stenzl, Jocham, et al., 2008). Zudem kann eine Urinzytologie erfolgen, welche insbesondere für high-grade Tumore wie das Carcinoma in situ eine hohe Sensitivität (Rübben, Bubbenzer, Bökenkamp, Lutzeier, & Rathert, 1979) für hoch differenzierte Urothelkarzinome jedoch eine geringe Sensitivität aufweist (Horn et al., 2014). Der Einsatz von uringebundenen Markersystemen, wie der BTA (Bladder-Tumor-Antigens) Test, NMP (Nuclear-Matrix-Proteins)-22- Test, Test auf Survivin oder Zytokeratin 8, 18 und 19 ist aufgrund der hohen Rate an falsch positiven Befunden zurzeit noch kein Bestandteil der Primärdiagnostik (Karl et al., 2008). Verschiedene bildgebende Verfahren werden im Rahmen der Diagnostik und des Staging beim Harnblasenkarzinom eingesetzt. Hierzu zählen das Ausscheidungsurogramm zur Beurteilung des oberen Harntraktes, die Computertomographie sowie die Magnetresonanztomographie.

## **2.7 Therapie des Harnblasenkarzinoms**

Das TNM- Stadium sowie das Tumorigrad sind ausschlaggebend für das Therapiekonzept beim Harnblasenkarzinom. Bei der Wahl der Therapie wird zunächst primär zwischen dem nicht- muskelinvasiven und dem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom unterschieden.

### **2.7.1 Therapie des nicht- muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms**

Mit der Therapie der oberflächlichen, nicht muskelinvasiven Harnblasentumore wird die Entfernung der Tumormasse unter Erhalt der Blasenfunktion angestrebt. Zu den nicht-muskelinvasiven Harnblasentumoren werden in der TNM- Klassifikation die Ta, T1 und Tis Tumore gezählt. Hier erfolgt zunächst eine Tumorsektion mittels TUR-B mit gegebenenfalls Nachresektion bei T1 und high-grade Ta Tumoren oder unvollständiger primärer Resektion (Horn et al., 2014). Aufgrund der hohen Progressions- und Rezidivrate sowie des hohen malignen Potentials, insbesondere des Carcinoma in situ,

erfolgt häufig additiv eine intravesikale Instillationstherapie. Dabei wird zwischen einer intravesikalen Chemotherapie mittels Thiotepa, Mitomycin, Doxorubicin oder Etoposid und einer Immuntherapie mittels Bacillus Calmette- Guérin (BCG) oder ferner  $\alpha$ - Interferon unterschieden (vom Dorp et al., 2014). Kann durch diese Maßnahmen keine Tumorkontrolle erzielt werden besteht eine Indikation zur radikalen Zystektomie.

### **2.7.2 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms**

Die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie stellt den Goldstandard für die Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms dar und ist primär indiziert bei Tumoren mit den Tumorstadien pT2 - pT4, N0- Nx, M0 (Witjes et al., 2020). Die radikale Zystektomie ist jedoch auch bei rezidivierenden T1- Tumoren und insbesondere beim primären Carcinoma in situ frühzeitig zu erwägen, nicht zuletzt um eine Prognoseverbesserung zu erzielen (Grimm, Novotny, Heberling, & Wirth, 2007; S. J. Kim et al., 2019).

Die radikale Zystektomie beinhaltet neben der Entfernung der Harnblase und der pelvinen Lymphknoten die Resektion von Prostata und Samenblase beim Mann sowie die Resektion des Uterus, der Ovarien und der vaginalen Vorderwand bei der Frau (vom Dorp et al., 2010). Nach Resektion der Harnblase gibt es verschiedene Möglichkeiten die Harnableitung wieder zu rekonstruieren. Es wird dabei zwischen inkontinenten und kontinenten Harnableitungen unterschieden (Chesnut, Rentea, & Leslie, 2021). Zu den inkontinenten, aber sehr häufig angewendeten Verfahren zählt das Conduit. Hierbei werden die Harnleiter nach Bildung einer Wallace- Platte mit dem oralen Ende eines ausgeschalteten Ileumsegmentes oder seltener eines Kolonsegmentes anastomosiert und mithilfe des aboralen Endes ein Bauchwandstoma angelegt (vom Dorp et al., 2010). Das Ileumconduit ist aufgrund der guten Handhabung und Versorgung mit einem Anteil von über 60% die häufigste angewendete Harnableitungsform (Demaegd et al., 2020; Kriegmair, 2020). Eine weitere inkontinente Harnableitungsform stellen Harnleiter- Haut- Fisteln dar. Diese Ableitungsform findet insgesamt nur noch selten Anwendung. Grund hierfür sind häufig auftretende Komplikationen wie Stenosen und Harnwegsinfektionen. Harnleiter- Hautfisteln kommen zum Beispiel bei Patienten, die sich einer Zystektomie unterziehen müssen, aber eine Darmresektion nicht tolerieren würden zum Einsatz (Hautmann, Stenzl, Studer, & Volkmer, 2007). Zu den am häufigsten angewendeten kontinenten Verfahren zählt mit mehr als 20% der orthotope Blasenersatz (Demaegd et al., 2020). Voraussetzung hierzu sind eine gute Nieren- und Leberfunktion, Fehlen von intestinalen Vorerkrankungen sowie eine tumorfreie Harnröhre (Hautmann et al., 2007; vom Dorp et al., 2010). Weitere kontinente Ableitungsverfahren sind katheterisierbare, heterotope Pouches, welche über einen Kontinenzmechanismus verfügen (vom Dorp et al., 2010). Neben den medizinischen Aspekten, die bei der Wahl der Harnableitungsform berücksichtigt werden müssen, spielen der Patientenwille und die Patientenakzeptanz ebenfalls eine wichtige Rolle für die Entscheidungsfindung (Hautmann et al., 2007).

Neben oder ergänzend zur operativen Therapie des Harnblasenkarzinoms kann eine Systemtherapie erfolgen. Hier wird zwischen einer neoadjuvanten Chemotherapie, einer adjuvanten Chemotherapie oder einer Immuntherapie unterschieden. Nach EAU- Leitlinien kann eine neoadjuvante Chemotherapie für cT2-cT4 N0 M0 Stadien erwogen werden (Witjes et al., 2020). Ziel einer neoadjuvanten Behandlung ist es eine Verbesserung der Operabilität mit vollständiger Tumorresektion zu erzielen sowie die Gefahr von Mikrometastasen zu verringern. Die Durchführung einer adjuvanten Therapie wird nach EAU-Leitlinien für pT3 und pT4 Stadien sowie pN+ Stadien empfohlen (Witjes et al., 2020) und soll zu einer Prognoseverbesserung mit Verbesserung der mittleren Überlebenszeit führen (Zacharis & Grulich, 2020). Gemcitabin und Cisplatin werden als Standard Chemotherapeutika angesehen, alternativ findet auch das MVAC- Schema Anwendung (Methotrexat/Vinblastin/Adriamycin/Cisplatin) (Eisenhardt, Ohlmann, & Doehn, 2020). Bei schlechter Nierenfunktion kann eine Carboplatin- basierte Chemotherapie oder bei Vorliegen eines positiven PD-L1- Status eine Immuntherapie mit Pembrolizumab oder Atezolizumab durchgeführt werden (Eisenhardt et al., 2020). Insgesamt ist die Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie noch unklar (Suttman, Lehmann, & Stöckle, 2007).

### **2.7.3 Aspekte zur offenen und roboterassistierten radikalen Zystektomie**

Neben der kurativen Zielsetzung mit Resektion des Lokalbefundes (Shabsigh et al., 2009) und Verlängerung der (tumorfreen) Überlebenszeit stellt die Wiederherstellung der Lebensqualität ebenfalls einen wesentlichen Bestandteil der Therapie dar (vom Dorp et al., 2014). Bei der offenen, radikalen Zystektomie handelt es sich um einen komplexen, risikoreichen Eingriff, welcher mit einer hohen perioperativen Morbidität und einer hohen Komplikationsrate einhergeht. Seit 1995 finden minimalinvasive Verfahren zunehmend Anwendung, seit 2003 wird die minimalinvasive roboterassistierte Zystektomie durchgeführt (Leow et al., 2014). Die Nachfrage nach roboterassistierten Operationen hat mit der Aussicht auf eine Verringerung der perioperativen Morbidität, eine Reduktion der postoperativen Komplikationsrate und schnellstmöglicher Rekonvaleszenz kontinuierlich zugenommen. Neben einem gleichwertigen onkologischen und funktionellen postoperativen Ergebnis, werden Vorteile in Bezug auf den perioperativen Verlauf durch die roboterassistierte Zystektomie erwartet. Eine geringere Rate an Komplikationen und Bluttransfusionen sowie eine zügigere Rekonvaleszenz und damit verbundene kürzere stationäre Aufenthalte sind wesentliche Aspekte, welche im Zusammenhang mit den roboterassistierten, minimalinvasiven Verfahren diskutiert werden. Den mutmaßlichen Vorteilen stehen die längere Operationsdauer sowie die mit dem System verbundenen hohen Kosten als maßgebliche Kritikpunkte gegenüber.

### 3 Zielsetzung der Arbeit

In der Abteilung für Urologie und Kinderurologie der Universitätskliniken des Saarlandes werden seit vielen Jahren offene radikale Zystektomien bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase durchgeführt. Aufgrund der Weiterentwicklung minimal- invasiver Operationsverfahren konnte dieser Eingriff seit dem Jahr 2007 auch laparoskopisch-roboterassistiert vorgenommen werden. Die Nachfrage nach roboterassistierten Zystektomien hat in den letzten Jahren weiter zugenommen. So steigerte sich der Anteil an roboterassistierten Zystektomien in den USA von 0,6% im Jahr 2004 auf 12,8% im Jahr 2010 (Leow et al., 2014). In weiterführenden Studien zeigten sich für die USA und Europa eine weitere Steigerung an RARC- Raten auf 54% von 2015 bis 2018 (Zamboni et al., 2019). Ziel dieser Arbeit war es, die roboterassistierte radikale Zystektomie mit der seit langem durchgeführten offenen radikalen Zystektomie hinsichtlich ihres perioperativen Verlaufes sowie der onkologisch-pathologischen Ergebnisse zu vergleichen und Unterschiede zu identifizieren. Ferner sollten durch diese Arbeit eine Analyse sowie eine Einschätzung der beiden Verfahren in Hinblick auf Eignung und Vorteile für ein adipöses Patientenspektrum erfolgen. Besondere Beachtung in der Auswertung fanden neben der Beschreibung des Patientenguts vor allem die im Folgenden aufgeführten Punkte:

- Unterscheiden sich die zwei Operationsmethoden in Bezug auf den intraoperativen (Operationsdauer, Blutverlust, Transfusionsrate) und postoperativen (Infusionstherapie, Verdauung, Mobilisation) Verlauf?
- Bestehen Differenzen bei Betrachtung der intra- und postoperativen Komplikationsraten zwischen den jeweiligen Verfahren (Clavien- Klassifikation, Revisionen)?
- Gibt es Unterschiede im Hinblick auf die Liegedauer auf der Intermediate Care Unit und die stationäre Verweildauer?
- Beide Verfahren wurden bezüglich der pathologisch- onkologischen Ergebnisse verglichen. Sind Unterschiede erkennbar?
- Beide Operationsmethoden wurden hinsichtlich adipöser Patienten mit einem  $BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$  und  $> 30 \text{ kg/m}^2$  anhand der perioperativen Parameter verglichen. Sind Vorteile erkennbar?

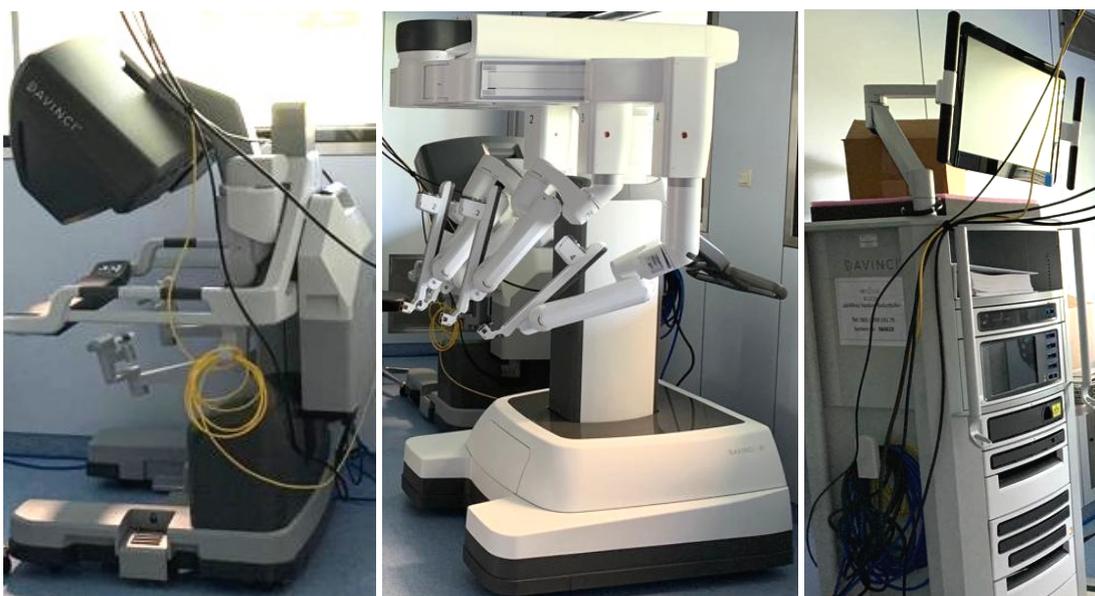
## 4 Material und Methodik

### 4.1 Patientenkollektiv

Grundlage für diese Arbeit bildete die Analyse von 480 Fällen bei denen sich Patienten aufgrund eines Urothelkarzinoms der Harnblase einer radikalen Zystektomie unterzogen. Die Eingriffe wurden an der Universitätsklinik des Saarlandes, Abteilung für Urologie und Kinderurologie, durchgeführt und erfolgten entweder konventionell- offen oder laparoskopisch- roboterassistiert. In die Analyse einbegriffen waren zum einen Patienten, die seit 2007 mithilfe minimal-invasiver, roboterassistierter Operationsverfahren zystektomiert wurden, zum anderen wurden parallel retrospektiv Fälle von offen operierten radikalen Zystektomien zwischen 1989 und 2005 ausgewählt und für den Vergleich herangezogen. Einem Antrag zur Durchführung wurde von der Ethikkommission stattgegeben. Die Kennnummer des Ethikvotums der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes lautet 183/11 .

### 4.2 Das DaVinci- Robotersystem

Die laparoskopisch- roboterassistierte Zystektomie wird in der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik des Saarlandes mit dem DaVinci- Robotersystem von Intuitive Surgical Inc. durchgeführt. Die Anlage des Ileum- Conduits bzw. der orthotopen Ersatzblase erfolgte bei den hier analysierten Fällen handassistiert extrakorporal. Die Operationseinheit besteht aus einer Steuerkonsole, einem Patientenmodul mit verschiedenen endoskopischen Instrumenten, die sogenannten Endeffektoren, sowie einem Videoturm. An der Steuerkonsole arbeitet der Operateur, dem sich ein dreidimensionales Bild des Operationssitus darstellt. Zur Steuerung der Endeffektoren besitzt die Konsole Fußpedale sowie Zwei- Finger- Instrumente für jede Hand. Somit gelingt es die Apparatur und die Optik auf die jeweiligen Operationsanforderungen abzustimmen.



**Abbildung 1:** Das DaVinci- Robotersystem von Intuitive Surgical Inc.

Zugehörig zum DaVinci- System sind endoskopische Instrumente, welche am konsolenfernen Ende platziert und im Aufbau einem humanen Handgelenk nachempfunden sind. Folglich werden dem Operateur durch das Endo- Wrist- Instrumentarium nahezu physiologische Bewegungsgrade ermöglicht. Zudem können Zitterbewegungen der Hand durch einen Tremor-Filter kompensiert werden.



**Abbildung 2:** Das DaVinci- Robotersystem von Intuitive Surgical Inc. im OP-Setting

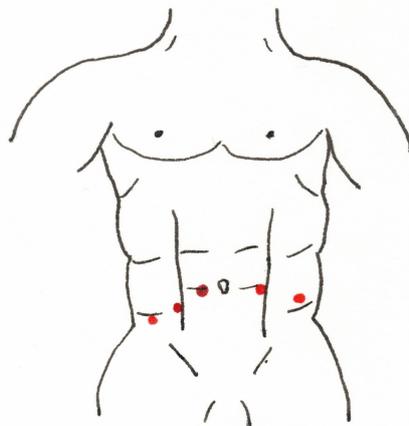
## **4.3 Operationsmethoden**

### **4.3.1 Ablativer Teil der offen operierten radikalen Zystektomie (ORC) beim Mann**

Der Eingriff erfolgt in Rückenlage. Zunächst wird eine mediane Laparotomie durchgeführt und nach Exploration des Situs beidseits die Harnblase in stumpfer Form freipräpariert. Es erfolgt die Eröffnung des Peritoneums und stumpfe Präparation des retrozystischen Raumes. Bei männlichen Patienten werden zudem der retroprostatice Raum sowie die Ductus deferentes dargestellt und letztere ligiert. Danach kommt es zur lateralen Eröffnung der endopelvinen Faszie. Nach beidseitigem Absetzen der Chorda lateralis nahe ihres Ursprungs werden die Blasenpfeiler dargestellt und mit Ligaturen versorgt. Beim Mann resultiert nach Präparation der Samenblase, Eröffnung der Denonvillierschen Faszie und Abschieben des Rektums das Absetzen der Prostatapfeiler sowie die Umstechung des Plexus santorini. Es kommt zur Eröffnung der Ventralfläche der Harnröhre und zum Durchtrennen der uretralen Hinterwand bis auf die Denonvilliersche Faszie. Nun kann die Exstirpation des Gesamtpräparates erfolgen. Hiernach erfolgt die beidseitige Lymphknotendisektion in den Grenzen zwischen Oberkante der Arteria femoralis, Nervus obturatorius, Beckenwand, Os pubis sowie dem Abgang der Arteria iliaca interna. Ebenfalls werden die Lymphknoten im Bereich der Arteria iliaca communis auf beiden Seiten exstirpiert. Nach der Darstellung und Präparation beider Harnleiter werden diese jeweils mit einer Mono-J- Ureterenschiene versorgt. Zuvor wurden jeweils die distalen Harnleiteranteile zur Schnellschnittuntersuchung entnommen.

