

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

DISSERTATION

Retrospektive Analyse des Stellenwertes einer adjuvanten,
Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie für Patienten
mit organüberschreitenden und/oder lymphogen
metastasierten Urothelkarzinomen der Harnblase nach
radikaler Zystektomie im Zeitraum von 2005 bis 2010 an der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Parschang Khalighy

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt	1
1.1 Abstrakt (Deutsch).....	1
1.2 Abstract (English).....	3
2. Einleitung	5
2.1 Das Harnblasenkarzinom.....	5
2.1.1 Epidemiologie.....	5
2.1.2 TNM-Klassifikation und Histopathologie.....	5
2.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	8
2.1.4 Symptomatik.....	9
2.1.5 Diagnostik und Staging.....	10
2.1.6 Stadiengerechte Therapiestrategien.....	12
2.1.7 Prognose.....	15
2.2 Perioperative Chemotherapie des fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms..	16
2.2.1 Pharmakologische Eigenschaften von Cisplatin und Gemcitabin.....	16
2.2.2 Neoadjuvante Chemotherapie.....	17
2.2.3 Adjuvante Chemotherapie.....	18
2.2.4 Aktuelle Studienlage zur adjuvanten Chemotherapie.....	18
2.3 Fragestellungen der Arbeit.....	24
3. Material und Methoden	25
3.1 Auswahlkriterien des primären Patientenkollektivs.....	25
3.2 Datenakquise.....	26
3.3 Aufbau und Inhalt der Datentabelle.....	26
3.3.1 Stammdaten.....	27
3.3.2 Komorbiditätsgrad.....	28
3.3.3 Operationsbezogene Daten.....	29
3.3.4 Tumorbezogene Daten.....	30
3.3.5 Staging, Restaging und Verlaufskontrollen.....	33
3.3.6 Chemotherapie.....	36

3.3.7 Rezidivdaten.....	39
3.3.8 Sterbedaten.....	40
3.3.9 Weitere Therapien: Radiotherapie, Operationen und Best Supportive Care.....	41
3.3.10 Weiterführende Datenerhebung und Nachsorge.....	41
3.3.11 Beendigung der Datenerhebung und Verlaufsendpunkte.....	44
3.3.12 Gruppierung der Fälle.....	44
3.4 Statistische Methoden.....	45
4. Ergebnisse.....	47
4.1 Das ausgewertete Patientenkollektiv.....	47
4.2 Gesamtkollektiv: Vergleich zwischen adjuvanter Chemotherapie und primärer postoperativer Nachsorge.....	47
4.2.1 Allgemeine Kollektivbeschreibung.....	47
4.2.2 Komorbidität und Harnableitung.....	48
4.2.3 Tumorbezogene Daten.....	49
4.2.4 Charakteristika der adjuvanten Chemotherapieregime.....	51
4.2.5 Palliative Chemotherapie.....	52
4.2.6 Zweitlinien-, Drittlinien- und Viertlinien-Chemotherapie.....	54
4.2.7 Nachsorgezeit.....	55
4.2.8 Rezidivrate und rezidivfreies Überleben.....	55
4.2.9 Todesfälle und Gesamtüberleben.....	57
4.2.10 Explorative multivariate Analyse.....	58
4.3 Subgruppenanalyse der lymphogen metastasierten Patienten: Vergleich zwischen adjuvanter Chemotherapie und primärer postoperativer Nachsorge.....	61
4.3.1 Kollektivbeschreibung und tumorbezogene Daten (pN+).....	61
4.3.2 Charakteristika der adjuvanten Chemotherapieregime (pN+).....	63
4.3.3 Charakteristika der palliativen Chemotherapieregime (pN+).....	63
4.3.4 Rezidivrate und rezidivfreies Überleben (pN+).....	64
4.3.5 Todesfälle und Gesamtüberleben (pN+).....	65
4.3.6 Explorative multivariate Analyse (pN+).....	67

4.4 Subgruppenanalyse: Vergleich zwischen adjuvanter Chemotherapie der Gemcitabin/Cisplatin-Kombination und primärer postoperativer Nachsorge.....	69
4.4.1 Kollektivbeschreibung.....	69
4.4.2 Rezidivrate und rezidivfreies Überleben.....	69
4.4.3 Todesfälle und Gesamtüberleben.....	71
5. Diskussion.....	73
5.1 Gesamtkollektiv und lymphogen metastasiertes Kollektiv.....	73
5.1.1 Rezidivrate und rezidivfreies Überleben.....	73
5.1.2 Todesfälle und Gesamtüberleben.....	79
5.1.3 Weitere potenzielle Einflussfaktoren auf die Überlebensergebnisse....	85
5.1.3.1 Allgemeine Kollektivmerkmale.....	85
5.1.3.2 Tumorbezogene Kollektivmerkmale.....	86
5.1.3.3 Chemotherapie-bezogene Kollektivmerkmale.....	88
5.2 Beantwortung der Fragestellung zum Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie.....	90
6. Literaturverzeichnis.....	92
7. Abkürzungsverzeichnis.....	103
Eidesstattliche Versicherung.....	104
Lebenslauf.....	106
Publikationsliste.....	108
Danksagung.....	109

1. Abstrakt

1.1 Abstrakt (Deutsch)

Einleitung Die aktuelle Evidenz zur Empfehlung einer adjuvanten Chemotherapie nach radikaler Zystektomie von Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom der Harnblase ist trotz des Vorliegens zahlreicher randomisierter Studien relativ schwach. Das primäre Ziel dieser Arbeit bestand darin, den potenziellen Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie (AC) im Vergleich zur primären Nachbeobachtung von Patienten mit organüberschreitenden und/oder lymphogen metastasierten Harnblasenkarzinomen nach radikaler Zystektomie weiter zu evaluieren.

Methodik Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von Patienten mit histopathologisch gesicherten Urothelkarzinomen der Harnblase im Tumorstadium $\geq pT3$ pN-/+ cM0 oder $\leq pT2$ pN+ cM0 ausgewertet, welche an der urologischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von 2005 bis 2010 radikal zystektomiert wurden. Verglichen wurden Patienten, die postoperativ eine adjuvante Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie erhielten (AC-Gruppe), mit solchen, die zunächst nachgesorgt wurden (N-Gruppe). Primäre Endpunkte waren das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Zur Ermittlung möglicher Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden unter anderem uni- und explorative multivariate Cox-Regressionsmodelle sowie Kaplan-Meier Analysen durchgeführt.

Ergebnisse Die AC-Gruppe umfasste 22, die N-Gruppe 71 Patienten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50,9 Monaten (AC-Gruppe) bzw. 25,4 Monaten (N-Gruppe), betrug das mediane rezidivfreie Überleben der AC-Gruppe 37,3 Monate und das der N-Gruppe 10,2 Monate ($p=0,384$). Das mediane Gesamtüberleben der AC-Gruppe lag bei 54,4 Monaten und das der N-Gruppe bei 26,2 Monaten ($p=0,168$). In der explorativen multivariaten Analyse war die Applikation einer AC unabhängig prädiktiv für das rezidivfreie Überleben ($HR=0,301$; 95%-KI=0,141–0,644; $p=0,002$) und das Gesamtüberleben ($HR=0,425$; 95%-KI=0,217–0,832; $p=0,013$). Weitere Prädiktoren waren der Lymphknoten-Status und das pT-Stadium. In der Subgruppe von Patienten mit lymphogener Metastasierung waren die Unterschiede im rezidivfreien Überleben (AC: 37,3 Monate versus N: 6,4 Monate) und im Gesamtüberleben (AC: 56,2 Monate versus N: 22,1 Monate) auch univariat signifikant ($p<0,001$ und $p=0,005$).

Die explorative multivariate Analyse ergab in dieser Subgruppe eine Reduktion des relativen Rezidivrisikos um 74,5% (HR=0,255; 95%-KI=0,113–0,573; p=0,001) sowie des relativen Mortalitätsrisikos um 69,6% (HR=0,304; 95%-KI=0,146–0,635; p=0,002) zu Gunsten der AC.

Schlussfolgerung Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenen und/oder lymphogen metastasierten Urothelkarzinomen der Harnblase nach radikaler Zystektomie durch die Applikation einer adjuvanten Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie weiter verbessert werden kann. Die Subgruppe der lymphogen metastasierten Patienten scheint besonders stark von einer AC zu profitieren.

Limitiert wird diese Arbeit vor allem durch die relativ geringe Anzahl eingeschlossener Patienten, ihren retrospektiven, unizentrischen Charakter und einen dadurch starken Selektionsbias.

1.2 Abstract (English)

Introduction Despite the availability of several randomized trials, the current evidence to recommend adjuvant chemotherapy following radical cystectomy for advanced urothelial carcinoma of the bladder is relatively weak. The primary objective of this study was to evaluate the potential benefits of adjuvant chemotherapy (AC) compared to primary follow-up for patients undergoing radical cystectomy for non-organ-confined and/or lymph node positive bladder cancer.

Methods This retrospective study analysed data of patients diagnosed with histopathologically confirmed urothelial carcinoma of the bladder staged \geq pT3 pN-/+ cM0 or \leq pT2 pN+ cM0 who underwent radical cystectomy at the urological clinic of the Charité – Universitätsmedizin Berlin between 2005 and 2010. Patients treated with adjuvant Cisplatin-based combination chemotherapy (AC collective) were compared to those primarily receiving postsurgical care (non-AC collective). Primary endpoints were recurrence-free- and overall survival. Univariate and exploratory multivariate Cox-regression analyses as well as Kaplan-Meier estimates were performed to identify potential differences between both groups.

Results The AC group comprised 22, the non-AC group 71 patients. After a median follow-up of 50.9 months (AC group) and 25.4 months (non-AC group), median recurrence-free survival was 37.3 months in the AC group and 10.2 months in the non-AC group ($p=0.384$) respectively. Median overall survival was 54.4 months in the AC group and 26.2 months in the non-AC group ($p=0.168$). Exploratory multivariate analysis identified the application of AC as an independent predictive factor for recurrence-free- (HR=0.301; 95%-CI=0.141–0.644; $p=0.002$) and overall survival (HR=0.425; 95%-CI=0.217–0,832; $p=0.013$). Lymph node status and pT-stage constituted additional predictive parameters. In the subgroup of patients with positive lymph nodes, differences in recurrence-free survival (AC: 37.3 months versus non-AC: 6.4 months) and overall survival (AC: 56.2 months versus non-AC: 22.1 months) showed statistical significance even on univariate analysis ($p<0.001$ and $p=0.005$). In this subgroup, exploratory multivariate analysis revealed a reduction in the relative risk of recurrence and mortality of 74.5% (HR=0.255; 95%-CI=0.113–0.573; $p=0.001$) and 69.6% (HR=0.304; 95%-CI=0.146–0.635; $p=0.002$) in favor of AC.

Conclusion Our results suggest, that the application of adjuvant Cisplatin-based combination chemotherapy might improve the prognosis of patients with locally advanced and/or lymph node positive urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy. The benefits appear to be exceptionally high for the subgroup of lymph node positive patients.

The study is limited by its relatively small sample size, its retrospective and monocentric design going along with a strong selection bias.

