

Aus der  
Klinik für Urologie und Kinderurologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

---

**Adjuvante Chemotherapie beim muskelinvasiven  
Harnblasenkarzinom:  
Auswertung gepoolter retrospektiver und  
prospektiver Daten zur Effektivität und  
Identifikation prognostischer Marker**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes  
2013

vorgelegt von: Barbara Louise Burgard  
geboren am: 20.01.1987 in Zweibrücken

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungen	VIII
1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	7
2.1 Epidemiologie	7
2.2 Ätiologie und Risikofaktoren	8
2.3 Lokalisationen	12
2.4 Histopathologische Einteilung	12
2.4.1 Andere maligne Neoplasien der Harnblase	12
2.4.2 WHO-Grading	13
2.4.3 TNM-Klassifikation	15
2.5 Metastasierungswege	16
2.6 Stadiengerechte Therapie	17
2.6.1 Therapie oberflächlicher Tumoren	17
2.6.2 Therapie muskelinvasiver Tumoren	18
2.7. Chemotherapien bei Harnblasentumoren	20
2.7.1 Neoadjuvante Chemotherapie bei muskelinvasiven Harnblasentumoren	20
2.7.2 Adjuvante Chemotherapie bei muskelinvasiven Harnblasentumoren	20
2.7.3 Palliative Chemotherapie bei metastasierten Harnblasentumoren	23
3. Fragestellung	26
4. Material und Methoden	27
4.1 Homburger Patientenkollektiv und Behandlungsverlauf	27
4.1.1 Einschlusskriterien	28

4.1.2	Ausschlusskriterien	28
4.1.3	Datenerhebung	28
4.2	Gepoolte Patientendaten und Behandlungsverlauf	29
4.3	Statistische Auswertung	30
5.	Ergebnisse	31
5.1	Ergebnisse des Homburger Patientenkollektivs	31
5.1.1	Patientencharakteristika und tumorspezifische Daten	31
5.1.2	Daten zum Überleben	39
5.1.2.1	Überleben im Hinblick auf die Todesursache	39
5.1.2.2	Überlebenszeitanalyse	40
5.1.2.3	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	41
5.1.2.4	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	42
5.1.2.5	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter	44
5.1.2.6	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie	45
5.2	Ergebnisse der gepoolten Daten (Homburger Daten und Studiendaten)	46
5.2.1	Patientencharakteristika und tumorspezifische Daten	46
5.2.2	Überleben im Hinblick auf die Todesursache	49
5.2.3	Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben	50
5.2.3.1	Überleben in Anhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	52
5.2.3.2	Überleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie	56
5.2.3.3	Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	61
5.2.4	Univariable und multivariable Analysen	66
6.	Diskussion	70
6.1	Patientengut	71
6.2	Überlebenszeit	72

6.3 Lymphknotenstatus	74
6.4 Anzahl der Chemotherapiezyklen	76
6.5 Chemotherapeutika	78
6.6 Zeitintervall zwischen Operation und Einleitung der Chemotherapie	79
6.7. Schlussfolgerung und Ausblick	82
7. Literaturverzeichnis	83
8. Publikationen	94

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung des T-Stadiums	32
Abbildung 2: Verteilung des N-Stadiums	33
Abbildung 3: Zusammenhang von Lymphknotenstatus und Tumorstadium	34
Abbildung 4: Verteilung des M-Stadiums	35
Abbildung 5: Verteilung des Gratings	36
Abbildung 6: Verteilung des R-Status	37
Abbildung 7: Art der Chemotherapie	38
Abbildung 8: Anzahl der Chemotherapiezyklen	38
Abbildung 9: Verteilung der Todesursache	39
Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier	40
Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	42
Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	43
Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Patientenalter	44
Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie	45
Abbildung 15: Art der Chemotherapie	47
Abbildung 16: Rezidiv	48
Abbildung 17: Verteilung der Todesursache	49
Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben	50
Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das tumorspezifische Überleben	51
Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	53
Abbildung 21: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	55
Abbildung 22: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie	56

Abbildung 23: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie	57
Abbildung 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom 90-tägigen Zeitintervall zwischen Operation und Chemotherapie bei Patienten mit 0/1 LK-Metastase (p = 0,078)	59
Abbildung 25: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom 90-tägigen Zeitintervall zwischen Operation und Chemotherapie bei Patienten mit 0/1 LK-Metastase (p = 0,019)	59
Abbildung 26: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom 90-tägigen Zeitintervall zwischen Operation und Chemotherapie bei Patienten mit > 1 LK-Metastase (p = 0,184)	60
Abbildung 27: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom 90-tägigen Zeitintervall zwischen Operation und Chemotherapie bei Patienten mit > 1 LK-Metastase (p = 0,155)	60
Abbildung 28: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (pN0 vs. pN+)	61
Abbildung 29: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (pN0 vs. pN+)	62
Abbildung 30: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (0/1 LK vs. > 1 LK)	63
Abbildung 31: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (0/1 LK vs. > 1 LK)	65

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der WHO-Klassifikation des Gradings von 1973 und 2004	13
Tabelle 2: T-Stadium der Harnblasentumoren	15
Tabelle 3: N-Stadium der Harnblasentumoren	16
Tabelle 4: M-Stadium der Harnblasentumoren	16
Tabelle 5: Häufigkeitstabelle zu Patientencharakteristika	31
Tabelle 6: Zusammenhang von Lymphknotenstatus und Tumorstadium	34
Tabelle 7: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit	40
Tabelle 8: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	41
Tabelle 9: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	43
Tabelle 10: Häufigkeitstabelle zu Patientencharakteristika	46
Tabelle 11: Zusammenhang zwischen T-Stadium und Lymphknotenstatus	47
Tabelle 12: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	52
Tabelle 13: Mittelwerte und Mediane für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	52
Tabelle 14: Gesamtvergleich: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von $\geq 3$ Zyklen (Gesamtüberleben)	53
Tabelle 15: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	54
Tabelle 16: Mittelwerte und Mediane für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	54
Tabelle 17: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von $\geq 3$ Zyklen (tumorspezifisches Überleben)	55
Tabelle 18: Kreuztabelle zum Zusammenhang des 90-tägigen Zeitintervalls und des Lymphknotenstatus (0/1 LK vs. $> 1$ LK)	58
Tabelle 19: Chi-Quadrat-Tests	58
Tabelle 20: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (0/1 LK vs. $> 1$ LK)	64

Tabelle 21: Mittelwerte und Mediane für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus ( 0/1 vs. > 1 LK)	64
Tabelle 22: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von 0/1 LK vs. >1 LK	65
Tabelle 23: Univariable und multivariable Analysen für das Gesamtüberleben	67
Tabelle 24: Univariable und multivariable Analysen für das tumorspezifische Überleben	69

## Abkürzungen

BCG = Bacillus Calmette Guérin

CI = Konfidenzintervall

CM = Cisplatin/Methotrexat

CP = Carboplatin/ Paclitaxel

DSS = disease-specific survival

EAU = European Association of Urology

GC = Gemcitabin/Cisplatin

GÜ = Gesamtüberleben

HNPCC = hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom

HR = Hazard-ratio

KI = Konfidenzintervall

Mesna = 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium

MVAC = Polychemotherapie bestehend aus Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin

MVEC = Polychemotherapie bestehend aus Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin

n.r. = not reached

OS = Overall survival

pN+ = pathologisch tumorbefallener Lymphknoten

pN0 = pathologisch kein tumorbefallener Lymphknoten

TNM= Einteilung der Tumoren nach Tumorstadium (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasen (M)

TSÜ = Tumorspezifisches Überleben

TUR-B= transurethrale Resektion der Blase

UICC = Union internationale contre le cancer

WHO = World Health Organization

# **1. Zusammenfassung**

## **Adjuvante Chemotherapie beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom: Auswertung gepoolter retrospektiver und prospektiver Daten zur Effektivität und Identifikation prognostischer Marker**

### **Hintergrund:**

Das Urothelkarzinom der Harnblase gehört zu den häufigsten Tumorentitäten in Deutschland mit jährlich 27.450 Neuerkrankungen, davon 19.360 Männer und 8.090 Frauen. Es versterben pro Jahr 3.549 Männer und 1.893 Frauen an den Folgen dieser Tumorerkrankung.

Den Goldstandard in der kurativen Behandlung des lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinoms der Harnblase stellt die radikale Zystektomie dar. Allerdings können durch diese Therapiemethode weniger als 50% der Patienten geheilt werden. Aus diesem Grund wurde die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinoms in zahlreichen Studien durch verschiedene Kombinationschemotherapien – neoadjuvant oder adjuvant- ergänzt und evaluiert. Dabei wird aktuell die neoadjuvante Chemotherapie gemäß der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) bei allen Patienten mit einem Harnblasenkarzinom im Stadium T2-T4a, cN0M0 empfohlen.

Eine Empfehlung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie kann aufgrund der bisherigen Datenlage jedoch nicht ausgesprochen werden, sodass Patienten mittels dieser Therapieform bislang nur im Rahmen klinischer Studien behandelt werden sollten.

Ziel dieser Arbeit ist es, Faktoren zu identifizieren, die den Erfolg einer adjuvanten Chemotherapie nach radikaler Zystektomie positiv beeinflussen und für den einzelnen Patienten den bestmöglichen Nutzen und die größtmöglichen Überlebenschancen bieten.

## **Methoden:**

Es wurden insgesamt Daten von 399 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom der Harnblase, die mittels radikaler Zystektomie und anschließender systemischer Chemotherapie behandelt wurden, ausgewertet. Die Daten von 66 Patienten, die in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar zwischen 2000 und 2010 therapiert wurden, wurden retrospektiv anhand der Krankenakten erhoben. Die patienten- und tumorspezifischen Informationen der übrigen 333 Patienten stammen aus drei prospektiven Studien, die von Priv.-Doz. Dr. med. Lehmann veröffentlicht wurden (Lehmann et al., 2013; Lehmann et al., 2006; Lehmann et al., 2005). Die statistische Auswertung beinhaltete die uni- und multivariable Cox-Regressions Analyse. Dadurch konnten unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und für das tumorspezifische Überleben identifiziert werden.

## **Ergebnisse:**

Das mediane Alter der 399 Patienten betrug 61,39 Jahre. Das mittlere Zeitintervall zwischen Operation und Einleitung einer systemischen Chemotherapie lag bei 64,81 Tagen und im Median wurden 3 Zyklen einer Chemotherapie verabreicht. Metastasenfreie Lymphknoten fanden sich bei 164 Patienten, davon hatten 134 Patienten einen Tumor im Stadium pT3 und 30 Patienten im Stadium pT4. 235 Patienten hatten tumorbefallene Lymphknoten: 12 Patienten befanden sich im Stadium pT1, 52 Patienten im Stadium pT2. Ein Urothelkarzinom mit Lymphknotenmetastasen im Stadium pT3 hatten 130 Patienten und im Stadium pT4 41 Patienten.

Zum Zeitpunkt der Auswertung lebten noch 214 der insgesamt 399 Patienten. 148 waren tumorbedingt verstorben. Bei 21 Patienten war die Todesursache unbekannt, und 16 Patienten sind an einer anderen Ursache als ihrer Tumorerkrankung verstorben.

Die 5-Jahresüberlebensrate für das Gesamtüberleben lag bei 46% und für das tumorspezifische Überleben bei 52%. Die 10-Jahresüberlebensrate betrug 38% für das Gesamtüberleben und 49% für das tumorspezifische Überleben. Demnach betrug das mediane Gesamtüberleben 43,86 Monate und das mediane tumorspezifische Überleben 92,1 Monate.

In der univariablen Analyse konnten verschiedene prognostische Faktoren identifiziert werden. Dabei wirkten sich Lymphknotenmetastasen negativ auf das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben aus ( $p < 0,001$  und  $p = 0,002$ ). Eine vermehrte Anzahl von  $\geq 3$  Chemotherapiezyklen hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamt – und tumorspezifische Überleben ( $p < 0,001$  und  $p = 0,001$ ). Ebenso wirkte sich das Zeitintervall von mehr als 90 Tagen zwischen Operation und Einleitung einer Chemotherapie positiv auf das Überleben aus (GÜ:  $p = 0,017$ ; TSÜ:  $p = 0,004$ ). Zudem zeigte sich, dass in der Gruppe der Patienten mit einem Zeitintervall von weniger als 90 Tagen signifikant mehr Patienten mit  $\geq 1$  Lymphknotenmetastase vorhanden waren.

Mittels multivariabler Analysen konnten für das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben drei statistisch unabhängige Prognosefaktoren identifiziert werden: die Anzahl der Chemotherapiezyklen (GÜ: HR 0,405; 95%-KI 0,289-0,567 vs. TSÜ: HR 0,483; 95%-KI 0,325-0,716), der Lymphknotenstatus (0/1 vs.  $> 1$  LK-Metastasen; GÜ: HR 1,680; 95%-KI 1,153-2,447 vs. TSÜ: HR 2,210; 95%-KI 1,591-3,070) und das Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie (GÜ: HR 0,609; 95%-KI 0,389-0,951 vs. TSÜ: HR 0,461; 95%-KI 0,266-0,801).

### **Schlussfolgerung:**

Anhand der Auswertung der Daten von 399 Patienten konnten als unabhängige Prognosefaktoren das Zeitintervall zwischen Operation und Einleitung der Chemotherapie ( $\geq 90$  Tage), der Lymphknotenstatus (0/1 LK-Metastase) und die Anzahl der Chemotherapiezyklen ( $\geq 3$  Zyklen) identifiziert werden. Diese 3 Faktoren beeinflussten sowohl das Gesamt- als auch das tumorspezifische Überleben signifikant. Diese Faktoren sollten in zukünftigen prospektiven Studien z.B. für eine Stratifizierung eingesetzt werden und könnten somit validiert werden, um sie verlässlich im klinischen Alltag einsetzen zu können.

# **Adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: retrospective and prospective analysis of pooled data on the effectiveness and identification of prognostic markers**

## **Background:**

The urothelial carcinoma of the urinary bladder is one of the most common cancers in Germany with an incidence of 27,450 per year, thereof 19,360 male and 8,090 female patients. Every year, 3,549 men and 1,893 women die from their disease.

Radical cystectomy is considered the gold standard treatment of locally advanced bladder cancer. However, less than 50 % of the patients with locally advanced bladder cancer can be cured by radical cystectomy. Therefore, various combination chemotherapies have been investigated as neoadjuvant or adjuvant adjunctive treatment in numerous studies. Based on the guidelines of the European Association of Urology (EAU), there is a recommendation to treat all patients suffering from a T2-T4a, cN0M0 bladder cancer with neoadjuvant chemotherapy.

Evidence for the efficacy of adjuvant chemotherapy is low according to available data from randomized clinical trials and meta-analysis. Therefore the current guidelines advise adjuvant chemotherapy only in clinical trials.

The subject of this study was to identify prognostic factors, which determine the success of an adjuvant chemotherapy following radical cystectomy with respect to disease-specific and overall survival.

## **Methods:**

Data of a total of 399 patients with locally advanced urothelial carcinoma of the bladder, who underwent radical cystectomy and received adjuvant chemotherapy, has been analyzed. The cohort included retrospective data from 66 patients, who underwent radical cystectomy followed by systemic chemotherapy at the Klinik für Urologie und Kinderurologie of the Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar between 2000 and 2010. Data of the remaining 333 patients originate from three prospective clinical trials, all published by Priv.-Doz. Dr. med. Lehmann (Lehmann et al., 2013; Lehmann et al., 2006; Lehmann et al., 2005).

Statistical analysis included uni- and multivariate cox regression analysis for the identification of independent prognostic factors addressing disease-specific and overall survival.

### **Results:**

The median age of the 399 patients was 61.39 years. The mean time from surgery to systemic chemotherapy was 64.81 days and there was a median of three cycles of chemotherapy. 164 patients had tumor-negative lymph nodes, thereof 134 patients with a tumor stage pT3 and 30 patients with a tumor stage pT4. 235 patients had tumor-positive lymph nodes including 12 patients with pT1, 52 with pT2, 130 with pT3 and 41 patients with pT4 disease.

At the time of analysis, 214 patients were alive. 148 died of tumor disease. 21 patients died of unknown reasons, whereas 16 patients died as a result of causes not related to their tumor.

The 5 year overall survival rate was 46% and of disease-specific survival was 52%. The overall survival was 38% and the disease-specific survival was 49%, after 10 years. Thus the median overall survival was 43.86 months and the disease-specific survival was 92.1 months.

The univariate analysis identified several different prognostic factors. Tumour-positive lymph nodes have a negative effect on overall and disease-specific survival ( $p < 0.001$  and  $p = 0.002$ ). An increased number of chemotherapy cycles ( $\geq 3$ ) had a statistically significant influence on overall and disease-specific survival ( $p < 0.001$  and  $p = 0.001$ ). In addition, an interval between cystectomy and start of chemotherapy  $\geq 90$  days was also identified as a positive prognostic factor for survival (OS  $p = 0.017$ ; DSS  $p = 0.004$ ). Multivariate analysis displayed three statistically independent factors for overall and disease-specific survival: the number of chemotherapy cycles received (OS: HR 0.405; 95%-CI 0.289-0.567 vs. DSS: HR 0.483; 95%-CI 0.325-0.716), the lymph node status (0/1 vs.  $>1$  lymph node metastasis; OS: HR 1.680; 95%-CI 1.153-2.447 vs. DSS: HR 2.210; 95%-CI 1.591-3.070) and the time from surgery to chemotherapy (OS: HR 0.609; 95%-CI 0.389-0.951 vs. DSS: HR 0.461; 95%-CI 0.266-0.801).

**Conclusion:**

Based on analyzed data of 399 patients, it was possible to identify the time from surgery to chemotherapy (> 90 days), the lymph node status (0/1 LN-Metastasis) and the number of chemotherapy cycles ( $\geq 3$  cycles) being independent prognostic factors for overall survival and disease-specific survival. In future prospective trials, these factors should be included as stratification factors in order to validate their role as prognostic factors for survival of patients undergoing adjuvant chemotherapy after cystectomy for bladder carcinoma.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Epidemiologie**

Das Harnblasenkarzinom ist nach dem Prostatakarzinom die zweithäufigste Neoplasie im Urogenitaltrakt (Treiber, 2008).

Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen. Die Inzidenz in Deutschland liegt laut Schätzungen des Robert Koch Instituts jährlich bei 19.360 Männern und 8.090 Frauen. Damit gehört diese Neoplasie zu der vierthäufigsten bei Männern und siebthäufigsten bei Frauen (Robert Koch Institut et al., 2010) und stellt zwei Prozent aller malignen Erkrankungen des Menschen dar (Treiber, 2008). Weltweit handelt es sich um die neunthäufigste Tumorerkrankung mit jährlich über 330.000 Neuerkrankungen und mehr als 130.000 Todesfällen (Ploeg et al., 2009). Die höchsten Erkrankungsraten kommen in hoch entwickelten Ländern vor. Diese These wird anhand der standardisierten Neuerkrankungsraten des Robert Koch Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Robert Koch Institut et al., 2010) und der Ergebnisse des Globocan Projekts der WHO aus dem Jahre 2008 gestützt (Ferlay et al., 2008). In Europa beträgt sie 35,7/100.000 bei Männern und 11,1/100.000 bei Frauen, weltweit hingegen nur 23,0/100.000 beim männlichen und 7,4/100.000 beim weiblichen Geschlecht (Robert Koch Institut et al., 2010).

Dabei häuft sich diese Erkrankung mit zunehmendem Alter. So liegen die altersspezifischen Erkrankungsrate in der Altersgruppe der 50- bis 54-jährigen Männer bei 15,2/100.000, in der Altersgruppe der über 80-jährigen bei 478,5/100.000. Beim weiblichen Geschlecht lässt sich mit Blick auf das Alter eine ähnliche Tendenz erkennen: 4,7/100.000 bei den 50- bis 54-jährigen und 127,4/100.000 bei den über 80-jährigen Frauen erleiden eine maligne Erkrankung der Harnblase (Robert Koch Institut et al., 2012). Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 72 und für Frauen bei 74 Jahren (Robert Koch Institut et al., 2010).

## 2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Harnblase sowie alle harnableitenden Strukturen sind mit einem mehrschichtigen Epithel, dem sogenannten Urothel, ausgekleidet. Dieses Übergangsepithel des Harntraktes kann durch den Urin in Kontakt mit karzinomauslösenden, exogenen Noxen wie Phenacetin und Metaboliten wie Acrolein kommen. Dieser Kontakt wiederum kann dazu führen, dass das Urothel an verschiedenen Stellen in engen zeitlichen Zusammenhängen entarten kann. Diesen Vorgang bezeichnet man als *Feldeffekt* (Riede et al., 2004).

Ein anderer Pathomechanismus, der zur Entstehung von Harnblasenkarzinomen führt, stellt die *klonale Ausbreitung* dar. Neoplastisch veränderte Zellen gelangen durch den Transport mit dem Urin oder durch Zellmigration an andere Stellen des Harntraktes als ihren ursprünglichen Entstehungsort und können dort einen malignen Prozess auslösen (Riede et al., 2004).

Beide Mechanismen, sowohl der Feldeffekt als auch die klonale Ausbreitung, begünstigen das multizentrische Auftreten der Harnblasenkarzinome (Riede et al., 2004).

Schätzungen zufolge beruhen die Ursachen für die Ausbildung von Harnblasenkarzinomen in circa 25% aller Krankheitsfälle auf unterschiedlichen Umweltfaktoren (Simon et al., 2010).

Die Risikofaktoren sind im Einzelnen:

- Tabakrauch

Das Rauchen von Tabaken gilt als größter Risikofaktor. 50-60% der Harnblasenkarzinome bei Männern und 25% bei Frauen können Schätzungen zufolge durch Rauchverzicht vermieden werden (IARC, 1986). Das ist darauf zurückzuführen, dass bei 50-65% der bei Männern und 20-30% der bei Frauen auftretenden Harnblasenkarzinome Zigarettenkonsum eine bedeutende Rolle spielt (Becker et al., 1997; Prout et al., 1979). Nach einer zusammengefassten Analyse aus dem Jahre 2000, der 11 fallkontrollierte Studien zugrunde lagen, besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Inzidenz des Harnblasenkarzinoms und der Dauer der Exposition sowie der

Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag (Brennan et al., 2000). Bjerregaard et al. veröffentlichten Daten, denen zufolge ebenso für Passivrauchen während der Kindheit und bei einem frühen Einstieg in den Tabakkonsum ein größeres Risiko besteht, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken. Ferner stellten sie fest, dass auch ehemalige Raucher ein erhöhtes Risiko haben, an malignen Neoplasien der Harnblase zu erkranken. Ein Zusammenhang zwischen Passivrauchen im Erwachsenenalter und Harnblasenkarzinomen konnte hingegen nicht aufgezeigt werden (Bjerregaard et al., 2006). Es wird davon ausgegangen, dass die kanzerogene Wirkung vor allem von dem Inhaltsstoff 2-Naphthylamin, einem Stoff aus der Gruppe der aromatischen Aminoverbindungen, ausgeht (Hautmann et al., 2010).

- Industrielle Noxen und Verwendung von Chemikalien

Industrielle Noxen und in der industriellen Fertigung verwendete Chemikalien, z.B. aus der Gruppe der aromatischen Amine, Nitrosamine, 2-Naphthylamin, N- und S-Lost, Teer, Toluidine, Azofarbstoffe, Benzidin, 4-Aminodiphenyl und Arsen, zählen zu den Auslösern von Harnblasenkarzinomen (Buchter et al., 2000-2011). Diese Substanzen werden über die Lunge, die Haut sowie den Gastrointestinaltrakt in den Körper aufgenommen (vom Dorp et al., 2009). Dabei besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Intensität und Dauer der Exposition und dem Risiko, an einer malignen Neoplasie der Harnblase zu erkranken (vom Dorp et al., 2009). Dennoch kann aufgrund von beispielsweise strikten Regulationen ein Rückgang der berufsbedingten Harnblasentumoren verzeichnet werden (Kogevinas et al., 2003).

- Erkrankungen des Harntraktes

Erkrankungen des Harntraktes, z.B. Urolithiasis, chronische Entzündungen oder Bilharziose, und mechanische Reizung durch Verweilkatheter (Locke et al., 1985) begünstigen ebenfalls die Entstehung maligner Neubildungen der Harnblase. Dabei scheint einerseits die Ursache in einer direkten Schädigung des Urothels, andererseits aber auch in einer krankheitsbedingten verlängerten Kontaktzeit zwischen Noxen und Übergangsepithel zu liegen. Falls beispielsweise im Rahmen der Bilharziose eine chronische Infektion entsteht, führt dies zunächst zur Ausbildung epithelialer Hyperplasien, die sich

dann über die Zwischenstufe der Dysplasie zu Plattenepithelkarzinomen entwickeln (Morrison et al., 1982; Hicks et al., 1977). Ursächlich ist wahrscheinlich eine infektbedingte Nitrosaminbildung (Hautmann et al., 2010).

- **Medikamente**

Medikamente, wie Cyclophosphamid und Phenacetin, gelten als gesicherte Risikofaktoren für die Pathogenese des Harnblasenkarzinoms. Cyclophosphamid bzw. dessen Metabolit Acrolein gilt bereits bei Verabreichung einer indizierten Menge als kanzerogen. Die Einnahme führt zu einer neunfach erhöhten Inzidenz von Blasentumoren verglichen mit einer Kontrollgruppe (Fairchild et al., 1979). Durch die gleichzeitige Einnahme des Zytoprotektors 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium (Mesna) kann das Risiko der Entstehung eines Harnblasenkarzinoms während der Therapie mit Cyclophosphamid reduziert werden (Monach et al., 2010; Lüllmann et al., 2006).

Phenacetin, ein Aminophenol-Derivat, gehört pharmakologisch zur Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARDs) und kann zur Entstehung eines malignen Tumors der Harnblase führen (Castelao et al., 2000).

- **Strahlentherapie**

Medizinisch indizierte Strahlentherapien erhöhen ebenfalls das Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken. Nach Bestrahlungen im kleinen Becken stieg bei Frauen das Risiko auf das Vierfache an; nach Bestrahlung der Prostata wurde dagegen nur ein ca. eineinhalbfach erhöhtes Risiko beobachtet (Negri et al., 2001). Bei externer Bestrahlung der Prostata wurde neben dem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms auch ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines Rektalkarzinoms beobachtet (Nieder et al., 2008).

- **Genetische Disposition**

Das hereditäre non-polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC) ist als einziges bisher bekanntes Syndrom mit der Ausbildung von Urothelkarzinomen assoziiert. Es beruht auf einer defekten „mismatch repair“, die wiederum zu einer genomischen Instabilität führt (Jost, 2003).

Für die Karzinogenese des Harnblasenkarzinoms sind neben den oben genannten Risikofaktoren Veränderungen des Genmaterials verantwortlich. Bei diesen Veränderungen handelt es sich in erster Linie um Genmutationen oder chromosomale Aberrationen wie Deletion, Translokation, Insertion oder Amplifikation. Davon können ganze Chromosomen oder nur Teile eines Chromosoms betroffen sein (Jocham, 2003).

Knowles hat im Jahre 2001 eine Übersichtsarbeit zu diesem Thema verfasst. Dabei stellte sich heraus, dass chromosomale Veränderungen v.a. die Genloki 3p, 4p, 4q, 8p, 9q, 11p, 11q und 14q betreffen (Knowles, 2001). In dieser Arbeit wurde auch postuliert, dass in jedem Tumorstadium (Ta vs. T1 vs. T2-T4) bestimmte Verteilungsmuster chromosomaler Veränderungen nachzuweisen sind und eine Korrelation zum T-Stadium und Grading besteht (Knowles, 2001; Halachmi et al., 2001).