### 4.3.2 Ablativer Teil der roboterassistierten radikalen Zystektomie (RARC) beim Mann

Bei der laparoskopisch-roboterassistierten Zystektomie befindet sich der Patient zunächst in Rückenlage. Über eine supraumbilicale Minilaparotomie wird der Optiktrokar eingelegt und ein Pneumoperitoneum etabliert. Nach dem Einbringen der Kamera und diagnostischer Laparoskopie kann die weitere Anlage von Arbeitskanälen unter Sicht erfolgen. Es werden die Robotertrokare jeweils eine Hand breit lateral des Nabels angelegt. Weitere Trokare werden zusätzlich zwischen dem rechten Robotertrokar und dem Kameratrokar sowie kranial der Spina iliaca anterior superior links eingebracht. Auch wird ein weiterer Trokar oberhalb der rechten Spina iliaca anterior superior eingesetzt. Drei der fünf Arbeitskanäle dienen der Robotereinheit, die restlichen werden durch den assistierenden Arzt am Operationstisch genutzt.



**Abbildung 3:** Lokalisation der Trokare (modifiziert nach Treiyer et al., 2011)

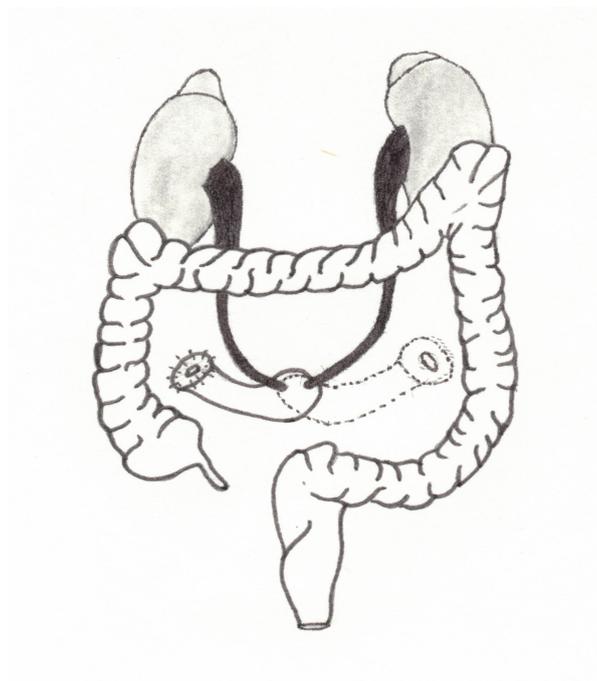
Nach Etablierung der Zugangswege wird der Patient in Trendelenburglage gebracht und das DaVinci-System angedockt. Zunächst erfolgen die Inzision des Peritoneums beidseits und beim männlichen Patienten die Präparation der Ductus deferentes bis zur Samenblase. Nach Verbinden der Peritonealinzisionen am Douglaseingang und Mobilisation der Samenblase wird die Denonvilliersche Faszie eröffnet. Es folgt die stumpfe Präparation zwischen Prostata und Rektumvorderwand sowie die weitere Präparation bis der linke Harnleiter identifiziert wird. Nach Darstellung des Harnleiters und des paravesikalen Raumes wird die Chorda mithilfe eines Hem-o-lock- Clips ursprungsnah abgesetzt. Abschließend erfolgen die Inzision der endopelvinen Faszie, das Aufsuchen des rechten Harnleiters sowie die stumpfe Mobilisierung der Prostata auf beiden Seiten. Beide Harnleiter werden prävesikal mittels Hem- o- lock- Clip abgesetzt. Nun werden die Blasenpfeiler beidseits mit Hemo- o- lock- Clips und Titan- Clips durchtrennt. Ebenso wird beim Mann mit den Prostatapfeilern verfahren. Die Blase wird von der ventralen Bauchwand mobilisiert und die puboprostatichen Bänder wie auch der Plexus Santorini durchschnitten. Das Präparat ist jetzt lediglich noch mit der Urethra verbunden. Diese wird wiederum unter Anwendung von Clips abgesetzt. Im Anschluss wird das Lymphknotengewebe auf der Arteria und Vena iliaca externa sowie aus der Fossa obturatoria reseziert. Zudem erfolgt die Lympha-

denektomie im Bereich der Arteria und Vena iliaca communis bis zur Aortenbifurkation. Nach entsprechender Präparation und Schnellschnittuntersuchung der Ureteren kann die Bildung der Wallace-Platte durch Spatulierung beider Harnleiter und Anlage einer Seit- zu- Seit- Anastomose erfolgen. Nach Platzieren von jeweils einem Mono- J- Katheter in die Harnleiter werden diese an der Wallace-Platte fixiert und zunächst über den rechten paraumbilikalischen Trokar ausgeleitet. Zu diesem Zeitpunkt wird das System abgedockt. Es erfolgt nun eine Unterbauchlaparotomie zur extrakorporalen Anlage einer Harnableitung.

### 4.3.3 Harnableitung

#### 4.3.3.1 Ileumconduit

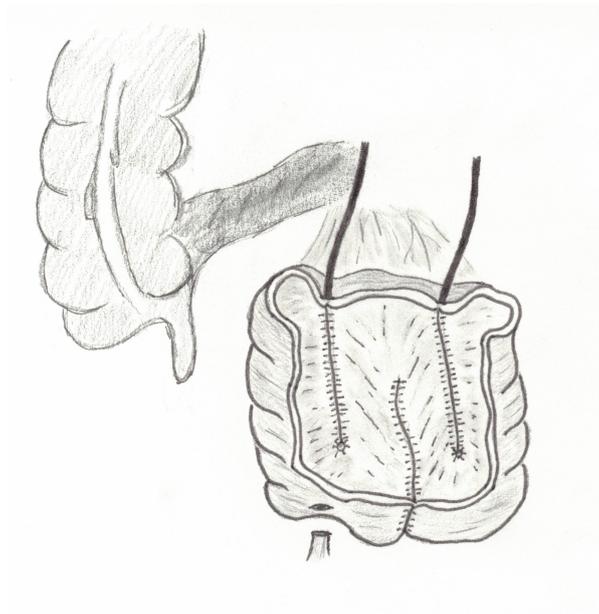
Nach Ausschluss eines Meckelschen Divertikels und weiteren Darmpathologien wird das entsprechende präterminale Ileumsegment unter Beachtung der Gefäßversorgung markiert. Es erfolgt die Skelettierung sowie Durchtrennung des zugehörigen Mesenteriumanteils unter Schonung der Zentralgefäße. Im Anschluss an das Freipräparieren des Darmsegmentes kommt es zur Durchtrennung dieser Segmente und Wiederherstellung der Darmkontinuität. Mithilfe einer Spatulierung beider Ureteren auf der Ventralseite kann unter Vereinigung der Ureterseitenwände die Bildung einer Wallace Platte umgesetzt werden. Die so entstandene Ureterenplatte wird auf das orale Ende des ausgeschalteten Ileumsegmentes genäht. Es folgt die Präparation der Bauchwand an gekennzeichneter Stelle und Anlage eines Conduits in typischer Art und Weise.



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung Ileum- Conduit  
(modifiziert nach Rödder, Olianas, & Fisch, 2008)

#### 4.3.3.2 Orthotoper Blasenersatz (nach Hautmann)

Voraussetzung für die Anlage einer kontinenten Neoblase ist ein negativer Schnittrand im Bereich der Urethra, so dass hier ebenfalls vorab eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt wird. Nach Ausschluss von Darmpathologien erfolgt die Präparation und Isolation eines entsprechenden Ileumsegmentes sowie die Wiederherstellung der Darmkontinuität. Der ausgeschaltete Dünndarmabschnitt wird längs inzidiert, gespült und in Form eines W vernäht. Mittels weiterer rekonstruktiver Nähte wird ein Reservoir gebildet in welches beide Ureteren implantiert werden. Schlussendlich erfolgt die Anastomosierung des Harnblasenersatzes mit dem Urethrastumpf.



**Abbildung 5:** Schematische Darstellung orthotoper Blasenersatz nach Hautmann (modifiziert nach Rödder et al., 2008)

#### 4.3.4 Unterschiede im operativen Vorgehen bei der Frau

Bei der Frau wird im Rahmen der Operation der Uterus mobilisiert und entfernt sowie die Vaginalwand eröffnet. Am Zystektomiepräparat wird ein Teil der ventralen Vaginalwand belassen und schlussendlich die Vagina wieder rekonstruiert.

#### 4.4 Datenerfassung und Auswertung

Anhand der Patientenakten konnten die für die Datenerhebung notwendigen, grundlegenden Informationen erhoben werden. Hierzu mussten Anamnesebefunde, Operationsberichte, Anästhesieprotokolle, ärztliche und pflegerische Dokumentationen im Kurvenblatt, Pathologieberichte sowie Entlassungsbriefe herangezogen werden. Das Datenmaterial wurde zunächst in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel für MAC 2011 Version 14.7.7) erfasst und im Folgenden zur Auswertung in SPSS (IBM SPSS Statistics Version 24) übertragen.

Folgende Daten wurden dabei erhoben:

#### 4.4.1 Präoperative Daten

- Patientenidentifikationsnummer
- Alter zum Zeitpunkt der Operation
- Body-Mass-Index (BMI) zum Zeitpunkt der Operation:  $BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$
- ASA – Risikoklassifizierung zum Vergleich der Komorbiditäten.

Der ASA (= American Society of Anaesthesiologist)- Score ist ein Klassifikationssystem, welches die Patienten aufgrund von Vorerkrankungen hinsichtlich ihres individuellen Narkose- und Operationsrisikos klassifiziert. Dabei werden, wie in folgender Tabelle dargestellt, sechs Kategorien unterschieden.

**Tabelle 3:** ASA- Risikoklassifizierung (Doyle, Goyal, Bansal, & Garmon, 2020)

ASA- Stadium	Beschreibung
1	gesunder Patient
2	Patient mit einer leichten Vorerkrankung
3	Patient mit einer schweren Allgemeinerkrankung
4	Patient mit einer oder mehreren schweren Vorerkrankungen, welche unabhängig von der Operation lebensbedrohlich sind
5	Moribunder Patient (Versterben innerhalb von 24 Stunden mit oder ohne Operation ist zu erwarten)
6	hirntoter Patient, der zur Organspende freigegeben wird

- Geschlecht
- Abdominelle Voroperationen
- Anlage eines Periduralkatheters
- Art der Harnableitung (Conduit/ orthotoper Blasenersatz/ Andere)

#### 4.4.2 Perioperative Daten

- Operationsmethode
- Blutverlust in Millilitern
- Intraoperative Transfusionen
- Operationsdauer in Minuten: Beginn Hautschnitt bis Ende Hautnaht
- Intraoperative Komplikationen
- Dauer der Infusionstherapie in Tagen
- Zeitraum bis zur ersten Mobilisation in Stunden

- Zeitraum bis zum ersten Stuhlgang in Tagen
- Postoperative Komplikationen nach Clavien klassifiziert.

Die postoperativ aufgetretenen Komplikationen wurden nach der Clavien- Klassifikation für chirurgische Komplikationen eingeteilt. Die Clavien- Klassifikation umfasst insgesamt 5 Kategorien. (Hiess, Ponholzer, Lamche, Schramek, & Seitz, 2014) Folgende Tabelle erläutert die Kategorien der Clavien- Klassifikation.

**Tabelle 4:** Clavien- Klassifikation postoperativer Komplikationen (Bolenz, 2015)

Grad	Komplikationsbeschreibung
I	Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer medikamentösen, radiologischen oder chirurgischen Intervention
II	Leichte Komplikation die einer medikamentöser Behandlung, parenteraler Ernährung oder Bluttransfusion bedarf
III	Komplikation mit der Notwendigkeit einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention
IIIa	Ohne Vollnarkose
IIIb	Mit Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikation mit Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung
IVa	Versagen eines Organs
IVb	Versagen mehrerer Organe
V	Komplikation, welche zum Tode führt

- Revisionseingriffe
- Postoperative Liegedauer in Tagen (vom Zeitpunkt der Operation bis zur Entlassung)
- Postoperative Verweildauer auf der Intermediate Care Unit in Tagen

#### 4.4.3 Pathologische und onkologische Daten

- Pathologisches Tumorstadium mit Lymphknotenstatus nach TNM- Klassifikation (siehe Kapitel 2.6)
- Resektionsränder: R- Status (siehe Kapitel 2.6)
- Anzahl entnommener Lymphknoten

#### 4.4.4 Ergänzend erfasste Störfaktoren

- Antikoagulation
- Dauer bis zur ersten oralen Flüssigkeitsaufnahme

#### 4.5 Statistische Analyse

Die Datenauswertung wurde mithilfe des Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistic, Release 24) durchgeführt. Die zu Beginn in einer Excel- Tabelle erfassten Daten wurden hierzu nach entsprechender Aufbereitung in das Statistikprogramm SPSS importiert. Dabei erfolgte entsprechend des Wertebereichs eine Zuordnung der Variablen zu metrischen, nominalen oder ordinalen Skalentypen. Eine erste Analyse der Daten erfolgte mittels einer deskriptiven Statistik. Hierzu wurden für die quantitativen Merkmale zunächst der Mittelwert sowie Minimum und Maximum und für die qualitativen Merkmale die absoluten und relativen Häufigkeiten mithilfe von Kreuztabellen bestimmt. Im Bereich der komparativen Statistik wurde zur Signifikanztestung der Mann- Whitney- Test für die metrischen Parameter und der Fischer- Exakt- Test für die nominalen Parameter angewendet. In beiden Fällen wurden p- Werte  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant angesehen. Das Alter, der BMI, der ASA-Status, das Geschlecht, das Vorliegen intraabdomineller Voroperationen, eine PDK- Anlage sowie die Art der Harnableitung wurden dabei zur Charakterisierung des Patientenkollektivs analysiert. Ein erster Vergleich beider Operationsmethoden erfolgte anhand folgender Parameter: durchschnittlicher Blutverlust (EBL), intraoperative Transfusionen, Operationsdauer, Dauer der Infusionstherapie, Dauer bis zur ersten Mobilisation und des ersten Stuhlgangs, postoperative Komplikationen, Revisionseingriffe sowie die postoperative Verweildauer und Liegedauer auf der Intermediate Care Unit. Aufenthalte auf einer Intensiv Care Unit wurden dabei nicht separat betrachtet.

Aufgrund der Inhomogenität der Gruppe und der daraus resultierenden Gefahr eines residuellen Confoundings erfolgte eine weitere statistische Auswertung mittels linearer, univariater und multivariater Regressionsanalyse. Eine Regressionsanalyse wird in der Regel durchgeführt um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variablen (metrische Parameter s.o.) und einer oder mehrerer unabhängiger Variablen (Operationsmodus/ Störfaktoren) besteht. Die Referenzkategorie stellte hierbei die ORC – Gruppe dar. Für folgende Parameter als abhängige Variable erfolgte eine lineare, univariate Regressionsanalyse: durchschnittlicher Blutverlust (EBL), OP- Dauer, postoperative Verweildauer, IMC- Verweildauer, Dauer der Infusionstherapie, Dauer bis zur ersten Mobilisation und Dauer bis zum ersten Stuhlgang. Eine statistische Signifikanz wurde hier ebenfalls bei einem p-Wert von  $\leq 0,05$  angenommen. Weiterführend wurde für die Parameter, welche ein signifikantes Ergebnis in dem univariaten Modell vorwiesen, eine multivariate Regressionsanalyse nach Bestimmung möglicher Störfaktoren (potentielle Confounder) durchgeführt. Dabei wurden individuell für jeden Parameter Störfaktoren definiert. Die berücksichtigten Störfaktoren für die jeweiligen Parameter werden in Tabelle 5 dargestellt.

Die Ergebnisse der linearen univariaten und multivariaten Regressionsanalyse, insbesondere der Regressionskoeffizient, wurden einem Vergleich unterzogen. Zeigte sich dabei durch die Adjustierung nur ein geringer Effekt bzw. keine relevante Änderung des Regressionskoeffizienten, so wurde angenommen, dass die Strukturungleichheit zu keiner wesentlichen Verzerrung der Ergebnisse führte, also

ein unverfälschter Schätzer wiedergegeben wurde. Dabei war zu beachten, dass die durch die multivariate Analyse ermittelten Werte Schätzwerte darstellten, da durch die Regressionsanalyse lediglich geschätzte Modelle abgebildet werden. (Gaus, 2014)

**Tabelle 5:** Analysierte Parameter und berücksichtigte Störfaktoren

Parameter	Störfaktoren (potentielle Confounder)
EBL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Art der Operation</li> <li>- Antikoagulation</li> <li>- Abdominelle Voroperationen</li> <li>- Geschlecht</li> <li>- T- Stadium</li> </ul>
OP- Dauer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Art der Operation</li> <li>- Geschlecht</li> <li>- BMI</li> <li>- Abdominelle Voroperationen</li> <li>- Antikoagulation</li> <li>- Art der Harnableitung</li> <li>- T- Stadium</li> <li>- Intraoperative Komplikationen</li> </ul>
postoperative Verweildauer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Art der Operation</li> <li>- Alter</li> <li>- Revision</li> <li>- Art der Harnableitung</li> <li>- ASA- Status</li> <li>- Komplikationen</li> </ul>
IMC- Verweildauer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Art der Operation</li> <li>- Komplikationen</li> <li>- Alter</li> <li>- ASA- Status</li> <li>- Dauer Infusionstherapie</li> </ul>
Dauer der Infusionstherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Art der Operation</li> <li>- ASA- Status</li> <li>- Dauer bis zur ersten oralen Flüssigkeitszufuhr</li> </ul>
Dauer bis zum erstem Stuhlgang	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Art der Operation</li> <li>- ASA- Status</li> <li>- BMI</li> <li>- Revision</li> <li>- Mobilisation</li> <li>- Art der Harnableitung</li> </ul>
Dauer bis zur ersten Mobilisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Art der Operation</li> <li>- ASA- Status</li> <li>- BMI</li> <li>- PDK</li> </ul>

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientenkollektiv

An der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik des Saarlandes wurden im Zeitraum zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2013 insgesamt 175 Patienten roboterassistiert zystektomiert. Zum Vergleich wurden 305 konventionell- offen zystektomierte Patienten, die im Zeitraum zwischen 1989 und 2005 operiert wurden, herangezogen. Die Anlage der Harnableitung erfolgte extrakorporal. Insgesamt wurden die Daten von 480 Patienten erfasst und ausgewertet. Die Indikation zur Zystektomie wurde in allen Fällen aufgrund eines Urothelkarzinoms der Harnblase gestellt.