2. Einleitung

2.1 Das Harnblasenkarzinom

2.1.1 Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom stellt die 4.-häufigste Tumorentität beim Mann und die 14.-häufigste bei der Frau bezogen auf alle Krebsneuerkrankungen in Deutschland dar [1]. Nach dem Prostatakarzinom rangiert das Harnblasenkarzinom an zweiter Stelle der häufigsten malignen Erkrankungen des Urogenitaltraktes beim Mann [1]. Laut Robert Koch-Institut erkrankten im Jahr 2011 in Deutschland 15.474 Menschen neu an einem Harnblasenkarzinom (11.135 Männer und 4.339 Frauen). Die Inzidenz wird mit 18,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern angegeben (Männer: 27,7/100.000; Frauen: 10,4/100.000) [2].

Zum Vergleich liegt die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms für das Jahr 2015 in den USA bei 20,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern [3]. Auch dort stellt das Harnblasenkarzinom die 4.-häufigste Tumorentität beim Mann dar [4].

Weltweit weisen Europa, Nordamerika und Westasien die höchsten Inzidenzraten auf. Des Weiteren ist das Harnblasenkarzinom weltweit die 6.-häufigste Tumorentität des Mannes [5].

Die Erkrankungshäufigkeit in Deutschland nimmt mit steigendem Lebensalter zu, wobei das mittlere Erkrankungsalter beim Mann bei 72 Jahren und bei der Frau bei 74 Jahren liegt [1]. Die Mortalitätsrate in Deutschland schwankte in den Jahren 2000 bis 2012 zwischen 6,5 bis 7,3/100.000 Einwohnern [2].

2.1.2 TNM-Klassifikation und Histopathologie

Bevor auf die histopathologischen Eigenschaften des Harnblasenkarzinoms im Speziellen eingegangen wird, soll zunächst die allgemeine Tumorklassifikation vorgestellt werden:

Das pTNM-System gibt die postoperative histopathologische Klassifikation der anatomischen Tumorausdehnung eines malignen Tumors (pT-Stadium), den Status der regionären Lymphknotenmetastasierung (pN-Stadium) sowie, falls möglich, den Fernmetastasierungsstatus (pM-Stadium) wieder [6,7].

In dieser Arbeit wurde insbesondere der klinisch erfasste Fernmetastasierungsstatus (cM-Stadium) ausgewertet [8].

Das R-Stadium dient der Residualtumorklassifikation: Ein R0-Status beschreibt hierbei die Entfernung des Primärtumors mit tumorfreien Resektionsrändern, ein R1-Status eine makroskopisch vollständige Primärtumorentfernung mit histologisch nachweisbarem Tumor an der Absetzungsebene und ein R2-Status eine makroskopisch unvollständige Tumorentfernung [9].

Da die Patienten in dieser Arbeit zwischen den Jahren 2005 bis 2010 zystektomiert wurden, wird im Folgenden die TNM-Einteilung nach UICC (Union International Contre le Cancer) aus dem Jahr 2002 mitsamt der Änderungen im Jahr 2009 zusammenfassend dargestellt (Tab.2.1, 2.2, 2.3):

Tab.2.1 T-Stadium, UICC 2002 und 2009 (nach [10] und [11])

T-Stadium	Bedeutung
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Nichtinvasiv, papillär
Tis	Carcinoma in situ
T1	Invasion des subepithelialen Bindegewebes
T2	Invasion der Muskulatur
T2a	Invasion der oberflächlichen Muskulatur: innere Hälfte
T2b	Invasion der tiefen Muskulatur: äußere Hälfte
T3	Invasion des perivesikalen Fettgewebes
T3a	Mikroskopische Invasion
T3b	Makroskopische Invasion: extravasikaler Tumor
T4	Infiltration von Prostata / Uterus / Vagina / Beckenwand / Bauchwand
T4a	Infiltration von Prostata / Uterus / Vagina
T4b	Infiltration von Beckenwand / Bauchwand

Tab.2.2 N-Stadium, UICC 2002 (nach [10]) und Änderungen in UICC 2009 (nach [11])

Bedeutung, UICC 2002	N-Stadium	Bedeutung, UICC 2009
Regionäre LK nicht beurteilbar	NX	Regionäre LK nicht beurteilbar
Kein Anhalt für regionäre LKM	N0	Kein Anhalt für regionäre LKM
Metastase/n in solitärem LK, <2cm	N1	Solitäre LKM im kleinen Becken: *)
Metastase/n in solitärem LK, 2-5cm oder in multiplen LK, jeweils <5cm	N2	Multiple LKM im kleinen Becken: *)
Metastase/n in LK, >5cm	N3	LKM: iliacal commun

*) hypogastrisch, obturatorisch, iliacal extern, praesacral.
LK = Lymphknoten; LKM = Lymphknotenmetastase/n.

Tab.2.3 M-Stadium, UICC 2002 und 2009 (nach [7] und [11])

M-Stadium	Bedeutung
MX	Fernmetastasierung nicht beurteilbar
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Des Weiteren kann ein Tumor mittels Tumorgraduierung (Grading) anhand histopathologischer und zytologischer Kriterien (Kernatypien, Mitosezahl, Differenzierung) in einen bestimmten Malignitätsgrad eingestuft werden. Dabei entspricht Grad 1 (G1) einem gut differenzierten, Grad 2 (G2) einem mäßig differenzierten, Grad 3 (G3) einem schlecht differenzierten und Grad 4 (G4) einem undifferenzierten anaplastischen Tumor [6].

Seit der neuen Klassifikation der World Health Organization (WHO) aus dem Jahr 2004 werden für das nicht-muskelinvasiv wachsende Harnblasenkarzinom die ehemaligen Tumor-Differenzierungsgrade G1-G3 nach ihrer genetischen Stabilität eingeteilt. Der G1-Tumor gilt hierbei als genetisch stabil und zählt zu den Low-Grade-Tumoren, der G3-Tumor ist demgegenüber genetisch instabil und gehört zu den High-Grade-Tumoren. G2-Tumoren können je nach Gegebenheit (Vorhandensein hochgradig atypischer Zellen bzw. stark pleomorpher Tumorzellen im histopathologischen Präparat) in beide Kategorien fallen [12,13].

In den westlichen Industrienationen liegen in ca. 95% der Fälle Urothelkarzinome vor. Nur bei 3% bis 6% der Harnblasenkarzinome handelt es sich um Plattenepithelkarzinome, in ca. 0,2% bis 2% um Adenokarzinome [14]. Sekundäre Blasentumoren sind mit einem Vorkommen von <1% sehr selten. Diese entstehen durch Tumordinfiltration ausgehend von den weiblichen Genitalorganen, der Prostata oder dem Kolon sowie durch eine Metastasierung verschiedener weiterer Tumorentitäten, zum Beispiel des Mamma-, Magen- und Bronchialkarzinoms oder des Melanoms. Ausgesprochen selten kommen auch benigne und maligne mesenchymale Tumoren vor [15].

Fernmetastasen des Harnblasenkarzinoms finden sich vornehmlich in der Lunge, im Knochen sowie in der Leber [16].

Die lymphogene Metastasierung erfolgt hauptsächlich ins obturatorische Gebiet sowie entlang der Arteria iliaca externa. Weiterhin können Lymphknoten in den Bereichen der Arteria iliaca communis, der Arteria hypogastrica und des perivesikalen Fettgewebes betroffen sein. Bei Diagnosestellung finden sich im pT0/pT1-Stadium in 5% der Fälle Lymphknotenmetastasen, im pT2-Stadium in 23%, im pT3-Stadium in 46% und im pT4-Stadium in 42% der Fälle [17].

2.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Als einer der Ersten stellte Ludwig Rehn im Jahr 1895 aus einer Beobachtung von Fuchsinarbeitern einen möglichen Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition mit Karzinogenen und der Bildung von „Blasengeschwülsten“ vor [18]. Nach heutiger Erkenntnis sind an der Entstehung des Harnblasenkarzinoms sowohl umweltbedingte als auch genetische Faktoren beteiligt [19].

Den wichtigsten und in unserer Gesellschaft weit verbreiteten Risikofaktor stellt das Rauchen dar [20]. Schätzungsweise 25% bis 60% aller Harnblasenkarzinome in industrialisierten Ländern werden auf den Zigarettenkonsum zurückgeführt [21]. Mit der Dauer des Rauchens, der Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten sowie einem jungen Einstiegsalter steigt auch das Risiko eines Harnblasenkarzinoms [22]. Aromatische Amine stehen im Verdacht, als karzinogene Agenzien im Zigarettenrauch zu fungieren [23]. Zwischen Männern und Frauen mit ähnlichen Rauchgewohnheiten zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Risikoerhöhung [24]. Das Aufgeben des Rauchens ist mit einer unmittelbaren Risikoreduktion verbunden, erreicht jedoch auch nach 25 Jahren nicht das Niveau einer Person, die nie geraucht hat [22].

Einige chemische Substanzen aus der Gruppe der aromatischen Amine induzieren bei exponierten Menschen nachweislich Harnblasenkarzinome [21,25]. Diese Stoffe wurden und werden zum Teil noch heute in diversen Industriezweigen eingesetzt. Das β -Naphthylamin diente beispielsweise als Antioxidans in der Gummiindustrie, Benzidin wurde unter anderem als Azofarbstoff in der Textilfarbenindustrie eingesetzt, weitere aromatische Amine konnten aber auch in einst benutzten permanenten Haarfärbemitteln gefunden werden [20,23,25]. Da ein erhöhtes Risiko für beruflich exponierte Personen belegt ist, wird das Urothelkarzinom der Harnblase für bestimmte Berufsgruppen als Berufskrankheit anerkannt [15,26].

In diesem Zusammenhang muss auch die lange Latenzzeit von 10 bis über 40 Jahren zwischen Exposition und Entstehung eines Urothelkarzinoms bedacht werden [20,26]. Aufgenommene aromatische Amine werden durch hepatische Metabolisierung kanzerogen und gelangen anschließend in den Urin, mit dem sie ausgeschieden werden [27]. Prinzipiell besteht für alle mit Urothel ausgekleideten Anteile der ableitenden Harnwege durch den Kontakt mit diesen Kanzerogenen das Risiko einer malignen Entartung, jedoch bilden sich aufgrund der längeren Verweildauer des Urins sowie des höheren prozentualen Anteils der Urotheloberfläche etwa 92% der Urothelkarzinome in der Harnblase [26,28].

Zu weiteren Risikofaktoren zählen außerdem bestimmte Medikamente, wie Cyclophosphamid, Chlornaphazin und Phenacetin [26,27]. Eine erfolgte strahlentherapeutische Behandlung im Bereich des kleinen Beckens erhöht ebenfalls das Risiko [20,21].

Mit Arsen verseuchtes Trinkwasser wurde als weiterer umweltbedingter Risikofaktor identifiziert [19].

Des Weiteren sind chronische Zystitiden, beispielsweise bei jahrelangen Dauerkatheterträgern, sowie eine Bilharziose-Infektion durch den Erreger *Schistosoma haematobium* mit einem erhöhten Risiko für Plattenepithelkarzinome der Harnblase assoziiert [15,21].

