

Aus der  
Universitätsklinik für Urologie Tübingen

**Die prognostische Bedeutung der perioperativen Gabe von  
Erythrozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma bei  
Patienten mit Harnblasenkarzinom nach radikaler  
Zystektomie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Schmid, Manuel Alexander**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Gakis

2. Berichterstatter: Professorin Dr. R. Ladurner

Tag der Disputation: 17.07.2023

Für Katrin

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1. Das Harnblasenkarzinom .....	1
1.1.1. Epidemiologie .....	1
1.1.2. Risikofaktoren .....	1
1.1.3. Prävention und Screening .....	2
1.1.4. Symptome .....	3
1.2. Diagnostik .....	3
1.2.1. Diagnostische Urethrozystoskopie .....	4
1.2.2. Urindiagnostik .....	4
1.2.2.1. Urinteststreifen und Sedimentmikroskopie .....	4
1.2.2.2. Urinzytologie .....	5
1.2.3. Bildgebung .....	6
1.2.4. Tumorklassifikation .....	6
1.3. Therapie des Harnblasenkarzinoms .....	10
1.3.1. TUR-B .....	10
1.3.2. Instillationstherapie .....	10
1.3.3. Radikale Zystektomie und Lymphadenektomie .....	11
1.3.4. Harnableitung .....	12
1.3.5. Systemische Therapie des Harnblasenkarzinoms .....	13
1.3.5.1. Neoadjuvante Chemotherapie .....	13
1.3.5.2. Adjuvante Chemotherapie .....	13
1.3.5.3. Palliative Systemtherapie .....	13
1.3.5.4. Radiatio und Radiochemotherapie .....	14
1.3.5.5. Immuntherapie .....	15
1.4. Prognose .....	15
1.5. Anwendung von Blutprodukten .....	16
1.5.1. Risiken und Nebenwirkungen beim Einsatz von Blutprodukten .....	17
1.5.2. Blutprodukte in der Onkologie und Onkochirurgie .....	17

1.6.	Fragestellung der Arbeit.....	19
2.	Material und Methoden.....	20
2.1.	Aufbau der Datenbank .....	20
2.2.	Untersuchte Parameter .....	21
2.2.1.	Allgemeine, klinische und perioperative Parameter .....	21
2.2.2.	Laborchemische Parameter .....	21
2.2.3.	Untersuchte Blutproduktparameter .....	21
2.3.	Histopathologische Aufarbeitung der Zystektomiepräparate .....	22
2.4.	Nachsorge.....	22
2.4.1.	Erhebung des Nachbeobachtungszeitraumes .....	22
2.4.2.	Nachsorgeschema und Nachsorgemethoden.....	23
2.5.	Statistik .....	24
3.	Ergebnisse .....	26
3.1.	Ergebnisse zu den Basischarakteristika des Kollektivs.....	26
3.1.1.	Allgemeine Parameter .....	26
3.1.2.	Klinische Parameter.....	26
3.1.3.	Perioperative Parameter .....	28
3.1.4.	Histopathologische Parameter.....	28
3.1.5.	Laborchemische Parameter .....	31
3.2.	Blutparameter und Blutprodukte .....	32
3.2.1.	Verteilung von Blutgruppenantigenen und Blutverlust .....	32
3.2.2.	Gabe von Erythrozytenkonzentraten und GFP .....	34
3.3.	Korrelation der Blutproduktgabe mit den erhobenen Parametern .....	35
3.3.1.	Korrelation des Zeitpunktes der Gabe mit allgemeinen Parametern .....	36
3.3.2.	Korrelation des Zeitpunktes der Gabe von Blutprodukten mit klinischen Parametern.....	37
3.3.3.	Korrelation des Zeitpunktes der Gabe von Blutprodukten mit perioperativen Parametern.....	38
3.3.4.	Korrelation des Zeitpunktes der Gabe von Blutprodukten mit histopathologischen Parametern.....	39

3.3.5.	Korrelation des Zeitpunktes der Gabe von Blutprodukten mit laborchemischen Parametern .....	40
3.3.6.	Korrelation des Zeitpunktes der Gabe von Blutprodukten mit Blutprodukteparametern.....	42
3.4.	Überlebenszeitanalyse.....	44
3.4.1.	Allgemeine Überlebensdaten für das Gesamtkollektiv.....	44
3.4.2.	Überlebenszeitanalyse bezogen auf allgemeine Parameter .....	46
3.4.3.	Überlebensanalyse bezogen auf klinische Parameter .....	46
3.4.4.	Überlebensanalyse bezogen auf perioperative Parameter .....	47
3.4.5.	Überlebensanalyse bezogen auf histopathologische Parameter .....	50
3.4.6.	Überlebensanalyse bezogen auf laborchemische Parameter .....	51
3.4.7.	Überlebensanalyse bezogen auf Blutparameter .....	52
3.4.8.	Überlebensanalyse bezogen auf die Gabe von Blutprodukten .....	55
3.4.9.	Überlebensanalyse bezogen auf die konkomitante EK- und GFP-Gabe.....	61
3.5.	Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse.....	65
3.5.1.	Allgemeine Parameter .....	65
3.5.2.	Klinische Parameter.....	65
3.5.3.	Perioperative Parameter .....	66
3.5.4.	Histopathologische Parameter.....	68
3.5.5.	Laborchemische Parameter.....	69
3.5.6.	Blutprodukteparameter .....	70
3.5.7.	Blutproduktegabe.....	72
3.6.	Multivariate Cox-Regressionsanalyse .....	73
4.	Diskussion.....	76
4.1.	Diskussion der klinischen, histopathologischen und allgemeinen laborchemischen Ergebnisse.....	76
4.2.	Diskussion der Ergebnisse zur Korrelation mit Blutprodukten und Blutprodukteparametern .....	81
4.3.	Wissenschaftliche Überlegungen .....	91

4.4. Ausblick.....	93
4.5. Limitationen der Arbeit .....	94
5. Zusammenfassung.....	96
6. Literaturverzeichnis .....	98
7. Erklärung zum Eigenanteil .....	118

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung des klinischen Tumorstadiums .....	27
Abbildung 2: Verteilung des klinischen Nodalstadiums .....	28
Abbildung 3: Verteilung des histopathologischen Tumorstadiums .....	31
Abbildung 4: Blutgruppenverteilung im Gesamtkollektiv .....	33
Abbildung 5: Verteilung der Gabe von EKs im Gesamtkollektiv .....	34
Abbildung 6: Verteilung der Gabe von GFPs im Gesamtkollektiv .....	35
Abbildung 7: Graphische Darstellung des RFS im Gesamtkollektiv .....	44
Abbildung 8: Graphische Darstellung des CSS im Gesamtkollektiv .....	45
Abbildung 9: Graphische Darstellung des OS im Gesamtkollektiv .....	45
Abbildung 10: RFS nach CX bei Patienten mit postop Chemotherapie .....	49
Abbildung 11: RFS der Blutgruppen .....	54
Abbildung 12: RFS nach CX bezogen auf den Transfusionszeitpunkt von EKs ....	56
Abbildung 13: CSS nach CX bezogen auf den Transfusionszeitpunkt von EKs ....	57
Abbildung 14: OS nach CX bezogen auf den Transfusionszeitpunkt von EKs .....	58
Abbildung 15: RFS nach CX bezogen auf die Transfusion von GFPs .....	59
Abbildung 16: CSS nach CX bezogen auf die Transfusion von GFPs .....	60
Abbildung 17: OS nach CX bezogen auf die Transfusion von GFPs .....	61
Abbildung 18: RFS nach CX bezogen auf die intraop Transfusion von EKs mit und ohne GFPs im Gesamtkollektiv .....	63
Abbildung 19: RFS nach CX bezogen auf die intraop Transfusion von EKs mit und ohne GFPs für Blutgruppe A .....	64



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation von 2016 .....	7
Tabelle 2: Modifiziertes UICC Grading .....	9
Tabelle 3: WHO Klassifikation von 2016 .....	9
Tabelle 4: Verteilung der histopathologischen Parameter im Gesamtkollektiv .....	29
Tabelle 5: Verteilung der laborchemischen Parameter im Gesamtkollektiv .....	32
Tabelle 6: Verteilung der Blutgruppenantigene im Gesamtkollektiv .....	33
Tabelle 7: Verteilung der Blutproduktgabe im Gesamtkollektiv .....	35
Tabelle 8: Univariate Korrelationsanalyse der allgemeinen Parameter .....	36
Tabelle 9: Univariate Korrelationsanalyse der klinischen Parameter .....	37
Tabelle 10: Univariate Korrelationsanalyse der perioperativen Parameter .....	38
Tabelle 11: Univariate Korrelationsanalyse der histopathologischen Parameter .....	39
Tabelle 12: Univariate Korrelationsanalyse der laborchemischen Parameter .....	41
Tabelle 13: Univariate Korrelationsanalyse von Blutprodukten und Blutproduktparametern .....	43
Tabelle 14: Überlebensanalyse der allgemeinen Parameter .....	46
Tabelle 15: Überlebensanalyse der klinischen Parameter .....	47
Tabelle 16: Überlebensanalyse der perioperativen Parameter .....	48
Tabelle 17: Überlebensanalyse der histopathologischen Parameter .....	50
Tabelle 18: Überlebensanalyse der laborchemischen Parameter .....	51
Tabelle 19: Überlebensanalyse der Blutproduktparameter .....	52
Tabelle 20: Überlebensanalyse der Blutproduktgabe .....	55
Tabelle 21: Überlebensanalyse der intraoperativen EK-Gabe mit konkomitanter GFP-Gabe im Vergleich zur alleinigen intraoperativen EK-Gabe .....	62
Tabelle 22: Univariate Cox-Regressionsanalyse für die allgemeinen Parameter ..	65
Tabelle 23: Univariate Cox-Regression der klinischen Parameter .....	66
Tabelle 24: Univariate Cox-Regression der perioperativen Parameter .....	67
Tabelle 25: Univariate Cox-Regression der histopathologischen Parameter .....	68
Tabelle 26: Univariate Cox-Regression der laborchemischen Parameter .....	70

Tabelle 27: Univariate Cox-Regression der Blutparameter .....	70
Tabelle 28: Univariate Cox-Regression der Blutproduktgaben.....	72
Tabelle 29: Multivariate Cox-Regressionsanalyse.....	74

## Abkürzungsverzeichnis

5YS	5-year-survival, 5-Jahresüberleben
BCG	Bacillus-Calmette-Guerin
CRP	C-reaktives Protein
CSS	cancer-specific-survival (krebsspezifisches Überleben)
CT	Computertomographie
CX	radikale Zystektomie
EAU	European Association of Urology
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ED	Erstdiagnose
EK	Erythrozytenkonzentrat
GFP	gefrorenes Frischplasma
HB	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
HSTN	Harnstauungsniere
intraop	intraoperativ
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
KI	Konfidenzintervall
MIBC	Muskelinvasives Blasenkarzinom
MMC	Mitomycin C
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NBI	Narrow-Band-Imaging
NMIBC	Nichtmuskelinvasives Blasenkarzinom
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PDD	photodynamische Diagnostik
PDGF	Platelet derived growth factor
PD-L1	Programmed cell death ligand 1

perio	perioperativ
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
postop	postoperativ
präop	präoperativ
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RFS	recurrence free survival (rezidivfreies Überleben)
TGF- $\beta$	Tumor-growth-factor $\beta$
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TRIM	Transfusion-related immunomodulation
TUR-B	transurethrale Resektion der Blase
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
WHO	World Health Organisation

## **1. Einleitung**

### **1.1. Das Harnblasenkarzinom**

#### **1.1.1. Epidemiologie**

Mit gut 31.000 Neuerkrankungen pro Jahr zählt laut Robert-Koch-Institut das Harnblasenkarzinom zu den häufigsten malignen Tumoren in Deutschland (Robert-Koch-Institut, 2021). Histologisch handelt es sich bei einem Harnblasenkarzinom in über 90% der Fälle um ein Urothelkarzinom (Witjes et al., 2021). Männer sind mit etwa Dreiviertel aller Fälle deutlich häufiger betroffen als Frauen (Robert-Koch-Institut, 2021). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ist bei Männern das Harnblasenkarzinom der vierthäufigste und bei Frauen der zwölft häufigste Tumor (Robert-Koch-Institut, 2021). Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag 2018 im Median zwischen 74 und 76 Jahren bei einer Inzidenzrate von 57,2 je 100.000 Personen bei Männern und 18,2 je 100.000 Personen bei Frauen (Robert-Koch-Institut, 2021).

Nach der ICD-10 werden nicht-invasive papilläre Karzinome (Ta) und in situ-Tumore (Tis) der Blase nicht zu den bösartigen Tumoren gezählt (Robert-Koch-Institut, 2021). Diese betragen im Jahr 2018 ca. 12.270 Erkrankungsfälle und damit etwa 41% der gut 31.000 neuen Fälle (Robert-Koch-Institut, 2021). Zum Zeitpunkt der ED (Erstdiagnose) eines Blasenkarzinoms liegt bei Frauen zu 76% und bei Männern zu 66% bereits ein muskelinvasives Tumorstadium (T2-T4) vor (Robert-Koch-Institut, 2021).

#### **1.1.2. Risikofaktoren**

Es gibt zahlreiche Risikofaktoren, die die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms begünstigen können. Der Konsum von Tabak ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Urothelkarzinomen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Das Risiko steigt mit zunehmendem Tabakkonsum gemäß einer Dosis-Wirkungsbeziehung und nimmt sowohl bei Frauen als auch bei Männern nach

Beendigung des Tabakkonsums mit zunehmender Zeit wieder ab (Brennan et al., 2001, 2000).

Chemische Substanzen können ebenfalls die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms verursachen. Die Substanzen Benzidin, 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl, 4-Chlor-o-toluidin und o-Toluidin gelten in Deutschland für den Menschen als krebserregend (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Eine Meta-Analyse von Reulen et al. zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen ausgeübtem Beruf und dem Auftreten eines Harnblasenkarzinoms konnte einige Berufe mit erhöhtem Risiko identifizieren. Berufe mit erhöhtem Risiko sind: Maler, Busfahrer, Kraftfahrzeugmechaniker, Schmiede, Bergleute, Maschineneinrichter, Mechaniker, Arbeiter in der Gummi- und Lederbranche, Friseure, Tankwartangestellte und Menschen, die beruflich Verbrennungsprodukten ausgesetzt sind (Reulen et al., 2008).

Als weitere Risikofaktoren für ein Harnblasenkarzinom gelten eine Behandlung mit der Substanz Cyclophosphamid (Fairchild et al., 1979), chronische Harnwegsinfekte (Abol-Enein, 2008), eine Schistosomiasis (Salem and Mahfouz, 2012), das Lynch-Syndrom (Skeldon et al., 2013) und eine Bestrahlung des kleinen Beckens, insbesondere bei gynäkologischen Primärtumoren mit einer jahrzehntelangen Latenzzeit (Chaturvedi et al., 2007).

### **1.1.3. Prävention und Screening**

Es gibt derzeit keine eindeutige Studienlage hinsichtlich effektiver Präventionsmaßnahmen. Die S3-Leitlinie empfiehlt die Exposition gegenüber bekannten Harnblasenkarzinogenen zu meiden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Mit Ausnahme der bekannten Noxen, die nachweislich das Harnblasenkarzinomrisiko erhöhen, gibt es keine eindeutigen Hinweise, dass diätetische Maßnahmen das Erkrankungsrisiko fördern oder reduzieren (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Für die Früherkennung eines Blasenkarzinoms gibt es bisher keine Untersuchungen oder Screeningtests, die generell empfohlen werden könnten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Bei

einer wiederkehrenden asymptomatischen Mikrohämaturie (mikroskopischer Nachweis von Erythrozyten im Urin) empfehlen nationale und internationale Leitlinien eine spezifische diagnostische Abklärung, sofern eine benigne Ursache auszuschließen ist (Davis et al., 2012; Leitlinienprogramm Onkologie, 2020).

#### **1.1.4. Symptome**

Als Leitsymptom für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms wird die asymptomatische Makrohämaturie angesehen, welche bei ca. 80% aller Harnblasenkarzinompatienten anzutreffen ist (Cox et al., 1969; Karl et al., 2008; Massey et al., 1965; Melts et al., 2000). Ebenso ist auch die asymptomatische Mikrohämaturie mit einem erhöhten Risiko für ein Harnblasenkarzinom vergesellschaftet (Fracchia et al., 1995; Golin and Howard, 1980; Turner et al., 1977). Daneben werden von den Patienten nicht selten nur unspezifische Symptome berichtet. Hierzu zählen eine Dysurie und eine Pollakisurie (Cox et al., 1969; Karl et al., 2008; Shephard et al., 2012; Turner et al., 1977). Diese Symptome sind typischerweise bei Harnwegsinfektionen vorhanden. Mit zunehmender Größe können sich je nach Tumorlokalisation Beckenschmerzen sowie Harnwegsobstruktionen bemerkbar machen (Witjes et al., 2021).

#### **1.2. Diagnostik**

Zunächst ist bei einem Anfangsverdacht eine ausführliche Anamnese hinsichtlich eines malignen Tumors der Harnblase erforderlich, welche die bestehenden Symptome und Risikofaktoren abklärt. Im Anschluss daran kann die eigentliche diagnostische Abklärung erfolgen. Als diagnostische Maßnahmen werden zuerst eine körperliche Untersuchung sowie eine Urindiagnostik durchgeführt. Anschließend erfolgt eine diagnostische Urethrozystoskopie. Zur weiterführenden Abklärung, insbesondere des oberen Harntraktes kommen verschiedene bildgebende Verfahren zum Einsatz.

### **1.2.1. Diagnostische Urethrozystoskopie**

Die diagnostische Urethrozystoskopie in Weißlicht (kurz: Zystoskopie) stellt den Standard zur Detektion von Tumoren der Harnblase und Harnröhre dar (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Die Zystoskopie kann auch nach vorheriger intravesikaler Gabe von fluoreszierenden Substanzen unter photodynamischen Bedingungen erfolgen. Hier wird eine photoaktive Substanz – beispielsweise Hexaminolevulinat (Hexvix®) – in die Blase instilliert, welche von stoffwechselaktiven Zellen, wie Tumorzellen, verstärkt aufgenommen werden (Burger et al., 2013). Unter Blaulicht (380 – 440nm) können diese Areale dargestellt und gezielt biopsiert werden (Burger et al., 2013). Die PDD (photodynamische Diagnostik) hat Vorteile in der Erkennung von kleinen papillären Tumoren sowie dem Carcinoma in situ (Burger et al., 2013; Filbeck et al., 2002; Jocham et al., 2005).

Das NBI (Narrow-Band-Imaging) ist eine weitere Möglichkeit, bei der mittels Emission spezieller Lichtwellenlängen (415nm und 540nm) das intravasale HB (Hämoglobin) angeregt wird (Zaak et al., 2018). Durch die bessere Vaskularisation des Tumors entsteht ein Kontrastunterschied zwischen Tumorgewebe und normalem Urothel, welcher dann endoskopisch sichtbar wird (Naito et al., 2016; Zaak et al., 2018).

### **1.2.2. Urindiagnostik**

Die Urindiagnostik ist ein nicht invasives Verfahren. Sie liefert wichtige Hinweise für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms. Neben dem Nachweis einer Hämaturie können abgeschilferte Tumorzellen erkannt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020).

#### **1.2.2.1. Urinteststreifen und Sedimentmikroskopie**

Der Urin wird zuerst mittels Teststreifen untersucht. Neben der Bestimmung des pH-Wertes und des spezifischen Gewichts kann dabei innerhalb kurzer Zeit das Vorhandensein verschiedener Stoffwechselprodukte und Zellen qualitativ und



semiquantitativ überprüft werden. Zu diesen zählen Erythrozyten, Leukozyten, Urobilinogen, Glucose, Proteine, Nitrit, Bilirubin, Ketone und Albumin (Oyaert and Delanghe, 2019).

Besonders der Nachweis von Erythrozyten und damit einer Mikrohämaturie ist für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms charakteristisch aber auch bei anderen Erkrankungen der Harnwege, wie z.B. bei einem Harnwegsinfekt, anzutreffen. Bei einem positiven Befund erfolgt eine Sedimentmikroskopie. Der Urin wird hierzu zentrifugiert und im Anschluss unter dem Mikroskop auf das Vorliegen einer Erythrozyturie untersucht (Kimmel et al., 2020). So kann der Verdacht auf eine Mikrohämaturie bestätigt werden. Ferner kann durch die Bestimmung der Erythrozytenmorphologie (z.B. Akanthozyten) auf das Vorliegen einer glomerulären oder postrenalen Ursache der Erythrozyturie geschlossen werden.

#### **1.2.2.2. Urinzytologie**

Die Urinzytologie gilt als Standardverfahren in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. Der zentrifugierte Urin wird gefärbt und auf einem Träger ausgestrichen. Dieser Ausstrich wird mikroskopisch untersucht um maligne Urothelzellen nachzuweisen. Eine positive Urinzytologie deutet mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen eines Urothelkarzinoms hin (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Die Urinzytologie weist eine hohe Spezifität (ca. 86%) aber eine niedrige Sensitivität (ca. 48%) (Kenrick et al., 2021) auf. Während sich high grade-Karzinome (vom Dorp et al., 2011) und Carcinomata in situ (Williamson et al., 2010) mit hoher Sicherheit detektieren lassen, ist dies bei low-grade-Karzinomen hingegen oft nicht möglich (Yafi et al., 2014), da diese sich zytologisch nur wenig von gesunden Urothelzellen unterscheiden. Zur Schließung dieser diagnostischen Lücke sind bisher verschiedene Harnmarker-Tests eingeführt worden um die Diagnostik des Harnblasenkarzinoms zu verbessern. Dazu zählen der UroVysion/FISH™, (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) -Test, die uCyt+/ImmunoCyt™, das nukleäre Matrix Protein 22 (NMP22™) und die BTA-Tests, die das Vorhandensein des human complement factor H-related proteins

nachweisen. Aufgrund der allerdings eingeschränkten Evidenzlage werden all diese Marker für die routinemäßige Diagnostik im Rahmen einer allgemeinen und spezifischen urologischen Abklärung nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020).

### **1.2.3. Bildgebung**

Die Bildgebung spielt in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms eine wichtige Rolle. Bei einem NMIBC (nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom) wird zunächst eine Sonographie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Neben dem Vorhandensein einer Hydronephrose kann bei gut gefüllter Blase zusätzlich ein Blasentumor entdeckt werden (Knox et al., 2008). Falls das gesamte Urothel abgeklärt werden muss, ist eine mehrphasiges CT (Computertomographie) mit Kontrastmittel mit einer CT-Urographie der Standard (Van Der Molen et al., 2008). Alternativ kann eine MRT (Magnetresonanztomographie) mit Kontrastmittel und eine MR-Urographie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020) oder ein Ausscheidungsurogramm erfolgen.

Bei einem MIBC (muskelinvasives Harnblasenkarzinom) gilt ein CT des Thorax, Abdomens und des Beckens mit Kontrastmittel (mit urographischer CT-Phase) als Standard (Zaak et al., 2018). Statt einer Becken-CT kann auch eine MRT des Beckens erfolgen (Zaak et al., 2018). Weitere Untersuchungen wie eine Schädel-CT oder eine Knochenszintigraphie sind nur bei klinischer Symptomatik indiziert (Zaak et al., 2018).

### **1.2.4. Tumorklassifikation**

Das zentrale Ziel der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms ist die Bestimmung des Tumorstadiums und des histologischen Differenzierungsgrades. Zur Bestimmung der lokalen und systemischen Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium/N-Stadium/M-Stadium), sowie der sich daraus ergebenden Stadieneinteilung wird die TNM-Klassifikation (Tumor-Node-Metastasis) der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) von 2016 verwendet (Brierley et al., 2017) (Tabelle 1).

Zusätzlich kann der intravasale Befall von Blutgefäßen (VX, V0, V1) und Lymphgefäßen (LX, L0, L1) bestimmt werden. Um den Differenzierungsgrad der Tumorzellen zu bestimmen, wurde im Rahmen der Auswertung eine modifizierte Graduierung der UICC verwendet (G1 – G2 – G3 – G4 – GX) (Tabelle 2), wie sie im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung am Institut für Pathologie des UKTs (Universitätsklinikum Tübingen) über den Erfassungszeitraum dieser Arbeit verwendet wurde. Eine weitere Klassifikation ist die der WHO von 2016 (World Health Organisation), welche allerdings in dieser Arbeit nicht verwendet wurde (Tabelle 3) (Humphrey et al., 2016).

**Tabelle 1: TNM Klassifikation von 2016**

UICC TNM Klassifikation 2016 (Brierley et al., 2017)

<b>TNM-Klassifikation – Urothelkarzinom der Harnblase der UICC von 2016</b>	
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in Muskularis propria ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt in die tiefere Muskularis propria ein (äußere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastoma, Samenblasen, Uterus, Vagina, Beckenwand
T4a	Tumor dringt in Prostatastoma, Samenblasen, Uterus oder Vagina ein
T4b	Tumor dringt in Beckenwand oder Abdominalwand ein

N	Regionale Lymphknoten		
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrischer-, obturatorischer-, extern iliakaler oder präsakraler Lymphknoten)		
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckenbereiches (hypogastrischer-, obturatorischer-, extern iliakaler oder präsakraler Lymphknoten)		
N3	Metastase(n) der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis		
M	Fernmetastasen		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1a	Metastasen in nichtregionären Lymphknoten		
M1b	Andere Fernmetastasen		
<b>Stadien-Einteilung der UICC von 2016</b>			
Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a-b	N0	M0
Stadium III A	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Stadium III B	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Stage IV A	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IV B	Jedes T	Jedes N	M1b

**Tabelle 2: Modifiziertes UICC Grading**

<b>Grading</b>	
Grad 1 (G1)	gut differenziertes bösartiges Gewebe "low-grade"
Grad 2 (G2)	mäßig differenziertes bösartiges Gewebe
Grad 3 (G3)	schlecht differenziertes bösartiges Gewebe
Grad 4 (G4)	undifferenziertes bzw. anaplastisches bösartiges Gewebe "high-grade"
Grad 9 (G9)	Grad der Differenzierung nicht beurteilbar

**Tabelle 3: WHO Klassifikation von 2016**

WHO Klassifikation von 2016 (Humphrey et al., 2016)

<b>Invasives Urothelkarzinom</b>	<b>Nicht-invasive urotheliale Läsionen</b>
Nested, einschließlich großzellig nested Mikrozystisch	Urotheliales Carcinoma in situ
Mikropapillär	Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, niedriggradig (low grade)
Lymphoepitheliom-artig	Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, hochgradig (high grade)
Plasmazytoid / Siegelringzellig / Diffus Sakromatoid	Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potential
Riesenzellig	Urotheliales Papillom
Gering differenziert Lipid-reich Klarzellig	Invertiertes urotheliales Papillom Urotheliale Proliferation mit unklarem malignem Potential Urotheliale Dysplasie

### **1.3. Therapie des Harnblasenkarzinoms**

Es existieren grundsätzlich unterschiedliche Therapieansätze für die Behandlung eines NMIBC und eines MIBC.

#### **1.3.1. TUR-B**

Die TUR-B (transurethrale Resektion der Blase) ist ein endourologisches Verfahren. Die Ziele sind eine vollständige Tumorsektion, um aus der histopathologischen Aufarbeitung die Feststellung der Tumorentität sowie ein exaktes histopathologisches Staging und Grading vornehmen zu können (Carmack and Soloway, 2006; Mariappan et al., 2010). Abhängig von Tumorlokalisierung und Größe kann die Resektion des Tumors mittels en-bloc oder fraktionierter Resektionstechnik erfolgen, (Babjuk et al., 2021). Während lange Zeit die Tumorgöße für eine en-Bloc Resektion bei <1cm lag (Babjuk et al., 2017), konnte mittlerweile gezeigt werden, dass auch größere Tumore sicher mittels en-bloc Technik reseziert werden können (Gakis et al., 2020; Kramer et al., 2015; Teoh et al., 2020). Detrusormuskulatur sollte bei allen high-grade oder (früh)invasiven Tumoren mitreseziert werden, da anderenfalls das Risiko für ein Understaging erhöht ist (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Wie die Zystoskopie kann auch die TUR-B auch unter PDD und NBI erfolgen (Burger et al., 2013; Zaak et al., 2018).

#### **1.3.2. Instillationstherapie**

Nach der TUR-B kann als adjuvante Maßnahme eine intravesikale Instillationstherapie vorgenommen werden, um das Risiko für ein intravesikales Rezidiv oder eine Tumorprogression zu senken. Die Indikationsstellung richtet sich hierbei nach der EORTC-Risikoklassifikation (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Diese unterscheidet das NMIBC in drei Risikogruppen: low-risk, intermediate-risk und high-risk (Babjuk et al., 2011).

Es wird zwischen Frühinstillation und adjuvanter Instillation unterschieden. Die Frühinstillation mit einem Chemotherapeutikum (z.B. MMC (Mitomycin-C),

Epirubicin, Doxorubicin) wird innerhalb der ersten 24 Stunden nach der TUR-B empfohlen, da so das RFS (recurrence-free-survival, rezidivfreies Überleben) insbesondere bei low-risk Tumoren verbessert wird (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020; Babjuk et al., 2021). Die adjuvante Instillation wird bei intermediate- und high-risk Tumoren empfohlen. Bei intermediate-risk Tumoren wird eine Instillation entweder mit einem Chemotherapeutikum oder eine Instillationstherapie mit BCG (Bacillus-Calmette-Guerin) empfohlen (Malmström et al., 2009), wobei die BCG-Instillation eine verbesserte Reduktion der Rezidivrate aufweist (Järvinen et al., 2009). Bei high-risk Tumoren wird bei blasenerhaltendem Therapieziel in der S3-Leitlinie generell eine BCG-Instillation empfohlen, da sie das Rezidivrisiko reduziert (Böhle and Bock, 2004; Shelley et al., 2001b). Eine Erhaltungstherapie mit BCG senkt das Progressionsrisiko, wobei ein positiver Einfluss auf das CSS (cancer-specific-survival, krebsspezifisches Überleben) und OS (overall survival, Gesamtüberleben) nicht besteht (Sylvester et al., 2002).

### **1.3.3. Radikale Zystektomie und Lymphadenektomie**

Die klassische Indikation zur CX (radikale Zystektomie) besteht bei einem MIBC (Gakis et al., 2013; Witjes et al., 2021). Darüber hinaus soll diese auch bei einem BCG-refraktären high-grade NMIBC der Harnblase erwogen werden (Babjuk et al., 2021). Darunter wird eine Tumorpersistenz oder ein high-grade Tumorprogress oder -persistenz nach TURB und adjuvanter BCG-Instillationstherapie verstanden. Die CX kann über einen offenen (Laparotomie) oder minimal-invasiven (konventionelle oder roboter-assistierte Laparoskopie) Zugang erfolgen. Die CX dient dem Ziel der Kuration der onkologischen Grunderkrankung. Bei männlichen Patienten werden die Harnblase, die Prostata und die Samenblasen entfernt (Stein and Skinner, 2004; Stenzl et al., 2005). Bei weiblichen Patienten werden neben der Harnblase, der Uterus, die Adnexe und das vordere Drittel der Scheide entfernt (Stein and Skinner, 2004; Stenzl et al., 2005). Als Alternative zu einer CX zählt die trimodale Therapie bestehend aus einer radikalen TUR-B mit anschließender Radiochemotherapie, welche onkologisch vergleichbare Ergebnisse zur CX liefert

(Ploussard et al., 2014). Bei Persistenz oder einem Rezidiv eines invasiven Tumors wird eine Salvage-Zystektomie empfohlen (Ploussard et al., 2014).

Neben der Entfernung der Harnblase und der angrenzenden Organe wird bei der CX auch eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Es gibt aktuell noch keine klare Empfehlung hinsichtlich des Ausmaßes der Lymphadenektomie (Witjes et al., 2021). Grund hierfür ist eine nicht einheitliche Definition von limitierter, standardisierter und extendierter Lymphadenektomie in den entsprechenden Studien (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). In den meisten Studien wurde die standardisierte Lymphadenektomie bis zur Iliakalbifurkation unter Einbezug der externen und internen iliakalen sowie obturatorischen Lymphknoten definiert (Hurle and Naspro, 2010; Simone et al., 2013). Einige Arbeiten kommen zu dem Ergebnis, dass sich eine extendiertere Lymphadenektomie vorteilhaft auf das Überleben auswirkt (Abol-Enein et al., 2011; Bi et al., 2014; Bruins et al., 2014; Simone et al., 2013). Wie ausgedehnt diese sein muss, ist aktuell nicht eindeutig festgelegt. Die randomisierte LEA-Studie konnte hierzu keinen eindeutigen Vorteil einer extendierten gegenüber einer standardisierten pelvinen Lymphadenektomie erbringen (Gschwend et al., 2019).

#### **1.3.4. Harnableitung**

Nach jeder CX muss nach Entfernung der Harnblase eine neue Harnableitung geschaffen werden. Diese ist abhängig von Tumorstadium, Komorbiditäten und Patientenwunsch (Stenzl et al., 2011). Harnableitungen werden in inkontinente und kontinente Formen unterteilt. Zu den häufigsten inkontinenten Harnableitungen gehören das Ileum-Conduit, das Colon-Conduit und die Ureterokutaneostomie (Harnleiterhautfistel) (Hautmann et al., 2013). Die Neoblase, katheterisierbare Pouchformen und die Ureterosigmoideostomie (transrektale Harnableitung) zählen zu den häufigsten kontinenten Harnableitungen (Hautmann et al., 2013).



### **1.3.5. Systemische Therapie des Harnblasenkarzinoms**

Die systemische Therapie des Harnblasenkarzinoms wird mit Chemotherapeutika oder zielgerichteten Substanzen durchgeführt. Ziel ist es etwaige Mikro- oder Makrometastasen zu behandeln, das Überleben zu verbessern oder tumorbedingte Leiden eines Patienten mit metastasierter Erkrankung zu verringern. Während einer systemischen Therapie ist in regelmäßigen Abständen ein Re-Staging zur Kontrolle des Therapieansprechens erforderlich (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020).

#### **1.3.5.1. Neoadjuvante Chemotherapie**

Die neoadjuvante Chemotherapie wird vor CX bei einem MIBC bei cisplatin-fitten Patienten empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Ziel der Behandlung ist es Mikrometastasen zu behandeln, wodurch auch die Resektabilität des Befundes durch ein Downstaging des Primärtumors verbessert werden kann (Hupe et al., 2015). Sie wird mit 3-4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie durchgeführt (Mahlknecht et al., 2014).

#### **1.3.5.2. Adjuvante Chemotherapie**

Die adjuvante Chemotherapie erfolgt im Anschluss an eine CX bei Patienten mit histologisch gesichertem organüberschreitendem Wachstum ( $\geq pT3a$ ) oder einem positiven Lymphknotenbefund ( $pN+$ ) (Steinwender et al., 2017). Diese Patienten haben ein Rezidivrisiko von bis zu 80% (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Vorteil des adjuvanten Vorgehens ist, dass dadurch die Chemotherapie denjenigen Patienten ( $\leq pT2bpN0R0$ ) erspart wird, welche ein vergleichsweise verringertes Risiko für ein Rezidiv nach CX tragen (Witjes et al., 2021). Wie für die neoadjuvante Chemotherapie wird auch bei der adjuvanten Chemotherapie eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie empfohlen (Mahlknecht et al., 2014).