### 5.2 Demographische Daten

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug im Gesamtkollektiv 67,5 Jahre. Die Altersspannweite reichte dabei von 28 bis 90 Jahren bei einem Medianwert von 70 Jahren. In der Gruppe der ORC- Patienten lag das mittlere Alter bei 68,6 Jahren, während das mittlere Alter in der RARC- Gruppe bei 65,8 Jahren lag. Hier bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ( $p=0,004$ ). Auch hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven ( $p=0,024$ ). In der RARC- Gruppe lag der Anteil männlicher Patienten bei 82,9%, in der Gruppe der ORC bei 73,8%. Eine Einschätzung der Patienten hinsichtlich ihres Allgemeinzustandes wurde mittels der ASA- Klassifikation vorgenommen. Im Gesamtkollektiv ergab sich, dass mit 61,6% mehr als die Hälfte der Patienten ASA II oder besser klassifiziert worden sind. Am zweithäufigsten erfolgte mit 37,7% die Einteilung in die Kategorie ASA III. Wurde dabei zwischen Patienten  $\leq$  ASA II und  $\geq$  ASA III in beiden Gruppen differenziert ergab sich, dass die Patienten der RARC- Gruppe zu 69,7% und die Patienten der ORC- Gruppe zu 56,8% in die Kategorie  $\leq$  ASA II fielen ( $p=0,006$ ). Das Vorliegen abdomineller Voroperationen wurde ebenfalls erfasst. In der Gruppe der RARC waren weniger Patienten abdominell voroperiert (48,6% vs. 63,2%;  $p=0,003$ ). Die Anlage der Harnableitung wurde bei allen Patienten extrakorporal durchgeführt. Im Kollektiv wurde dabei zwischen der Anlage eines Conduits, eines orthotopen Blasenersatzes und Anderen (z.B. Harnleiter-Hautfisteln) unterschieden. Bei der RARC erfolgte in 72% der Fälle die Anlage eines Conduits, in 26,9% der Fälle ein orthotoper Blasenersatz und in 1,1% der Fälle eine andere Harnableitung. In der Gruppe der ORC wurde in 80,3% der Fälle ein Conduit, in 16,1% der Fälle ein orthotoper Blasenersatz und in 3,6% der Fälle eine andere Harnableitungsform angelegt ( $p=0,007$ ). Hinsichtlich des BMI sowie einer Schmerztherapie mittels Periduralkatheter bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven.

**Tabelle 6:** Patientenkollektiv und Charakteristika

	Gesamtkollektiv	ORC	RARC	p-Wert
<b>Alter, MW</b>	67,5	68,6	65,8	<b>*0,004</b>
Anzahl n	480	305	175	
<b>BMI, MW</b>	27,06	27,08	27,01	0,600
Anzahl n	472	297	175	
<b>ASA- Status, n (%)</b>				<b>*0,006</b>
≤ ASA II	289 (61,6)	167 (56,8)	122 (69,7)	
≥ ASA III	180 (38,4)	127 (43,2)	53 (30,3)	
Anzahl n	469	294	175	
<b>Geschlecht, n (%)</b>				
Männlich	370 (77,1)	225 (73,8)	145 (82,9)	<b>*0,024</b>
Weiblich	110 (22,9)	80 (26,2)	30 (17,1)	
Anzahl n	480	305	175	
<b>Intraabd. Vor-OP , n (%)</b>	267 (57,7)	182 (63,2)	85 (48,6)	<b>*0,003</b>
Anzahl n	463	288	175	
<b>Anlage PDK, n (%)</b>	268 (57,6)	179 (60,5)	89 (52,7)	0,119
Anzahl n	465	296	169	
<b>Art der Harnableitung, n (%)</b>				<b>*0,007</b>
Conduit	371 (77,3)	245 (80,3)	126 (72)	
Orthotoper Blasenersatz	96 (20)	49 (16,1)	47 (26,9)	
Andere	13 (2,7)	11 (3,6)	2 (1,1)	
Anzahl n	480	305	175	

(\* = signifikant)

Aus Tabelle 6 geht hervor, dass die Patientenkollektive sich hinsichtlich mehrerer Faktoren signifikant unterscheiden. Zusammenfassend lässt sich diesbezüglich sagen, dass tendenziell Patienten mit einem höheren Alter, mehr Komorbiditäten oder intraabdominellen Voroperationen einer offenen Operation unterzogen wurden. Die Art der Harnableitung wurde ebenfalls durch diese Faktoren beeinflusst. Aufgrund der Strukturungleichheit der Gruppen, der retrospektiven Datenerhebung und eines zu erwartenden residuellen Confoundings erfolgten zur weiteren Analyse neben einer deskriptiven bzw. explorativen Datenanalyse eine univariate sowie eine multivariate Regressionsanalyse. Hier wurden zuvor mögliche Störfaktoren definiert, welche in Kapitel (4.5) näher erläutert wurden.

## 5.3 Perioperative Parameter

### 5.3.1 Deskriptive und explorative Auswertung der perioperativen Parameter

Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse der peri- und postoperativen Parameter sind in Tabelle 7 für das Gesamtkollektiv sowie für die ORC als auch die RARC dargestellt. Im Vergleich beider Kohorten zeigten sich hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen sowie der Anzahl an Revisionen keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt traten bei 52,2% (155/297) der ORC- Patienten und bei 48,6% (85/175) der RARC- Patienten postoperativ Komplikationen auf. Es zeigte sich dabei, dass insgesamt kein signifikanter Unterschied bezüglich der postoperativen Komplikationsrate zwischen den Verfahren bestand ( $p=0,343$ ). Bei 11,1% (33/297) der ORC-Patienten und bei 9,1% (16/175) der RARC-Patienten war eine operative Revision aufgrund einer Komplikation notwendig ( $p=0,536$ ). Die postoperativ aufgetretenen Komplikationen wurden mittels Clavien-Klassifikation eingeteilt. Bei den Komplikationen der Gruppe Clavien  $\leq$  II handelte es sich maßgeblich um Prokinetika- Gabe bei protrahierter Darmatonie bzw. Subileusymptomatik, Transfusionen und antibiotische Therapie. Unter die Komplikationen der Kategorie Clavien IIIa fielen Interventionen bei Harnstau oder Seromen. Clavien IIIb Komplikationen beinhalteten vor allem Revisionen bei Wund- und Fasziendehiszenzen, Nachblutungen und Anastomoseninsuffizienzen. Clavien IV Komplikationen traten insgesamt selten auf. Intensivmedizinische Behandlungen waren hauptsächlich aufgrund kardiopulmonaler sowie vaskulärer Komplikationen wie Pneumonie, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, Apoplex, Sepsis oder Embolien notwendig. Infolgedessen kam es zu insgesamt elf Clavien V Komplikationen (11/472; 2,3%). Signifikante Differenzen bestanden in Bezug auf den Blutverlust, die Transfusionsrate, die Operationszeit, die Verweildauer (stationär/ IMC), die Dauer der Infusionstherapie sowie den Zeitpunkt der ersten Mobilisation und des ersten Stuhlgangs. Der durchschnittliche intraoperative Blutverlust zeigte sich in der Gruppe der offenen Zystektomien signifikant höher (762ml vs. 490ml;  $p<0,001$ ). Die intraoperative Transfusionsrate war bei den Patienten, welche eine ORC erhielten, höher (36,1% vs. 6,9%,  $p<0,001$ ). Hier konnte lediglich erfasst werden, ob Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden, jedoch nicht wie viele. Die mittlere Operationsdauer betrug für die RARC 385,5 Minuten und für die ORC 319 Minuten. Betrachtet man diese Mittelwerte beider Kollektive zeigte sich also ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der durchschnittlichen Operationsdauer mit einem  $p<0,001$ . Die RARC dauerten im Mittel 66,5 Minuten länger. Sowohl die Verweildauer auf der Intermediate Care Unit als auch die stationäre Verweildauer waren signifikant länger in der Gruppe der ORC. Hier zeigte sich, dass die ORC- Patienten durchschnittlich 7,56 Tage und die RARC- Patienten durchschnittlich 5,51 Tage auf der IMC- Station betreut wurden ( $p<0,001$ ). Die postoperative Krankenhausverweildauer lag in der ORC- Gruppe bei 19,96 Tagen und in der RARC- Gruppe bei 17,32 Tagen ( $p<0,001$ ). Zudem zeigten sich für die RARC- Patienten eine kürzere Dauer der Infusionstherapie (6,51d vs. 8,84d,  $p<0,001$ ), eine zeitigere erste Mobilisation (22,44h vs. 57,78h,  $p<0,001$ ) sowie ein früherer erster Stuhlgang (3,05d vs. 6,72d,  $p<0,001$ ).

**Tabelle 7:** Deskriptive/ explorative Auswertung der perioperativen Parameter

	Gesamtkollektiv	ORC	RARC	p-Wert <sup>a</sup>
<b>EBL, MW in ml</b>	625	762	490	<b>* &lt; 0,001</b>
Anzahl n	290	144	146	
<b>Intraop. Transfusion, n (%)</b>	112 (24,8)	100 (36,1)	12 (6,9)	<b>* &lt; 0,001</b>
Anzahl n	452	277	175	
<b>Operationsdauer, MW in min</b>	343	319	385,5	<b>* &lt; 0,001</b>
Anzahl n	479	304	175	
<b>Infusionstherapie, MW in d</b>	7,84	8,84	6,51	<b>* &lt; 0,001</b>
Anzahl n	377	215	162	
<b>Mobilisation, MW in h</b>	42,84	57,78	22,44	<b>* &lt; 0,001</b>
Anzahl n	383	221	162	
<b>Erster Stuhlgang, MW in d</b>	5,26	6,72	3,05	<b>* &lt; 0,001</b>
Anzahl n	411	247	164	
<b>Postop. Komplikationen, n (%)</b>	240 (50,8)	155 (52,2)	85 (48,6)	0,343
Anzahl n	472	297	175	
Clavien 0, n (%)	232 (49,2)	142 (47,8)	90 (51,4)	-
Clavien I, n (%)	28 (5,9)	20 (6,7)	8 (4,6)	-
Clavien II, n (%)	135 (28,6)	84 (28,3)	51 (29,2)	-
Clavien III, n (%)	64 (13,6)	44 (14,8)	20 (11,4)	-
IIIa	15	11	4	-
IIIb	49	33	16	-
Clavien IV, n (%)	13 (2,7)	7 (2,4)	6 (3,4)	-
IVa	8	3	5	-
IVb	5	4	1	-
Anzahl n	472	297	175	-
Clavien V, n (%)	11 (2,3)	9 (3,0)	2 (1,1)	-
<b>Revision, n (%)</b>	49 (10,4)	33 (11,1)	16 (9,1)	0,536
Anzahl n	472	297	175	
<b>Postop. Verweildauer, MW in d</b>	18,99	19,96	17,32	<b>* &lt; 0,001</b>
Anzahl n	474	300	174	
<b>Verweildauer IMC, MW in d</b>	6,73	7,56	5,51	<b>* &lt; 0,001</b>
Anzahl n	407	243	164	

(<sup>a</sup> p- Wert bezugnehmend auf ORC vs. RARC; \*= signifikant)

### 5.3.2 Uni- und multivariate Auswertung der perioperativen Parameter

Tabelle 8 und 9 zeigen die Ergebnisse für die univariate und multivariate Regressionsanalyse. Die ORC Gruppe stellte dabei die Referenzkategorie dar. Die Gegenüberstellung ergab, dass sich durch die Adjustierung der Ergebnisse im multivariaten Modell keine wesentlichen Effekte im Vergleich zu den Ergebnissen der univariaten Analyse zeigten. Eine Ausnahme bildete die Verweildauer auf der Intermediate Care Unit.

Sowohl die univariate als auch die multivariate Analyse für die abhängige Variable durchschnittlicher Blutverlust ergaben mit einem p- Wert von  $< 0,001$  einen signifikanten t-Test für den Regressionskoeffizienten. In beiden Modellen ergab sich für die ORC- Gruppe ein höherer durchschnittlicher Blutverlust als für die RARC- Gruppe, wobei sich in dem multivariaten Modell die Richtung des Effektes etwas deutlicher zeigte. Für die Variable durchschnittliche Dauer der Operation zeigte sich der t-Test für den Regressionskoeffizient in beiden Analysen mit einem p- Wert von  $p < 0,001$  ebenfalls signifikant. Der Regressionswert wies in beiden Modellen einen positiven Wert mit der ORC als Referenzkategorie auf, das heißt, dass die Operationsdauer in der RARC- Gruppe länger war als in der ORC- Gruppe. Hier zeigte sich in der multivariaten Analyse eine leichte Zunahme der Differenz zwischen den Regressionskoeffizienten. In der univariaten und multivariaten Analyse ergaben sich signifikante t-Tests für die Regressionskoeffizienten hinsichtlich der Variablen stationäre Verweildauer (Regressionskoeffizient -2,635 vs. -2,371), Dauer der Infusionstherapie (Regressionskoeffizient -2,33 vs. -1,774), erste Mobilisation (Regressionskoeffizient -35,34 vs. -34,43) und erster Stuhlgang (Regressionskoeffizient -3,67 vs. -2,649). Die Gruppe der RARC operierten Patienten zeigten in diesen Punkten kürzere Verläufe. Die Differenzen stellten sich im Vergleich zu den in der univariaten Analyse ermittelten Differenzen leicht rückläufig dar. Wie bereits erwähnt führte die multivariate Analyse zu einer erheblichen Veränderung des Schätzwertes für die mittlere Verweildauer auf der Intermediate Care Unit. Zeigte der t-Test für den Regressionskoeffizient in der univariaten Analyse noch eine Signifikanz mit einem p-Wert von  $< 0,001$ , erhielt man in dem multivariaten Modell kein signifikantes Ergebnis mehr ( $p = 0,053$ ). Die Schätzwerte näherten sich durch die Korrektur deutlich an.

**Tabelle 8:** Uni- und multivariate Analyse der perioperativen Parameter

Parameter	univariate Regressionsanalyse			multivariate Regressionsanalyse		
	Regressions- koeffizient <sup>a</sup>	KI- Intervall	p- Wert	Regressions- koeffizient <sup>b</sup>	KI- Intervall	p- Wert
EBL, ml	- 272	(-386; -158)	*< 0,001	- 294	(-413; -175)	*< 0,001
OP- Dauer, min	66,5	(48,8; 84,2)	*< 0,001	67,25	(49,25; 85,25)	*< 0,001
Postop. Verweildauer, d	- 2,635	(-4,542; - 0,728)	*< 0,007	- 2,371	(-4,092; -0,649)	*< 0,001
IMC Verweildauer, d	- 2,047	(-2,885; -1,240)	*< 0,001	-0,634	(-1,274; 0,007)	0,053
Infusions- therapie, d	-2,33	(-3,42; -1,23)	*< 0,001	-1,774	(-3,072; -0,477)	*< 0,001
Erster Stuhl- gang, d	-3,67	(-4,08; -3,26)	*< 0,001	-2,649	(-3,100; -2,198)	*< 0,001
Mobilisation, h	-35,34	(-41,31; -29,36)	*< 0,001	-34,43	(-40,55; -28,30)	*< 0,001

(\* signifikant) <sup>a, b</sup> Referenzkategorie ist ORC

**Tabelle 9:** Uni- und multivariate Schätzwerte der perioperativen Parameter

MW:		Univariate Analyse	Multivariate Analyse
		Schätzwerte	Schätzwerte
EBL, ml	ORC	762	864
	RARC	490	570
OP- Dauer, min	ORC	319	270,6
	RARC	385,5	337,85
Stationäre Verweildauer, d	ORC	19,96	18,026
	RARC	17,32	15,655
IMC Verweildauer, d	ORC	7,56	2,945
	RARC	5,51	2,311
Infusionstherapie, d	ORC	8,84	5,355
	RARC	6,51	3,581
Erster Stuhlgang, d	ORC	6,72	3,935
	RARC	3,05	1,286
Mobilisation, h	ORC	57,78	47,838
	RARC	22,44	13,412

## 5.4 Onkologische Ergebnisse

### 5.4.1 Deskriptive und explorative Analyse der pathologischen und onkologischen Daten

Tabelle 10 zeigt die pathologischen und onkologischen Daten. In beiden Gruppen wurden Tumore aller Tumorstadien nachgewiesen. In beiden Patientenkollektiven lag mit ca. 60 % ein Tumorstadium von pT2 oder pT3 vor. Betrachtete man die Verteilung hinsichtlich eines auf das Organ begrenzten und eines organüberschreitenden Wachstums ( $\leq$  pT2 vs.  $\geq$  pT3) ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p < 0,001$ ). In der Gruppe der ORC bestand bei 30,6% (86/281) der Patienten und in der Gruppe der RARC bei 19,8% (34/172) der Patienten ein positiver Lymphknoten-Status. Somit zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des nachgewiesenen Lymphknotenbefalls zwischen beiden Kohorten ( $p = 0,012$ ). Hinsichtlich der Schnittrandbeurteilung ergab sich in der Gruppe der ORC-Patienten in 86,0% (179/208) und in der Gruppe der RARC-Patienten in 97,7% (171/175) eine R0 Situation. Eine R1 Resektion zeigte sich bei den ORC bei 10,6% (22/208) und bei den RARC bei 1,7% (3/175). Bei 3,4% (7/208) der ORC und bei 0,6% (1/175) der RARC bestand eine R2 Situation. Der Vergleich beider Gruppen in Bezug auf einen positiven Schnittrand ergab einen signifikanten Unterschied mit  $p < 0,001$ . Insgesamt wurden im Mittel im gesamten Patientenkollektiv 14,85 Lymphknoten entnommen. In der Gruppe der ORC entsprach das durchschnittlich 14,72 Lymphknoten und in der Gruppe der RARC 15,02 Lymphknoten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Anzahl der entnommenen Lymphknoten bestand nicht ( $p = 0,357$ ).