2.1.4 Symptomatik

Eine schmerzlose Makrohämaturie gilt als Hauptsymptom des Harnblasenkarzinoms und kann sowohl als Früh- als auch als Spätsymptom auftreten. Auch eine Mikrohämaturie sollte an einen malignen Prozess des Harntraktes denken lassen [25]. Allerdings wird bei 1% bis 2% der Patienten mit asymptomatischer Mikrohämaturie im Rahmen der invasiven Diagnostik auch ein Harnblasenkarzinom festgestellt [29]. Dysurische Beschwerden können ebenso Anzeichen eines Harnblasenkarzinoms sein, insbesondere dann, wenn kein Harnwegsinfekt und keine Obstruktion der unteren Harnwege feststellbar sind [15]. Eine Strangurie und Pollakisurie können weitere mögliche Symptome sein [30]. Im fortgeschrittenen Tumorstadium kann es bei Verlegung eines oder beider Ureterostien durch einen tumorösen Prozess zu uni- oder bilateralen Flankenschmerzen sowie einem Nierenversagen infolge einer Harnstauungsniere kommen [15,31,32].

Als weitere Spätsymptome können infolge einer Metastasierung bzw. eines lokal fortgeschrittenen Tumorwachstums neben Rücken- und suprapubischen Schmerzen auch eine Abnahme der Blasenkapazität, eine Beinschwellung, eine Anämie, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust, leukämische Reaktionen sowie Hyperkalziämien und Hyperkaliämien auftreten [25].

2.1.5 Diagnostik und Staging

Diagnostische Maßnahmen dienen zum einen der Diagnosesicherung sowie der Einschätzung der Tumorlokalisation und -ausbreitung, zum anderen sollen sie eine stadiengerechte und prognoseorientierte Therapieplanung ermöglichen [30,33].

Die Anamnese sollte im Wesentlichen Fragen nach möglichen oben genannten Risikofaktoren inklusive einer Berufsanamnese sowie nach oben genannten Symptomen beinhalten. Zudem sollten vorangegangene Tumorerkrankungen des Harntraktes erfragt werden [30].

Bei der körperlichen Untersuchung zeigen sich allenfalls im fortgeschrittenen Tumorstadium auffällige Befunde. So kann zum Beispiel die rektale Untersuchung durch eine Tumordinfiltration der Prostata pathologisch sein oder bei der bimanuellen Untersuchung der Harnblase eine pathologische Fixierung festgestellt werden [25].

Als wichtige Bestandteile der Laboruntersuchung, insbesondere bei aufgetretener Hämaturie, sollten ein vollständiges Blutbild mit Bestimmung des Hämoglobins sowie Thrombozyten und Gerinnungswerte abgenommen werden. Das Gerinnungsprofil dient auch als Vorbereitung auf die weitere Diagnostik und transurethrale Biopsie. Zur Einschätzung der Nierenfunktion dient die Bestimmung des Serumkreatinins [25,34].

Mittels Urinstreifentests und Urinsedimentanalysen kann vorhandenes Blut im Urin nachgewiesen werden. Zusätzlich können weitere pathologische Befunde, wie eine Proteinurie oder ein Infekt, im Streifentest entdeckt werden. Das Anlegen einer Urinkultur kann zum Ausschluss eines Harnwegsinfektes dienen [35].

Als Goldstandard für die Diagnostik des Harnblasenkarzinoms zählen die Urinzytologie und die Zystoskopie. Die urinzytologische Untersuchung wird zur Identifizierung maligner Zellen im Spontanurin oder im Urin, welcher durch Blasenspülung gewonnen wurde, durchgeführt [36]. Sie ist zwar untersucherabhängig und besitzt für Low-Grade-Tumoren eine geringe Sensitivität, jedoch hat sie eine hohe Sensitivität von >90% in der Detektion von High-Grade-Tumoren und stellt somit einen wichtigen Bestandteil der Harnblasenkarzinomdiagnostik dar [37,38].

Die Urethrozystoskopie (Blasenspiegelung) wird mittels eines starren oder flexiblen Endoskops, dem Zystoskop, durchgeführt und dient der Untersuchung des unteren Harntraktes. Das Zystoskop enthält eine Optik, zusätzliche Kanäle für die Zu- und Ableitung von Flüssigkeit für eine kontinuierliche Spülung sowie einen Arbeitskanal zum Einführen verschiedener Hilfsinstrumente, beispielsweise zur Gewinnung von Gewebeproben. Mithilfe einer an der Instrumentenspitze befindlichen Kamera kann das erfasste Bild an einen Monitor übertragen und so eine Videoendoskopie ermöglicht werden [39,40]. Im Vergleich zur konventionellen Weißlichtzystoskopie kann mithilfe der fotodynamischen Diagnostik mittels Blaulichtzystoskopie und das Instillieren von Fotosensibilisatoren (wie die 5-Aminolaevulinsäure oder das Hexaaminolaevulinat) die Tumordetektionsrate gesteigert werden [39,41]. Eine hochgradige Adipositas des Patienten, multiple Harnblasendivertikel oder eine massive Hämaturie mit intravesikalen Blutkoageln können die Bedingungen für eine Zystoskopie erschweren [42].

Bei Verdacht auf einen Tumor oder Cis (Carcinoma in situ; nichtinvasives, flaches Urothelkarzinom von hohem Malignitätsgrad) der Harnblase wird die Diagnose zunächst mittels transurethraler Resektion der Harnblase (TUR-B) bzw. Entnahme von Biopsien (Mapping) histopathologisch verifiziert. Die TUR-B stellt in diesem Rahmen auch den ersten Schritt der Therapie dar (siehe Kapitel 2.1.6) [43,44].

Als weitere diagnostische Maßnahmen kommen bildgebende Verfahren zum Einsatz, insbesondere die Sonografie, die Computertomografie (CT) sowie die Magnetresonanztomografie (MRT) [33,36,44].

Durch perkutane Sonografie können exophytisch wachsende Harnblasentumoren bei gefüllter Harnblase, pelvine und lumbale Lymphknoten sowie eine hepatische Metastasierung festgestellt werden [30]. Der Harnblasentumor selbst erscheint dabei häufig als polypenartige oder Plaque-ähnliche, echoarme Läsion, wobei Kalzifikationen oder Fibrosen die Echogenität erhöhen können. Mittels Doppler-Sonografie kann zusätzlich die Durchblutung dargestellt werden [45].

Im Rahmen der lokalen Ausbreitungsdiagnostik werden die CT und MRT vor allem zur Detektion organüberschreitender Tumorstadien ($\geq T3b$) eingesetzt. Für die Feststellung einer mikroskopischen Invasion des perivesikalen Fettgewebes sind sie dagegen nicht geeignet. Mit der CT kann nicht zwischen den Tumorstadien Ta bis T3a differenziert werden und ihre Korrektheit (accuracy) für das extravesikale Tumorstadium unterliegt einer Streubreite von 55% bis 92%.

Die Korrektheit der MRT in der Ausbreitungsdiagnostik des Primärtumors wird bei 73% bis 96% angegeben [44–46].

Für die Detektion von Lymphknotenmetastasen bieten die CT und die MRT ähnliche Sensitivitäten von 48% bis 87%. Die Spezifität ist aufgrund differentialdiagnostisch zu erwägenden anderen Ursachen einer Lymphknotenvergrößerung, wie benigne Hyperplasien oder Infektionen, eingeschränkt [44,45]. Hinzu kommt, dass die bildgebende Diagnostik nicht über die nötige Sensitivität verfügt, um beispielsweise Mikrometastasen in Lymphknoten zu detektieren. Dies unterstreicht neben der therapeutischen Bedeutung der Lymphadenektomie auch ihren wichtigen diagnostischen Aspekt im Rahmen der Zystektomie und der histopathologischen Evaluierung der entnommenen Lymphknoten [47]. Als metastasenverdächtig in der CT und MRT gelten regionäre Lymphknoten mit einer annähernden Kugelform, einem Durchmesser von über 8mm und eine seitenungleiche Gruppierung von mindestens 3 Lymphknoten [33].

Beim Nachweis eines muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms kommen zur Metastasensuche im Rahmen der klinischen Ausbreitungsdiagnostik, dem Staging, folgende bildgebende Verfahren zum Einsatz: CT Thorax/Abdomen/Becken einschließlich einer CT-Urografie mit Darstellung der exkretorischen Phase zur zusätzlichen Untersuchung des oberen Harntraktes. Für das lokale Staging eignet sich auch eine MRT-Untersuchung aufgrund des höheren Kontrastes von Weichteilgewebe im Vergleich zur CT. Dennoch ist anzumerken, dass die CT und MRT für das lokale Staging sowie zur Suche von Fernmetastasen im Abdominalbereich als gleichwertig angesehen werden. Zur Diagnostik von pulmonalen Metastasen eignet sich vor allem die CT. Da Knochen- und Hirnmetastasen bei Diagnosestellung selten auftreten, wird eine Metastasensuche bei entsprechender Symptomatik empfohlen. Zur Detektion von Knochenmetastasen wird dabei aufgrund einer höheren Sensitivität und Spezifität die MRT vor der Skelettszintigrafie bevorzugt [44].

2.1.6 Stadiengerechte Therapiestrategien

Die Therapie des Urothelkarzinoms richtet sich nach dem jeweiligen Tumorstadium und den Komorbiditäten des Patienten [30,48].

Zu den oberflächlichen, nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomstadien gehören das Ta- und T1-Stadium sowie das Cis. Sie machen ca. 75% bis 80% der Urothelkarzinome im Bereich der Harnblase aus [11,38].

Die Primärtherapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms erfolgt mittels TUR-B in kurativer Absicht. Das Ziel besteht in der Entfernung aller sichtbaren Läsionen, wobei vor allem für die Detektion eines isolierten oder begleitenden Cis die Fluoreszenzzystoskopie eingesetzt werden kann [11,43]. Das resezierte Gewebe wird zur histologischen Beurteilung eingesandt und sollte für ein zuverlässigeres klinisches Staging Blasenmuskulaturanteile enthalten. Bei endoskopisch nicht beherrschbarem Tumor erfolgt die TUR-B lediglich zur histologischen Sicherung des Befundes. Bei inkompletter erster Resektion, fehlendem Muskelgewebe im Resektat, histopathologischem Nachweis eines High-Grade-Tumors oder eines T1-Stadiums sollte der Patient innerhalb von 2 bis 6 Wochen einer weiteren TUR-B zugeführt werden, da sonst das Risiko eines Understaging besteht [11,43,44,49].

Als weitere Therapiemaßnahme wird je nach Rezidiv- und Progressionsrisiko eine adjuvante intravesikale Zytostatika-Instillationstherapie (mittels Mitomycin C, Epirubicin oder Doxorubicin) oder eine Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Instillationstherapie empfohlen. Bei Therapieversagen sollte eine frühzeitige radikale Zystektomie angestrebt werden [11,43,50].

Zur individuellen Einschätzung des 1-Jahres- und 5-Jahres- Rezidiv- und Progressionsrisikos von Ta- und T1-Tumoren nach erfolgter TUR-B wurde von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ein Punktesystem eingeführt (EORTC risk tables), welches folgende prognostische Faktoren berücksichtigt: Anzahl der Tumoren (einzelner Tumor, 2-7 Tumoren, ≥ 8 Tumoren), Tumorgröße ($< 3\text{cm}$, $\geq 3\text{cm}$), vorausgehende Rezidivrate (Primärtumor, ≤ 1 Rezidiv/Jahr, ≥ 1 Rezidiv/Jahr), T-Stadium (Ta, T1), begleitendes Cis (nicht vorhanden, vorhanden), Grading (G1, G2, G3) [43,51]. Unter Berücksichtigung der EORTC-Risikotabellen wurde von der European Association of Urology (EAU) eine Risikogruppenstratifizierung der Harnblasentumoren in Tumoren mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko durchgeführt, nach welcher sich die Therapieempfehlungen richten [43].