Mutationen von Onkogenen stehen ebenfalls in Zusammenhang mit der Entstehung von Harnblasenkarzinomen. Das Onkogen ras, das für die Signaltransduktion und damit für die Zellproliferation und – differenzierung wichtig ist, und die beiden Rezeptortyrosinkinasen erbB-2 sowie Epidermal-Growth-Factor-Receptor (EGFR), die durch eine Überproduktion zur Karzinomentstehung führen, stehen dabei im Vordergrund (Jocham, 2003).

Neben den Onkogenen spielen auch die Tumorsuppressorgene eine wichtige Rolle bei der Entstehung maligner Neoplasien der Harnblase: die Inaktivierung des Retinoblastomagens korreliert mit dem T-Stadium und eine Veränderung im Tumorsuppressorgen p53 führt zur unkontrollierten Zellproliferation. Eine derartige Mutation ist bei 50% aller invasiven Harnblasenkarzinome nachweisbar und korreliert mit der Rekurrenz, dem Grading und dem T-Stadium (Jocham, 2003).

Ein unmittelbarer zeitlicher Zusammenhang zwischen Exposition und Auftreten des manifesten Karzinoms der Harnblase ist nicht belegt. Er kann durchaus Jahrzehnte betragen -im Mittel 24 Jahre (vom Dorp et al., 2009). Diese Tatsache kann möglicherweise auf das Zusammenwirken unterschiedlicher Umweltfaktoren zurückzuführen sein.

## **2.3 Lokalisationen**

Die meisten Tumoren des Harntraktes entstehen in der Harnblase (92%), nur sechs Prozent kommen im Nierenbecken und zwei Prozent in den Ureteren vor (Riede et al., 2004). Bei der Erstdiagnose des Harnblasenkarzinoms werden bei 75% aller Patienten ein oberflächliches, bei 20% ein muskelinvasives und bei 5% ein metastasiertes Karzinom festgestellt (Hautmann et al., 2010). Ein multifokales Auftreten wird bei 60-70% aller Harnblasenkarzinome beobachtet (Jocham, 2003). Typische Lokalisationen des Tumorbefalls innerhalb der Harnblase sind die Seiten- und Hinterwand (70%), Harnblasenhals und Trigonum vesicae (20%) sowie die Vorderwand in 10% aller Fälle ([www.urologielehrbuch.de](http://www.urologielehrbuch.de)).

## **2.4 Histopathologische Einteilung**

### **2.4.1 Andere maligne Neoplasien der Harnblase**

95% der Harnblasentumoren gehen vom Urothel aus, wobei zwischen einem solidem und einem papillären Wachstumsmuster unterschieden wird (Raghavan et al., 1995; Riede et al., 2004). Daneben ist das Auftreten weiterer Karzinomen der Harnblase wesentlich seltener zu beobachten (Riede et al., 2004):

- **Plattenepithelkarzinome (5%)**  
Plattenepithelkarzinome sind meist hoch maligne Neubildungen und entstehen häufig auf Grund chronischer Entzündungen, wie sie sich z.B. auf dem Boden einer Bilharziose ausbilden können.
- **Adenokarzinome (< 1%)**  
Bei Adenokarzinomen handelt es sich um hochmaligne, aus adenomatösen Metaplasien oder Urachusresten entstandene Neoplasien; sie stehen in Verbindung mit der Harnblasenekstrophie.
- **Kleinzellige Karzinome (< 0,5%)**  
Kleinzellige Karzinome ähneln histologisch kleinzelligen Bronchialkarzinomen.

- Leiomyosarkome  
Das Leiomyosarkom ist das häufigste Sarkom der Harnblase im Erwachsenenalter.
- Rhabdomyosarkome  
Das Rhabdomyosarkom ist der häufigste bösartige Harnblasentumor im Kindesalter.

### 2.4.2 WHO-Grading

Die Harnblasentumoren unterscheiden sich nach einem soliden und einem papillären Wachstumsmuster. Ferner sind bei den malignen Neoplasien der Harnblase verschiedene histologische Differenzierungsgrade erkennbar.

Bis zum Jahre 2004 wurde die WHO-Klassifikation aus dem Jahre 1973 für das Grading der Harnblasentumoren angewandt. Danach erfolgte die Einteilung der Karzinome in hochdifferenziert (Grad 1), mäßig differenziert (Grad 2), schlecht (Grad 3) und undifferenziert (Grad 4). Die neuere Klassifikation ab dem Jahre 2004 unterteilt die malignen Neubildungen in urotheliale Papillome, papilläre urotheliale Neoplasien mit niedriger maligner Potenz (PUNLMP), nicht invasive papilläre Low-grade-Urothelkarzinome (LGPUC) und nicht invasive papilläre High-grade-Urothelkarzinome (HGPUC) (siehe Tabelle 1). Die Angabe zum Grading der Tumoren soll laut Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie anhand beider Klassifikationen erfolgen (Lopez-Beltran et al., 2004).

WHO 1973	WHO 2004
Papillom	Papillom
Grad 1	PUNLMP
Grad 1 Grad 2	LGPUC
Grad 2 Grad 3	HGPUC

Tabelle 1: Gegenüberstellung der WHO-Klassifikation des Gradings von 1973 und 2004

Der WHO-Einteilung kommt eine zentrale Bedeutung bei der Bestimmung der Rezidiv- und Progressionsraten zu. Bei nicht-invasiven Tumoren beträgt die Rezidivrate 42% bei einer G1-, 50% bei einer G2- und 80% bei einer G3-Histologie. Die Progressionsraten zum muskelinvasiven Harnblasenkarzinom liegen für das G1-Stadium bei 2%, bei 11% für das G2-Stadium und 45% bei G3 Tumoren (Jost, 2003). Muskelinvasiv wachsende Karzinome sind meist mäßig oder schlecht differenziert im Gegensatz zu oberflächlichen Urothelkarzinomen, die in mehr als 60% der Fälle hochdifferenziert sind (vom Dorp et al., 2009).

### 2.4.3 TNM-Klassifikation

Mit Hilfe der TNM-Klassifikation werden Tumoren nach ihrer Infiltrationstiefe, dem regionären Lymphknotenbefall und Fernmetastasen eingeteilt. Diese Klassifikation wird von der „Union for International Cancer Control“ (UICC) mit dem Ziel, die Einteilung maligner Neoplasien international zu standardisieren, vorgenommen. Darüber hinaus ermöglicht der TNM-Klassifizierungsstandard die Entscheidung über die adäquate Therapie und das Erstellen von validen Prognosen (vgl. Kapitel 2.6).

Im Jahre 2009 wurde die 7. Auflage der „TNM Klassifikation maligner Tumoren“ veröffentlicht (Sobin et al., 2009):

#### T – Primärtumor

<b>TX</b>	<b>Primärtumor kann nicht beurteilt werden</b>
<b>T0</b>	<b>Kein Hinweis auf einen Primärtumor</b>
<b>Ta</b>	<b>Nicht-invasives papilläres Karzinom</b>
<b>Tis</b>	<b>Carcinoma in situ</b>
<b>T1</b>	<b>Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe</b>
<b>T2</b>	<b>Tumor infiltriert die Muskulatur</b>
<b>T2a</b> <b>T2b</b>	<b>Tumor infiltriert die oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)</b> <b>Tumor infiltriert die tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)</b>
<b>T3</b>	<b>Tumor infiltriert perivesikales Gewebe</b>
<b>T3a</b> <b>T3b</b>	<b>Mikroskopisch</b> <b>Makroskopisch</b>
<b>T4</b>	<b>Tumor infiltriert benachbarte Organe</b>
<b>T4a</b> <b>T4b</b>	<b>Tumor infiltriert Prostata, Uterus oder Vagina</b> <b>Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand</b>

Tabelle 2: T-Stadium der Harnblasentumoren

## N – Lymphknotenmetastasen

<b>N X</b>	<b>Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden</b>
<b>N 0</b>	<b>Keine regionären Lymphknotenmetastasen</b>
<b>N 1</b>	<b>Metastase(n) in solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)</b>
<b>N 2</b>	<b>Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)</b>
<b>N 3</b>	<b>Metastase(n) in Lymphknoten an Aa. Iliacae communes</b>

Tabelle 3: N-Stadium der Harnblasentumoren

## M – Fernmetastasen

<b>M X</b>	<b>Keine Beurteilung möglich</b>
<b>M 0</b>	<b>Keine Fernmetastase</b>
<b>M 1</b>	<b>Fernmetastase</b>

Tabelle 4: M-Stadium der Harnblasentumoren

## 2.5 Metastasierungswege

Maligne Tumoren der Harnblase metastasieren sowohl hämatogen als auch lymphogen. Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung ist von der Infiltrationstiefe abhängig (vom Dorp et al., 2009).

Metastasen bilden sich mittels hämatogener Metastasierung, von der 7-16% der Patienten betroffen sind, vorwiegend in Lunge, Knochen und Leber aus. Zudem finden sich auch Metastasen im ZNS und in endokrinen Organen wie Schilddrüse und Nebenniere (Simon et al., 2010).

Bei der lymphogenen Streuung befinden sich die Metastasen vor allem im kleinen Becken, in der Fossa obturatoria, präsakral und iliakal (Hautmann et al., 2010). Das Risiko der lymphogenen Streuung ist abhängig vom Tumorstadium. Im Stadium T0 und T1 nach der TNM-Klassifikation liegt das Risiko bei 5%, bei Infiltration der

Muskulatur (pT2) bei 23%, im Stadium pT3 bei 46% und bei Infiltration benachbarter Organe (pT4) bei 42% (Simon et al., 2010).

## **2.6 Stadiengerechte Therapie**

Die Therapie der Harnblasenkarzinome richtet sich grundsätzlich nach dem Stadium des Malignoms. In jedem Falle ist bei einem oberflächlichen oder muskelinvasiven Karzinom aber die transurethrale Resektion der Blase (TUR-B) durchzuführen. Sie ist unerlässlich für die Gewinnung von Gewebe und damit auch für die sichere Erstellung der Diagnose. Das Vorhandensein von Muskelgewebe im Biopsat zeigt an, dass tief genug reseziert wurde und minimiert gleichzeitig das Risiko eines Resttumors sowie eines frühen Rezidivs.

### **2.6.1 Therapie oberflächlicher Tumoren**

Zu den oberflächlichen Tumoren der Harnblase zählen Tumoren im Stadium Ta, T1 und Carcinoma in situ der TNM-Klassifikation. Voraussetzung für einen kurativen Therapieansatz bei den oberflächlichen Harnblasenkarzinomen ist die komplette Entfernung des malignen Gewebes mittels einer transurethralen Resektion (TUR-B).

Um das rezidivfreie Intervall zu verlängern und die Anzahl der Rezidive zu vermindern, ist eine nachfolgende Instillationstherapie essentiell. Diese erfolgt entweder als intravesikale Chemotherapie mit Substanzen wie Mitomycin, Epirubicin, Doxorubicin (Retz et al., 2010), Thiotepa, Adriamycin oder als intravesikale Immuntherapie mit attenuierten Bakterien des Stammes Bacillus Calmette Guérin (BCG) (Hautmann et al., 2010).

Aufgrund der aktuellen Datenlage kann keine dieser Substanzen als Mittel der ersten Wahl hinsichtlich der Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome bezeichnet werden. Verschiedene Studien gelangten allerdings zu dem Ergebnis, dass BCG anderen Substanzen wie Mitomycin C oder Epirubicin hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens überlegen ist (Shang et al., 2011; Sylvester et al., 2010; Malmström et al., 2009). Es wurde dabei aber auch gezeigt, dass BCG signifikant mehr unerwünschte Nebenwirkungen hervorruft als andere Chemotherapeutika (Shang et al., 2011).

Einheitlich ist laut EAU-Leitlinien von 2011 die Empfehlung zur Frühinstillation, d.h. innerhalb von 24 Stunden nach Tumorresektion. Dadurch kann das Risiko eines Rezidivs um 11,7% gesenkt werden. Die Instillationstherapie wird nach den Leitlinien der EAU aus dem Jahre 2012 risikoadaptiert durchgeführt (Babjuk et al., 2012).

Wenn das Risiko für ein Rezidiv und eine Progression niedrig ist, wird die Frühinstillation als einzige adjuvante Maßnahme durchgeführt.

Falls ein intermediäres oder hohes Risiko für ein Rezidiv und gleichzeitig ein intermediäres Risiko für eine Progression besteht, werden neben einer Frühinstillation die Verabreichung von BCG für mindestens ein Jahr oder die Gabe eines anderen Chemotherapeutikums empfohlen.

Falls das Progressionsrisiko hoch ist, stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: es erfolgt eine Verabreichung von BCG über mindestens ein Jahr oder die operative Entfernung der Harnblase (Babjuk et al., 2012).

Um die Zeitspanne des rezidivfreien Überlebens zu verlängern, sollte nach ca. zwei bis sechs Wochen eine Nachresektion erfolgen. Sie wird empfohlen, wenn die erste Resektion nicht vollständig erfolgt ist bzw. kein Muskelgewebe entnommen wurde, oder wenn es sich um T1 und High-grade-Ta Tumoren nach der TNM-Klassifikation handelt (Simon et al., 2010).

### **2.6.2 Therapie muskelinvasiver Tumoren**

Die Therapie der muskelinvasiven Harnblasenkarzinome orientiert sich an den gleichen therapeutischen Grundsätzen wie die der nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinome: das maligne Gewebe komplett zu entfernen, Rezidive und Tumorprogression zu verhindern und die Lebensqualität der Patienten zu erhalten oder gegebenenfalls wiederherzustellen (vom Dorp et al., 2009).

Die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie stellt bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen der Harnblase, d.h. ab dem Stadium T2, den Goldstandard der Therapie dar (Witjes et al., 2013). Dabei wird die Harnblase zusammen mit den distalen Anteilen des Ureters operativ entfernt. Beim Mann werden zusätzlich Prostata und Samenblasen entfernt. Bei der Frau werden die vordere Vaginalwand, die Eierstöcke mit Eileitern und die Gebärmutter während der

Operation entnommen. Die Harnröhre wird bei Tumorbefall bei beiden Geschlechtern ebenfalls entfernt. Die 5-Jahresüberlebensquote liegt nach radikaler Zystektomie bei T2-Tumoren bei circa 80%, bei T3a und T3b-Tumoren bei 50–60%, vorausgesetzt, dass die regionalen Lymphknoten keinen Tumorbefall aufweisen (Hautmann et al., 2010).

Die Harnableitung wird durch sogenannte kontinente und inkontinente Verfahren nach Entnahme der Harnblase gewährleistet. Zu den kontinenten Ableitungsverfahren gehören die Neoblase, der Pouch sowie die Ureterosigmoidostomie. Das Ureterhautstoma und das intestinale Conduit sind Methoden für die inkontinente Harnableitung (Witjes et al., 2013).

Sonderformen in der Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms stellen die transurethrale Resektion, eine Blasenteilresektion, sowie eine Strahlen- oder Chemotherapie dar. Eine Kombination aus verschiedenen Verfahren bezeichnet man als multimodale, organerhaltende Therapiekonzepte.

Allerdings sollten organerhaltende Methoden nur dann durchgeführt werden, wenn gewährleistet werden kann, dass eine hohe Wahrscheinlichkeit einer lokalen Heilung mit funktionell nicht eingeschränkter Harnblase besteht und die Überlebensraten im Vergleich zum Standardverfahren nicht verschlechtert werden (vom Dorp et al., 2009).

## **2.7. Chemotherapien bei Harnblasentumoren**

### **2.7.1 Neoadjuvante Chemotherapie bei muskelinvasiven**

#### **Harnblasentumoren**

Die Rationale für eine neoadjuvante Chemotherapie basiert auf den Überlegungen, dass zu diesem Zeitpunkt die Tumorlast der –möglicherweise vorhandenen– Metastasen am geringsten ist, die Verträglichkeit der Chemotherapie vor Zystektomie besser ist, die Sensitivität des Tumor in vivo getestet wird und ein Downstaging durch Eradikation von Mikrometastasen und Reduktion positiver Schnittränder resultieren kann (Stenzl et al., 2009). Als Nachteile der neoadjuvanten Chemotherapie gelten die Übertherapie durch einen Stagingfehler sowie die Verzögerung der Operation bei Patienten, deren Tumor gegenüber der Chemotherapie nicht sensibel ist (Stenzl et al., 2009). Die Empfehlungen der EAU zur neoadjuvanten Chemotherapie basieren vor allem auf insgesamt 3 Metaanalysen, die Ergebnisse von unterschiedlichen Studien zusammengefasst haben (ABC, 2005; Winqvist et al., 2004; ABC, 2003). Insgesamt wird anhand der Metaanalysen für die neoadjuvante Chemotherapie ein Überlebensvorteil von 5% nach 5 Jahren angenommen. Das bedeutet, dass 20 Patienten behandelt werden müssen, damit ein Patient innerhalb von 5 Jahren nicht an dem Tumor verstirbt.

### **2.7.2 Adjuvante Chemotherapie bei muskelinvasiven Harnblasentumoren**

Eine adjuvante Chemotherapie verfolgt das Ziel, den Erfolg lokaler Maßnahmen wie die radikale Zystektomie zu unterstützen und nicht sichtbare Tumorresiduen zu erfassen.

Skinner et al. führten 1991 eine randomisierte Studie durch, in die 91 Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im Stadium pT3, pT4 oder mit positiven Lymphknoten ohne Fernmetastasen nach radikaler Zystektomie und pelviner Lymphknotendissektion eingeschlossen wurden. Ein Teil der Patienten wurde dem Kontrollarm, der andere Teil der Patienten wurde dem Studienarm zugeordnet. Die Patienten des Studienarms erhielten insgesamt vier Zyklen einer Chemotherapie mit Cisplatin, Doxorubicin und Cyclophosphamid. Bei 70% der behandelten Patienten aus dem Studienarm konnte nach drei Jahren kein Tumorprogress festgestellt werden im Vergleich zu 46% in der Beobachtungsgruppe ( $p = 0,001$ ). Die mediane

Überlebenszeit lag in der Gruppe, die eine Chemotherapie erhielt, bei 4,3 Jahren und in der Beobachtungsgruppe bei 2,4 Jahren ( $p = 0,0062$ ) (Skinner et al., 1991).

Im Jahre 1994 postulierten Studer et al., dass es bei einer Monochemotherapie mit Cisplatin keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber keiner adjuvanten Chemotherapie gibt ( $p = 0,65$ ). In ihre Studie wurden 77 Patienten mit invasivem, nicht metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase eingeschlossen. 40 Patienten wurden der Kontrollgruppe zugeteilt; 37 Patienten wurden mit Cisplatin behandelt.

Die 5-Jahresüberlebensrate lag in der Kontrollgruppe mit 54% nicht wesentlich unter der 5-Jahresüberlebensrate in der Therapiegruppe mit 57%. Es konnte jedoch ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit einem niedrigen Tumorstadium (pT3a oder niedriger) und einem hohen Tumorstadium (pT3b und pT4a) festgestellt werden ( $p = 0,0043$ ) (Studer et al., 1994).

Eine Arbeitsgruppe um Freiha konnte im Jahre 1996 zeigen, dass im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben und mediane Gesamtüberleben eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin (Median 37 Monate bzw. 63 Monate) der unbehandelten Kontrollgruppe (Median 12 Monate bzw. 36 Monate) weit überlegen ist (Freiha et al., 1996). Zudem wurde beobachtet, dass bei dieser Studie 48% der Patienten in der Studiengruppe und 25% der Patienten in der Kontrollgruppe kein Rezidiv entwickelten.

Im Jahre 2005 zeigten Lehmann et al. in einer randomisierten, multizentrischen Phase III Studie, dass eine Kombinationstherapie mit den Chemotherapeutika Cisplatin und Methotrexat im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben beim lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom nach radikaler Zystektomie gleichwertig zu dem MVEC-Schema ist. Unter einer Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Methotrexat bilden sich allerdings weniger Grad 3 und Grad 4 Leukopenien aus (Lehmann et al., 2005).

Die Wirksamkeit einer Chemotherapie nach dem MVAC- bzw. MVEC-Schema wurde von Stöckle et al. bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom (pT3b, pT4a) mit oder ohne Lymphknotenmetastasen untersucht (Stöckle et al., 1995). Insgesamt wurden 83 Patienten radikal zystektomiert, von denen 49 Patienten in die prospektive, randomisierte Studie aufgenommen wurden. Davon wurden 26 Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt und 23 Patienten wurden

der Kontrollgruppe zugeordnet. Es zeigte sich ein signifikanter prognostischer Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens für die chemotherapierten Patienten ( $p = 0.0005$ ).

Die Langzeitergebnisse dieser Studie wurden 2006 von Lehmann et al. veröffentlicht. Es stellte sich ein signifikanter Vorteil für das progressionsfreie (13% vs. 43,7%;  $p = 0,002$ ), das Gesamtüberleben (17,4% vs. 26,9%;  $p = 0,069$ ) und das tumorspezifische Überleben (17,4% vs. 41,7%;  $p = 0,007$ ) der therapierten Gruppe heraus (Lehmann et al., 2006).

Aktuell wird in den Leitlinien der EAU eine adjuvante Chemotherapie lediglich im Rahmen klinischer Studien empfohlen (Stenzl et al., 2011). Die Empfehlungen der EAU bezüglich einer adjuvanten Chemotherapie basieren ebenfalls vornehmlich auf einer Metaanalyse von Studien, die alle in den 1990er Jahren durchgeführt wurden (ABC, 2005<sup>2</sup>). Hiernach wird für die adjuvante Chemotherapie ein Überlebensvorteil von 9% nach 3 Jahren angenommen. Aufgrund der kleineren Anzahl und der Qualität der durchgeführten Studien wird die Datenlage für die adjuvante Chemotherapie als nicht ausreichend erachtet und daher keine Empfehlung für eine routinemäßige Anwendung der adjuvanten Chemotherapie im klinischen Alltag ausgesprochen (Stenzl et al., 2011).

Seit der Metaanalyse sind weitere prospektiv randomisierte Studien zur adjuvanten Chemotherapie mit teilweise gegensätzlichen Ergebnissen durchgeführt worden. In der Phase III Studie zum Vergleich einer adjuvanten Chemotherapie mit Paclitaxel/Gemcitabin/Cisplatin mit einer Chemotherapie zum Zeitpunkt des Progresses zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der adjuvanten Chemotherapie mit einem 5-Jahresüberleben von 60% vs. 31% ( $p < 0,0009$ ) (Paz-Ares et al., 2010). In einer weiteren Phase III Studie mit Gemcitabin/Cisplatin zeigte sich hingegen kein Überlebensvorteil für die adjuvante Chemotherapie gegenüber der Therapie zum Progresszeitpunkt mit einem 5-Jahresüberleben von 43,4% vs. 53,7% ( $p = 0,24$ ) (Cognetti et al., 2012). Beide Studien mussten vorzeitig aufgrund einer schlechten Rekrutierung beendet werden. Dennoch ist nicht erklärbar, warum die Studien letztlich ein gegensätzliches Ergebnis zeigen.

### **2.7.3 Palliative Chemotherapie bei metastasierten Harnblasentumoren**

Seit Mitte der 1980er Jahre werden verschiedene Kombinationen chemotherapeutischer Einzelsubstanzen getestet, die eine potentielle Heilbarkeit des Harnblasenkarzinoms auch in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien bewirken sollen.

Sie sind gleichfalls bereits Gegenstand zahlreicher Studien, die sich mit der Thematik der Wirksamkeit systemischer Kombinationstherapien auseinandersetzen. Allen Studien ist gemein, dass sie mit der Zielsetzung durchgeführt wurden, einen Goldstandard in der Behandlung des Harnblasenkarzinoms zu etablieren.

Als Standardtherapie galt eine Chemotherapie mit den Einzelsubstanzen Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin, kurz MVAC. Teilweise wurde im deutschsprachigen Raum das Anthrazyklin Adriamycin durch Epirubicin ersetzt. Dadurch sollte die Kardiotoxizität reduziert werden (Lehmann et al., 2005<sup>2</sup>).

Eine der ersten Studien, die sich mit der Wirksamkeit der Chemotherapie nach dem MVAC-Schema auseinandersetzte, veröffentlichte Sternberg et al. im Jahre 1985. Sie konnte einen therapeutischen Nutzen bei der Durchführung einer systemischen Polychemotherapie mit den Einzelsubstanzen Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin beim metastasierten Urothelkarzinom belegen. So lag die Gesamtansprechrate bei den insgesamt 24 Patienten der MVAC-Therapie bei 70%. Zur kompletten Remission kam es bei der Hälfte der nach dem MVAC-Schema behandelten Patienten (Sternberg et al., 1985).

Von der Maase et al. veröffentlichten im Jahre 2000 im Journal of Clinical Oncology die Ergebnisse einer großen, randomisierten, multinationalen und multizentrischen Phase III Studie (von der Maase et al., 2000). In der Studie wurde die Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin der Chemotherapie nach dem MVAC-Schema, also mit Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin, bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom gegenübergestellt. Es wurden insgesamt 405 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Die Gesamtüberlebenszeit war in beiden Gruppen gleich (HR 1,04; 95%-KI 0,82-1,32), bei einem medianen Überleben von 13,8 Monaten in der GC-Gruppe und 14,8 Monaten in der Patientengruppe, die nach dem MVAC-Schema therapiert wurde. Ebenso konnte kein Unterschied hinsichtlich der Zeitspanne bis zu einem Progress (HR 1,05; 95%-KI 0,85-1,30), der Zeit bis zum Therapieversagen (HR 0,89; 95%-KI

0,72-1,10) und der Ansprechrate ausgemacht werden. Trotzdem zeigte sich, dass bei gleichem Überlebensvorteil die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin eine bessere Verträglichkeit und ein besseres Sicherheitsprofil aufwies (von der Maase et al., 2000).

Fünf Jahre später wurden die Langzeitüberlebensergebnisse der Studie veröffentlicht. Beim Gesamtüberleben ( $p = 0,66$ ) und beim progressionsfreien Überleben ( $p = 0,63$ ) zeigten sich keine Unterschiede. Die Autoren leiteten davon ab, dass Gemcitabin und Cisplatin als Standardtherapie und damit als neuer Goldstandard beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom eingesetzt werden sollte (von der Maase et al., 2005). Wiederum wurde als wesentlicher Vorteil der Behandlung mit Gemcitabin und Cisplatin die Verträglichkeit und das bessere Sicherheitsprofil konstatiert.

Dreicer et al. veröffentlichten im Jahre 2004 die Ergebnisse einer Phase III Studie zum Vergleich einer Chemotherapie nach dem MVAC-Schema mit einer Therapie mit den Chemotherapeutika Carboplatin und Paclitaxel bei Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom. Die Ansprechrate und das Gesamtüberleben waren in beiden Studienarmen vergleichbar. Auch beim medianen Überleben zeigten sich nur geringe Unterschiede. Bei einem medianen Follow-up von 32,5 Monaten lag das mediane Überleben bei Patienten, die nach dem MVAC-Schema therapiert wurden, bei 15,4 Monaten und bei der anderen Gruppe bei 13,8 Monaten ( $p = 0,65$ ). Nur hinsichtlich der toxischen Nebenwirkungen war CP dem MVAC-Schema signifikant ( $p = 0,0001$ ) überlegen (Dreicer et al., 2004).