**Tabelle 10:** Postoperative pathologische und onkologische Ergebnisse

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>ORC</b>	<b>RARC</b>	<b>p- Wert</b>
<b>pT- Stadium</b>				
<b>Anzahl n</b>	480	305	175	
≤ pT1 (%)	123 (25,6)	68 (22,3)	55 (31,4)	-
pT2 (%)	125 (26,0)	70 (23,0)	55 (31,4)	-
pT3 (%)	158 (33,0)	108 (35,4)	50 (28,6)	} <b>*&lt; 0,001<sup>a</sup></b>
pT4 (%)	74 (15,4)	59 (19,3)	15 (8,6)	
<b>pN- Stadium</b>				
<b>Anzahl n</b>	453	281	172	
N0 (%)	333 (73,5)	195 (69,4)	138 (80,2)	<b>*0,012</b>
N1 (%)	44 (9,7)	27 (9,6)	17 (10,0)	-
N2 (%)	59 (13,0)	45 (16,0)	14 (8,1)	-
N3 (%)	17 (3,8)	14 (5,0)	3 (1,7)	-
<b>R- Status</b>				
<b>Anzahl n</b>	383	208	175	
R0 (%)	350 (91,4)	179 (86,0)	171 (97,7)	<b>*&lt; 0,001</b>
R1 (%)	25 (6,5)	22 (10,6)	3 (1,7)	-
R2 (%)	8 (2,1)	7 (3,4)	1 (0,6)	-
<b>Entnommene LK</b>				
<b>Anzahl n</b>	387	221	166	
MW entnommener LK	14,85	14,72	15,02	0,357

(<sup>a</sup> p- Wert beziehend auf <pT3 vs. ≥ pT3; \*= signifikant)

### 5.5 Perioperative Parameter in Bezug auf den BMI

Tabelle 11 verdeutlicht den Einfluss des BMI auf den perioperativen und postoperativen Verlauf für beide operative Verfahren. Hierbei wurden, wie zuvor auch, die Ergebnisse der ORC mit den Ergebnissen der RARC für einen BMI ≤ 30kg/m<sup>2</sup> und einen BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> verglichen. Aus der Tabelle 11 geht hervor, dass sich das peri- und postoperative Outcome der Patienten mit einem BMI > 30kg/m<sup>2</sup> hinsichtlich beider Operationsmethoden insgesamt verschlechterte. Die stationäre Verweildauer verlängerte sich bei den ORC- Patienten um knapp drei Tage, bei den RARC- Patienten um mehr als drei Tage bei einem BMI > 30kg/m<sup>2</sup>. Die Differenz in Bezug auf die Liegedauer zwischen beiden Gruppen nahm bei einem BMI > 30kg/m<sup>2</sup> folglich ab. Für beide Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied mit einem p- Wert von p < 0,001 bei einem BMI ≤ 30kg/m<sup>2</sup> und einem p-Wert von p= 0,049 bei einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Ein BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> führte zu einer verlängerten durchschnittliche Operationszeit in beiden Gruppen. In der Gruppe der ORC verlängerte sich die Operationsdauer um circa 36 Minuten und in der Gruppe der RARC um circa 53 Minuten. In beiden Kategorien zeigte sich eine Signifikanz

mit einem p- Wert von  $p < 0,001$ . Bei beiden Operationsmethoden stieg die Dauer der Infusionstherapie, die Liegedauer auf der Intermediate Care Unit sowie die Zeit bis zur ersten Mobilisation bei adipösen Patienten an, die Differenz zwischen beiden Operationsmethoden blieb dabei jedoch bei den drei Parametern annähernd gleich. In allen Kategorien zeigten sich signifikante Unterschiede.

Bezüglich der Rate an intraoperativen Transfusionen stieg diese für beide Verfahren bei einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  an, für die ORC um circa 3,6% und die RARC um 2,4%. Der signifikante Unterschied zwischen beiden Operationsverfahren hinsichtlich der intraoperativen Transfusionsrate blieb bestehen. Sowohl in der Gruppe der ORC, als auch in der Gruppe der RARC stieg die Zahl an Revisionen im Patientenkollektiv mit einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  an. Die Differenz beider Profile wurde dabei jedoch deutlich größer, das heißt, dass die Revisionsrate in der Gruppe der ORC mit einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  überproportional im Vergleich zum anderen Kollektiv anstieg. Signifikante Unterschiede bestanden jedoch nicht ( $p = 0,522$  und  $p = 0,078$ ).

**Tabelle 11:** Outcome perioperativer Verlauf bei BMI  $\leq$  /  $>$  30kg/m<sup>2</sup>

MW		BMI $\leq$ 30kg/m <sup>2</sup>	BMI $>$ 30kg/m <sup>2</sup>
Stationäre Verweildauer, d	ORC	19,55	22,47
	RARC	16,51	20,68
	Differenz	-3,04	-1,79
	p- Wert	* $<$ 0,001	*0,049
OP- Dauer, min	ORC	312,54	348,94
	RARC	374,80	428,65
	Differenz	62,26	79,71
	p- Wert	* $<$ 0,001	* $<$ 0,001
Infusionsdauer, d	ORC	8,33	10,98
	RARC	6,05	8,30
	Differenz	-2,28	-2,68
	p- Wert	* $<$ 0,001	*0,009
IMC, d	ORC	7,18	9,15
	RARC	5,16	6,91
	Differenz	-2,02	-2,24
	p- Wert	* $<$ 0,001	* $<$ 0,001
Erste Mobilisation, h	ORC	56,72	62,33
	RARC	22,27	23,16
	Differenz	-34,45	-39,17
	p- Wert	* $<$ 0,001	* $<$ 0,001
N (%)			
Intraoperative Transfusionen	ORC	80/225 (35,6)	20/51 (39,2)
	RARC	9/141 (6,4)	3/34 (8,8)
	Differenz, %	-29,2	-30,4
	p- Wert	* $<$ 0,001	*0,002
Revision	ORC	33/246 (13,4)	15/51 (29,4)
	RARC	15/141 (10,6)	6/34 (17,6)
	Differenz, %	-2,8	<b>-11,8</b>
	p- Wert	0,522	0,078

(\* = signifikant)

## **6 Diskussion**

Die radikale Zystektomie ist die Therapie der Wahl bei nicht metastasierten und lokal begrenzten Urothelkarzinomen der Harnblase (Noldus, Niegisch, Pycha, & Karl, 2018a). Durch die radikale Zystektomie kann in vielen Fällen eine Heilung erzielt werden, der Eingriff birgt jedoch auch viele Risiken (Leow et al., 2014). Neben der konventionell offenen Zystektomie hat in den letzten Jahren zunehmend ein minimalinvasives Vorgehen mittels roboterassistierter Operationen Anwendung gefunden mit aussichtsreichen Ergebnissen hinsichtlich des perioperativen Verlaufs, insbesondere niedrigere Komplikationsraten und kürzere Rekonvaleszenz (Bochner et al., 2015). Der Grad der positiven Effekte der minimalinvasiven, roboterassistierten Operation ist jedoch immer noch unklar (Rai et al., 2020). Diese Arbeit wurde durchgeführt um beide Operationsmethoden zu vergleichen und Unterschiede hinsichtlich des perioperativen und pathologisch-onkologischen Outcomes zu identifizieren. Des Weiteren sollte durch diese Arbeit die Eignung dieser minimalinvasiven Operationsmethode für den Einsatz bei adipösen Patienten geprüft werden. Die Prävalenz von Adipositas hat in den letzten Dekaden stetig zugenommen (Jaacks et al., 2019) und stellt eine häufige Komorbidität dar, welche in Behandlungskonzepten immer weiter berücksichtigt werden muss. In dieser Arbeit wurden insgesamt 480 radikale Zystektomien eingeschlossen, wovon 175 roboterassistiert und 305 offen konventionell erfolgten. Im Folgenden werden die Ergebnisse analysiert und im Kontext relevanter Publikationen und Literatur verglichen und diskutiert.

### **6.1 Demographische Daten**

Die demographischen Daten zeigten sich für das durchschnittliche Alter, das Geschlecht und den BMI vergleichbar mit den Daten anderer Veröffentlichungen. Zum Zeitpunkt der Operation betrug in dieser Arbeit das durchschnittliche Alter der RARC- Patienten 65,8 Jahre und der ORC- Patienten 68,6 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag somit in einem mit der herangezogenen Literatur vergleichbaren Bereich (Nix et al., 2010). Jedoch fanden sich auch verschiedene Studien in denen das durchschnittliche Alter sich zwar in einem vergleichbaren Bereich befand, aber die RARC Patienten älter als die ORC- Patienten waren (Khan et al., 2016; Zhang et al., 2020). Das Alter scheint für die Wahl der Operationsmethode kein wesentliches Kriterium darzustellen (Clement et al., 2020). Laut Mazzone et al. besteht allerdings ein Zusammenhang zwischen dem Alter und Komplikationen in der Frühphase nach Operation (Mazzone et al., 2019). Bei der Geschlechterverteilung überwog der Anteil männlicher Patienten in dieser Arbeit mit 82,9% in der RARC- Gruppe und 73,8% in der ORC- Gruppe, was den Daten der Literatur entspricht (Clement et al., 2020). Die Dominanz des männlichen Geschlechts liegt unter anderem in der drei- bis viermal höheren Inzidenz des Urothelkarzinoms bei Männern begründet (Kraywinkel et al., 2018). In einer Arbeit von Narayan et al. konnte gezeigt werden, dass kein geschlechterspezifischer Unterschied zwischen der RARC und der ORC hinsichtlich des perioperativen und pathologisch-onkologischen Verlaufs besteht (Narayan et al., 2020). Der durchschnittliche BMI war für die RARC- Gruppe 27,01 und für die ORC- Gruppe 27,08 ausgegli-

chen und vergleichbar mit den Werten in der herangezogenen Literatur. Das perioperative Risiko und der präoperative Allgemeinzustand wurden in dieser Arbeit mithilfe des ASA- Scores eingeordnet. 69,7% der RARC- Gruppe wurden ASA II oder besser klassifiziert, wohingegen 56,8% der ORC- Patienten in diese Kategorien fielen. Auch im Vergleich mit publizierten Kohorten waren die ORC- Patienten in dieser Arbeit häufiger  $\geq$  ASA III klassifiziert, folglich im Durchschnitt schwerer begleiterkrank (Clement et al., 2020; Khan et al., 2016). In der Gruppe der ORC fanden sich mehr Patienten mit einer abdominalen Voroperation (ORC 63,2% vs. RARC 48,6%;  $p=0,005$ ) als in der Gruppe der roboterassistiert operierten Patienten. Abdominelle Voroperationen stellen keine Kontraindikation für ein roboterassistiertes- minimalinvasives Vorgehen dar, jedoch wird nicht zuletzt aus Angst vor Kollateralschäden in diesen Fällen häufiger zu einer offenen Operation tendiert. Wei et al. konnten aber in einer retrospektiven Analyse zeigen, dass sich die Rate an postoperativen Komplikationen zwischen offen und laparoskopisch durchgeführten Zystektomien bei abdominal voroperierten Patienten nicht wesentlich unterschieden (X. Wei et al., 2018). In einer Metaanalyse aus dem Jahre 2020 kamen Clement et al. zu gleichem Ergebnis (Clement et al., 2020). Hinsichtlich der Art der Harnableitung zeigte sich in der ORC- Gruppe der Anteil an Neoblasen mit 16,1% signifikant ( $p=0,007$ ) geringer als in der Gruppe der RARC mit 26,9%. In einer Arbeit von Parekh et al. liegt der Anteil der Neoblasen mit circa 25% für die RARC in einem vergleichbaren Bereich (Parekh et al., 2018). In weiteren zum Vergleich herangezogenen Arbeiten variiert der Anteil an Neoblasen zwischen 10% bis 33% für beide Verfahren (Khan et al., 2016; Nix et al., 2010). Bochner et al. hingegen gibt mit circa 50% eine deutlich höhere Rate an Neoblasen an. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine dazu vergleichsweise niedrige Rate an Neoblasen in der ORC Gruppe, woraus sich schließen lässt, dass in dieser Studie Alter, Komorbiditäten und abdominelle Voroperationen eher ein offenes Vorgehen mit Anlage eines Ileumconduit zur Folge hatten. Ob die Wahl der Ableitungsform im direkten Zusammenhang mit der Art der Operation steht ist weiter unklar. Almassi und Bochner beobachteten eine Koinzidenz zwischen gesteigerter Raten an RARC und geringerer Raten an Neoblasen als Harnableitungsform (Almassi & Bochner, 2020). Ungeachtet dessen ergaben sich in einer Metaanalyse von Clement et al. keine Unterschiede hinsichtlich der Rate an Neoblasen und Ileumconduits für die RARC und die ORC (Clement et al., 2020). In einer weiteren Arbeit von Xie et al. zeigten sich sogar höhere Raten an orthotopem Blasenersatz in der Gruppe der minimalinvasiv- zystektomierten Patienten (Xie et al., 2020).

## 6.2 Perioperative Parameter

**Unterscheiden sich die zwei Operationsmethoden in Bezug auf den intraoperativen (Operationsdauer, Blutverlust, Transfusionsrate) und postoperativen (Infusionstherapie, Verdauung, Mobilisation) Verlauf?**

### 6.2.1 Operationsdauer

In dem Kollektiv dieser Arbeit hatte sich gezeigt, dass mit 385,5 Minuten die RARC durchschnittlich 66,5 Minuten länger als die ORC mit 319 Minuten dauerte. Sowohl in der univariaten als auch multivariaten Analyse bestand eine signifikante Differenz hinsichtlich der Operationsdauer zu Ungunsten der RARC- Gruppe ( $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse entsprechen den Erkenntnissen verschiedenster Studien (Leow et al., 2014; Zhang et al., 2020). In einer prospektiven, randomisierten Studie von Parekh et al. ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Operationsdauer zwischen beiden Methoden (Parekh, Messer, Fitzgerald, Ercole, & Svatek, 2013). In dieser Studie wurde die Lernkurve der Operateure als möglicher Einflussfaktor auf die Operationszeit gesehen. Durch den Einsatz erfahrener Operateure wurde in der Studie versucht diesen potentiellen Confounder zu umgehen. Dies basierte auf den Ergebnissen vorausgegangener Studien, welche beinhalteten, dass nach 20 RARC die Operationsdauer durch den Lerneffekt des Operateurs reduziert würde (Pruthi, Smith, & Wallen, 2008). Eine andere Arbeit postuliert, dass nach 30 RARC adäquate operative Ergebnisse erzielt werden (Hayn et al., 2010). In einer prospektiven Studie von Nix. et al. ergab sich wiederum, obwohl die Fälle von erfahrenen Operateuren behandelt wurden, eine kürzere Operationsdauer von durchschnittlich 41 Minuten für die ORC Gruppe (Nix et al., 2010). Obwohl ähnliche Operationszeiten zwischen der ORC und RARC beschrieben wurden, scheint eine Annäherung der Operationszeiten fraglich. Die Mehrheit der Studien führte eine längere durchschnittliche Operationsdauer für die RARC auf, auch wenn diese durch einen erfahrenen Operateur durchgeführt wurde. Gleichzeitig konnten aber trotz längerer Operationsdauer der RARC keine höheren Raten an perioperativen Komplikationen festgestellt werden (Clement et al., 2020). Winters et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass auch für ein Patientenkollektiv mit einem durchschnittlichen Alter von über 75 Jahren trotz der längeren Operationsdauer und somit auch einer längeren Narkosedauer keine höheren Raten an Komplikationen in der RARC Gruppe beobachtet werden konnten (Winters et al., 2016). Die längere Operationsdauer scheint in dieser Hinsicht keinen Nachteil darzustellen. Allerdings ist durch eine längere Operationsdauer neben den hohen Anschaffungs-, Unterhalts- und Wartungskosten mit höheren finanziellen Belastungen zu rechnen, was einen maßgeblichen Kritikpunkt an der RARC darstellt. In mehreren Studien konnte ein höherer finanzieller Aufwand für die RARC im Vergleich zur ORC festgestellt werden (Khan, Shah, Hemel, Rimington, & Dasgupta, 2008; Leow et al., 2014; H. Y. Yu et al., 2012). Aktueller Studien, welche die absoluten Mehrkosten durch die RARC in Relation zu Komplikationsraten und Lebensqualität setzen, kommen zu dem Ergebnis einer vergleichbaren Kostenwirksamkeit beider Verfahren

(Bansal et al., 2018; Kukreja et al., 2020; Michels et al., 2019). Eine weitere Arbeit identifizierte neben der Operationsdauer die Dauer des stationären Aufenthaltes als maßgeblichen Kostentreiber (Kukreja et al., 2021). Soria et al. schlussfolgerten in einer retrospektiven Studie, dass schlussendlich Unterschiede in ökonomischer Effizienz und onkologischer Effektivität für den Einsatz der RARC entscheidend sein werden (Soria et al., 2020).

### **6.2.2 Blutverlust und intraoperative Transfusionsrate**

Sowohl für den durchschnittlichen Blutverlust als auch für die intraoperative Transfusionsrate bestanden signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) zwischen beiden Verfahren zu Ungunsten der ORC. So ergab sich in dieser Arbeit ein durchschnittlicher Blutverlust von 762 Millilitern in der ORC Gruppe, wohingegen der durchschnittliche Blutverlust in der RARC Gruppe bei 490 Millilitern lag. Auch in der multivariaten Analyse blieb der signifikante Unterschied bestehen. Die intraoperative Transfusionsrate lag mit 6,9% in der RARC Gruppe deutlich niedriger als mit 36,1 % in der ORC Gruppe. Ein geringerer Blutverlust und eine niedrigere intraoperative Transfusionsrate für die RARC entsprechen den Ergebnissen einer Vielzahl an Studien (Albisinni et al., 2019; Gaya et al., 2019; Nix et al., 2010; Parekh et al., 2013; Sathianathen et al., 2019). Neben den mit einer Fremdblutübertragung assoziierten Risiken wie die Übertragung einer Infektionskrankheit, allergische Reaktion, transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI) oder transfusionsassoziierte Volumenüberlastung (TACO) konnten mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen der Rate an allogenen Transfusionen und einer Verschlechterung des postoperativen sowie onkologischen Outcome im Rahmen einer radikalen Zystektomie darstellen (Chalfin et al., 2016; Siemens, Jaeger, Wei, Vera-Badillo, & Booth, 2017). Ein geringerer intraoperativer Blutverlust und eine damit einhergehende niedrigere Transfusionsrate können zu einem besseren Outcome führen und stellen somit einen Vorteil der RARC gegenüber der ORC da.