Zur Therapie von Tumoren mit niedrigem Risiko (solitäre TaG1-Tumoren $< 3\text{cm}$ Größe und ohne begleitendes Cis) reicht eine einmalige Chemotherapieinstillation aus.

Bei Tumoren mit intermediärem Risiko folgt eine einjährige Zytostatika- oder BCG-Instillationstherapie. Bei Hochrisiko-Tumoren, zu welchen unter anderem T1- und/oder G3- und/oder Cis-Tumoren gezählt werden, wird die intravesikale BCG-Instillation für 1 bis 3 Jahre empfohlen. Zur Subgruppe mit dem höchsten Rezidiv- und Progressionsrisiko gehören T1G3-Tumoren mit Cis-Beteiligung und/oder multipel vorkommende bzw. große T1G3-Tumoren und/oder rezidivierende T1G3-Tumoren und/oder mikropapilläre Urothelkarzinome. Diesen Patienten sollte primär eine radikale Zystektomie angeboten bzw. empfohlen werden [43].

Der Standard für die Therapie des Tumorstadiums T2 bis T4a besteht in der radikalen Zystektomie mit bilateraler pelviner Lymphadenektomie in kurativer Intention [44,48]. Als Alternativen kommen in ausgewählten Fällen die partielle Zystektomie sowie eine Radiochemotherapie in Betracht, jedoch scheinen diese Verfahren der radikalen Zystektomie hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle sowie des tumorspezifischen Überlebens unterlegen [44,49,52].

Die radikale Zystektomie umfasst bei beiden Geschlechtern – neben der Entfernung der pelvinen Lymphknoten und der Harnblase – die Resektion der distalen Harnleiter. Beim Mann werden zusätzlich die Prostata, die Samenblasen und die proximalen Samenleiter entfernt; bei der Frau der Uterus, das ventrale proximale Scheidendrittel und gegebenenfalls beide Ovarien [49,53]. Beiden Geschlechtern kann gegebenenfalls eine Operation unter Schonung des neurovaskulären Bündels zur Erhaltung der Sexualfunktion angeboten werden. Hierdurch scheint sich auch die Kontinenzhaltung bei kontinenter Harnableitung positiv beeinflussen zu lassen. Bei Tumornachweis im Absetzungsrand der Harnröhre wird zudem eine Urethrektomie durchgeführt [49].

Als Formen der Harnableitung kommen sowohl kontinente als auch inkontinente Varianten mit entsprechenden Vor- und Nachteilen in Betracht:

Zu den inkontinenten Harnableitungsverfahren gehören die Ureterokutaneostomie, bei der ein oder beide Harnleiter direkt in die Haut implantiert werden, sowie das Ileumkonduit, bei dem ein ca. 10 bis 15cm langes, ausgeschaltetes Ileumsegment isoperistaltisch zwischen Harnleiter und Haut interponiert wird. Falls kein Ileum verwendet werden kann, bietet sich alternativ die Möglichkeit eines Kolonkonduits an. Der Urin wird bei allen inkontinenten Verfahren jeweils in einen Urostomabeutel abgeleitet [54,55].

Bei der kontinenten Harnableitung mittels orthotoper Ileumneoblase wird eine Ersatzblase aus Ileumanteilen konstruiert und mit dem Urethrastumpf sowie beiden Ureteren anastomosiert. Die Entleerung einer Darmersatzblase erfolgt über die Urethra mittels Bauchpresse. Wird im Rahmen der Zystektomie eine Urethrektomie notwendig, kann dennoch eine kontinente Harnableitung erfolgen, zum Beispiel mittels der Anlage eines Mainz-Pouch I. Dieses Reservoir wird meist aus präterminalem Ileum und Teilen des Colon ascendens konstruiert, wobei zum Beispiel die anhängende Appendix vermiformis den via Bauchnabel katheterisierbaren Verschluss- bzw. Kontinenzmechanismus bildet. Beim Mainz-Pouch II handelt es sich um eine Form der Ureterosigmoideostomie, bei der aus Sigmaschlingen ein Reservoir gebildet wird. In dieses werden dann die Harnleiter implantiert, sodass der Urin nunmehr mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Dieses Verfahren wird heute aufgrund zahlreicher Nachteile (wässrige Diarrhoe, rezidivierende Harnwegsinfekte, Zweitmalignome an Harnleiterdarmimplantationsstellen, unter anderem) nur noch selten angewendet [54–59].

Welches Harnableitungsverfahren für welchen Patienten vermeintlich am besten geeignet ist, hängt vor allem von der Patientenpräferenz, dessen Alter und Komorbiditäten sowie der Ausbreitung des Tumors ab. Vor einer Zystektomie muss jeder Patient deshalb ausführlich über die Vor- und Nachteile aller für ihn in Frage kommenden Harnableitungsverfahren aufgeklärt werden [48,49,54].

Patienten mit extravasikaler Tumorausbreitung und/oder positivem Lymphknotenstatus, die keine Fernmetastasen aufweisen, kann eine adjuvante Chemotherapie verabreicht werden [44]. (Näheres zur Chemotherapie im Kapitel 2.2.)

2.1.7 Prognose

Hautmann et al. analysierten die Überlebensdaten von 1100 Patienten, welche im Zeitraum von 1986 bis 2009 aufgrund eines Urothelkarzinoms der Harnblase mittels radikaler Zystektomie und bilateraler Lymphadenektomie operativ behandelt wurden. Patienten mit postoperativen Residualtumoren, mit fernmetastasiertem Tumorstadium oder mit erhaltenen neoadjuvanten oder adjuvanten Radio-/Chemotherapien wurden ausgeschlossen [60].

Für die Lymphknoten-negativen Tumorstadien zeigte sich ein 10-Jahres-krankheitsspezifisches-Überleben von 90,5% bei Patienten mit pT0/a/is/1-Tumoren, 66,8% mit pT2a/b-Tumoren, 59,7% mit pT3a/b-Tumoren und 36,6% bei Patienten mit pT4a/b-Tumoren. Bei vorhandenen Lymphknotenmetastasen unabhängig vom pT-Stadium lag das 10-Jahres-krankheitsspezifische-Überleben bei 16,7% [60].

Zu den entscheidenden prognostischen Faktoren gehören die Infiltrationstiefe und der Differenzierungsgrad des Karzinoms, eine vorhandene Fernmetastasierung, der Lymphknotenstatus sowie eine vorhandene Lymphgefäßinvasion [14,30,61]. Auch ein vorhandenes Cis gilt in der Hochrisiko-Gruppe mit dem Tumorstadium pT1G3 bei verzögerter Zystektomie als weiterer wichtiger Prognosefaktor [12,62].

2.2 Perioperative Chemotherapie des fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms

Grundsätzlich können zwei Arten der perioperativen Chemotherapie in Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihrer Verabreichung unterschieden werden: die neoadjuvante und die adjuvante Chemotherapie. Diese werden in den Kapiteln 2.2.2 und 2.2.3 vorgestellt.

Im Wesentlichen werden Cisplatin-haltige Chemotherapieregime bestehend aus Methotrexat/Vinblastin/Adriamycin/Cisplatin (M-VAC), Gemcitabin/Cisplatin, Paclitaxel/Gemcitabin/Cisplatin, Cisplatin/Methotrexat/Vinblastin (CMV) oder Cisplatin/Cyclophosphamid/Adriamycin (CISCA) verwendet [63–72]. Seitdem von der Maase et al. für die palliative Chemotherapie des metastasierten Urothelkarzinoms zeigen konnten, dass das Regime Gemcitabin/Cisplatin der M-VAC-Kombinationstherapie in der therapeutischen Effektivität bei geringerer Toxizität nicht unterlegen ist, wird dieses Schema heute auch in der perioperativen Chemotherapie sehr häufig angewendet [44,73,74].

2.2.1 Pharmakologische Eigenschaften von Cisplatin und Gemcitabin

Cisplatin gehört als Platinderivat zur Gruppe der Alkylantien. Seine zytotoxische Wirkung beruht auf einer Hemmung der DNA-Replikation, welche durch Querverknüpfung zwischen den beiden DNA-Strängen oder Brückenbildung innerhalb von DNA-Molekülen eines Stranges bewerkstelligt wird. Aufgrund seiner nephrotoxischen Eigenschaft ist Cisplatin bei höhergradiger Niereninsuffizienz kontraindiziert. Des Weiteren kommen typische Zytostatika-induzierte Nebenwirkungen vor, wobei Cisplatin eine besonders starke emetogene Potenz besitzt. Zu den weiteren besonderen Nebenwirkungen zählen seine Oto- und Neurotoxizität [75,76].

Patienten mit bestehender Hörminderung oder peripherer Neuropathie eines bestimmten Grades werden deshalb als Cisplatin-unfit eingestuft (siehe auch Kapitel 2.2.2) [77].

Das Pyrimidinanalogon Gemcitabin zählt zur Gruppe der Antimetabolite. Es besitzt die Struktur eines Nukleosids – mit Cytosin als Base – und enthält als abnormen Zucker eine Fluor-substituierte Desoxyribose. Die Aktivierung des Gemcitabins erfolgt über Phosphorylierung, wobei das Diphosphat die Ribonukleotidreduktase hemmt und das Triphosphat in die DNA eingebaut werden kann. Nach der Einfügung von Gemcitabin in die DNA können nur noch ein oder wenige weitere Nukleotide angebaut werden. Die DNA-Polymerase wird gehemmt; es kommt zum Kettenabbruch der DNA. Als besondere Nebenwirkungen weist Gemcitabin myelotoxische, nephrotoxische und hepatotoxische Eigenschaften auf [75,78].

2.2.2 Neoadjuvante Chemotherapie

Eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt vor der operativen Therapie und wird in der EAU-Leitlinie ausschließlich für die Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie bei Cisplatin-fitten Patienten ausdrücklich empfohlen (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A) [44]. Als Cisplatin-unfit gelten Patienten, die mindestens einen der folgenden Punkte aufweisen: WHO oder ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance-Status 2 oder Karnofsky Performance-Status 60-70%, Kreatinin-Clearance <1 mL/s, audiometrisch gemessene Hörminderung Grad ≥ 2 nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4, periphere Neuropathie Grad ≥ 2 nach CTCAE Version 4, Herzinsuffizienz NYHA III (New York Heart Association) [77].

Trotz dieser Empfehlung für die Verabreichung einer neoadjuvanten Chemotherapie kommt sie in Europa nur selten zur Anwendung [79].

Zu den Vorteilen einer neoadjuvanten Chemotherapie gehören aufgrund ihrer frühzeitigen Applikation hauptsächlich eine Erfassung möglicher Mikrometastasen, eine bessere Verträglichkeit der Chemotherapie als nach der Operation, ein potenzielles Downstaging des Tumorstadiums vor der radikalen Zystektomie und eine mögliche Beurteilung der Sensitivität gegenüber dem Chemotherapieregime [80].