Die Autoren Bellmunt, von der Maase et al. verglichen in einer multizentrischen Phase III Studie die Wirksamkeit von Paclitaxel, Cisplatin und Gemcitabin mit Gemcitabin und Cisplatin bei 627 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ohne vorherige systemische Therapie. Als Zielwert wurde das Gesamtüberleben ausgewählt. Es zeigte sich, dass Paclitaxel, Cisplatin und Gemcitabin eine bessere Gesamtansprechrate als Gemcitabin und Cisplatin aufweisen (57,1% vs. 46,4%). Allerdings wurden in dieser Studie die Endpunkte, das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben, nicht erreicht (Bellmunt et al., 2012).

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen der vorliegenden Studien gefolgert werden, dass die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin aktuell als Standard in der chemotherapeutischen Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Harnblasenkarzinoms gilt. Das MVAC- oder MVEC-Schema zeigt eine gleiche onkologische Effektivität, steht jedoch aufgrund der höheren Toxizität hinter der Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin zurück.

### **3. Fragestellung**

Aufgrund der aktuellen Datenlage aus der Metaanalyse kann keine Empfehlung zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie in den Leitlinien ausgesprochen werden. Zudem ergeben sich aus den aktuellen Phase III Studien widersprüchliche Ergebnisse im Hinblick auf die Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie. Als mögliche Ursachen für diese konträren Ergebnisse kommen neben einer unterschiedlichen Effektivität der eingesetzten Chemotherapie-Schemata auch bisher nicht untersuchte Faktoren wie Unterschiede in den eingeschlossenen Patientengruppen oder bei der Durchführung der Chemotherapie in Frage, da die adjuvante Chemotherapie nicht standardisiert durchgeführt wird.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die zur Verfügung stehenden Daten auf folgende Fragestellungen hin zu untersuchen:

1. Gibt es unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben der Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten?
2. Welche Bedeutung hat die Anzahl der positiven Lymphknoten auf die Effektivität der adjuvanten Chemotherapie?
3. Ist die Auswahl des Chemotherapieregimes von signifikanter Bedeutung?
4. Welche Bedeutung haben die Anzahl der durchgeführten Chemotherapiezyklen und das Zeitintervall zwischen radikaler Zystektomie und Beginn der Chemotherapie für die Prognose der Patienten?
5. Welche Empfehlungen können aus den gewonnenen Daten für weitergehende Studien ausgesprochen werden?

## **4. Material und Methoden**

### **4.1 Homburger Patientenkollektiv und Behandlungsverlauf**

Die vorliegende Untersuchung wurde zunächst an einem Kollektiv von 66 Patienten durchgeführt. Dabei erfolgte die retrospektive Datenerhebung aus den medizinischen Unterlagen – digital und in Papierform – der Patienten. Durch die Prüfung der Patientenunterlagen konnten valide Aussagen zu Patienteneigenschaften, pathologischen sowie klinischen Daten abgeleitet werden.

Allen Patienten gemein ist, dass sie an der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in dem Zeitraum von 2000 bis 2010 aufgrund einer malignen Neoplasie der Harnblase unter einem kurativen Therapieansatz radikal zystektomiert wurden und anschließend eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin oder eine Monotherapie mit Gemcitabin erhielten.

Die Auswahl der jeweiligen Chemotherapie erfolgte vor allem in Abhängigkeit von Patienteneigenschaften wie dem Allgemeinzustand und der Nierenfunktion. Eine adjuvante Chemotherapie wurde dabei allen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom (pT3 oder pT4) bzw. einem lymphogen metastasierten Harnblasenkarzinom (pT1-4, pN+, pMx) angeboten. Die Anzahl der Chemotherapiezyklen wurde nicht einheitlich festgelegt oder standardisiert.

Ein Zyklus nach dem Gemcitabin-Cisplatin-Schema umfasst einen Zeitraum von drei Wochen. Dabei wird Gemcitabin in einer Dosierung von 1250 mg pro qm Körperoberfläche an Tag 1 und Tag 8 des Zyklus intravenös verabreicht. Cisplatin wird an Tag 2 in einer Dosierung von 70 mg pro qm Körperoberfläche ebenfalls intravenös gegeben. Der darauffolgende Zyklus beginnt nach 21 Tagen, das heißt, Tag 22 nach Beginn des jeweils vorhergehenden Zyklus ist der erste Tag des nachfolgenden Zyklus.

Bei Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand oder einer reduzierten Nierenfunktion erfolgte eine Chemotherapie als Gemcitabin-Monotherapie über einen venösen Zugang. Ein Zyklus beinhaltet die Gabe von 1250 mg pro qm Körperoberfläche an Tag 1 und an Tag 8. Der darauffolgende Zyklus beginnt nach 21

Tagen, sodass auch bei diesem Chemotherapieregime Tag 22 dem ersten Tag des nächsten Zyklus entspricht.

#### **4.1.1 Einschlusskriterien**

In die Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, die ein lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom der Harnblase aufwiesen –unabhängig vom Lymphknotenstatus. Patienten mit einem oberflächlichen Harnblasenkarzinom wurden dann eingeschlossen, wenn bereits Lymphknotenmetastasen vorlagen.

Voraussetzung für die Einleitung einer adjuvanten, systemischen Chemotherapie war in allen Fällen die Durchführung einer radikalen Zystektomie, nach der die Chemotherapie unter einem kurativen Ansatz entweder als Gemcitabin-Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin erfolgte.

#### **4.1.2 Ausschlusskriterien**

Fernmetastasen stellten ein Ausschlusskriterium dar. Ebenso ein palliativer Therapieansatz.

#### **4.1.3 Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv.

Den Krankenakten wurden Patienteneigenschaften wie Name, Geburtsdatum und Geschlecht entnommen. Das Datum der Operation war ebenso wie die Angaben zu der adjuvanten Chemotherapie einschließlich des Beginns der Chemotherapie, des Chemotherapieregimes und der Anzahl der Behandlungszyklen in den Krankenakten vermerkt.

Sie enthielten auch Besonderheiten wie vorzeitiger Abbruch der Chemotherapie und die Gründe für die Beendigung der Therapie.

Zusätzlich wurden Informationen über die Tumoren gesammelt: die Histologie, das TNM-Stadium, das Grading und ob der Tumor histologisch in sano reseziert wurde.

Der Zeitpunkt und die Lokalisation eines Rezidivs sowie das Datum der letzten Vorstellung wurden ebenfalls anhand der Krankenakten ermittelt.

Für die Ermittlung des Todeszeitpunktes wurde als Stichtag für die Auswertung der 31.12.2010 festgelegt. Um Aussagen über das Überleben der Patienten treffen zu können, wurden die vom Krebsregister des Saarlandes und des Krebsregisters Rheinland-Pfalz zur Verfügung gestellten Daten zu Todesdatum und Todesursache verwendet.

## **4.2 Gepoolte Patientendaten und Behandlungsverlauf**

Darüber hinaus wurden Daten von 403 Patienten hinsichtlich Lymphknotenstatus, Tumorstadium, Chemotherapie sowie überlebensspezifische Informationen mit Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. med. Jan Lehmann aus folgenden drei veröffentlichten prospektiven Studien zur adjuvanten Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom entnommen:

- Daten von 327 Patienten stammen aus der CM vs. MVEC Studie aus dem Jahre 2005 (Lehmann et al., 2005)
- Daten von 26 Patienten wurden der Studie "Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer" entnommen (Lehmann et al., 2006)
- Daten von 50 Patienten stammen aus der Gemcitabin-Monotherapie Studie (Lehmann et al., 2013)

70 dieser 403 Patienten zählten zu den Drop-outs, davon 13 doppelte Fälle, die sowohl in die Gemcitabin-Monotherapie Studie eingeschlossen wurden als auch zu dem Homburger Patientenkollektiv zählten. 35 Patienten aus der vergleichenden Studie zu CM vs. MVEC sowie 5 Patienten aus der BJU Studie aus dem Jahre 2006 erhielten keine adjuvante Chemotherapie und wurden deswegen ebenfalls ausgeschlossen. Bei insgesamt 17 Patienten fehlten Daten zur Anzahl der Chemotherapiezyklen, dem zeitlichen Intervall zwischen der Operation und dem Beginn der Chemotherapie oder zur Anzahl der Lymphknotenmetastasen.

Letztendlich bildeten 333 von den anfangs insgesamt 403 Patienten aus drei verschiedenen Studien und die 66 Patienten des Homburger Patientenkollektivs die

endgültige Patientenkohorte. Die Auswertung der Daten hat zum Ziel, weitere Aussagen bezüglich des Therapieerfolgs verschiedener adjuvanter Chemotherapien sowie der Prognoseparameter treffen zu können.

### **4.3 Statistische Auswertung**

Zunächst wurden zu den einzelnen qualitativen Merkmalen Häufigkeitstabellen erstellt, um die jeweiligen Merkmalsausprägungen deskriptiv darstellen zu können. Für die quantitativen Merkmale wurden statistische Maßzahlen berechnet. Dazu gehören der Mittelwert, der Median, das Minimum und das Maximum.

Das Gesamtüberleben und tumorspezifische Überleben wurde anhand der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier berechnet. Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens oder des tumorspezifischen Überlebens in Abhängigkeit verschiedener Variablen wurden mittels Log-Rank-Test auf Signifikanz geprüft. Darüber hinaus erfolgte mit allen Variablen eine univariable Cox-Regressions-Analyse. Signifikante Parameter wurden dann auch in eine multivariable Analyse inkludiert, um unabhängige Prognosefaktoren identifizieren zu können.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 20.0.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse des Homburger Patientenkollektivs

In dem Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2010 wurde bei 66 Patienten wegen eines Harnblasenkarzinoms unter kurativer Zielsetzung an der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar eine radikale Zystektomie durchgeführt; im Anschluss wurden die Patienten einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt.

#### 5.1.1 Patientencharakteristika und tumorspezifische Daten

Das mittlere Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie bei 64,76 Jahren (36,83 – 81,92). Im Median betrug der Zeitraum zwischen der Operation und der Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie 73 Tage (Mittelwert: 71,5 Tage).

Die 66 Patienten durchliefen im Mittel 3,76 Zyklen (Median: 4 Zyklen) einer Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin oder einer Gemcitabin-Monotherapie.

Das mittlere Follow-up lag bei 34,79 Monaten (Median: 22,67 Monate).

	<b>Zeitraum zwischen Operation und Chemotherapie (d)</b>	<b>Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation (d)</b>	<b>Anzahl der Zyklen</b>	<b>Follow-up (Monate)</b>
<b>N</b>	Gültig	66	66	66
	Fehlend	0	0	0
<b>Mittelwert</b>	71,50	64,76	3,76	34,79
<b>Median</b>	73,00	65,98	4,00	22,67

Tabelle 5: Häufigkeitstabelle zu Patientencharakteristika

Bei allen Patienten konnte histologisch ein Urothelkarzinom der Harnblase gesichert werden. Die überwiegende Anzahl der Patienten wies ein Karzinom im Stadium pT3 (74,2%) auf. Tumoren im Stadium pT4 kamen bei 21,2% der Patienten vor. Zwei Patienten hatten einen Tumor, der die tiefe Schicht der Muskulatur infiltrierte (pT2). Bei einem Patienten konnte ein Tumor im Stadium pT1 nachgewiesen werden, aufgrund von Lymphknotenmetastasen wurde der Tumor als lymphogen metastasiert klassifiziert.

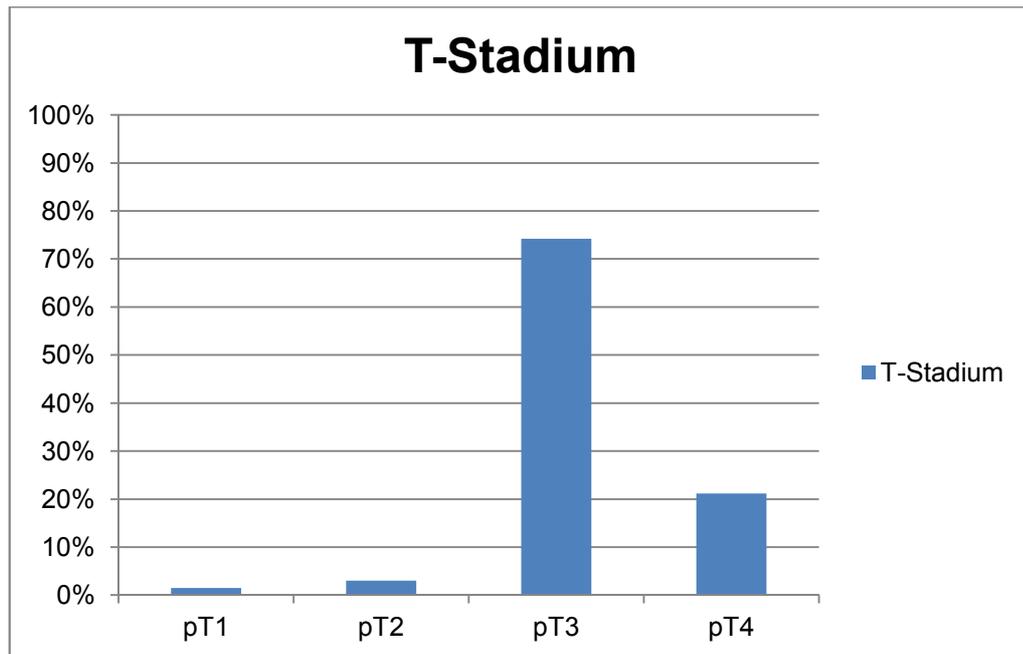


Abbildung 1: Verteilung des T-Stadiums

Bei 27 Patienten wurden keine Lymphknotenmetastasen (N0) vorgefunden. Die restliche Verteilung des Lymphknotenstatus sah folgendermaßen aus: 11 Patienten hatten ein N1-Stadium, 23 Patienten befanden sich im N2-Stadium und die übrigen 5 Patienten wiesen einen N3-Lymphknotenstatus auf. Da ein Großteil der Patienten vor Einführung der 7. Auflage der TNM-Klassifikation radikal zystektomiert wurde, erfolgte die pathologische Einteilung des Lymphknotenstatus nach der vorherigen TNM-Klassifikation. Demnach bedeutete ein N1-Stadium, dass Metastasen in solitären Lymphknoten mit einer Größe von bis zu 2 cm vorlagen. Bei einem N2-Stadium wurden einzelne Lymphknotenmetastasen von 2–5 cm Durchmesser bzw. mehrere befallene Lymphknoten, die aber jeweils kleiner als 5 cm sind, festgestellt. Und Patienten mit einem N3-Stadium hatten Lymphknoten mit einer Größe von mehr als 5 cm. Zusammengefasst heißt das, dass bei 40,9% der Patienten keine Lymphknotenmetastasen vorlagen und 59,1% der Patienten tumorpositive Lymphknoten aufwiesen.

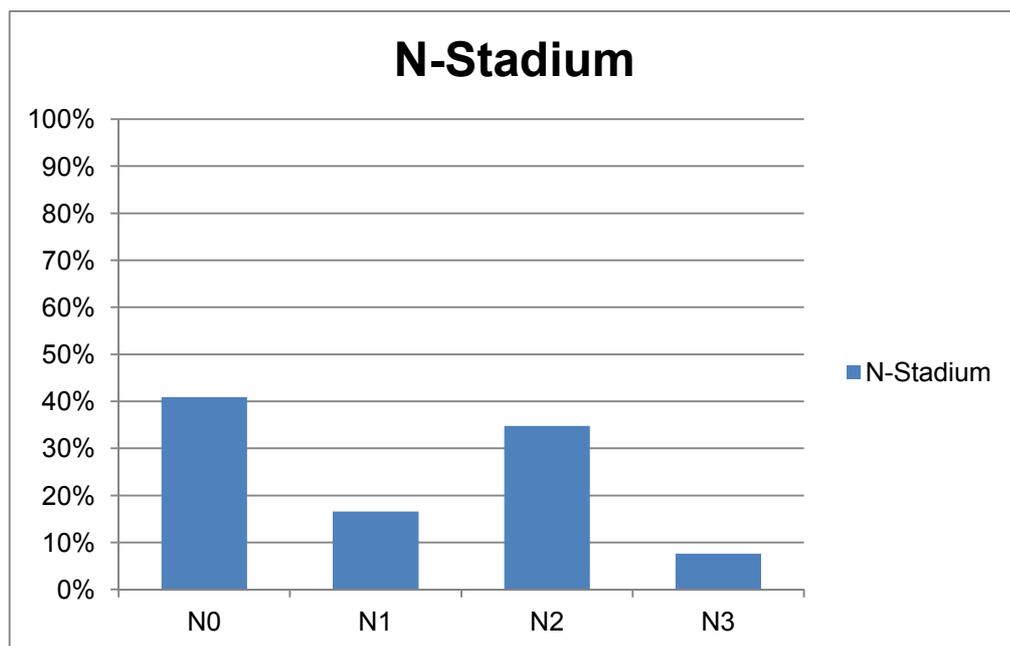


Abbildung 2: Verteilung des N-Stadiums

Folglich hatten von den 27 Patienten, bei denen keine Lymphknotenmetastasen gefunden wurden, 23 Patienten (85,2%) ein Harnblasenkarzinom im Stadium pT3 und 4 Patienten (14,8%) eine maligne Neoplasie der Harnblase im Stadium pT4.

Von 39 Patienten mit Lymphknotenmetastasen befand sich ein Patient (2,6%) im Stadium pT1, zwei Patienten (5,1%) wiesen einen Harnblasentumor im Stadium pT2 auf. 26 Patienten (66,7%) hatten ein lokal fortgeschrittenes Karzinom im Stadium pT3 und 10 Patienten (25,6%) im Stadium pT4.

p N	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulierte Prozent
<b>N0</b>	<b>pT1</b>	0	0	0
	<b>pT2</b>	0	0	0
	<b>pT3</b>	23	85,2	85,2
	<b>pT4</b>	4	14,8	100
<b>N+</b>	<b>pT1</b>	1	2,6	2,6
	<b>pT2</b>	2	5,1	7,7
	<b>pT3</b>	26	66,7	74,4
	<b>pT4</b>	10	25,6	100

Tabelle 6: Zusammenhang von Lymphknotenstatus und Tumorstadium

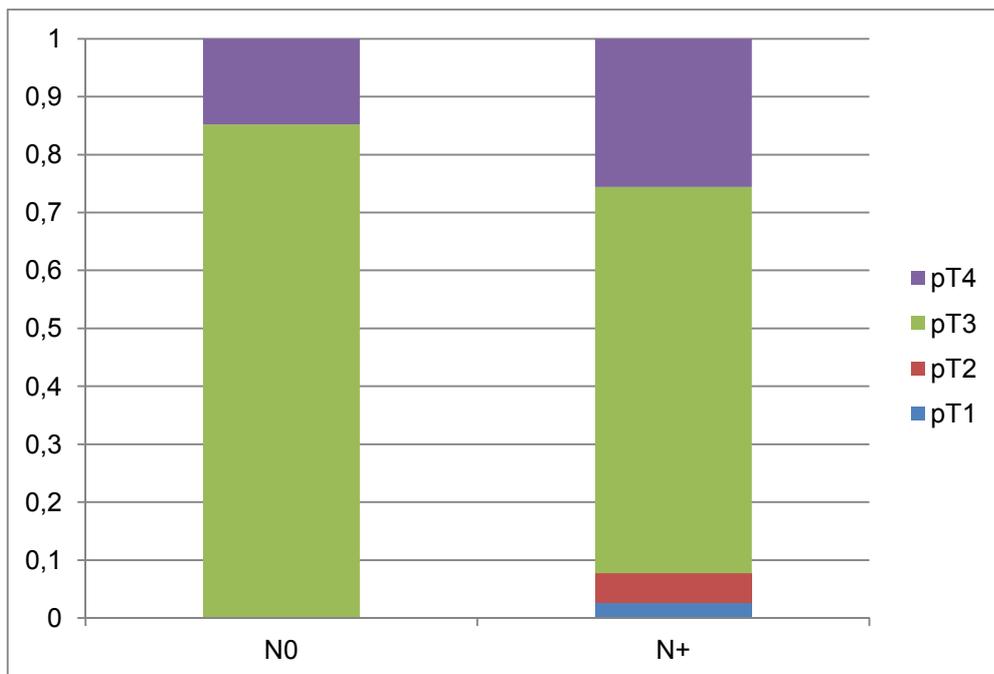


Abbildung 3: Zusammenhang von Lymphknotenstatus und Tumorstadium

Gemäß den Ausschlusskriterien fanden sich bei keinem Patienten Fernmetastasen. Da die pathologische Untersuchung des Tumorgewebes darüber keinen Aufschluss liefert, wurde das M-Stadium bei 41 Patienten (62,1%) als MX, also unbekannt, und bei den übrigen 25 Patienten (37,9%) als M0 im pathologischen Befund angegeben.

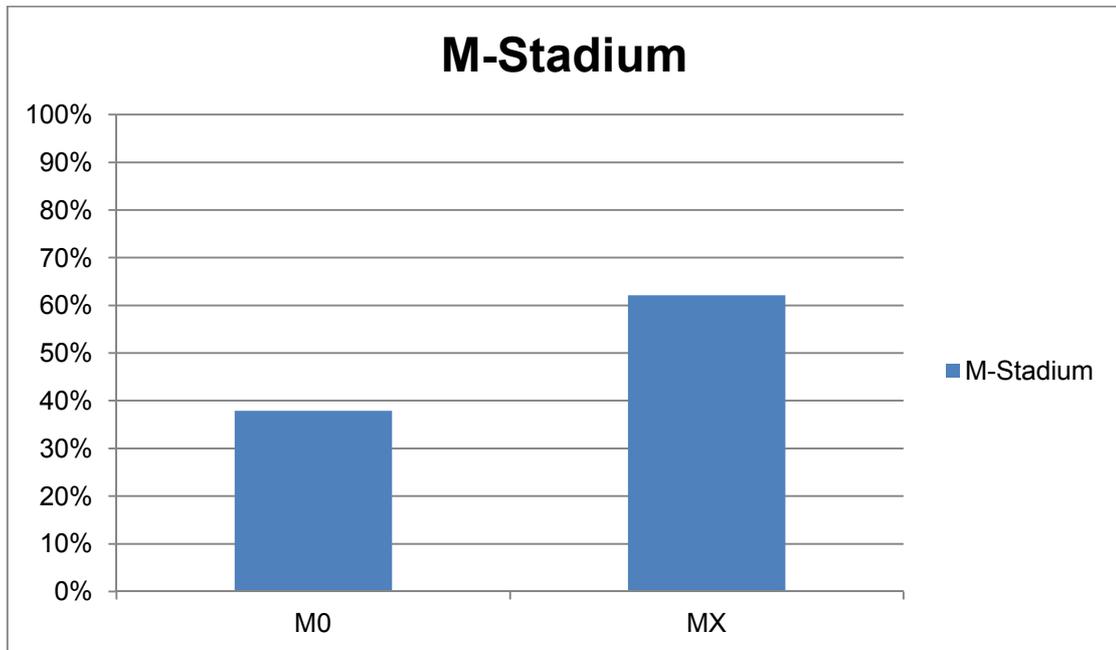


Abbildung 4: Verteilung des M-Stadiums

Hochdifferenzierte Harnblasenkarzinome fanden sich bei keinem der 66 Patienten. In den meisten Fällen zeigten sich schlecht differenzierte Tumore (89,4%). 7,6% der Tumoren waren mäßig differenziert und 3% der Tumoren undifferenziert.

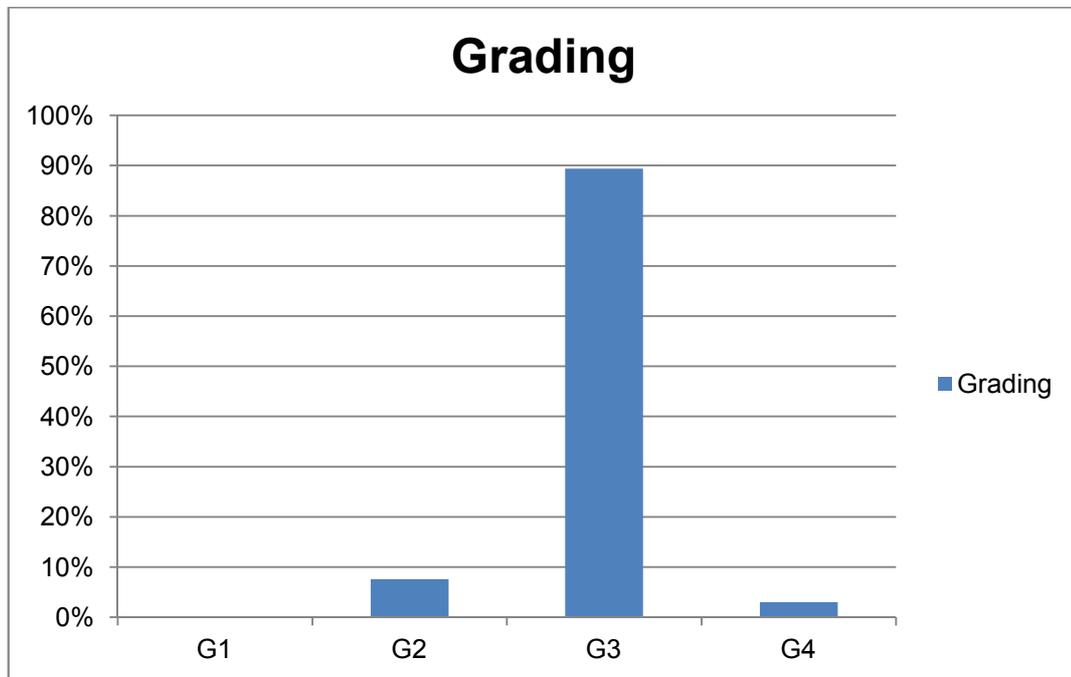


Abbildung 5: Verteilung des Gradings

86,4% der malignen Tumoren konnten mittels radikaler Zystektomie in sano reseziert werden. 9,1% der Harnblasenkarzinome wurden nicht komplett entfernt (R1). Bei 4,5% der malignen Tumoren konnte der R-Status retrospektiv nicht eindeutig festgelegt werden.

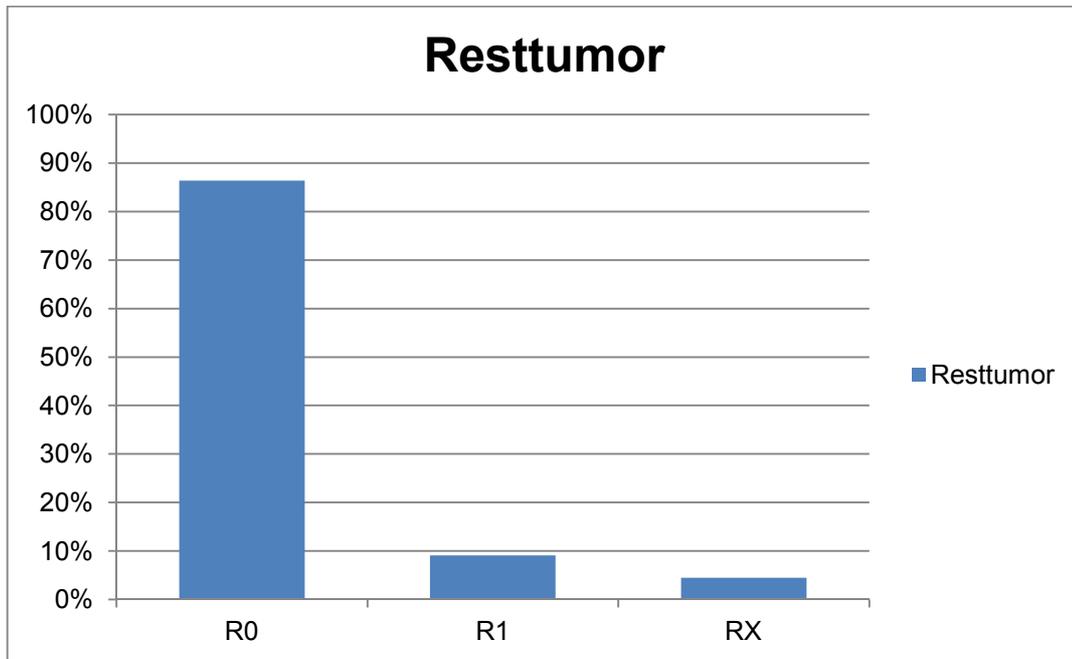


Abbildung 6: Verteilung des R-Status

46 Patienten (69,7%) erhielten eine Polychemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin. 30,3% der Patienten, das entspricht 20 Patienten, wurden mit einer Gemcitabin-Monotherapie behandelt.