### **6.2.3 Recovery , Infusionstherapie, Mobilisation, Verdauung**

Eine zügige Rehabilitation mit Wiedererlangen von Eigenständigkeit und Normalität können sich positiv auf Patient und Behandlungsverlauf auswirken. Ein erster Schritt dahin stellt der Beginn der Verdauungstätigkeit, Beweglichkeit und das Beenden der Infusionstherapie sowie der Beginn oraler Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme dar. Diese Faktoren wurden in dieser Arbeit zwischen der RARC und ORC verglichen. Es zeigten sich sowohl in der univariaten als auch multivariaten Analyse für alle Punkte signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) zwischen beiden Verfahren. Der erste Stuhlgang trat im Durchschnitt in der RARC Gruppe nach 3 Tagen in der ORC Gruppe nach 6,7 Tagen auf. Eine frühere, zielgerichtete Peristaltik und Verdauungstätigkeit nach RARC im Vergleich zur ORC werden in der herangezogenen Literatur bestätigt (Collins et al., 2016; Dong et al., 2020). Auch konnte in einer Arbeit von Nix et al. eine niedrigere postoperative Ileus- Rate für die RARC Gruppe festgestellt werden. Auch wenn der Grund hierfür nicht sicher geklärt werden konnte, wurde eine schnellere Verdauungstätigkeit als mögliche Ursache für die niedrigere Ileus- Rate genannt (Nix et al., 2010). In einer

anderen Arbeit von Feng et al. wurde ein positiver Effekt einer frühzeitigen Normalisierung der Verdauungstätigkeit auf Wundheilung und Mobilisation vermutet (Feng, Liu, Lu, Wei, & Han, 2020). Die erste Mobilisation aus dem Bett fand in der Gruppe der RARC nach durchschnittlich 22,44 Stunden statt, wohingegen die ORC Patienten erst nach durchschnittlich 57,78 Stunden das erste Mal aus dem Bett mobilisiert werden konnten. Auch hier lagen signifikante Differenzen zwischen beiden Verfahren mit einem  $p < 0,001$  in beiden Analysen vor. Eine frühe Mobilisation reduziert nicht nur das Ileus Risiko sondern verringert auch das Risiko für respiratorische sowie kardiovaskuläre Komplikationen und führt folglich zu einem verbesserten Outcome (Grass et al., 2018). Die RARC- Patienten benötigten eine im Durchschnitt um 2,33 Tage kürzere Infusionstherapie als die ORC- Patienten und kehrten somit früher zu einer oralen Flüssigkeitsaufnahme zurück. Eine frühere Rückkehr zur oralen Flüssigkeitsaufnahme zeigte sich ebenfalls in einer Arbeit von Khan et al. (Khan et al., 2016). In dieser Arbeit ergab sich in beiden Analysen ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren mit einem  $p < 0,001$ . Flüssigkeitsmanagement ist ein wichtiger Einflussfaktor für Rekonvaleszenz und Patientenoutcome (Grass et al., 2018). Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass eine schnelle Rückkehr zu einer oralen Flüssigkeitsaufnahme in einer geringeren Komplikationsrate und einem verkürzten Krankenhausaufenthalt resultieren (Gupta & Gan, 2016; Regenbogen et al., 2017). In einer Studie von Pecorelli et al. wurden die laparoskopische Operation, das perioperative Flüssigkeitsmanagement und die Mobilisation als ausschlaggebend für ein verbessertes Outcome identifiziert (Pecorelli et al., 2017). Hinsichtlich der „recovery“ der Patienten, die anhand von Dauer der Infusionstherapie, erster Mobilisation und erstem Stuhlgang beurteilt wird, zeigt sich die RARC in dieser Arbeit überlegen. Nichts desto trotz wird der Genesungsprozess durch eine Vielzahl an Faktoren beeinflusst. Hier wurde nur ein Teilbereich beleuchtet, so dass die Ergebnisse im Gesamtkontext immer kritisch betrachtet werden sollten.

Im Vergleich beider Verfahren zeigt sich für die RARC eine längere Operationsdauer als für die ORC. Hieraus resultieren für den intraoperativen und postoperativen Verlauf jedoch keine Nachteile. Der durchschnittliche Blutverlust sowie die Transfusionsrate sind für die RARC niedriger. Auch der postoperative Verlauf in Bezug auf Infusionstherapie, Verdauung und Mobilisation zeigen sich für die RARC verbessert. Insgesamt zeigen sich vorteilhafte intraoperative und postoperative Verläufe für die RARC trotz einer durchschnittlich längeren Operationsdauer.

## Bestehen Differenzen bei Betrachtung der postoperativen Komplikationsraten zwischen den jeweiligen Verfahren (Clavien- Klassifikation, Revisionen)?

### 6.2.4 Postoperative Komplikationen

In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der ORC und RARC hinsichtlich der Rate an postoperativen Komplikationen ( $p= 0,343$ ) insgesamt und auch der Anzahl an Revisionen ( $p=0,536$ ) nachgewiesen werden. Dies entspricht den Ergebnissen verschiedener Studien unter anderem von Wang et al. (Wang, Barocas, Raman, & Scherr, 2008), Nix. et al. (Nix et al., 2010), Parekh et al. (Parekh et al., 2013), Bochner et al. (Bochner et al., 2015) und Rai et al. (Rai et al., 2020). In einer Arbeit von Ng et al. zeigte sich die RARC jedoch als unabhängiger Prädiktor für eine geringere Komplikationsrate (Ng et al., 2010). In der Gruppe der ORC traten in 52,2 % und in der Gruppe der RARC in 48,6% zumindest eine Komplikation unabhängig vom Schweregrad auf. Sathianathen et al. geben in ihrer Arbeit eine Komplikationsrate von 56% für die radikale Zystektomie unabhängig von der Operationsmethode an (Sathianathen et al., 2019). Vergleicht man die in der vorliegenden Arbeit erfasste Rate an Gesamtkomplikationen mit denen der Literatur für das jeweilige Verfahren liegen diese im mittleren Bereich. In der zum Vergleich herangezogenen Literatur variieren die Angaben für die insgesamt aufgetretenen, postoperativen Komplikationen zwischen 24% (ORC) bzw. 21% (RARC) (Wang et al., 2008) und 66% (ORC) bzw. 62% (RARC) (Bochner et al., 2015).

**Tabelle 12:** Postoperative Komplikationsrate insgesamt in verschiedenen Studien

Studie	Postoperative Komplikationsrate für ORC (%)	Postoperative Komplikationsrate für RARC (%)	p- Wert
Wang et. al.	24%	21%	-
Nix et al.	50%	33%	0,2798
Parekh et al.	25%	25%	-
Eigenen Daten	52,2%	48,6%	0,343
Bochner et al.	66%	62%	-
Khan et al.	70%	55%	-

Die erhebliche Spannweite der relativen Komplikationsraten mag teilweise darin begründet sein, dass die Bewertung von Komplikationen verschieden ist und gerade Komplikationen mit niedrigerem Schweregrad, wie zum Beispiel Fieber, antibiotische Therapie, Darmatonie etc., möglicherweise nicht als solche gesehen und somit auch nicht erfasst wurden. In vielen Studien wurde zur Einteilung der postoperativen Komplikationen hinsichtlich ihres Schweregrades die Clavien- Klassifikation herangezogen, so auch in der vorliegenden Arbeit. Hierbei zeigte sich, dass die Mehrzahl an Komplikationen in beiden Kohorten Clavien I oder II klassifiziert wurden und somit „minor complication“ entsprachen (ORC 35% vs. RARC 33,8%). Diese Ergebnisse zeigen sich vergleichbar mit denen der herangezoge-

nen Literatur (Bochner et al., 2015). In einer Arbeit von Clement et al. ergaben sich für die Rate an „minor complication“ (Clavien I und II) ebenfalls keine Unterschiede für beide Verfahren. In Hinsicht auf die allgemeine Komplikationsrate sowie Clavien III und IV Komplikationen („major complication“) fielen die Ergebnisse jedoch zu Gunsten der RARC aus mit signifikant niedrigeren Gesamtkomplikationen und weniger „major complication“ (Clement et al., 2020). In einer Arbeit von Ng et al. hatten sich gleichfalls signifikant niedrigere Raten an Gesamtkomplikationen sowie „major complication“ für die RARC Gruppe gezeigt (Ng et al., 2010). Dahingegen konnten sowohl Sathianathen et al. (Sathianathen et al., 2019), Leow et al. (Leow et al., 2014) und Rai et al. (Rai et al., 2020) keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Rate an Clavien  $\geq$  III Komplikationen zwischen beiden Kohorten ausmachen. Ursächlich für diese divergierenden Ergebnisse ist möglicherweise ein Selektionsbias, da eine Vielzahl der Studien, so auch diese, nicht randomisiert und retrospektiv erfolgten. In dieser Arbeit bestehen wie in Kapitel 5.2 und 5.4 dargelegt signifikante Unterschiede bezüglich des ASA- Status und des pathologischen Tumorstadiums zwischen der ORC- Gruppe und der RARC- Gruppe. In der ORC- Gruppe fanden sich signifikant mehr Patienten mit einem ASA- Status  $\geq$  3 und einem pathologischen Tumorstadium  $\geq$  pT3 als in der RARC Gruppe. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Ungleichheit ist zu diskutieren. Allerdings konnte eine Arbeit von Kaufmann et al. eine mit 49% ähnliche Komplikationsrate für die RARC aufzeigen bei einem Patientenkollektiv, welches zu 58%  $\geq$  ASA 3 klassifiziert wurde und in 41% ein pathologisches Tumorstadium von pT3/pT4 aufwies (Kauffman et al., 2010). Ebenfalls überwogen hier die „minor complications“. Butt et al. postulierten darüber hinaus, dass Alter, abdominelle Voroperationen, COPD, BMI, ASA-Score keinen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate während der ersten drei Monate haben (Butt et al., 2009). Clavien V- Komplikation traten in dieser Arbeit zu 3% in der ORC- Gruppe und zu 1,1% in der RARC Gruppe auf und wurden als Folge einer höhergradigen Clavien- Komplikation gesehen und separat aufgeführt. In der Studie von Bochner et al. (Bochner et al., 2015) sowie Clement et al. (Clement et al., 2020) zeigte sich ebenfalls eine erhöhte Sterblichkeitsrate für die ORC, allerdings ohne Signifikanz. Revisionseingriffe erfolgten in 11,1 % der Fälle in der ORC- Gruppe und zu 9,1 % in der RARC- Gruppe und stellten einen Großteil der Clavien 3b Komplikationen dar. Ursache für die Revisionen waren in erster Linie Wunddehiszenzen, welche einer operativen Revision in Vollnarkose bedurften. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kohorten bestand, wie bereits erwähnt, nicht. In einer Arbeit von Bochner et al. zeigten sich hinsichtlich postoperativer Komplikationen als einziger signifikanter Unterschied die Rate an Wundheilungsstörungen, welche signifikant häufiger in der ORC- Gruppe beobachtet wurden (Bochner et al., 2015).

Beide Verfahren zeigen sich gleichwertig im Hinblick auf die Komplikations- und Revisionsrate. In beiden Gruppen traten überwiegend „minor complications“ auf.

## **Gibt es Unterschiede im Hinblick auf die Liegedauer auf der Intermediate Care Unit und die stationäre Verweildauer?**

### **6.2.5 Liegedauer auf IMC und stationäre Verweildauer**

Hinsichtlich der durchschnittlichen Liegedauer auf der IMC hatte sich in der univariaten Analyse eine mit zwei Tagen signifikant kürzere Liegedauer der RARC-Patienten ergeben. Dieser signifikante Unterschied zeigte sich in der multivariaten Analyse nicht mehr. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Unterschiede in den Patientenkohorten ist möglich. Dessen ungeachtet scheint eine kürzere Liegedauer der RARC-Patienten plausibel. Für die RARC-Patienten ergab sich auch in der herangezogenen Literatur eine kürzere Zeitspanne bis zur Mobilisation sowie oralen Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme (Wang et al., 2008) und ein geringerer Bedarf an Schmerzmitteln, insbesondere an Opiaten (Guru et al., 2007). Dieser Bedarf kann durch enhanced recovery program noch weiter gesenkt werden, wie eine Arbeit aus der Universitätsklinik des Saarlandes zeigt (Saar et al., 2013). Oben genannte Faktoren begünstigen unter anderem die Verlegung auf eine Normalstation. Die mittlere stationäre Liegedauer betrug für die RARC-Gruppe 17 Tage und für die ORC-Gruppe 20 Tage. Hier bestand ein signifikanter Unterschied mit einem  $p < 0,001$ . Mehrere Arbeiten konnten ebenfalls einen kürzeren stationären Aufenthalt für die RARC bestätigen (Adans-Dester, Grobet-Jeandin, Roosendaal, & Iselin, 2020; Albisinni et al., 2019; Soria et al., 2020; Xie et al., 2020; Zamboni et al., 2019). Ein direkter Vergleich der Liegedauer gestaltete sich aufgrund verschiedener Gesundheitssysteme, insbesondere im angloamerikanischen Raum, schwierig. In einer Arbeit von Gandaglia et al. mit ausschließlich in Europa erhobenen Daten wurde eine mittlere Verweildauer für die RARC von 14 Tagen angegeben (Gandaglia et al., 2016). In einer von Khan et al. in England durchgeführten Arbeit betrug die mittlere Liegedauer für die RARC 11,9 Tage und für die ORC 14,4 Tage (Khan et al., 2016). Eine um 2,5 Tage längere Liegedauer für die ORC zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit. In Arbeiten aus den USA von Nix et al., Bochner et al. und Parekh et al. ergaben sich deutlich kürzere stationäre Aufenthalte zwischen fünf und acht Tagen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden hinsichtlich der Dauer des stationären Aufenthaltes konnte jedoch in diesen Arbeiten nicht aufgezeigt werden (Bochner et al., 2015; Nix et al., 2010; Parekh et al., 2013). Parekh et al. stellten allerdings eine geringere Rate an prolongierten Krankenhausaufenthalten für die RARC im Vergleich zur ORC fest (Parekh et al., 2013). Insgesamt wird in den meisten Studien, wie auch in der vorliegenden Arbeit, eine kürzere Verweildauer für die RARC angegeben (Dong et al., 2020; Lee, Chughtai, Herman, Shariat, & Scherr, 2011; Leow et al., 2014; Rai et al., 2020; Sathianathan et al., 2019; Smith, Raynor, & Pruthi, 2011). Modi et al. konnte zudem trotz einer kürzeren stationären Liegedauer keine signifikant erhöhte Wiederaufnahmerate nach RARC feststellen (Modi et al., 2019).

Eine kürzere Behandlungsdauer auf der Intermediate Care Unit konnte für die RARC nicht eindeutig aufgezeigt werden. Dennoch zeigten sich vorteilhafte Ergebnisse für die RARC im Hinblick auf Mobi-

lisation, orale Flüssigkeitsaufnahme sowie Schmerzmittelbedarf. Hierbei handelt es sich um Faktoren, welche eine Verlegung auf Normalstation begünstigen können. Die RARC geht zudem mit einem kürzeren postoperativen stationären Aufenthalt einher.

## **Beide Verfahren wurden bezüglich der pathologisch- onkologischen Ergebnisse verglichen. Sind Unterschiede erkennbar?**

### **6.2.6 Pathologisch- onkologische Ergebnisse**

In dieser Arbeit wies die ORC- Patientenkohorte im Vergleich zur RARC- Patientenkohorte signifikant höhere pathologische Tumorstadien auf. Die Rate an Tumoren mit organüberschreitendem Wachstum lag für die ORC bei 54,7% (167/305) und die RARC bei 37,2% (65/175). Im Vergleich beider Gruppen hinsichtlich eines Tumorstadiums  $\leq$  pT2 versus  $\geq$  pT3 ergab sich ein signifikanter Unterschied mit einem p- Wert von  $p < 0,001$ . Die in dieser Arbeit erfassten pathologischen Tumorstadien zeigten sich, zumindest für die ORC- Gruppe, deutlich höher als in der herangezogenen Literatur. In einer Studie von Bochner et al. lag die Rate an  $\geq$  pT3 Stadien für die ORC bei 33% und die RARC bei 28%, bei Khan et al. bei jeweils 30% für beide Verfahren (Bochner et al., 2015; Khan et al., 2016). In einer Übersichtsarbeit von Richards et al. lagen zu 40% pathologische Tumorstadien  $\geq$  pT3 vor (Richards, Hemal, Kader, & Pettus, 2010).

Ebenfalls ergab sich in dieser Arbeit für die ORC- Gruppe mit 30,6% (86/281) eine signifikant höhere Rate an Lymphknoten positiven Befunden als in der RARC- Gruppe mit 19,8% (34/172). Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer Arbeit von Nix et al. mit einer Rate an pTxN+ Fällen von 35% für die ORC und 19% für die RARC (Nix et al., 2010). Es gilt jedoch zu beachten, dass sowohl in dieser Arbeit als auch in der zum Vergleich herangezogenen Arbeit von Nix et al. die Rate an  $\geq$  pT3 Tumore in der ORC- Gruppe mit größer 50% deutlich höher lag als in der RARC- Gruppe mit 33% bzw. 37%. Das Risiko eines positiven Lymphknotenstatus steigt mit dem Tumorstadium und liegt bei einem pT3- Stadium bereits bei größer 40% (Horn et al., 2014), so dass die deutlich höhere Rate an Lymphknoten positiven Befunden in der ORC erklärbar ist. In verschiedenen anderen Arbeiten zeigen sich für beide Verfahren ähnliche Raten an Lymphknoten positiven Befunden. So gibt Bochner et al. in einer Arbeit einen positiven Lymphknotenstatus in 15% der Fälle für die ORC und in 18% der Fälle für die RARC an (Bochner et al., 2015) und Richards et al. einen positiven Lymphknotenstatus in 30% der Fälle für beide Verfahren an (Richards et al., 2010). Hinsichtlich der Anzahl entnommener Lymphknoten ergab sich in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren ( $p = 0,357$ ). In der ORC- Gruppe wurden durchschnittlich 14,72 und in der RARC- Gruppe 15,02 Lymphknoten entnommen. Herr et al. zufolge sollte die Anzahl der entnommenen Lymphknoten mindestens zehn betragen um ein zufriedenstellendes onkologisch- operatives Ergebnis zu erzielen (H. Herr, Lee, Chang, & Lerner, 2004; H. W. Herr, 2005). In den zum Vergleich herangezogenen Arbeiten wurden ebenfalls, wie in folgender Tabelle veranschaulicht, sowohl für die Gruppe der RARC als auch der ORC durchschnittlich mehr als zehn Lymphknoten entfernt.