#### **1.3.5.3. Palliative Systemtherapie**

Die palliative Systemtherapie hat zum Ziel das Überleben zu verlängern bei Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität. Es werden 4-6 Zyklen

einer cisplatinhaltigen Chemotherapie als Erstlinientherapie bei cisplatin-fitten Patienten empfohlen (Mead et al., 1998; von der Maase et al., 2005). Als Kriterien der Cisplatinunfähigkeit gelten ein ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) von  $\geq 2$ , eine Kreatinin-Clearance  $<60\text{ml/min}$ , eine Herzinsuffizienz NYHA (New York Heart Association)  $\geq 3$  oder eine nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)  $\geq$  Grad 2 bestehende periphere Neuropathie bzw.  $\geq$  Grad 2 bestehender audiometrischer Hörverlust (Galsky et al., 2011). Bei einer GFR (glomeruläre Filtrationsrate)  $30\text{-}60\text{ml/min}$  und ECOG-PS  $\leq 2$  kann eine carboplatinbasierte Chemotherapie durchgeführt werden, welche geringere Ansprech- und Überlebensraten aufweist (De Santis et al., 2012). Bei stabiler Erkrankungssituation nach mindestens 4 Zyklen wird eine sog. Maintenance-Therapie mit dem Checkpointinhibitor Avelumab empfohlen (Powles et al., 2020). Bei einem CPS (combined positive score)  $\geq 10$  und einer IC – Testung (immune cells)  $\geq 5\%$  und eingeschränktem Allgemeinzustand und/oder eingeschränkter Nierenfunktion kann anstelle einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie eine Systemtherapie mit den Checkpointinhibitoren Pembrolizumab oder Atezolizumab erfolgen (Balar et al., 2017b, 2017a). Bei Progress unter platinbasierter Erstlinientherapie wird in der Zweitlinienbehandlung heutzutage aufgrund des höchsten Evidenzlevels Pembrolizumab empfohlen (Bellmunt et al., 2017). Alternativ dazu kann Vinflunin (Bellmunt et al., 2013) oder eine Kombinationstherapie aus Taxanen und Gemcitabinen (Akaza et al., 2007) erfolgen. Mittlerweile konnte in einer randomisierten Studie eine Drittlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms mit Enfortumab – Vedotin, einem antikörperkonjugierten Chemotherapeutikum, etabliert werden (Scholtes et al., 2021).

#### **1.3.5.4. Radiatio und Radiochemotherapie**

Eine adjuvante Radiatio wird bei einem R0 resezierten Harnblasenkarzinom nach CX aufgrund der schwachen Datenlage nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Als kurative Therapie kann die alleinige Radiotherapie nicht

erfolgen, da die Überlebensraten im Vergleich zur CX geringer sind (Shelley et al., 2001a). Eine trimodale Therapie (s. 1.3.3) ist hingegen eine Alternative zur CX (Ploussard et al., 2014). Für eine palliative Behandlung von statikgefährdenden und/oder symptomatischen Knochenmetastasen ist eine Radiatio hingegen geeignet (Chow et al., 2012).

#### **1.3.5.5. Immuntherapie**

Ziel einer Immuntherapie ist es Abwehrmechanismen eines Tumors gegenüber dem Immunsystem zu blockieren. Tumorzellen exprimieren an der Zelloberfläche Rezeptoren, wie beispielsweise PD-L1 (Programmed Death Ligand-1) (Blank et al., 2005) und CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) (Egen et al., 2002). Dadurch können Tumorzellen die Aktivität von T-Zellen hemmen ("immune silencing") und sich schließlich der Kontrolle durch das Immunsystem entziehen („immune escape“) (Blank et al., 2005). Durch Anti-PD-(L)1-Antikörper (sog. „Checkpoint-Inhibitoren“) kann dieser Vorgang blockiert werden. Als Medikamente sind Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab und Avelumab derzeit in Deutschland beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom zugelassen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020).

#### **1.4. Prognose**

Die Überlebensprognose von Patientinnen und Patienten mit MIBC ist deutlich schlechter als für NMIBC. In einer Studie von Stein et al. konnte eine 5YS (5-Jahres-Überlebensrate) nach CX für das RFS von 68% und für das OS von 60% berichtet werden (Stein et al., 2001). Für das NMIBC ( $\leq$ pT1) ergab sich eine 5YS für das RFS von 80 – 88% und für das OS von 74 – 84% (Stein et al., 2001). Für MIBC lag die 5YS je nach Tumorstadium (pT2-T4) zwischen 44 und 81 % (RFS) und 33 - 72% (OS) (Stein et al., 2001). Eine Studie von Shariat et al. ergab eine 5YS von 58%  $\pm$ 2% (RFS) und 66%  $\pm$ 2% (CSS) (Shariat et al., 2006). Hautmann et al. konnten 5YS von 70% (RFS), 71% (CSS) und 58% (OS) ermitteln (Hautmann et al., 2012).

## 1.5. Anwendung von Blutprodukten

Die erste Transfusion beim Menschen führten der französische Mediziner Jean-Baptiste Denis und der Chirurg Paul Emmerz im Jahre 1667 durch, indem sie dem Patienten Lammblood transfundierten (Bauer, 2018). Viele weitere Experimente mit Tierbluttransfusionen auf Menschen – mit teils verheerendem Ausgang – folgten. Erst im Jahr 1825 wurde erstmals eine allogene Transfusion von Mensch zu Mensch durch James Blundell durchgeführt (Bauer, 2018). Dennoch zeigten sich auch hier sehr hohe Komplikationsraten. Erst mit der Entdeckung der Blutgruppen (Landsteiner, 1901; von Decasteli and Sturli, 1902) und des Rhesusfaktorsystems (Landsteiner and Wiener, 1940) wurde der Grundstein für eine sicherere Bluttransfusion gelegt. Heute wird zwischen autologer (Eigenblut) und allogener (Fremdblut) Transfusion unterschieden. Es werden je nach klinischer Indikation EKs (Erythrozytenkonzentrate), Thrombozytenkonzentrate, Granulozytenkonzentrate oder GFPs (gefrorenes Frischplasma) transfundiert. Zusätzlich besteht die Option auch Humanalbumin, Gerinnungsfaktoren, Inhibitoren oder Immunglobuline zu substituieren.

EKs werden aus Vollblut mittels Erythrozytapherese oder durch Fraktionierung gewonnen und werden zur Verhinderung einer anämischen Gewebshypoxie eingesetzt (Tanner and Müller, 2019). Häufig ist dies im Rahmen von größeren traumatisch- oder chirurgisch bedingten Blutverlusten oder bei einer Anämie nötig (Refaai and Blumberg, 2013). Die WHO definiert eine Anämie als ein HB-Wert unter 12g/dl bei Frauen und 13g/dl bei Männern (McLean et al., 2009). Bei hospitalisierten Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen ist ab einem Serum-HB-Wert <7 g/dl eine Transfusion indiziert (Bundesärztekammer, 2020).

Abhängig von Vorerkrankungen und klinischer Symptomatik ist dieser HB-Grenzwert als Trigger für die Einleitung einer Transfusion sowohl nach oben als auch nach unten variabel (Bundesärztekammer, 2020).

GFPs werden aus Vollblut nach Trennung der zellulären Bestandteile gewonnen. GFPs werden appliziert, um die Konzentration von Gerinnungsfaktoren und Fibrinolysefaktoren aber auch deren Inhibitoren im Plasma anzuheben (Tanner

and Müller, 2019). Die Indikationen zur Gabe von GFPs sind beispielsweise eine komplexe Koagulopathie bei aktiver Blutung, ein geplanter invasiver Eingriff, bei denen mit einer schweren Blutung zu rechnen ist, eine thrombotisch-thrombozytäre Purpura, bei einem angeborenen oder erworbenen Faktormangel oder aufgrund einer Massivtransfusion, die zu einer Verbrauchs- bzw. Verlustkoagulopathie führt (Khawar et al., 2021).

Thrombozytenkonzentrate werden im Rahmen thrombozytär bedingter Blutungen oder bei einer kritisch erniedrigten Thrombozytopenie zur Therapie bzw. Prophylaxe eingesetzt (Bundesärztekammer, 2020).

### **1.5.1. Risiken und Nebenwirkungen beim Einsatz von Blutprodukten**

Die Gabe von Blutprodukten birgt immer ein Risiko für Patienten, das sorgfältig abzuwägen ist. Zu den häufigeren Nebenwirkungen zählen akute oder verzögerte hämolytische Reaktionen, febrile nicht-hämolytische Reaktionen, allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie, eine posttransfusionelle Purpura, eine TRALI (transfusion related acute lung injury), Graft vs. Host Reaktionen, eine Hämosiderose sowie eine TACO (transfusion-associated circulatory overload) (Fölsch and Cassens, 2009; Garraud et al., 2018; Osterman and Arora, 2017; Bundesärztekammer, 2020). Daneben gibt es auch infektiologische Ursachen, die zu Nebenwirkungen führen können. Auslöser hierfür können Viren, Bakterien, Parasiten (Higgins, 2000) oder Prionen (eine von Creutzfeldt-Jakob-Variante) (Ludlam and Turner, 2006) im Blutprodukt sein. Durch eine Kontamination des Blutproduktes können entsprechende Erreger übertragen werden.

### **1.5.2. Blutprodukte in der Onkologie und Onkochirurgie**

In einer Publikation aus dem Jahr 1973 von Opelz et al. zeigten sich verbesserte Überlebensraten von Patienten nach einer Nierentransplantation, wenn diese zusätzlich EKs perioperativ erhielten (Opelz et al., 1973). Dieser immunsupprimierende Effekt wurde bei Transplantatpatienten bis zur Entwicklung von Immunsuppressiva ausgenutzt (Youssef and Spitalnik, 2017). Für

Tumorpatienten wurde hingegen die Hypothese aufgestellt, dass der positive Effekt von Transfusionen bei Transplantatpatienten hier nachteilig sei (Gantt, 1981).

Der Effekt wird heute als TRIM (transfusion-related-immunomodulation) bezeichnet. Für TRIM sind sowohl eine immunsupprimierende als auch eine proinflammatorische Wirkung für die Gabe von EKs nachgewiesen worden (Remy et al., 2018). Es wird vermutet, dass sich besonders bei Patienten mit schweren Erkrankungen – wie Tumorpatienten – Bluttransfusionen immunologisch schädlich auswirken können (Muszynski et al., 2017). Dies ist ein häufig in der Literatur artikulierter Erklärungsansatz, um das häufig schlechtere Outcome von transfundierten Tumorpatienten zu erklären.

In der Onkochirurgie wird der prognostische Einfluss von Blutprodukten auf das Outcome von Tumorpatienten kritisch diskutiert mit zum Teil divergenten Ergebnissen. Einige Studien haben einen prognostisch ungünstigen Einfluss auf das Überleben beim Ösophaguskarzinom (Lee et al., 2018), Lungenkarzinom (Wang et al., 2014), kolorektalen Karzinom (Acheson et al., 2012), Magenkarzinom (Hsu et al., 2021), Ovarialkarzinom (Zhang et al., 2020) und Prostatakarzinom (Kim et al., 2016) herausgearbeitet. Andere Studien hingegen konnten keinen ungünstigen prognostischen Effekt von Transfusionen auf das Überleben beim hepatozellulären Karzinom (Yamashita et al., 2019), Kolonkarzinom (Tarantino et al., 2013), Ovarialkarzinom (Hunsicker et al., 2019), Prostatakarzinom (Yeoh et al., 2014) und Magenkarzinom (Xiao et al., 2018) ermitteln. Der prognostische Einfluss von Blutprodukten auf das Überleben von Patienten mit einem Harnblasenkarzinom war in den vergangenen Jahren ebenfalls Gegenstand intensiver Forschungstätigkeit (Abel et al., 2014; Buchner et al., 2017; Diamantopoulos et al., 2021; Gierth et al., 2014; Kluth et al., 2014; Linder et al., 2013; Moschini et al., 2016a; Siemens et al., 2017; Soubra et al., 2015; Vetterlein et al., 2018). Nach dem aktuellen Stand der Literatur wird eine Transfusion von Blutprodukten mehrheitlich mit einer verringerten Überlebensrate für verschiedene Tumorerkrankungen assoziiert (Iqbal et al., 2017). Auch für das Harnblasenkarzinom überwiegt in der Literatur der prognostisch negative Einfluss

von Bluttransfusionen. Es wurden bereits zahlreiche Studien veröffentlicht, welche den allgemeinen negativen Einfluss der Blutproduktegabe, den Zeitpunkt der Transfusion und die Patientenblutgruppe in Bezug auf das Überleben der Patienten nach CX untersucht haben (Abel et al., 2014; Buchner et al., 2017; Gierth et al., 2014; Kluth et al., 2014; Linder et al., 2013; Moschini et al., 2016a, 2016b; Soubra et al., 2015; Vetterlein et al., 2018). Hinsichtlich der konkomitanten Gabe von GFPs und EKs ist eine Arbeit zu dem Schluss gekommen, dass GFPs einen negativen Einfluss auf das Überleben haben und diesen im Vergleich zu einer alleinigen EK-Gabe sogar verstärken (Furrer et al., 2018).

### **1.6. Fragestellung der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel die Beantwortung der folgenden zentralen Fragestellungen:

1. Ist das vorliegende Zystektomiekollektiv hinsichtlich allgemeiner, perioperativer, klinischer, histopathologischer und laborchemischer Parameter als repräsentativ zu betrachten und wie korrelieren diese mit dem RFS, CSS und OS?
2. Welche Charakteristika weist das vorliegende Kollektiv hinsichtlich etablierter Blutparameter und der perioperativen Gabe von Blutprodukten auf?
3. Welche allgemeinen, perioperativen, klinischen, histopathologischen und laborchemischen Parameter erhöhen die Wahrscheinlichkeit eine Transfusion von Blutprodukten zu erhalten?
4. Welchen Einfluss besitzt eine EK- und GFP-Gabe in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Applikation auf das RFS, CSS und OS von Patienten, die sich einer CX aufgrund eines Harnblasenkarzinoms unterziehen?
5. Beeinflusst die konkomitante Gabe von EKs und GFPs im Vergleich zur alleinigen EK-Gabe das RFS, CSS und OS? Hat die Blutgruppe der Patienten hier einen Einfluss auf das RFS, CSS und OS?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Aufbau der Datenbank**

Die Erhebung sowie Auswertung der Daten erfolgte auf Grundlage eines positiven Ethikvotums der Universität Tübingen (584/2017BO2). Für die Erhebung und Erfassung der Patienten wurde eine Datenbank erstellt. Dabei wurde zuerst der IS-H OP-Planer (SAP SE, Walldorf, Deutschland) der Klinik für Urologie des UKT für den Zeitraum 1.1.2004 bis 31.12.2013 durchsucht und die Patienten ausgewählt, welche in diesem Zeitraum einer CX aufgrund eines Harnblasenkarzinoms unterzogen wurden. Von diesen n = 351 Patienten wurden 20 Patienten aufgrund bereits präoperativ nachgewiesener Fernmetastasierung und 4 weitere Patienten wegen Fernmetastasen anderer Malignomentitäten aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Das Stadium cM1 liegt nach der derzeit gültigen TNM-Klassifikation dann vor, wenn Lymphknotenmetastasen auf Höhe der A. iliaca communis oder kranial hiervon vorliegen. Aus dem Kollektiv wurden ebenfalls 12 Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie und 14 Patienten mit präoperativer Erythrozytentransfusion sowie 9 weitere Patienten, die nicht aufgrund eines Urothelkarzinoms operiert wurden, ausgeschlossen. Da einige der ausgeschlossenen Patienten mehrere Ausschlusskriterien erfüllten, resultierte eine finale Größe des Kollektivs von 301 Patienten.

Die Patientendaten wurden in eine Datenbank (Microsoft Excel 2003, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) übernommen. Im Vorfeld der Planung der Studie wurden die zu erhebenden Parameter für die einzelnen Tabellen festgelegt, um die Erhebung der Parameter in einem Durchgang vollständig zu erfassen. Eine dezidierte Auflistung der Parameter findet sich in 2.2.. Für die Erhebung der Parameter erfolgte die Sichtung von Anamnesebögen, körperlichen Untersuchungsbefunden, Pflegedokumentationsbögen, Blut- und Urinuntersuchungen, mikrobiologischen, transfusionsmedizinischen und radiologischen Befundberichten sowie Operations- und Pathologieberichten. Aus Datenschutzgründen wurden nach der vollständigen Erfassung die Patientendaten



codiert und anonymisiert. Hiernach fand die Auswertung der Datenbank mittels des Statistikprogramms JMP 14.0 statt (Cary, North Carolina, USA).

## **2.2. Untersuchte Parameter**

### **2.2.1. Allgemeine, klinische und perioperative Parameter**

Die allgemeinen, klinischen und perioperativen Parameter fanden Eingang in die folgende Untersuchung: Alter bei CX, Geschlecht, ECOG-PS bei CX, intraoperativer Blutverlust (in ml), klinisches Tumorstadium (cT) bei CX, klinisches Tumorstadium bei der Primärdiagnose (muskel-invasiv vs. nicht-muskelinvasiv), das Vorhandensein einer Hydronephrose bei der CX, die präoperative intravesikale Applikation von BCG und MMC sowie die Durchführung einer adjuvanten oder palliativen systemischen Chemotherapie.

### **2.2.2. Laborchemische Parameter**

Die präoperativ erhobenen laborchemischen Parameter beinhalteten die Serum-Kreatininkonzentration (in mg/dl), das CRP (C-reaktive Protein) im Serum (in mg/dl), der HB-Wert (in g/dl), die PTT (partielle Thromboplastin-Zeit) (in sec) und die Thrombozytenkonzentration (in Tsd/ $\mu$ l).

### **2.2.3. Untersuchte Blutproduktparameter**

Zuerst fand bei allen Patienten – soweit retrospektiv erfassbar – die Dokumentation der Blutgruppe, des Rhesusfaktors sowie des Kell-Faktors statt. Im Anschluss wurde erfasst, welche Patienten eine intraoperative oder postoperative EK-Gabe innerhalb von 90 Tagen nach CX erhalten hatten. Eine postoperative Transfusion bezeichnete dabei die Gabe von Blutprodukten nach OP-Nahtende der CX. Die Gabe von GFPs wurde zusätzlich dokumentiert, allerdings ohne Differenzierung zwischen intraoperativer und postoperativer Gabe aufgrund der geringen Fallzahl.

### **2.3. Histopathologische Aufarbeitung der Zystektomiepräparate**

Die makro- und mikroskopische Aufarbeitung aller Zystektomiepräparate wurde am Institut für Pathologie des UKT durchgeführt. Die histopathologische Untersuchung erfolgte mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Bei unklaren Histologien kamen zur vollständigen Bestimmung des untersuchten Gewebes noch zusätzlich immunohistochemische Färbemethoden zum Einsatz. Für die Bestimmung einer Tumorfreiheit an den urothelialen Absetzungsrandern wurden Schnellschnittuntersuchungen vorgenommen, die final zusammen mit dem Zystektomiepräparat in Formalin fixiert und mikroskopisch ausgewertet wurden. Bei jedem Zystektomiepräparat erfolgte die Angabe von Tumorgröße und Lage des Tumors innerhalb der Harnblase. Eine vollständige Beurteilung bezüglich des TNM-Stadiums und der histologischen Entität wurde ebenfalls vorgenommen. Die Beurteilung hinsichtlich einer Invasion von Lymph- (L) und Blutgefäßen (V), sowie der Tumordifferenzierung (G) und der Resektionsränder (R) wurde bei jedem Patienten – soweit angegeben – dokumentiert, wobei auch die Ergebnisse der histologischen Auswertungen nach TURB eine Berücksichtigung fanden.

### **2.4. Nachsorge**

#### **2.4.1. Erhebung des Nachbeobachtungszeitraumes**

Die Erhebung der Nachbeobachtung von Patienten nach CX basierte auf der Erfassung der Daten aus den klinikinternen elektronischen Krankenakten und den übermittelten Daten aus dem Tumorregister des Comprehensive Cancer Center Tübingen-Stuttgart.

Bei jedem Patienten wurden die Akten nach erfolgter CX ausgewertet. Die genaue Anzahl an CTs und MRTs wurde mittels der klinikinternen Centricity Web Software (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) ermittelt und die Befunde der Bildgebung in der Datenbank dokumentiert. Die Aufzeichnung der aktuellsten Schnittbildgebung und der letzten Nachsorgeuntersuchung mit jeweiligem Datum erfolgte ebenfalls. Zusätzlich fand die Dokumentation des Datums bei Rezidiv –

sofern ein Rezidiv vorhanden war – und bei (krebsspezifischem) Versterben – sofern der Patient (krebsspezifisch) verstorben war – statt. Anderenfalls wurde der letzte Zeitpunkt erfasst, an dem der Patient noch gelebt hat.

Danach erfolgte die genaue Dokumentation der Anzahl und der Lokalisation der Rezidive. Eine adjuvante oder palliative Therapie mittels Bestrahlung oder Chemotherapie wurde separat aufgeführt. Die Differenzierung zwischen adjuvanter und palliativer Chemotherapie bzw. Bestrahlung wurde durch ein zeitliches Intervall von 90 Tagen nach CX festgelegt (Galsky et al., 2016).

#### **2.4.2. Nachsorgeschema und Nachsorgemethoden**

Das Auftreten anderweitiger maligner Tumorerkrankungen während des Nachbeobachtungszeitraums wurde ebenfalls dokumentiert. Nach Erhebung dieser Daten erfolgte der Abgleich über das Comprehensive Cancer Center Tübingen-Stuttgart, ob neuere Daten bezüglich des Überlebens oder Versterbens vorhanden waren. Ausgehend von diesen Daten wurde bei den verstorbenen Patienten entschieden, ob das Versterben des Patienten krebsspezifisch war oder ob das Versterben in keinem Zusammenhang mit der Harnblasenkarzinomerkrankung stand. Mittels Excel-Differenzfunktion erfolgte die Berechnung des Zeitraums in Tagen für die drei Überlebensendpunkte. Als RFS wurde als der Zeitraum nach CX ohne Rezidivgeschehen definiert. In Analogie dazu wurde das CSS und OS als der Zeitraum zwischen CX und dem (krebsspezifischen) Versterben des Patienten definiert.

Aufgrund des retrospektiven Charakters war eine standardisierte Nachsorge über den langen Nachbeobachtungszeitraum nicht möglich. Im Allgemeinen werden in der Klinik für Urologie des UKT die Nachsorgeuntersuchungen im 1. Jahr nach CX alle 3-4 Monate, im 2. und 3. Jahr halbjährlich und danach jährlich empfohlen (Schubert et al., 2016). Die Nachsorgeuntersuchungen beruhten auf der Erhebung der Anamnese, der klinischen Untersuchung und den Schnittbildgebungen mittels Computer- oder Magnetresonanztomographie. Bei entsprechender Indikation wurden Laboruntersuchungen, Ausscheidungsurographien,

Knochenszintigraphien, Zystoskopien, exfoliative Urinzytologien oder Spülzytologien des oberen und unteren Harntraktes durchgeführt (Schubert et al., 2016). Ein Rezidiv nach CX wurde als der bildmorphologische oder histologische Nachweis eines Tumors innerhalb des kleinen Beckens, in Fernorganen oder im verbliebenen Urothel definiert (Schubert et al., 2016). Bei Patienten, welche kein Rezidiv oder (krebsspezifisches) Todesereignis während des Nachsorgezeitraums entwickelten, erfolgte zum Zeitpunkt des letzten Nachsorgetages für die weiteren Analysen eine Zensierung der Überlebensdaten.

## **2.5. Statistik**

Die Auswertung erfolgte mittels der JMP Statistiksoftware (Cary, North Carolina, USA). Vor der Auswertung der Daten wurden alle Patienten anonymisiert und codiert. Zuerst erfolgte eine Untersuchung der erhobenen Parameter auf eine klinische Signifikanz hin. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p=0.05$  festgelegt. Ab diesem Wert besteht die Wahrscheinlichkeit von maximal 5%, dass die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen werden kann. Zunächst kamen bei der Auswertung des Kollektivs univariate Analysen zum Einsatz, um die statistischen Verteilungen innerhalb des Kollektivs darzustellen. Es wurden bei nominal- und ordinalskalierten Zahlenwerten die prozentualen Verteilungen innerhalb des Kollektivs aufgelistet. Bei stetigen Zahlenwerten wurde der Mittelwert, der Median und der IQR (Interquartilsabstand) angegeben. Eine Untersuchung auf Normalverteilung erfolgte ebenso.

In dieser Studie wurde der Pearson  $\chi^2$ -Test verwendet, um festzustellen, ob sich nominale oder ordinale Merkmale in ihrer Verteilung signifikant von der zu erwartenden Verteilung unterscheiden. Bei einem signifikanten Ergebnis kann eine Abhängigkeit der getesteten Parameter zueinander angenommen werden. Bei erwarteten Häufigkeiten  $<5$  wurde auf den Exakten Fisher Test zurückgegriffen.

Bei metrischen Merkmalen fand eine Beurteilung der Normalverteilung via Histogramm sowie der Varianzen mittels Levene-Test statt (SFU Institut für Statistik et al., 2020). Bei einer normalverteilten Stichprobe erfolgte dann der

unabhängige T-Test, bei Varianzhomogenität und bei Varianzheterogenität der Welch-Test (SFU Institut für Statistik et al., 2020). Bei nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet (SFU Institut für Statistik et al., 2020).

Für die Auswertung der Daten zu den EK- und GFP-Gaben sowie den übrigen Parameter wurden im Hinblick auf die Überlebenszeiten Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Dabei erfolgten jeweils Darstellungen für das OS, CSS und RFS.

Schließlich fand eine univariate Cox-Regressionsanalyse statt. Diese Ergebnisse wurden dann in eine gemeinsame Überlebenszeitanalyse eingegeben und es erfolgte daraus eine multivariate Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalyse. Diese multivariate Analyse wurde vorgenommen, um zu erfassen, welche Parameter unabhängig von anderen Einflussgrößen eine statistische Unabhängigkeit aufweisen.

### **3. Ergebnisse**

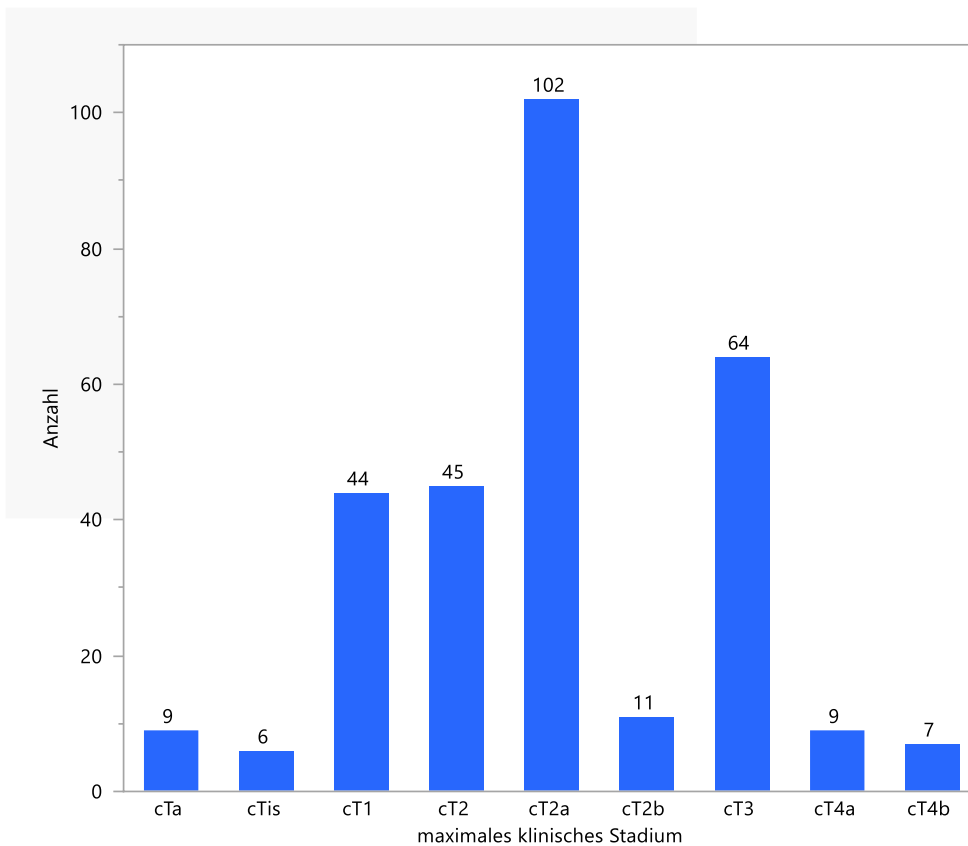
#### **3.1. Ergebnisse zu den Basischarakteristika des Kollektivs**

##### **3.1.1. Allgemeine Parameter**

Das Kollektiv umfasste 301 Patienten, wovon 226 (75,1%) männlich und 75 (24,9%) weiblich waren. Das Altersspektrum der Patienten reichte von 38,7 – 92,5 Jahren. Im Mittel waren die Patienten 67,3 Jahre alt. Das mediane Alter lag bei 69,0 Jahren (IQR: 60,8 – 74,2). Zusätzlich wurde der ECOG-PS bestimmt. Einen ECOG-PS 0 wiesen 257 (85,4%) Patienten auf und einen ECOG-PS 1 37 (12,3%) Patienten. Fünf Patienten kamen auf einen ECOG-PS von 2 (1,7%) und 2 (0,6%) Patienten hatten einen ECOG-PS von 3.

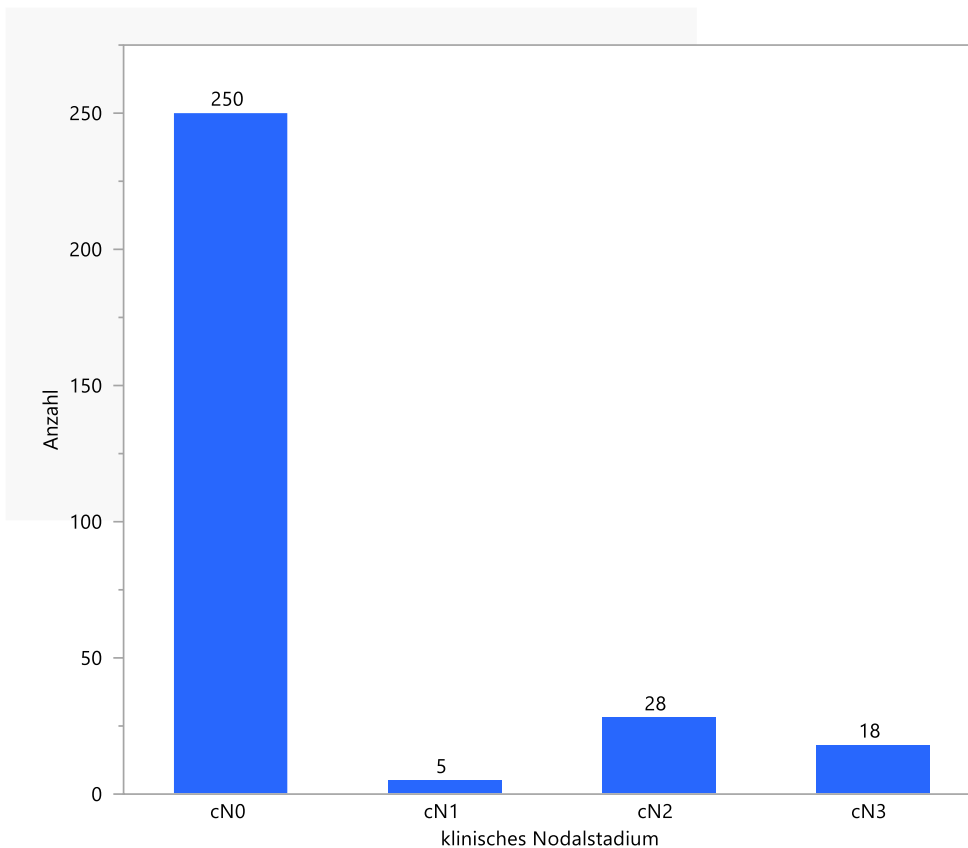
##### **3.1.2. Klinische Parameter**

Im Rahmen der ED konnte bei 272 Patienten Detrusorgewebe histologisch bestätigt werden. Von diesen war eine Detrusorinvasion bei 146 (53,7%) Patienten nachweisbar. Dabei wiesen 217 (73,0%) Patienten ein klinisch lokal begrenztes Tumorstadium ( $\leq cT2b$ ) und 80 (27,0%) Patienten ein klinisch lokal fortgeschrittenes Tumorstadium auf ( $\geq cT3$ ). Bei 297 Patienten war aus den vorliegenden Daten ein klinisches Tumorstaging ermittelbar. Die genaue Verteilung zeigt Abbildung 1.



**Abbildung 1: Verteilung des klinischen Tumorstadiums**

Eine HSTN (Harnstauungsniere) lag präoperativ bei 56 (18,6%) Patienten vor. Bei 245 (81,4%) Patienten lag präoperativ keine HSTN vor. Das klinische Nodalstadium konnte bei 301 Patienten ermittelt werden. Ein positiver Lymphknotenbefall (cN+) war bei 51 (17,0%) Patienten dokumentiert. Die übrigen 250 (83%) Patienten wiesen einen unauffälligen Lymphknotenbefund (cN0) auf. Die genaue Verteilung ist in Abbildung 2 dokumentiert.



**Abbildung 2: Verteilung des klinischen Nodalstadiums**

### **3.1.3. Perioperative Parameter**

Eine Instillationstherapie mit BCG und/oder MMC erfolgte bei 104 (34,5%) Patienten. Von diesen erhielten 77 (25,6%) Patienten nur MMC und 59 (19,6%) Patienten nur BCG. 197 (65,5%) Patienten erhielten weder BCG noch MMC. Eine adjuvante Chemotherapie wurde bei 12 (4,0%) Patienten durchgeführt und eine palliative Chemotherapie bei 53 (17,6%) Patienten. Zwei Patienten bekamen zuerst eine adjuvante, später zusätzlich noch eine palliative Chemotherapie.