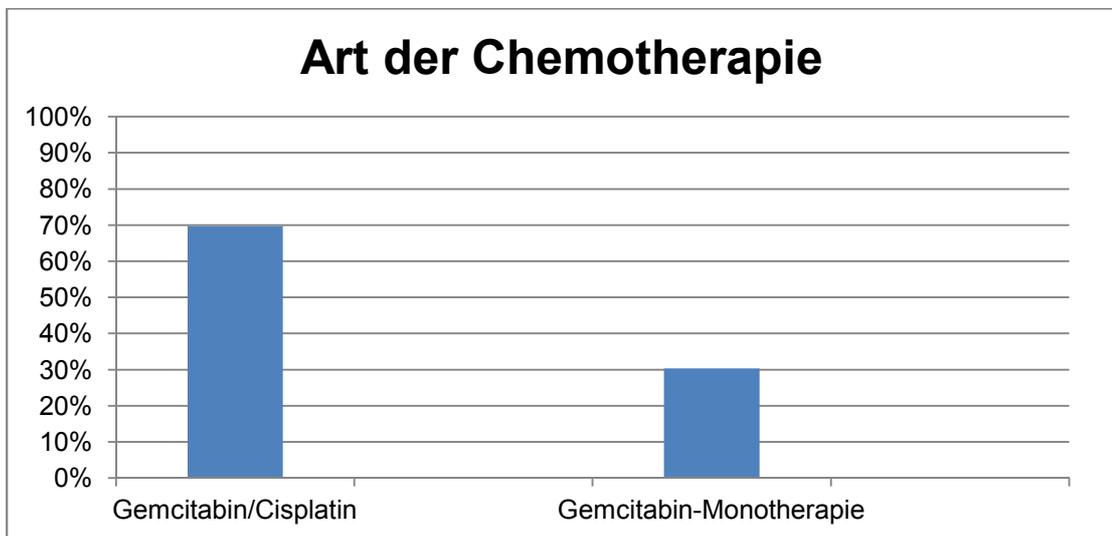


Abbildung 7: Art der Chemotherapie

Die meisten Patienten erhielten drei (36,4%) oder vier Zyklen (31,8%) einer adjuvanten Chemotherapie. Nur 18,2% aller Patienten wurden mit 6 Zyklen behandelt. Die restlichen 13,6% der Behandelten erhielten einen (6,1%), zwei (4,5%) oder fünf Zyklen (3%). Das bedeutet, dass insgesamt mehr als die Hälfte der Patienten (53%) mit vier oder mehr Zyklen behandelt wurden.

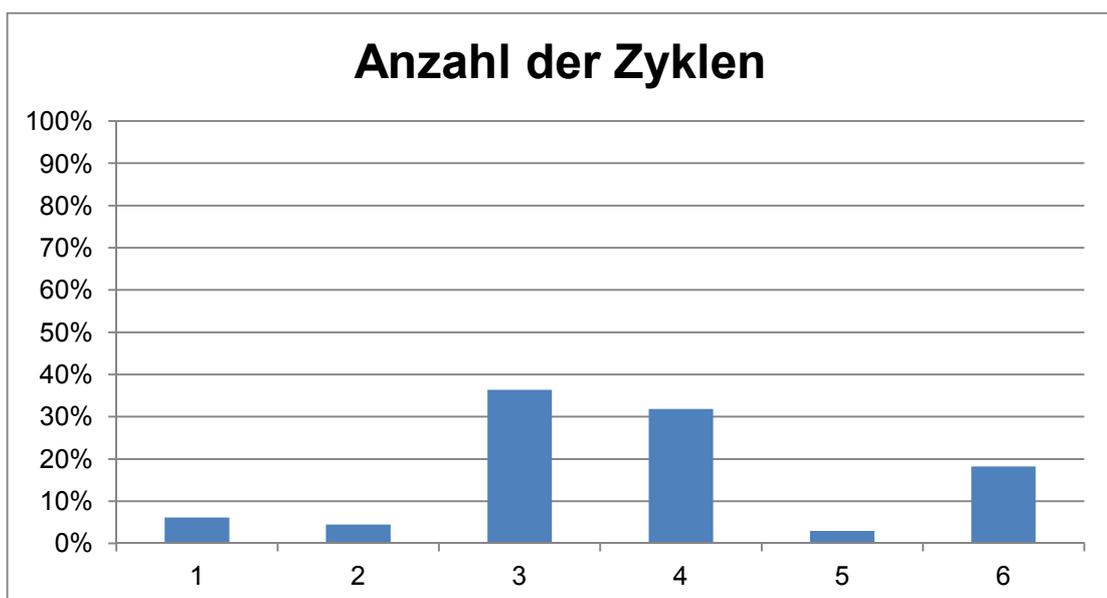


Abbildung 8: Anzahl der Chemotherapiezyklen

## 5.1.2 Daten zum Überleben

### 5.1.2.1 Überleben im Hinblick auf die Todesursache

Bei der Analyse der Daten war es wichtig herauszufinden, wie viele Patienten zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung zum Stichtag: 31.12.2010 noch lebten.

43 Patienten lebten am 31.12.2010. 23 Patienten waren bis zum diesem Zeitpunkt verstorben, davon 18 tumorbedingt. 4 Patienten sind nicht an den Folgen des Harnblasenkarzinoms verstorben, sondern aus anderen Gründen. Bei einem Patienten ist die Todesursache unbekannt.

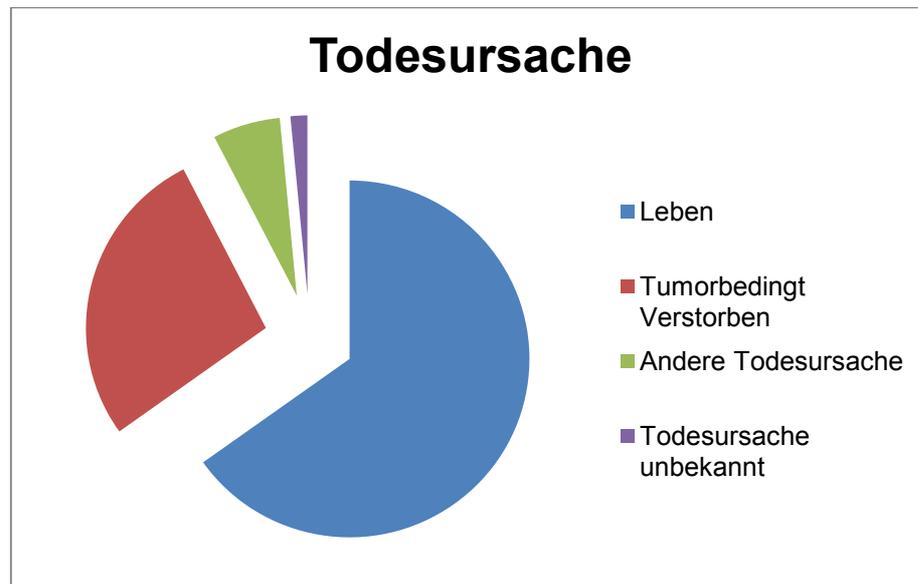


Abbildung 9: Verteilung der Todesursache

Ein Rezidiv konnte bei 26 Patienten (39,4%) nachgewiesen werden, bei den übrigen 40 Patienten (60,6%) war dies nicht der Fall.

### 5.1.2.2 Überlebenszeitanalyse

Die Überlebenszeit in Monaten wurde gemessen als Zeitraum zwischen dem Therapiebeginn, also der Durchführung der radikalen Zystektomie, und dem Todeszeitpunkt. Die Überlebenszeitanalyse erfolgte nach der Kaplan-Meier Methode, da zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht alle Patienten verstorben waren. Insgesamt wurden alle 66 Patienten in die Berechnung der Überlebenszeit eingeschlossen. Danach betrug die 5-Jahresüberlebensrate 54%.

Da zum Zeitpunkt der Auswertung weniger als 50% der Patienten verstorben waren, konnte ein medianes Gesamtüberleben nicht berechnet werden.

Mittelwert				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
66,398	6,314	54,022	78,775	-	-	-	-

Tabelle 7: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

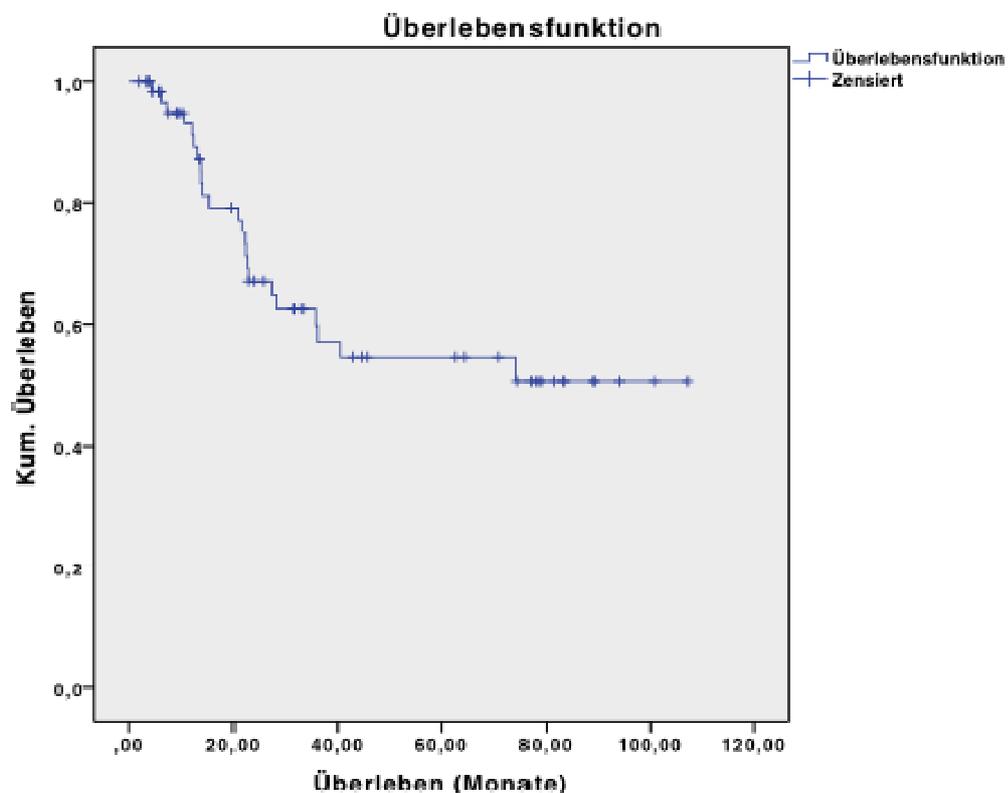


Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

### 5.1.2.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil ( $p = 0,044$ ) zeigte sich für die 27 Patienten ohne Lymphknotenbefall im Vergleich zu den restlichen 39 Patienten, bei denen ein oder mehrere Lymphknotenmetastasen vorlagen. So lebte die Kohorte mit tumorfreien Lymphknoten im Mittel insgesamt 77,57 Monate und damit 28,85 Monate länger als die Patientengruppe mit tumorpositiven Lymphknoten. Die mediane Überlebenszeit wurde in der Gruppe der Patienten mit tumorfreien Lymphknoten nicht erreicht, weil weniger als 50% der Patientenkohorte verstorben waren. In der anderen Gruppe lag die Überlebenszeit im Median bei 22,51 Monaten, somit handelte es sich um ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,044$ ).

	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
N0	77,565	8,519	60,868	94,263	-	-	-	-
N+	48,714	7,033	34,929	62,499	22,505	25,963	0,000	73,393
Gesamt	66,398	6,314	54,022	78,775	-	-	-	-

**Tabelle 8: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus**

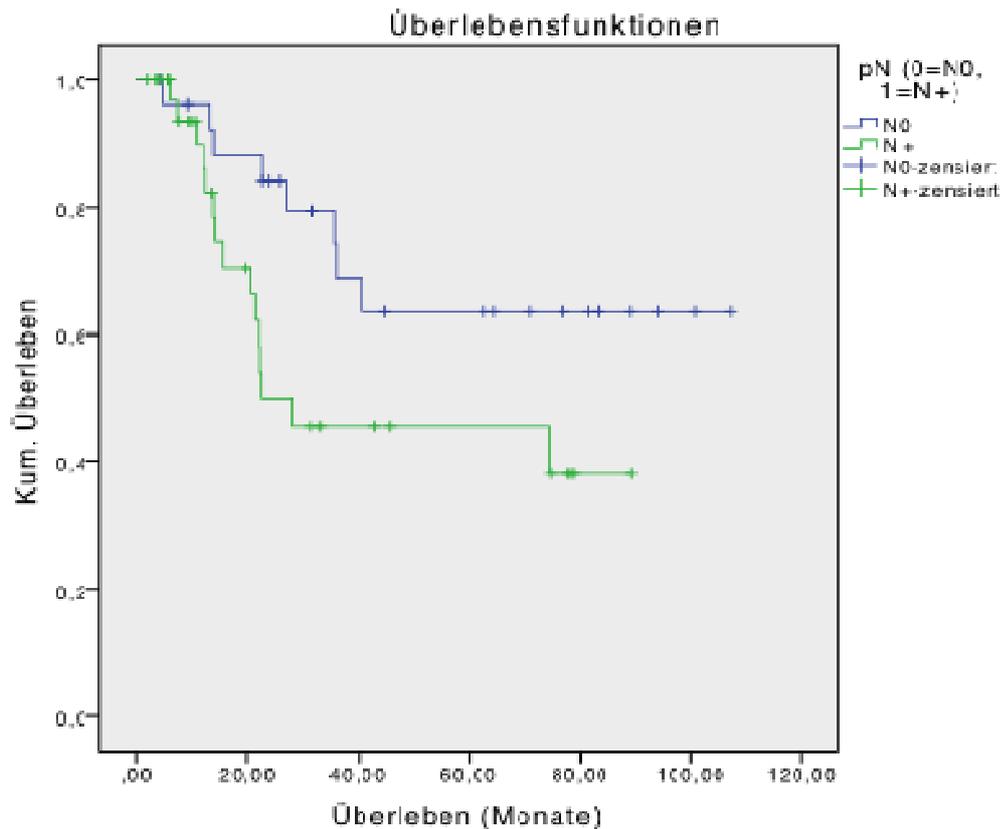


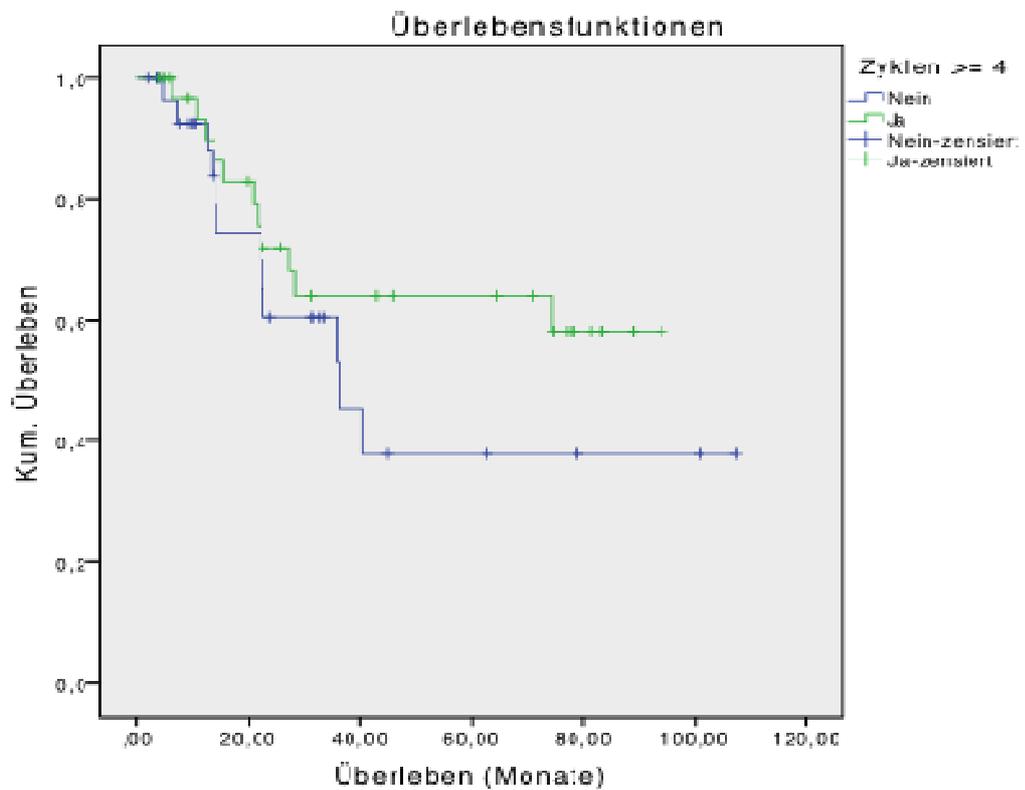
Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

#### 5.1.2.4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen

53% aller Patienten wurden mit 4 oder mehr Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie behandelt. Daher wurden die Patienten für die Berechnung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen in zwei Gruppen eingeteilt: eine Gruppe mit weniger als 4 Zyklen gegenüber einer Gruppe mit 4 oder mehr Zyklen. Ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,239$ ) hinsichtlich der Überlebenszeit konnte jedoch im Homburger Patientenkollektiv nicht festgestellt werden.

	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- Fehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
< 4 Zyklen	55,069	9,941	35,585	74,553	36,107	9,473	17,540	54,673
≥ 4 Zyklen	65,605	6,882	52,116	79,093	-	-	-	-
Gesamt	66,398	6,314	54,022	78,775	-	-	-	-

**Tabelle 9: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen**



**Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen**

### 5.1.2.5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter

Das mediane Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation 65,98 Jahre. In Abhängigkeit von diesem Wert wurde das Gesamtüberleben für Patienten jünger als 65,98 Jahre mit dem für Patienten, die 65,98 Jahre oder älter waren, verglichen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden ( $p = 0,898$ ).

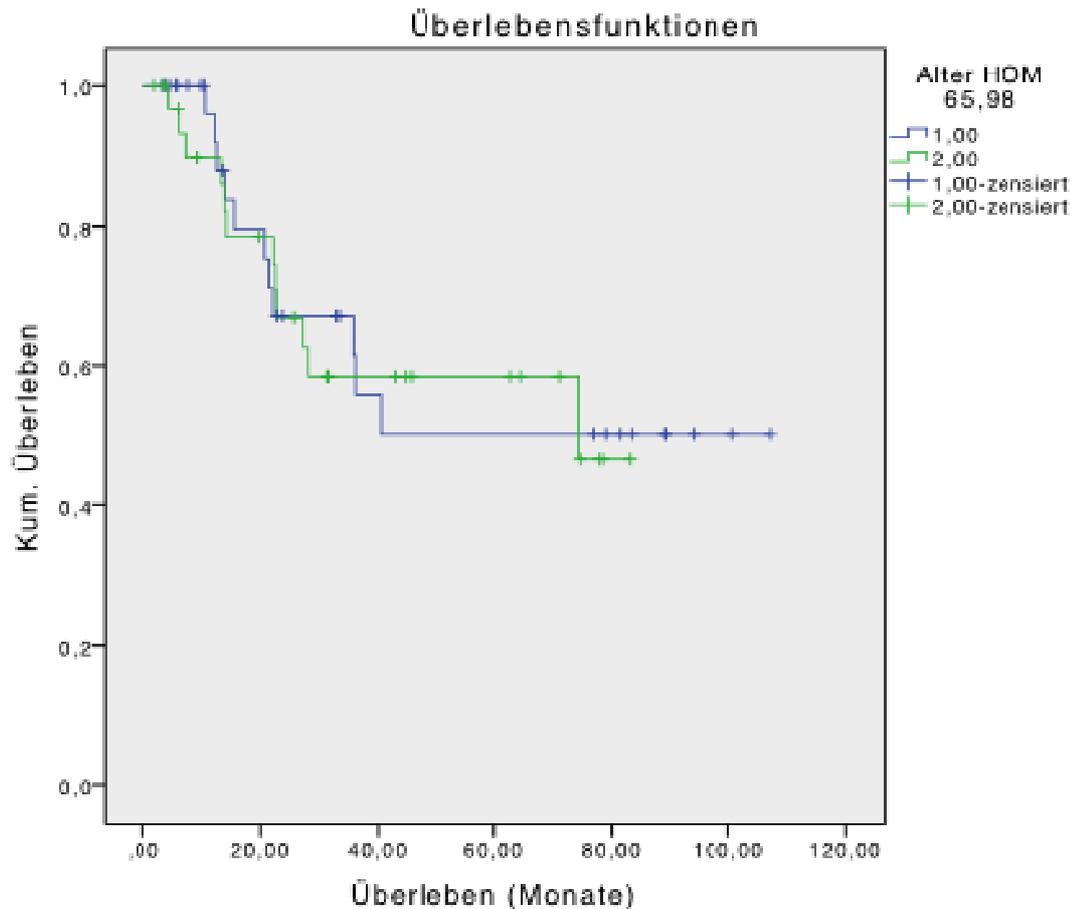


Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Patientenalter

### 5.1.2.6 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie

Das Zeitintervall zwischen der Durchführung der radikalen Zystektomie und dem Beginn der Chemotherapie lag im Median bei 73 Tagen.

Das Zeitintervall stellte keine statistisch bedeutsame Größe für das Gesamtüberleben dar. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Gesamtüberleben für Patienten, bei denen zwischen Operation und Chemotherapie im Median weniger als 73 Tage lagen, und für Patienten, bei denen 73 oder mehr Tage zwischen radikaler Zystektomie und Einleitung einer Chemotherapie vergingen, konnte nicht festgestellt werden ( $p = 0,596$ ).

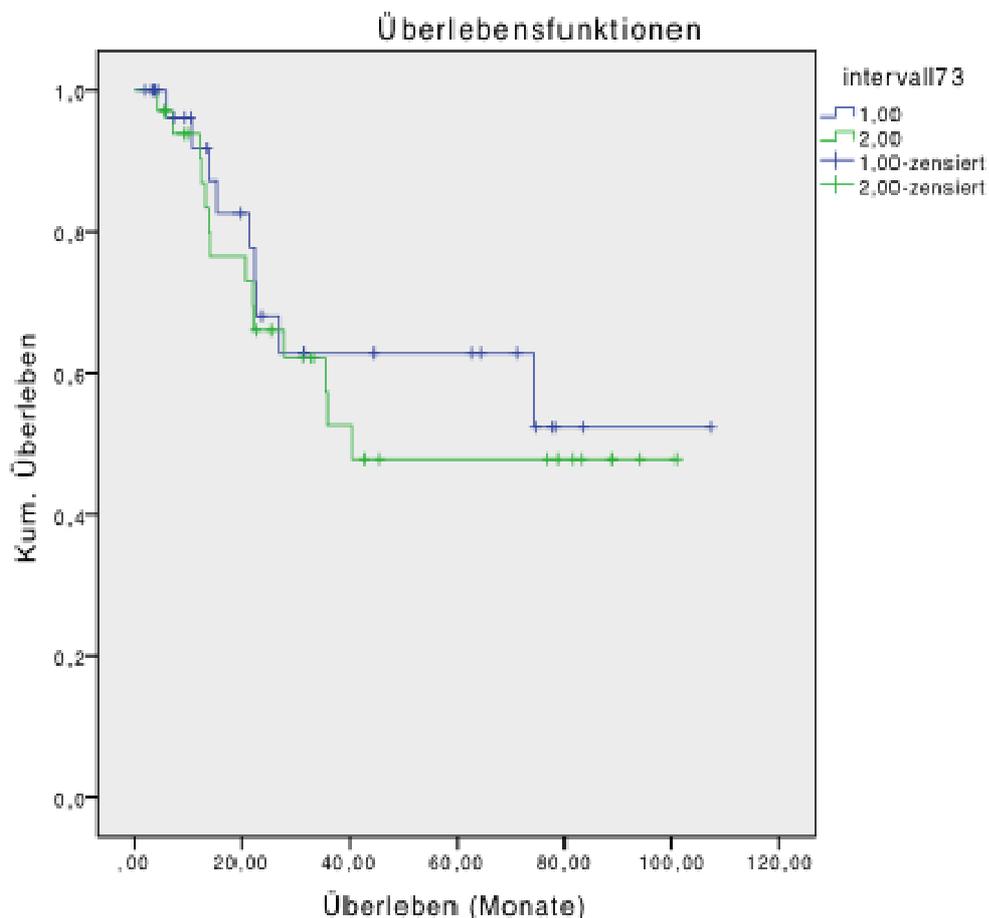


Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie

## 5.2 Ergebnisse der gepoolten Daten (Homburger Daten und Studiendaten)

### 5.2.1 Patientencharakteristika und tumorspezifische Daten

Das mediane Patientenalter der 399 Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation 61,39 Jahre (Mittelwert: 60,78 Jahre). Das zeitliche Intervall zwischen der Operation und der Einleitung der Chemotherapie lag im Median bei 62 Tagen. Die Anzahl der Chemotherapiezyklen lag zwischen 1 und 6 Zyklen, im Median erhielten die Patienten 3 Zyklen.

Das mediane Follow-up der 399 Patienten betrug 27,20 Monate (Mittelwert: 37,71 Monate).

	Alter bei Operation (Jahren)	Zeitintervall zwischen Operation und Chemotherapie (d)	Anzahl der Chemotherapiezyklen	Follow-up (Monate)
<b>Gültig</b>	399	399	399	399
<b>Fehlend</b>	0	0	0	0
<b>Minimum</b>	35	11	1	0,43
<b>Maximum</b>	82	233	6	193,58
<b>Mittelwert</b>	60,78	64,81	3,13	37,71
<b>Median</b>	61,39	62	3	27,20

Tabelle 10: Häufigkeitstabelle zu Patientencharakteristika

Von den 164 Patienten, die keine Lymphknotenmetastasen aufwiesen, hatten 134 Patienten ein Harnblasenkarzinom im Stadium pT3 und 30 Patienten ein lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom der Harnblase im Stadium pT4.