In der letzten Metaanalyse aus dem Jahr 2005 mit 11 eingeschlossenen Studien und 3005 Patienten zeigte sich darüber hinaus ein absoluter 5-Jahres-Überlebensvorteil von 5% zu Gunsten einer neoadjuvanten, Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin in 10 Studien, Carboplatin in 1 Studie) im Vergleich zur alleinigen lokalen Therapie [81,82].

Die potenziellen Nachteile liegen insbesondere in einer Übertherapie von Patienten, die keine Mikrometastasen aufweisen, und in einer möglichen Verzögerung der operativen Therapie, welche sich vor allem für diejenigen Patienten nachteilig auswirkt, die nicht auf die Chemotherapie ansprechen [80]. Eine neoadjuvante Chemotherapie scheint sich hingegen nicht nachteilig auf die operative Morbidität auszuwirken [44].

2.2.3 Adjuvante Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie erfolgt demgegenüber binnen 90 Tagen nach der radikalen Zystektomie und besitzt dadurch den potenziellen Vorteil, dass die operative Therapie nicht verzögert wird [48,68]. Ferner liegt zu diesem Zeitpunkt ein exaktes histopathologisches Staging vor, auf dessen Basis eine Selektion von Patienten mit besonders hohem Rezidivrisiko, zum Beispiel mit einer extravasikalen Tumorausbreitung und/oder Lymphknotenmetastasen, erfolgen kann [48,83].

Nachteilig wirkt sich hingegen aus, dass ein nicht unerheblicher Anteil an Patienten postoperativ nicht Cisplatin-fit ist oder aufgrund von postoperativen Komplikationen keine adjuvante Chemotherapie beginnen kann [84,85].

2.2.4 Aktuelle Studienlage zur adjuvanten Chemotherapie

Zur adjuvanten Chemotherapie des Urothelkarzinoms der Harnblase liegen mittlerweile 10 prospektiv randomisierte Studien und 2 Metaanalysen vor [68,69,71,72,86–94]. Aufgrund heterogener Einschlusskriterien, Chemotherapieregime, Endpunkte sowie einer inkompletten Rekrutierung der Studien ist die Evidenz zur Empfehlung einer adjuvanten Chemotherapie jedoch weiterhin relativ schwach (EAU-Leitlinie) [44]. Die wesentlichen Aspekte der einzelnen Studien sowie der letzten Metaanalyse aus dem Jahr 2014 werden nachfolgend dargestellt.

Im Jahr 1991 veröffentlichten Skinner et al. die Ergebnisse ihrer prospektiv randomisierten Studie zu 91 zystektomierten Harnblasenkarzinompatienten (pT3-4 oder pN+). In der univariaten Analyse fanden sie ein signifikant längeres medianes Überleben in der Gruppe mit erhaltener adjuvanter CISCA-Chemotherapie (4,3 Jahre) gegenüber der Vergleichsgruppe ohne adjuvante Chemotherapie (2,4 Jahre; $p=0,0062$).

Auch das progressionsfreie Überleben war in der adjuvanten Gruppe signifikant verlängert [72]. Eine im Rahmen der letzten Metaanalyse durchgeführte multivariate Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit konnte in Bezug auf das Gesamtüberleben jedoch keine signifikanten Vorteile zu Gunsten der adjuvanten Chemotherapie zeigen [94].

In der Studie von Studer et al. aus dem Jahr 1994 wurden 77 Patienten mit muskelinvasiv-wachsenden Harnblasenkarzinomen nach erfolgter Zystektomie zu einer adjuvanten Cisplatin-Monotherapie (n=37) oder zur alleinigen Nachsorge (n=40) randomisiert. Es zeigte sich eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 57% in der Chemotherapie-Gruppe gegenüber 54% in der Beobachtungsgruppe (p=0,65). Die Monotherapie mit Cisplatin spielt jedoch im Hinblick auf die aktuellen Leitlinien eine untergeordnete Rolle, da sich nur die Cisplatin-haltige Kombinationstherapie im Rahmen der perioperativen Chemotherapie hat durchsetzen können [44,86].

Stöckle et al. schlossen in ihrer Studie aus dem Jahr 1995 insgesamt 49 von geplanten 100 Patienten der Tumorstadien pT3b/4a und/oder pN1/2 mit ein. Die Patientenrekrutierung wurde nach einer Zwischenanalyse mit signifikanten Ergebnissen zu Gunsten der adjuvanten Chemotherapie vorzeitig beendet. Das adjuvante Chemotherapie-Kollektiv (n=26) erhielt die Regime M-VAC oder M-VEC (mit Epirubicin anstelle Adriamycin). Das progressionsfreie Überleben war in der adjuvanten Chemotherapie-Gruppe signifikant verlängert im Vergleich zur Kontrollgruppe (p=0,0005) [87]. Als Update der Ergebnisse von Stöckle et al. erschien 2006 die Studie von Lehmann et al., in der Hazard Ratios (Kontrolle versus adjuvante Chemotherapie) zum progressionsfreien Überleben von 2,84 (95%-KI=1,46–5,54; p=0,002) und zum Gesamtüberleben von 1,75 (95%-KI=0,95–3,23; p=0,069) angegeben wurden. Jedoch begannen im adjuvanten Kollektiv von den 26 eingeschlossenen Patienten lediglich 21 Patienten eine adjuvante Chemotherapie, von welchen wiederum lediglich 17 Patienten 3 Chemotherapiezyklen erhielten. Darunter befand sich ein Patient, dem Carboplatin anstatt Cisplatin verabreicht wurde. Zudem wurde als primärer Endpunkt nicht das Gesamtüberleben, sondern das weniger relevante progressionsfreie Überleben definiert [87,88].

In der Studie von Freiha et al. aus dem Jahr 1996 wurden 50 von geplanten 80 zystektomierten Patienten in den Tumorstadien pT3b/4 und/oder pN+ in eine adjuvante Chemotherapie-Gruppe (CMV, n=25) oder eine Beobachtungsgruppe (n=25) randomisiert. Die mediane Nachsorgezeit betrug 62 Monate.

Es zeigte sich in der adjuvant chemotherapierten Gruppe zwar ein signifikant verlängertes medianes progressionsfreies Überleben (adjuvante Chemotherapie-Gruppe 37 Monate versus Beobachtungsgruppe 12 Monate, $p=0,01$), jedoch kein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (adjuvante Chemotherapie-Gruppe 63 Monate versus Beobachtungsgruppe 36 Monate, $p=0,32$) [71].

Bono et al. randomisierten in ihrer Studie ausschließlich Patienten mit lokal fortgeschrittenen, Lymphknoten-negativen Harnblasenkarzinomen. In der Gesamtüberlebensanalyse fanden sie keine signifikanten Unterschiede zwischen der adjuvant behandelten Chemotherapie-Gruppe (Cisplatin/Methotrexat) und der Kontrollgruppe. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass insbesondere Patienten mit einer geringeren Tumorausbreitung in Kombination mit einem N0-Status bereits über ein geringeres prognostisches Risiko verfügen als Patienten, die eine lymphogene Metastasierung oder ein organüberschreitendes Tumorstadium aufweisen und für eine adjuvante Chemotherapie derzeit am ehesten in Frage kommen (EAU, Stand 2015) [44,83,89].

Auch Otto et al. konnten anhand ihres randomisierten Kollektivs von insgesamt 108 Patienten keinen signifikanten Überlebensvorteil im adjuvant behandelten Therapiearm (M-VAC) ermitteln. Das 4-Jahres-krankheitsfreie-Überleben betrug in der adjuvanten M-VAC-Gruppe 44% gegenüber 40% in der Kontrollgruppe. Auch in den Subgruppenanalysen zu den pN-Stadien (N0, N1, N2) konnten keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden [90].

Zu den neueren randomisiert kontrollierten Studien gehören diejenigen von Paz-Ares et al. (2010), Stadler et al. (2011) und Cognetti et al. (2012).

In der Studie von Paz-Ares et al. konnten 142 von geplanten 340 zystektomierten Harnblasenkarzinompatienten eingeschlossen werden. Von diesen erhielten 68 Patienten eine adjuvante Chemotherapie (Paclitaxel/Gemcitabin/Cisplatin). Die Kontrollgruppe bestand aus 74 Patienten. Alle Patienten wiesen ein Tumorstadium von pT3-4 und/oder pN+ sowie einen ECOG Performance-Status von 0-1 auf. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben war in der adjuvant chemotherapierten Gruppe mit 60% signifikant länger als in der Kontrollgruppe mit 31% ($p<0,0009$). Das krankheitsfreie Überleben und das tumorspezifische Überleben waren im adjuvanten Kollektiv ebenfalls signifikant länger. Auch in dieser Studie musste die Patientenrekrutierung vorzeitig beendet werden, sodass hier die statistische Power limitiert ist.

Nur 63 der 68 in den adjuvanten Therapiearm randomisierten Patienten erhielten tatsächlich eine adjuvante Therapie. Die Verteilung der Tumorcharakteristika war zwischen den beiden Kollektiven nicht vollends homogen (T3/4N0: adjuvante Chemotherapie 47% versus Kontrolle 41%; TxN+: adjuvante Chemotherapie 53% versus Kontrolle 59%) [91,95].

Stadler et al. untersuchten in ihrer Studie Patienten im Tumorstadium T1/2N0 mit einem immunhistochemisch nachgewiesenen, positiven p53-Status (nukleäre Reaktivität $\geq 10\%$). 114 Patienten von geplanten 190 Patienten konnten randomisiert werden (adjuvante M-VAC-Chemotherapie: n=58; Kontrolle: n=56). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im rezidivfreien Überleben ($p=0,62$) und im Gesamtüberleben ($p=0,89$) zwischen den beiden Gruppen. Eine relevante Limitation bestand darin, dass nur 46 der 58 in die adjuvante Gruppe randomisierten Patienten die geplante adjuvante Chemotherapie erhielten. Zudem ist in den derzeitigen EAU-Leitlinien die adjuvante chemotherapeutische Behandlung der Tumorstadien T1/2 N0 nicht vorgesehen, sondern wird am ehesten für Tumoren der fortgeschritteneren Stadien T3/4 und/oder pN+ empfohlen (Stand 2015) [44,92].

Cognetti et al. konnten 194 Patienten von geplanten 610 Patienten mit den Tumorstadien T2 G3 N0-2, T3-4 Gx N0-2 oder Tx Gx N1-2 für ihre Studie rekrutieren. Von diesen wurden 102 Patienten zu einer adjuvanten Chemotherapie des Gemcitabin/Cisplatin-Regimes und 92 Patienten in die Kontrollgruppe eingeteilt. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag mit 43,4% in der Gruppe mit erhaltener adjuvanter Chemotherapie unter derjenigen der Kontrollgruppe mit 53,7% ($p=0,24$). Auch in den Subgruppenanalysen zum pN-Status (pN0, pN+) zeigte sich jeweils im adjuvant chemotherapierten Kollektiv ein tendenzieller Nachteil in der 5-Jahres-Überlebensrate (adjuvante Chemotherapie versus Kontrolle: pN0: 64,5% versus 73,2%, $p=0,65$; pN+: 25,8% versus 27,6%, $p=0,71$). Auch in dieser Studie war die statistische Power jedoch aufgrund der schlechten Patientenrekrutierung limitiert. Es lag keine vollends homogene Verteilung der Kollektivmerkmale bezüglich des ECOG Performance-Status (Anteil ECOG 1-2: adjuvante Chemotherapie 16,5% versus Kontrolle 24,4%), des T-Stadiums (Anteil pT1/2: adjuvante Chemotherapie 33,0% versus Kontrolle 23,2%) und des N-Stadiums (Anteil pN0: adjuvante Chemotherapie 48,5% versus Kontrolle 57,0%) vor. Hinzu kommt, dass von den 102 Patienten im adjuvanten Therapiearm lediglich 89 Patienten die adjuvante Gemcitabin/Cisplatin-Therapie begannen [69].