### **3.1.4. Histopathologische Parameter**

Es wurden im gesamten Kollektiv die histopathologischen Parameter nach CX erhoben. Die Verteilung der pathologischen Tumorstadien ist in Tabelle 4 und Abbildung 3 angegeben. In 47,5% der Fälle lag ein lokal fortgeschrittenes

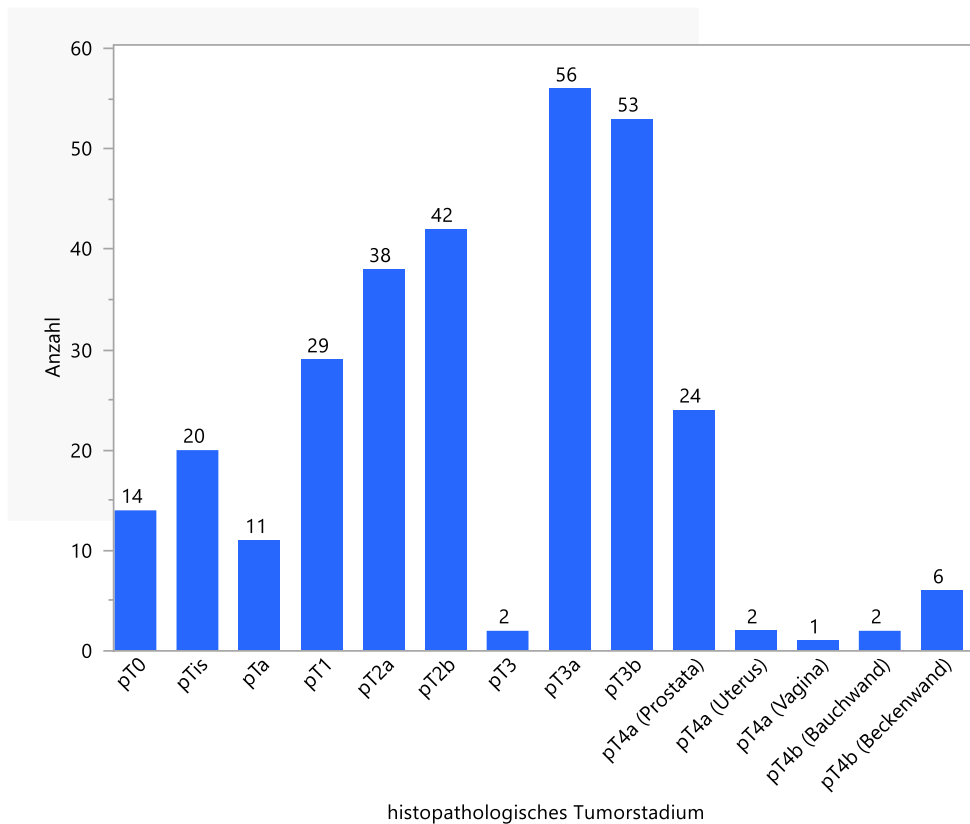


Tumorstadium ( $\geq$ pT3a) vor. Neben dem pT-Stadium wurde auch der pathologische Lymphknotenstatus (pN), der Resektionsstatus (R) sowie eine Infiltration von Lymph- und Blutgefäßen (LV) erfasst. Ein positiver Lymphknotenbefall zeigte sich bei 77 (25,5%) Patienten. Ein positiver Resektionsrand lag bei 37 (12,5%) Patienten vor. Eine lymphovaskuläre Invasion (LVI) war bei 102 (35,8%) Patienten dokumentiert. Eine Erhebung des Grades der Tumordifferenzierung war bei 283 Patienten möglich. Es lag bei 279 (93,0%) Patienten eine reine urotheliale Histologie zum Zeitpunkt der CX vor. Die Tumorgröße wurde bei 282 Patienten erfasst. Im Mittel lag die Größe bei 3,0 cm und der Median bei 2,8 cm (IQR: 2-4 cm).

**Tabelle 4: Verteilung der histopathologischen Parameter im Gesamtkollektiv**

<b>Parameter</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Parameter</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Tumorstadium</b>			<b>Resektionsrand</b>		
pT0	14	4,7	pRX	1	0,3
pTis	20	6,7	pR0	259	87,2
pTa	11	3,7	pR1	32	10,8
pT1	29	9,7	pR2	5	1,7
pT2a	38	12,6	<b>Lymphovaskuläre Invasion</b>		
pT2b	42	14,0	LVX	1	0,3
pT3	2	0,7	LV0	182	63,9
pT3a	56	18,6	LV1	102	35,8
pT3b	53	17,6	<b>Grading</b>		
pT4a (Prostata)	24	8,0	GX	3	1,1
pT4a (Uterus)	2	0,7	G1	2	0,7
pT4a (Vagina)	1	0,3	G1-2	1	0,35

pT4b (Bauchwand)	2	0,7	G2	81	28,6
pT4b (Beckenwand)	6	2,0	G2-3	43	15,2
<b>Tumorstadium</b>			G3	147	51,9
≥pT3a	143	47,5	G3-4	5	1,8
≤pT2b	158	52,5	G4	1	0,35
<b>Nodalstadium</b>			<b>Reine urotheliale Histologie bei CX</b>		
pNX	14	4,7	Vorhanden	279	93,0
pN0	210	69,8	Nicht vorhanden	21	7,0
pN1	29	9,6	<b>Tumorgröße (cm)</b>		
pN2	44	14,6	Tumor <3,0cm	144	51,1
pN3	4	1,3	Tumor ≥3,0cm	138	48,9



**Abbildung 3: Verteilung des histopathologischen Tumorstadiums**

### 3.1.5. Laborchemische Parameter

Bei dem untersuchten Kollektiv wurden präoperativ die PTT, der HB-Wert, die Thrombozytenzahl, das Serum-CRP und das Serum-Kreatinin gemessen. Hierbei zeigte sich bei 144 (48,3%) Patienten ein erniedrigter HB-Wert. Die PTT war lediglich bei 6 (2,0%) Patienten erhöht. Das Serum-Kreatinin wies bei 38 (12,6%) Patienten und das CRP bei 125 (42,4%) Patienten erhöhte Werte auf. Die Thrombozytenzahlen lagen bei 27 (9,0%) Patienten oberhalb und bei 7 (2,4%) Patienten unterhalb der Norm. Die genaue Verteilung zeigt Tabelle 5.

**Tabelle 5: Verteilung der laborchemischen Parameter im Gesamtkollektiv**

<b>Parameter</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Parameter</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Präop. HB (g/dl)</b>			<b>Präop PTT (s)</b>		
Normal (14-18 M / 12-16 W)	154	51,7	Normal (20-40)	295	98,0
Erniedrigt	144	48,3	Erhöht (>40)	6	2,0
<b>Präop. CRP (mg/dl)</b>			<b>Präop Thrombozyten (Tsd/<math>\mu</math>l)</b>		
Normal (bis 0,5)	170	57,6	Normal (150.000 – 450.000)	265	88,6
Erhöht	125	42,4	Erhöht (>450.000)	27	9,0
<b>Präop. Serum-Kreatinin (mg/dl)</b>			Erniedrigt (<150.000)	7	2,4
Normal (bis 1,3 M / bis 1,1 W)	263	87,4			
Erhöht	38	12,6			

### **3.2. Blutparameter und Blutprodukte**

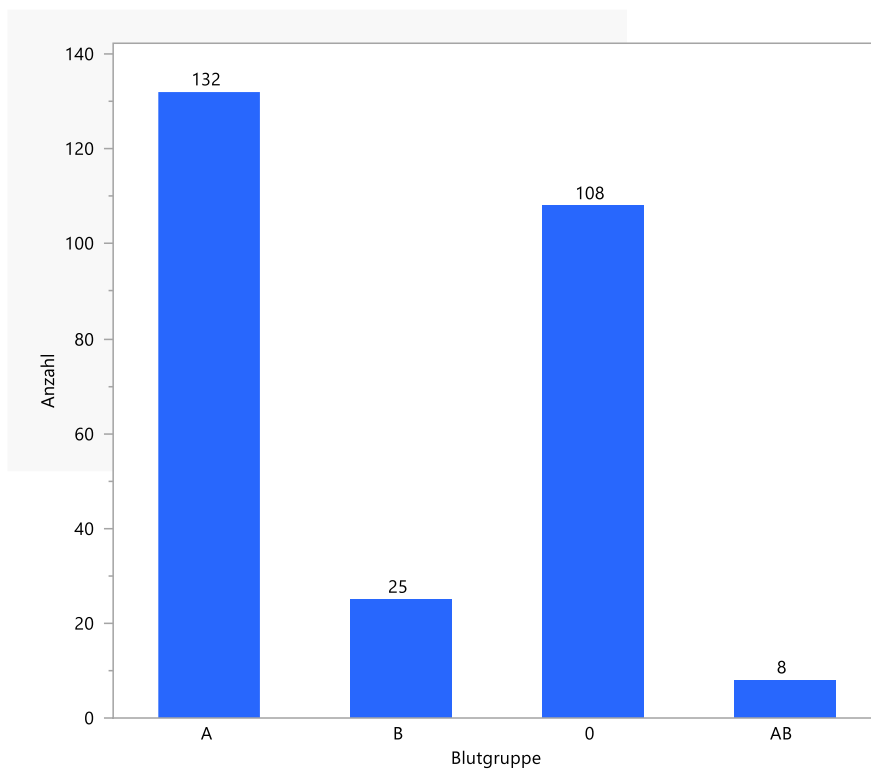
#### **3.2.1. Verteilung von Blutgruppenantigenen und Blutverlust**

In den untersuchten Daten war bei 273 Patienten die Blutgruppe dokumentiert. Bei 28 Patienten fehlte diese Dokumentation. Blutgruppe A lag bei 132 (48,3%) Patienten vor, Blutgruppe B bei 25 (9,2%) Patienten, Blutgruppe 0 bei 108 (39,6%) Patienten und Blutgruppe AB bei 8 (2,9%) Patienten. Der Rhesus-Faktor war bei 249 Patienten aufgeführt. Davon hatten 202 (81,1%) Patienten einen positiven Rhesus-Faktor und 47 (18,9%) Patienten eine negativen Rhesus-Faktor. Das Kell-Antigen war bei 164 Patienten dokumentiert. Bei 11 (6,7%) Patienten war das Kell-

Antigen positiv. Bei 146 Patienten wurde der intraoperative Blutverlust erfasst. Der Mittelwert lag bei 762ml und der mediane Blutverlust bei 700ml (IQR: 400 – 925ml). Bei 66 (45,2%) Patienten befand sich der Wert oberhalb des Mittelwertes von 762ml und bei 80 (54,8%) Patienten darunter. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 6 und Abbildung 4 ersichtlich.

**Tabelle 6: Verteilung der Blutgruppenantigene im Gesamtkollektiv**

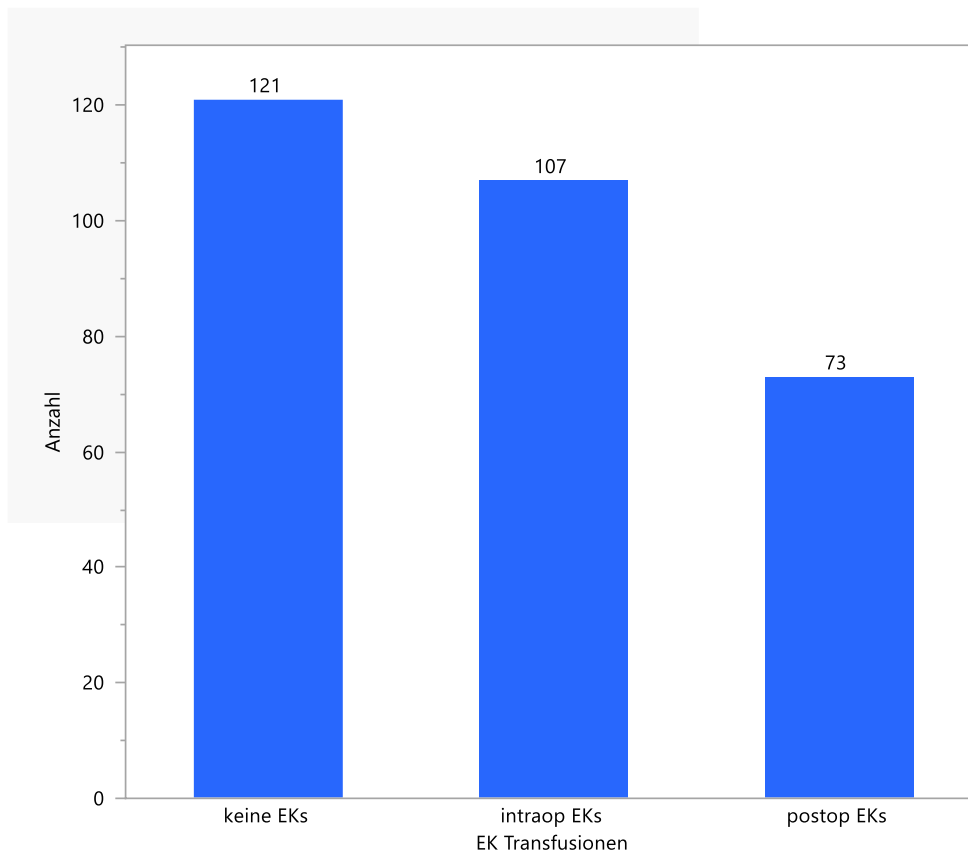
Parameter	Anzahl	Prozent	Parameter	Anzahl	Prozent
<b>Blutgruppe</b>			<b>Rhesusfaktor</b>		
A	132	48,3	Positiv	202	81,1
B	25	9,2	Negativ	47	18,9
0	108	39,6	<b>Kell-Antigen</b>		
AB	8	2,9	Positiv	11	6,7
			Negativ	153	93,3



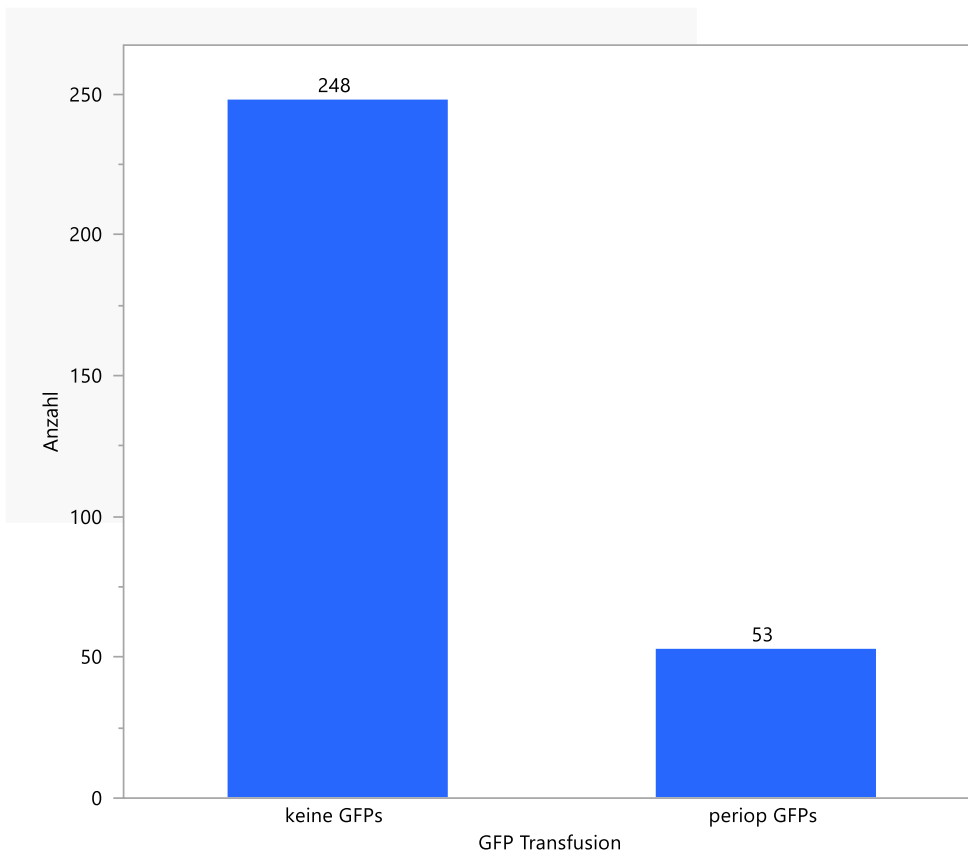
**Abbildung 4: Blutgruppenverteilung im Gesamtkollektiv**

### 3.2.2. Gabe von Erythrozytenkonzentraten und GFP

In dem erhobenen Kollektiv wurden Anzahl und Zeitpunkt der Gabe von EKs dokumentiert. Es wurde erfasst, ob EKs intraoperativ oder postoperativ gegeben wurden oder keine Gabe erfolgte. 73 (24,3%) Patienten erhielten lediglich eine postoperative EK-Gabe und 107 (35,5%) Patienten erhielten eine intraoperative Gabe von EKs. Patienten, die zusätzlich zur intraoperativen EK-Gabe auch postoperativ EKs erhielten, wurden in die Gruppe der Patienten mit intraoperativer EK-Gabe inkludiert. Bei 121 (40,2%) Patienten wurde keine perioperative EK-Transfusion vorgenommen. Transfusionen mit GFPs fanden bei 53 (17,6%) Patienten statt. 248 (82,4%) Patienten erhielten keine GFPs. Abbildungen 5 und 6 sowie Tabelle 7 zeigen die genauen Verteilungen.



**Abbildung 5: Verteilung der Gabe von EKs im Gesamtkollektiv**



**Abbildung 6: Verteilung der Gabe von GFPs im Gesamtkollektiv**

**Tabelle 7: Verteilung der Blutproduktgabe im Gesamtkollektiv**

Parameter	Anzahl	Prozent	Parameter	Anzahl	Prozent
<b>EK-Gabe</b>			<b>GFP-Gabe</b>		
Intraop Gabe	107	35,5	Erhalten	53	17,6
Postop Gabe	73	24,3	Nicht erhalten	248	82,4
Keine Gabe	121	40,2			

### 3.3. Korrelation der Blutproduktegabe mit den erhobenen Parametern

Die univariaten Korrelationsanalysen erfolgten zweimal pro Parameter. Dabei wurde zunächst zwischen der alleinigen intraoperativen Gabe und der restlichen Kohorte – also den Patienten, die entweder keine EKs oder nur postoperativ EKs

erhielten – unterschieden. In einer zweiten Untersuchung wurde dann zwischen postoperativer EK-Gabe und keiner EK-Gabe differenziert.

### 3.3.1. Korrelation des Zeitpunktes der Gabe mit allgemeinen Parametern

Bei der Untersuchung der allgemeinen Parameter konnten bei der Untersuchung zwischen postoperativer EK-Gabe und keiner EK-Gabe keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen intraoperativer EK-Gabe und Patientenalter ( $p=0.001$ ) einerseits sowie dem Geschlecht ( $p\leq 0.001$ ) andererseits. Ältere Patienten ( $\geq 70$  Jahren) und Frauen wiesen eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine intraoperative EK-Transfusion auf. Die entsprechenden Werte sind mit ihrer Verteilung in Tabelle 8 dokumentiert.

Tabelle 8: Univariate Korrelationsanalyse der allgemeinen Parameter

Parameter	EK-Gabe				
	Keine Gabe	Postop Gabe	P-Wert	Intraop Gabe	P-Wert
<b>Geschlecht</b>					
Männer	103 (85,1)	57 (78,1)	0.21	66 (61,7)	<b>&lt;0.001</b>
Frauen	18 (14,9)	16 (21,9)		41 (38,3)	
<b>Alter bei CX (in a)</b>					
Mittelwert (Median; IQR)	65,5 (67,2; 58,5 – 72,7)	66,7 (69,4; 60,2 – 73,1)	0.39	69,8 (71,1; 63,2 – 75,7)	<b>0.001</b>
Alter <67,3	61 (50,4)	31 (42,5)	0.28	41 (38,3)	0.12
Alter $\geq 67,3$	60 (49,6)	42 (57,5)		66 (61,7)	
<b>ECOG-PS bei CX</b>					
0	104 (85,9)	64 (87,7)	0.73	89 (83,2)	0.42
$\geq 1$	17 (14,1)	9 (12,3)		18 (16,8)	



### 3.3.2. Korrelation des Zeitpunktes der Gabe von Blutprodukten mit klinischen Parametern

Die Untersuchung der klinischen Parameter zeigte für das klinische Tumorstadium und das Vorliegen einer präoperativen HSTN in keiner der drei Gruppen eine Signifikanz. Ein muskelinvasiver Tumor bei ED und das klinische Nodalstadium waren bei der postoperativen EK-Gabe keine signifikanten Faktoren. Bei der intraoperativen EK-Gabe stellten sich diese beiden Faktoren als signifikant dar. Ein muskelinvasiver Tumor bei ED führte zu einer signifikant höheren intraoperativen Transfusion von EKs ( $p=0.038$ ). So erhielten 39,7% der Patienten mit muskelinvasivem Tumor bei ED intraoperativ eine EK-Transfusion, während lediglich 27,8% der Patienten ohne muskelinvasiven Tumor intraoperativ transfundiert wurden. Etwa die Hälfte der Patienten mit positivem klinischen Nodalstadium (49%) erhielten intraoperativ EKs ( $p=0,027$ ). Die Verteilung aller Werte ist in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Univariate Korrelationsanalyse der klinischen Parameter

Parameter	EK-Gabe				
	Keine Gabe	Postop Gabe	P-Wert	Intraop Gabe	P-Wert
<b>Klinisches Tumorstadium</b>					
≥cT3	39 (32,2)	15 (21,1)	0.09	30 (27,5)	0.53
≤cT2	82 (67,8)	56 (78,9)		79 (72,5)	
<b>Präop HSTN</b>					
Ja	16 (13,2)	16 (21,9)	0.11	24 (22,4)	0.20
Nein	105 (86,8)	57 (78,1)		83 (77,6)	
<b>Muskelinvasiver Tumor bei ED</b>					
Ja	53 (48,2)	35 (50,7)	0.74	58 (62,4)	<b>0.038</b>

Nein	57 (51,8)	34 (49,3)		35 (37,6)	
<b>Klinisches Nodalstadium</b>					
cN+	15 (12,4)	11 (15,1)	0.59	25 (23,4)	<b>0.027</b>
cN0	106 (87,6)	62 (84,9)		82 (76,6)	

### 3.3.3. Korrelation des Zeitpunktes der Gabe von Blutprodukten mit perioperativen Parametern

Die Korrelationsanalyse für die perioperativen Parameter ergab, dass bei 39,3% der Patienten ohne BCG-Instillation intraoperative EK-Gaben nötig waren. Bei Patienten mit BCG-Instillation waren 20,3% der Patienten intraoperativ transfusionspflichtig ( $p=0.006$ ). Bezüglich der Differenzierung zwischen postoperativer und keiner EK-Gabe zeigte eine positive Anamnese für eine Instillation mit BCG keine signifikanten Werte. Tabelle 10 zeigt die Verteilung der erhobenen Werte.

Tabelle 10: Univariate Korrelationsanalyse der perioperativen Parameter

Parameter	EK-Gabe				
	Keine Gabe	Postop Gabe	P-Wert	Intraop Gabe	P-Wert
<b>BCG- Instillation</b>					
Ja	32 (26,5)	15 (20,5)	0.35	12 (11,2)	<b>0.006</b>
Nein	89 (73,5)	58 (79,5)		95 (88,8)	
<b>MMC- Instillation</b>					
Ja	31 (25,6)	18 (24,7)	0.88	28 (26,2)	0.86
Nein	90 (74,4)	55 (75,3)		79 (73,8)	
<b>BCG- &amp; MMC- Instillation</b>					

Ja	44 (36,4)	27 (37,0)	0.93	33 (30,8)	0.31
Nein	77 (63,6)	46 (63,0)		74 (69,2)	
<b>Adjuvante Chemotherapie</b>					
Ja	6 (5,0)	3 (4,1)	1.00	3 (2,8)	0.54
Nein	115 (95,0)	70 (95,9)		104 (97,2)	
<b>Palliative Chemotherapie</b>					
Ja	22 (18,2)	13 (17,8)	0.94	18 (16,8)	0.79
Nein	99 (81,8)	60 (82,2)		89 (83,2)	

### 3.3.4. Korrelation des Zeitpunktes der Gabe von Blutprodukten mit histopathologischen Parametern

Der Resektionsstatus korrelierte mit einer intraoperativen EK-Gabe ( $p=0.027$ ). Es zeigte sich, dass 51,4% der Patienten mit positivem Resektionsstatus intraoperativ EKs erhielten, wohingegen 32,8% der Patienten mit negativen Resektionsrändern intraoperativ transfundiert wurden. Hinsichtlich der Tumorgroße zeigte sowohl die Analyse der Mittelwerte als auch für einen Cut-off Wert von 3,0cm eine positive Assoziation zur intraoperativen EK-Gabe ( $p=0.001/p=0.033$ ). Die exakte Verteilung der Werte ist in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Univariate Korrelationsanalyse der histopathologischen Parameter

Parameter	EK-Gabe				
	Keine Gabe	Postop Gabe	P-Wert	Intraop Gabe	P-Wert
<b>Tumorstadium</b>					
≥pT3a	57 (47,1)	30 (41,1)	0.41	56 (52,3)	0.21
≤pT2b	64 (52,9)	43 (58,9)		51 (47,7)	
<b>Nodalstadium</b>					

pN+	24 (19,8)	20 (27,4)	0.25	33 (30,8)	0.09
pN0	91 (75,2)	51 (69,9)		68 (63,6)	
<b>Resektionsränder</b>					
pR+	12 (10,1)	6 (8,2)	0.66	19 (18,0)	<b>0.027</b>
pR0	107 (89,9)	67 (91,8)		85 (81,0)	
<b>Lymphovaskuläre Infiltration</b>					
LVI	41 (36,3)	20 (28,6)	0.28	41 (40,2)	0.22
LVO	72 (63,7)	50 (71,4)		60 (58,8)	
<b>Reine urotheliale Histologie bei CX</b>					
Ja	110 (91,7)	71 (97,3)	0.13	98 (91,6)	0.47
Nein	10 (8,3)	2 (2,7)		9 (8,4)	
<b>Tumorgroße</b>					
Mittelwert (Median; IQR)	2,9 (2,8; 1,7 – 3,7)	2,6 (2,2; 1,5 – 3,8)	0.13	3,4 (3,2; 2,4 – 4,5)	<b>0.001</b>
Tumorgroße <3,0cm	57 (51,4)	44 (62,9)	0.12	43 (42,6)	<b>0.033</b>
Tumorgroße ≥3,0cm	54 (48,6)	26 (37,1)		58 (57,4)	

### 3.3.5. Korrelation des Zeitpunktes der Gabe von Blutprodukten mit laborchemischen Parametern

Ein signifikantes Ergebnis wurde beim präoperativen HB-Wert festgestellt. Es zeigte sich, dass 31,6% mit normwertigen HB-Wert transfundiert wurden, wohingegen 45,7% der Patienten mit einem erniedrigten HB-Wert transfusionspflichtig waren ( $p=0.048$ ). Ebenso zeigt sich, dass postoperativ transfundierte Patienten einen signifikant niedrigeren HB-Mittelwert hatten ( $p=0.017$ ). Bei der intraoperativ transfundierten Gruppe wurden in Bezug auf die präoperative Thrombozytenzahl und PTT keine signifikanten Ergebnisse festgestellt.

Hinsichtlich der intraoperativen EK-Gabe zeigte sich, dass Patienten mit erniedrigtem HB-Wert häufiger intraoperativ EKs erhielten als Patienten mit normalem HB-Wert (45,1 vs. 26.0%;  $p < 0.001$ ). Es zeigte sich in der intraoperativen Gruppe eine positive Korrelation zwischen erhöhtem Serum-Kreatinin und intraoperativer EK-Gabe (52,6 vs. 33,1;  $p = 0.018$ ). Ein weiteres signifikantes Ergebnis war der Serum-CRP-Wert. Hier zeigte sich, dass der Mittelwert mit 1,58 mg/dl ( $p = 0.003$ ) sowie die Anzahl an Patienten mit erhöhtem CRP in Korrelation zu einer intraoperativen EK-Gabe standen (43,2 vs. 28,8;  $p = 0.010$ ). In Tabelle 12 sind alle Werte mit ihrer Verteilung dokumentiert.

**Tabelle 12: Univariate Korrelationsanalyse der laborchemischen Parameter**

Parameter	EK-Gabe				
	Keine Gabe	Postop Gabe	P-Wert	Intraop Gabe	P-Wert
<b>Präop Thrombozytenzahl (mg/dl)</b>					
Mittelwert (Median; IQR)	302 (282; 223 – 363)	298 (282; 237 – 351)	0.76	311 (288; 230 – 375)	0.39
Thrombozyten erhöht	10 (8,3)	4 (5,5)	0.45	13 (12,4)	0.31
Thrombozyten normal	109 (90,1)	66 (90,4)		90 (85,7)	
Thrombozyten erniedrigt	2 (1,6)	3 (4,1)		2 (1,9)	
<b>Präop HB (mg/dl)</b>					
Mittelwert (Median; IQR)	14,1 (14,3; 13,4 – 15,3)	13,4 (13,5; 12,6 – 14,7)	<b>0.017</b>	12,2 (12,4; 10,8 – 13,7)	<b>&lt;0.001</b>
HB normal	78 (64,5)	36 (50,0)	<b>0.048</b>	40 (38,1)	<b>&lt;0.001</b>
HB erniedrigt	43 (35,5)	36 (50,0)		65 (61,9)	

<b>Präop Serum-Kreatinin (mg/dl)</b>					
Mittelwert (Median; IQR)	0,98 (1,00; 0,80 – 1,10)	1,00 (0,95; 0,80 – 1,10)	0.99	1,05 (1,00; 0,80 – 1,20)	0.16
Kreatinin erhöht	11 (9,1)	7 (9,6)	0.90	20 (18,7)	<b>0.018</b>
Kreatinin normal	110 (90,1)	66 (90,4)		87 (81,3)	
<b>Präop Serum CRP (mg/dl)</b>					
Mittelwert (Median; IQR)	0,82 (0,30; 0,08 – 0,94)	0,97 (0,32; 0,11 – 0,99)	0.31	1,58 (0,65; 0,18 – 1,55)	<b>0.003</b>
CRP erhöht	45 (37,8)	26 (35,6)	0.75	54 (52,4)	<b>0.010</b>
CRP normal	74 (62,2)	47 (64,4)		49 (47,6)	
<b>Präop PTT (s)</b>					
Mittelwert (Median; IQR)	28 (28; 26 – 29)	29 (28; 26 – 29)	0.99	28 (28; 26 – 30)	0.97
PTT erhöht	2 (1,7)	1 (1,4)	1.00	3 (2,8)	0.66
PTT normal	119 (98,3)	72 (98,6)		104 (97,2)	

### 3.3.6. Korrelation des Zeitpunktes der Gabe von Blutprodukten mit Blutprodukteparametern

Die Analyse der Blutproduktparameter ergab für die 4 Blutgruppen, den Rhesusfaktor und das Kell-Antigen keine signifikanten p-Werte und war unabhängig davon, ob intraoperativ, postoperativ oder keine Transfusion erfolgte. Für den intraoperativen Blutverlust sowie die Gabe von GFPs konnten Signifikanzen ermittelt werden. Die Auswertung erfolgte sowohl für den Vergleich der Mittelwerte als auch des Medians. Sowohl die intraoperative als auch die postoperative Gabe (765ml) war mit einem höheren intraoperativen Blutverlust

assoziiert (intraoperative Gabe:  $p < 0.001$ ; postoperative Gabe  $p = 0.013$ ). Alle Werte mit ihren Verteilungen zeigen Tabelle 13.

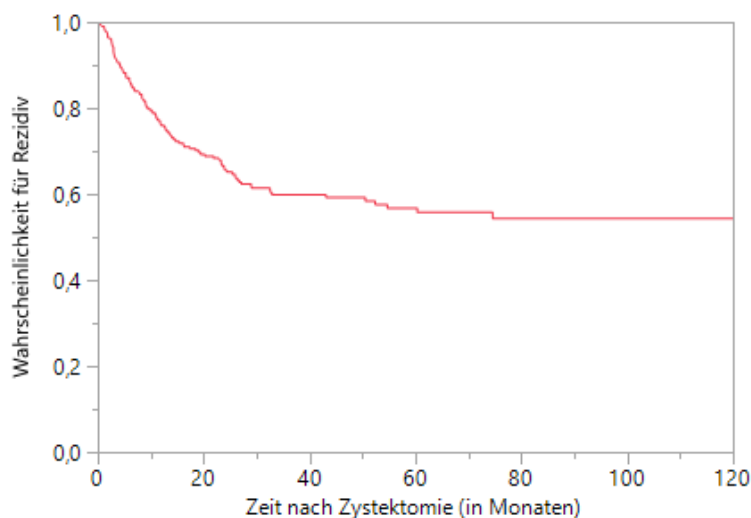
**Tabelle 13: Univariate Korrelationsanalyse von Blutprodukten und Blutproduktparametern**

Parameter	EK-Gabe				
	Keine Gabe	Postop Gabe	P-Wert	Intraop Gabe	P-Wert
<b>Intraoperativer Blutverlust (ml)</b>					
Mittelwert (Median; IQR)	584 (500; 300 – 800)	765 (800; 425 – 900)	<b>0.013</b>	1020 (900; 500 – 1500)	<b>&lt;0.001</b>
Blutverlust <762ml	45 (71,4)	19 (47,5)	<b>0.014</b>	16 (37,2)	<b>0.005</b>
Blutverlust $\geq$ 762ml	18 (28,6)	21 (52,5)		27 (62,8)	
<b>Blutgruppen</b>					
A	51 (53,1)	31 (42,5)	0.31	50 (48,1)	0.88
B	10 (10,4)	5 (6,8)		10 (9,6)	
0	32 (33,4)	34 (46,6)		42 (40,4)	
AB	3 (3,1)	3 (4,1)		2 (1,9)	
<b>Rhesusfaktor</b>					
Positiv	61 (78,2)	54 (80,6)	0.72	87 (83,7)	0.38
Negativ	17 (21,8)	13 (19,4)		17 (16,3)	
<b>Kell-Antigen</b>					
Positiv	3 (7,0)	2 (4,3)	0.66	6 (8,1)	0.54
Negativ	40 (93,0)	45 (95,7)		68 (91,9)	
<b>GFP-Gabe</b>					
Erhalten	1 (0,8)	8 (11,0)	<b>0.001</b>	44 (41,1)	<b>&lt;0.001</b>
Nicht erhalten	120 (99,2)	65 (89,0)		63 (58,9)	

### 3.4. Überlebenszeitanalyse

#### 3.4.1. Allgemeine Überlebensdaten für das Gesamtkollektiv

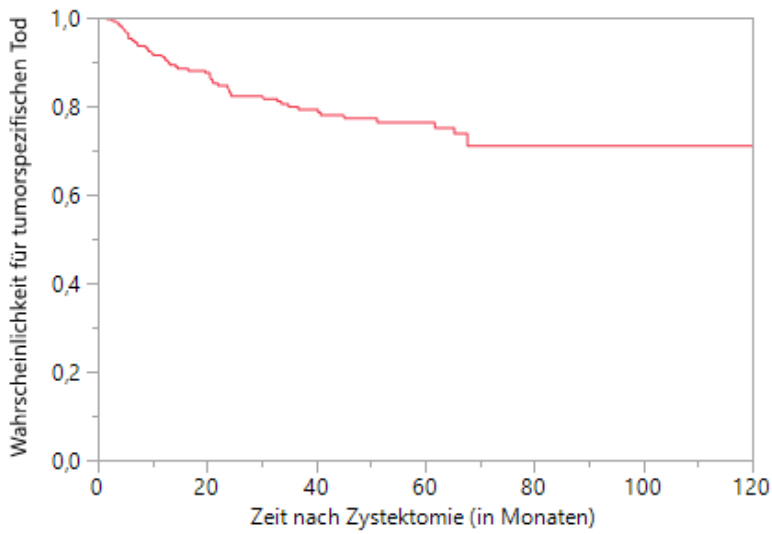
In der Überlebenszeitanalyse wurde in RFS, CSS und OS differenziert. Die drei Kaplan-Meyer-Kurven (Abbildungen 7-9) zeigen das Gesamtkollektiv für diese drei Unterteilungen. Die 5YS lag beim RFS bei 55,8%, beim CSS bei 76,3% und beim OS bei 55,6%. Die Tabellen innerhalb der Abbildungen zeigen die Anzahl der Überlebenden zum Zeitpunkt von 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten. Der mediane Nachsorgezeitraum betrug für das RFS 21 Monate (Mittelwert: 31, IQR: 9-54), für das CSS 30 Monate (Mittelwert: 36, IQR: 5-48) und auch für das OS 30 Monate (Mittelwert: 36, IQR: 9-54).