Bei den übrigen 235 Patienten konnten tumorbefallene Lymphknoten nachgewiesen werden. Davon hatten 12 Patienten einen Tumor im Stadium pT1 und 52 Patienten im Stadium pT2. Ein Harnblasenkarzinom im Stadium pT3 wiesen 130 der Patienten auf. Bei 41 Patienten zeigte sich ein Urothelkarzinom, das bereits benachbarte Organe infiltrierte (pT4).

pN		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
N0	pT3	134	81,7	81,7	81,7
	pT4	30	18,3	18,3	100
N+	pT1	12	5,1	5,1	5,1
	pT2	52	22,1	22,1	27,2
	pT3	130	55,3	55,3	82,6
	pT4	41	17,4	17,4	100

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen T-Stadium und Lymphknotenstatus

67 der 399 Patienten erhielten weniger als 3 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie zur Behandlung des Harnblasenkarzinoms, 332 Patienten wurden mit 3 oder mehr Zyklen therapiert.

Die meisten Patienten, d.h. 156 Patienten, wurden nach dem MVEC-Schema therapiert. 141 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Cisplatin und Methotrexat (CM). 55 Patienten wurden mit einer Gemcitabin-Monotherapie und 44 Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Cisplatin behandelt. Lediglich 3 Patienten wurden mit einer Polychemotherapie nach dem MVAC-Schema therapiert.

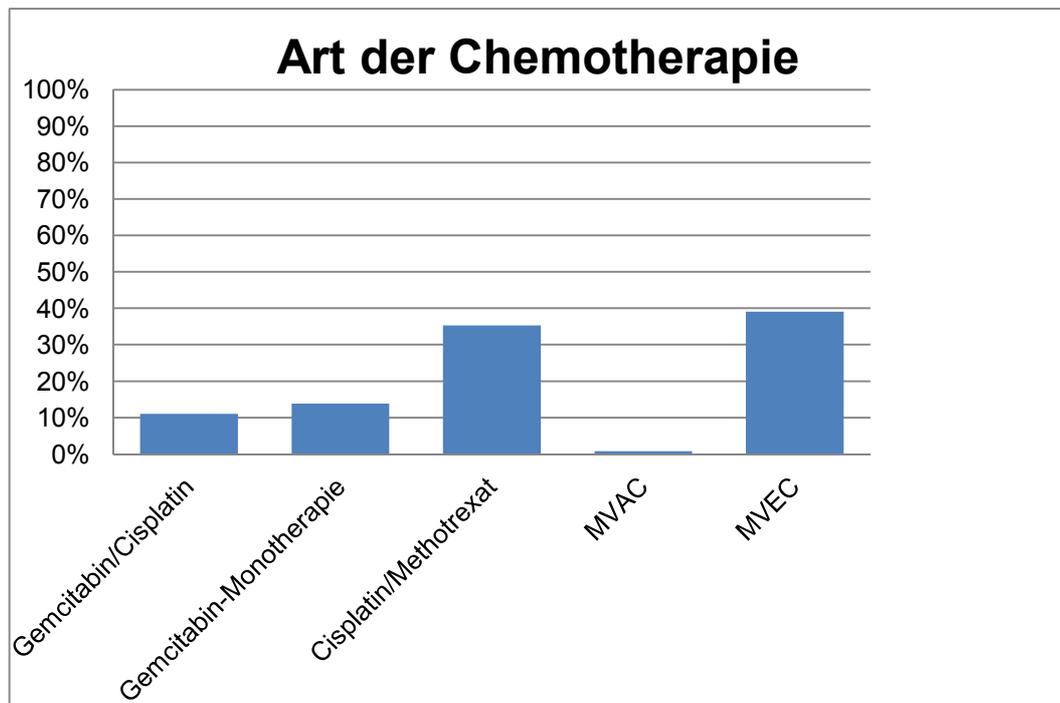


Abbildung 15: Art der Chemotherapie

Das zeitliche Intervall zwischen der Operation und dem Beginn der Chemotherapie betrug bei 327 Patienten weniger als 90 Tage. Bei den restlichen 72 Patienten war die zeitliche Spanne größer als 90 Tage.

Annähernd die Hälfte (50,1%) der Patienten erlitt ein Rezidiv, bei den restlichen 49,9% der Patienten konnte während des Nachsorgeintervalls kein Rezidiv festgestellt werden.

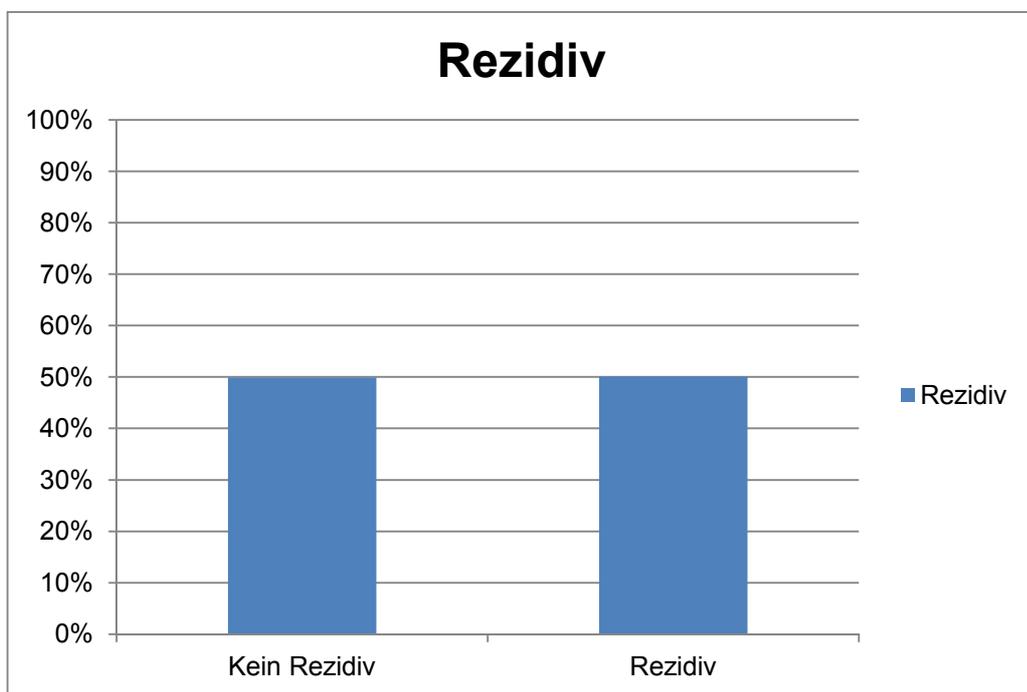


Abbildung 16: Rezidiv

### 5.2.2 Überleben im Hinblick auf die Todesursache

Von 399 Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung 214 am Leben. 185 waren bereits verstorben; davon 148 tumorbedingt. Bei 21 Patienten ist die Todesursache nicht bekannt, und 16 Patienten sind an einer anderen Ursache als ihrer Tumorerkrankung verstorben.

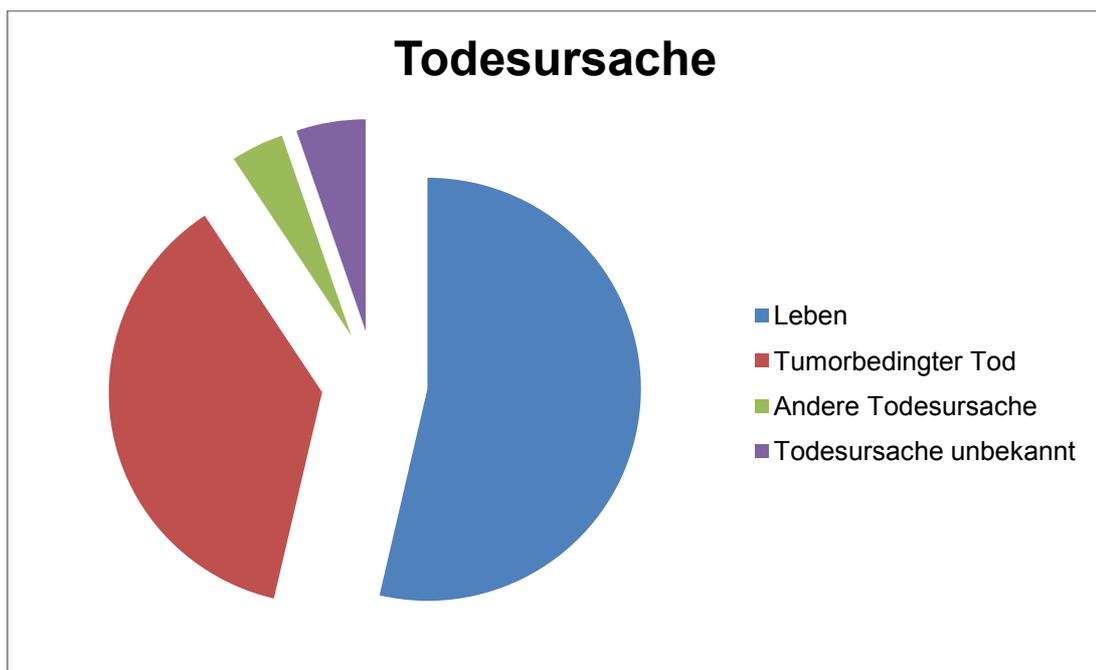


Abbildung 17: Verteilung der Todesursache

### 5.2.3 Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben

Das mediane Gesamtüberleben der 399 Patienten wurde nach der Kaplan-Meier Methode berechnet. Es betrug 43,86 Monate (Mittelwert: 93,31 Monate). Daraus lassen sich eine 5-Jahresüberlebensrate von 46% und eine 10-Jahresüberlebensrate von 38% ableiten.

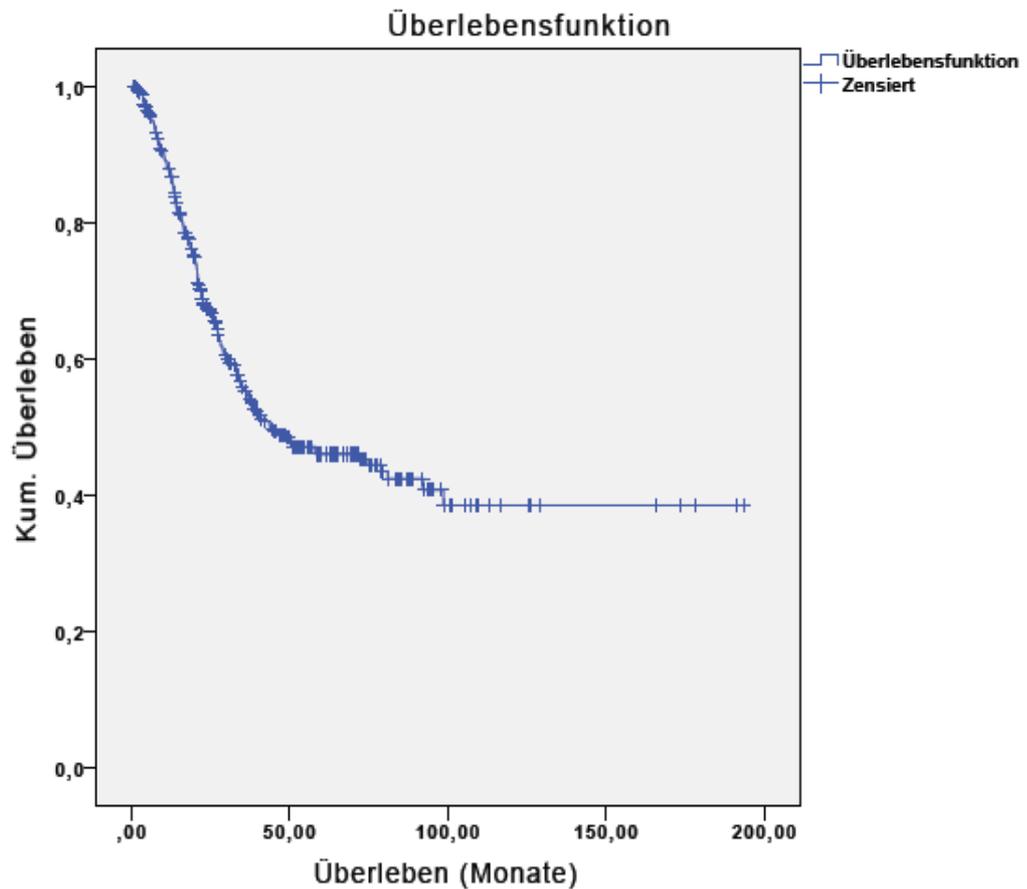


Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben

Im Hinblick auf das tumorspezifische Überleben lag die mediane Überlebenszeit bei 92,1 Monaten (Mittelwert: 108,59 Monate). Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 52% und die 10-Jahresüberlebensrate lag bei 49%.

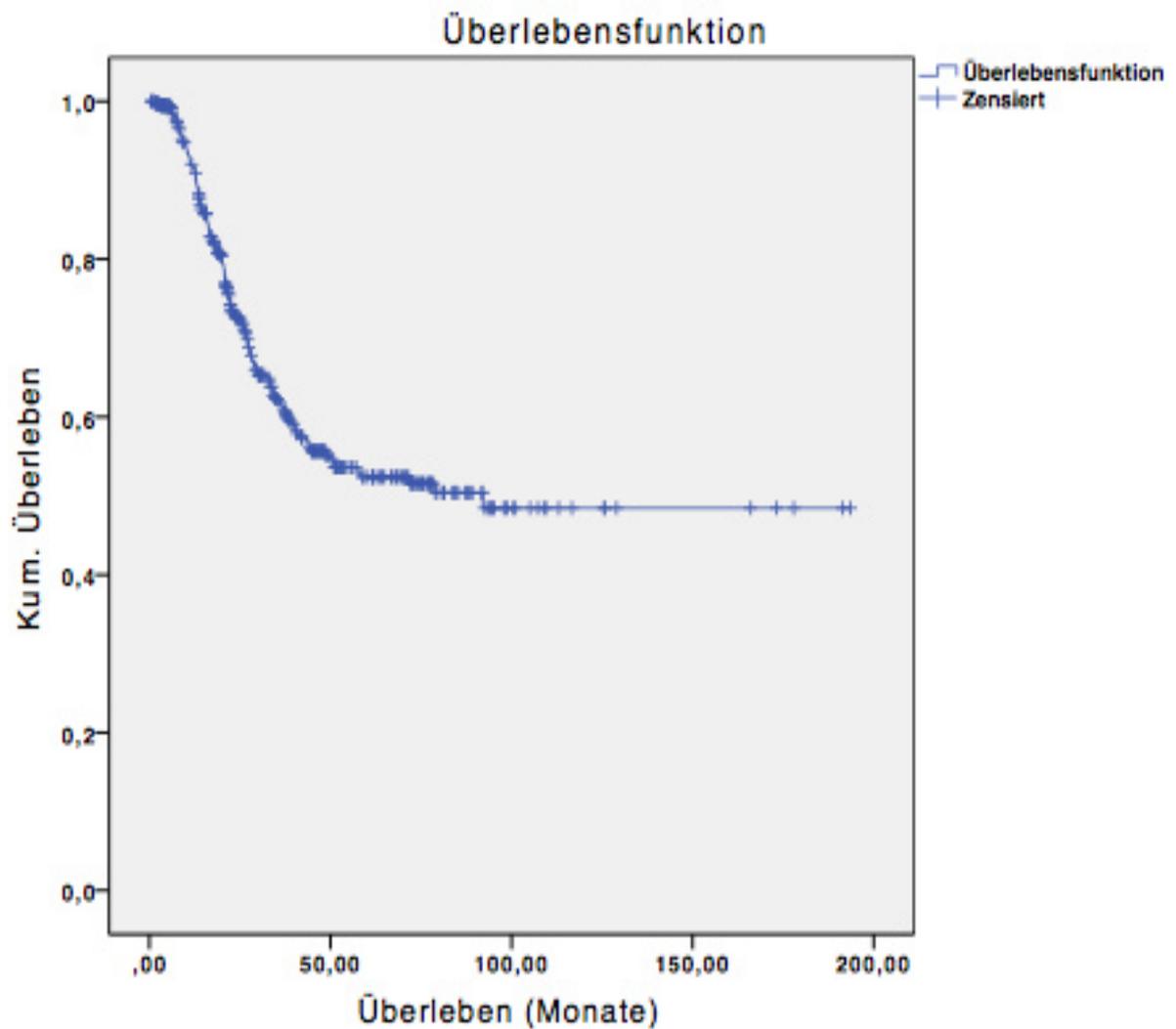


Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das tumorspezifische Überleben

### 5.2.3.1 Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen

Analog zu den Homburger Daten wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: eine erhielt weniger als 3 und die andere 3 oder mehr Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie.

Eine adjuvante Chemotherapie mit 3 oder mehr Zyklen stellte bei den gepoolten Daten einen signifikanten Überlebensvorteil bezüglich des Gesamtüberlebens für die Patienten dar (Median: 74,316 Monate vs. 22,010 Monate ( $p \leq 0,001$ )).

Anzahl der Zyklen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
< 3 Zyklen	67	46	21	31,3%
≥ 3 Zyklen	332	139	193	58,1%
Gesamt	399	185	214	53,6%

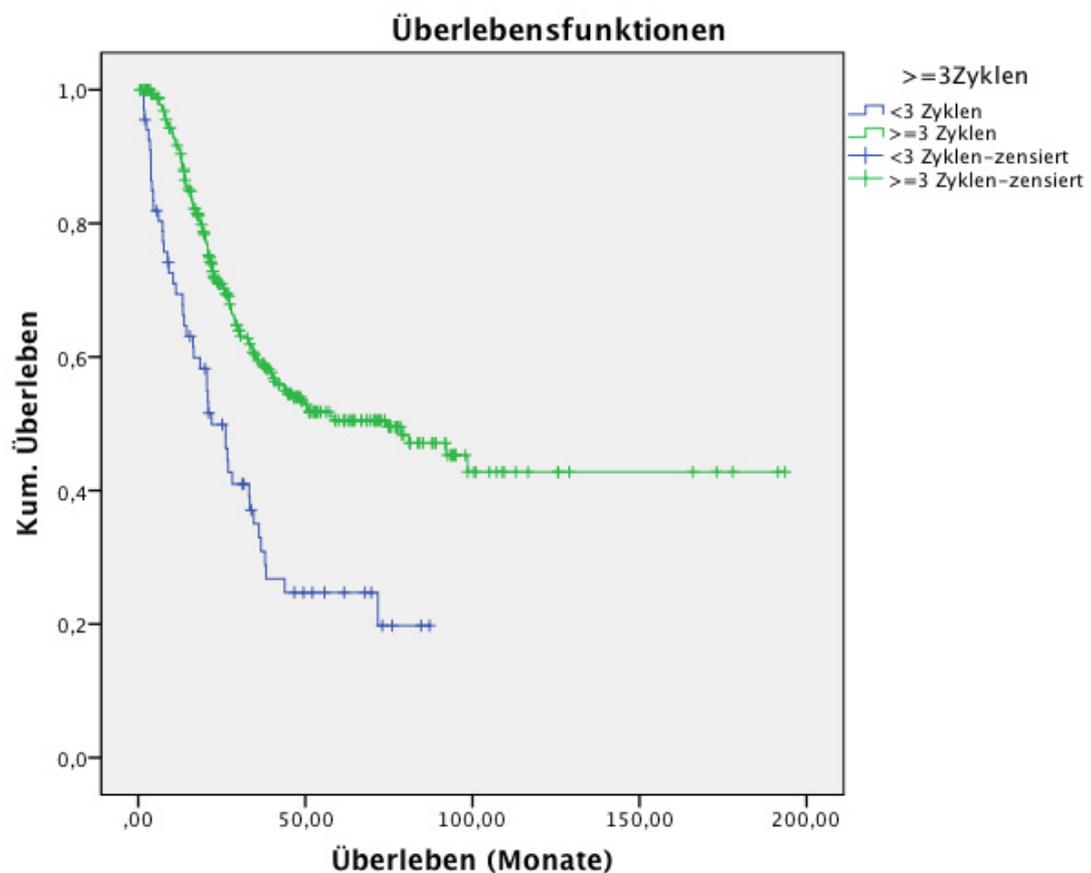
**Tabelle 12: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen**

Anzahl der Zyklen	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
< 3 Zyklen	34,252	4,048	26,318	42,187	22,010	3,762	14,637	29,383
≥ 3 Zyklen	101,481	5,971	89,777	113,185	74,316	14,254	46,378	102,255
Gesamt	93,307	5,413	82,699	103,916	43,860	10,032	24,197	63,523

**Tabelle 13: Mittelwerte und Mediane für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen**

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	25,412	1	,000

**Tabelle 14: Gesamtvergleich: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von  $\geq 3$  Zyklen (Gesamtüberleben)**



**Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen**

Auch für das tumorspezifische Überleben konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Median: n.r. vs. 33,41 Monate ( $p = 0,001$ )).

Anzahl der Zyklen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
< 3 Zyklen	67	32	35	52,2%
≥ 3 Zyklen	332	116	216	65,1%
Gesamt	399	148	251	62,9%

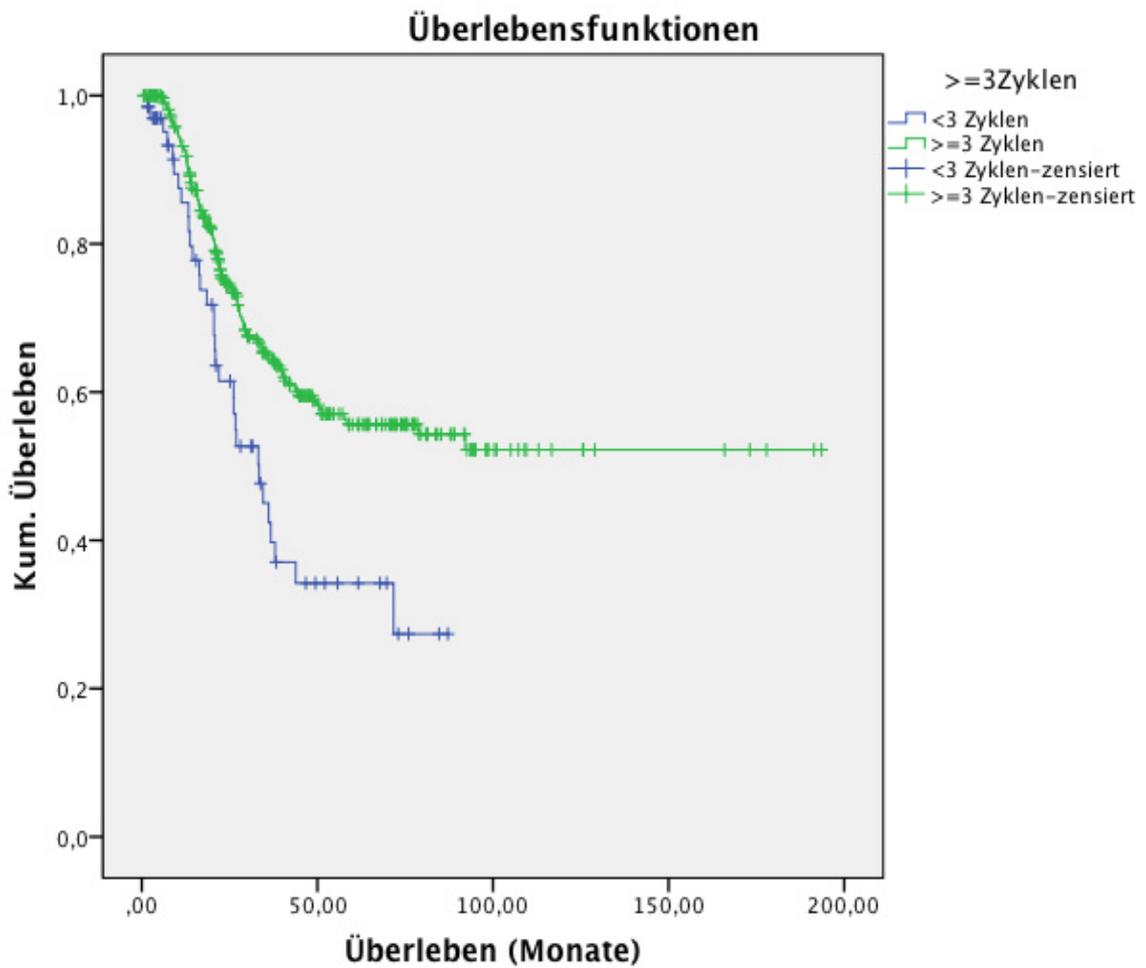
**Tabelle 15: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen**

≥ 3 Zyklen	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Stand- ard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
	<3 Zyklen	43,206	4,642	34,108	52,305	33,413	4,911	23,788
≥3 Zyklen	115,019	5,808	103,637	126,402	-	-	-	-
Gesamt	108,590	5,410	97,986	119,194	92,057	-	-	-

**Tabelle 16: Mittelwerte und Mediane für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen**

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,289	1	,001

**Tabelle 17: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von  $\geq 3$  Zyklen (tumorspezifisches Überleben)**



**Abbildung 21: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen**

### 5.2.3.2 Überleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie

Patienten, bei denen zwischen der radikalen Zystektomie und der Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie mehr als 90 Tage lagen, leben statistisch signifikant länger als Patienten, bei denen mit der Chemotherapie früher begonnen wurde (Gesamtüberleben: Median n.r. vs. 36,8 Monate ( $p = 0,001$ ); tumorspezifisches Überleben: Median n.r. vs. 49,6 Monate ( $p = 0,001$ )).