Die aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2014 von Leow et al. schließt die 9 oben genannten randomisierten Studien mit insgesamt 945 Patienten ein, in welchen die operative Therapie der Harnblasenkarzinome und eine zusätzliche Cisplatin-basierte Chemotherapie miteinander verglichen wurden [94].

Die Arbeitsgruppe ermittelte bei einer Hazard Ratio von 0,77 (95%-KI=0,59–0,99; $p=0,049$) eine Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos von 23% zu Gunsten einer adjuvanten Chemotherapie. Zudem konnte anhand von 7 der 9 eingeschlossenen Studien eine signifikante Reduktion des relativen krankheitsfreien-Überlebens von 34% gezeigt werden (HR=0,66; 95%-KI=0,45–0,91; $p=0,014$). Zusätzlich wurde bezüglich des krankheitsfreien-Überlebens ein besonderer Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie für diejenigen Studien gefunden, in welchen >50% der Patienten Lymphknotenmetastasen aufwiesen [94].

Jedoch wird neben methodischen Mängeln der einzelnen Studien auch die vergleichsweise geringe Patientenzahl kritisiert, auf deren Basis keine eindeutige Empfehlung für eine adjuvante Chemotherapie ausgesprochen werden kann. Dennoch heben Leow et al. schlussfolgernd auf Grundlage ihrer Ergebnisse die positive Wirkung einer Cisplatin-basierten adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen lokalen Therapie hervor [94].

Im Jahr 2015 folgte eine weitere randomisierte multizentrische Phase-III-Studie (EORTC 30994) von Sternberg et al. mit 284 zystektomierten Patienten mit Urothelkarzinomen der Harnblase. Die geplante Patientenzahl von 660 konnte aufgrund schlechter Rekrutierung nicht erreicht werden. Verglichen wurde eine sofortige adjuvante Chemotherapie ($n=141$; Gemcitabin/Cisplatin, M-VAC, high-dose M-VAC) mit einer zeitlich verzögerten Chemotherapie bei Rezidiv ($n=143$). Die Patientenverteilung bezüglich des WHO Performance-Status und der tumorbezogenen Merkmale war homogen. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug im adjuvanten Chemotherapie-Kollektiv 53,6% gegenüber 47,7% im Vergleichskollektiv. Für die Applikation einer adjuvanten Chemotherapie zeigte sich keine signifikante Verminderung des Mortalitätsrisikos (HR=0,78; 95%-KI=0,56–1,08; $p=0,13$). Dagegen war eine adjuvante Chemotherapie mit einer signifikanten Reduktion des Progressionsrisikos assoziiert (HR=0,54; 95%-KI=0,40–0,73; $p<0,0001$). In der adjuvant chemotherapierten Gruppe lag das 5-Jahres-progressionsfreie-Überleben bei 47,6% gegenüber 31,8% in der Vergleichsgruppe [68].

Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung des pN-Status durchgeführt. In den Lymphknoten-negativen Patienten konnte eine signifikante Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos zu Gunsten der adjuvanten Chemotherapie gefunden werden (HR=0,37; 95%-KI=0,16–0,83; p=0,012), nicht jedoch in der Subgruppe der Lymphknoten-positiven Patienten (HR=0,94; 0,65-1,34; p=0,72) [68]. Limitierend ist zu beachten, dass 13 von den 141 in den adjuvanten Therapiearm randomisierte Patienten keine adjuvante Chemotherapie erhalten haben. Aufgrund der limitierten Power konnte in dieser Studie ebenfalls keine definitive Aussage zu einem möglichen Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie getroffen werden [68].

In den derzeitigen Leitlinien bezüglich einer adjuvanten Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom ergibt sich keine klare Empfehlungssprechung bzw. sogar ein heterogenes Bild der Empfehlungsrichtungen. Die EAU konnte aufgrund der unzureichenden Datenlage auf der Basis der bisherigen Metaanalysen sowie der jüngsten EORTC-Studie bisher keine ausdrückliche Empfehlung für die adjuvante Chemotherapie aussprechen. Derzeit besteht lediglich eine Grad-C-Empfehlung dafür, dass Patienten im Tumorstadium pT3/4 und/oder mit positivem Lymphknotenstatus (pN+), welche keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, eine adjuvante Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie angeboten werden kann (Stand 2015) [44].

Die European Society for Medical Oncology (ESMO) betont ebenfalls die ungenügende Evidenzlage, spricht sich jedoch positiv für den Gebrauch der adjuvanten Chemotherapie bei chemo-naiven „Hochrisiko-Patienten“ aus, welche ein extravesikal-wachsendes Harnblasenkarzinom und/oder Lymphknotenmetastasen aufweisen (Stand 2014) [96].

Für Cisplatin-unfitte Patienten findet sich keine Empfehlung für die Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie [44,96]

Die therapeutische Bedeutsamkeit einer adjuvanten Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen oder lymphogen metastasierten Harnblasenkarzinom wird noch immer kontrovers diskutiert [97,98].

Die vorliegende Arbeit dient dazu, die Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Zystektomie auch jenseits prospektiver Studien, das heißt in der klinischen Praxis, zu evaluieren. Uroonkologisch tätigen Ärzten soll so eine kritische Rückkopplung über die Ergebnisse ihres alltäglichen Handelns vermittelt werden, um dadurch die Beratung und Selektion der prinzipiell für eine adjuvante Chemotherapie in Frage kommenden Patienten möglichst weiter zu verbessern.

Dazu sollten im vorliegenden Patientenkollektiv primär folgende Fragestellungen beantwortet werden.

2.3 Fragestellungen der Arbeit

Konnte die Prognose von Patienten mit organüberschreitenden und/oder lymphogen metastasierten Urothelkarzinomen der Harnblase, die im Zeitraum von 2005 bis 2010 in der Urologischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin nach radikaler Zystektomie eine adjuvante, Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie erhielten, gegenüber Patienten, die primär nachgesorgt wurden, verbessert werden?

Lassen sich im oben genannten Patientenkollektiv Subgruppen identifizieren, die hinsichtlich einer Verbesserung des rezidivfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens besonders von einer adjuvanten Therapie profitiert haben?

3. Material und Methoden

3.1 Auswahlkriterien des primären Patientenkollektivs

Anhand einer retrospektiven Analyse sollte der Stellenwert einer adjuvanten, Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie beim fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom an einem ausgewählten Patientenkollektiv untersucht werden. Hierfür wurden die Daten von denjenigen Patienten ausgewertet, welche sich aufgrund eines Harnblasenkarzinoms einer radikalen Zystektomie im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.12.2010 am Campus Mitte oder am Campus Benjamin Franklin der Charité – Universitätsmedizin Berlin unterzogen hatten.

Zu den primären Einschlusskriterien zählte ein histopathologisch gesichertes, organüberschreitendes (pT3/4) und/der lymphogen metastasiertes (pN+) Urothelkarzinom der Harnblase ohne Nachweis einer viszeralen oder ossären Metastasierung (cM0). Auch Urothelkarzinome mit partiell anderweitiger Differenzierung wurden in die Analyse eingeschlossen. Zudem wurden in der statistischen Analyse nur diejenigen Fälle ausgewertet, deren Verlaufsbeobachtungszeit nach radikaler Zystektomie mindestens 4 Wochen betrug.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten alle anderen Tumorstadien, alle anderen Tumorentitäten, eine primäre palliative Tumorsituation mit nachgewiesener Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie, eine stattgehabte neoadjuvante Radio- und/oder Chemotherapie sowie eine unbekannte primäre Therapiestrategie nach radikaler Zystektomie.

Aus den Jahren 2005 bis 2007 sind Fälle aus der Dissertationsarbeit von B. Erber miteingeflossen, welche ebenfalls Fälle aus den Dissertationen von G. Bodemann aus den Jahren 2000 bis 2005 sowie von K. Müller aus den Jahren 1993 bis 2000 mitaufgenommen hatte [99–101]. Nach Überprüfung der oben aufgeführten Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden passende Fälle in diese Arbeit übernommen. Bei der Bearbeitung jener Fälle wurden fehlende Daten ergänzt.

Es ergab sich so ein Primärkollektiv von insgesamt 123 Patienten.

3.2 Datenakquise

Die für diese Arbeit benötigten Daten wurden aus den verschiedenen stationären und ambulanten Klinikaufenthalten der Patienten zusammengeführt. Diese Daten stammen aus Patientenstammblätttern, Anamnese- und Aufnahmebögen, Operationsberichten, Anästhesieprotokollen, Pathologiebefunden, radiologischen und nuklearmedizinischen Befunden, weiteren ärztlichen stationären und ambulanten Akteneinträgen sowie Arztbriefen der urologischen, chirurgischen, internistischen, intensivmedizinischen und strahlentherapeutischen Abteilungen.

Adressdaten und Telefonnummern der Patienten und die Praxisadressen ihrer einweisenden und/oder weiterbetreuenden niedergelassenen Ärzte wurden in einer separaten Excel-Tabelle geführt.

Die Erhebung der Nachsorgedaten erfolgte primär durch telefonische Kontaktaufnahme mit den Patienten bzw. ihren Angehörigen. Ferner wurde an 64 mitbehandelnde niedergelassene Ärzte (Urologen, Onkologen, Hausärzte) ein eigens entwickelter Nachsorge-Fragebogen verschickt (siehe Kapitel 3.3.10, Abb.3.1).

Über das Charité Comprehensive Cancer Center wurde durch einen Abgleich mit dem Melde- sowie Krebsregister versucht, fehlende oder genauere Sterbedaten in 79 Fällen zu ermitteln.

3.3 Aufbau und Inhalt der Datentabelle

Die Basistabelle dieser Arbeit wurde modifiziert übernommen von B. Erber [99]. Notwendige Variablen wurden ergänzt. Daraus ergab sich die Datentabelle, welche sich aus folgenden Kategorien zusammensetzte:

- Stammdaten der Patienten
- Komorbiditätsgrad zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie
- Operationsbezogene Daten zur radikalen Zystektomie
- Tumorbezogene Daten
- Präoperatives Staging
- Adjuvante Chemotherapie und Restaging
- Palliative Chemotherapie und Restaging
- Verlaufskontrollen ohne jegliche postoperative Chemotherapie
- Rezidivdaten
- Sterbedaten

- Weitere Therapien: Radiotherapie, Operationen, Best Supportive Care
- Art der primären Therapie, Art der Nachsorge, letzte Patienteninformation

Bei jeglichen Zeitangaben wurde stets versucht ein genaues Datum zu ermitteln. Bei ungenauen Angaben wurde das Datum auf den Ersten des jeweiligen Monats oder des jeweiligen Jahres rückdatiert.