Zeitpunkt	0	12	24	36	48	60
Gesamtkollektiv	301	185	143	109	80	57

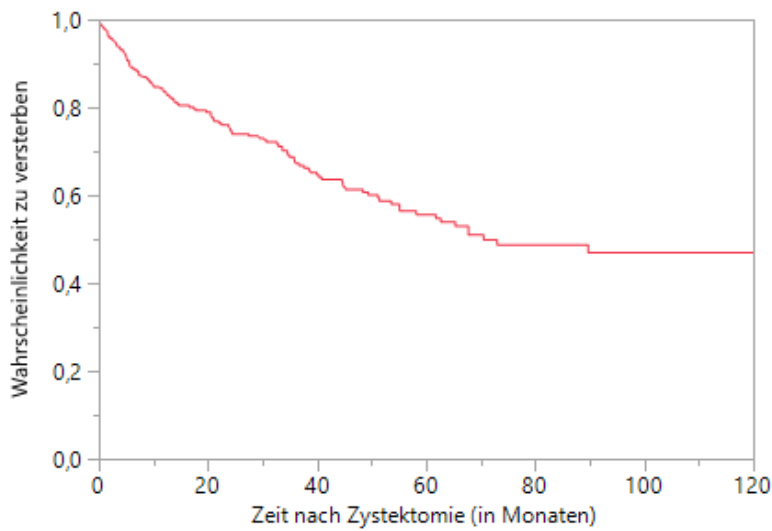
Abbildung 7: Graphische Darstellung des RFS im Gesamtkollektiv





Zeitpunkt	0	12	24	36	48	60
Gesamtkollektiv	289	209	170	129	93	64

Abbildung 8: Graphische Darstellung des CSS im Gesamtkollektiv



Zeitpunkt	0	12	24	36	48	60
Gesamtkollektiv	301	220	179	135	96	65

Abbildung 9: Graphische Darstellung des OS im Gesamtkollektiv

### 3.4.2. Überlebenszeitanalyse bezogen auf allgemeine Parameter

Die Überlebenszeitanalyse wurde nach den drei zeitlichen Unterteilungen für alle Parameter durchgeführt. Dabei zeigte sich beim OS ein signifikanter Wert in Bezug auf das mittlere Alter (OS:  $p=0.043$ ) und den ECOG-PS (OS:  $p<0.001$ ). Bei den übrigen Parametern konnten keine Signifikanzen festgestellt werden. Tabelle 14 zeigt die genauen Werte.

**Tabelle 14: Überlebensanalyse der allgemeinen Parameter**

Parameter	RFS		CSS		OS	
	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	0.68	56,5	0.64	76,9	0.43	57,0
Weiblich		53,7		69,9		48,8
<b>Alter</b>						
≥67,3	0.54	54,0	0.37	73,7	<b>0.043</b>	47,8
<67,3		57,9		79,2		64,6
<b>ECOG-PS</b>						
≥1	0.93	57,5	0.11	64,6	<b>&lt;0.001</b>	34,9
0		55,3		78,1		60,2

### 3.4.3. Überlebensanalyse bezogen auf klinische Parameter

Die Untersuchung der klinischen Parameter zeigte signifikante Werte für das klinische Tumorstadium (RFS:  $p=0.003$  / CSS:  $p<0.001$  / OS:  $p=0.043$ ), das Vorliegen einer HSTN (RFS:  $p=0.024$  / CSS:  $p=0.034$  / OS:  $p=0.006$ ) und das klinische Nodalstadium (RFS:  $p<0.001$  / CSS:  $p=0.008$  / OS:  $p=0.032$ ). In Bezug auf eine Muskelinvasivität bei ED konnte lediglich beim CSS und OS eine Signifikanz ermittelt werden (CSS:  $p=0.004$  / OS:  $p=0.009$ ). Die genauen p-Werte und das prozentuale 5YS sind Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15: Überlebensanalyse der klinischen Parameter

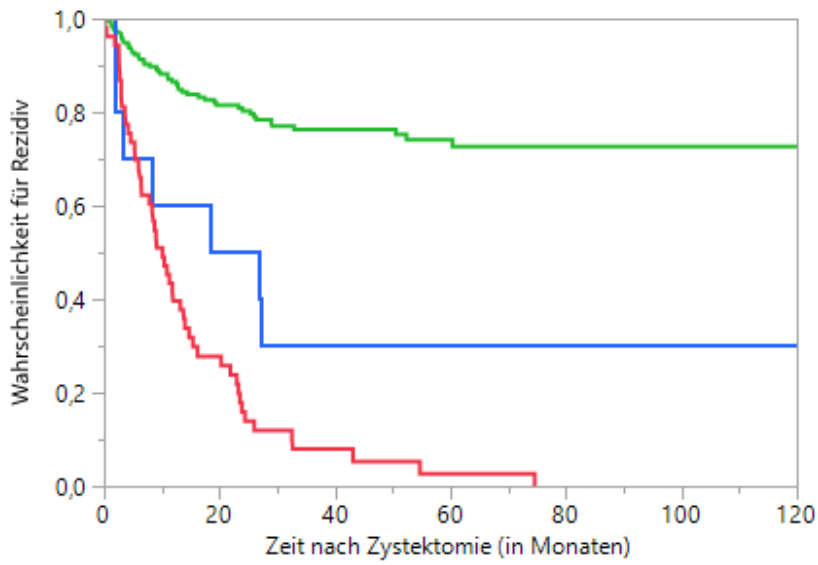
Parameter	RFS		CSS		OS	
	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %
<b>cT max</b>						
≥cT3	<b>0.003</b>	43,4	<b>&lt;0.001</b>	56,9	<b>0.043</b>	42,0
≤cT2b		60,4		83,4		60,4
<b>HSTN</b>						
Ja	<b>0.024</b>	38,9	<b>0.034</b>	68,6	<b>0.006</b>	45,3
Nein		59,6		76,4		57,0
<b>Muskelinvasivität bei ED</b>						
Ja	0.06	51,4	<b>0.004</b>	68,1	<b>0.009</b>	49,4
Nein		61,3		88,1		65,7
<b>cN</b>						
cN+	<b>&lt;0.001</b>	35,8	<b>0.008</b>	57,2	<b>0.032</b>	43,4
cN0		59,8		80,0		58,2

#### 3.4.4. Überlebensanalyse bezogen auf perioperative Parameter

Die Analyse der perioperativen Parameter wies für die BCG-Instillation im Zusammenhang mit dem OS (OS:  $p=0.046$ ) einen signifikanten Wert auf. Für die adjuvante Chemotherapie ergaben sich ebenso Signifikanzen (RFS & CSS:  $p=<0.001$ ). Zusätzlich zeigte sich, dass die palliative Chemotherapie in allen Gruppen mit einer signifikant verringerten Überlebensrate assoziiert war (RFS & CSS:  $p=<0.001$  / OS:  $p=0.001$ ). Alle Werte sowie das prozentuale Überleben nach 5 Jahren sind in der Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Überlebensanalyse der perioperativen Parameter

Parameter	RFS		CSS		OS	
	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %
<b>BCG-Instillation</b>						
Ja	0.20	62,8	0.37	76,8	<b>0.046</b>	66,8
Nein		53,9		74,2		51,6
<b>MMC-Instillation</b>						
Ja	0.66	48,8	0.92	76,3	0.56	54,8
Nein		58,1		76,2		54,2
<b>MMC und/oder BCG-Instillation</b>						
Ja	0.62	54,7	0.51	76,5	0.10	61,3
Nein		55,9		73,7		50,6
<b>Chemotherapie</b>						
Adjuvant	<b>&lt;0.001</b>	25,0	<b>&lt;0.001</b>	35,0	0.11	35,0
Keine Chemo		72,7		86,2		61,2
<b>Chemotherapie</b>						
Palliativ	<b>&lt;0.001</b>	2,7	<b>&lt;0.001</b>	36,6	<b>0.001</b>	29,4
Keine Chemo		72,7		86,2		61,2



Anzahl an Patienten zu gegebenen Zeitintervallen kein Rezidiv zu erleiden						
Zeitpunkt	0	12	24	36	48	60
Keine Chemotherapie	238	158	130	102	75	53
Adjuvante Chemotherapie	10	6	5	3	3	3
Palliative Chemotherapie	53	21	8	4	2	1

**Abbildung 10: RFS nach CX bei Patienten mit postop Chemotherapie**

Grüne Kurve: Keine Chemotherapie; Blaue Kurve: adjuvante Chemotherapie; Rote Kurve: palliative Chemotherapie

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt hier die postoperative Chemotherapie exemplarisch für das RFS. Die 5 Jahres-Überlebensraten lagen ohne Chemotherapie bei 72,7%, bei einer adjuvanten Chemotherapie bei 25,0% und bei einer palliativen Chemotherapie bei 2,7%. Die Tabelle innerhalb der Abbildung zeigt die Anzahl an überlebenden Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

### 3.4.5. Überlebensanalyse bezogen auf histopathologische Parameter

Die Überlebensanalyse der histopathologischen Parameter war für das Tumorstadium (pT), das Nodalstadium (pN), den Resektionsstatus (pR) und die lymphovaskuläre Infiltration (pLV) hochsignifikant (RFS, CSS & OS:  $p < 0.001$ ). Zusätzlich zeigte das Vorliegen einer reinen urothelialen Histologie zu jedem der drei Zeitpunkte signifikante Werte (RFS:  $p = 0.005$ ; CSS:  $p = 0.027$ ; OS:  $p = 0.034$ ). Schließlich war auch ein größerer Tumordurchmesser mit einer signifikant verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden (RFS:  $p = 0.006$ ; OS:  $p = 0.004$ ). In Tabelle 17 sind alle Werte dokumentiert.

Tabelle 17: Überlebensanalyse der histopathologischen Parameter

Parameter	RFS		CSS		OS	
	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %
<b>Tumorstadium</b>						
≥pT3a	<b>&lt;0.001</b>	36,9	<b>&lt;0.001</b>	59,5	<b>&lt;0.001</b>	31,9
≤pT2b		70,8		88,5		72,9
<b>Nodalstadium</b>						
pN+	<b>&lt;0.001</b>	27,6	<b>&lt;0.001</b>	42,4	<b>&lt;0.001</b>	30,0
pN0		67,1		91,5		68,4
<b>Resektionsränder</b>						
pR+	<b>&lt;0.001</b>	22,6	<b>&lt;0.001</b>	28,9	<b>&lt;0.001</b>	21,2
pR0		58,9		80,6		59,1
<b>Lymphovaskuläre Invasion</b>						
pLV+	<b>&lt;0.001</b>	32,6	<b>&lt;0.001</b>	48,9	<b>&lt;0.001</b>	34,4
pVL0		65,0		89,1		63,3
<b>Reine urotheliale Histologie</b>						
Ja	<b>0.005</b>	57,7	<b>0.027</b>	77,7	<b>0.034</b>	57,0
Nein		29,1		53,2		24,2

<b>Tumorgroße</b>						
<3,0cm	<b>0.006</b>	62,8	0.06	80,5	<b>0.004</b>	63,8
≥3,0cm		51,1		71,4		47,8

### 3.4.6. Überlebensanalyse bezogen auf laborchemische Parameter

Die Untersuchung der erhobenen laborchemischen Parameter ergab signifikante Werte in Bezug auf eine erhöhte Thrombozytenzahl (RFS: p=0.003 / CSS/OS: p=0.001), ein erhöhtes Serum-Kreatinin (RFS: p=0.01 / CSS & OS p=<0.001 / CSS & OS) und einen erhöhten Serum-CRP-Wert (RFS & CSS: p=0.002 / OS p=<0.001). Ebenso zeigte sich eine erhöhte PTT als signifikanter Faktor für das OS (OS: p=0.046) aber nicht für das RFS und CSS. Ein erniedrigter HB-Wert wies keine signifikanten Werte auf. Die genauen p-Werte und das prozentuale 5YS sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Tabelle 18: Überlebensanalyse der laborchemischen Parameter

Parameter	RFS		CSS		OS	
	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %
<b>Thrombozyten</b>						
Erhöht	<b>0.003</b>	38,2	<b>0.001</b>	57,4	<b>0.001</b>	39,4
Normal		57,9		78,0		57,1
<b>HB-Wert</b>						
Erniedrigt	0.75	58,3	0.73	77,3	0.23	51,8
Normal		56,0		76,4		58,8
<b>Kreatinin</b>						
Erhöht	<b>0.010</b>	32,4	<b>&lt;0.001</b>	47,0	<b>&lt;0.001</b>	18,6
Normal		58,7		79,6		60,3
<b>CRP</b>						
Erhöht	<b>0.002</b>	46,2	<b>0.002</b>	65,6	<b>&lt;0.001</b>	45,0
Normal		62,3		81,1		62,9

<b>PTT</b>						
Erhöht	0.57	X	0.78	X	<b>0.046</b>	X
Normal		55,5		76,3		56,3

### 3.4.7. Überlebensanalyse bezogen auf Blutparameter

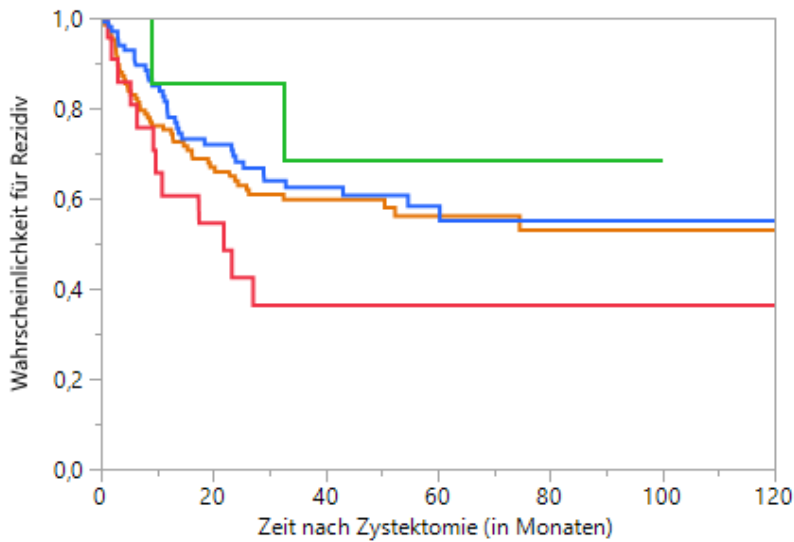
Bei der Untersuchung der Blutparameter erfolgte neben der Analyse von Blutverlust, Rhesus-Faktor und Kell-Antigen auch eine detaillierte Analyse der Blutgruppen. Während sich für Rhesus-Faktor, Kell-Antigen und Blutverlust keine signifikanten Werte ergaben, wies die Untersuchung der Blutgruppen signifikante Werte auf. Der Vergleich von Blutgruppe 0 und Blutgruppe B gegen alle übrigen Blutgruppen erwies sich als signifikant (CSS: Blutgruppe 0:  $p=0,046$ ; Blutgruppe B:  $p=0,011$ ). Beim direkten Vergleich beider Blutgruppen stellten sich für das RFS und das CSS signifikante Werte heraus (RFS:  $p=0,046$  / CSS:  $p=0,002$ ). Für die übrigen Blutgruppen ergaben sich keine weiteren Signifikanzen. Die genauen p-Werte und das prozentuale 5YS können aus Tabelle 19 entnommen werden.

Tabelle 19: Überlebensanalyse der Blutproduktparameter

Parameter	RFS		CSS		OS	
	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %
<b>Blutverlust</b>						
<762ml	0.58	52,5	0.83	67,5	0.60	42,8
≥762ml		53,9		69,7		52,9
<b>Blutgruppen separat</b>						
A	0.84	56,1	0.60	74,5	0.38	51,7
Rest		53,0				
B	0.059	36,4	<b>0.011</b>	51,2	0.19	43,9
Rest		56,3				
0	0.36	55,0	<b>0.046</b>	79,8	0.12	56,9
Rest		54,1				



AB	0.45	68,6	0.86	55,6	0.81	44,4
Rest		54,4				
A	0.13	56,1	0.06	74,5	0.38	51,7
B		36,4		51,2		43,9
A	0.53	56,1	0.14	74,5	0.18	51,7
0		55,0		79,8		56,9
A	0.46	56,1	0.94	74,5	0.71	51,7
AB		68,6		55,6		44,4
B	<b>0.046</b>	36,4	<b>0.002</b>	51,2	0.09	43,9
0		55,0		79,8		56,9
B	0.14	36,4	0.36	51,2	0.42	43,9
AB		68,6		55,6		44,4
0	0.54	55,0	0.49	79,8	0.90	56,9
AB		68,6		55,6		44,4
<b>Rhesus-Faktor</b>						
Nein	0.40	63,5	0.55	70,4	0.58	57,5
Ja		52,9		74,6		53,6
<b>Kell-Antigen</b>						
Nein	0.45	56,8	0.56	81,5	0.63	58,8
Ja		79,6		83,3		64,8



Anzahl an Patienten zu gegebenen Zeitintervallen kein Rezidiv zu erleiden						
Zeitpunkt	0	12	24	36	48	60
<b>A</b>	132	83	64	51	35	26
<b>B</b>	25	12	7	6	5	4
<b>0</b>	108	66	52	39	30	18
<b>AB</b>	8	6	5	4	3	2

**Abbildung 11: RFS der Blutgruppen**

Grüne Kurve: AB; Blaue Kurve: 0; Braune Kurve: A; Rote Kurve: B

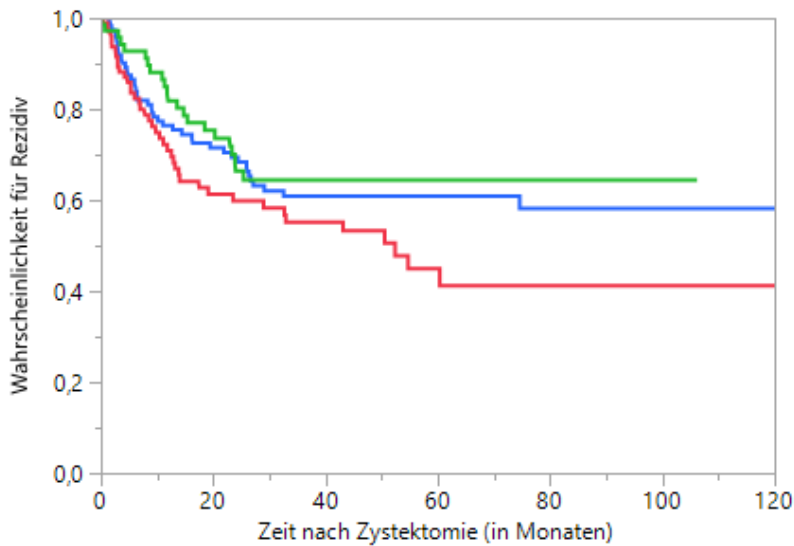
Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das RFS bezogen auf die einzelnen Blutgruppen. Die Blutgruppe AB besaß die höchste 5YS mit 68,6%. Im Vergleich dazu betrug die 5YS bei Blutgruppe A bei 56,1% und bei Blutgruppe 0 bei 55,0%. Die schlechteste Prognose hatte Blutgruppe B mit einer 5YS von 36,4%. Die Tabelle innerhalb der Abbildung zeigt die Anzahl an überlebenden Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

### 3.4.8. Überlebensanalyse bezogen auf die Gabe von Blutprodukten

Bei der Untersuchung der Blutproduktegabe wurde zuerst der Einfluss von EKs zum jeweiligen Zeitpunkt ungeachtet der Gabe von GFPs untersucht. Anschließend wurde der Einfluss von perioperativen GFPs unabhängig von der EK-Gabe ermittelt. Es zeigte sich, dass sowohl für das RFS als auch das OS eine intraoperative EK-Gabe signifikant mit einem verringerten Überleben assoziiert war (RFS:  $p=0.041$  / OS:  $p=0.001$ ). Ebenso ergab sich in beiden Gruppen eine Signifikanz bei der Untersuchung zwischen intraoperativer und postoperativer EK Gabe (RFS:  $p=0.047$  / OS:  $p=0.034$ ). Die Untersuchung von intraoperativer EK-Gabe und keiner EK-Gabe wies lediglich eine Signifikanz beim OS nach (OS:  $p=0.003$ ). Die Gabe von GFPs war mit einem verringerten OS assoziiert ( $p=0.041$ ). Die genauen p-Werte und das prozentuale 5YS sind in Tabelle 20 aufgelistet.

**Tabelle 20: Überlebensanalyse der Blutproduktgabe**

Parameter	RFS		CSS		OS	
	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %
Intraop EKs	<b>0.041</b>	41,2	0.08	68,1	<b>0.001</b>	44,6
Keine intraop EKs		62,1		78,2		60,3
Postop EKs	0.55	64,5	0.69	78,4	0.62	57,7
Keine EKs		60,9		78,0		61,4
Intraop EKs	<b>0.047</b>	41,2	0.11	68,1	<b>0.034</b>	44,6
Postop EKs		64,5		78,4		57,7
Intraop EKs	0.11	41,2	0.15	68,1	<b>0.003</b>	44,6
Keine EKs		60,9		78,0		61,4
Periop GFPs	0.61	42,7	0.63	66,5	<b>0.041</b>	45,9
Keine GFPs		57,3		76,2		56,6

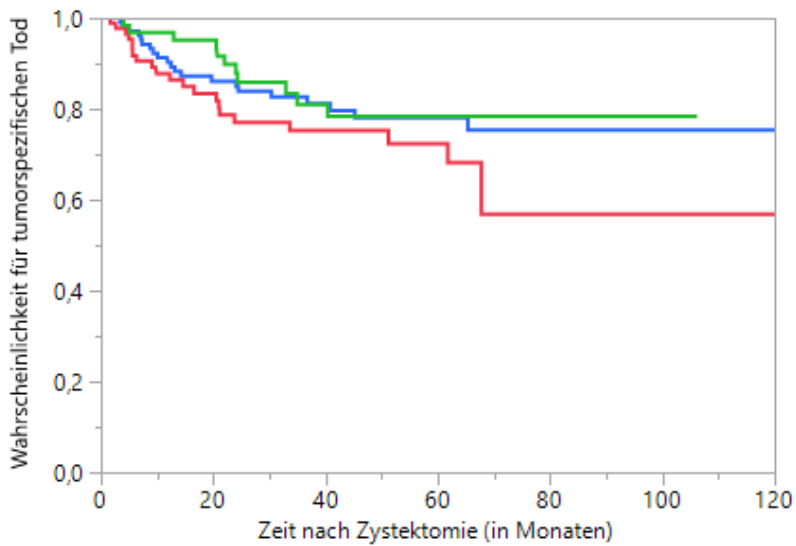


Anzahl an Patienten zu gegebenen Zeitintervallen kein Rezidiv zu erleiden						
Zeitpunkt	0	12	24	36	48	60
Postop EKs	73	52	36	30	21	16
Keine EKs	121	80	67	47	38	29
Intraop EKs	107	53	40	32	21	12

**Abbildung 12: RFS nach CX bezogen auf den Transfusionszeitpunkt von EKs**

Grüne Kurve: postop EKs; Blaue Kurve: keine EKs; Rote Kurve: intraop EKs

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die EK-Gabe für das RFS. Es stellte sich heraus, dass Patienten, welche postoperativ EKs erhielten eine 5YS von 64,5% hatten. Patienten, denen keine EKs verabreicht wurden, wiesen eine 5YS von 60,9% auf. Die schlechteste Prognose wiesen Patienten auf, die intraoperativ transfundiert wurden. Das 5YS lag hier bei 41,2%. Die Tabelle innerhalb der Abbildung zeigt die Anzahl an überlebenden Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

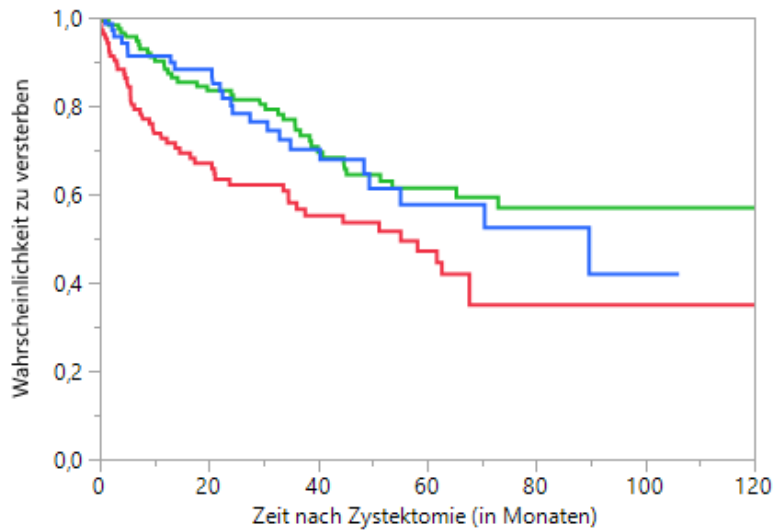


<b>Anzahl an Patienten zu gegebenen Zeitintervallen nicht tumorspezifisch zu versterben</b>						
<b>Zeitpunkt</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>48</b>	<b>60</b>
<b>Postop EKs</b>	71	59	46	33	22	16
<b>Keine EKs</b>	116	89	77	58	44	31
<b>Intraop EKs</b>	102	61	47	38	27	17

**Abbildung 13: CSS nach CX bezogen auf den Transfusionszeitpunkt von EKs**

Grüne Kurve: postop EKs; Blaue Kurve: keine EKs; Rote Kurve: intraop EKs

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die EK-Gabe für das CSS. Patienten, die postoperative EKs erhielten, hatten eine 5YS von 78,4%. Patienten ohne Transfusion von EKs wiesen eine 5YS von 78,0% auf. Patienten, denen intraoperativ EKs verabreicht wurden, besaßen eine 5YS von 68,1%. Die Tabelle innerhalb der Abbildung beschreibt die Anzahl an überlebenden Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

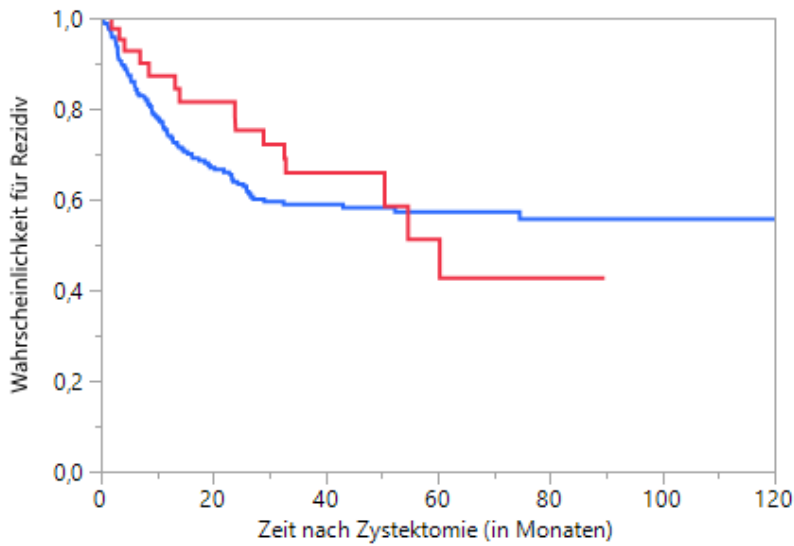


Anzahl an Patienten zu gegebenen Zeitintervallen nicht zu sterben						
Zeitpunkt	0	12	24	36	48	60
Keine EKs	121	94	82	61	46	31
Postop EKs	73	61	47	33	22	16
Intraop EKs	107	65	50	40	28	18

**Abbildung 14: OS nach CX bezogen auf den Transfusionszeitpunkt von EKs**

Grüne Kurve: keine EKs; Blaue Kurve: postop EKs; Rote Kurve: intraop EKs

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die EK-Gabe für das OS. Patienten, welche keine EKs erhielten, hatten die höchste 5YS mit 61,4%. Patienten, denen postoperativ EKs verabreicht wurden, hatten ein 5YS von 57,7%. Die schlechteste Prognose hatten Patienten, die intraoperativ transfundiert wurden. Die 5YS lag hier bei 44,6%. Die Tabelle innerhalb der Abbildung zeigt die Anzahl an überlebenden Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

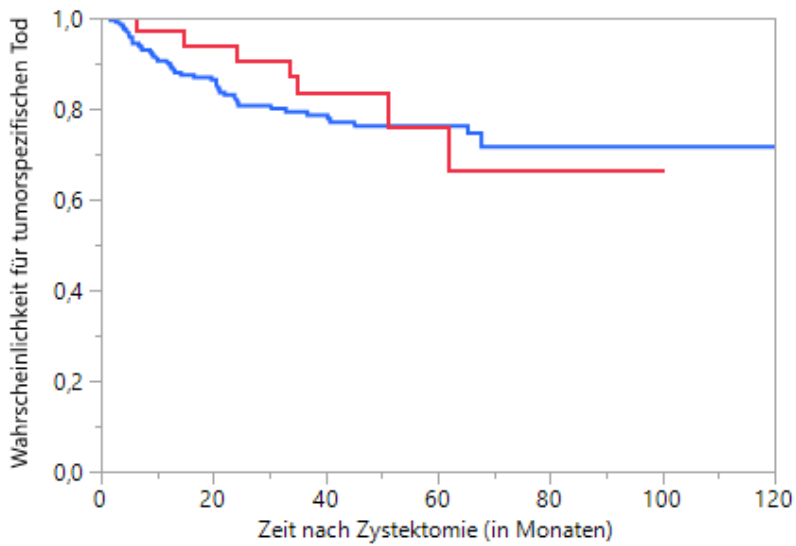


Anzahl an Patienten zu gegebenen Zeitintervallen kein Rezidiv zu erleiden						
Zeitpunkt	0	12	24	36	48	60
Keine GFP	248	154	119	91	69	51
GFP periop	53	31	24	18	11	6

**Abbildung 15: RFS nach CX bezogen auf die Transfusion von GFPs**

Blaue Kurve: keine GFPs; Rote Kurve: periop GFPs

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die GFP-Gabe für das RFS. Patienten, welche keine GFPs perioperativ erhielten, hatten mit 57,3% eine höhere 5YS für das RFS als diejenigen Patienten, die perioperativ GFPs transfundiert bekamen. Die 5YS lag hier bei 42,7%. Die Tabelle innerhalb der Abbildung dokumentiert die Anzahl an überlebenden Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten.



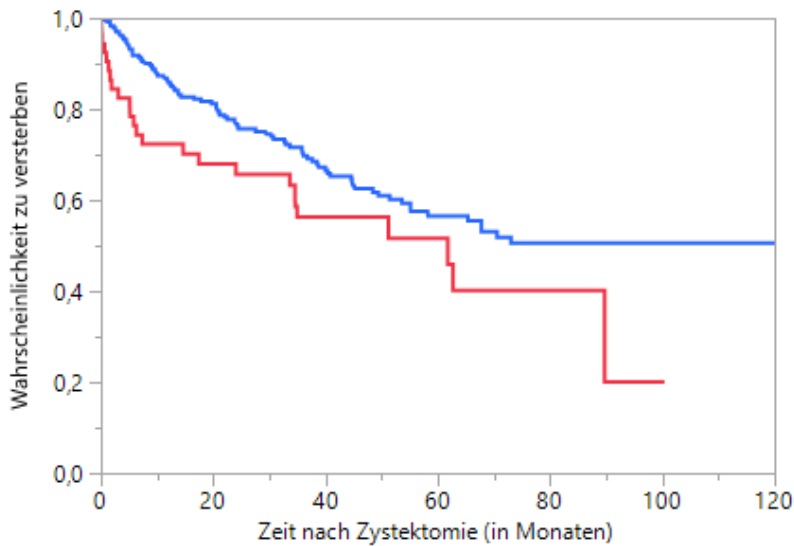
<b>Anzahl an Patienten zu gegebenen Zeitintervallen nicht tumorspezifisch zu versterben</b>						
<b>Zeitpunkt</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>48</b>	<b>60</b>
<b>Keine GFP</b>	238	177	142	108	80	56
<b>GFP periop</b>	51	32	28	21	13	8

**Abbildung 16: CSS nach CX bezogen auf die Transfusion von GFPs**

Blaue Kurve: keine GFPs; Rote Kurve: periop GFPs

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die GFP-Gabe für das CSS. Patienten mit perioperativer GFP-Gabe hatten eine 5YS von 66,5%. Das 5-Jahres CSS lag bei Patienten ohne perioperative GFP-Gabe bei 76,2%. Die Tabelle innerhalb der Abbildung beschreibt die Anzahl an überlebenden Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten.





Anzahl an Patienten zu gegebenen Zeitintervallen nicht zu sterben						
Zeitpunkt	0	12	24	36	48	60
Keine GFP	248	186	149	112	82	56
GFP periop	53	34	30	22	14	9

**Abbildung 17: OS nach CX bezogen auf die Transfusion von GFPs**

Blaue Kurve: keine GFPs; Rote Kurve: periop GFPs

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die GFP-Gabe für das OS. Patienten, welche keine perioperative GFPs erhielten, hatten eine 56,6% höhere 5YS (56,6%) im Vergleich zu Patienten die perioperativ GFPs erhielten (45,6%). Die Tabelle innerhalb der Abbildung gibt die Anzahl an überlebenden Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten wieder.

### 3.4.9. Überlebensanalyse bezogen auf die konkomitante EK- und GFP-Gabe

Bei der folgenden Analyse wurde untersucht, ob konkomitante GFP-Gaben zur EK-Transfusion einen Einfluss auf das RFS, das CSS und das OS haben. Zusätzlich zum Gesamtkollektiv wurde die Auswertung auch in Abhängigkeit der Blutgruppen

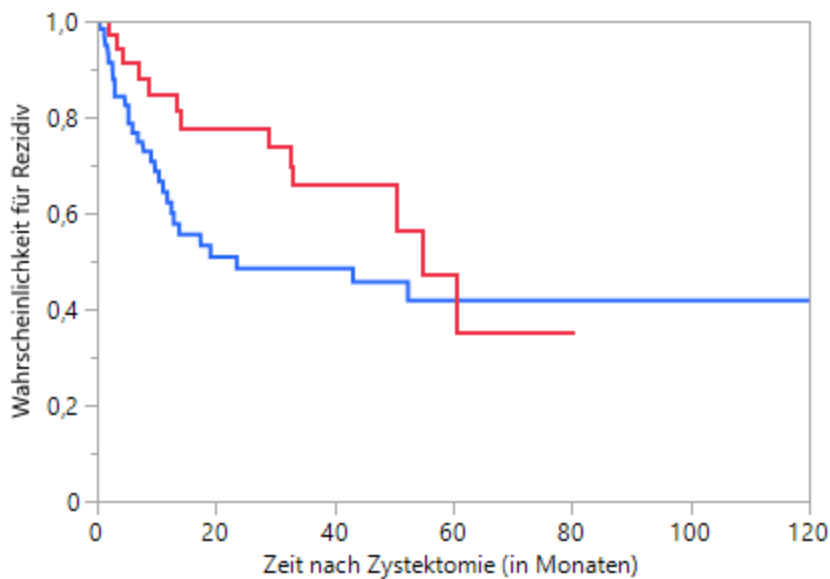
A und 0 als Subkollektive durchgeführt. Die Blutgruppen B und AB wurden aufgrund zu geringer Fallzahl nicht separat untersucht.