**Tabelle 13:** Durchschnittliche Anzahl entnommener Lymphknoten in verschiedenen Arbeiten

Studie	Anzahl entnommener Lymphknoten ORC (%)	Anzahl entnommener Lymphknoten RARC (%)	p- Wert
Richards et al.	15	16	0,5
Bochner et al.	18,9	19,5	0,5
Nix et al.	18	19	0,5
Wang et al.	20	17	0,6

Des Weiteren geht aus der Tabelle hervor, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden in Bezug auf die Anzahl entnommener Lymphknoten besteht. Dies entspricht den Ergebnissen dieser und weiterer zum Vergleich herangezogener Arbeiten (Clement et al., 2020; Elsayed et al., 2020; Ng et al., 2010; Parekh et al., 2018). Eindeutige Ergebnisse hinsichtlich einer höheren Rate an entnommenen Lymphknoten zu Gunsten einer Operationsmethode fanden sich in der Literatur insgesamt nicht. Verschiedene Arbeiten zeigten entweder für die RARC (Hanna et al., 2018; Narayan et al., 2020; Xie et al., 2020) oder für die ORC (Ip et al., 2020; Yuh et al., 2015) eine durchschnittlich höhere Anzahl entnommener Lymphknoten. Neben der Anzahl entnommener Lymphknoten ist der R- Status ein wichtiger Parameter für das onkologische Outcome und die Überlebensrate der Patienten (Smith et al., 2011). In dieser Arbeit lag bei 86% der ORC-Patienten und bei 97,7% der RARC unabhängig vom Tumorstadium eine R0- Situation vor. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren mit einem  $p < 0,001$ . Die Rate an positiven Resektionsrändern sollte laut Herr et al. bei  $\leq 10\%$  ( bzw.  $\leq 15\%$  bei  $\geq pT3$ ), laut Pasadena Consensus Panel sogar bei  $< 7\%$  liegen (H. Herr et al., 2004; Tae et al., 2019). In der zum Vergleich herangezogenen Literatur konnten verschiedene Analysen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rate an positiven Resektionsrändern zwischen beiden Verfahren aufführen (Clement et al., 2020; Elsayed et al., 2020; Ng et al., 2010; Rai et al., 2020; Zhang et al., 2020). Die Raten an positiven Resektionsrändern wurde in verschiedenen Arbeiten mit 3% bis 6% für die RARC und mit 4,8% und 9% für die ORC beziffert (Bochner et al., 2015; Parekh et al., 2018; Richards et al., 2010).

**Tabelle 14:** Raten an positiven Resektionsrändern in verschiedenen Studien

Studie	Rate an positiven Resektionsrändern ORC (%)	Rate an positiven Resektionsränder RARC (%)	p- Wert
Richards et al.	9%	3%	0,6
Bochner et al.	4,8%	3,6%	0,7
Parekh et al.	5%	6%	0,59
Eigene Daten	14%	2,3%	$< 0,001$

Die Rate an positiven Resektionsrändern in dieser Arbeit für die RARC zeigt sich mit 2,3% etwas niedriger als die in der Literatur angegebenen Rate, wohingegen die ORC mit 14% eine deutlich höhere Rate an positiven Resektionsrändern aufweist, als in der Literatur beschrieben. Diese signifikante Differenz ist mutmaßlich Resultat der in dieser Arbeit vorliegenden deutlich höheren Rate an organüberschreitenden Tumoren in der Gruppe der ORC, wie oben beschrieben. In einer Arbeit von Wang et al. wird ebenfalls eine deutliche Differenz der Rate an positiven Resektionsrändern zwischen beiden Verfahren aufgeführt. Die Rate an positiven Resektionsrändern wurde für die RARC mit 6% und für die ORC mit 14% angegeben. Diese zu den Angaben in der Literatur deutliche Abweichung wird ebenfalls als Folge deutlich höherer Tumorstadien in der ORC- Gruppe gesehen (Wang et al., 2008). Der R- Status sowie die Anzahl entnommener Lymphknoten sind wichtige Parameter zur Beurteilung des onkologischen Outcomes, auch in Hinsicht auf die Überlebensrate der Patienten (H. W. Herr et al., 2004). Dotan et al. zeigten auf, dass ein positiver Lymphknotenstatus sowie ein positiver R- Status Prädiktoren für Metastasen und Progress sowie einer gesteigerten tumorspezifischen Sterblichkeit sind. (Dotan et al., 2007). Es zeigte sich, dass der Operationsmodus keinen wesentlichen Einfluss auf das onkologische Outcome zu haben scheint, zumindest in Hinsicht auf die Anzahl der entnommenen Lymphknoten und die Rate an positiven Resektionsrändern. Sowohl die Ergebnisse dieser Arbeit, als auch die Ergebnisse verschiedener zum Vergleich herangezogener Arbeiten konnten aufzeigen, dass mit der RARC zur ORC vergleichbare pathoanatomische Ergebnisse erzielt werden können.

**Beide Operationsmethoden wurden hinsichtlich adipöser Patienten mit einem BMI  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$  und  $> 30 \text{ kg/m}^2$  anhand der perioperativen Parameter verglichen. Sind Vorteile erkennbar?**

### **6.3 Vergleich der perioperativen Parameter für einen BMI $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ und $> 30 \text{ kg/m}^2$**

Der Vergleich der perioperativen Parameter zwischen Patienten mit einem BMI  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$  oder  $> 30 \text{ kg/m}^2$  unabhängig von dem operativen Verfahren ergab, dass Patienten mit einem BMI  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$  insgesamt ein besseres perioperatives Outcome aufwiesen. Auch in Bezug auf die beiden Operationsmethoden zeigten sich die Ergebnisse zu Gunsten der Patienten mit einem BMI  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ .

Patienten mit einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  hatten im Vergleich zu Patienten mit einem BMI  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$  einen im Durchschnitt vier Tage längeren stationären Aufenthalt nach RARC. Auch die Raten an intraoperativen Komplikationen und Revisionen zeigten sich für deutlich übergewichtige Patienten gesteigerter. Für die RARC stieg die Zahl der intraoperativen Komplikationen von 7,8% auf 11,8% und die Anzahl an Revisionen von 10,6% auf 17,6%. Auch stieg die intraoperative Transfusionsrate für die RARC von 6,4% auf 8,8% an. Dies entspricht den Ergebnissen verschiedener Studien. In einer Arbeit von Deuker et al. konnte Übergewicht als Prädiktor für eine höhere Rate an Komplikationen sowie einen längeren stationären Aufenthalt nach RARC identifiziert werden (Deuker et al., 2021). Ahmadi et al. zeigten in ihrer Arbeit zudem auf, dass der durchschnittliche Blutverlust bei RARC-Patienten mit einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  signifikant ( $p=0,02$ ) höher lag als bei Normalgewichtigen (Ahmadi et al., 2017).

Der Vergleich beider Operationsmethoden für Patienten mit einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  ergab eine im Mittel um zwei Tage kürzere Verweildauer für die Patienten der RARC ( $p=0,049$ ). Dies entspricht den Ergebnissen einer Studie von Khalil et al., in welcher die RARC mit der ORC für Patienten mit einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  verglichen wurde. Auch hier konnte eine signifikant kürzere Verweildauer zu Gunsten der RARC aufgezeigt werden (7,1 Tage vs. 10,6 Tage,  $p<0,001$ ) (Khalil et al., 2020). Die Rate an intraoperativen Transfusionen war in der Gruppe der ORC mit 39,2% deutlich höher als in der RARC-Gruppe mit 8,8%. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Khalil et al. ebenfalls in ihrer Arbeit (Khalil et al., 2020). Die Revisionsrate bei Patienten mit einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  lag nach ORC mit 29,4% besonders hoch im Vergleich zu 17,6% nach RARC. In dieser Arbeit waren Wundinfektionen und Dehiszenzen in der Mehrzahl der Fälle ursächlich für die Revisionen. Khalil et al. konnten bezüglich der Rate an Reoperationen keinen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Verfahren aufzeigen, kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass die Rate an Wundinfektionen sowie Wundheilungsstörungen deutlich höher nach ORC waren (Khalil et al., 2020).

In der gegenwärtigen Literatur finden sich nur wenige Studien, welche das perioperative Outcome nach RARC und ORC von Patienten mit einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  vergleichen. Es fanden sich jedoch mehrere Studien, welche vorteilhafte Ergebnisse bei übergewichtigen Patienten für die roboterassistierte, minimalinvasive Chirurgie aufzeigten. In einer Studie von Lindfors et al. ergab sich für übergewichtige Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom eine geringere Komplikationsrate, ein gerin-

gerer Blutverlust sowie eine kürzere stationäre Verweildauer nach roboterassistierter Operation als nach konventioneller Operation (Lindfors, Heshar, Adok, Sundfeldt, & Dahm-Kähler, 2020). Eine Arbeit von Gracia et al. zeigte ähnliche Ergebnisse (Gracia et al., 2020). Ellimoottil et al. sowie Wenzel et al. konnten Vorteile der robotischen Chirurgie bei übergewichtigen Patienten auch für die Prostatektomie nachweisen (Ellimoottil et al., 2015; Wenzel et al., 2020).

Die roboterassistierte Chirurgie ist eine alternative Option für die Operation von adipösen Patienten. Vorteile zeigten sich für die minimalinvasive roboterassistierte Chirurgie hinsichtlich der postoperativen Liegedauer, des Blutverlustes sowie postoperativen Komplikationen. Insbesondere in Bezug auf Revisionseingriffe, Wundheilungsstörungen und Rekonvaleszenz kann ein adipöses Patientenspektrum von der minimalinvasiven, roboterassistierten Chirurgie profitieren.

#### **6.4 Limitationen**

Die vorliegende Arbeit beinhaltet Einschränkungen zu denen maßgeblich die retrospektiv durchgeführte Datenerhebung und Datenauswertung zählt. Gerade in der ersten Zeit nach Einführung der roboterassistierten radikalen Zystektomie ist von einer gewissen Patientenselektion und einem damit verbundenen Bias auszugehen. Dies wurde begünstigt durch die Verschiedenheit der zu vergleichenden Gruppen, insbesondere im Hinblick auf Vorerkrankungen und das pathologische Tumorstadium. Dennoch konnte eine adäquate Auswertung unter Berücksichtigung der Confounder realisiert werden. Eine weitere Limitation dieser Arbeit stellen die älteren Daten insbesondere der ORC-Gruppe dar, welche bis 1989 zurückreichen. Hier konnten aufgrund von Dokumentationslücken die Daten nicht immer vollständig erfasst und in der Auswertung berücksichtigt werden.

#### **6.5 Schlussfolgerung und Ausblick**

Das Urothelkarzinom ist eine häufige Tumorerkrankung weltweit und bedarf aufgrund seines aggressiven Wachstums einer effektiven Therapie. Goldstandard in der Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms stellt die radikale Zystektomie dar. Durch diesen Eingriff kann einerseits Heilung erzielt werden, andererseits besteht aber auch eine hohe perioperative Morbidität. Vor dem Hintergrund steigender Erkrankungsraten und dem Ziel das operative Outcome und somit die Therapie des Urothelkarzinoms zu verbessern haben sich minimalinvasive-laparoskopische und roboterassistierte Verfahren entwickelt. In dieser Arbeit wurde die roboterassistierte radikale Zystektomie mit der seit langem durchgeführten offenen radikalen Zystektomie hinsichtlich des perioperativen und pathoologischen Outcomes verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die roboterassistierte radikale Zystektomie eine adäquate Alternative zur offenen Operation darstellt. Die Ergebnisse ergaben, dass die RARC mit einer kürzeren stationären Verweildauer sowie einem geringeren Blutverlust und einer niedrigeren Transfusionsrate assoziiert ist. Neben diesen Aspekten sind im Rahmen einer RARC ebenfalls eine zügigere Mobilisation sowie Normalisierung der Darmtätigkeit und somit auch der oralen Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme möglich, was für die Rekonvaleszenz der Patienten und das Wiedererlangen von Normalität unabdingbar ist. Auch für das onkologische Outcome zeigte sich die RARC der ORC gleichwertig. Bisher existieren nur wenige Vergleiche zwischen den beiden Operationsmethoden für ein adipöses Patientenspektrum. In dieser Arbeit konnte abgebildet werden, dass die RARC auch für Patienten mit einem BMI  $> 30\text{kg/m}^2$  eine ebenbürtige Alternative zur ORC darstellt. Insbesondere lag die Rate an Revisionseingriffen für die RARC deutlich niedriger. Die roboterassistierte, minimalinvasive Chirurgie entwickelt sich weiter. Mittlerweile erfolgt die Rekonstruktion der Harnableitung oftmals vollständig intrakorporal mit guten Ergebnissen. Verschiedene Eingriffe können bereits als Single Port Surgery durchgeführt werden, weitere werden folgen. Ebenso werden Weiterentwicklungen der Robotersysteme angestrebt. In Zukunft kann mit kleineren, elaborierteren Systemen gerechnet werden, welche die Möglichkeit einer weiteren Verbesserung der Behandlung des Urothelkarzinoms und anderer Erkrankungen beinhalten.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Abel, P. (1988). Prognostic indices in transitional cell carcinoma of the bladder. *British journal of urology*, 62(2), 103-109.
2. Adans-Dester, G., Grobet-Jeandin, É., Roosendaal, A., & Iselin, C. (2020). [Robot-assisted cystectomy and urinary diversion, new standard of care ? What are the benefits ?]. *Rev Med Suisse*, 16(717), 2339-2342.
3. Ahmadi, N., Clifford, T. G., Miranda, G., Cai, J., Aron, M., Desai, M. M., & Gill, I. S. (2017). Impact of body mass index on robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion. *BJU Int*, 120(5), 689-694. doi:10.1111/bju.13916
4. Albisinni, S., Veccia, A., Aoun, F., Diamand, R., Esperto, F., Porpiglia, F., . . . De Nunzio, C. (2019). A systematic review and meta-analysis comparing the outcomes of open and robotic assisted radical cystectomy. *Minerva Urol Nefrol*, 71(6), 553-568. doi:10.23736/s0393-2249.19.03546-x
5. Almassi, N., & Bochner, B. H. (2020). Ileal conduit or orthotopic neobladder: selection and contemporary patterns of use. *Curr Opin Urol*, 30(3), 415-420. doi:10.1097/mou.0000000000000738
6. Almeida, M., Canas-Marques, R., Lopez-Beltran, A., Rebola, J., Lucio, R., Montironi, R., . . . Fonseca, J. (2014). Small cell carcinoma of the bladder associated with schistosomiasis: a case report. *Anal Quant Cytopathol Histopathol*, 36(6), 339-344.
7. 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
8. Babjuk, M. (2017). Trends in Bladder Cancer Incidence and Mortality: Success or Disappointment? *Eur Urol*, 71(1), 109-110. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.040
9. Bansal, S. S., Dogra, T., Smith, P. W., Amran, M., Auluck, I., Bhambra, M., . . . Koupparis, A. (2018). Cost analysis of open radical cystectomy versus robot-assisted radical cystectomy. *BJU Int*, 121(3), 437-444. doi:10.1111/bju.14044
10. Baur, X. (2013). Krebs als Berufskrankheit *Arbeitsmedizin* (pp. 145-156): Springer.
11. Besaratinia, A., & Tommasi, S. (2013). Genotoxicity of tobacco smoke-derived aromatic amines and bladder cancer: current state of knowledge and future research directions. *Faseb j*, 27(6), 2090-2100. doi:10.1096/fj.12-227074
12. Bochner, B. H., Dalbagni, G., Sjoberg, D. D., Silberstein, J., Keren Paz, G. E., Donat, S. M., . . . Laudone, V. P. (2015). Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol*, 67(6), 1042-1050. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.043

13. Bolenz, C. (2015). Urothelkarzinom der Harnblase: Chirurgische Therapie. In M. S. Michel, J. W. Thüroff, G. Janetschek, & M. Wirth (Eds.), *Die Urologie* (pp. 1-22). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
14. Botelho, M. C., Oliveira, P. A., Lopes, C., Correia da Costa, J. M., & Machado, J. C. (2011). Urothelial dysplasia and inflammation induced by *Schistosoma haematobium* total antigen instillation in mice normal urothelium. *Urol Oncol*, 29(6), 809-814. doi:10.1016/j.urolonc.2009.09.017
15. Brausi, M. A. (2013). Primary prevention and early detection of bladder cancer: two main goals for urologists. *Eur Urol*, 63(2), 242-243. doi:10.1016/j.eururo.2012.10.038
16. Brown, R., Donnelly, D. E., Allen, D., Loughrey, M. B., & Morrison, P. J. (2014). Familial urothelial cell carcinoma of the bladder with autosomal dominant inheritance and late onset phenotype. *Springerplus*, 3, 281. doi:10.1186/2193-1801-3-281
17. Burger, M., Catto, J. W., Dalbagni, G., Grossman, H. B., Herr, H., Karakiewicz, P., . . . 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
18. Butt, Z. M., Fazili, A., Tan, W., Wilding, G. E., Filadora, V., Kim, H. L., . . . Guru, K. A. (2009). Does the presence of significant risk factors affect perioperative outcomes after robot-assisted radical cystectomy? *BJU Int*, 104(7), 986-990. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08539.x
19. Cerny, T., & Bokemeyer, C. (2006). Begleittherapie bei Ifosfamid und Cyclophosphamid *Kompndium Internistische Onkologie* (pp. 2287-2292): Springer.
20. Chalfin, H. J., Liu, J. J., Gandhi, N., Feng, Z., Johnson, D., Netto, G. J., . . . Bivalacqua, T. J. (2016). Blood Transfusion is Associated with Increased Perioperative Morbidity and Adverse Oncologic Outcomes in Bladder Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Cystectomy. *Ann Surg Oncol*, 23(8), 2715-2722. doi:10.1245/s10434-016-5193-4
21. Cheng, L., Montironi, R., Davidson, D. D., & Lopez-Beltran, A. (2009). Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol*, 22 Suppl 2, S70-95. doi:10.1038/modpathol.2009.1
22. Chesnut, G. T., Rentea, R. M., & Leslie, S. W. (2021). Urinary Diversions And Neobladders *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.
23. Clement, K. D., Pearce, E., Gabr, A. H., Rai, B. P., Al-Ansari, A., & Aboumarzouk, O. M. (2020). Perioperative outcomes and safety of robotic vs open cystectomy: a systematic review and meta-analysis of 12,640 cases. *World J Urol*. doi:10.1007/s00345-020-03385-8
24. Cohen, S. M., Shirai, T., & Steineck, G. (2000). Epidemiology and etiology of premalignant and malignant urothelial changes. *Scand J Urol Nephrol Suppl*(205), 105-115.