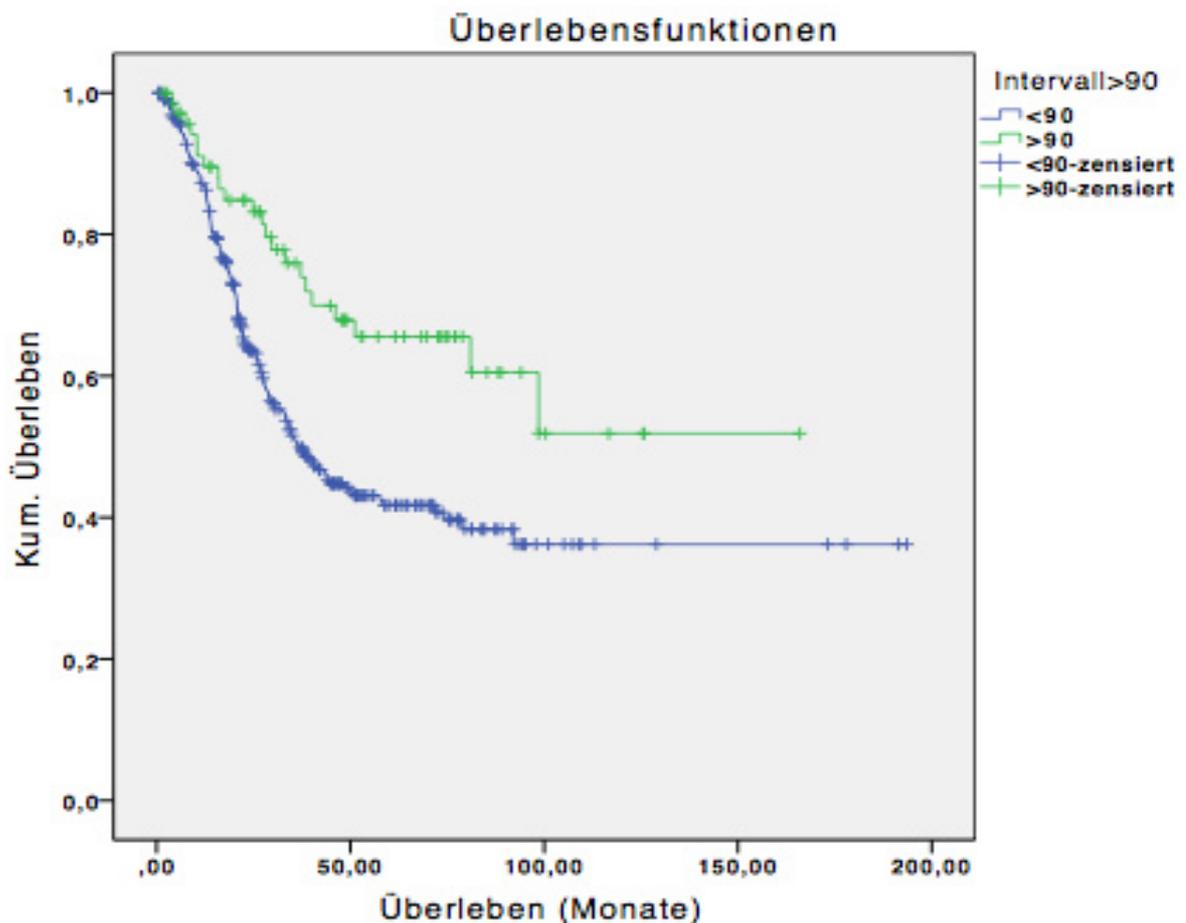


Abbildung 22: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie

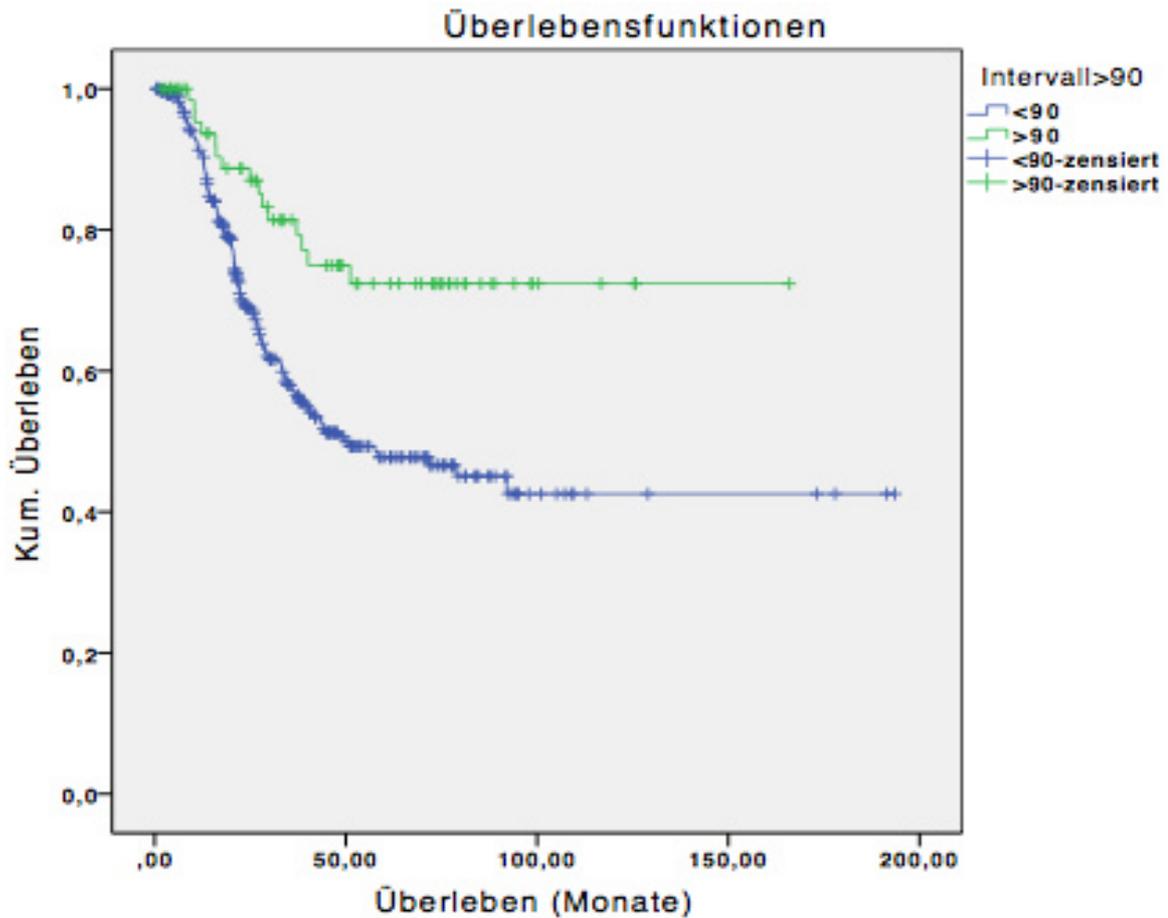


Abbildung 23: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie

Da sich überraschenderweise in dieser Analyse die verzögerte Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie als Prognosefaktor für ein verbessertes Überleben zeigte, wurden die beiden Gruppen (< 90 vs. > 90 Tage) nochmals hinsichtlich der Patientencharakteristika untersucht. Hierbei zeigte sich, dass in der Gruppe der Patienten mit einem Zeitintervall von weniger als 90 Tagen signifikant mehr Patienten mit  $\geq 1$  Lymphknotenmetastase vorhanden waren.

Intervall_90 * 0/1 LK vs. >1 LK Kreuztabelle					
			0/1 LK vs. >1 LK		Gesamt
			0/1 LK	>1LK	
Intervall_90	,00	Anzahl	218	115	333
		% innerhalb von Intervall 90	65,5%	34,5%	100,0%
	1,00	Anzahl	51	15	66
		% innerhalb von Intervall 90	77,3%	22,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	269	130	399
		% innerhalb von Intervall 90	67,4%	32,6%	100,0%

**Tabelle 18: Kreuztabelle zum Zusammenhang des 90-tägigen Zeitintervalls und des Lymphknotenstatus (0/1 LK vs. > 1 LK)**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,496 <sup>a</sup>	1	,062		
Kontinuitätskorrektur	2,979	1	,084		
Likelihood-Quotient	3,682	1	,055		
Exakter Test nach Fisher				,063	,040
Zusammenhang linear mit linear	3,487	1	,062		
Anzahl der gültigen Fälle	399				

**Tabelle 19: Chi-Quadrat-Tests**

Zwar sollte dieser Unterschied in der multivariablen Analyse berücksichtigt werden, dennoch wurde zur weiteren Analyse die Kohorte in 2 Gruppen (0/1 bzw.  $\geq 1$  LK-Metastase) aufgeteilt und der Einfluss des Intervalls auf die Gruppen separat mit der Kaplan-Meier Analyse und dem Log-Rank Test untersucht. Hierbei zeigte sich, dass in der Gruppe der Patienten mit  $\geq 1$  Lymphknotenmetastase das Intervall zwischen Zystektomie und Chemotherapie keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- bzw. tumorspezifische Überleben hat ( $p = 0,184$  bzw.  $p = 0,155$ ). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Patienten mit 0 oder 1 Lymphknotenmetastase vor allem beim tumorspezifischen Überleben ein Einfluss des Zeitintervalls ( $p = 0,019$ ).

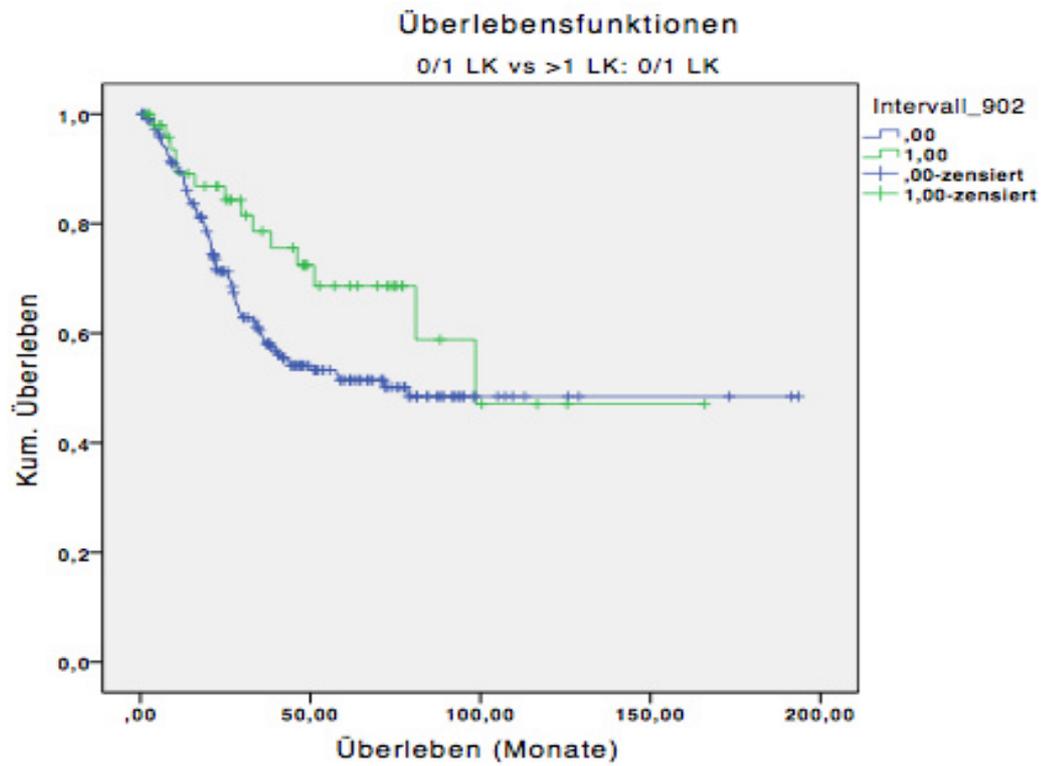


Abbildung 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom 90-tägigen Zeitintervall zwischen Operation und Chemotherapie bei Patienten mit 0/1 LK-Metastase ( $p = 0,078$ )

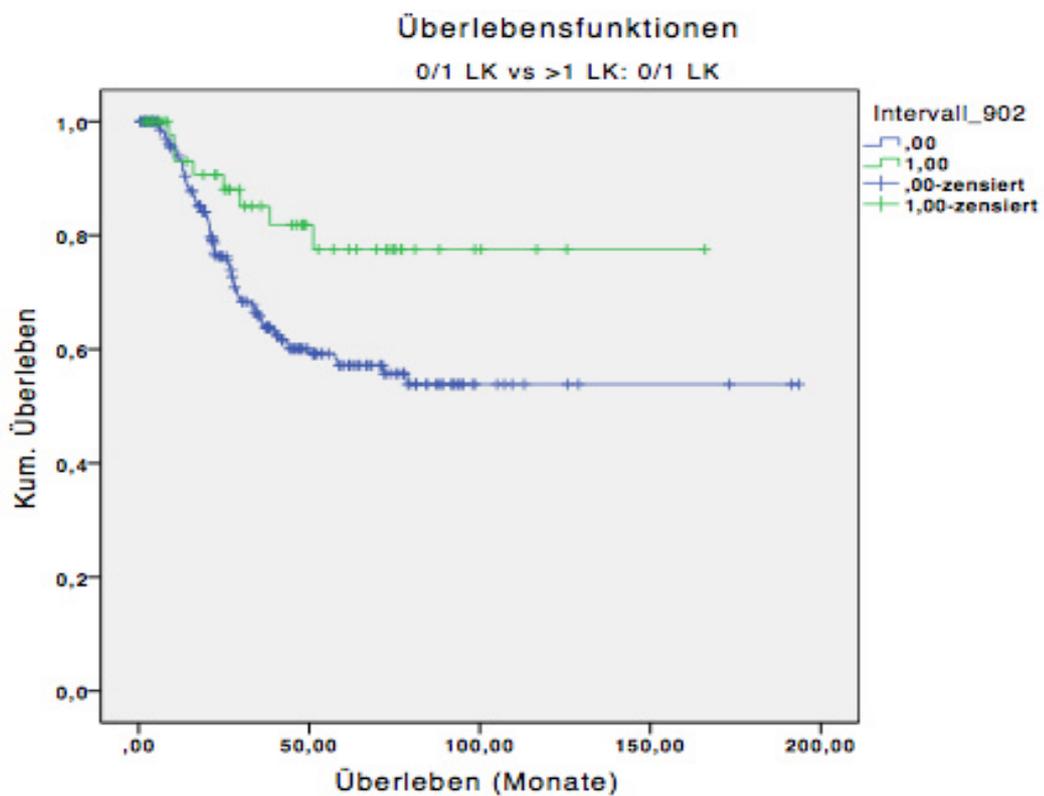


Abbildung 25: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom 90-tägigen Zeitintervall zwischen Operation und Chemotherapie bei Patienten mit 0/1 LK-Metastase ( $p = 0,019$ )

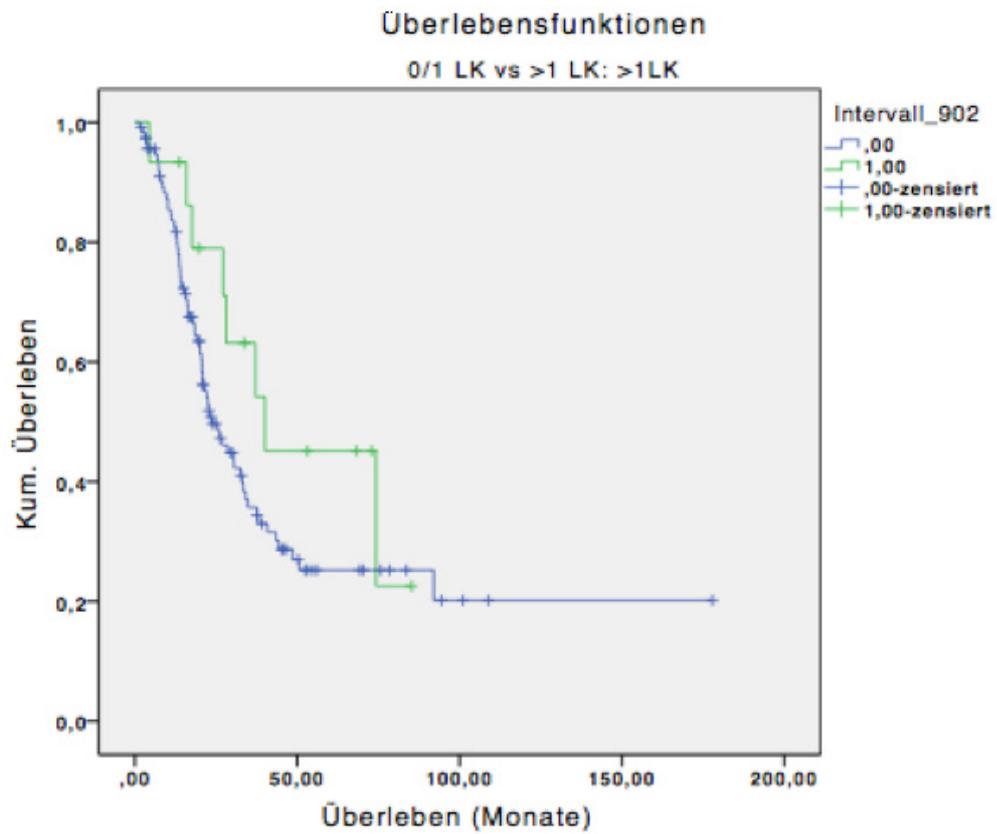


Abbildung 26: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom 90-tägigen Zeitintervall zwischen Operation und Chemotherapie bei Patienten mit > 1 LK-Metastase ( $p = 0,184$ )

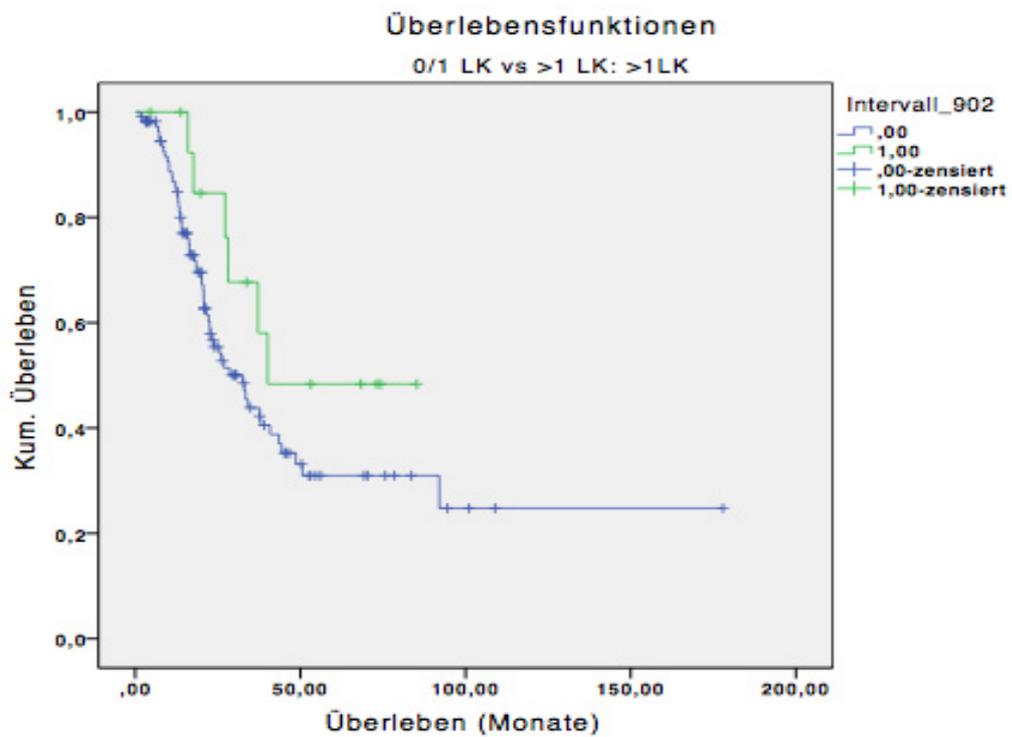


Abbildung 27: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom 90-tägigen Zeitintervall zwischen Operation und Chemotherapie bei Patienten mit > 1 LK-Metastase ( $p = 0,155$ )

### 5.2.3.3 Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Die 235 Patienten, bei denen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen (pN+) vorlagen, lebten sowohl im Hinblick auf das Gesamtüberleben als auch das tumorspezifische Überleben statistisch signifikant kürzer als die 164 Patienten, bei denen die Lymphknoten (pN0) tumorfrei waren (Gesamtüberleben: Median pN0 n.r. vs. pN+ 34,6 Monate mit  $p \leq 0,001$ ; tumorspezifisches Überleben: Median pN0 n.r. vs. pN+ 43,5 Monate mit  $p = 0,001$ ).

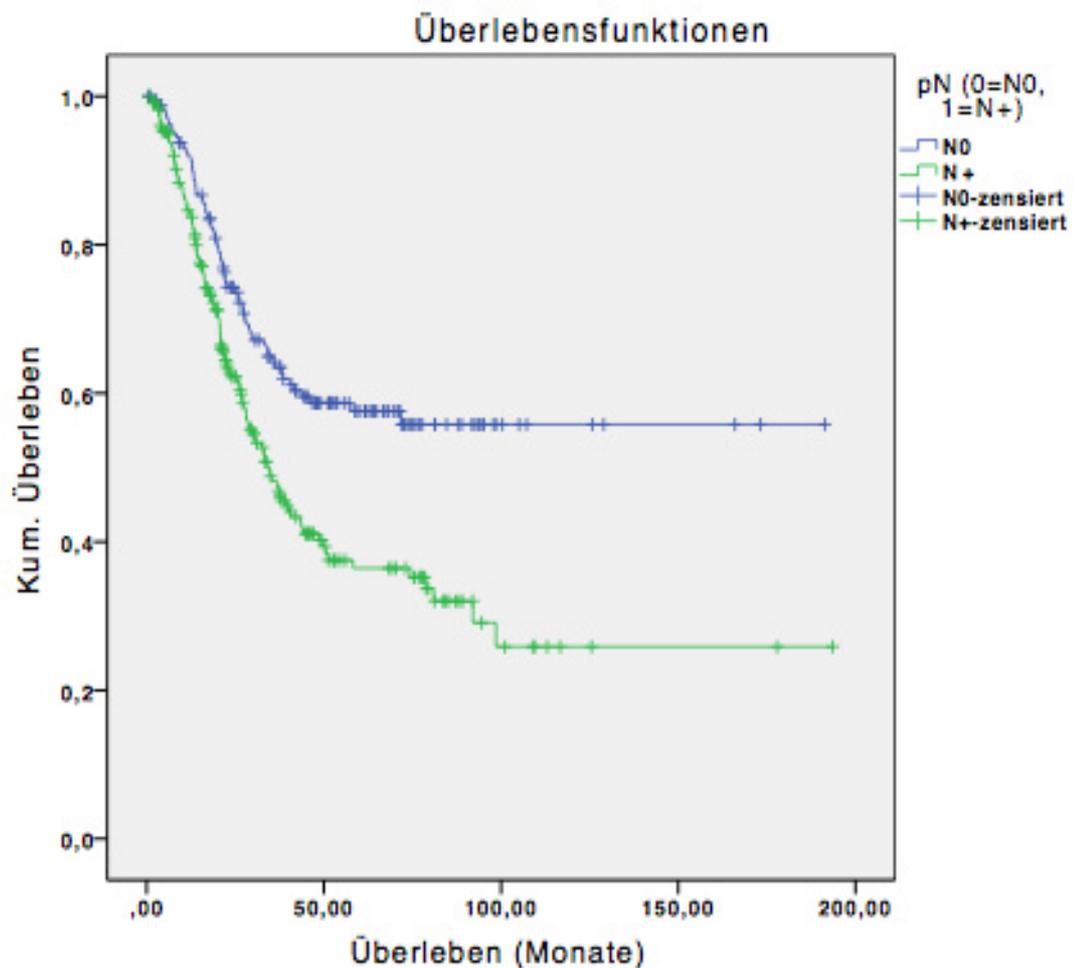


Abbildung 28: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (pN0 vs. pN+)

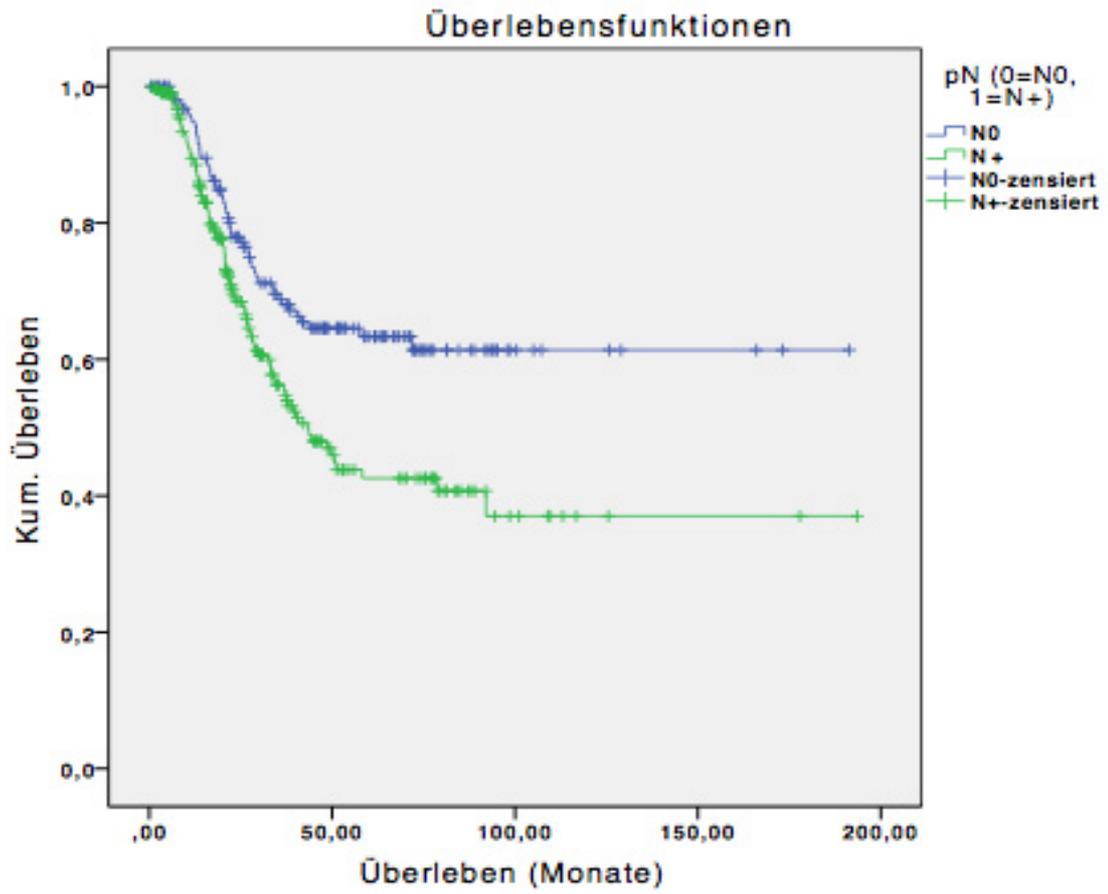


Abbildung 29: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (pN0 vs. pN+)

Insbesondere die Anzahl der befallenen Lymphknoten ist statistisch für das Gesamtüberleben bedeutsam ( $p \leq 0,001$ ). So lebten Patienten mit keinem oder nur einem tumorpositiven Lymphknoten insgesamt im Median 98,56 Monate im Gegensatz zum medianen Überleben von 27,24 Monaten für Patienten, bei denen mehr als ein Lymphknoten einen Tumorbefall aufweist.

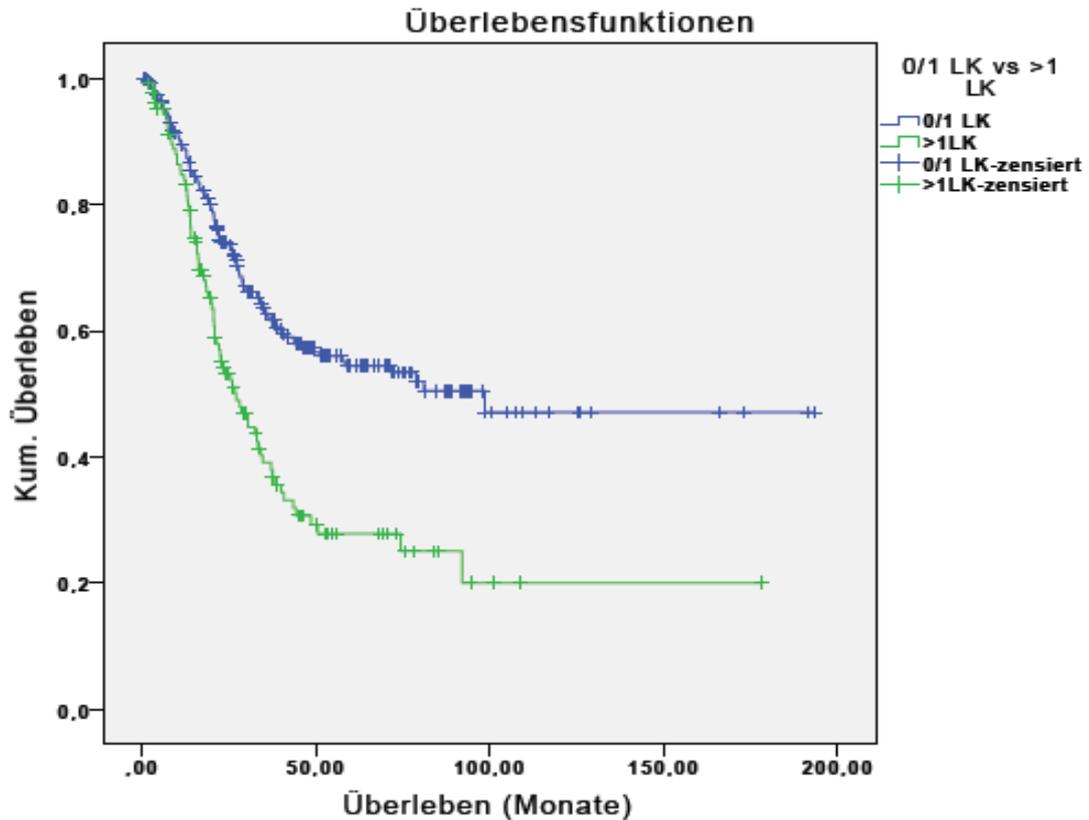


Abbildung 30: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (0/1 LK vs. > 1 LK)

Auch für das tumorspezifische Überleben lässt sich ein signifikanter Unterschied darstellen.