Sowohl für das OS als auch für das CSS zeigte die konkomitante perioperative GFP-Gabe zusätzlich zur intraoperativen EK-Gabe keine signifikante Assoziation.

Für das RFS ergab sich ebenso keine Signifikanz im Gesamtkollektiv und dem Subkollektiv mit der Blutgruppe 0. Hingegen war für Patienten mit Blutgruppe A ein signifikanter Einfluss auf das RFS nachweisbar ( $p=0.032$ ). Hierbei zeigte sich ein prognostisch günstiger Einfluss der konkomitanten GFP-Gabe im Vergleich zu der alleinigen intraoperativen EK-Gabe. Die genauen p-Werte und das prozentuale 5YS sind in Tabelle 21 dokumentiert.

**Tabelle 21: Überlebensanalyse der intraoperativen EK-Gabe mit konkomitanter GFP-Gabe im Vergleich zur alleinigen intraoperativen EK-Gabe**

Parameter	RFS		CSS		OS	
	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %	p-Wert	5YS %
<b>Gesamtkollektiv</b>						
Intraop EKs	0.15	41,9	0.10	67,3	0.98	43,5
Intraop EK & periop GFPs		35,4		65,5		44,5
<b>Blutgruppe A</b>						
Intraop EKs	<b>0.032</b>	28,5	0.18	62,3	0.45	32,5
Intraop EKs & periop GFPs		63,8		83,1		45,7
<b>Blutgruppe 0</b>						
Intraop EKs	0.44	58,0	0.58	61,5	0.63	40,8
Intraop EKs & periop GFPs		0,00		60,0		38,9



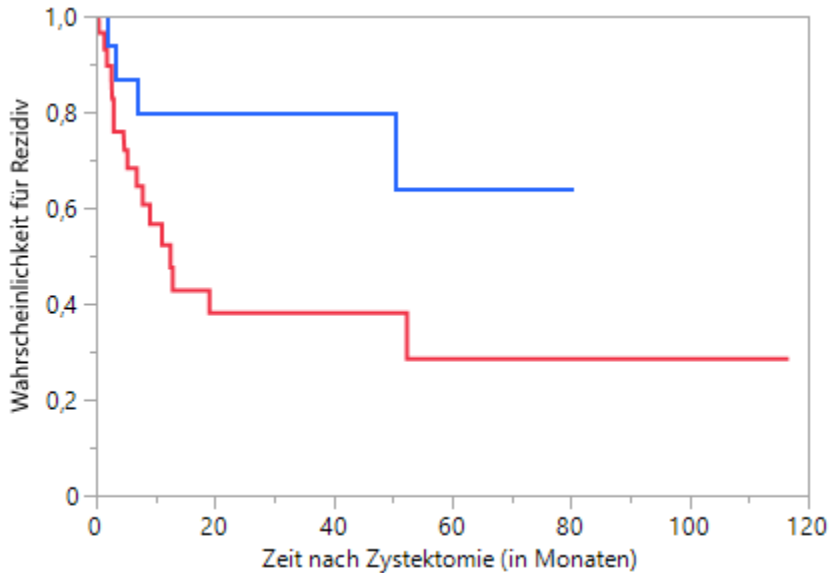
Anzahl an Patienten zu gegebenen Zeitintervallen kein Rezidiv zu erleiden						
Zeitpunkt	0	12	24	36	48	60
EKs intraop	63	28	20	18	13	8
EKs intraop + GFPs periop	44	25	20	14	8	4

**Abbildung 18: RFS nach CX bezogen auf die intraop Transfusion von EKs mit und ohne GFPs im Gesamtkollektiv**

Blaue Kurve: intraop EKs; Rote Kurve: intraop EKs + periop GFPs

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die intraoperative EK-Gabe sowie die intraoperative EK-Gabe mit konkomitanter GFP-Gabe für das RFS im Gesamtkollektiv. Patienten nach alleiniger intraoperativer EK-Gabe wiesen in den ersten Jahren eine höhere Rezidivrate auf als Patienten mit perioperativer GFP-Gabe nach intraoperativer EK-Gabe. Der Wilcoxon-Test war hier signifikant ( $p=0.041$ ). Der Effekt nivellierte sich jedoch nach ca. 5 Jahren fast komplett, was durch den Log-Rank Test bestätigt wurde ( $p=0.15$ ). Die 5YS lag für Patienten mit alleiniger intraoperativer EK-Gabe bei 41,9% und bei Patienten mit zusätzlicher perioperativer GFP-Gabe bei 35,4%.

Die Tabelle innerhalb der Abbildung beschreibt die Anzahl an überlebenden Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten.



Anzahl an Patienten zu gegebenen Zeitintervallen kein Rezidiv zu erleiden						
Zeitpunkt	0	12	24	36	48	60
EKs intraop	30	11	8	7	4	3
EKs intraop + GFPs periop	20	10	10	9	6	3

**Abbildung 19: RFS nach CX bezogen auf die intraop Transfusion von EKs mit und ohne GFPs für Blutgruppe A**

Blaue Kurve: intraop EKs + periop GFPs; Rote Kurve: intraop EKs

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die intraoperative EK-Gabe sowie die intraoperative EK-Gabe mit konkomitanter GFP-Gabe für das RFS im Subkollektiv der Blutgruppe A. Patienten, welche zusätzlich zu der intraoperativen EK-Gabe auch perioperative GFPs erhielten, wiesen eine signifikant geringere Rezidivrate auf. Die 5YS betrug für Patienten mit alleiniger intraoperativer EK-Gabe 28,5% und bei Patienten mit

zusätzlicher perioperativer GFP-Gabe 63,8%. Die Tabelle innerhalb der Abbildung dokumentiert die Anzahl an überlebenden Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

### 3.5. Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse

#### 3.5.1. Allgemeine Parameter

Ein höheres Patientenalter (OS HR: 1,48; 95%-KI (Konfidenzintervall): 1,01 – 2,17; p=0.042) und ein höherer ECOG-PS (OS HR: 2,04; 95%-KI: 1,33 – 3,13; p=0.002) waren bei der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit einem verringerten OS vergesellschaftet. Die übrigen Werte zeigten keine Signifikanz. Alle p-Werte und HRs (Hazard Ratio) sind in Tabelle 22 dokumentiert.

Tabelle 22: Univariate Cox-Regressionsanalyse für die allgemeinen Parameter

Parameter	RFS		CSS		OS	
	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert
Geschlecht Weiblich vs. Männlich	0,91 (0,58 – 1,44)	0.68	1,15 (0,63 – 2,12)	0.64	1,18 (0,78 – 1,80)	0.44
Alter ≥67,3 vs. <67,3	1,13 (0,77 – 1,66)	0.54	1,28 (0,74 – 2,20)	0.37	1,48 (1,01 – 2,17)	<b>0.042</b>
ECOG-PS ≥1 vs. 0	0,98 (0,57 – 1,69)	0.93	1,68 (0,87 – 3,27)	0.14	2,04 (1,33 – 3,13)	<b>0.002</b>

#### 3.5.2. Klinische Parameter

Ein höheres Tumorstadium (≥cT3) war mit einem erhöhten Rezidivrisiko und einem Risiko für ein krebspezifisches Versterben assoziiert (RFS HR: 1,82; 95%-KI: 1,22 – 2,72; p=0.004 / CSS HR: 2,66; 95%-KI: 1,55 – 4,54; p=0.001). Das Vorliegen einer HSTN zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit einem verringerten RFS, CSS und OS (RFS HR: 1,67; 95%-KI: 1,06 – 2,61; p=0.033 / CSS HR: 1,91;

95%-KI: 1,04 – 3,50; p=0.049 / OS HR: 1,78; 95%-KI: 1,17 – 2,73; p=0.010). Ein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben wiesen auch Patienten mit muskelinvasivem Tumor bei ED auf (CSS HR: 2,43; 95%-KI: 1,30 – 4,52; p=0.003 / OS HR: 1,70; 95%-KI: 1,13 – 2,57; p=0.009). Schließlich war ein klinisch positiver Lymphknotenstatus mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs und (krebsspezifischen) Versterbens verbunden (RFS HR: 2,15; 95%-KI: 1,38 – 3,36; p=0.001 / CSS HR: 2,20; 95%-KI: 1,21 – 3,99; p=0.015 / OS HR: 1,63; 95%-KI: 1,04 – 2,57; p=0.043). Alle p-Werte und HRs sind in Tabelle 23 aufgeführt.

**Tabelle 23: Univariate Cox-Regression der klinischen Parameter**

Parameter	RFS		CSS		OS	
	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert
cTmax ≥cT3 vs. ≤cT2b	1,82 (1,22 – 2,72)	<b>0.004</b>	2,66 (1,55 – 4,54)	<b>&lt;0.001</b>	1,50 (1,01 – 2,24)	0.0509
HSTN Ja vs. Nein	1,67 (1,06 – 2,61)	<b>0.033</b>	1,91 (1,04 – 3,50)	<b>0.049</b>	1,78 (1,17 – 2,73)	<b>0.010</b>
Muskelinvasivität bei ED Ja vs. Nein	1,48 (0,98 – 2,24)	0.06	2,43 (1,30 – 4,52)	<b>0.003</b>	1,70 (1,13 – 2,57)	<b>0.009</b>
cN cN+ vs. cN0	2,15 (1,38 – 3,36)	<b>0.001</b>	2,20 (1,21 – 3,99)	<b>0.015</b>	1,63 (1,04 – 2,57)	<b>0.043</b>

### 3.5.3. Perioperative Parameter

Patienten, die keine BCG-Instillationstherapie erhielten, zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben (OS HR: 1,71; 95%-KI: 1,00 – 2,90; p=0.036). Das Risiko ein Rezidiv zu erleiden war für Patienten nach adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zu Patienten ohne adjuvante Chemotherapie erhöht (RFS HR: 2,34; 95%-KI: 1,18 – 4,63; p=0.015). Die Gabe einer palliativen Chemotherapie war mit

einem signifikant erhöhten Risiko eines verringerten postoperativen Überlebens assoziiert (CSS HR: 4,42; 95%-KI: 2,48 – 7,89; p=<0.001 / OS HR: 1,92; 95%-KI: 1,24 – 2,96; p=0.005). Dies galt auch für alle postoperative Chemotherapien (CSS HR: 4,58; 95%-KI: 2,67 – 7,85; p=<0.001 / OS HR: 1,90; 95%-KI: 1,27 – 2,84; p=0.002). Alle p-Werte und HRs sind in Tabelle 24 dargestellt.

**Tabelle 24: Univariate Cox-Regression der perioperativen Parameter**

Parameter	RFS		CSS		OS	
	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert
BCG Nein vs. Ja	1,37 (0,83 – 2,26)	0.19	1,38 (0,67 – 2,83)	0.36	1,71 (1,00 – 2,90)	<b>0.036</b>
MITO Ja vs. Nein	1,10 (0,72 – 1,67)	0.66	1,03 (0,57 – 1,87)	0.92	1,14 (0,74 – 1,75)	0.55
MITO und/oder BCG Nein vs. Ja	1,11 (0,74 – 1,65)	0.61	1,21 (0,68 – 2,12)	0.51	1,39 (0,93 – 2,09)	0.10
Adjuvante Chemotherapie erhalten Ja vs. Nein	2,34 (1,18 – 4,63)	<b>0.015</b>	-	-	-	-
Palliative Chemotherapie erhalten Ja vs. Nein	-	-	4,42 (2,48 – 7,89)	<b>&lt;0.001</b>	1,92 (1,24 – 2,96)	<b>0.005</b>
Jegliche Chemotherapie erhalten Ja vs. Nein	-	-	4,58 (2,67 – 7,85)	<b>&lt;0.001</b>	1,90 (1,27 – 2,84)	<b>0.002</b>

### 3.5.4. Histopathologische Parameter

Für das RFS, das CSS und das OS zeigte sich sowohl für das histopathologische Tumorstadium (RFS HR: 3,46; 95%-KI: 2,30 – 6,93 / CSS HR: 3,89; 95%-KI: 2,18 – 6,93 / OS HR: 3,02; 95%-KI: 2,04 – 4,47), als auch das histopathologische Nodalstadium (RFS HR: 3,66; 95%-KI: 2,46 – 5,47 / CSS HR: 8,39; 95%-KI: 4,53 – 15,55 / OS HR: 3,54; 95%-KI: 2,38 – 5,26), den histopathologischen Absetzungsrand (RFS HR: 3,25; 95%-KI: 1,96 – 5,39 / CSS HR: 4,75; 95%-KI: 2,56 – 8,82 / OS HR: 3,44; 95%-KI: 2,14 – 5,55) und das Vorliegen einer lymphovaskulären Infiltration (RFS HR: 2,92; 95%-KI: 1,98 – 4,30 / CSS HR: 4,96; 95%-KI: 2,78 – 8,85 / OS HR: 2,28; 95%-KI: 1,57 – 3,32) ein hochsignifikanter p-Wert von <0.001. Ein höheres Tumorstadium, ein positives Nodalstadium, ein positiver Absetzungsrand und eine lymphovaskuläre Tumordinfiltration korrelierten ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv, ein tumorspezifisches Versterben und ein verringertes OS. Das Vorliegen einer rein-urothelialen Histologie ging mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv einher (RFS HR: 2,45; 95%-KI: 1,27 – 4,72; p=0.016). Schließlich erhöhte auch die Tumorgröße das Risiko für ein Rezidiv und ein verringertes OS (RFS HR: 1,74; 95%-KI: 1,16 – 2,62; p=0.007 / OS HR: 1,76; 95%-KI: 1,18 – 2,61; p=0.004). Alle p-Werte und HRs sind Tabelle 25 zu entnehmen.

**Tabelle 25: Univariate Cox-Regression der histopathologischen Parameter**

Parameter	RFS		CSS		OS	
	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert
Histopathologisches Tumorstadium $\geq$ pT3a vs. $\leq$ pT2b	3,46 (2,30 – 5,19)	<b>&lt;0.001</b>	3,89 (2,18 – 6,93)	<b>&lt;0.001</b>	3,02 (2,04 – 4,47)	<b>&lt;0.001</b>
Histopathologisches Nodalstadium	3,66 (2,46 – 5,47)	<b>&lt;0.001</b>	8,39 (4,53 – 15,55)	<b>&lt;0.001</b>	3,54 (2,38 – 5,26)	<b>&lt;0.001</b>



pN+ vs. pN0					5,26)	
Resektionsränder pR+ vs. pR0	3,25 (1,96 – 5,39)	<b>&lt;0.001</b>	4,75 (2,56 – 8,82)	<b>&lt;0.001</b>	3,44 (2,14 – 5,55)	<b>&lt;0.001</b>
Lymphovaskuläre Invasion pLV+ vs. pVL0	2,92 (1,98 – 4,30)	<b>&lt;0.001</b>	4,96 (2,78 – 8,85)	<b>&lt;0.001</b>	2,28 (1,57 – 3,32)	<b>&lt;0.001</b>
Reine urotheliale Histologie Ja vs. Nein	2,45 (1,27 – 4,72)	<b>0.016</b>	2,51 (1,07 – 5,88)	0.058	2,00 (1,04 – 3,83)	0.058
Tumorgröße ≥3,0cm vs. <3,0cm	1,74 (1,16 – 2,62)	<b>0.007</b>	1,69 (0,96 – 2,97)	0.06	1,76 (1,18 – 2,61)	<b>0.004</b>

### 3.5.5. Laborchemische Parameter

Es zeigte sich, dass eine erhöhte Thrombozytenzahl mit einem erhöhten Risiko eines Rezidivs, krebsspezifischen Todes sowie eines reduzierten OS einherging (RFS HR: 2,33; 95%-KI: 1,30 – 4,18; p=0.010 / CSS HR: 3,21; 95%-KI: 1,51 – 6,85; p=0.008 / OS HR: 2,45; 95%-KI: 1,39 – 4,32; p=0.005).

Für alle Überlebenszeitpunkte stellte sich ein erhöhtes präoperatives Serum-Kreatinin als Risikofaktor heraus (RFS HR: 1,95; 95%-KI: 1,16 – 3,29; p=0.019 / CSS HR: 3,38; 95%-KI: 1,78 – 6,43; p=0.001 / OS HR: 3,09; 95%-KI: 1,97 – 4,83; p=<0.001).

Ein erhöhtes CRP wies für alle Überlebenszeitpunkte ein erhöhtes Risiko auf (RFS HR: 1,82; 95%-KI: 1,24 – 2,67; p=0.002 / CSS HR: 2,25; 95%-KI: 1,31 – 3,85; p=0.003 / OS HR: 2,09; 95%-KI: 1,43 – 3,05; p=<0.001). Alle p-Werte und HRs sind in Tabelle 26 dokumentiert.

**Tabelle 26: Univariate Cox-Regression der laborchemischen Parameter**

Parameter	RFS		CSS		OS	
	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert
Thrombozyten Erhöht vs. Normal	2,33 (1,30 – 4,18)	<b>0.010</b>	3,21 (1,51 – 6,85)	<b>0.008</b>	2,45 (1,39 – 4,32)	<b>0.005</b>
HB-Wert Erniedrigt vs. Normal	1,07 (0,72 – 1,57)	0.75	1,10 (0,64 – 1,88)	0.73	1,26 (0,86 – 1,83)	0.23
Kreatinin Erhöht vs. Normal	1,95 (1,16 – 3,29)	<b>0.019</b>	3,38 (1,78 – 6,43)	<b>0.001</b>	3,09 (1,97 – 4,83)	<b>&lt;0.001</b>
CRP Erhöht vs. Normal	1,82 (1,24 – 2,67)	<b>0.002</b>	2,25 (1,31 – 3,85)	<b>0.003</b>	2,09 (1,43 – 3,05)	<b>&lt;0.001</b>
PTT Erhöht vs. Normal	0,57 (0,08 – 4,12)	0.54	1,31 (0,18 – 9,51)	0.79	2,66 (0,98 – 7,22)	0.09

### 3.5.6. Blutprodukteparameter

Patienten mit Blutgruppe B (CSS HR: 2,45; 95%-KI: 1,19 – 5,04; p=0.027) und Blutgruppe 0 (CSS HR: 0,54; 95%-KI: 0,29 – 1,00; p=0.041) hatten ein erhöhtes Risiko krebsspezifisch zu versterben im Vergleich zu den Blutgruppen A, B und AB. Patienten mit Blutgruppe B hatten im Vergleich zu Blutgruppe 0 ebenfalls ein erhöhtes Risiko krebsspezifisch zu versterben (CSS HR: 3,33; 95%-KI: 1,44 – 7,70; p=0.008). Alle p-Werte und HRs sind in Tabelle 27 aufgelistet.

**Tabelle 27: Univariate Cox-Regression der Blutparameter**

Parameter	RFS		CSS		OS	
	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert
Blutverlust	0,85 (0,50)	0.58	1,08 (0,52)	0.83	1,15 (0,68)	0.59

<762ml vs. ≥762ml	- 1,47)		- 2,25)		- 1,97)	
Blutgruppen		0.27		0.06		0.34
A vs. Rest	1,04 (0,70 - 1,54)	0.84	1,16 (0,67 - 2,00)	0.60	1,19 (0,81 - 1,75)	0.38
B vs. Rest	1,77 (0,97 - 3,25)	0.08	2,45 (1,19 - 5,04)	<b>0.027</b>	1,49 (0,82 - 2,72)	0.21
0 vs. Rest	0,82 (0,55 - 1,25)	0.35	0,54 (0,29 - 1,00)	<b>0.041</b>	0,73 (0,48 - 1,10)	0.12
AB vs. Rest	0,59 (0,14 - 2,38)	0.41	1,13 (0,27 - 4,63)	0.87	0,87 (0,28 - 2,75)	0.81
B vs. A	1,62 (0,86 - 3,05)	0.15	2,02 (0,95 - 4,32)	0.08	1,32 (0,70 - 2,46)	0.40
A vs. 0	1,15 (0,74 - 1,77)	0.53	1,61 (0,84 - 3,09)	0.14	1,33 (0,87 - 2,05)	0.18
A vs. AB	1,69 (0,41 - 6,93)	0.43	0,95 (0,22 - 3,99)	0.94	1,24 (0,39 - 3,98)	0.70
B vs. 0	1,93 (1,00 - 3,72)	0.06	3,33 (1,44 - 7,70)	<b>0.008</b>	1,74 (0,90 - 3,37)	0.11
B vs. AB	2,91 (0,65 - 13,11)	0.11	2,00 (0,43 - 9,26)	0.34	1,68 (0,47 - 5,97)	0.40
AB vs. 0	0,65 (0,16 - 2,70)	0.52	1,67 (0,38 - 7,35)	0.52	1,07 (0,33 - 3,49)	0.91
Rhesus-Faktor Nein vs. Ja	0,79 (0,44 - 1,39)	0.41	1,22 (0,62 - 2,40)	0.56	1,15 (0,70 - 1,88)	0.58
Kell-Antigen Nein vs. Ja	1,70 (0,41 - 6,99)	0.42	1,80 (0,24 - 13,38)	0.53	1,33 (0,41 - 4,29)	0.61

### 3.5.7. Blutproduktegabe

Die intraoperative EK-Gabe war mit einem verringerten RFS und OS im Vergleich zu keiner intraoperativen EK-Gabe vergesellschaftet (RFS HR: 1,50; 95%-KI: 1,01 – 2,22; p=0.046 / OS HR: 1,82; 95%-KI: 1,25 – 2,64; p=0.002). Patienten mit intraoperativer EK-Gabe hatten gegenüber Patienten ohne perioperative EK-Gabe ein geringeres OS (OS HR: 1,83; 95%-KI: 1,22 – 2,85; p=0.003). Intraoperativ transfundierte Patienten hatten im Vergleich zu Patienten mit ausschließlich postoperativer EK-Gabe ein erhöhtes Risiko für ein verringertes RFS und OS (RFS HR: 1,68; 95%-KI: 1,00 – 2,82; p=0.045 / OS HR: 1,68; 95%-KI: 1,03 – 2,75; p=0.031). Eine intraoperative EK-Gabe mit konkomitanter GFP-Gabe war im Vergleich zu keiner EK-Gabe mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein verringertes OS vergesellschaftet (OS HR: 1,81; 95%-KI: 1,05 – 3,11; p=0.039). Alle p-Werte und HRs sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Univariate Cox-Regression der Blutproduktgaben

Parameter	RFS		CSS		OS	
	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert
Intraop EKs vs. keine intraop EKs	1,50 (1,01 – 2,22)	<b>0.046</b>	1,61 (0,94 – 2,78)	0.09	1,82 (1,25 – 2,64)	<b>0.002</b>
Intraop EKs vs. Keine EKs	1,41 (0,92 – 2,17)	0.11	1,54 (0,84 – 2,80)	0.16	1,83 (1,22 – 2,85)	<b>0.003</b>
Keine EKs vs. postop EKs	1,17 (0,70 – 1,96)	0.54	1,16 (0,56 – 2,40)	0.69	0,88 (0,53 – 1,47)	0.62
Intraop EKs vs. postop EKs	1,68 (1,00 – 2,82)	<b>0.045</b>	1,77 (0,86 – 3,65)	0.11	1,68 (1,03 – 2,75)	<b>0.031</b>
GFPs	1,15 (0,67 – 1,96)	0.60	1,21 (0,55 – 2,70)	0.62	0,63 (0,40 – 0,94)	0.052

Nein vs. Ja	- 1,99)		- 2,69)		- 0,99)	
Intraop EKs intraop vs. intraop EKs & GFPs	1,60 (0,83 - 3,10)	0.15	2,22 (0,82 - 6,10)	0.09	1,00 (0,56 - 1,76)	0.98
Intraop EKs & GFPs vs. postop EKs	1,23 (0,61 - 2,48)	0.56	1,05 (0,35 - 3,13)	0.93	1,85 (0,99 - 3,48)	0.055
Intraop EKs & GFPs vs. Keine EKs	1,04 (0,56 - 1,94)	0.90	0,85 (0,32 - 2,26)	0.74	1,81 (1,05 - 3,11)	<b>0.039</b>
Postop EKs & GFPs vs. postop EKs	0,90 (0,21 - 3,84)	0.88	2,09 (0,45 - 9,70)	0.38	2,52 (0,93 - 6,80)	0.09
Intraop EKs vs. postop EKs & GFPs	2,06 (0,49 - 8,67)	0.27	1,17 (0,27 - 5,10)	0.82	0,75 (0,29 - 1,94)	0.56
Postop EKs & GFPs vs. Keine EKs	0,83 (0,20 - 3,44)	0.79	1,78 (0,42 - 7,60)	0.47	2,66 (1,05 - 6,78)	0.06
Postop EKs & GFPs vs. intraop EKs & GFPs	0,82 (0,19 - 3,66)	0.79	2,23 (0,43 - 11,55)	0.37	1,33 (0,49 - 3,60)	0.58

### 3.6. Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Aus den signifikanten Parametern der univariaten Cox Regressionsanalyse wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalysen für das RFS, das CSS und das OS vorgenommen. Neben dem Alter und dem ECOG-PS, die nur im OS signifikant waren, fanden das histopathologische Tumor- und Nodalstadium sowie der histopathologische Resektionsrand und die lymphovaskuläre Invasion Eingang in

die Analyse. Hinsichtlich der multivariaten Analyse für das RFS wurde als Parameter die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie und für das CSS und OS der Erhalt einer postoperativen Chemotherapie (adjuvant und/oder palliativ) berücksichtigt. Als letzter wesentlicher Faktor fand die EK-Gabe Eingang in die Analyse. Hier wurde lediglich unterschieden, ob EKs intraoperativ gegeben wurden oder nicht.

Die multivariate Analyse ergab, dass es sich bei der intraoperativen EK-Gabe sowohl im RFS als auch im OS um einen unabhängigen prognostischen Faktor handelte (RFS HR: 1,84; 95%-KI: 1,05 – 3,22; p=0.038 / OS HR: 1,64; 95%-KI: 1,10 – 2,44; p=0.016). Die intraoperative EK-Gabe war mit einem erhöhten Risiko eines Rezidivs und einem verringerten OS assoziiert. Der ECOG-PS war mit einer schlechteren Gesamtprognose vergesellschaftet. (OS HR: 1,78; 95%-KI: 1,11 – 2,85; p=0.021). Der Erhalt einer postoperativen Chemotherapie erwies sich als signifikant für das CSS (CSS HR: 2,92; 95%-KI: 1,57 – 5,44; p=<0.001). Ein weiterer unabhängiger Prognosefaktor war ein positives histopathologisches Nodalstadium (RFS HR: 2,31; 95%-KI: 1,09 – 4,89; p=0.029 / CSS HR: 3,98; 95%-KI: 1,83 – 8,64; p=<0.001 / OS HR: 2,22; 95%-KI: 1,34 – 3,67; p=0.002). Das Vorliegen eines positiven Resektionsrandes korrelierte mit einem signifikant erhöhten Risiko eines verringerten OS (OS HR: 2,10; 95%-KI: 1,18 – 3,73; p=0.018). Schließlich zeigte sich ein signifikant verringertes CSS beim Vorliegen einer lymphovaskulären Invasion (CSS HR: 2,34; 95%-KI: 1,09 – 5,03; p=0.025) Alle p-Werte und HRs sind Tabelle 29 zu entnehmen.

**Tabelle 29: Multivariate Cox-Regressionsanalyse**

Parameter	RFS		CSS		OS	
	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert	HR (95% - KI)	p-Wert
EKs intraop vs. EKs nicht intraop	1,84 (1,05 – 3,22)	<b>0.038</b>	1,31 (0,73 – 2,36)	0.37	1,64 (1,10 – 2,44)	<b>0.016</b>

Alter ≥67,3 vs. <67,3	-	-	-	-	1,38 (0,91 – 2,10)	0.12
ECOG-PS ≥1 vs. 0	-	-	-	-	1,78 (1,11 – 2,85)	<b>0.021</b>
Adj. Chemotherapie erhalten Ja vs. Nein	1,98 (0,90 – 4,38)	0.10	-	-	-	-
Postoperative Chemotherapie erhalten Ja vs. Nein	-	-	2,92 (1,57 – 5,44)	<b>&lt;0.001</b>	1,30 (0,83 – 2,03)	0.25
Histopathologisches Tumorstadium ≥pT3a vs. ≤pT2b	1,31 (0,62 – 2,75)	0.47	0,74 (0,34 – 1,60)	0.45	1,37 (0,82 – 2,28)	0.22
Histopathologisches Nodalstadium pN+ vs. pN0	2,31 (1,09 – 4,89)	<b>0.029</b>	3,98 (1,83 – 8,64)	<b>&lt;0.001</b>	2,22 (1,34 – 3,67)	<b>0.002</b>
Resektionsränder pR+ vs. pR0	2,25 (1,04 – 4,87)	0.055	1,68 (0,79 – 3,58)	0.20	2,10 (1,18 – 3,73)	<b>0.018</b>
Lymphovaskuläre Invasion LVI vs. LV0	1,75 (0,89 – 3,44)	0.10	2,34 (1,09 – 5,03)	<b>0.025</b>	1,08 (0,65 – 1,78)	0.77

## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion der klinischen, histopathologischen und allgemeinen laborchemischen Ergebnisse

Die 5YS lagen im Gesamtkollektiv nach CX bei etwa 56% (RFS), 76% (CSS) und 56% (OS). In größeren Kollektiven wurden in der Vergangenheit das RFS nach 5 Jahren mit 58-70%, das CSS mit 66-71% und das OS mit 58-60% (Hautmann et al., 2012; Shariat et al., 2006; Stein et al., 2001) beziffert. Die vorliegenden Überlebensdaten können somit vor dem Hintergrund dieser Daten aus der Literatur als repräsentativ betrachtet werden. Gründe für die Schwankungsbreite in den berichteten Überlebensdaten nach CX können neben dem radikalchirurgischen Ausmaß des Eingriffes insbesondere die unterschiedlichen Intensitäten in der Nachsorge und die Einführung strukturierter Nachsorgepläne (Giannarini et al., 2010) sein, die wiederum einen Einfluss auf die Detektionsrate von Rezidiven haben können.

Vor dem Hintergrund der Literatur ist das Geschlechterverhältnis und das mediane Alter bei Diagnosestellung im vorliegenden Zystektomiekollektiv mit ca. 25% Frauen und 69 Jahren ebenfalls als repräsentativ zu betrachten (Hautmann et al., 2012; Robert-Koch-Institut, 2021; Shariat et al., 2006; Stein et al., 2001). In der vorliegenden Analyse zeigte sich, dass ältere Patienten ( $\geq 67$  Jahren) ein verringertes OS nach CX aufwiesen. Während manche Autoren bei älteren zystektomierten Patienten keine Unterschiede beim OS im Vergleich zu jüngeren Patienten berichten (Horovitz et al., 2012; Moschini et al., 2019), beschreiben andere hingegen ein deutlich schlechteres OS für ältere Patienten (Chromecki et al., 2012; Maffezzini et al., 2021). Das vorliegende Ergebnis zeigt ebenso diese Tendenz. Der prognostische Einfluss des Patientenalters auf das Überleben nach CX scheint noch nicht klar beantwortet zu sein, so dass prospektive Studien zur Beantwortung dieser wichtigen Frage sinnvoll sind.

Der ECOG-PS  $\geq 1$  zeigte sich sowohl univariat als auch multivariat als Parameter, der mit einem erhöhten Risiko für ein verringertes OS nach CX einhergeht. Es



existiert eine Studie von Hara et al., welche den ECOG-PS und den präoperativen HB-Wert bei älteren Patienten mit einem schlechteren OS nach CX (HR: 1,96) in Verbindung bringt (Hara et al., 2016). Auch Linder et al. bestätigen dies in ihrer Arbeit (Linder et al., 2013), wobei dort auch für das CSS eine eindeutige prognostische Unabhängigkeit gefunden wurde. Die Ergebnisse der Literatur sowie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen die Bedeutung des ECOG-PS für das Überleben von Patienten mit invasivem Harnblasenkarzinom nach CX.

Bei den klinischen Parametern zeigte sich, dass das klinische Tumorstadium einen prognostisch ungünstigen Einfluss auf das RFS, CSS und OS besitzt. Im Vergleich zum histopathologischen Tumorstadium lässt sich feststellen, dass die prognostische Aussagekraft des klinischen Tumorstadiums geringer ist. Auffallend war, dass es im Gesamtkollektiv 80 Patienten mit einem  $\geq$ T3-Stadium gab, allerdings 143 Patienten mit einem  $\geq$ pT3a-Stadium. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Gray et al. in ihrer Studie. Die Überlebenszeiten sanken in jedem Stadium, wenn ein Upstaging zwischen klinischem und pathologischem Staging erfolgte (Gray et al., 2014). Besonders bei den T2- und T3-Stadien kam es hierbei zu einer starken Diskrepanz zwischen klinischem und pathologischem Tumorstadium (Gray et al., 2014). Paik et al. nennen in ihrer Arbeit als Ursache die Limitationen der CT als Standardmethode zur Feststellung der extravasikalen Tumorausbreitung, welches ein (mikroskopisches) extravasikales Tumorstadium kaum detektieren und oft nur vermuten lassen kann (Paik et al., 2000).

Das Vorliegen einer HSTN war auch mit einem signifikant schlechteren RFS, CSS und OS verbunden. Bartsch et al. und Lin et al. berichten ebenfalls von einem prognostisch ungünstigen Einfluss auf das RFS nach CX bei Vorliegen einer HSTN (Bartsch et al., 2007; Lin et al., 2011). Resorlu et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass eine HSTN bei CX das CSS negativ beeinflusst (Resorlu et al., 2009). Zwei Metaanalysen von Zhu et al. und Oh et al. bestätigen diesen negativen Effekt sowohl für das CSS als auch für das OS (Oh et al., 2019; Zhu et al., 2019). Die Daten der vorliegenden Arbeit zum prognostischen Stellenwert der präoperativen HSTN vor CX sind damit im Einklang mit den aktuellen Ergebnissen der Literatur.

Ein weiterer Prognoseparameter war das Vorliegen eines muskelinvasiven Tumorstadiums bei ED, welches in der vorliegenden Arbeit einen negativen Einfluss auf das CSS und OS ausübte. Eine Studie von May et al. untersuchte in ähnlicher Weise den Einfluss des Tumorstadiums bei ED und finaler TURB vor CX in Bezug auf das progressionsfreie Überleben sowie das OS und berichten ebenfalls über einen prognostisch ungünstigen Einfluss eines MIBC auf die untersuchten Überlebensendpunkte (May et al., 2004). Diese Ergebnisse erscheinen nicht überraschend, da Patienten mit einem NIMBC eine bessere Prognose als mit einem MIBC aufweisen.

Das klinische Nodalstadium war in dieser Arbeit signifikant mit dem RFS, CSS und OS assoziiert und zeigte im Vergleich zum histopathologischen Nodalstadium höhere Überlebensraten für das RFS, CSS und OS. Gray et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass es besonders beim Lymphknotenstatus im Rahmen des Stagings zu Fehleinschätzungen kommen und in einem Upstaging oder Downstaging nach histopathologischer Evaluation der resezierten Lymphknoten resultieren kann (Gray et al., 2014). Eine Studie von Lu et al. kommt hingegen zu dem Schluss, dass die radiologische Bildgebung mit 82% Sensitivität und 89% Spezifität eine ausreichend hohe Detektionsgenauigkeit für die Erkennung von Lymphknotenmetastasen besitzt (Lu et al., 2012). Die Hauptursachen für diese Diskrepanzen zwischen klinischem und histopathologischem Nodalstadium sind neben dem Ausmaß der Lymphadenektomie auch in der Detektionsgenauigkeit moderner Schnittbildgebungen zu suchen.

Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie zeigte ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv ebenso wie eine palliative Chemotherapie mit einem erhöhten CSS und OS korrelierte. Die Einteilung in adjuvant und palliativ wurde auf der Grundlage der Arbeit von Galsky et al. vorgenommen, wie im Methodenteil bereits beschrieben (Galsky et al., 2016). Bei Patienten mit einem  $\geq$ pT3a-Tumorstadium oder histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen ohne neoadjuvante Chemotherapie besteht aufgrund des hohen Rezidivrisikos die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie. Im Rahmen von Meta-Analysen zeigte sich, dass

durch eine adjuvante Chemotherapie das DFS (disease-free-survival) (Leow et al., 2014) und PFS (progression-free-survival) (Sternberg et al., 2015) verlängert werden kann.

Während für das RFS alle histopathologischen Parameter eine statistische Signifikanz zeigten, waren für das CSS die Tumorgröße und eine reine urotheliale Histologie nicht signifikant. Für das OS waren mit Ausnahme der reinen urothelialen Histologie alle Parameter signifikant. Besonders das pathologische Tumorstadium und Nodalstadium sind etablierte Prognosefaktoren nach CX. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind im Einklang mit anderen größeren Studien (Hautmann et al., 2012; Shariat et al., 2006; Stein et al., 2001).

Der Resektionsstatus ist ebenso ein etablierter Prognosefaktor, der mit einem schlechteren Verlauf einhergeht. In der Literatur ist der negative Effekt eines positiven Resektionsrandes ausführlich beschrieben (Dotan et al., 2007; Hong et al., 2017; Neuzillet et al., 2013; Novara et al., 2010). Die Metaanalyse von Hong et al. kommt hier zu dem Schluss, dass ein positiver Resektionsstatus mit einem schlechteren RFS, CSS und OS einhergeht (Hong et al., 2017). Ebenso stellen Hong et al. die Vermutung auf, dass es sich um einen unabhängigen prognostischen Faktor handeln könnte (Hong et al., 2017). Zu diesem Ergebnis kommt auch die vorliegende Studie in Bezug auf das OS. Novara et al. können dieses Ergebnis in ihrer Arbeit für das RFS und CSS bestätigen (Novara et al., 2010). Die lymphovaskuläre Infiltration zeigte sich ebenso als signifikanter Parameter für das Überleben. Die Ergebnisse werden wiederum durch die Arbeit von Shariat et al. bestätigt und zeigen, dass eine lymphovaskuläre Invasion mit einem verringerten Überleben assoziiert ist (Shariat et al., 2006).

Das Vorliegen einer reinen urothelialen Histologie stellte sich in dieser Arbeit als prognostisch günstiger Faktor in Bezug auf das RFS heraus. Royce et al. konnten zeigen, dass bei Vorliegen einer gemischten Histologie das Risiko für eine Metastasierung signifikant erhöht ist (Royce et al., 2018).

Bei den laborchemischen Parametern zeigte sich, dass eine präoperative Thrombozytose mit einem schlechteren RFS, CSS und OS einhergeht, welche im Einklang mit der Literatur steht (Jokisch et al., 2020; Moschini et al., 2014).

Daneben war auch das Serum-Kreatinin mit einem schlechteren RFS, CSS und OS assoziiert. Hackemer et al. zeigten ebenfalls in ihrer Studie, dass ein präoperativ erhöhtes Serum-Kreatinin einen ungünstigen Einfluss auf das OS (HR: 3.18) besitzt (Hackemer et al., 2021). Eine weitere Studie von Matsumoto et al. untersuchte den Einfluss einer chronischen Nierenerkrankung auf das Überleben nach CX bei einem Harnblasenkarzinom. Dort zeigte sich, dass mit sinkender Nierenfunktion auch das PFS, das CSS und das OS sanken (Matsumoto et al., 2018). Die vorliegenden Ergebnisse zum prognostischen Stellenwert des Serum-Kreatinins bei zystektomierten Patienten scheinen im Vergleich zur aktuellen Literatur schlüssig zu sein.

Schließlich war in der vorliegenden Arbeit ein erhöhtes Serum-CRP mit einem verringerten RFS, CSS und OS in Verbindung zu bringen. Es gibt zahlreiche Studien, die den prognostische Einfluss des präoperativen Serum-CRPs auf das CSS (Gakis et al., 2011; Grimm et al., 2016; Hilmy et al., 2005; Kramer et al., 2014; Yoshida et al., 2008) oder das OS (Grimm et al., 2016; Hilmy et al., 2005) nach CX beschreiben. Die Ergebnisse dieser Studien korrelieren mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und bekräftigen den negativen Einfluss eines präoperativ erhöhten Serum-CRP-Wertes auf das Überleben nach CX.

Schlussfolgend lässt sich festhalten, dass die untersuchten Laborparameter nur zum Zweck der Prüfung der Repräsentativität des untersuchten Kollektivs im Vergleich zur Literatur mittels univariater Analyse ausgewertet wurden. Für die multivariate Analyse hingegen wurden diese nicht weiterführend berücksichtigt, da deren prognostische Bedeutung vor dem Hintergrund etablierter histopathologischer Parameter als experimentell zu betrachten ist (Gakis et al., 2012) und damit deren Einschluss die prognostische Bedeutung der intraoperativen EK-Gabe verzerren könnte.

Hinsichtlich der Auswahl der Parameter für die multivariate Cox-Regressionsanalyse wurden zur Errechnung die statistische Unabhängigkeit der intraoperativen EK-Transfusion für alle drei Überlebensendpunkte das pT-Stadium, pN-Stadium, die lymphovaskuläre Invasion und der Resektionsstatus verwendet, da diese im Vergleich zu den klinischen und histopathologischen Parametern eine deutlich höhere statistische Signifikanz aufwiesen. Zudem wurde für das RFS die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie und für das CSS und OS die postoperative Chemotherapie mitberücksichtigt, da diese Einflussgrößen bekanntermaßen das Überleben von Patienten nach radikaler Zystektomie (Sternberg et al., 2015) bzw. nach Entwicklung eines Rezidivs nach Zystektomie stark beeinflussen (von der Maase et al., 2005). Für das OS wurden auch das Alter und der ECOG-Status eingeschlossen, da diese – wie bereits erwähnt – sowohl in unserer Analyse wie auch in der Literatur ebenfalls einen hohen Einfluss auf das Gesamtüberleben nach Zystektomie haben (Chromecki et al., 2012; Hara et al., 2016; Linder et al., 2013; Maffezzini et al., 2021).

#### **4.2. Diskussion der Ergebnisse zur Korrelation mit Blutprodukten und Blutprodukteparametern**

In der vorliegenden Untersuchung wurden 54,7% der Frauen intraoperativ mit EKs transfundiert. Diese erhöhte intraoperative Transfusionsrate bei Frauen bestätigen viele Studien (Gschliesser et al., 2017; Lee et al., 2015; Moschini et al., 2017; Siegrist et al., 2010). Als Ursachen hierfür werden ein erhöhter intraoperativer Blutverlust (Lee et al., 2015; Siegrist et al., 2010), eine längere OP-Zeit (Siegrist et al., 2010) und ein höheres Tumorstadium (Gschliesser et al., 2017) angegeben. Ebenso zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass signifikant häufiger ältere Patienten intraoperative EKs erhielten. Es gibt retrospektive Studien, die die Bedeutung des höheren Patientenalters hinsichtlich der perioperativen Notwendigkeit einer Bluttransfusionen beim invasiven Harnblasenkarzinom bestätigen (Linder et al., 2013; Siemens et al., 2017). Andere retrospektive Studien

hingegen können dieses Ergebnis nicht bestätigen (Abel et al., 2014; Moschini et al., 2016a; Young et al., 2017).

Ferner wurden Patienten mit MIBC bei ED signifikant häufiger intraoperativ transfundiert. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer weiteren Studie, in welcher bei Patienten mit klinischem MIBC eine Transfusionsrate von 33% ermittelt wurde (Rosenblatt et al., 2020).

In der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass fast die Hälfte aller Patienten mit klinischen Lymphknotenmetastasen intraoperativ transfundiert wurden. Es erscheint plausibel, dass bei positivem Lymphknotenstatus eine erweiterte Lymphadenektomie intraoperativ erfolgt, welche mit einem größeren Trauma und einem erhöhten Risiko auf einen höheren intraoperativen Blutverlust einhergeht. Dennoch ist im Rahmen des klinischen Stagings der Nachweis von Metastasen ebenso schwierig zu führen wie der Nachweis eines extravesikalen Wachstums im Sinne eines pT3a-Stadiums, da Mikrometastasen nicht mit ausreichender Zuverlässigkeit erkannt werden können und inflammatorisch vergrößerte Lymphknoten fälschlicherweise als Lymphknotenmetastasen interpretiert werden können (Gray et al., 2014).

Eine Instillationstherapie mit BCG reduzierte in dieser Arbeit die Wahrscheinlichkeit für eine intraoperative EK-Gabe, sodass nur etwa 20% der Patienten mit BCG-Instillationstherapie intraoperativ transfundiert wurden. Das Ergebnis erscheint plausibel, da BCG beim NMIBC zum Einsatz kommt, so dass bei einer Frühzystektomie oder bei BCG-Versagen die Wahrscheinlichkeit für ein extravesikales Wachstum und Metastasen im Vergleich zu primären MIBC-Patienten geringer ist, was die geringere Transfusionsnotwendigkeit erklärt.

Zusätzlich erhielt etwa die Hälfte der Patienten mit einem positiven Resektionsrand intraoperativ EKs. Die positive Korrelation zwischen positivem Absetzungsrand und Bluttransfusionen wird auch in anderen Arbeiten mit einer Transfusionsrate von 41-78% genannt (Diamantopoulos et al., 2021; Gierth et al., 2014; Morgan et al., 2013; Moschini et al., 2015). Es ist davon auszugehen, dass lokal fortgeschrittene Tumore aufgrund des Tumorausmaßes ein höheres Risiko für einen positiven

Absetzungsrand tragen und bei ausgedehnten Tumoren der Ausgangs HB-Wert häufig erniedrigt ist (Schubert et al., 2016).

Bestätigt werden diese Annahmen durch die Analysen zur Tumorgroße. Patienten mit größerem Tumordurchmesser wurden signifikant häufiger intraoperativ transfundiert. Yuh et al. stellen die klinisch nachvollziehbare Vermutung auf, dass bei ausgedehnten Blasentumoren aufgrund erschwerter intraoperativer Präparationsverhältnisse ein höherer Transfusionsbedarf besteht (Yuh et al., 2008).

Die Untersuchungen zu den präoperativen Laborwerten ergaben, dass Patienten mit einem präoperativ erniedrigten HB-Wert häufiger intraoperativ und postoperativ EKs erhielten. Es wurden intraoperativ und postoperativ jeweils knapp die Hälfte der Patienten transfundiert, wenn ein erniedrigter HB-Wert vorlag. In deutlichen größeren Patientenkollektiven kommen Moschini et al. und Gierth et al. unter Verwendung der WHO-Klassifikation zur Definition der Anämie zu vergleichbaren Werten in Bezug auf den perioperativen Transfusionsbedarf bei erniedrigtem HB-Wert (Gierth et al., 2015; Moschini et al., 2016a).

In der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass bei Vorliegen eines präoperativ erhöhten Serum-Kreatinin-Wertes knapp über die Hälfte der Patienten eine EK-Transfusion intraoperativ erhielten. Es existieren in der Literatur derzeit keine Studien, die den Zusammenhang zwischen intraoperativer EK-Gabe und präoperativ erhöhtem Serum-Kreatinin näher untersucht haben. Als Ausgangspunkt eines möglichen Pathomechanismus ließe sich eine verringerte Bildung von Erythropoetin als Ausdruck einer eingeschränkten Nierenfunktion annehmen.

Des Weiteren war ein präoperativ erhöhter Serum-CRP-Wert bei intraoperativ transfundierten Patienten feststellbar. Die Verbindung zu einem erhöhten Transfusionsbedarf ist bisher noch nicht untersucht worden. CRP ist ein Akute-Phase-Protein und unspezifischer Entzündungsparameter. Durch malignes Tumorwachstum kommt es zu einer Zerstörung von gesundem Gewebe, was eine Entzündungsreaktion durch Freisetzung von Akute-Phase-Proteine hervorruft (Hart

et al., 2020). Es kann vermutet werden, dass ein fortgeschrittener Tumor eine verstärkte Ausschüttung von Serum-CRP begünstigt und über einen meist gleichzeitig bestehenden präoperativ erniedrigten HB-Wert zu einem erhöhten intraoperativen Transfusionsbedarf führt.

Die Transfusionsrate in dieser Arbeit lag bei insgesamt 59,8%, wobei 35,5% der Patienten intraoperativ und 24,3% postoperativ transfundiert wurden. Eine Metaanalyse von Wang et al. ergab eine Transfusionsrate von 32,8 – 67% je nach betrachteter Studie (Wang et al., 2015). Patienten, welche intraoperativ oder postoperativ EKs erhielten, zeigten einen höheren Blutverlust (Median: 900ml intraoperativ; 800ml postoperativ) als Patienten ohne Transfusion (Median: 500ml). Studien von Gierth et al. sowie Diamantopoulos et al. haben einen medianen Blutverlust bei transfundierten Patienten von 1000ml ermittelt, sowie einen Median von 600ml (Gierth et al., 2014) bzw. 400ml (Diamantopoulos et al., 2021) bei nicht-transfundierten Patienten. Beide Arbeiten gliedern allerdings ihre Auswertung nicht nach intraoperativer und postoperativer Gabe. Es gibt lediglich eine Studie von Moschini et al., die diesen Zusammenhang untersucht hat. Aus dieser Studie konnte ein medianer Blutverlust bei intraoperativen Transfusionen von 1400ml, bei postoperativen Transfusionen von 650ml und ohne Transfusionen von 800ml festgestellt werden (Moschini et al., 2017). Eine prozentuale Verteilung für Transfusionen oberhalb und unterhalb des Mittelwertes ist in keiner der oben genannten Studien erfasst worden. Somit können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zum Zusammenhang zwischen der EK-Gabe und intraoperativem Blutverlust als konkordant zu den Ergebnissen aus anderen Studien betrachtet werden. Das Ziel einer intraoperativen EK-Gabe besteht darin, eine anämische Gewebshypoxie zu verhindern (Tanner and Müller, 2019). Es ist daher nachvollziehbar, dass die Wahrscheinlichkeit bei einem höheren intraoperativen Blutverlust für eine intraoperative Transfusion steigt. Die postoperativ erhöhte Transfusionsrate lässt sich ebenso durch einen höheren intraoperativen Blutverlust und durch eine höhere Rate an damit assoziierten Komplikationen erklären.



Die prozentuale Verteilung der Blutgruppen war in der vorliegenden Arbeit in etwa repräsentativ in Bezug auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands. Blutgruppe B und AB waren allerdings etwas geringer vertreten (Beckman, 2008). Bei der Überlebensanalyse der Blutgruppen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Blutgruppen. Hierbei konnte bei Patienten mit Blutgruppe O ein negativer und bei Patienten mit Blutgruppe B ein positiver prognostischer Einfluss auf das CSS festgestellt werden. Es gibt Studien, die bereits über den Zusammenhang zwischen Blutgruppenzugehörigkeit und Überleben beim Harnblasenkarzinom berichten. So kommen mehrere Studien zu dem Schluss, dass es keinen Zusammenhang zwischen Blutgruppen und einem positiven oder negativen Einfluss auf das Überleben nach CX gibt (Buchner et al., 2017; D'Andrea et al., 2017; Engel et al., 2015; Moschini et al., 2016b; Sürer et al., 2014). Klatte et al. zeigen in ihrer Studie zum NMIBC, dass Patienten mit NMIBC und Blutgruppe 0 die höchste und bei Blutgruppe B die niedrigste Rezidiv- und Progressionsrate aufweisen (Klatte et al., 2014a). Für das MIBC berichten Klatte et al. in einer anderweitigen Studie, in der etwa 8000 zystektomierte Patienten eingeschlossen wurden, dass Patienten mit Blutgruppe B ein signifikant erhöhtes Risiko für ein krebsspezifisches Versterben haben (Klatte et al., 2014b). Eine Studie von Gershman et al. mit über 2000 Patienten bestätigt ebenfalls den Einfluss der Blutgruppen auf das Überleben nach CX. In Übereinstimmung mit den Daten aus der vorliegenden Arbeit konnte auch hier ein prognostisch günstiger Effekt der Blutgruppe 0 auf das Überleben im Vergleich zu allen anderen Blutgruppen gefunden werden (Gershman et al., 2016). Eine weiterführende Analyse ergab hier einen negativen prognostischen Einfluss der Blutgruppe A auf das RFS, CSS und OS, welcher sich sogar in einer multivariaten Analyse als unabhängiger prognostischer Faktor für das CSS darstellen ließ (Gershman et al., 2016).

Somit lässt sich schlussfolgern, dass der derzeitige Stand der Literatur zur prognostischen Bedeutung der Blutgruppenzugehörigkeit für das MIBC nicht eindeutig ist. Während es viele kleinere Arbeiten gibt, die keinen Einfluss der Blutgruppe auf das Überleben nach CX finden, weisen die Arbeiten mit den

höchsten Fallzahlen einen prognostischen Einfluss nach. Die vorliegende Studie bestätigt einerseits in Übereinstimmung mit der Arbeit von Gersham et al. den prognostisch günstigen Einfluss der Blutgruppe 0 und andererseits den negativen prognostischen Einfluss von Blutgruppe B, wie bei Klatte et al. berichtet wird. Dagegen konnte ein unabhängiger negativer Einfluss der Blutgruppe A nicht bestätigt werden. Zur Klärung eines möglichen Kausalzusammenhangs wären weitere Studien zur Untersuchung der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen erforderlich. Dabei gilt es zu klären, ob tatsächlich Patienten mit Blutgruppe 0 prognostisch unterschiedliche Verläufe in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Muskelinvasion haben und ob das Vorliegen von Anti-A und Anti-B Antikörpern einen Einfluss auf die Entwicklung einer (Mikro-)metastasierung ausübt.

In der vorliegenden Arbeit wurden GFPs in etwa 83% der Fälle zusammen mit intraoperativen EKs und in ca. 15% der Fälle zusammen mit postoperativen EKs appliziert. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da besonders bei stärkeren Blutverlusten das Risiko einer Verbrauchs- bzw. Verlustkoagulopathie steigt (Khawar et al., 2021). Für die Kaplan-Meyer-Analyse zeigte diese Arbeit, dass das OS für Patienten mit GFPs signifikant schlechter war als für Patienten ohne GFPs. Auch die univariate Cox-Regressionsanalyse zeigt eine Tendenz für ein besseres OS ohne GFP-Gabe ( $p=0.055$ ). In der aktuellen Literatur findet sich lediglich eine Arbeit, die die Bedeutung der GFP-Gabe in Kombination mit der Gabe von EKs untersucht hat (Furrer et al., 2018). Es gibt darüber hinaus einige Studien zur prognostischen Bedeutung der GFP-Gabe bei anderen Tumorentitäten. So kommen Shiba et al. und Nakaseko et al. zu dem Ergebnis, dass die Gabe von GFPs bei Patienten nach Lebermetastasenresektion bei kolorektalem Karzinom mit einem verringerten OS verbunden ist (Nakaseko et al., 2018; Shiba et al., 2013). Im Gegensatz dazu legen Arbeiten zum hepatozellulären Karzinom keinen negativen Effekt von GFPs auf das Outcome nahe (Kaibori et al., 2008; Tomimaru, 2010). In der Arbeit von Masior et al. wird die Vermutung aufgestellt, dass GFPs eine schützende Funktion auf das Überleben innerhalb der ersten 90 Tage

besitzen (Masiar et al., 2020). Kaibori et al. kommen zu dem Schluss, dass GFPs perioperativ die Gerinnungsfaktoren verbessern ohne einen nachteiligen Effekt auf das Überleben bei Patienten mit Leberzellkarzinom zu generieren (Kaibori et al., 2008). Für das Gallengangskarzinom zeigten Bednarsch et al. hingegen, dass eine GFP-Gabe während der Hospitalisierung mit einem schlechteren CSS einhergeht, sowie einen unabhängigen Risikofaktor für ein verringertes RFS und CSS darstellt (Bednarsch et al., 2022).

Die Frage, ob die Gabe von EKs ein unabhängiger prognostischer Faktor ist, ist einer der aktuell am häufigsten diskutierten Fragen zum perioperativen Blutmanagement von Patienten nach CX. Es existiert auch für diese Fragestellung eine kontroverse Studienlage (Abel et al., 2014; Chalfin et al., 2016; Diamantopoulos et al., 2021; Gierth et al., 2014; Kluth et al., 2014; Lee et al., 2015; Morgan et al., 2013; Moschini et al., 2016a; Rosenblatt et al., 2020; Siemens et al., 2017; Soubra et al., 2015; Syan-Bhanvadia et al., 2017; Vetterlein et al., 2018). In drei voneinander unabhängigen Meta-Analysen wird ein prognostisch ungünstiger Einfluss der EK-Gabe auf das RFS, CSS und OS nach CX nahegelegt (Cata et al., 2016; Volz et al., 2021; Wang et al., 2015). In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des Transfusionszeitpunktes auf wichtige Überlebensendpunkte untersucht. Es konnte ein negativer prognostischer Effekt für die intraoperative EK-Gabe im Vergleich zu keiner intraoperativen EK-Gabe für das RFS und OS ermittelt werden. Zusätzlich konnte dieser Effekt auch für den Vergleich von intraoperativer zu postoperativer EK-Gabe für das RFS und OS gezeigt werden. In der multivariaten Analyse konnte die intraoperative EK-Gabe als unabhängiger prognostischer Faktor für das RFS und OS ermittelt werden.

In der Literatur gibt es einige Arbeiten, die die Bedeutung des Transfusionszeitpunktes auf das Überleben nach CX untersucht haben. Abel et al. kommen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass Patienten, die intraoperativ oder intraoperativ und postoperativ transfundiert wurden, ein signifikant schlechteres RFS und CSS nach 5 Jahren hatten (Abel et al., 2014). Des Weiteren zeigte sich auch ein signifikant schlechteres CSS bei der Unterscheidung zwischen

intraoperativer mit oder ohne postoperativer EK-Gabe und ausschließlich postoperativer EK-Gabe (Abel et al., 2014). Die Autoren der Arbeit schlussfolgern, dass jegliche intraoperative EK-Gabe mit einem verringerten Überleben einhergeht, während die postoperative EK-Gabe keinen ungünstigen Einfluss im Vergleich zu keiner perioperativen Transfusion ausübt (Abel et al., 2014).

Eine weitere Arbeit von Gierth et al. kommt zu dem Schluss, dass sowohl die intraoperative als auch die postoperative EK-Gabe prognostisch unabhängige Faktoren für das PFS und OS darstellen und mit der Anzahl an transfundierten EKs korrelieren (Gierth et al., 2014). Stellt man diese Studie der hier vorgelegten Arbeit gegenüber, kann man festhalten, dass die Kohortengrößen und der durchschnittliche Blutverlust vergleichbar sind. Obwohl bei der Studie von Gierth et al. der postoperative Transfusionszeitraum bis zu 10 Tage nach CX definiert wurde, war im Vergleich die Rate an postoperativen Transfusionen deutlich höher (Gierth et al., 2014). Als möglichen Bias sind Unterschiede in der Rate und des Schweregrades an postoperativen Komplikationen und Transfusionsindikationen denkbar. In dieser Studie wurden 219 Patienten transfundiert, wovon 183 Patienten intraoperativ, 99 Patienten postoperativ und 63 Patienten sowohl intraoperativ als auch postoperativ EKs erhielten (Gierth et al., 2014). Es geht jedoch aus der Publikation nicht klar hervor, welcher Kohorte diejenigen Patienten zugeordnet wurden, die sowohl intraoperativ als auch postoperativ transfundiert wurden. Somit muss kritisch hinterfragt werden, wie aussagekräftig das Ergebnis für die postoperative EK-Gabe ist, da lediglich 36 Patienten (16,4% der gesamten transfundierten Patienten) nur postoperativ transfundiert wurden und 183 Patienten (83,6% der transfundierten Patienten) intraoperativ EKs erhielten.

Buchner et al. berichten in ihrer Arbeit, dass sowohl die intraoperative als auch postoperative Transfusion einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt, der ebenso wie bei Gierth et al. mit der Anzahl an transfundierten EKs korreliert (Buchner et al., 2017). Aus der Publikation ist nicht ersichtlich, wie die intraoperative EK-Gabe und die postoperative EK-Gabe definiert wurden. Aufgrund dessen können die vorliegenden Ergebnisse mit denen von Buchner et al. nur

eingeschränkt miteinander verglichen werden. Zusätzlich geht wie aus der Arbeit von Gierth et al. nicht klar hervor, wie mit Patienten verfahren wurde, welche sowohl intraoperativ als auch postoperativ transfundiert wurden (Buchner et al., 2017; Gierth et al., 2014).

Moschini et al. kommen in ihren Arbeiten ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die intraoperative EK-Gabe mit einem schlechteren RFS, CSS und OS korreliert, während für die postoperative EK-Gabe dieser Effekt nicht besteht (Moschini et al., 2017, 2016b, 2015). Hier wurde für die Analyse eine klare Trennung zwischen intraoperativer, postoperativer und intra- und postoperativer EK-Gabe vorgenommen (Moschini et al., 2016b, 2015). Interessanterweise waren die prognostisch ungünstigen Effekte für die intraoperative Transfusion unabhängig von einer zusätzlichen postoperativen Transfusion feststellbar (Moschini et al., 2015). Diese Arbeiten an einem vergleichsweise großen Kollektiv decken sich mit den in der vorgelegten Dissertation ermittelten Ergebnissen in Bezug auf die intraoperative EK-Gabe als prognostisch unabhängigen Risikofaktor für das Überleben nach CX.

Chipollini et al. hingegen konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen leukozytenreduzierter intraoperativer und postoperativer Transfusion und dem Überleben ermitteln, wobei eine Tendenz für ein verringertes Überleben nach intraoperativer EK-Gabe feststellbar war (Chipollini et al., 2017). Die Arbeit ist insofern interessant, als sie einen hypothesengenerierenden Charakter hinsichtlich eines möglichen Wirkungsmechanismus der intraoperativen EK-Gabe aufweist. Kritisch muss allerdings für diese Arbeit der vergleichsweise kurze Nachbeobachtungszeitraum von 27,5 Monaten im Median (IQR 8,3 – 40,5) genannt werden (Chipollini et al., 2017).

Diamantopoulos et al. zeigten in ihrer Arbeit ebenfalls eine prognostische Unabhängigkeit der intraoperativen im Vergleich zur postoperativen EK-Gabe auf das Überleben (Diamantopoulos et al., 2021). Zusätzlich konnte ein schlechteres RFS und OS nach intraoperativer, jedoch nicht nach postoperativer EK-Gabe herausgearbeitet werden (Diamantopoulos et al., 2021). Diese Ergebnisse zeigen,

dass bei genauerer Betrachtung der Transfusionszeitpunkt für die postoperative EK-Gabe an prognostischer Bedeutung verliert. Auch hier wurden lediglich Patienten der postoperativen EK-Gruppe zugeordnet, welche ausschließlich mit postoperativ applizierten EKs behandelt wurden. Im Gegenzug wurde jegliche intraoperative EK-Gabe unabhängig von der Durchführung einer postoperativen EK-Gabe als intraoperative Gabe gewertet (Diamantopoulos et al., 2021).

Abschließend kann somit festgehalten werden, dass die ausschließlich im postoperativen Verlauf vorgenommene EK-Gabe in der überwiegenden Mehrzahl an Studien keinen bedeutsamen Einfluss auf das onkologische Ergebnis nach CX besitzt. Eine zentrale Fragestellung dieser Arbeit war, ob die perioperative GFP-Gabe zur intraoperativen EK-Gabe im Vergleich zur alleinigen intraoperativen EK-Gabe einen Einfluss auf das Überleben ausübt. Die vorliegende Arbeit zeigt für das Gesamtkollektiv, dass konkomitante GFP-Gaben bei intraoperativer EK-Gabe keinen zusätzlichen negativen prognostischen Einfluss haben. In der Literatur existiert dazu aktuell nur eine Arbeit, die jedoch den Einfluss der GFP-Gabe auf eine perioperative EK-Gabe untersucht hat (Furrer et al., 2018). In dieser Arbeit war eine GFP-Gabe bei perioperativer EK-Gabe mit einem verringerten RFS, CSS und OS im Vergleich zur alleinigen EK-Gabe assoziiert. In der multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass dies für die perioperative EK-Gabe allein zutrifft. Bei der konkomitanten GFP-Gabe war dieser Effekt nur für das CSS und OS zu ermitteln. Eine weitere Untersuchung innerhalb der transfundierten Patienten zeigte, dass GFPs kein unabhängiger Parameter sind, während die perioperative EK-Gabe einen negativen Einfluss auf CSS und OS hatte (Furrer et al., 2018). Aufgrund dieser Limitationen sind zur Klärung dieser klinisch besonders relevanten Frage Studien im prospektiv-randomisierten Ansatz notwendig.

Im Gegensatz zu den Daten für das Gesamtkollektiv zeigte in der vorliegenden Arbeit die Analyse zur Subgruppe von Patienten mit Blutgruppe A einen besonders negativen prognostischen Effekt der intraoperativen EK-Gabe, wenn nicht zusätzlich zur intraoperativen EK-Gabe GFPs transfundiert wurden. Zu diesem Ergebnis finden sich in der Literatur aktuell keine vergleichbaren Daten für das

Harnblasenkarzinom oder andere Tumorentitäten. Garratty berichtet von einem erhöhten Risiko für ein verringertes Überleben bei verschiedenen soliden Tumoren bei Patienten mit Blutgruppe A. Hier wird postuliert, dass Tumorzellen „A-Antigene“ oder „A-like Antigene“ präsentieren und dadurch in der Lage sind, einer Erkennung durch das Immunsystem zu entgehen (Garratty, 2000). Unklar bleibt die Frage, welche Faktoren im Rahmen der GFP-Gabe ein „immune-silencing“ oder „immune-escape“ von Tumorzellen verhindern könnten. Ein möglicher erster Ansatz könnte darin bestehen, im in-vitro Modell den Einfluss von GFPs auf das Wachstum von Blasenkarzinomzellen zu untersuchen und hierbei den Einfluss von Anti-A und Anti-B näher herauszuarbeiten

### **4.3. Wissenschaftliche Überlegungen**

Bereits 1973 wurde ein immunsupprimierender Effekt durch Bluttransfusionen bei Nierentransplantationen festgestellt (Opelz et al., 1973). Gantt formulierte 1981 die These, dass dieser immunsupprimierende Effekt mit einem erhöhten Rezidivrisiko bei Tumorpatienten einhergehe, da das Immunsystem unterdrückt würde und so der Tumor ungehindert wachsen könne (Gantt, 1981). Die These, dass Bluttransfusionen einen negativen Effekt auf Tumorpatienten haben, ist bis heute auch für das Harnblasenkarzinom in der Diskussion, wobei mittlerweile eine große Mehrzahl an Studien diese These unterstützt. Dem als TRIM bezeichneten Effekt werden heute sowohl immunsupprimierende als auch pro-inflammatorische Effekte zugeschrieben (Goubran et al., 2017; Muszynski et al., 2017). Es wird angenommen, dass eine TRIM durch verbliebene Leukozyten, apoptotische Zellen innerhalb der EKs, entzündliche Mediatoren oder Mikropartikel hervorgerufen wird (Goubran et al., 2017). Kahn et al. konnten für Patienten nach einer Herzoperation zeigen, dass in EKs verbliebene Leukozyten einen immunologischen Effekt auslösen können. Die Autoren konnten zeigen, dass die TRIM geringer ausfiel, wenn leukozytenreduzierte EKs transfundiert wurden (Khan et al., 2020). Dieser Effekt wurde für das Tumorstadium im Tierversuch 1993 durch Blajchman et al. gezeigt. Hier kam es nach intravenöser VX2-Tumorzelltransfusion zum vermehrten

Auftreten von Lungenmetastasen, wenn keine Leukozytenreduktion vor der Lagerung der EKs erfolgte (Blajchman et al., 1993). Blumberg et al. konnten nachweisen, dass das Risiko für postoperative Infektionen reduziert wurde, wenn leukozytenreduzierte EKs transfundiert wurden (Blumberg et al., 2005). In EKs können Spuren von apoptotischen Thrombozyten und Leukozyten enthalten sein (Dzik, 2003). Phosphatidylserin, welches von apoptotischen Zellen präsentiert wird, scheint besonders relevant zu sein (Fadok et al., 2000). Makrophagen erkennen Phosphatidylserin und phagozytieren diese apoptotischen Lymphozyten (Fadok et al., 1992). Über eine geringere Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen und Freisetzung von TGF- $\beta$  (tumor-growth-factor  $\beta$ ) aus apoptotischen Zellen kann nach einer EK-Transfusion eine immunsupprimierende Wirkung resultieren (Chen et al., 2001; Vallion et al., 2015). Neben TGF- $\beta$  gibt es auch andere Mediatoren, die einen immunmodulatorischen Effekt ausüben. Benson et al konnten einige erhöhte tumorpromovierende Faktoren in EKs ermitteln. Zu diesen Faktoren gehören Angiogenin, TNF- $\alpha$  (Tumornekrosefaktor  $\alpha$ ) , RANTES (regulated on activation, normal T-cell xpressed and secreted), PDGF (platelet derived growth factor), EGF (epidermal growth factor) und MCP-1 (monocyte-chemoattractant protein-1 ) (Benson et al., 2012). Eine Reduktion dieser Faktoren könnte damit den immunmodulatorischen Effekt von EKs bei Tumorpatienten reduzieren (Benson et al., 2012). Verbliebenes Histamin in EKs kann ebenso einen immunmodulatorischen Effekt bewirken, da Histamin die Proliferation von T-Lymphozyten und die Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten hemmt (Bury et al., 1992). Zusätzlich scheint Lyso-Phosphatidylcholin von natürlichen Killerzellen als Antigen erkannt zu werden (Fox et al., 2009), Monozyten zu aktivieren und die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen zu bewirken, was wiederum einen immunmodulatorischen Effekt induziert (Olofsson et al., 2008). Eisen, welches durch die Hämolyse entsteht, verhindert die Aktivierung von Markophagen (Goubran et al., 2017). Es ist sehr reaktiv und kann oxidative Schäden an Immunzellen setzen und freie Radikale freisetzen (Aguirre and Culotta, 2012). Eisen hat somit einen hohen immunsupprimierenden Effekt. Mikropartikel oder



auch extrazelluläre Vesikel transportieren verschiedene Moleküle zwischen den Zellen, welche immunologische Reaktionen auslösen können (Burnouf et al., 2014). Besonders thrombozytäre Mikropartikel können tumorfördernde Faktoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor), TGF- $\beta$ -1 (transforming growth factor  $\beta$ -1), bFGF (basic fibroblast growth factor) und PDGF liefern, welche ein Tumorwachstum begünstigen (Burnouf et al., 2014). Ziel zukünftiger Forschungsvorhaben auf diesem Gebiet sollte es daher sein, die Auslösung einer TRIM durch eine Transfusion zu vermeiden.