3.3.1 Stammdaten

Die personenbezogenen Stammdaten der Patienten setzten sich wie in Tabelle 3.1 dargestellt zusammen:

Tab.3.1 Stammdaten

Variable	Kodierung	Erläuterung
Patientennummer	Zahl	Nummer, die bei der Erstaufnahme des Patienten an der Charité erteilt wurde
Fallnummer	Zahl	Nummer, die bei der stationären Aufnahme des Patienten zur radikalen Zystektomie erteilt wurde
Case Number	[501] - [623]	individuelle Fallnummer für die Datentabelle
Patientennachname	Nachname	
Patientenvorname	Vorname	
Geburtsdatum	Datum	
Geschlecht	[1] männlich [2] weiblich	

In einer separaten Tabelle wurden folgende Adressdaten der Patienten und der einweisenden bzw. mit der Weiterbetreuung der Patienten betrauten niedergelassenen Ärzte verwaltet (Tab.3.2):

Tab.3.2 Adressdaten von Patienten und niedergelassenen Ärzten

Patientenbezogene Adressdaten	Praxisadressdaten der niedergelassenen Ärzte
Patientennummer Fallnummer Case Number Patientennachname Patientenvorname Geburtsdatum Wohnadresse des Patienten Telefonnummer des Patienten	Name, Adresse, Telefonnummer - Urologe - Hausarzt - weitere Ärzte (mit anderer oder unbekannter Spezifizierung) - weitere Ärzte nach telefonischer Patientenbefragung

3.3.2 Komorbiditätsgrad

Zur Ermittlung des prognostisch relevanten Komorbiditätsgrades diente der Charlson-Komorbiditätsindex. Dieser Index wurde 1987 von Mary E. Charlson et al. entwickelt und validiert [102]. Er soll eine Abschätzung des Einflusses relevanter Vor- und Nebenerkrankungen auf das Mortalitätsrisiko der Patienten geben. Anhand von Punktescores, welche bestimmte Erkrankungen sowie ihre Schwere gewichten, kann der Index als Summe dieser Punkte berechnet werden (Tab.3.3). Die Höhe dieses Scores lässt eine Einteilung der Fälle in verschiedene Komorbiditätsschweregrade zu (Tab.3.4). Ein steigender Score ist dabei mit einer Zunahme des Mortalitätsrisikos assoziiert. Darüber hinaus stellt das Patientenalter einen zusätzlichen Einflussfaktor auf das Mortalitätsrisiko dar. Es ist möglich, einen altersadaptierten Komorbiditätsindex zu berechnen, indem jeder Altersgruppe ein definierter Punktwert vergeben und zum bereits ermittelten Komorbiditätsindex addiert wird (Tab.3.5) [102]. Der altersadaptierte Index kann als prognostischer Faktor für die perioperative, die Gesamt- sowie die Karzinom-spezifische Mortalität herangezogen werden [46].

Für diese Arbeit wurden jeweils der Komorbiditätsindex, der hieraus abgeleitete Schweregrad der Komorbidität sowie der altersangepasste Index zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie kalkuliert (Tab.3.6).

Tab.3.3 Charlson Komorbiditätsindex ([102] zitiert nach [99])

Komorbidität	Punktwert	Kodierung
Myokardinfarkt Angeborener Herzfehler Periphere vaskuläre Verschlusskrankung Zerebrovaskuläre Erkrankung Demenz Chronische Lungenerkrankung Bindegewebserkrankung Ulkerkrankung Milde Lebererkrankung Diabetes	1	Summe der individuellen Punktwerte
Halbseitenlähmung Mäßige bis schwere Nierenerkrankung Diabetes mit Endorganschädigung Solide Zweittumorerkrankung Leukämie Lymphom	2	
Mäßige bis schwere Lebererkrankung	3	
Metastasierter Zweittumor AIDS	6	

Tab.3.4 Komorbiditätsgrad ([102] zitiert nach [99])

Charlson Komorbiditätsindex	Komorbiditätsgrad	Kodierung *)
0	keine Erkrankung	[1]
1-2	leichte Erkrankung	[2]
3-4	mäßige bis schwere Erkrankung	[3]
≥5	sehr schwere Erkrankung	[4]

*) Kodierung in der Datentabelle dieser Arbeit.

Tab.3.5 Altersscore ([102] zitiert nach [99])

Alter in Jahren	Punktwert	Kodierung
< 50	0	[0]
50 - 59	1	[1]
60 - 69	2	[2]
70 - 79	3	[3]
80 - 89	4	[4]
90 - 99	5	[5]

3.3.3 Operationsbezogene Daten

Folgende Daten im Zusammenhang mit der radikalen Zystektomie und dem Zustand des Patienten zum Operationszeitpunkt wurden dokumentiert (Tab.3.6):

Tab.3.6 Operationsbezogene Daten

Variable	Kodierung	Erläuterung
Patientenalter bei Operation	Zahl	Alter des Patienten zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie
Charlson Index	Individuelle Gesamtpunktzahl	Charlson Komorbiditätsindex zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie; siehe Tab.3.3
Komorbiditätsgrad	[1] - [4]	siehe Tab.3.4
Charlson Index nach Alter	Individuelle Punktzahl	Summe aus (Charlson Index) + (Altersscore); siehe Tab.3.3, 3.5
Operationsdatum	Datum	Datum der radikalen Zystektomie
Operationszeit	Zahl	Dauer der radikalen Zystektomie in Minuten
Form der Harnableitung	[1] Konduit [2] Neoblase [3] Mainz Pouch [4] Ureterokutaneostomie	Art der Harnableitung
Lymphadenektomie	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Angabe, ob eine Lymphadenektomie durchgeführt wurde
Entlassungsdatum	Datum	Entlassungsdatum nach stationärem Aufenthalt zur radikalen Zystektomie

3.3.4 Tumorbezogene Daten

Als tumorbezogene Daten wurden unter anderem das pTN- und cM-Stadium, das pR- und pL-Stadium, das histopathologische Grading sowie die Tumorentität aufgenommen. Anschließend wurden die Fälle in drei Prognosegruppen eingeteilt (siehe auch Tab.2.1, 2.2, 2.3, 3.7, 3.8, 3.9).

a.) Pathologie

Das TNM-System wurde bereits in Kapitel 2.1.2 vorgestellt.

Als Fernmetastasen wurden in dieser Arbeit vor allem solche gewertet, die anhand von präoperativen radiologischen bzw. nuklearmedizinischen Methoden nachgewiesen wurden (cM-Stadium). Dazu zählten metastasenverdächtige Befunde in allen Organen außerhalb der Harnblase sowie Lymphknotenmetastasen oberhalb des Zwerchfells (Tab.3.7, 3.8).

Zusätzlich zum pN-Stadium wurde die sogenannte „Lymph Node Density“ als Quotient der Anzahl der positiven Lymphknoten durch die Gesamtzahl der resezierten Lymphknoten berechnet. Durch dieses von Stein et al. publizierte Konzept werden sowohl die Tumorlast der resezierten Lymphknoten als auch das Ausmaß der Lymphadenektomie berücksichtigt (Tab.3.9) [103].

b.) Prognosegruppen

Anhand der Daten bezüglich des pT- und pN-Stadiums konnten die einzelnen Fälle in drei Prognosegruppen eingeteilt werden, welche eine klinische Risikostratifizierung der Patienten ermöglichen (Tab.3.9) [104].

Tab.3.7 Pathologie: TNM

Variable	Kodierung	Erläuterung
pT-Stadium_gruppiert	[1] pT1 [2] pT2, pT2a, pT2b [3] pT3, pT3a, pT3b [4] pT4, pT4a, pT4b [100] ypT0	Histopathologische Tumorausdehnung, zusammengefasst
pT-Stadium	[1] pT1 [2] pT2 [3] pT2a [4] pT2b [5] pT3 [6] pT3a [7] pT3b [8] pT4 [9] pT4a [10] pT4b [100] ypT0	Histopathologische Tumorausdehnung, detailliert
pN-Stadium_gruppiert	[0] pN0 [1] pN+ [2] pNX	Histopathologischer Status der Lymphknotenmetastasierung, zusammengefasst
pN-Stadium	[0] pN0 [1] pN1 [2] pN2 [3] pN3 [4] pNX	Histopathologischer Status der Lymphknotenmetastasierung, detailliert
M-Stadium	[0] cM0 [1] cM1 [2] pM1 [3] M1 [4] MX [99] unbekannt	Histopathologischer oder klinischer Status der Fernmetastasierung
M_definiert	Zahlencode	Zugewiesener Zahlencode für entsprechende Metastasenlokalisierung
R-Stadium	[0] R0 [1] R1 [2] R2 [3] RX [99] unbekannt	Histopathologischer Status zum möglichen Verbleib eines Residualtumors
L-Stadium	[0] L0 [1] L1 [2] LX [99] unbekannt	Histopathologischer Status einer Lymphgefäßinvasion

Tab.3.8 Pathologie: Grading und Tumorentität

Variable	Kodierung	Erläuterung
Grading_gruppiert	[1] G1, G2 [2] G3, G4 [99] unbekannt	Tumordifferenzierungsgrad, zusammengefasst
Grading	[1] G1 [2] G2 [3] G3 [4] G4 [34] G3, G4 [99] unbekannt	Tumordifferenzierungsgrad, detailliert
Tumorentität	[1] Übergangsepithel [12] Übergangsepithel, Plattenepithel [14] Übergangsepithel, adenoid [15] Übergangsepithel, sarkomatoid [18] Übergangsepithel, anaplastisch [19] Übergangsepithel, spindelzellig [123] Übergangsepithel, Plattenepithel, Siegelringzellen [125] Übergangsepithel, Plattenepithel, sarkomatoid [167] Übergangsepithel, muzinös, neuroendokrin	Histopathologische Zellart des Harnblasenkarzinoms

Tab.3.9 Pathologie: Lymphknotenmerkmale und Prognosegruppen

Variable	Kodierung	Erläuterung
LK Anzahl	Zahl	Anzahl der intraoperativ resezierten LK
Anzahl positiver LK	Zahl	Anzahl der positiven LK
Lymph Node Density	Dezimalzahl	Quotient aus (Anzahl positiver LK) / (LK Anzahl)
Lymph Node Density_Prozent	Prozentzahl	Lymph Node Density, Angabe in Prozent
Prognosegruppen	[1] organbegrenzt [2] organüberschreitend [3] LK positiv	

LK = Lymphknoten.

Falls vor der radikalen Zystektomie eine Instillationstherapie der Harnblase oder eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt worden war, wurde dies ebenfalls zur Erfassung des Primärkollektivs in der Datentabelle kodiert (Tab.3.10). Patienten mit erhaltener neoadjuvanter Chemotherapie wurden jedoch gemäß den Ausschlusskriterien nicht ausgewertet.

Tab.3.10 Therapiemaßnahmen vor radikaler Zystektomie

Variable	Kodierung	Erläuterung
BCG_Mitomycin_Doxorubicin	[0] nichts [1] BCG [2] Mitomycin [3] Doxorubicin [99] unbekannt	Art einer Instillationstherapie
Neoadjuvante Therapie	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Angabe, ob eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt ist

BCG = Bacillus Calmette-Guérin.