0/1 LK vs. >1 LK	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
0/1 LK	269	83	186	69,1%
> 1LK	130	65	65	50,0%
Gesamt	399	148	251	62,9%

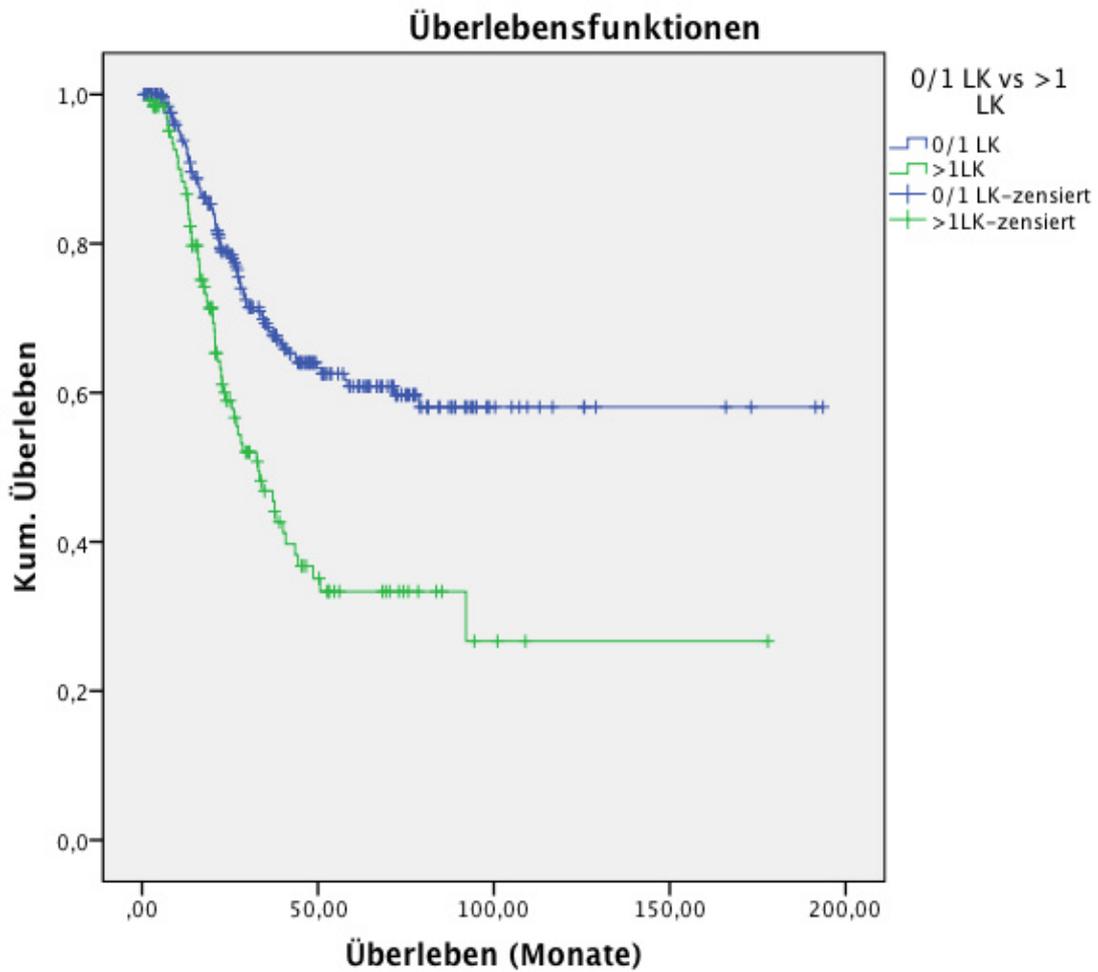
**Tabelle 20: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (0/1 LK vs. > 1 LK)**

0/1 LK vs. >1 LK	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
	0/1 LK	124,291	6,141	112,254	136,327	-	-	-
> 1 LK	69,135	8,765	51,956	86,315	33,080	4,783	23,704	42,456
Gesamt	108,590	5,410	97,986	119,194	92,057	-	-	-

**Tabelle 21: Mittelwerte und Mediane für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus ( 0/1 vs. > 1 LK)**

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	22,531	1	,000

**Tabelle 22: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von 0/1 LK vs. >1 LK**



**Abbildung 31: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (0/1 LK vs. > 1 LK)**

### 5.2.4 Univariable und multivariable Analysen

Die Ergebnisse aus den Log-Rank Analysen bezüglich der untersuchten Prognosefaktoren ließen sich in der univariablen Cox-Regressions Analyse bestätigen. Die einzelnen Variablen wurden anschließend in die multivariable Analyse inkludiert, welche dann die Anzahl der Zyklen (< 3 vs. ≥ 3 Zyklen), die Anzahl der Lymphknotenmetastasen (kontinuierlich), den Lymphknoten-Status (0/1 vs. > 1 Lymphknotenmetastase) und das Zeitintervall zwischen Zystektomie und Einleitung der adjuvanten Chemotherapie (< 90 vs. ≥ 90 Tage) als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben identifiziert hat.

	Univariable Analyse			Multivariable Analyse		
	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Alter (kontinuierlich)	1,008	0,991-1,025	0,348			
Alter < 61.39 vs. ≥ 61.39 (<61.39 Referenz)	1,099	0,824-1,466	0,521			
Zeitintervall zwischen Operation und Einleitung der Chemotherapie (d, kontinuierlich)	0,993	0,987-0,998	0,008			
Zeitintervall zwischen Operation und Einleitung der Chemotherapie < 62 vs. ≥ 62d (< 62d Referenz)	0,681	0,509-0,911	0,010			
Zeitintervall zwischen Operation und Einleitung der Chemotherapie < 90d vs. ≥ 90d, (< 90d Referenz)	0,582	0,373-0,909	0,017	0,609	0,389-0,951	0,029
Chemotherapie G/C vs. Gem.	1,680	0,866-3,257	0,125			
G/C vs. CM	1,536	0,848-2,782	0,156			
G/C vs. MVAC	2,531	0,720-8,896	0,148			
G/C vs. MVEC (G/C Referenz)	1,363	0,756-2,458	0,304			

Anzahl der Chemotherapiezyklen (kontinuierlich.)	0,817	0,706-0,946	0,007			
Anzahl der Chemotherapiezyklen < 3 vs. ≥ 3 (< 3 Referenz)	0,433	0,310-0,605	<0,001	0,405	0,289-0,567	<0,001
Lymphknotenstatus p N0 vs. p N+ (p N0 Referenz)	1,783	1,314-2,420	<0,001			
Anzahl der Lymphknotenmetastasen (kontinuierlich)	1,098	1,059-1,139	<0,001	1,057	1,003-1,114	0,038
Anzahl der Lymphknotenmetastasen 1 2-5 > 5 (0 Referenz)	1,299 2,147 2,685	0,881-1,915 1,507-3,060 1,585-4,546	0,187 <0,001 <0,001			
Lymphknotenstatus 0/1 vs. > 1 (0/1 Referenz)	2,038	1,519-2,733	<0,001	1,680	1,153-2,447	0,007
Tumorstadium pT2 pT3 pT4 (pT1 Referenz)	1,337 1,386 1,577	0,506-3,535 0,566-3,394 0,619-4,016	0,558 0,475 0,339			

**Tabelle 23: Univariable und multivariable Analysen für das Gesamtüberleben**

Analog zu den Ergebnissen beim Gesamtüberleben wurde auch für das tumorspezifische Überleben eine uni- und multivariable Analyse durchgeführt. Für das tumorspezifische Überleben konnten in der multivariablen Analyse das 90-tägige Zeitintervall zwischen Operation und Einleitung der Chemotherapie, die Anzahl der Chemotherapiezyklen (< 3 vs. ≥ 3 Zyklen) und die Anzahl der Lymphknotenmetastasen (0/1 vs. > 1 Lymphknotenmetastase) als unabhängige Prognoseparameter identifiziert werden.

	Univariable Analyse			Multivariable Analyse		
	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Alter (kontinuierlich)	0,998	0,980-1,017	0,882			
Alter <61.39 vs. ≥61.39 (<61.39 Referenz)	0,850	0,614-1,177	0,328			
Zeitintervall zwischen Operation und Chemotherapie (d, kontinuierlich)	0,992	0,986-0,998	0,011			
Zeitintervall zwischen Operation und Chemotherapie < 62 vs. ≥ 62d (< 62d Referenz)	0,678	0,490-0,939	0,019			
Zeitintervall zwischen Operation und Chemotherapie < 90 vs. ≥ 90d (< 90d Referenz)	0,449	0,259-0,779	0,004	0,461	0,266- 0,801	0,006
Chemotherapie G/C vs. Gem. G/C vs. CM G/C vs. MVAC G/C vs. MVEC (G/C Referenz)	1,392 1,501 1,962 1,265	0,662-2,927 0,787-2,863 0,434-8,866 0,664-2,308	0,383 0,218 0,381 0,475			

Anzahl der Chemotherapiezyklen (kontinuierlich)	0,836	0,711-0,984	0,031			
Anzahl der Chemotherapiezyklen < 3 vs. ≥ 3 (<3 Referenz)	0,516	0,349-0,765	0,001	0,483	0,325-0,716	<0,001
Lymphknotenstatus pN0 vs. pN+ (pN0 Referenz)	1,728	1,231-2,425	0,002			
Anzahl der Lymphknotenmetastasen (kontinuierlich)	1,092	1,046-1,139	<0,001			
Anzahl der Lymphknoten-Metastasen 1 2-5 >5 (0 Referenz)	1,153 2,258 2,375	0,739-1,800 1,534-3,323 1,290-4,372	0,530 <0,001 0,005			
Lymphknotenstatus 0/1 vs. >1 (0/1 Referenz)	2,166	1,562-3,003	<0,001	2,210	1,591-3,070	<0,001
Tumorstadium pT2 pT3 pT4 pT1 (Referenz)	2,847 2,661 3,492	0,663-12,229 0,656-10,801 0,838-14,568	0,160 0,171 0,086			

**Tabelle 24: Univariable und multivariable Analysen für das tumorspezifische Überleben**

## 6. Diskussion

Das Urothelkarzinom der Harnblase gehört zu einer der häufigsten Tumorentitäten des Menschen. Unbehandelt hat die Erkrankung eine schlechte Prognose mit einer hohen Mortalität. Dies liegt zum einen darin begründet, dass bereits bei Diagnosestellung 20% der Karzinome invasiv wachsen und von den restlichen 80% der Karzinome zwischen 10-15% in ein muskelinvasives Wachstum übergehen (vom Dorp et al., 2007). Zum anderen hat häufig schon vor der Diagnosestellung eine Metastasierung stattgefunden, auch in Form von noch nicht diagnostizierten Mikrometastasen (Kurahashi et al., 2005). Daher ist eine stadiengerechte, multimodale Therapie für den Therapieerfolg und folglich für das Überleben der Patienten entscheidend. Zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinoms der Harnblase gibt es bis dato noch keine einheitlichen Therapieempfehlungen für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie.

Die angeführten Studien und die Metaanalyse geben einen Anhalt für den Nutzen der adjuvanten Chemotherapie. Gleichwohl reicht die Datenlage dieser Untersuchungen nicht aus, um die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie in nationalen und internationalen Leitlinien außerhalb klinischer Studien zu empfehlen. Zudem kommen zwei aktuelle Phase III Studien zu gegensätzlichen Ergebnissen bezüglich eines Überlebensvorteils einer adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zur Therapie zum Zeitpunkt eines Tumorprogresses.

Insofern müssen Faktoren definiert werden, die den Erfolg einer Chemotherapie nach vorausgegangener Operation, also radikaler Zystektomie, positiv beeinflussen und für den einzelnen Patienten den bestmöglichen Nutzen und die größtmöglichen Überlebenschancen bieten.

In der vorliegenden Untersuchung konnten mittels uni- und multivariabler Analysen sowohl des Gesamtüberlebens als auch des tumorspezifischen Überlebens drei unabhängige Prognosemarker identifiziert werden:

1. Das zeitliche Intervall zwischen der radikalen Zystektomie und der Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie
2. Die Anzahl der Chemotherapiezyklen
3. Die Anzahl der Lymphknotenmetastasen

## **6.1 Patientengut**

Beim Urothelkarzinom der Harnblase handelt es sich bevorzugt um eine maligne Erkrankung des älteren Menschen. Männer erkranken im Mittel im 72. und Frauen im 74. Lebensjahr (Robert Koch Institut et al., 2010). Das primäre Erkrankungsalter kann aber auch, abhängig von der jeweiligen Studie, zwischen 65 und 70 Jahren variieren (Hautmann et al., 2010), wobei die Altersangaben keine genauen Bezüge zu den diagnostizierten Erkrankungsstadien aufweisen.

Beim untersuchten Patientengut handelt es sich vornehmlich um – im Vergleich zu zitierten Studien – jüngere Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 60,78 Jahren (Median: 61,39 Jahren) bei Erstmanifestation des lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinoms. Die Ursache für das jüngere Durchschnittsalter liegt darin, dass die 399 Patienten dieser Untersuchung nur einen kleinen Teil aller Patienten mit einem Blasenkarzinom repräsentieren.

Verlässliche Daten über den Zusammenhang zwischen Alter und Krankheitsstadium wären alleine in einer weitergehenden Untersuchung zu gewinnen.

## 6.2 Überlebenszeit

Anhand der Auswertungen der Überlebenszeiten des Patientenkollektivs nach radikaler Zystektomie mit anschließender Chemotherapie mit einem medianen Follow-up von 27,2 Monaten lag das mediane Gesamtüberleben bei 43,86 Monaten und das tumorspezifische Gesamtüberleben bei 92,1 Monaten. Davon lassen sich eine 5-Jahresüberlebensrate von 46% und eine 10-Jahresüberlebensrate von 38% für das Gesamtüberleben ableiten. Die 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten für das tumorspezifische Überleben lagen bei 52% und 49%.

Die untersuchte Patientenkohorte weist im Vergleich zu historischen Zystektomieserien teils bessere, teils auch wesentlich schlechtere Überlebensraten auf.

Bessere Überlebensdaten liefert die Arbeitsgruppe um Shariat et al. aus dem Jahre 2006. Es wurden 888 Patienten mit einem Urothelkarzinom, die mittels radikaler Zystektomie und Lymphadenektomie therapiert wurden, betrachtet. Das rezidivfreie Überleben betrug in dieser Studie nach 5 Jahren 58% +/- 2% und das tumorspezifische Überleben nach 5 Jahren 66% +/- 2% (Shariat et al., 2006).

Madersbacher et al. veröffentlichten im Jahre 2003 Überlebensdaten von Patienten mit Harnblasenkarzinomen nach radikaler Zystektomie. Diese Daten wurden anhand klinischer Parameter gegliedert. So betrug das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei lymphknotennegativen und auf die Harnblase beschränkten Tumoren 73% bzw. 62%. Das Ergebnis verschlechterte sich auf 56% für das rezidivfreie und auf 49% für das Gesamtüberleben sobald der Tumor über die Harnblase hinausgewachsen war. Für Patienten mit tumorpositiven Lymphknoten zeigte sich eine weitere Verkürzung des rezidivfreien Überlebens nach 5 Jahren auf 33% und des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren auf 26% (Madersbacher et al., 2003). Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangte die Studie der Arbeitsgruppe um Lebret. Bei ihr lag das 5-Jahresüberleben für Tumore, die auf die Harnblase beschränkt sind (< T3), bei 79,4% und verschlechterte sich auf 27,5% bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (> T3) (Lebret et al., 2000).

Yafi et al. untersuchten 2287 Patienten mit einem Harnblasenkarzinom, die mit einer radikalen Zystektomie therapiert wurden. Dabei zeigte sich ein Gesamtüberleben von

57%, ein rezidivfreies Überleben von 48% und ein tumorspezifisches Überleben von 67% nach 5 Jahren (Yafi et al., 2010).

Es gibt mehrere Gründe für die in den vorgenannten Untersuchungen festgestellten Unterschiede hinsichtlich der Überlebensdaten.

Einen der Hauptgründe stellt das Tumorstadium dar. Während in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich Daten von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom der Harnblase betrachtet wurden, haben Shariat et al. und Yafi et al. Daten von Patienten mit allen Tumorstadien – insbesondere auch niedrigen T-Stadien – ausgewertet und dadurch bessere Überlebensdaten erreicht. Sobald aber die Überlebensdaten hinsichtlich des Tumorstadiums in lokal begrenzte und lokal fortgeschrittene Tumoren gegliedert wurden, zeigten sich im Vergleich zu dem untersuchten Patientengut schlechtere Überlebensraten (Madersbacher et al., 2003; Le Bret et al., 2000). Teilweise erhielten die Patienten in den oben genannten Studien eine neo- oder adjuvante Chemotherapie, die das Überleben zudem positiv beeinflusst haben könnten (Shariat et al., 2006).

Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Überlebensraten könnte der Lymphknotenstatus sein. Dieser wurde sowohl in der Studie von Le Bret et al. und Shariat et al. als auch in der Studie von Madersbacher et al. als wichtiger Prognosefaktor für das Überleben der Patienten identifiziert, aber nicht in allen Studien hinsichtlich der Überlebensdaten gesondert berücksichtigt. Eine explizite Berechnung der Überlebensdaten, wie sie Madersbacher et al. im Hinblick auf den Lymphknotenstatus durchgeführt haben, ergibt ein 5-Jahresgesamtüberleben von 26% und ist damit deutlich schlechter als das 5-Jahresgesamtüberleben der untersuchten 399 Patienten mit 46%.

Ein direkter Vergleich der Überlebensraten der untersuchten Patientenkohorte und der Literatur ist daher zusammenfassend aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der Patientengruppen hinsichtlich Tumorstadium und Lymphknotenstatus nur eingeschränkt möglich. Eine Aussage, ob die konsequent adjuvante Chemotherapie in der untersuchten Patientengruppe zu einem Überlebensvorteil im Vergleich zu historischen Kollektiven führt, ist daher ebenfalls nicht möglich.

### 6.3 Lymphknotenstatus

Otto et al. konnten bereits im Jahre 1999 den positiven Lymphknotenstatus bei Patienten mit Urothelkarzinom als wesentlichen Prognosefaktor für das Überleben der Patienten identifizieren (Otto et al., 1999). Das gleiche Ergebnis lieferte eine Studie der Arbeitsgruppe um Stein (Stein et al., 2003). Sie untersuchten 1054 Patienten, von denen 244 tumorbefallene Lymphknoten hatten, im Hinblick auf das 5- und 10-Jahresüberleben. Diese Arbeitsgruppe fand heraus, dass die Anzahl der positiven Lymphknoten einen unabhängigen Risikofaktor im Hinblick auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben darstellt. Es zeigte sich, dass das rezidivfreie Überleben für Patienten mit  $\leq 8$  tumorpositiven Lymphknoten signifikant länger ist als für Patienten mit  $> 8$  tumorpositiven Lymphknoten (40% vs. 10%,  $p < 0,001$ ) (Stein et al., 2003).

Ebenso demonstrieren die Überlebenszahlen aus einer Studie von Lebret et al. eindrucksvoll die Bedeutung des Lymphknotenstatus für das Überleben der Patienten. Nach 5 Jahren lagen die Überlebensraten für Patienten mit tumorfreien Lymphknoten bei 64%, für Patienten mit tumorpositiven Lymphknoten im Stadium N1 bei 48% und für Patienten im Stadium N2-3 bei 14% (Lebret et al., 2000).

Auch in der Studie von Skinner et al., in der 91 Patienten entweder zystektomiert wurden oder zusätzlich noch eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin, Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten, konnte der Lymphknotenstatus – insbesondere die Anzahl der befallenen Lymphknoten – ebenfalls als wichtiger prognostischer Faktor identifiziert werden (Skinner et al., 1991).

Die Ergebnisse dieser Studien konnten in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden: Patienten mit mehr als einer Lymphknotenmetastase wiesen ein um 2,21-fach erhöhtes Risiko auf, tumorbedingt zu versterben.

Anhand dieses Ergebnisses allein kann aber keine Aussage über den generellen Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit mehr als einer Lymphknotenmetastase getroffen werden. Dazu müssten Daten von Vergleichsgruppen vorliegen, die ebenfalls mehr als eine Lymphknotenmetastase haben, aber nicht mittels adjuvanter Chemotherapie therapiert werden.

Die Anzahl der befallenen Lymphknoten sollte jedoch als Stratifizierungsparameter für zukünftige klinische Studien eingesetzt werden, um dieses prognostisch wichtige Merkmal bei der Randomisierung besser kontrollieren zu können. Die konträren Ergebnisse aktueller Studien zur adjuvanten Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom der Harnblase könnten nicht zuletzt auf Ungleichheiten innerhalb der Therapiegruppen im Hinblick auf Parameter wie die Anzahl der tumorpositiven Lymphknoten zurückzuführen sein, die nicht kontrolliert wurden.

Neben der Anzahl der tumorpositiven Lymphknoten konnte auch die sogenannte Lymphknotendichte (= Anzahl der positiven Lymphknoten/Anzahl der entnommenen Lymphknoten) in mehreren Studien als wichtiger Parameter für das tumorspezifische Überleben (Kassouf et al., 2008; May et al., 2011), das progressionsfreie Überleben (Masson-Lecomte et al., 2013) und als allgemeiner Prognosefaktor (May et al., 2011) identifiziert werden. In einer Studie von Stein et al. aus dem Jahre 2003 zeigte sich die Lymphknotendichte von 20% oder weniger ebenfalls als signifikanter prognostischer Faktor für das rezidivfreie Überleben (Stein et al., 2003).

Eine Limitation der vorliegenden Untersuchung besteht darin, dass für die Mehrzahl der Patienten nur die Anzahl der positiven Lymphknoten angegeben wurde und nicht die Anzahl der insgesamt entnommenen Lymphknoten. Daher ist eine Berechnung der Lymphknotendichte in dem untersuchten Kollektiv nicht möglich, sodass dieser Parameter nicht in die uni- und multivariablen Analysen eingeschlossen werden konnte.

## 6.4 Anzahl der Chemotherapiezyklen

Die Auswertung des Gesamtkollektivs hat ergeben, dass eine erhöhte Anzahl an Chemotherapiezyklen ( $\geq 3$  Zyklen) das Risiko, an dem Harnblasenkarzinom zu versterben, um 48,4% (Hazard-Ratio = 0,516) senkt. Daher sollte eine adjuvante Chemotherapie sowohl in Studien als auch im klinischen Alltag auf mindestens 3 Zyklen geplant werden.

Ein mögliches Erklärungsmodell stellt die von Skipper verfasste „Log cell kill“-Hypothese dar (Skipper, 1964). Demnach konnte im experimentellen Leukämiemodell nachgewiesen werden, dass in jedem Chemotherapiezyklus mit einer konstanten Medikamentendosis der gleiche prozentuale Anteil an Tumorzellen, jedoch nicht die gleiche absolute Zellzahl eliminiert wird. Die toxische Wirkung des Chemotherapeutikums folgt demnach einer Kinetik 1. Ordnung (Culman, 2007). Dadurch wird mit zunehmender Anzahl der Chemotherapiezyklen gleicher Intensität die absolute Anzahl der abgetöteten Krebszellen geringer. Denkbar wäre, dass beim untersuchten Patientengut die Tumormasse nach dem 2. Zyklus noch ausreichend war, um ein Rezidiv oder einen Tumorprogress zu bewirken und sich damit negativ auf das Überleben der Patienten auszuwirken.

Eine andere mögliche Erklärung für den positiven Einfluss einer Chemotherapie mit mindestens 3 Zyklen liefert die Überlegung, dass das Tumorstadium nach der Gompertz-Kinetik erfolgt (Culman, 2007). Demnach nimmt die Wachstumsfraktion eines Tumors mit zunehmender Tumormasse, u.a. wegen Nährstoffmangels oder Anoxie, ab. Die Tumorzellen gehen in die G<sub>0</sub>-Phase –die Ruhephase des Zellzyklus– über, in der die Tumorzellen nicht oder nur geringfügig chemosensibel sind.

Folglich kann zu Beginn einer Chemotherapie nur ein geringer Prozentsatz der Tumorzellen abgetötet werden. Durch die hierdurch bedingte Verkleinerung der Tumormasse im Laufe der Chemotherapie verlassen vermehrt Tumorzellen die Ruhephase und treten erneut in den Zellzyklus ein, sodass die Wachstumsfraktion des Tumors zunimmt. Damit kann die Wirksamkeit der Chemotherapie verstärkt werden, wodurch wiederum der Prozentsatz der abgetöteten Tumorzellen und die Effektivität der Chemotherapie in den nachfolgenden Chemotherapiezyklen zunimmt.

Ähnlich der „Log cell kill“-Hypothese nach Skipper ist es laut dem Denkmodell des Tumorwachstums nach der Gompertz-Kinetik denkbar, dass der entscheidende Zeitpunkt für eine erhöhte Wirksamkeit zwischen dem 2. und 3. Zyklus liegt. Es ist anzunehmen, dass nach dem 2. Chemotherapiezyklus genügend Tumorzellen die G<sub>0</sub>-Phase des Zellzyklus verlassen haben und wieder aktiv am Zellzyklus teilnehmen, sodass ab dem 3. Chemotherapiezyklus die besten Ergebnisse hinsichtlich der Tumoreliminierung erreicht werden können.

## 6.5 Chemotherapeutika

In der Untersuchung wurde festgestellt, dass die verabreichten Chemotherapeutika keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten haben. Sie bestätigt damit die in der Literatur dargestellten Ergebnisse, die bisher keinen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu cisplatinhaltigen Chemotherapien zeigen konnten.

In einer Phase III Studie von von der Maase et al. wurde die Wirksamkeit in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms von Gemcitabin und Cisplatin mit der Wirksamkeit einer Therapie nach dem MVAC-Schema verglichen (von der Maase et al., 2000). Beide Therapieoptionen waren für den Überlebensvorteil der Patienten nahezu identisch, allein in der Verträglichkeit war die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin überlegen. Allerdings erhielten alle Patienten dieser Studie eine cisplatinhaltige Chemotherapie, sodass ausgehend von dieser Studie keine Aussage über die Wirksamkeit einer cisplatinfreien Chemotherapie getroffen werden kann.