#### **4.4. Ausblick**

Die vorliegende retrospektive Arbeit konnte zeigen, dass die intraoperative EK-Gabe ein prognostischer unabhängiger Risikofaktor für das RFS und OS nach CX darstellt. Damit werden die Ergebnisse von zahlreichen anderweitigen retrospektiven Studien bestätigt. Auch wenn prospektiv randomisierte Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt für das invasive Harnblasenkarzinom nicht existieren, kann für die klinische Praxis aufgrund des Ausmaßes der retrospektiven Datenlage angenommen werden, dass intraoperative EK-Gaben nach Möglichkeit vermieden werden sollten. Bei einer postoperativen EK-Transfusion hingegen scheinen diese nachteiligen onkologischen Effekte nicht vorzuliegen. Diese Daten könnten für den klinischen Alltag eine Möglichkeit darstellen, die Prognose von Patienten mit invasivem Harnblasenkarzinom zu optimieren, auch wenn zweifelsohne bei gegebener intraoperativer Indikation auch eine EK-Transfusion zu erfolgen hat. Aus chirurgischer Sicht sollte daher insbesondere eine minimalinvasive und blutungsarme Operationstechnik bevorzugt werden, um die Notwendigkeit intraoperativer Transfusionen zu vermeiden. Die konkomitante GFP-Gabe zeigte für das Gesamtkollektiv aller Blutgruppen keinen prognostisch günstigen Effekt. Für Patienten mit Blutgruppe A konnte hingegen eindeutig ein verbessertes RFS erzielt werden, wenn bei intraoperativer EK-Gabe GFPs konkomitant appliziert wurden. Auch für das CSS und OS waren die 5YS verbessert, wenn GFPs zusätzlich appliziert wurden. Die genauen Mechanismen sind derzeit Gegenstand

der Forschung. Für die Klinik kann allerdings durchaus erwogen werden bei Patienten mit Blutgruppe A im Falle einer intraoperativen EK-Gabe ebenso GFPs zu transfundieren. Ob sich dieser mögliche günstige Effekt ausschließlich auf Patienten der Blutgruppe A begrenzt, muss vorzugsweise im prospektiven Ansatz und in größeren Kollektiven eruiert werden. Zusätzlich konnten einige Parameter ermittelt werden, welche mit einer erhöhten intraoperativen Transfusionsrate korrelieren. Diese Parameter, wie beispielsweise das CRP, werden routinemäßig vor CX erhoben und können dazu beitragen Patienten zu ermitteln, bei denen der Bedarf für eine intraoperative Transfusion wahrscheinlicher ist. Dadurch könnten diese als Risikopatienten identifiziert und nach der Behandlung in eine engmaschigere Nachsorge überführt werden. Eine weitere Option könnte eine Optimierung der präoperativen Vorbehandlung dieser Patienten sein, um das Transfusionsrisiko bei diesen Patienten zu reduzieren.

Grundlagenwissenschaftliche Aktivitäten auf molekularer und immunologischer Ebene zur Erforschung der zugrunde liegenden Mechanismen werden künftig an Bedeutung zunehmen. Dies könnte bestehende therapeutische Ansätze optimieren und dazu beitragen die Prognosen von Patienten mit invasivem Harnblasenkarzinom nach CX zu verbessern.

#### **4.5. Limitationen der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit ist rein retrospektiv und hat daher ihre Limitationen. Die erhobenen Daten wurden manuell erhoben, indem vorliegende Patientenakten gesichtet wurden. Dadurch sind Dokumentationsfehler, Ablesefehler sowie Übertragungsfehler denkbar. Zudem konnten Daten vor der Behandlung am UKT aus anderen Kliniken nicht erhoben und integriert werden, so dass dies einen möglichen weiteren Bias der Studie darstellt. Der Zeitpunkt der Gabe von EKs und GFPs wurde durch das OP- und Anästhesie- Protokoll eruiert. Durch ungenaue Eingaben kann es zu Abweichungen beim genauen Zeitpunkt gekommen sein. Dieser Zeitpunkt kann ausschlaggebend sein für die Entscheidung, ob eine Transfusion intraoperativ oder postoperativ gegeben wurde. Zusätzlich wurde die

Anzahl an applizierten EKs und GFPs nicht erfasst. Somit kann in dieser Arbeit keine Aussage darüber getroffen werden, ob bezüglich der berichteten prognostischen Effekte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht. In diese retrospektive Studie konnten 301 Patienten eingeschlossen werden. Eine größere Fallzahl reduziert das Risiko, dass etwaige Fehler zu stärkeren statistischen Abweichungen führen. Die in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden bezüglich der Durchführung und des Zeitpunktes der Transfusion in drei Gruppen eingeteilt: intraoperativ, postoperativ und keine Transfusion. Ob tatsächlich Patienten mit alleiniger intraoperativer oder konkomitanter postoperativer EK-Gabe in eine Gruppe aus prognostischer Sicht zusammengeführt werden dürfen, bleibt letztlich unklar. Bei der GFP-Gabe war durch die geringe Transfusionsrate aus statistischen Gründen keine Unterteilung anhand des Transfusionszeitpunktes möglich. Weiter können vor dem Hintergrund des Studienzeitraums als mögliche Limitationen der Arbeit das Fehlen eines standardisiertes Transfusions- und Nachsorgeschemas angeführt werden. Es ist auch zu berücksichtigen, dass die Erhebung eines exakten Nachsorgestatus durch Umzug des Patienten oder Wechsel des behandelnden Arztes nur eingeschränkt möglich gewesen ist. Insgesamt kann festgehalten werden, dass zur weiterführenden Klärung der Fragestellungen dieser Arbeit prospektive Studienansätze verfolgt werden sollten.

## 5. Zusammenfassung

Die Gabe von EKs wird bei zahlreichen soliden Tumoren mit verringertem onkologischem Überleben in Verbindung gebracht. Für das Harnblasenkarzinom ist dieser Effekt auch in der Literatur ausführlich beschrieben. Der Einfluss des Transfusionszeitpunktes wird dabei bis heute kontrovers diskutiert. Der positive oder negative Einfluss von GFPs wurde dabei noch nicht gezielt untersucht. Ebenso ist unklar, ob die Blutgruppenzugehörigkeit einen Einfluss auf die onkologischen Ergebnisse nach Transfusion bei Patienten mit Harnblasenkarzinom nimmt.

Diese retrospektive Arbeit schloss 301 Patienten mit nicht metastasiertem Harnblasenkarzinom ein, welche zwischen 2004 und 2013 eine CX an der Klinik für Urologie des UKT erhalten hatten. Ziel der Arbeit war es den Einfluss des Transfusionszeitpunktes von EKs auf das onkologische Outcome zu untersuchen. Zusätzlich wurde der prognostische Effekt der konkomitanten GFP-Gabe im Vergleich zur alleinigen EK-Gabe näher betrachtet. Neben der Analyse der Blutgruppen wurde auch der Effekt der konkomitanten GFP-Gabe für die einzelnen Blutgruppen untersucht. Die Auswertung erfolgte durch Korrelationsanalysen von routinemäßig erfassten klinischen, pathologischen und laborchemischen Parametern. Daneben wurden zu jedem Parameter Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen und univariate Cox-Regressionsanalysen für die Zeitpunkte RFS, CSS und OS durchgeführt. Ebenso erfolgte eine multivariate Analyse, um unabhängige prognostische Faktoren zu ermitteln.

Die Analysen zeigten, dass sowohl univariat als auch multivariat die intraoperative EK-Gabe nicht aber die postoperative EK-Gabe mit einem signifikant verringerten RFS und OS einherging. Für das CSS konnte hierfür keine Signifikanz ermittelt werden. Der Vergleich von intraoperativer EK-Gabe mit und ohne GFP-Gabe ergab, dass intraoperativ transfundierte Patienten der Blutgruppe A ein verringertes RFS im Vergleich zu Patienten mit gleichzeitiger perioperativer GFP-Gabe aufwiesen.

Die Arbeit verdeutlicht den negativen Einfluss der intraoperativen EK-Gabe bei Patienten nach CX. Die Ergebnisse bezüglich des positiven Einflusses einer konkomitanten GFP-Gabe im Subkollektiv der Patienten mit Blutgruppe A müssen als hypothesengenerierend betrachtet werden und bedürfen daher weiterführender Studien, insbesondere hinsichtlich des Transfusionszeitpunktes. Diese Erkenntnisse könnten jedoch dazu beitragen, die nachteiligen molekularen und immunologischen Abläufe zu entschlüsseln, welche nach intraoperativen Transfusionen von EKs bei Patienten mit Harnblasenkarzinom möglicherweise ausgelöst werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- Abel, E.J., Linder, B.J., Bauman, T.M., Bauer, R.M., Thompson, R.H., Thapa, P., Devon, O.N., Tarrell, R.F., Frank, I., Jarrard, D.F., Downs, T.M., Boorjian, S.A., 2014. Perioperative Blood Transfusion and Radical Cystectomy: Does Timing of Transfusion Affect Bladder Cancer Mortality? *Eur. Urol.* 66(6): 1139–1147.
- Abol-Enein, H., 2008. Infection: Is it a cause of bladder cancer? *Scand. J. Urol. Nephrol.* 42(218): 79–84.
- Abol-Enein, H., Tilki, D., Mosbah, A., El-Baz, M., Shokeir, A., Nabeeh, A., Ghoneim, M.A., 2011. Does the Extent of Lymphadenectomy in Radical Cystectomy for Bladder Cancer Influence Disease-Free Survival? A Prospective Single-Center Study. *Eur. Urol.* 60(3): 572–577.
- Acheson, A.G., Brookes, M.J., Spahn, D.R., 2012. Effects of Allogeneic Red Blood Cell Transfusions on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Surg.* 256(2): 235–244.
- Aguirre, J.D., Culotta, V.C., 2012. Battles with Iron: Manganese in Oxidative Stress Protection. *J. Biol. Chem.* 287 (17): 13541–13548.
- Akaza, H., Naito, S., Usami, M., Miki, T., Miyanaga, N., Taniai, H., 2007. Efficacy and Safety of Gemcitabine Monotherapy in Patients with Transitional Cell Carcinoma after Cisplatin-Containing Therapy: A Japanese Experience. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 37(3): 201–206.
- Babjuk, M., Böhle, A., Burger, M., Capoun, O., Cohen, D., Compérat, E.M., Hernández, V., Kaasinen, E., Palou, J., Rouprêt, M., van Rhijn, B.W.G., Shariat, S.F., Soukup, V., Sylvester, R.J., Zigeuner, R., 2017. EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur. Urol.* 71(3): 447–461.
- Babjuk M. (Chair), Burger M. (Vice-chair), Compérat E., Gontero P., Liedberg F., Masson-Lecomte A., Mostafid A.H., Palou J., van Rhijn B.W.G., Rouprêt M., Shariat S.F., Sylvester R., Guidelines Associates: Capoun O., Cohen D., Dominguez Escrig J.L., Seisen T., Soukup V., 2021. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.  
<http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>  
(last visited 5.2.2022)
- Babjuk, M., Oosterlinck, W., Sylvester, R., Kaasinen, E., Böhle, A., Palou-Redorta, J., Rouprêt, M., 2011. EAU Guidelines on Non–Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 Update. *Eur. Urol.* 59(6): 997–1008.
- Balar, A.V., Castellano, D., O'Donnell, P.H., Grivas, P., Vuky, J., Powles, T., Plimack, E.R., Hahn, N.M., de Wit, R., Pang, L., Savage, M.J., Perini, R.F., Keefe, S.M., Bajorin, D., Bellmunt, J., 2017a. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or

- metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 18(11): 1483–1492.
- Balar, A.V., Galsky, M.D., Rosenberg, J.E., Powles, T., Petrylak, D.P., Bellmunt, J., Loriot, Y., Necchi, A., Hoffman-Censits, J., Perez-Gracia, J.L., Dawson, N.A., van der Heijden, M.S., Dreicer, R., Srinivas, S., Retz, M.M., Joseph, R.W., Drakaki, A., Vaishampayan, U.N., Sridhar, S.S., Quinn, D.I., Durán, I., Shaffer, D.R., Eigl, B.J., Grivas, P.D., Yu, E.Y., Li, S., Kadel, E.E., Boyd, Z., Bourgon, R., Hegde, P.S., Mariathasan, S., Thåström, A., Abidoye, O.O., Fine, G.D., Bajorin, D.F., IMvigor210 Study Group, 2017b. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet* 389(10064): 67–76.
- Bartsch, G.C., Kuefer, R., Gschwend, J.E., de Petroni, R., Hautmann, R.E., Volkmer, B.G., 2007. Hydronephrosis as a Prognostic Marker in Bladder Cancer in a Cystectomy-Only Series. *Eur. Urol.* 51(3): 690–698.
- Bauer, A., 2018. Die erste Bluttransfusion beim Menschen durch Jean-Baptiste Denis im Jahre 1667 aus medizinhistorischer Perspektive. *Transfusionsmedizin* 8: 33–39.
- Beckman L. 2008. Racial and ethnic distribution of ABO blood types,(Available at: <https://bloodbook.com/world-abo.html>) (last visited: 14.9.2022)
- Bednarsch J., Czigan Z. Heij L.R., Luedde T., Loosen S.H., den Dulk M., Bruners P., Lang S.A., Ulmer T.F., Neumann U.P.,2022, The prognostic role of in-hospital transfusion of fresh frozen plasma in patients with cholangiocarcinoma undergoing curative-intent liver surgery, *Eur J Surg Oncol.* 48(3): P604-614
- Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D.J., Fradet, Y., Lee, J.-L., Fong, L., Vogelzang, N.J., Climent, M.A., Petrylak, D.P., Choueiri, T.K., Necchi, A., Gerritsen, W., Gurney, H., Quinn, D.I., Culine, S., Sternberg, C.N., Mai, Y., Poehlein, C.H., Perini, R.F., Bajorin, D.F., 2017. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 376(11): 1015–1026.
- Bellmunt, J., Fougerey, R., Rosenberg, J.E., von der Maase, H., Schutz, F.A., Salhi, Y., Culine, S., Choueiri, T.K., 2013. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann. Oncol.* 24(6): 1466–1472.
- Benson, D.D., Beck, A.W., Burdine, M.S., Brekken, R., Silliman, C.C., Barnett, C.C., 2012. Accumulation of Pro-Cancer Cytokines in the Plasma Fraction of Stored Packed Red Cells. *J. Gastrointest. Surg.* 16(3): 460–468.
- Bi, L., Huang, H., Fan, X., Li, K., Xu, K., Jiang, C., Liu, H., Dong, W., Zhang, S., Yang, X., Lin, T., Huang, J., 2014. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies: Meta-analysis of studies on extended vs non-extended PLND. *BJU Int.* 113(5b): E39–E48.

- Blajchman, M., Bardossy, L., Carmen, R., Sastry, A., Singal, D., 1993. Allogeneic blood transfusion-induced enhancement of tumor growth: two animal models showing amelioration by leukodepletion and passive transfer using spleen cells. *Blood* 81(7): 1880–1882.
- Blank, C., Gajewski, T.F., Mackensen, A., 2005. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.* 54(4): 307–314.
- Blumberg, N., Fine, L., Gettings, K.F., Heal, J.M., 2005. Decreased sepsis related to indwelling venous access devices coincident with implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. *Transfusion* 45(10): 1632–1639.
- Böhle, A. and Bock, P.R., 2004. Intravesical bacille calmette-guérin versus mitomycin c in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 63(4): 682–686.
- Brennan, P., Bogillot, O., Cordier, S., Greiser, E., Schill, W., Vineis, P., Lopez-Abente, G., Tzonou, A., Chang-Claude, J., Bolm-Audorff, U., Jöckel, K.-H., Donato, F., Serra, C., Wahrendorf, J., Hours, M., T'Mannetje, A., Kogevinas, M., Boffetta, P., 2000. Cigarette smoking and bladder cancer in men: A pooled analysis of 11 case-control studies. *Int. J. Cancer* 86(2): 289–294.
- Brennan, P., Bogillot, O., Greiser, E., Chang-Claude, J., Cordier, S., Donato, F., Hours, M., Serra, C., Bolm-Audorff, U., Schill, W., Kogevinas, M., Boffetta, P., 2001. The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). *Cancer Causes Control* 12(5): 411–417.
- Brierly J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C., 2017. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition, Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, UK
- Bruins, H.M., Veskimäe, E., Hernandez, V., Imamura, M., Neuberger, M.M., Dahm, P., Stewart, F., Lam, T.B., N'Dow, J., van der Heijden, A.G., Compérat, E., Cowan, N.C., De Santis, M., Gakis, G., Lebret, T., Ribal, M.J., Sherif, A., Witjes, J.A., 2014. The Impact of the Extent of Lymphadenectomy on Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur. Urol.* 66(6): 1065–1077.
- Buchner, A., Grimm, T., Schneevoigt, B.-S., Wittmann, G., Kretschmer, A., Jokisch, F., Grabbert, M., Apfelbeck, M., Schulz, G., Gratzke, C., Stief, C.G., Karl, A., 2017. Dramatic impact of blood transfusion on cancer-specific survival after radical cystectomy irrespective of tumor stage. *Scand. J. Urol.* 51(2): 130–136.
- Bundesärztekammer. 2020. *Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020*. Köln: Deutscher Ärzteverlag  
<https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitts-leitlinien->



baek-zur-therapie-mit-blutkomponenten-und-plasmaderivaten-gesamtnovelle-2020

- Burger, M., Grossman, H.B., Droller, M., Schmidbauer, J., Hermann, G., Drăgoescu, O., Ray, E., Fradet, Y., Karl, A., Burgués, J.P., Witjes, J.A., Stenzl, A., Jichlinski, P., Jocham, D., 2013. Photodynamic Diagnosis of Non–muscle-invasive Bladder Cancer with Hexaminolevulinate Cystoscopy: A Meta-analysis of Detection and Recurrence Based on Raw Data. *Eur. Urol.* 64 (5): 846–854.
- Burnouf, T., Goubran, H.A., Chou, M.-L., Devos, D., Radosevic, M., 2014. Platelet microparticles: Detection and assessment of their paradoxical functional roles in disease and regenerative medicine. *Blood Rev.* 28 (4): 155–166.
- Bury, T.B., Corhay, J.L., Radermecker, M.F., 1992. Histamine-induced inhibition of neutrophil chemotaxis and T-lymphocyte proliferation in man. *Allergy* 47(6): 624–629.
- Carmack, A.J.K. and Soloway, M.S., 2006. The diagnosis and staging of bladder cancer: From RBCs to TURs. *Urology* 67 (3 Suppl 1): 3–8.
- Cata, J.P., Lasala, J., Pratt, G., Feng, L., Shah, J.B., 2016. Association between Perioperative Blood Transfusions and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Bladder Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *J. Blood Transfus.* 2016: 9876394.
- Chalfin, H.J., Liu, J.-J., Gandhi, N., Feng, Z., Johnson, D., Netto, G.J., Drake, C.G., Hahn, N.M., Schoenberg, M.P., Trock, B.J., Scott, A.V., Frank, S.M., 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.
- Chaturvedi, A.K., Engels, E.A., Gilbert, E.S., Chen, B.E., Storm, H., Lynch, C.F., Hall, P., Langmark, F., Pukkala, E., Kaijser, M., Andersson, M., Fossa, S.D., Joensuu, H., Boice, J.D., Kleinerman, R.A., Travis, L.B., 2007. Second Cancers Among 104760 Survivors of Cervical Cancer: Evaluation of Long-Term Risk. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 99(21): 1634–1643.
- Chen, W., Frank, M.E., Jin, W., Wahl, S.M., 2001. TGF-beta Released by Apoptotic T Cells Contributes to an Immunosuppressive Milieu. *Immunity* 14(6): 715–725.
- Chipollini, J.J., Tang, D.H., Patel, S.Y., Garcia-Getting, R.E., Gilbert, S.M., Pow-Sang, J.M., Sexton, W.J., Spiess, P.E., Poch, M.A., 2017. Perioperative Transfusion of Leukocyte-depleted Blood Products in Contemporary Radical Cystectomy Cohort Does Not Adversely Impact Short-term Survival. *Urology* 103: 142–148.
- Chow, E., Zeng, L., Salvo, N., Dennis, K., Tsao, M., Lutz, S., 2012. Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases. *Clin. Oncol.* 24(2): 112–124.
- Chromecki, T.F., Mauermann, J., Cha, E.K., Svatek, R.S., Fajkovic, H., Karakiewicz, P.I., Lotan, Y., Tilki, D., Bastian, P.J., Volkmer, B.G., Montorsi, F., Kassouf, W., Novara, G., Fritsche, H.-M., Ficarra, V., Stief, C.G., Dinney,

- C.P., Skinner, E., Pummer, K., Fradet, Y., Shariat, S.F., 2012. Multicenter validation of the prognostic value of patient age in patients treated with radical cystectomy. *World J. Urol.* 30(6): 753–759.
- Cox, C.E., Cass, A.S., Boyce, W.H., 1969. Bladder Cancer: A 26-Year Review. *J. Urol.* 101(4): 550–558.
- D’Andrea, D., Moschini, M., Soria, F., Gust, K.M., Briganti, A., Karakiewicz, P.I., Roupret, M., Shariat, S.F., 2017. ABO Blood Group and Rhesus Factor Are Not Associated with Outcomes After Radical Cystectomy for Non-metastatic Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Anticancer Res.* 37(10): 5747–5753.
- Davis, R., Jones, J.S., Barocas, D.A., Castle, E.P., Lang, E.K., Leveillee, R.J., Messing, E.M., Miller, S.D., Peterson, A.C., Turk, T.M.T., Weitzel, W., 2012. Diagnosis, Evaluation and Follow-Up of Asymptomatic Microhematuria (AMH) in Adults: AUA Guideline. *J. Urol.* 188(6 Suppl): 2473–2481.
- De Santis, M., Bellmunt, J., Mead, G., Kerst, J.M., Leahy, M., Maroto, P., Gil, T., Marreaud, S., Daugaard, G., Skoneczna, I., Collette, S., Lorent, J., de Wit, R., Sylvester, R., 2012. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J. Clin. Oncol.* 30(2): 191–199.
- Diamantopoulos, L.N., Sekar, R.R., Holt, S.K., Khaki, A.R., Miller, N.J., Gadzinski, A., Nyame, Y.A., Vakar-Lopez, F., Tretiakova, M.S., Psutka, S.P., Gore, J.L., Lin, D.W., Schade, G.R., Hsieh, A.C., Lee, J.K., Yezefski, T., Schweizer, M.T., Cheng, H.H., Yu, E.Y., True, L.D., Montgomery, R.B., Grivas, P., Wright, J.L., 2021. Patterns and timing of perioperative blood transfusion and association with outcomes after radical cystectomy. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 39(8): 496.e1-496.e8.
- 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): 2308–2313.
- Dzik, W.H., 2003. Apoptosis, TGF beta and transfusion-related immunosuppression: Biologic versus clinical effects. *Transfus. Apher. Sci.* 29(2): 127–129.
- Egen, J.G., Kuhns, M.S., Allison, J.P., 2002. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. *Nat. Immunol.* 3(7): 611–618.
- Engel, O., Soave, A., Peine, S., Kluth, L.A., Schmid, M., Shariat, S.F., Dahlem, R., Fisch, M., Rink, M., 2015. The impact of the ABO and the Rhesus blood group system on outcomes in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *World J. Urol.* 33(11): 1769–1776.
- Fadok, V.A., Bratton, D.L., Rose, D.M., Pearson, A., Ezekewitz, R.A.B., Henson, P.M., 2000. A receptor for phosphatidylserine- specific clearance of apoptotic cells. *Nature* 405(6782): 85–90.
- Fadok VA, Savill JS, Haslett C, Bratton DL, Doherty DE, Campbell PA, Henson

- PM., 1992, Different populations of macrophages use either the vitronectin receptor or the phosphatidylserine receptor to recognize and remove apoptotic cells. *J Immunol.* 149(12): 4029-35.
- Fairchild, W.V., Spence, C.R., Solomon, H.D., Gangai, M.P., 1979. The Incidence Of Bladder Cancer after Cyclophosphamide Therapy. *J. Urol.* 122(2): 163–164.
- Filbeck, T., Pichlmeier, U., Knuechel, R., Wieland, W.F., Roessler, W., 2002. Do patients profit from 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis in transurethral resection of bladder carcinoma? *Urology* 60(6): 1025–1028.
- Fölsch, B. and Cassens, U., 2009. Risiken und Nebenwirkungen von Bluttransfusionen. *Orthop.* 38(9): 828–834.
- Fox, L.M., Cox, D.G., Lockridge, J.L., Wang, X., Chen, X., Scharf, L., Trott, D.L., Ndonye, R.M., Veerapen, N., Besra, G.S., Howell, A.R., Cook, M.E., Adams, E.J., Hildebrand, W.H., Gumperz, J.E., 2009. Recognition of Lyso-Phospholipids by Human Natural Killer T Lymphocytes. *PLoS Biol.* 7(10): e1000228
- Fracchia, J.A., Motta, J., Miller, L.S., Armenakas, N.A., BerrySchumann, G., Greenberg, R.A., 1995. Evaluation of asymptomatic microhematuria. *Urology* 46(4): 484–489.
- Furrer, M.A., Fellmann, A., Schneider, M.P., Thalmann, G.N., Burkhard, F.C., Wuethrich, P.Y., 2018. Impact of Packed Red Blood Cells and Fresh Frozen Plasma Given During Radical Cystectomy and Urinary Diversion on Cancer-related Outcome and Survival: An Observational Cohort Study. *Eur. Urol. Focus* 4(6): 916–923.
- Gakis, G., Efstathiou, J., Lerner, S.P., Cookson, M.S., Keegan, K.A., Guru, K.A., Shipley, W.U., Heidenreich, A., Schoenberg, M.P., Sagalowsky, A.I., Soloway, M.S., Stenzl, A., 2013. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical Cystectomy and Bladder Preservation for Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur. Urol.* 63(1): 45–57
- Gakis, G., Karl, A., Bertz, S., Burger, M., Fritsche, H., Hartmann, A., Jokisch, F., Kempkensteffen, C., Miller, K., Mundhenk, J., Schneevogt, B., Schubert, T., Schwentner, C., Wullich, B., Stenzl, A., 2020. Transurethral en bloc submucosal hydrodissection vs conventional resection for resection of non-muscle-invasive bladder cancer (HYBRIDBLUE): a randomised, multicentre trial. *BJU Int.* 126(4): 509–519.
- Gakis G, Schwentner C, Todenhöfer T, Stenzl A., 2012. Current status of molecular markers for prognostication and outcome in invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2012 Jul;110(2):233-7.
- Gakis, G., Todenhöfer, T., Renninger, M., Schilling, D., Sievert, K.-D., Schwentner, C., Stenzl, A., 2011. Development of a new outcome prediction model in carcinoma invading the bladder based on preoperative serum C-reactive protein and standard pathological risk factors: the TNR-C score: NEW OUTCOME PREDICTION MODEL IN CARCINOMA INVADING THE BLADDER. *BJU Int.* 108(11): 1800–1805.

- Galsky, M.D., Hahn, N.M., Rosenberg, J., Sonpavde, G., Hutson, T., Oh, W.K., Dreicer, R., Vogelzang, N., Sternberg, C.N., Bajorin, D.F., Bellmunt, J., 2011. Treatment of Patients With Metastatic Urothelial Cancer “Unfit” for Cisplatin-Based Chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 29(17): 2432–2438.
- Galsky, M.D., Stensland, K.D., Moshier, E., Sfakianos, J.P., McBride, R.B., Tsao, C.-K., Casey, M., Boffetta, P., Oh, W.K., Mazumdar, M., Wisnivesky, J.P., 2016. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J. Clin. Oncol.* 34(8): 825–832.
- Gantt CL., 1987, Red blood cells for cancer patients. *Lancet* 2(8242):363
- Garratty, G., 2000. Blood groups and disease: A historical perspective. *Transfus. Med. Rev.* 14(4): 291–301.
- Garraud, O., Sut, C., Haddad, A., Tariket, S., Aloui, C., Laradi, S., Hamzeh-Cognasse, H., Bourlet, T., Zeni, F., Aubron, C., Ozier, Y., Laperche, S., Peyrard, T., Buffet, P., Guyotat, D., Tavernier, E., Cognasse, F., Pozzetto, B., Andreu, G., 2018. Transfusion-associated hazards: A revisit of their presentation. *Transfus. Clin. Biol.* 25(2): 118–135.
- Gershman, B., Moreira, D.M., Tollefson, M.K., Frank, I., Cheville, J.C., Thapa, P., Tarrell, R.F., Thompson, R.H., Boorjian, S.A., 2016. The association of ABO blood type with disease recurrence and mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 34(1): 4.e1-9.
- Giannarini, G., Kessler, T.M., Thoeny, H.C., Nguyen, D.P., Meissner, C., Studer, U.E., 2010. Do Patients Benefit from Routine Follow-up to Detect Recurrences After Radical Cystectomy and Ileal Orthotopic Bladder Substitution? *Eur. Urol.* 58(4): 486–494.
- Gierth, M., Aziz, A., Fritsche, H.M., Burger, M., Otto, W., Zeman, F., Pawlik, M.T., Hansen, E., May, M., Denzinger, S., 2014. The effect of intra- and postoperative allogenic blood transfusion on patients’ survival undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *World J. Urol.* 32(6): 1447–1453.
- Gierth, M., Mayr, R., Aziz, A., Krieger, S., Wullich, B., Pycha, A., Lodde, M., Salvadori, U., Bründl, J., Fritsche, H.M., Hofstädter, F., Pawlik, M.T., Otto, W., May, M., Burger, M., Denzinger, S., 2015. Preoperative anemia is associated with adverse outcome in patients with urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 141(10): 1819–1826.
- Golin, A.L. and Howard, R.S., 1980. Asymptomatic Microscopic Hematuria. *J. Urol.* 124(3): 389–391.
- Goubran, H., Sheridan, D., Radosevic, J., Burnouf, T., Seghatchian, J., 2017. Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfus. Apher. Sci.* 56(3): 336–340.
- Gray, P.J., Lin, C.C., Jemal, A., Shipley, W.U., Fedewa, S.A., Kibel, A.S., Rosenberg, J.E., Kamat, A.M., Virgo, K.S., Blute, M.L., Zietman, A.L., Efsthathiou, J.A., 2014. Clinical–Pathologic Stage Discrepancy in Bladder

- Cancer Patients Treated With Radical Cystectomy: Results From the National Cancer Data Base. *Int. J. Radiat. Oncol.* 88(5): 1048–1056.
- Grimm, T., Buchner, A., Schneevoigt, B., Kretschmer, A., Apfelbeck, M., Grabbert, M., Jokisch, J.F., Stief, C.G., Karl, A., 2016. Impact of preoperative hemoglobin and CRP levels on cancer-specific survival in patients undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a single-center study. *World J. Urol.* 34(5): 703–708.
- Gschliesser, T., Eredics, K., Berger, I., Szelinger, M., Klingler, H.C., Colombo, T., Ponholzer, A., Plas, E., Grubmüller, K., Dunzinger, M., Jeschke, K., Würnschimmel, E., Krause, F.S., Shariat, S., Leeb, K., Pelzer, A., Riedl, C., Rauchenwald, M., Hübner, W., Brössner, C., Madersbacher, S., Cystectomy Registry of the Austrian Society of Urology, 2017. The Impact of Gender on Tumour Stage in In-House Complications and Choice of Urinary Diversion: Results of the Austrian Cystectomy Registry. *Urol. Int.* 99(4): 429–435.
- Gschwend, J.E., Heck, M.M., Lehmann, J., Rübber, H., Albers, P., Wolff, J.M., Frohneberg, D., de Geeter, P., Heidenreich, A., Kälble, T., Stöckle, M., Schnöller, T., Stenzl, A., Müller, M., Truss, M., Roth, S., Liehr, U.-B., Leißner, J., Bregenzer, T., Retz, M., 2019. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur. Urol.* 75(4): 604–611.
- Hackemer, P., Menzel, F., Małkiewicz, B., Drabik, A., Tupikowski, K., Zdrojowy, R., 2021. Determinants of survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: The impact of serum creatinine level. *Adv. Clin. Exp. Med.* 30(1): 77–82.
- Hara, T., Matsuyama, H., Kamiryo, Y., Hayashida, S., Yamamoto, N., Nasu, T., Joko, K., Baba, Y., Suga, A., Yamamoto, M., Aoki, A., Takai, K., Yoshihiro, S., Konishi, M., Sakano, S., Imoto, K., Tei, Y., Yamaguchi, S., Yano, S., 2016. Use of preoperative performance status and hemoglobin concentration to predict overall survival for patients aged  $\geq 75$  years after radical cystectomy for treatment of bladder cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 21(1): 139–147.
- Hart, P.C., Rajab, I.M., Alebraheem, M., Potempa, L.A., 2020. C-Reactive Protein and Cancer—Diagnostic and Therapeutic Insights. *Front. Immunol.* 11: 595835
- Hautmann, R.E., Abol-Enein, H., Davidsson, T., Gudjonsson, S., Hautmann, S.H., Holm, H.V., Lee, C.T., Liedberg, F., Madersbacher, S., Manoharan, M., Mansson, W., Mills, R.D., Penson, D.F., Skinner, E.C., Stein, R., Studer, U.E., Thueroff, J.W., Turner, W.H., Volkmer, B.G., Xu, A., 2013. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary Diversion. *Eur. Urol.* 63(1): 67–80.
- Hautmann, R.E., de Petriconi, R.C., Pfeiffer, C., Volkmer, B.G., 2012. Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder Without Neoadjuvant or Adjuvant Therapy: Long-Term Results in 1100 Patients. *Eur. Urol.* 61(5): 1039–1047.