25. Collins, J. W., Patel, H., Adding, C., Annerstedt, M., Dasgupta, P., Khan, S. M., . . . Wiklund, P. N. (2016). Enhanced Recovery After Robot-assisted Radical Cystectomy: EAU Robotic Urology Section Scientific Working Group Consensus View. *Eur Urol*, 70(4), 649-660. doi:10.1016/j.eururo.2016.05.020
26. Colombel, M., Soloway, M., Akaza, H., Böhle, A., Palou, J., Buckley, R., . . . Persad, R. (2008). Epidemiology, Staging, Grading, and Risk Stratification of Bladder Cancer. *European Urology Supplements*, 7(10), 618-626. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eursup.2008.08.002>
27. Demaegd, L., Albersen, M., Muilwijk, T., Milenkovic, U., Moris, L., Everaerts, W., . . . Akand, M. (2020). Comparison of postoperative complications of ileal conduits versus orthotopic neobladders. *Transl Androl Urol*, 9(6), 2541-2554. doi:10.21037/tau-20-713
28. Deuker, M., Stolzenbach, L. F., Collà Ruvolo, C., Nocera, L., Mansour, M., Tian, Z., . . . Karakiewicz, P. I. (2021). Obesity is associated with adverse short-term perioperative outcomes in patients treated with open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol*, 39(1), 75.e17-75.e25. doi:10.1016/j.urolonc.2020.06.020
29. Domnitz, F., Uibel, S., & Groneberg, D. A. (2012). Blasenkrebs—Aktuelles zu Ätiologie, Diagnostik und Therapie. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*, 62(1), 10-20.
30. Dong, L., Qin, Y., Ya, L., Liang, C., Tinghui, H., Pinlin, H., . . . Tao, W. (2020). Bayesian network analysis of open, laparoscopic, and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. *Medicine (Baltimore)*, 99(52), e23645. doi:10.1097/md.00000000000023645
31. 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
32. Doyle, D. J., Goyal, A., Bansal, P., & Garmon, E. H. (2020). American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class) *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
33. Eble J.N., S. G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (Eds.). (2004). World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. *IARC Press: Lyon 2004*.
34. Eisenhardt, A., Ohlmann, C.-H., & Doehn, C. (2020). Algorithms for systemic therapy of prostate cancer, transitional cell carcinoma and renal cell carcinoma. *Der Urologe*, 1-8.
35. Ellimoottil, C., Roghmann, F., Blackwell, R., Kadlec, A., Greco, K., Quek, M. L., . . . Gupta, G. (2015). Open Versus Robotic Radical Prostatectomy in Obese Men. *Curr Urol*, 8(3), 156-161. doi:10.1159/000365708

36. Elsayed, A. S., Aldhaam, N. A., Nitsche, L., Siam, A., Jing, Z., Hussein, A. A., . . . Guru, K. A. (2020). Robot-assisted radical cystectomy: Review of surgical technique, and perioperative, oncological and functional outcomes. *Int J Urol*, 27(3), 194-205. doi:10.1111/iju.14178
37. Feng, D., Liu, S., Lu, Y., Wei, W., & Han, P. (2020). Clinical efficacy and safety of enhanced recovery after surgery for patients treated with radical cystectomy and ileal urinary diversion: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Androl Urol*, 9(4), 1743-1753. doi:10.21037/tau-19-941
38. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., . . . Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136(5), E359-386. doi:10.1002/ijc.29210
39. Ferris, J., Garcia, J., Berbel, O., & Ortega, J. A. (2013). Constitutional and occupational risk factors associated with bladder cancer. *Actas Urol Esp*, 37(8), 513-522. doi:10.1016/j.acuro.2013.01.001
40. Fine, S. W., Humphrey, P. A., Dehner, L. P., Amin, M. B., & Epstein, J. I. (2005). Urothelial neoplasms in patients 20 years or younger: a clinicopathological analysis using the world health organization 2004 bladder consensus classification. *J Urol*, 174(5), 1976-1980. doi:10.1097/01.ju.0000176801.16827.82
41. Fioriti, D., Pietropaolo, V., Dal Forno, S., Laurenti, C., Chiarini, F., & Degener, A. M. (2003). Urothelial bladder carcinoma and viral infections: different association with human polyomaviruses and papillomaviruses. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 16(3), 283-288.
42. Gaisa, N., & Lindemann-Docter, K. (2013). Nicht-invasive und invasive Urothelneoplasien. *Der Urologe*, 52(7), 949-957.
43. Gandaglia, G., Karl, A., Novara, G., de Groot, R., Buchner, A., D'Hondt, F., . . . Gratzke, C. (2016). Perioperative and oncologic outcomes of robot-assisted vs. open radical cystectomy in bladder cancer patients: A comparison of two high-volume referral centers. *Eur J Surg Oncol*, 42(11), 1736-1743. doi:10.1016/j.ejso.2016.02.254
44. Gaus, W. u. R. M. (2014). *Medizinische Statistik - angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*. Stuttgart:: Schattauer.
45. Gaya, J. M., Vila-Reyes, H., Gavrilov, P., Territo, A., Breda, A., & Palou, J. (2019). Robotic radical cystectomy. *Arch Esp Urol*, 72(3), 293-298.
46. Gracia, M., García-Santos, J., Ramirez, M., Bellón, M., Herraiz, M. A., & Coronado, P. J. (2020). Value of robotic surgery in endometrial cancer by body mass index. *Int J Gynaecol Obstet*, 150(3), 398-405. doi:10.1002/ijgo.13258
47. Grass, F., Pache, B., Martin, D., Addor, V., Hahnloser, D., Demartines, N., & Hübner, M. (2018). Feasibility of early postoperative mobilisation after colorectal surgery: A retrospective cohort study. *Int J Surg*, 56, 161-166. doi:10.1016/j.ijvsu.2018.06.024

48. Grimm, M. O., Novotny, V., Heberling, U., & Wirth, M. (2007). Radikale Zystektomie und Harnableitung beim Harnblasenkarzinom. *Der Onkologe*, *13*(12), 1089-1095. doi:10.1007/s00761-007-1282-0
49. Gupta, R., & Gan, T. J. (2016). Peri-operative fluid management to enhance recovery. *Anaesthesia*, *71*(S1), 40-45. doi:<https://doi.org/10.1111/anae.13309>
50. Guru, K. A., Wilding, G. E., Piacente, P., Thompson, J., Deng, W., Kim, H. L., . . . O'Leary, K. (2007). Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy: assessment of postoperative pain. *Can J Urol*, *14*(6), 3753-3756.
51. Hacıislamoglu, E., Gungor, G., Aydin, G., Canyilmaz, E., Guler, O. C., Zengin, A. Y., & Yenice, K. M. (2020). Estimation of secondary cancer risk after radiotherapy in high-risk prostate cancer patients with pelvic irradiation. *J Appl Clin Med Phys*, *21*(9), 82-89. doi:10.1002/acm2.12972
52. Hanna, N., Leow, J. J., Sun, M., Friedlander, D. F., Seisen, T., Abdollah, F., . . . Trinh, Q. D. (2018). Comparative effectiveness of robot-assisted vs. open radical cystectomy. *Urol Oncol*, *36*(3), 88.e81-88.e89. doi:10.1016/j.urolonc.2017.09.018
53. Hartmann, A., Hofstädter, F., & Knüchel, R. (2002). Molekulare pathogenese des harnblasenkarzinoms und pathologische diagnostik. *Der Onkologe*, *8*(9), 919-928.
54. Hautmann, R. E., Stenzl, A., Studer, U. E., & Volkmer, B. G. (2007). Ge%nderte Indikationen zur Harnableitung. *Dtsch Arztebl International*, *104*(16), 1092-.
55. Hayn, M. H., Hussain, A., Mansour, A. M., Andrews, P. E., Carpentier, P., Castle, E., . . . Guru, K. A. (2010). The learning curve of robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol*, *58*(2), 197-202. doi:10.1016/j.eururo.2010.04.024
56. Herr, H., Lee, C., Chang, S., & Lerner, S. (2004). Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. *J Urol*, *171*(5), 1823-1828; discussion 1827-1828. doi:10.1097/01.ju.0000120289.78049.0e
57. Herr, H. W. (2005). Surgical factors in the treatment of superficial and invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am*, *32*(2), 157-164. doi:10.1016/j.ucl.2005.02.003
58. Herr, H. W., Faulkner, J. R., Grossman, H. B., Natale, R. B., deVere White, R., Sarosdy, M. F., & Crawford, E. D. (2004). Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol*, *22*(14), 2781-2789. doi:10.1200/jco.2004.11.024
59. Hiess, M., Ponholzer, A., Lamche, M., Schramek, P., & Seitz, C. (2014). [The Clavien-Dindo classification of complications used for radical prostatectomy]. *Wien Med Wochenschr*, *164*(15-16), 297-301. doi:10.1007/s10354-014-0264-2
60. Honeycutt, J., Hammam, O., Fu, C. L., & Hsieh, M. H. (2014). Controversies and challenges in research on urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer. *Trends Parasitol*, *30*(7), 324-332. doi:10.1016/j.pt.2014.05.004

61. Horn, T., Simon, J., & Gschwend, J. (2014). Urothelkarzinom der Harnblase *Facharztwissen Urologie* (pp. 175-195): Springer.
62. Ip, K. L., Javier-DesLoges, J. F., Leung, C., Nie, J., Khajir, G., Nawaf, C. B., . . . Hesse, D. G. (2020). Comparison of long-term outcomes in a 10-year experience of robotic cystectomy vs. open cystectomy. *J Robot Surg*. doi:10.1007/s11701-020-01175-3
63. Jaacks, L. M., Vandevijvere, S., Pan, A., McGowan, C. J., Wallace, C., Imamura, F., . . . Ezzati, M. (2019). The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(3), 231-240. doi:10.1016/s2213-8587(19)30026-9
64. Jankovic, S., & Radosavljevic, V. (2007). Risk factors for bladder cancer. *Tumori*, 93(1), 4-12.
65. Jimenez-Pacheco, A., Exposito-Ruiz, M., Arrabal-Polo, M. A., & Lopez-Luque, A. J. (2012). Meta-analysis of studies analyzing the role of human papillomavirus in the development of bladder carcinoma. *Korean J Urol*, 53(4), 240-247. doi:10.4111/kju.2012.53.4.240
66. Jocham, D., Stöckle, M., & Sommerauer, M. (2012). Aspekte des Harnblasenkarzinoms. *Der Urologe A*, 51(6), 783-783.
67. Karl, A., Carroll, P. R., Gschwend, J. E., Knuchel, R., Montorsi, F., Stief, C. G., & Studer, U. E. (2009). The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*, 55(4), 826-835. doi:10.1016/j.eururo.2009.01.004
68. Karl, A., Zaak, D., Tilki, D., Hungerhuber, E., Staehler, M., Denzinger, S., . . . Burger, M. (2008). Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. *Der Urologe*, 47(3), 357-367. doi:10.1007/s00120-008-1675-8
69. Kauffman, E. C., Ng, C. K., Lee, M. M., Otto, B. J., Portnoff, A., Wang, G. J., & Scherr, D. S. (2010). Critical analysis of complications after robotic-assisted radical cystectomy with identification of preoperative and operative risk factors. *BJU Int*, 105(4), 520-527. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08843.x
70. Khalil, M. I., Turchi, A., Langford, B. T., Bhandari, N. R., Payakachat, N., Davis, R., . . . Kamel, M. H. (2020). Early Postoperative Morbidity of Robotic Versus Open Radical Cystectomy in Obese Patients. *J Endourol*, 34(4), 461-468. doi:10.1089/end.2019.0560
71. Khan, M. S., Gan, C., Ahmed, K., Ismail, A. F., Watkins, J., Summers, J. A., . . . Dasgupta, P. (2016). A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol*, 69(4), 613-621. doi:10.1016/j.eururo.2015.07.038
72. Khan, M. S., Shah, S. S., Hemel, A., Rimington, P., & Dasgupta, P. (2008). Robotic-assisted radical cystectomy. *Int J Med Robot*, 4(3), 197-201. doi:10.1002/rcs.207
73. Kim, S. H., Joung, J. Y., Chung, J., Park, W. S., Lee, K. H., & Seo, H. K. (2014). Detection of human papillomavirus infection and p16 immunohistochemistry expression in bladder

- cancer with squamous differentiation. *PLoS One*, 9(3), e93525. doi:10.1371/journal.pone.0093525
74. Kim, S. J., You, D., Jeong, I. G., Song, C., Hong, B., Kim, C. S., . . . Hong, J. H. (2019). Prognosis of carcinoma in situ according to the presence of papillary bladder tumors after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 145(8), 2131-2140. doi:10.1007/s00432-019-02956-6
  75. Kirkali, Z., Chan, T., Manoharan, M., Algaba, F., Busch, C., Cheng, L., . . . Weider, J. (2005). Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*, 66(6, Supplement 1), 4-34. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2005.07.062>
  76. Kraywinkel, K., Fiebig, J., & Schulz, G. B. (2018). Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe*, 24(1), 6-13. doi:10.1007/s00761-017-0325-4
  77. Kriegmair, M. (2020). Partizipative Entscheidungsfindung bei der Harnableitung. *Im Fokus Onkologie*, 23(6), 59-63. doi:10.1007/s15015-020-2639-0
  78. Kukreja, J. B., Metcalfe, M. J., Qiao, W., Kamat, A. M., Dinney, C. P. N., & Navai, N. (2020). Cost-Effectiveness of Robot-assisted Radical Cystectomy Using a Propensity-matched Cohort. *Eur Urol Focus*, 6(1), 88-94. doi:10.1016/j.euf.2018.07.001
  79. Kukreja, J. B., Seif, M. A., Mery, M. W., Incalcaterra, J. R., Kamat, A. M., Dinney, C. P., . . . Navai, N. (2021). Utilizing time-driven activity-based costing to determine open radical cystectomy and ileal conduit surgical episode cost drivers. *Urol Oncol*, 39(4), 237.e231-237.e235. doi:10.1016/j.urolonc.2020.11.030
  80. Lee, R., Chughtai, B., Herman, M., Shariat, S. F., & Scherr, D. S. (2011). Cost-analysis comparison of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy (RC) vs open RC. *BJU Int*, 108(6 Pt 2), 976-983. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10468.x
  81. Leissner, J., Allhoff, E. P., Hohenfellner, R., & Wolf, H. K. (2002). [Significance of pelvic lymphadenectomy for the prognosis after radical cystectomy]. *Zentralbl Chir*, 127(4), 315-321. doi:10.1055/s-2002-31550
  82. Leissner, J., Hohenfellner, R., Thuroff, J. W., & Wolf, H. K. (2000). Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int*, 85(7), 817-823.
  83. Leow, J. J., Reese, S. W., Jiang, W., Lipsitz, S. R., Bellmunt, J., Trinh, Q. D., . . . Chang, S. L. (2014). Propensity-matched comparison of morbidity and costs of open and robot-assisted radical cystectomies: a contemporary population-based analysis in the United States. *Eur Urol*, 66(3), 569-576. doi:10.1016/j.eururo.2014.01.029
  84. Lewis, J. D., Ferrara, A., Peng, T., Hedderson, M., Bilker, W. B., Quesenberry, C. P., Jr., . . . Strom, B. L. (2011). Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*, 34(4), 916-922. doi:10.2337/dc10-1068

85. Lindemann-Docter, K., & Knüchel, R. (2008). Aktuelles zur Histopathologie des Harnblasenkarzinoms. *Der Pathologe*, 29(5), 331-338.
86. Lindfors, A., Heshar, H., Adok, C., Sundfeldt, K., & Dahm-Kähler, P. (2020). Long-term survival in obese patients after robotic or open surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 158(3), 673-680. doi:10.1016/j.ygyno.2020.05.684
87. Lopez-Beltran, A. (2008). Bladder cancer: clinical and pathological profile. *Scand J Urol Nephrol Suppl*(218), 95-109. doi:10.1080/03008880802325226
88. Mazzone, E., Preisser, F., Nazzani, S., Tian, Z., Zaffuto, E., Gallina, A., . . . Karakiewicz, P. I. (2019). The effect of age and comorbidities on early postoperative complications after radical cystectomy: A contemporary population-based analysis. *J Geriatr Oncol*, 10(4), 623-631. doi:10.1016/j.jgo.2019.04.011
89. Micheli, A., Mariotto, A., Giorgi Rossi, A., Gatta, G., & Muti, P. (1998). The prognostic role of gender in survival of adult cancer patients. *European Journal of Cancer*, 34(14), 2271-2278. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(98\)00324-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(98)00324-4)
90. Michels, C. T. J., Wijburg, C. J., Leijte, E., Witjes, J. A., Rovers, M. M., & Grutters, J. P. C. (2019). A cost-effectiveness modeling study of robot-assisted (RARC) versus open radical cystectomy (ORC) for bladder cancer to inform future research. *Eur Urol Focus*, 5(6), 1058-1065. doi:10.1016/j.euf.2018.04.014
91. Modi, P. K., Hollenbeck, B. K., Oerline, M., Weizer, A. Z., Montgomery, J. S., Kaffenberger, S. D., . . . Ellimootil, C. (2019). Real-World Impact of Minimally Invasive Versus Open Radical Cystectomy on Perioperative Outcomes and Spending. *Urology*, 125, 86-91. doi:10.1016/j.urology.2018.10.022
92. Moschini, M., Zaffuto, E., Karakiewicz, P. I., Andrea, D. D., Foerster, B., Abufaraj, M., . . . Shariat, S. F. (2019). External Beam Radiotherapy Increases the Risk of Bladder Cancer When Compared with Radical Prostatectomy in Patients Affected by Prostate Cancer: A Population-based Analysis. *Eur Urol*, 75(2), 319-328. doi:10.1016/j.eururo.2018.09.034
93. Narayan, V. M., Seif, M. A., Lim, A. H., Li, R., Matulay, J. T., Kukreja, J. B., . . . Navai, N. (2020). Radical cystectomy in women: Impact of the robot-assisted versus open approach on surgical outcomes. *Urol Oncol*, 38(4), 247-254. doi:10.1016/j.urolonc.2019.12.005
94. Ng, C. K., Kauffman, E. C., Lee, M. M., Otto, B. J., Portnoff, A., Ehrlich, J. R., . . . Scherr, D. S. (2010). A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy. *Eur Urol*, 57(2), 274-281. doi:10.1016/j.eururo.2009.06.001
95. Nieder, A. M., Porter, M. P., & Soloway, M. S. (2008). Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol*, 180(5), 2005-2009; discussion 2009-2010. doi:10.1016/j.juro.2008.07.038
96. Nix, J., Smith, A., Kurpad, R., Nielsen, M. E., Wallen, E. M., & Pruthi, R. S. (2010). Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder

- cancer: perioperative and pathologic results. *Eur Urol*, 57(2), 196-201. doi:10.1016/j.eururo.2009.10.024
97. Noldus, J., Niegisch, G., Pycha, A., & Karl, A. (2018b). Radikale Zystektomie und Harnableitung – worauf kommt es an? *Der Urologe*, 57(6), 673-678. doi:10.1007/s00120-018-0648-9
  98. Paner, G. P., Zehnder, P., Amin, A. M., Husain, A. N., & Desai, M. M. (2011). Urothelial neoplasms of the urinary bladder occurring in young adult and pediatric patients: a comprehensive review of literature with implications for patient management. *Adv Anat Pathol*, 18(1), 79-89. doi:10.1097/PAP.0b013e318204c0cf
  99. Parekh, D. J., Messer, J., Fitzgerald, J., Ercole, B., & Svatek, R. (2013). Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. *J Urol*, 189(2), 474-479. doi:10.1016/j.juro.2012.09.077
  100. Parekh, D. J., Reis, I. M., Castle, E. P., Gonzalgo, M. L., Woods, M. E., Svatek, R. S., . . . Thompson, I. M. (2018). Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 391(10139), 2525-2536. doi:10.1016/s0140-6736(18)30996-6
  101. Pecorelli, N., Hershorn, O., Baldini, G., Fiore, J. F., Jr., Stein, B. L., Liberman, A. S., . . . Feldman, L. S. (2017). Impact of adherence to care pathway interventions on recovery following bowel resection within an established enhanced recovery program. *Surg Endosc*, 31(4), 1760-1771. doi:10.1007/s00464-016-5169-2
  102. Polesel, J., Gheit, T., Talamini, R., Shahzad, N., Lenardon, O., Sylla, B., . . . Franceschi, S. (2012). Urinary human polyomavirus and papillomavirus infection and bladder cancer risk. *Br J Cancer*, 106(1), 222-226. doi:10.1038/bjc.2011.519
  103. Pruthi, R. S., Smith, A., & Wallen, E. M. (2008). Evaluating the learning curve for robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. *J Endourol*, 22(11), 2469-2474. doi:10.1089/end.2008.0320
  104. Radomski, J. L., & Brill, E. (1970). Bladder cancer induction by aromatic amines: Role of N-hydroxy metabolites. *Science*, 167(3920), 992-993.
  105. Rai, B. P., Bondad, J., Vasdev, N., Adshead, J., Lane, T., Ahmed, K., . . . Aboumarzouk, O. M. (2020). Robot-assisted vs open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *BJU Int*, 125(6), 765-779. doi:10.1111/bju.14870
  106. Rausch, S., Lotan, Y., & Youssef, R. F. (2014). Squamous cell carcinogenesis and squamous cell carcinoma of the urinary bladder: A contemporary review with focus on nonbilharzial squamous cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 32(1), 32.e11-32.e16. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.11.020>

107. Regenbogen, S. E., Shah, N. J., Collins, S. D., Hendren, S., Englesbe, M. J., & Campbell, D. A., Jr. (2017). Population-based Assessment of Intraoperative Fluid Administration Practices Across Three Surgical Specialties. *Ann Surg*, 265(5), 930-940. doi:10.1097/sla.0000000000001745
108. Retz, M., Lehmann, J., Nawroth, R., & Gschwend, J. E. (2007). [The latest news on bladder cancer]. *Urologe A*, 46(7), 727-728, 730-722. doi:10.1007/s00120-007-1370-1
109. Richards, K. A., Hemal, A. K., Kader, A. K., & Pettus, J. A. (2010). Robot assisted laparoscopic pelvic lymphadenectomy at the time of radical cystectomy rivals that of open surgery: single institution report. *Urology*, 76(6), 1400-1404. doi:10.1016/j.urology.2010.01.019
110. RKI/Krebsregister, R. K.-I. (2013). Krebs in Deutschland 2009/2010 Robert Koch- Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *9. Ausgabe*.
111. Rödder, K., Olianias, R., & Fisch, M. (2008). Rekonstruktive Urologie: Harnableitung-was ist möglich. *Wissenschaft und Praxis, Ärztekammer Hamburg, Hamburger Ärzteblatt*.
112. Rübben, H., Bubbenzer, J., Bökenkamp, K., Lutzeyer, W., & Rathert, P. (1979). Grading of transitional cell tumours of the urinary tract by urinary cytology. *Urol Res*, 7(2), 83-91. doi:10.1007/bf00254686
113. Ryder, R. E. (2014). Pioglitazone has a dubious bladder cancer risk but an undoubted cardiovascular benefit. *Diabet Med*. doi:10.1111/dme.12627
114. Saar, M., Ohlmann, C. H., Siemer, S., Lehmann, J., Becker, F., Stöckle, M., & Kamradt, J. (2013). Fast-track rehabilitation after robot-assisted laparoscopic cystectomy accelerates postoperative recovery. *BJU Int*, 112(2), E99-106. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11473.x
115. Sadetzki, S., Bensal, D., Blumstein, T., Novikov, I., & Modan, B. (2000). Selected risk factors for transitional cell bladder cancer. *Medical Oncology*, 17(3), 179-182.
116. Sathianathan, N. J., Kalapara, A., Frydenberg, M., Lawrentschuk, N., Weight, C. J., Parekh, D., & Konety, B. R. (2019). Robotic Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 201(4), 715-720. doi:10.1016/j.juro.2018.10.006
117. Schöffski, P., Dunst, J., Hörtl, W., & Schmoll, H.-J. (2006). Harnblasenkarzinom *Kompendium Internistische Onkologie* (pp. 4977-5018): Springer.
118. Shabsigh, A., Korets, R., Vora, K. C., Brooks, C. M., Cronin, A. M., Savage, C., . . . 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

119. Shirodkar, S. P., Kishore, T. A., & Soloway, M. S. (2009). The risk and prophylactic management of bladder cancer after various forms of radiotherapy. *Curr Opin Urol*, *19*(5), 500-503. doi:10.1097/MOU.0b013e32832eb3b3
120. Siemens, D. R., Jaeger, M. T., Wei, X., Vera-Badillo, F., & Booth, C. M. (2017). Perioperative allogeneic blood transfusion and outcomes after radical cystectomy: a population-based study. *World J Urol*, *35*(9), 1435-1442. doi:10.1007/s00345-017-2009-5
121. Smith, A. B., Raynor, M. C., & Pruthi, R. S. (2011). Peri- and postoperative outcomes of robot-assisted radical cystectomy (RARC). *BJU Int*, *108*(6 Pt 2), 969-975. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10456.x
122. Soria, F., Moschini, M., D'Andrea, D., Abufaraj, M., Foerster, B., Mathiéu, R., . . . Shariat, S. F. (2020). Comparative Effectiveness in Perioperative Outcomes of Robotic versus Open Radical Cystectomy: Results from a Multicenter Contemporary Retrospective Cohort Study. *Eur Urol Focus*, *6*(6), 1233-1239. doi:10.1016/j.euf.2018.11.002
123. Stanton, M. L., Xiao, L., Czerniak, B. A., & Guo, C. C. (2013). Urothelial tumors of the urinary bladder in young patients: a clinicopathologic study of 59 cases. *Arch Pathol Lab Med*, *137*(10), 1337-1341. doi:10.5858/arpa.2012-0322-OA
124. Stenzl, A., Hennenlotter, J., & Schilling, D. (2008). Can we still afford bladder cancer? *Curr Opin Urol*, *18*(5), 488-492. doi:10.1097/MOU.0b013e32830b8925
125. Stenzl, A., Jocham, D., Jichlinski, P., Junker, K., König, F., van den Bergh, H., . . . Gschwend, J. E. (2008). [Photodynamic diagnostics in the urinary tract. Consensus paper of the Working Group for Oncology of the German Society for Urology]. *Urologe A*, *47*(8), 982-987. doi:10.1007/s00120-008-1791-5
126. Stoehr, R., & Hartmann, A. (2007). Histopathologie und Molekulargenetik des Harnblasenkarzinoms. *Der Onkologe*, *13*(12), 1058-1066.
127. Störkel, S. (2005). Typing, Grading und Staging beim Harnblasenkarzinom: Pathomorphologische Parameter und deren Bedeutung für die Klinik *Blasenkarzinom* (pp. 1-10): Springer.
128. Strobe, S. A., & Montie, J. E. (2008). The causal role of cigarette smoking in bladder cancer initiation and progression, and the role of urologists in smoking cessation. *J Urol*, *180*(1), 31-37; discussion 37. doi:10.1016/j.juro.2008.03.045
129. Suriano, F., Altobelli, E., Sergi, F., & Buscarini, M. (2013). Bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Rev Urol*, *15*(3), 108-112.
130. Suttman, H., Lehmann, J., & Stöckle, M. (2007). Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom. *Der Onkologe*, *13*(12), 1101-1108. doi:10.1007/s00761-007-1279-8
131. Tae, J. H., Pyun, J. H., Shim, J. S., Cho, S., Kang, S. G., Ko, Y. H., . . . Kang, S. H. (2019). Oncological and functional outcomes of robot-assisted radical cystectomy in bladder cancer

- patients in a single tertiary center: Can these be preserved throughout the learning curve? *Investig Clin Urol*, 60(6), 463-471. doi:10.4111/icu.2019.60.6.463
132. Talar-Williams, C., Hijazi, Y. M., Walther, M. M., Linehan, W. M., Hallahan, C. W., Lubensky, I., . . . Sneller, M. C. (1996). Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*, 124(5), 477-484.
  133. Teoh, J. Y.-C., Huang, J., Ko, W. Y.-K., Lok, V., Choi, P., Ng, C.-F., . . . Black, P. C. (2020). Global trends of bladder cancer incidence and mortality, and their associations with tobacco use and gross domestic product per capita. *Eur Urol*, 78(6), 893-906.
  134. Treiyer, A., Saar, M., Kopper, B., Kamradt, J., Siemer, S., & Stöckle, M. (2011). [Robotic-assisted laparoscopic radical cystectomy: evaluation of functional and oncological results]. *Actas Urol Esp*, 35(3), 152-157. doi:10.1016/j.acuro.2010.12.007
  135. Tyritzis, S. I., Collins, J. W., & Wiklund, N. P. (2018). The current status of robot-assisted cystectomy. *Indian J Urol*, 34(2), 101-109. doi:10.4103/iju.IJU\_355\_17
  136. vom Dorp, F., Eisenhardt, A., Goebell, P.-J., Gschwend, J., Jakse, G., Jäger, T., . . . Krege, S. (2014). Harnblasenkarzinom *Uroonkologie* (pp. 415-502): Springer.
  137. vom Dorp, F., Schatzl, G., Rübben, H., & Steiner, P.-D. D. H. (2010). Harnblasenkarzinom. *Wiener klinisches Magazin*, 13(6), 6-12.
  138. Wang, G. J., Barocas, D. A., Raman, J. D., & Scherr, D. S. (2008). Robotic vs open radical cystectomy: prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological efficacy. *BJU Int*, 101(1), 89-93. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07212.x
  139. Wei, L., MacDonald, T. M., & Mackenzie, I. S. (2013). Pioglitazone and bladder cancer: a propensity score matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol*, 75(1), 254-259. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04325.x
  140. Wei, X., Lu, J., Siddiqui, K. M., Li, F., Zhuang, Q., Yang, W., . . . Ye, Z. (2018). Does previous abdominal surgery adversely affect perioperative and oncologic outcomes of laparoscopic radical cystectomy? *World J Surg Oncol*, 16(1), 10. doi:10.1186/s12957-018-1317-6
  141. Wenzel, M., Preisser, F., Theissen, L. H., Humke, C., Welte, M. N., Wittler, C., . . . Becker, A. (2020). The Effect of Adverse Patient Characteristics on Perioperative Outcomes in Open and Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Front Surg*, 7, 584897. doi:10.3389/fsurg.2020.584897
  142. Winters, B. R., Bremjit, P. J., Gore, J. L., Lin, D. W., Ellis, W. J., Dalkin, B. L., . . . Wright, J. L. (2016). Preliminary Comparative Effectiveness of Robotic Versus Open Radical Cystectomy in Elderly Patients. *J Endourol*, 30(2), 212-217. doi:10.1089/end.2015.0457
  143. Witjes, J. A., Bruins, H. M., Cathomas, R., Compérat, E. M., Cowan, N. C., Gakis, G., . . . van der Heijden, A. G. (2020). European Association of Urology Guidelines on Muscle-

- invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol*. doi:10.1016/j.eururo.2020.03.055
144. Xie, W., Bi, J., Wei, Q., Han, P., Song, D., Shi, L., . . . Huang, J. (2020). Survival after radical cystectomy for bladder cancer: Multicenter comparison between minimally invasive and open approaches. *Asian J Urol*, 7(3), 291-300. doi:10.1016/j.ajur.2020.06.002
  145. Yu, B., Zhou, J., Cai, H., Xu, T., Xu, Z., Zou, Q., & Gu, M. (2015). Neoadjuvant chemotherapy for primary adenocarcinomas of the urinary bladder: a single-site experience. *BMC Urol*, 15, 3. doi:10.1186/1471-2490-15-3
  146. Yu, H. Y., Hevelone, N. D., Lipsitz, S. R., Kowalczyk, K. J., Nguyen, P. L., Choueiri, T. K., . . . Hu, J. C. (2012). Comparative analysis of outcomes and costs following open radical cystectomy versus robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: results from the US Nationwide Inpatient Sample. *Eur Urol*, 61(6), 1239-1244. doi:10.1016/j.eururo.2012.03.032
  147. Yuh, B., Wilson, T., Bochner, B., Chan, K., Palou, J., Stenzl, A., . . . Novara, G. (2015). Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol*, 67(3), 402-422. doi:10.1016/j.eururo.2014.12.008
  148. Zacharis, A., & Grüllich, C. (2020). Die Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms. *Der Urologe*, 59(7), 797-803. doi:10.1007/s00120-020-01235-4
  149. Zamboni, S., Soria, F., Mathieu, R., Xylinas, E., Abufaraj, M., D, D. A., . . . Moschini, M. (2019). Differences in trends in the use of robot-assisted and open radical cystectomy and changes over time in peri-operative outcomes among selected centres in North America and Europe: an international multicentre collaboration. *BJU Int*. doi:10.1111/bju.14791
  150. Zhang, J. H., Ericson, K. J., Thomas, L. J., Knorr, J., Khanna, A., Crane, A., . . . Lee, B. (2020). Large Single Institution Comparison of Perioperative Outcomes and Complications of Open Radical Cystectomy, Intracorporeal Robot-Assisted Radical Cystectomy and Robotic Extracorporeal Approach. *J Urol*, 203(3), 512-521. doi:10.1097/ju.0000000000000570
  151. Zöller, G. (2010). Harnblasenkarzinome und andere Urothelkarzinome. *Die Onkologie*, 1104-1128.

## 8 Publikationen

Saar M, Kamradt J, Van Heemskerk S, Treiyer A, Ohlmann C, Siemer S, Stöckle M. Robotic radical cystectomy in the elderly: Is there a benefit from this minimal invasive procedure? *Eur Urol* 2012; Published online 12 April 2012, page e708.

Saar M, Ohlmann CH, van Heemskerk S, Kamradt J, Siemer S, Stöckle M. Laparoskopisch roboterassistierte Zystektomie: perioperative und onkologische Ergebnisse. *Urologe* 2013;52[Suppl1]:17.

Zeuschner, P., Linxweiler, J., Mohr, R., van Heemskerk, S., Wagenpfeil, G., Wagenpfeil, S., Ohlmann, C., Siemer, S., Stöckle, M., Saar, M. (2021). Robot-assisted versus open radical cystectomy: A cohort study on perioperative outcomes accounting for stage selection bias and surgical experience. *Int J Med Robot*. doi:10.1002/rcs.2258

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich zunächst Herrn Prof. Dr. M. Stöckle für die Bereitstellung des Themas meiner Dissertation danken.

Herrn Prof. Dr. M. Saar gebührt großer Dank, nicht nur für die umfassende und ausdauernde Betreuung, sondern auch für die tatkräftige Unterstützung im Rahmen vieler Gespräche und Treffen. Bedanken möchte ich mich auch für die sorgfältige Korrektur meiner Arbeit und die damit verbundene konstruktive Kritik. Es ist nicht selbstverständlich, dass über einen so langen Zeitraum mit krankheitsbedingten Unterbrechungen die Betreuungsaufgabe konsequent wahrgenommen wird. Eine Fertigstellung der Arbeit wäre mir ohne diese Begleitung nicht möglich gewesen.

Ein besonderes Dankeschön gilt auch Herrn Jakob Schöpe für die stets freundliche und geduldige Hilfestellung im Rahmen statistischer Fragen und Probleme.

Ganz besonders möchte ich auch meinen Eltern danken. Meinem Vater danke ich für sein anhaltendes Interesse an meiner Arbeit. Regelmäßiges Nachfragen nach Fortschritten hat nicht zuletzt für den nötigen Ansporn zum erfolgreichen Abschluss der Arbeit gesorgt. Meiner Mutter kann ich nicht genug Dank für die geschenkte Zeit und Zuversicht aussprechen. Ohne ihre tatkräftige Unterstützung und Hilfe im Alltag wäre mir die Fertigstellung der Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenso möchte ich meinen Geschwistern sowie meinem Mann und Sohn danken, die für den nötigen Ausgleich gesorgt haben. So konnte ich mich immer wieder mit neuer Motivation und Tatkraft an die Arbeit begeben.

Abschließend ist es mir ein Anliegen mich hiermit noch einmal bei Allen -Familie, Freunde und Kollegen-, die mich während meiner Erkrankung begleitet und unterstützt haben, zu bedanken. Ohne ihre Hilfe wäre meine Rückkehr in den Alltag, mein beruflicher Wiedereinstieg und die Fertigstellung dieser Arbeit niemals möglich gewesen.

## **10 Lebenslauf**

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