Etwas überraschend war das Ergebnis, dass auch die Gemcitabin-Monotherapie gleichwertig zu den cisplatinhaltigen Therapieschemata im Hinblick auf das Überleben ist. Sowohl Lehmann et al. als auch Sternberg konnten bei einer Gemcitabin-Monotherapie eine Ansprechrate von 11%-28% respektive 23%-28% verzeichnen. Gleichzeitig trug bei beiden eine Kombination mit Cisplatin zu einer Erhöhung der Ansprechrate auf bis zu 50% bzw. 66% bei (Lehmann et al., 2003; Sternberg, 2000). Deswegen gilt Cisplatin als das effektivste Medikament in der Therapie des Harnblasenkarzinoms. Der Anteil der Patienten in unserem Kollektiv, die mit einer Gemcitabin-Monotherapie behandelt wurden, ist mit 13,8% relativ klein, sodass hier eine valide Aussage über die Gleichwertigkeit der Gemcitabin-Monotherapie gegenüber den cisplatinhaltigen Therapieschemata nicht möglich ist.

Interessant wäre es, in zukünftigen Studien die Wirksamkeit von Gemcitabin in Kombination mit anderen Wirkstoffen mit cisplatinhaltigen Chemotherapieregimen zu vergleichen.

## 6.6 Zeitintervall zwischen Operation und Einleitung der Chemotherapie

Das Zeitintervall zwischen der Operation und der Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie ist entscheidend für das Überleben der Patienten. Bei einem Zeitraum von  $\geq 90$  Tagen reduziert sich das Risiko der Patienten, an ihrem Harnblasenkarzinom zu versterben um 51,7% (Hazard-Ratio 0,483). Dabei scheint das Intervall keine Bedeutung bei Patienten mit mehr als einer Lymphknotenmetastase zu haben, sondern lediglich bei Patienten mit 0 oder 1 Lymphknotenmetastase. Bei diesen Patienten liegen wahrscheinlich – wenn überhaupt – noch Mikrometastasen vor, die sich bezüglich der Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie gegenüber Patienten mit Makrometastasen unterscheiden. Bei Patienten mit  $> 1$  Lymphknotenmetastase ist es wahrscheinlich, dass weitere Makrometastasen vorliegen und die Schwelle zur Inkurabilität bereits überschritten ist. Bei Patienten mit Mikrometastasen hingegen ist eine Kuration durch eine adjuvante Chemotherapie möglich, da die Kurabilität invers mit der Anzahl der Tumorzellen korreliert (Skipper et al., 1970).

Diese Erkenntnis steht in vermeintlichem Widerspruch zu Erkenntnissen, die für andere Tumorentitäten gewonnen wurden. So hat sich eine kanadische Studie mit dem idealen Zeitpunkt für die Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie beim Kolonkarzinom im Stadium III befasst (Lima et al., 2011). In der Studie mit 1053 Patienten gelangte man zu dem Ergebnis, dass sich die Prognose mit zunehmendem Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie verschlechtert. Der prognostisch günstigste zeitliche Rahmen wird mit 12 Wochen angegeben, wobei das Sterberisiko um 43% bei einem Zeitraum zwischen 12 und 16 Wochen und um 107% bei einem Intervall von  $> 16$  Wochen nach der Operation steigt (Lima et al., 2011).

Ähnliche Ergebnisse verzeichnet eine Metaanalyse der Arbeitsgruppe um Biagi (Biagi et al., 2011). Darin wurden 4 veröffentlichte Artikel und 5 Abstracts mit insgesamt 14.357 Patienten, bei denen die Diagnose eines Kolonkarzinoms gestellt wurde, ausgewertet. Die Metaanalyse zeigte, dass jede vierwöchige Verlängerung des zeitlichen Intervalls zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie das Risiko an dem Tumor zu versterben um 12% erhöht. Der ideale Zeitpunkt mit dem

größten Nutzen für den Patienten zur Verabreichung einer Chemotherapie liegt nach einer zeitlichen Verzögerung von 4-5 Wochen nach Operation.

Allerdings wurde im Rahmen dieser Metaanalyse auch vermutet, dass eine adjuvante Chemotherapie nach einer zeitlichen Verzögerung von 3 Monaten zwischen Operation und Einleitung der Chemotherapie noch einen positiven Effekt haben kann. Dieser Zeitraum entspricht dem festgestellten zeitlichen Intervall von 90 Tagen beim Urothelkarzinom.

Auch beim Mammakarzinom trägt ein kurzes zeitliches Intervall von weniger als 12 Wochen einen entscheidenden Beitrag zum Überleben der Patientinnen sowohl beim rezidivfreien Überleben als auch beim Gesamtüberleben bei, wie in einer retrospektiven Arbeit, die 2.594 Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Stadium I oder II umfasste, dargelegt wurde (Lohrisch et al., 2006).

Für die Erhöhung der Überlebensrate entsprechend dem Zeitintervall zwischen radikaler Zystektomie und Einleitung der adjuvanten Chemotherapie könnten die Folgen des operativen Eingriffs sprechen. Die radikale Zystektomie – als lokale und primäre Therapieform – verfolgt das Ziel, den Primärtumor in toto und Lymphknoten aus dem Lymphabflussgebiet zu entfernen. Dabei wird erheblich in den menschlichen Organismus eingegriffen und es können systemische Veränderungen, z.B. Entzündungsreaktionen, Schwächung des Immunsystems, hervorgerufen werden. Sie führen letztendlich zu einer Verschlechterung des gesundheitlichen Zustandes des betroffenen Patienten, sodass er längere Zeit benötigt, um sich von dem Eingriff zu erholen und seinen Gesundheitszustand zu stabilisieren.

Eine weitere Erklärung für die Vorteile eines längeren Zeitintervalls zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie könnte im langsamen Wachstum des Urothelkarzinoms liegen. Zwischen Schädigung der gesunden Zellen und der Entstehung des Karzinoms liegen im Mittel 24 Jahre (vom Dorp et al., 2009). Denkbar wäre daher, dass sich die nach radikaler Zystektomie vorhandenen Tumorzellen so langsam teilen, dass erst nach einem längeren Zeitintervall genügend karzinogene Zellen vorhanden sind, um sie mittels systemischer Chemotherapie wirksam zu beseitigen. Eine vor dem optimalen Zeitintervall von  $\geq 90$  Tagen einsetzende Chemotherapie könnte daher durch die Schädigung gesunder

Zellen den Organismus gravierender schwächen als ihm mit der Bekämpfung noch vorhandener Tumorzellen zu helfen.

Allerdings konnte bereits 1979 im Tiermodell demonstriert werden, dass eine operative Entfernung des Tumorgewebes zu einer Proliferation der Makrometastasen führt (Gunduz et al., 1979). Als Ursache konnte die Arbeitsgruppe um Fisher im Jahre 1989 einen im Serum befindlichen wachstumsstimulierenden Faktor identifizieren (Fisher et al., 1989). Demnach stellt zumindest im Tiermodell die operative Entfernung des Tumors einen proliferationsfördernden Faktor für Metastasen dar. Demicheli et al. überprüften dieses Ergebnis an Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Ihre Untersuchung unterstützt die am Tiermodell gewonnen Erkenntnisse (Demicheli et al., 2001).

Eine New Yorker Arbeitsgruppe um Klauber-DeMore beschäftigte sich ebenfalls mit dieser Thematik. Dabei zeigte sich, dass die Mikrometastasen des Mammakarzinoms ein anderes Wachstumsverhalten aufweisen als die Makrometastasen. Mikrometastasen besitzen danach eine niedrigere Proliferationsrate und weniger Angiogenese als Makrometastasen (Klauber-DeMore et al., 2001).

In der Zusammenschau mit der „Log cell kill“ Hypothese und der Gompertz-Kinetik kann das längere Zeitintervall zu einem besseren Ansprechen führen, da die Chemotherapien nur auf proliferierende Zellen wirken.

Die Ergebnisse von Klauber-DeMore könnten eine mögliche Erklärung für die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse liefern. Demnach weisen Patienten mit keinen oder nur einer Lymphknotenmetastase, bei denen wahrscheinlich nur Mikrometastasen vorliegen, ein besseres Überleben bei Behandlung mit einer verzögerten Chemotherapie auf. Dennoch handelt es sich hierbei nur um einen hypothetischen Erklärungsansatz, der anhand der vorliegenden Daten und Ergebnisse der zugrundeliegenden Arbeit nicht bestätigt werden kann. Es sollte jedoch für zukünftige Studien überlegt werden, einen randomisierten Vergleich zwischen einer zeitnahen und einer verzögerten adjuvanten Chemotherapie durchzuführen.

## **6.7. Schlussfolgerung und Ausblick**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten die Anzahl der Chemotherapiezyklen, die Anzahl der positiven Lymphknoten sowie das Zeitintervall zwischen Zystektomie und Beginn der Chemotherapie als statistisch unabhängige Prognosefaktoren identifizieren. Diese Ergebnisse sollten in prospektiven Studien zunächst validiert werden, bevor diese Prognosefaktoren im klinischen Alltag eingesetzt werden können. Die Prognosefaktoren können jedoch bereits jetzt eine wichtige Grundlage für zukünftige Therapiestudien zur adjuvanten Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom darstellen, da beispielsweise über eine Stratifizierung in der Studie, z.B. anhand der Anzahl der positiven Lymphknoten, ein wichtiger Prognosefaktor besser kontrolliert werden kann. Darüber hinaus wäre es interessant, in zukünftigen Studien einen Studienarm zur verzögerten Chemotherapie mit einem Zeitintervall von mehr als 90 Tagen nach Zystektomie zu inkludieren.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2005) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *European Urology* 48: 202-206
2. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2005<sup>2</sup>) Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *European Urology* 48: 189–201
3. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2003) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361: 1927-1934
4. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R., Kaasinen E., Böhle A., Palou J., Rouprêt M. (2012) Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). In: *EAU Guidelines 2012*
5. Becker N., Wahrendorf J. (Hrsg.) (1997) *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981–1990*. 3. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag: 472-500
6. Bellmunt J., von der Maase H., Mead G. M., Skoneczna I., De Santis M., Daugaard G., Boehle A., Chevreau C., Paz-Ares L., Laufman L. R., Winquist E., Raghavan D., Marreaud S., Collette S., Sylvester R., de Wit R. (2012) Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/ gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy; EORTC30987/Intergroup Study. *Journal of Clinical Oncology* 30: 1107-1113
7. Biagi J. J., Raphael M., King W. D., Kong W., Mackillop W. J., Booth C. (2011) The impact of time to adjuvant chemotherapy (AC) on survival in colorectal cancer (CRC): A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 305: 2335-2342. doi: 10.1001/jama.2011.749

8. Bjerregaard B. K., Raaschou-Nielsen O., Sørensen M., Frederiksen K., Christensen J., Tjønneland A., Overvad K., Chapelon F. C., Nagel G., Chang-Claude J., Bergmann M. M., Boeing H., Trichopoulos D., Trichopoulou A., Oikonomou E., Berrino F., Palli D., Tumino R., Vineis P., Panico S., Peeters P. H., Bueno-de-Mesquita H. B., Kiemeny L., Gram I. T., Braaten T., Lund E., Gonzalez C. A., Berglund G., Allen N., Roddam A., Bingham S., Riboli E. (2006) Tobacco smoke and bladder cancer-in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer* 119: 2412-2416
9. 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. *International Journal of Cancer* 86: 289-294
10. Buchter, Axel (Hrsg.) (2000-2011) Diagnostik arbeitsbedingter Erkrankungen und arbeitsmedizinisch-diagnostische Tabellen, Medizinische Fakultät des Saarlandes 2000-2011 Homburg: 70 <http://scidok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2011/3846/> [Stand 20.4.2013]
11. Castela J. E., Yuan J. M., Gago-Dominguez M., Yu M. C., Ross R. K. (2000) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *British Journal of Cancer* 82: 1364-1369
12. Cognetti F., Ruggeri E. M., Felici A., Gallucci M., Muto G., Pollera C. F., Massidda B., Rubagotti A., Giannarelli D., Boccardo F. (2012) Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Annals of Oncology* 23: 695-700
13. Culman Juraj (2007) Zytostatika. In: Schmidt Harald, Estler Claus-Jürgen (Hrsg.) *Pharmakologie und Toxikologie für Studium und Praxis*. Stuttgart New York Schattauer Verlag, 6. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage
14. Demicheli R., Valagussa P., Bonadonna G. (2001) Does surgery modify growth kinetics of breast cancer micrometastasis? *British Journal of Cancer* 85: 490-492

15. vom Dorp F., Eisenhardt A., Goebell P. J., Gschwend J., Jäger T., Jakse G., Jocham D., Karl A., Krege S., Lümnen G., Otto T., Rettenmeier A., Rödel C., Rübben H., Schenck M., Schmid K. W., Stief C., Stöckle M., Zaak D. (2009) Harnblasenkarzinom. In: Rübben, Herbert (Hrsg.) Uroonkologie. Berlin/Heidelberg, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 5., vollständig überarbeitete Auflage
16. vom Dorp Frank, Kausch Ingo, Jocham Dieter (2007) Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms: Teil 2 der Serie zum Harnblasenkarzinom. Deutsches Ärzteblatt 104: A-797 / B-702 / C-676
17. Dreicer R., Manola J., Roth B. J., See W. A., Kuross S., Edelman M. J., Hudes G. R., Wilding G. (2004) Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. Cancer 100: 1639-1645
18. Fairchild W. V., Spence C. R., Solomon H. D., Gangai M. P. (1979) The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. Journal of Urology 122: 163-164
19. Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M.: GLOBOCAN 2008 v 2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 (Internet) Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. (<http://globocan.iarc.fr>, Stand: 23.04.2013)
20. Fisher B., Gunduz N., Coyle J., Rudock C., Saffer E. A. (1989) Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumour removal in mice. Cancer Research 49: 1996-2001
21. Freiha F., Reese J., Torti F. M. (1996) A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. Journal of Urology 155: 495-500
22. Gunduz N., Fisher B, Saffer E. A. (1979) Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumour. Cancer Research 39: 3861-3865
23. Halachmi S., Madeb R., Kravtsov A., Moskovitz B., Halachmi N., Nativ O. (2001) Bladder cancer-genetic overview. Medical Science Monitor 7: 164-168

24. Hautmann S., Hautmann R. (2010): Harnblasenkarzinom. In: Hautmann R.: Urologie, 4., überarbeitete und aktualisierte Auflage, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 212-223
25. Hicks R. M., Walters C. L., El Sebai I., El Asser A. B., El Merzabani M., Grough T. A. (1977) Demonstration of nitrosamines in human urine. Preliminary observations on a possible aetiology for bladder cancer in association with chronic urinary tract infection. *Proceeding of the Royal Society of Medicine* 70: 413
26. IARC (1986) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Tobacco Smoking, WHO Lyon, France
27. Jocham D. (2003) Maligne Tumoren der Harnblase. In: Jocham D., Miller K.: *Praxis der Urologie in 2 Bänden*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, Band 2, 2., überarbeitete Auflage
28. Jost, Lorenz (2003) Das Urothelkarzinom. *Schweiz Med Forum* 25: 585-591
29. Kassouf W., Agarwal P. K., Herr H. W., Munsell M. F., Spiess P. E., Brown G. A., Pisters L., Grossman H. B., Dinney C. P., Kamat A. M. (2008) Lymph node density is superior to TNM nodal status in predicting disease-specific survival after radical cystectomy for bladder cancer: analysis of pooled data from MDACC and MSKCC. *Journal of Clinical Oncology* 26: 121-126
30. Klauber-DeMore N., Van Zee K. J., Linkov I., Borgen P. I., Gerald W. L. (2001) Biological Behavior of Human Breast Cancer Micrometastases. *Clinical Cancer Research* 7: 2434-2439
31. Knowles M. A. (2001) What we could do now: molecular pathology of bladder cancer. *Molecular Pathology* 54: 215–221
32. Kogevinas M., t'Mannetje A., Cordier S., Ranft U., González C. A., Vineis P., Chang-Claude J., Lynge E., Wahrendorf J., Tzonou A., Jöckel K. H., Serra C., Porru S., Hours M., Greiser E., Boffetta P. (2003) Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes and Control* 14: 907-914

33. Kurahashi Toshifumi, Hara Isao, Oka Nobutoshi, Kamidono Sadao, Eto Hiroshi, Miyake Hideaki (2005) Detection of Micrometastases in Pelvic Lymph Nodes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Focally Invasive Bladder Cancer by Real-time Reverse Transcriptase-PCR for Cytokeratin19 and Uroplakin II. *Clinical Cancer Research* 11: 3773-3777
34. Leuret T., Hervé J. M., Yonneau L., Barré P., Lugagne P. M., Butreau M., Molinié V., Botto H. (2000) Study of survival after cystectomy for bladder cancer. Report of 504 cases. *Prog Urol* 10: 553-560
35. Lehmann Jan, Kuehn Michael, Fischer Claus, Volkmer Bjoern, von Rundstedt Friedrich, Albers Peter, Becht Eduard, Bannowsky Andreas, Hofmann Rainer, Langbein Sigrun, Retz Margitta, Stöckle Michael (2013) Randomized phase III study of adjuvant versus progression-triggered treatment with gemcitabine (G) after radical cystectomy (RC) for locally advanced bladder cancer (LABC) in patients not suitable for cisplatin-based chemotherapy (CBC) (AUO-trial AB22/00). *Journal of Clinical Oncology* 31(suppl 6; abstr 250)
36. Lehmann J., Franzaring L., Thüroff J., Wellek S., Stöckle M. (2006) Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU International* 97: 42-47
37. Lehmann J., Retz M., Wiemers C., Beck J., Thüroff J., Weining C., Albers P., Frohneberg D., Becker T., Funke P.-J., Walz P., Langbein S., Reiher F., Schiller M., Miller K., Roth S., Kälble T., Sternberg D., Wellek S., Stöckle M. (2005) Adjuvant Cisplatin Plus Methotrexate Versus Methotrexate, Vinblastine, Epirubicin, and Cisplatin in Locally Advanced Bladder Cancer: Results of a Randomized, Multicenter, Phase III Trial (AUO-AB 05/95). *Journal of Clinical Oncology* 23: 4963-4974
38. Lehmann J., Retz M., Stöckle M. (2005<sup>2</sup>) Systemische Chemotherapie des metastasierten Urothelkarzinoms — eine kritische Analyse. In: Lehmann J., Retz M., Stöckle M. (Hrsg.) *Blasenkarzinom. Neue Perspektiven in Diagnostik und Therapie*. Berlin, Heidelberg, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 1. Auflage
39. Lehmann J., Retz M., Lippert C., Albers P., Stöckle M. (2003) Gemcitabine in advanced bladder cancer. *Urologe A* 42: 63-77

40. Lima Isac S. F., Yasui Yutaka, Scarfe Andrew, Winget Marcy (2011) Association Between Receipt and Timing of Adjuvant Chemotherapy and Survival for Patients With Stage III Colon Cancer in Alberta, Canada. *Cancer* 117: 3833–3840
41. Locke J. R., Hill D. E., Walzer Y. (1985) Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. *Journal of Urology* 133: 1034-1035
42. Lohrisch Caroline, Paltiel Charles, Gelmon Karen, Speers Caroline, Taylor Suzanne, Barnett Jeff, Olivotto Ivo A. (2006) Impact on Survival of Time From Definitive Surgery to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 24: 4888-4894
43. Lopez-Beltran A., Montironi R. (2004) Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *European Urology* 46: 170-176
44. Lüllmann Heinz, Mohr Klaus, Hein Lutz (2006): *Pharmakologie und Toxikologie Arzneimittelwirkungen verstehen- Medikamente gezielt einsetzen*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 16. Auflage: 420
45. 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. *Journal of Clinical Oncology* 23: 4602-4608
46. von der Maase H., Hansen S. W., Roberts J. T., Dogliotti L., Oliver T., Moore M. J., Bodrogi I., Albers P., Knuth A., Lippert C. M., Kerbrat P., Sanchez Rovira P., Wersall P., Cleall S. P., Roychowdhury D. F., Tomlin I., Visseren-Grul C. M., Conte P. F. (2000) Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology* 18: 3068–3077
47. Madersbacher S., Hochreiter W., Burkhard F., Thalmann G. N., Danuser H., Markwalder R., Studer U. E. (2003) Radical cystectomy for bladder cancer today-a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 21: 690-696

48. Malmström P.-U., 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. *European Urology* 56: 247-256
49. Masson-Lecomte A., Vordos D., Hoznek A., Yiou R., Allory Y., Abbou C. C., de la Taille A., Salomon L. (2013) External Validation of Extranodal Extension and Lymph Node Density as Predictors of Survival in Node-positive Bladder Cancer after Radical Cystectomy. *Ann Surg Oncol* 20: 1389-1394
50. May M., Herrmann E., Bolenz C., Tiemann A., Brookman-May S., Fritsche H. M., Burger M., Buchner A., Gratzke C., Wülfing C., Trojan L., Ellinger J., Tilki D., Gilfrich C., Höfner T., Roigas J., Zacharias M., Gunia S., Wieland W. F., Hohenfellner M., Michel M. S., Haferkamp A., Müller S. C., Stief C. G., Bastian P. J. (2011) Lymph node density affects cancer-specific survival in patients with lymph node-positive urothelial bladder cancer following radical cystectomy. *European Urology* 59: 712-718
51. Monach P. A., Arnold L. M., Merkel P. A. (2010) Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 62: 9-21
52. Morrison A. S., Cole P. (1982): Urinary tract. In: Schottenfeld D., Fraumeni F. J., Saunders W. B. (eds) *Cancer epidemiology and prevention*. Saunders, Philadelphia: 925
53. Negri Eva, La Vecchia Carlo (2001) Epidemiology and prevention of bladder cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 10: 7-14
54. Nieder A. M., Porter M. P., Soloway M. S. (2008) Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *Journal of Urology* 180: 2005-2010
55. Otto T., Rübber H. (1999) Lymphknotenmetastasen beim Harnblasenkarzinom. Ist die radikale Zystektomie indiziert? *Urologe A* 38: 323–325

56. Paz-Ares L. G., Solsona E., Esteban E., Saez A., Gonzalez-Larriba J., Anton A., Hevia M., de la Rosa F., Guillem V., Bellmunt J. (2010) Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *Journal of Clinical Oncology* 28 (suppl; abstr LBA4518)
57. Ploeg M., Aben K. K., Kiemeny L. A. (2009) The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 27: 289-293
58. Prout G. R. Jr., Griffin P. P., Shipley W.U. (1979) Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer* 43: 2532-2539
59. Raghavan D., Huben R. (1995) Management of bladder cancer. *Current Problems in Cancer* 19: 1-64
60. Retz Margitta, Gschwend Jürgen (2010) Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie. Berlin/Heidelberg, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2.Auflage: 16
61. Riede U.-N., Rumpelt H.-J., Sauter G., Schmid O., Störkel St. (2004) Uropoetisches System. In: Riede U.-N., Werner M., Schaefer H.-E. (Hrsg.) *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Stuttgart u.a., Thieme Verlag, 5., komplett überarbeitete Auflage: 854-858
62. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.) (2012) *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8. Ausgabe. Berlin: 91
63. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.) (2010) *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*. 7. Ausgabe. Berlin: 84-87
64. Shang P. F., Kwong J. , Wang Z. P., Tian J., Jiang L., Yang K., Yue Z. J., Tian J.Q. (2011) Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* May 11; (5):CD006885

65. 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. *Journal of Urology* 176: 2414-2422
66. Simon J., Gschwend J. E. (2010) Urothelkarzinom der Harnblase. In: Schmelz Hans U., Sparwasser Christoph, Weidner Wolfgang (Hrsg.) *Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Berlin/Heidelberg, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2.Auflage: 249-279
67. Skinner D. G., Daniels J. R., Russell C. A., Lieskovsky G., Boyd S. D., Nichols P., Kern W., Sakamoto J., Krailo M., Groshen S. (1991) The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *Journal of Urology* 145: 459-467
68. Skipper H. E., Schabel F. M. Jr, Mellett L. B., Montgomery J. A., Wilkoff L. J., Lloyd H. H., Brockman R. W. (1970) Implications of biochemical, cytokinetic, pharmacologic, and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules. *Cancer Chemotherapy Reports* 54: 431-450
69. Skipper H. E. (1964) Perspectives in Cancer Chemotherapy: Therapeutic Design. *Cancer Research* 24:1295–1302
70. Sobin L. H., Gospodariwicz M., Wittekind C. (eds.) (2009) *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. 7th edition. Wiley-Blackwell: 262-265
71. Stein J. P., Cai J., Groshen S., Skinner D. G. (2003) Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *Journal of Urology* 170: 35–41
72. Stenzl A., Witjes J. A., Cowan N. C., De Santis M., Kuczyk M. A., Lebet T., Merseburger A. S., Ribal M. J., Sherif A. (2011) Guidelines on bladder cancer muscle-invasive and metastatic. In: *EAU Guidelines European Association of Urology 2011*

73. Stenzl A., Cowan N. C., De Santis M., Jakse G., Kuczyk M. A., Merseburger A., Ribal M. J., Sherif A., Witjes J. A. (2009) The Updated EAU Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. *European Urology* 55: 815–825
74. Sternberg C. N. (2000) Gemcitabine in bladder cancer. *Seminars in Oncology* 27: 31-39
75. Sternberg C. N., Yagoda A., Scher H. I., Watson R. C., Ahmed T., Weiselberg L. R., Geller N., Hollander P. S., Herr H. W., Sogani P. C. et al. (1985) Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *Journal of Urology* 133: 403-407
76. Stöckle M., Meyenburg W., Wellek S., Voges G. E., Rossmann M., Gertenbach U., Thüroff J. W., Huber C., Hohenfellner R. (1995) Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *Journal of Urology* 153: 47-52
77. Studer U. E., Bacchi M., Biedermann C., Jaeger P., Kraft R., Mazzucchelli L., Markwalder R., Senn E., Sonntag R. W. (1994) Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *Journal of Urology* 152: 81-84
78. Sylvester R. J., Brausi M. A., Kirkels W. J., Hoeltl W., Calais Da Silva F., Powell P. H., Prescott S., Kirkali Z., van de Beek C., Gorlia T., de Reijke T. M. (2010): Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *European Urology* 57: 766-773
79. Treiber U. (Hrsg.) (2008) *Manual Urogenitale Tumoren, Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, Tumorzentrum München, W.Zuckschwerdt Verlag, 4.Auflage
80. [www.Urologielehrbuch.de](http://www.Urologielehrbuch.de) unter [http://www.urologielehrbuch.de/harnblasenkarzinom\\_02.html](http://www.urologielehrbuch.de/harnblasenkarzinom_02.html) Stand 16.06.2012

81. Winqvist E., Kirchner T. S., Segal R., Chin J., Lukka H., Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative (2004) Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Urology* 171: 561-569
82. Witjes J. A., Compérat E., Cowan N. C., De Santis M., Gakis G., Lebreton T., Ribal M. J., Sherif A. (2013) Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer In: *EAU Guidelines 2013*
83. Yafi F. A., Aprikian A. G., Chin J. L., Fradet Y., Izawa J., Estey E., Fairey A., Rendon R., Cagiannos I., Lacombe L., Lattouf J. B., Bell D., Drachenberg D., Kassouf W. (2010) Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. *BJU International* 108: 539-545

## 8. Publikationen

Orale Präsentation der Ergebnisse:

- Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) 2012 in Leipzig
- Kongress der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) 2013 in Mailand (Abstrakt 74)

Geplante Publikation:

Carsten-Henning Ohlmann, Barbara Burgard, Stefan Gräber, Matthias Saar, Ines Azone, Jörn Kamradt, Stefan Siemer, Michael Stöckle, Jan Lehmann (2013)  
Prognostic factors for survival of patients with advanced bladder carcinoma receiving adjuvant chemotherapy after cystectomy