- Higgins, C., 2000. The risks associated with blood and blood product transfusion. *Br. J. Nurs.* 9(22): 2281–2290.
- Hilmy, M., Bartlett, J.M.S., Underwood, M.A., McMillan, D.C., 2005. The relationship between the systemic inflammatory response and survival in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br. J. Cancer* 92(4): 625–627.
- Hong, X., Li, T., Ling, F., Yang, D., Hou, L., Li, F., Tan, W., 2017. Impact of surgical margin status on the outcome of bladder cancer treated by radical cystectomy: a meta-analysis. *Oncotarget* 8(10): 17258–17269.
- Horovitz, D., Turker, P., Bostrom, P.J., Mirtti, T., Nurmi, M., Kuk, C., Kulkarni, G., Fleshner, N.E., Finelli, A., Jewett, M.A., Zlotta, A.R., 2012. Does patient age affect survival after radical cystectomy? *BJU Int.* 110 (11 Pt B): E486–E493.
- Hsu, F.-K., Chang, W.-K., Lin, K.-J., Liu, C.-Y., Fang, W.-L., Chang, K.-Y., 2021. The Associations between Perioperative Blood Transfusion and Long-Term Outcomes after Stomach Cancer Surgery. *Cancers* 13(21): 5438.
- Humphrey, P.A., Moch, H., Cubilla, A.L., Ulbright, T.M., Reuter, V.E., 2016. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur. Urol.* 70(1): 106–119.
- Hunsicker, O., Gericke, S., Graw, J.A., Krannich, A., Boemke, W., Meyer, O., Braicu, I., Spies, C., Sehouli, J., Pruß, A., Feldheiser, A., 2019. Transfusion of red blood cells does not impact progression-free and overall survival after surgery for ovarian cancer. *Transfusion* 59(12): 3589–3600.
- Hupe, M., Kramer, M., Kuczyk, M., Merseburger, A., 2015. Neo- oder adjuvante Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom? *Aktuelle Urol.* 46(3): 242–247.
- Hurle, R. and Naspro, R., 2010. Pelvic lymphadenectomy during radical cystectomy: A review of the literature. *Surg. Oncol.* 19(4): 208–220.
- Iqbal, N., Haider, K., Sundaram, V., Radosevic, J., Burnouf, T., Seghatchian, J., Goubran, H., 2017. Red blood cell transfusion and outcome in cancer. *Transfus. Apher. Sci.* 56(3): 287–290.
- Järvinen, R., Kaasinen, E., Sankila, A., Rintala, E., 2009. Long-term Efficacy of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin versus Maintenance Mitomycin C Instillation Therapy in Frequently Recurrent TaT1 Tumours without Carcinoma In Situ: A Subgroup Analysis of the Prospective, Randomised FinnBladder I Study with a 20-Year Follow-up. *Eur. Urol.* 56(2): 260–265.
- Jocham, D., Witjes, F., Wagner, S., Zeylemaker, B., van MOORSELAAR, J., Grimm, M.-O., Muschter, R., Popken, G., KÖNIG, F., KNÜCHEL, R., Kurth, K.-H., 2005. IMPROVED DETECTION AND TREATMENT OF BLADDER CANCER USING HEXAMINOLEVULINATE IMAGING: A PROSPECTIVE, PHASE III MULTICENTER STUDY. *J. Urol.* 174(3): 862–866.
- Jokisch, J.-F., Grimm, T., Buchner, A., Kretschmer, A., Weinhold, P., Stief, C.G., Karl, A., Schulz, G.B., 2020. Preoperative Thrombocytosis in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Cancer of the Bladder: An Independent Prognostic Parameter for an Impaired Oncological Outcome. *Urol. Int.* 104(1-2): 36–41.

- Kaibori, M., Saito, T., Matsui, K., Yamaoka, M., Kamiyama, Y., 2008. Impact of Fresh Frozen Plasma on Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *ANTICANCER Res.* 28(3B): 1749–1756.
- Karl, A., Zaak, D., Tilki, D., Hungerhuber, E., Staehler, M., Denzinger, S., Stanislaus, P., Tritschler, S., Strittmatter, F., Stief, C., Burger, M., 2008. Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. *Urol.* 47(3): 357–367.
- Kenrick, N., Stenzl, A., Sharma, A., Vasdev, N., 2021. Urinary biomarkers in bladder cancer: A review of the current landscape and future directions. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 39(1): 41–51.
- Khan, A.I., Patidar, G.K., Lakshmy, R., Makhija, N., Talwar, S., Hazarika, A., 2020. Effect of leukoreduction on transfusion-related immunomodulation in patients undergoing cardiac surgery. *Transfus. Med.* 30(6): 497–504.
- Khawar H, Kelley W, Stevens JB, Guzman N., 2022, Fresh Frozen Plasma (FFP). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Kim, J.K., Kim, H.S., Park, J., Jeong, C.W., Ku, J.H., Kim, H.H., Kwak, C., 2016. Perioperative Blood Transfusion as a Significant Predictor of Biochemical Recurrence and Survival after Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer. *PLOS ONE* 11(5): e0154918.
- Kimmel, M., Biegger, D., Alscher, M.D., 2018. Urinuntersuchung – Schritt für Schritt. *DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift* 113(13): 965-969
- Klatte, T., Xylinas, E., Rieken, M., Kluth, L.A., Rouprêt, M., Pycha, A., Fajkovic, H., Seitz, C., Karakiewicz, P.I., Lotan, Y., Babjuk, M., de Martino, M., Scherr, D.S., Shariat, S.F., 2014a. Impact of ABO Blood Type on Outcomes in Patients with Primary Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J. Urol.* 191(5): 1238–1243.
- Klatte, T., Xylinas, E., Rieken, M., Rouprêt, M., Fajkovic, H., Seitz, C., Karakiewicz, P.I., Lotan, Y., Babjuk, M., de Martino, M., Shariat, S.F., 2014b. Effect of ABO blood type on mortality in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 32(5): 625–630.
- Kluth, L.A., Xylinas, E., Rieken, M., El Ghouayel, M., Sun, M., Karakiewicz, P.I., Lotan, Y., Chun, F.K.-H., Boorjian, S.A., Lee, R.K., Briganti, A., Rouprêt, M., Fisch, M., Scherr, D.S., Shariat, S.F., 2014. Impact of peri-operative blood transfusion on the outcomes of patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: Peri-operative blood transfusion: outcomes in patients with bladder cancer. *BJU Int.* 113(3): 393–398.
- Knox, M.K., Cowan, N.C., Rivers-Bowerman, M.D., Turney, B.W., 2008. Evaluation of multidetector computed tomography urography and ultrasonography for diagnosing bladder cancer. *Clin. Radiol.* 63(12): 1317–1325.
- Kramer, M.W., Heinisch, A., Wegener, G., Abbas, M., von Klot, C., Peters, I., Tezval, H., Herrmann, T.R., Kuczyk, M.A., Merseburger, A.S., 2014. C-reaktives Protein vor radikaler Zystektomie: Präoperative Bestimmung von CRP. *Urol.* 53(2): 222–227.
- Kramer, M.W., Rassweiler, J.J., Klein, J., Martov, A., Baykov, N., Lusuardi, L., Janetschek, G., Hurler, R., Wolters, M., Abbas, M., von Klot, C.A.,

- Leitenberger, A., Riedl, M., Nagele, U., Merseburger, A.S., Kuczyk, M.A., Babjuk, M., Herrmann, T.R.W., 2015. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J. Urol.* 33(12): 1937–1943.
- Landsteiner, K., 1901, Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 46, 1132–1134
- Landsteiner, K. & Wiener, A.S., 1940, An agglutinable factor of human blood recognizable by immune sera for rhesus blood. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 43, 223
- Lee, J., Chin, J.-H., Kim, J.-I., Lee, E.-H., Choi, I.-C., 2018. Association between red blood cell transfusion and long-term mortality in patients with cancer of the esophagus after esophagectomy. *Dis. Esophagus* 31(2).
- Lee, J.S., Kim, H.S., Jeong, C.W., Kwak, C., Kim, H.H., Ku, J.H., 2015. The prognostic impact of perioperative blood transfusion on survival in patients with bladder urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *Korean J. Urol.* 56(4): 295–304.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL
- Leow, J.J., Martin-Doyle, W., Rajagopal, P.S., Patel, C.G., Anderson, E.M., Rothman, A.T., Cote, R.J., Urun, Y., Chang, S.L., Choueiri, T.K., Bellmunt, J., 2014. Adjuvant Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer: A 2013 Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Eur. Urol.* 66(1): 42–54.
- Lin, H.-Y., Wang, S.-Z., Chen, J.-X., Chen, L.-W., Xiao, J., 2011. The Prognostic Value of Hydronephrosis in Bladder Cancer Treated by Radical Cystectomy. *Urol. J.* 78(1): 17–21.
- Linder, B.J., Frank, I., Cheville, J.C., Tollefson, M.K., Thompson, R.H., Tarrell, R.F., Thapa, P., Boorjian, S.A., 2013. The Impact of Perioperative Blood Transfusion on Cancer Recurrence and Survival Following Radical Cystectomy. *Eur. Urol.* 63(5): 839–845.
- Lu, Y.-Y., Chen, J.-H., Liang, J.-A., Wang, H.-Y., Lin, C.-C., Lin, W.-Y., Kao, C.-H., 2012. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: A systemic review and meta-analysis. *Eur. J. Radiol.* 81(9): 2411–2416.
- Ludlam, C.A. and Turner, M.L., 2006. Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob disease by blood products. *Br. J. Haematol.* 132(1): 13–24.
- Maffezzini, M., Fontana, V., Pacchetti, A., Dotta, F., Cerasuolo, M., Chiappori, D., Guano, G., Mantica, G., Terrone, C., 2021. Age above 70 years and Charlson Comorbidity Index higher than 3 are associated with reduced survival probabilities after radical cystectomy for bladder cancer. Data from a contemporary series of 334 consecutive patients. *Arch. Ital. Urol. E Androl.* 93(1): 15–20.



- Mahlknecht PN, Nußbaumer B, Sommer I, Gartlehner G., 2014, Subgruppeneffekte der Wirksamkeit und Sicherheit von organerhaltenden, adjuvanten und neoadjuvanten Therapien des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase - systematische Übersichtsarbeit und Subgruppenanalyse. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-038OLeb\\_S3\\_Harnblasenkarzinom\\_2020-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038OLeb_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04.pdf) (accessed 4.4.2022)
- Malmström, P.-Ü., Sylvester, R.J., Crawford, D.E., Friedrich, M., Krege, S., Rintala, E., Solsona, E., Di Stasi, S.M., Witjes, J.A., 2009. An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Long-Term Outcome of Randomised Studies Comparing Intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur. Urol.* 56(2): 247–256.
- Mariappan, P., Zachou, A., Grigor, K.M., 2010. Detrusor Muscle in the First, Apparently Complete Transurethral Resection of Bladder Tumour Specimen Is a Surrogate Marker of Resection Quality, Predicts Risk of Early Recurrence, and Is Dependent on Operator Experience. *Eur. Urol.* 57(5): 843–849.
- Masiór, Ł., Grał, M., Grał, K., Krasnodębski, M., Wronka, K.M., Stypułkowski, J., Patkowski, W., Frączek, M., Krawczyk, M., Zieniewicz, K., 2020. Importance of Intraoperative Transfusions of Packed Red Blood Cells and Fresh Frozen Plasma in Liver Transplantation for Hepatocellular Cancer. *Ann. Transplant.* 25: e923665-1-e923665-7.
- Massey, B.D., Nation, E.F., Gallup, C.A., Hendricks, E.D., 1965. Carcinoma of the Bladder: 20-year Experience in Private Practice. *J. Urol.* 93: 212–216.
- Matsumoto, A., Nakagawa, T., Kanatani, A., Ikeda, M., Kawai, T., Miyakawa, J., Taguchi, S., Naito, A., Otsuka, M., Nakanishi, Y., Suzuki, M., Koga, F., Nagase, Y., Kondo, Y., Okaneya, T., Tanaka, Y., Miyazaki, H., Fujimura, T., Fukuhara, H., Kume, H., Igawa, Y., Homma, Y., 2018. Preoperative chronic kidney disease is predictive of oncological outcome of radical cystectomy for bladder cancer. *World J. Urol.* 36(2): 249–256.
- May, M., Helke, C., Nitzke, T., Vogler, H., Hoschke, B., 2004. Survival Rates after Radical Cystectomy according to Tumor Stage of Bladder Carcinoma at First Presentation. *Urol. Int.* 72(2): 103–111.
- McLean, E., Cogswell, M., Egli, I., Wojdyla, D., de Benoist, B., 2009. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 12(4): 444-54.
- Mead, G., Russell, M., Clark, P., Harland, S., Harper, P., Cowan, R., Roberts, J., Uscinska, B., Griffiths, G., Parmar, M., 1998. A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. *Br. J. Cancer* 78(8): 1067–1075.
- Melts, J.C., Milito, S.J., Thomas, C.R., 2000. BLADDER CANCER: A REVIEW OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT. *J. Natl. Med. Assoc.* 92(6): 285–294.
- Morgan, T.M., Barocas, D.A., Chang, S.S., Phillips, S.E., Salem, S., Clark, P.E., Penson, D.F., Smith, J.A., Cookson, M.S., 2013. The relationship between

- perioperative blood transfusion and overall mortality in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 31(6): 871–877.
- Moschini, M., Bianchi, M., Gandaglia, G., Cucchiara, V., Luzzago, S., Pellucchi, F., Damiano, R., Serretta, V., Briganti, A., Montorsi, F., Salonia, A., Colombo, R., 2016a. The Impact of Perioperative Blood Transfusion on Survival of Bladder Cancer Patients Submitted to Radical Cystectomy: Role of Anemia Status. *Eur. Urol. Focus* 2(1): 86–91.
- Moschini, M., Bianchi, M., Rossi, M.S., Dell'Oglio, P., Gandaglia, G., Fossati, N., Mattei, A., Damiano, R., Shariat, S.F., Salonia, A., Montorsi, F., Briganti, A., Colombo, R., Gallina, A., 2016b. Timing of blood transfusion and not ABO blood type is associated with survival in patients treated with radical cystectomy for nonmetastatic bladder cancer: Results from a single high-volume institution. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 34(6): 256.e7-256.e13.
- Moschini, M., Dell' Oglio, P., Capogrosso, P., Cucchiara, V., Luzzago, S., Gandaglia, G., Zattoni, F., Briganti, A., Damiano, R., Montorsi, F., Salonia, A., Colombo, R., 2015. Effect of Allogeneic Intraoperative Blood Transfusion on Survival in Patients Treated With Radical Cystectomy for Nonmetastatic Bladder Cancer: Results From a Single High-Volume Institution. *Clin. Genitourin. Cancer* 13(6): 562–567.
- Moschini, M., Martini, A., Zamboni, S., Mattei, A., Baumeister, P., Di Bona, C., Dell'Oglio, P., Zaffuto, E., Burgio, G., Shariat, S.F., Sanchez-Salas, R., Cathelineau, X., Salonia, A., Montorsi, F., Briganti, A., Gallina, A., Colombo, R., 2019. Evaluation of Cause of Death After Radical Cystectomy for Patients With Bladder Cancer: The Impact of Age at the Time of Surgery. *Clin. Genitourin. Cancer* 17(3): e541–e548.
- Moschini, M., Soria, F., Abufaraj, M., Foerster, B., D'Andrea, D., Damiano, R., Klatte, T., Montorsi, F., Briganti, A., Colombo, R., Gallina, A., Shariat, S.F., 2017. Impact of Intra- and Postoperative Blood Transfusion on the Incidence, Timing, and Pattern of Disease Recurrence After Radical Cystectomy. *Clin. Genitourin. Cancer* 15(4): e681–e688.
- Moschini, M., Suardi, N., Pellucchi, F., Rocchini, L., Croce, G.L., Capitanio, U., Briganti, A., Damiano, R., Montorsi, F., Colombo, R., 2014. Impact of Preoperative Thrombocytosis on Pathological Outcomes and Survival in Patients Treated with Radical Cystectomy for Bladder Carcinoma. *ANTICANCER Res.* 34(6): 3225–3230.
- Muszynski, J.A., Spinella, P.C., Cholette, J.M., Acker, J.P., Hall, M.W., Juffermans, N.P., Kelly, D.P., Blumberg, N., Nicol, K., Liedel, J., Doctor, A., Remy, K.E., Tucci, M., Lacroix, J., Norris, P.J., for the Pediatric Critical Care Blood Research Network (Blood Net), 2017. Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness. *Transfusion* 57(1): 195–206.
- Naito, S., Algaba, F., Babjuk, M., Bryan, R.T., Sun, Y.-H., Valiquette, L., de la Rosette, J., CROES Narrow Band Imaging Global Study Group, 2016. The

- Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging–Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging–Assisted TURBT in Primary Non–Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur. Urol.* 70(3): 506–515.
- Nakaseko, Y., Haruki, K., Shiba, H., Horiuchi, T., Saito, N., Sakamoto, T., Gocho, T., Yanaga, K., 2018. Impact of fresh frozen plasma transfusion on postoperative inflammation and prognosis of colorectal liver metastases. *J. Surg. Res.* 226: 157–165.
- Neuzillet, Y., Soulie, M., Larre, S., Roupret, M., Defortescu, G., Murez, T., Pignot, G., Descazeaud, A., Patard, J.-J., Bigot, P., Salomon, L., Colin, P., Rigaud, J., Bastide, C., Durand, X., Valeri, A., Kleinclauss, F., Bruyere, F., Pfister, C., the Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU), 2013. Positive surgical margins and their locations in specimens are adverse prognosis features after radical cystectomy in non-metastatic carcinoma invading bladder muscle: results from a nationwide case-control study: Radical cystectomy positive surgical margins. *BJU Int.* 111(8): 1253–1260.
- Novara, G., Svatek, R.S., Karakiewicz, P.I., Skinner, E., Ficarra, V., Fradet, Y., Lotan, Y., Isbarn, H., Capitanio, U., Bastian, P.J., Kassouf, W., Fritsche, H.-M., Izawa, J.I., Tilki, D., Dinney, C.P., Lerner, S.P., Schoenberg, M., Volkmer, B.G., Sagalowsky, A.I., Shariat, S.F., 2010. Soft Tissue Surgical Margin Status is a Powerful Predictor of Outcomes After Radical Cystectomy: A Multicenter Study of More Than 4,400 Patients. *J. Urol.* 183(6): 2165–2170.
- Oh, J.J., Byun, S.-S., Jeong, C.W., Kwak, C., Kim, H.H., Ku, J.H., 2019. Association Between Preoperative Hydronephrosis and Prognosis After Radical Cystectomy Among Patients With Bladder Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 9: 158.
- Olofsson, K.E., Andersson, L., Nilsson, J., Björkbacka, H., 2008. Nanomolar concentrations of lysophosphatidylcholine recruit monocytes and induce pro-inflammatory cytokine production in macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 370(2): 348–352.
- Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI., 1973, Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc.* 5(1):253-9
- Osterman, J.L. and Arora, S., 2017. Blood Product Transfusions and Reactions. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 31(6): 1159–1170.
- Oyaert, M. and Delanghe, J.R., 2019. Semiquantitative, fully automated urine test strip analysis. *J. Clin. Lab. Anal.* 33(5): e22870
- Paik, M.L., Scolieri, M.J., Brown, S.L., Spirnak, J.P., Resnick, M.I., 2000. LIMITATIONS OF COMPUTERIZED TOMOGRAPHY IN STAGING INVASIVE BLADDER CANCER BEFORE RADICAL CYSTECTOMY. *J. Urol.* 163(6): 1693–1696.
- Ploussard, G., Daneshmand, S., Efstathiou, J.A., Herr, H.W., James, N.D., Rödel, C.M., Shariat, S.F., Shipley, W.U., Sternberg, C.N., Thalmann, G.N.,

- Kassouf, W., 2014. Critical Analysis of Bladder Sparing with Trimodal Therapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur. Urol.* 66(1): 120–137.
- Powles, T., Park, S.H., Voog, E., Caserta, C., Valderrama, B.P., Gurney, H., Kalofonos, H., Radulović, S., Demey, W., Ullén, A., Loriot, Y., Sridhar, S.S., Tsuchiya, N., Kopyltsov, E., Sternberg, C.N., Bellmunt, J., Aragon-Ching, J.B., Petrylak, D.P., Laliberte, R., Wang, J., Huang, B., Davis, C., Fowst, C., Costa, N., Blake-Haskins, J.A., di Pietro, A., Grivas, P., 2020. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 383(13): 1218–1230.
- Refaai, M.A. and Blumberg, N., 2013. The transfusion dilemma – Weighing the known and newly proposed risks of blood transfusions against the uncertain benefits. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 27(1): 17–35.
- Remy, K.E., Hall, M.W., Cholette, J., Juffermans, N.P., Nicol, K., Doctor, A., Blumberg, N., Spinella, P.C., Norris, P.J., Dahmer, M.K., Muszynski, J.A., for the Pediatric Critical Care Blood Research Network (Blood Net), 2018. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation: MECHANISMS OF RBC TRIM. *Transfusion* 58(3): 804–815.
- Resorlu, B., Baltaci, S., Resorlu, M., Ergun, G., Abdulmajeed, M., Haliloglu, A.H., Gogus, C., Beduk, Y., 2009. Prognostic Significance of Hydronephrosis in Bladder Cancer Treated by Radical Cystectomy. *Urol. Int.* 83(3): 285–288.
- Reulen, R.C., Kellen, E., Buntinx, F., Brinkman, M., Zeegers, M.P., 2008. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 42(Suppl 218): 64–78.
- Robert-Koch-Institut, 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021.
- Rosenblatt, R., Lorentzi, G., Bahar, M., Asad, D., Forsman, R., Johansson, M., Shareef, M., Alamdari, F., Bergh, A., Winqvist, O., Sherif, A., 2020. Blood transfusions during neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urinary bladder cancer may have a negative impact on overall survival. *Scand. J. Urol.* 54(1): 46–51.
- Royce, T.J., Lin, C.C., Gray, P.J., Shipley, W.U., Jemal, A., Efstathiou, J.A., 2018. Clinical characteristics and outcomes of nonurothelial cell carcinoma of the bladder: Results from the National Cancer Data Base. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 36(2): 78.e1-78.e12.
- Salem, H.K. and Mahfouz, S., 2012. Changing Patterns (Age, Incidence, and Pathologic Types) of Schistosoma-associated Bladder Cancer in Egypt in the Past Decade. *Urology* 79(2): 379–383.
- Scholtes MP, Alberts AR, Iflé IG, Verhagen PCMS, van der Veldt AAM, Zuiverloon TCM., 2021, Biomarker-Oriented Therapy in Bladder and Renal Cancer. *Int J Mol Sci.* 22(6): 2832.
- Schubert, T., Todenhöfer, T., Mischinger, J., Schwentner, C., Renninger, M., Stenzl, A., Gakis, G., 2016. The prognostic role of pre-cystectomy

- hemoglobin levels in patients with invasive bladder cancer. *World J. Urol.* 34(6): 829–834.
- SFU Institut für Statistik, Seistock, D., Bunina, A., Aden, J., 2020. Der t-, Welch- und U-Test im psychotherapiewissenschaftlichen Forschungskontext. *SFU Forschungsbulletin* 8(1), 87–105.
- Shariat, S.F., Karakiewicz, P.I., Palapattu, G.S., Lotan, Y., Rogers, C.G., Amiel, G.E., Vazina, A., Gupta, A., Bastian, P.J., Sagalowsky, A.I., Schoenberg, M.P., Lerner, S.P., 2006. Outcomes of Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Series From the Bladder Cancer Research Consortium. *J. Urol.* 176(6 Pt 1): 2414–2422.
- Shelley MD, Barber J, Mason MD., 2001a, Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD002079. doi: 10.1002/14651858.CD002079.
- Shelley, M.D., Kynaston, H., Court, J., Wilt, T.J., Coles, B., Burgon, K., Mason, M.D., 2001b. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer: INTRAVESICAL BCG PLUS TUR VS TUR ALONE IN Ta AND T1 BLADDER CANCER. *BJU Int.* 88(3): 209–216.
- Shephard, E.A., Stapley, S., Neal, R.D., Rose, P., Walter, F.M., Hamilton, W.T., 2012. Clinical features of bladder cancer in primary care. *Br. J. Gen. Pract.* 62(602): e598–e604.
- Shiba, H., Ishida, Y., Haruki, K., Furukawa, K., Fujiwara, Y., Iwase, R., Ohkuma, M., Ogawa, M., Misawa, T., Yanaga, K., 2013. Negative Impact of Fresh-frozen Plasma Transfusion on Prognosis after Hepatic Resection for Liver Metastases from Colorectal Cancer. *ANTICANCER Res.* 33(6): 2723–2728.
- Siegrist, T., Savage, C., Shabsigh, A., Cronin, A., Donat, S.M., 2010. Analysis of gender differences in early perioperative complications following radical cystectomy at a tertiary cancer center using a standardized reporting methodology. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 28(1): 112–117.
- 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.
- Simone, G., Papalia, R., Ferriero, M., Guaglianone, S., Castelli, E., Collura, D., Muto, G., Gallucci, M., 2013. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy: Node dissection in radical cystectomy. *Int. J. Urol.* 20(4): 390–397.
- Skeldon, S.C., Semotiuk, K., Aronson, M., Holter, S., Gallinger, S., Pollett, A., Kuk, C., van Rhijn, B., Bostrom, P., Cohen, Z., Fleshner, N.E., Jewett, M.A., Hanna, S., Shariat, S.F., Van Der Kwast, T.H., Evans, A., Catto, J., Bapat, B., Zlotta, A.R., 2013. Patients with Lynch Syndrome Mismatch Repair Gene Mutations Are at Higher Risk for Not Only Upper Tract Urothelial Cancer but Also Bladder Cancer. *Eur. Urol.* 63(2): 379–385.
- Soubra, A., Zabell, J.R., Adejoro, O., Konety, B.R., 2015. Effect of Perioperative Blood Transfusion on Mortality for Major Urologic Malignancies. *Clin. Genitourin. Cancer* 13(3): e173–e181.

- Stein, J.P., Lieskovsky, G., Cote, R., Groshen, S., Feng, A.-C., Boyd, S., Skinner, E., Bochner, B., Thangathurai, D., Mikhail, M., Raghavan, D., Skinner, D.G., 2001. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients. *J. Clin. Oncol.* 19(3): 666–675.
- Stein, J.P. and Skinner, D.G., 2004. Radical Cystectomy. *BJU Int.* 94(1): 197–221.
- Steinwender 2017: Steinwender T et al., 2017, Chemotherapie des Harnblasenkarzinoms, *Tumor Diagnostik und Therapie*, 38(6): 368–372
- Stenzl, A., Cowan, N.C., De Santis, M., Kuczyk, M.A., Merseburger, A.S., Ribal, M.J., Sherif, A., Witjes, J.A., 2011. Treatment of Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Update of the EAU Guidelines. *Eur. Urol.* 59(6): 1009–1018.
- Stenzl, A., Nagele, U., Kuczyk, M., Sievert, K.-D., Anastasiadis, A., Seibold, J., Corvin, S., 2005. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Ser.* 3: 138–146.
- Sternberg, C.N., Skoneczna, I., Kerst, J.M., Albers, P., Fossa, S.D., Agerbaek, M., Dumez, H., de Santis, M., Théodore, C., Leahy, M.G., Chester, J.D., Verbaeys, A., Daugaard, G., Wood, L., Witjes, J.A., de Wit, R., Geoffrois, L., Sengelov, L., Thalmann, G., Charpentier, D., Rolland, F., Mignot, L., Sundar, S., Symonds, P., Graham, J., Joly, F., Marreaud, S., Collette, L., Sylvester, R., 2015. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 16(1): 76–86.
- Süer, E., Özcan, C., Gökçe, İ., Gülpınar, Ö., Göğüş, Ç., Türkölmez, K., Baltacı, S., Bedük, Y., 2014. Do blood groups have effect on prognosis of patients undergoing radical cystectomy? *Int. Urol. Nephrol.* 46(8): 1521–1526.
- Syan-Bhanvadia, S., Drangsholt, S., Shah, S., Cai, J., Miranda, G., Djaladat, H., Daneshmand, S., 2017. Restrictive transfusion in radical cystectomy is safe. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 35(8): 528.e15-528.e21.
- Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL., 2002, Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 168(5):1964-70
- Tanner, L. and Müller, M., 2019. Bluttransfusion: ein Leitfaden für die klinische Entscheidungsfindung. *AINS - Anästhesiol. · Intensivmed. · Notfallmedizin · Schmerzther.* 54(3): 194–205.
- Tarantino, I., Ukegini, K., Warschkow, R., Schmied, B.M., Steffen, T., Ulrich, A., Müller, S.A., 2013. Blood transfusion does not adversely affect survival after elective colon cancer resection: a propensity score analysis. *Langenbecks Arch. Surg.* 398(6): 841–849.
- Teoh, J.Y.-C., MacLennan, S., Chan, V.W.-S., Miki, J., Lee, H.-Y., Chiong, E., Lee, L.-S., Wei, Y., Yuan, Y., Yu, C.-P., Chow, W.-K., Poon, D.M.-C., Chan, R., Lai, F., Ng, C.-F., Breda, A., Kramer, M.W., Malavaud, B., Mostafid, H., Herrmann, T., Babjuk, M., 2020. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two

- Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *Eur. Urol.* 78(4): 546–569.
- Tomimaru, Y., Wada H., Marubashi S., Kobayashi S., Eguchi H., Takeda Y., Tanemura M., Noda T., Umeshita K., Doki Y., Mori M., Nagano H., 2010. Fresh frozen plasma transfusion does not affect outcomes following hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 16(44): 5603–5610.
- Turner, A.G., Hendry, W.F., Williams, G.B., Wallace, D.M., 1977. A haematuria diagnostic service. *BMJ* 2(6078): 29–31.
- Vallion, R., Bonnefoy, F., Daoui, A., Vieille, L., Tiberghien, P., Saas, P., Perruche, S., 2015. Transforming growth factor- $\beta$  released by apoptotic white blood cells during red blood cell storage promotes transfusion-induced alloimmunomodulation: Apoptotic WBCs Limit RBC Alloimmunization. *Transfusion* 55(7): 1721–1735.
- Van Der Molen, A.J., Cowan, N.C., Mueller-Lisse, U.G., Nolte-Ernsting, C.C.A., Takahashi, S., Cohan, R.H., 2008. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur. Radiol.* 18(1): 4–17.
- Vetterlein, M.W., Gild, P., Kluth, L.A., Seisen, T., Gierth, M., Fritsche, H.-M., Burger, M., Protzel, C., Hakenberg, O.W., von Landenberg, N., Roghmann, F., Noldus, J., Nuhn, P., Pycha, A., Rink, M., Chun, F.K.-H., May, M., Fisch, M., Aziz, A., the PROMETRICS 2011 Study Group, 2018. Peri-operative allogeneic blood transfusion does not adversely affect oncological outcomes after radical cystectomy for urinary bladder cancer: a propensity score-weighted European multicentre study. *BJU Int.* 121(1): 101–110.
- Volz, Y., Eismann, L., Pfitzinger, P.L., Jokisch, J.-F., Buchner, A., Schlenker, B., Stief, C.G., Schulz, G.B., 2021. Prognostic impact of perioperative blood transfusions on oncological outcomes of patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: A systematic review. *Arab J. Urol.* 19(1): 24–30.
- vom Dorp, F., Pal, P., Tschirdewahn, S., Rossi, R., Börgermann, C., Schenck, M., Becker, M., Szarvas, T., Hakenberg, O.W., Rübber, H., 2011. Correlation of Pathological and Cytological-Cytometric Grading of Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Tract. *Urol. Int.* 86(1): 36–40.
- von Decastelo, A. & Sturli, A. 1902 Über die Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 49, 1090–1095
- von der Maase, H., Sengelov, L., Roberts, J.T., Ricci, S., Dogliotti, L., Oliver, T., Moore, M.J., Zimmermann, A., Arning, M., 2005. Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer. *J. Clin. Oncol.* 23(21): 4602–4608.
- Wang, T., Luo, L., Huang, H., Yu, J., Pan, C., Cai, X., Hu, B., Yin, X., 2014. Perioperative Blood Transfusion Is Associated With Worse Clinical Outcomes in Resected Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 97(5): 1827–1837.

- Wang, Y.-L., Jiang, B., Yin, F.-F., Shi, H.-Q., Xu, X.-D., Zheng, S.-S., Wu, S., Hou, S.-C., 2015. Perioperative Blood Transfusion Promotes Worse Outcomes of Bladder Cancer after Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* 10(6): e0130122
- Williamson, S.R., Montironi, R., Lopez-Beltran, A., MacLennan, G.T., Davidson, D.D., Cheng, L., 2010. Diagnosis, evaluation and treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: The state of the art. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 76(2): 112–126.
- Witjes, J.A (Chair), Bruins H.M., Carrión A., Cathomas R. , Compérat E.M., Efstathiou J.A., Fietkau R., Gakis G., van der Heijden A.G.,Lorch A., Meijer R.P., Milowsky M.I., Panebianco V., Rink M., Thalmann G.N., Veskimäe E., Patient Advocates: Redlef J., Sæbjørnsen S., Guidelines Associates: Linares Espinós E., Mertens L.S., Rouanne M., Neuzillet Y., 2021, EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2021. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-16-5. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> (last visited 4.2.2022)
- Xiao, H., Liu, W., Quan, H., Ouyang, Y., 2018. Peri-Operative Blood Transfusion Does Not Influence Overall and Disease-Free Survival After Radical Gastrectomy for Stage II/III Gastric Cancer: a Propensity Score Matching Analysis. *J. Gastrointest. Surg.* 22(9): 1489–1500.
- Yafi, F.A., Brimo, F., Auger, M., Aprikian, A., Tanguay, S., Kassouf, W., 2014. Is the performance of urinary cytology as high as reported historically? A contemporary analysis in the detection and surveillance of bladder cancer. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 32(1): 27.e1-6.
- Yamashita, Y., Hayashi, H., Imai, K., Okabe, H., Nakagawa, S., Kitamura, F., Uemura, N., Nakao, Y., Yusa, T., Itoyama, R., Yamao, T., Umesaki, N., Miyata, T., Chikamoto, A., Shimokawa, M., Baba, H., 2019. Perioperative Allogeneic Blood Transfusion Does not Influence Patient Survival After Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis. *World J. Surg.* 43(11): 2894–2901.
- Yeoh, T.Y., Scavonetto, F., Weingarten, T.N., Karnes, R.J., van Buskirk, C.M., Hanson, A.C., Schroeder, D.R., Sprung, J., 2014. Perioperative allogeneic nonleukoreduced blood transfusion and prostate cancer outcomes after radical prostatectomy: Blood Transfusion and Prostate Cancer Outcomes. *Transfusion* 54(9): 2175–2181.
- Yoshida, S., Saito, K., Koga, F., Yokoyama, M., Kageyama, Y., Masuda, H., Kobayashi, T., Kawakami, S., Kihara, K., 2008. C-reactive protein level predicts prognosis in patients with muscle-invasive bladder cancer treated with chemoradiotherapy: CRP AS A PROGNOSTIC INDICATOR OF BLADDER CANCER. *BJU Int.* 101(8): 978–981.
- Young, M.J., Elmussareh, M., Weston, P., Dooldeniya, M., 2017. Radical cystectomy in the elderly – Is this a safe treatment option? *Arab J. Urol.* 15(4): 360–365.



- Youssef, L.A. and Spitalnik, S.L., 2017. Transfusion-related immunomodulation: a reappraisal. *Curr. Opin. Hematol.* 24(6): 551–557.
- Yuh, B., Padalino, J., Butt, Z.M., Tan, W., Wilding, G.E., Kim, H.L., Mohler, J.L., Guru, K.A., 2008. Impact of tumour volume on surgical and pathological outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *BJU Int.* 102(7): 840–843.
- Zaak, D., Ohlmann, C., Stenzl, A., 2018. Aktuelle und etablierte Diagnoseverfahren beim Harnblasenkarzinom. *Urol.* 57, 657–664.
- Zhang, H., Wu, X., Xu, Z., Sun, Z., Zhu, M., Chen, W., Miao, C., 2020. Impact of perioperative red blood cell transfusion on postoperative recovery and long-term outcome in patients undergoing surgery for ovarian cancer: A propensity score-matched analysis. *Gynecol. Oncol.* 156(2): 439–445.
- Zhu, Zhaowei, Zhao, J., Li, Y., Pang, C., Zhu, Zhanwei, Zhang, X., 2019. Prognostic value of preoperative hydronephrosis in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: A meta-analysis. *PLOS ONE* 14(9): e0222223.

## **7. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. Georgios Gakis durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Professor Dr. Georgios Gakis. Für die vorzügliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Die Ausarbeitung, Erweiterung und Ergänzung der Datenbank wurde nach Rücksprache mit Professor Dr. Georgios Gakis von mir eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Professor Dr. Georgios Gakis eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Bad Windsheim, den 10.10.2022