3.3.5 Staging, Restaging und Verlaufskontrollen

Die Befunde folgender radiologischer Untersuchungen gingen in diese Arbeit mit ein:

- Computertomografien
- Magnetresonanztomografien
- Angiografien
- konventionelles Röntgen
- Sonografien
- Skelettszintigrafien

Im Einzelnen wurden die in den nachfolgenden Tabellen dargestellten Daten aus den radiologischen Befunden ermittelt und kodiert (Tab.3.11, 3.12, 3.13). Dies erfolgte sowohl für das präoperative Staging als auch für die Staging- und Restaginguntersuchungen vor Beginn und während einer adjuvanten oder palliativen Chemotherapie (in Erstlinie, Zweitlinie, Drittlinie, Viertlinie) sowie für die jeweiligen Verlaufskontrollen (postoperativ ohne jegliche Chemotherapie und nach Abschluss einer adjuvanten/palliativen Chemotherapie).

Tab.3.11 Staging und Restaging *)

Variable	Kodierung	Erläuterung
Staging	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Angabe, ob ein Staging durchgeführt wurde
Zeitpunkt Staging	Datum	Datum der jeweiligen radiologischen Untersuchung
Methode	Zahlencode	Zugewiesener Zahlencode für entsprechende Diagnostik (CT, MRT) einer Körperregion oder Kombinationen daraus
Metastasen_CT,MRT	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Angabe, ob Organ- und/oder Lymphknotenmetastasen durch CT- oder MRT-Diagnostik nachgewiesen wurden
Organmetastasen	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Angabe, ob Organmetastasen durch CT- oder MRT-Diagnostik nachgewiesen wurden
Lokalisation Organmetastasen_gruppiert	Zahlencode	Zugewiesener Zahlencode für entsprechende Metastasenlokalisierung, zusammengefasst
Lokalisation Organmetastasen	Zahlencode	Zugewiesener Zahlencode für entsprechende Metastasenlokalisierung, detailliert
LK Metastasen	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Angabe, ob Lymphknotenmetastasen durch CT- oder MRT-Diagnostik nachgewiesen wurden
Lokalisation LK Metastasen	Zahlencode	Zugewiesener Zahlencode für entsprechende Metastasenlokalisierung
Zusätzliche Methode_Staging	Zahlencode	Zugewiesener Zahlencode für entsprechende zusätzliche Diagnostik (Skelettszintigrafie, Röntgen, Sonografie) und Kombinationen daraus
Lokalisation Metastasen_Zusätzliche Methode	Zahlencode	Zugewiesener Zahlencode für entsprechende Metastasenlokalisierung
Gesamtmetastasen	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Zusammenfassende Äußerung über das Vorhandensein von Organ- und/oder Lymphknotenmetastasen durch alle zum Einsatz gekommenen bildgebenden Verfahren
Lokalisation Gesamtmetastasen	Zahlencode	Zugewiesener Zahlencode für entsprechende Metastasenlokalisierung

*) Anmerkung: Für die Erhaltung der Übersichtlichkeit wurde innerhalb dieser Tabelle nur der Begriff des „Staging“ aufgeführt. Alle Angaben und Kodierungen gelten jedoch sowohl für die Staging- als auch für alle Restaginguntersuchungen.
CT = Computertomografie; LK = Lymphknoten; MRT = Magnetresonanztomografie.

Tab.3.12 Zusätzliche Angaben für Restaginguntersuchungen

Variable	Kodierung	Erläuterung
Nach Zyklus X	[1] nach 1. Zyklus [2] nach 2. Zyklus [3] nach 3. Zyklus [4] nach 4. Zyklus [5] nach 5. Zyklus [6] nach 6. Zyklus [7] nach 7. Zyklus [8] nach 8. Zyklus [100] 1 inkompletter Zyklus [99] unbekannt	Angabe, nach wie vielen adjuvanten/ paliativen Chemotherapiezyklen das jeweilige Restaging durchgeführt wurde
Objektives Ansprechen	[1] stabile Erkrankung [2] progrediente Erkrankung [3] partielle Remission [4] komplette Remission [5] gemischtes Ansprechen [99] unbekannt	Radiologisch erfasstes Ansprechen der Tumormasse auf die jeweilige Chemotherapie
Neue Metastasen	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Auftreten neuer Metastasen

Tab.3.13 Zusätzliche Angaben für radiologische Verlaufskontrollen *)

Variable	Kodierung	Erläuterung
Verlaufskontrollen_ Anzahl	[1] 1 Kontrolle [2] 2 Kontrollen [3] 3 Kontrollen [4] 4 Kontrollen [5] 5 Kontrollen [6] 6 Kontrollen [7] 7 Kontrollen [8] 8 Kontrollen [9] 9 Kontrollen [99] Anzahl Kontrollen unbekannt	Anzahl der radiologischen Verlaufskontrollen
Verlaufskontrolle_ Letzte Unauffällige_ Zeitpunkt	Datum	Datum der letzten unauffälligen (tumorfreen) Verlaufskontrolle
Verlaufskontrolle_ 1. Rezidiv_ Zeitpunkt	Datum	Datum des ersten durch Verlaufskontrollen dargestellten Tumorrezidivs
Verlaufskontrolle_ 1. Progress_ Zeitpunkt	Datum	Datum des ersten durch Verlaufskontrollen dargestellten Tumorprogresses
Verlaufskontrolle_ zuletzt konstante Tumorlast_ Zeitpunkt	Datum	Datum der zuletzt durch Verlaufskontrollen dargestellten konstanten Tumorlast
*) Radiologische Verlaufskontrollen nach Abschluss einer adjuvanten/paliativen Chemotherapie oder postoperativ ohne jegliche Chemotherapie.		

3.3.6 Chemotherapie

a.) Adjuvante Chemotherapie

Es wurden für Patienten, welche eine adjuvante Chemotherapie erhielten, die Therapieschemata und die Anzahl der entsprechenden Zyklen dokumentiert. Des Weiteren wurden der Beginn des ersten Zyklus, Angaben zu stattgehabten Dosisreduktionen bzw. einem Abbruch der Chemotherapie sowie Staging- und Restagingbefunde und Verlaufskontrollbefunde nach Beendigung der Chemotherapie erfasst (Tab.3.11, 3.12, 3.13, 3.14).

Zudem wurde nach jedem Restaging das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie entsprechend den Kategorien „stabile Erkrankung“ (stable disease), „partielle Remission“ (partial remission), „progrediente Erkrankung“ (progressive disease), „komplette Remission“ (complete remission) und „gemischtes Ansprechen“ (mixed response) kodiert (Tab.3.12). Da in dieser Arbeit eine ausschließlich retrospektive Betrachtung der radiologischen Befunde stattfand, konnte sich diese Arbeit nicht an die derzeitigen RECIST-Vorgaben (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) halten, sondern sich lediglich an diesen orientieren. Die RECIST-Leitlinien finden vor allem im Rahmen prospektiver Studien Anwendung (vornehmlich Phase-II- und Phase-III-Studien) und sehen unter anderem exakte Abmessungen der (Gesamt-)Tumorlast sowie prozentuale Angaben von Zu- bzw. Abnahmen der (Gesamt-)Tumorlast vor [105]. Die Einordnung der radiologischen Befunde in eine entsprechende Kategorie für diese Arbeit resultierte nach folgenden, vereinfachten Kriterien:

- stabile Erkrankung: Keine Zu- oder Abnahme der Gesamttumormasse
- partielle Remission: Teilweiser Rückgang der Gesamttumormasse
- progrediente Erkrankung: Zunahme der Gesamttumormasse oder neue Läsion
- komplette Remission: Vollständiger Rückgang der Gesamttumormasse
- gemischtes Ansprechen: Sowohl Zu- als auch Abnahme von Tumormasse an unterschiedlichen Stellen

b.) Palliative Chemotherapie

In dieser Arbeit werden grundsätzlich zwei Arten einer palliativen Chemotherapie unterschieden:

Einigen Patienten wurde postoperativ gemäß der Tumorformel TxNxM1 oder nach aus palliativer Intention erfolgter radikaler Zystektomie eine palliative Chemotherapie verabreicht. Diese Patienten wurden zunächst zwecks Erfassung des Primärkollektivs in die Datentabelle mit aufgenommen. Ihre Daten wurden jedoch gemäß den Ausschlusskriterien dieser Arbeit nicht ausgewertet.

Eine zweite Patientengruppe, die für die Auswertungen mit eingeschlossen wurde, erhielt im Rezidivfall eine palliative Chemotherapie.

Zudem wurden Zweitlinien-, Drittlinien- und Viertlinien-Chemotherapien mitsamt ihrer Schemata, Zyklusanzahl und der Begründungen für ihren Gebrauch in der Datentabelle dokumentiert. Gemäß der Kodierung für die adjuvante Chemotherapie wurden die einzelnen Restaginguntersuchungen, welche der jeweiligen palliativen Chemotherapie zuordenbar waren, sowie die Ergebnisse des radiografischen Ansprechens der Metastasen bzw. Rezidive auf die Chemotherapie in die Datentabelle eingetragen (Tab.3.11, 3.12, 3.13, 3.14).

Folgende Angaben wurden jeweils für die adjuvanten und palliativen Chemotherapieregime sowie (ausgenommen Angaben zu Chemotherapieabbruch und Dosisreduktion) für die Zweitlinien-, Drittlinien- und Viertlinien-Chemotherapieregime dokumentiert. Sie werden zur Vereinfachung und besseren Veranschaulichung in einer zusammenfassenden Tabelle dargestellt (Tab.3.14).

Tab.3.14 Angaben zur Chemotherapie

Variable	Kodierung	Erläuterung
Chemotherapie	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Angabe, ob eine jeweilige Chemotherapie verabreicht wurde
Beginn	Datum	Erster Tag der Chemotherapie
Schema		Chemotherapieregime
Adjuvant	[1] Gem/Cis [2] CMV [3] Gem mono [99] unbekannt	
Palliativ	[1] Gem/Cis [2] CMV [3] Gem mono [4] CAP 7.1-Studienprotokoll [5] Gem/Taxol ; Gem/Paclitaxel [6] Gem/Carboplatin [99] unbekannt	

Tab.3.14 Angaben zur Chemotherapie (Fortsetzung)

Variable	Kodierung	Erläuterung
Schema Zweitlinie Drittlinie Viertlinie	[1] Gem/Paclitaxel ; Gem/Taxol [2] Gem/Carboplatin [3] Vinflunin [4] Gem mono [5] Carboplatin, AUC 2 [6] Carbo/Taxotere [10] Gem/Cis [99] unbekannt [1] Gem mono [2] M-VAC [99] unbekannt [1] Gem mono [2] Vinflunin [99] unbekannt	Chemotherapieregime
Zyklusanzahl	[1] 1 Zyklus [2] 2 Zyklen [3] 3 Zyklen [4] 4 Zyklen [5] 5 Zyklen [6] 6 Zyklen [100] 1 inkompletter Zyklus [99] unbekannt	Anzahl der verabreichten Zyklen
Dosisreduzierung	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Angabe, ob die Dosis der Chemotherapie reduziert wurde
Ursache Dosisreduzierung	[1] Verschlechterung der Nierenfunktion [2] Leukopenie [3] Thrombopenie [4] Patientenwunsch [123] Verschlechterung der Nierenfunktion, Leukopenie, Thrombopenie [5] sonstige NW [99] unbekannt	Begründung für die Dosisreduktion
Abbruch	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Angabe, ob die Chemotherapie abgebrochen wurde

Tab.3.14 Angaben zur Chemotherapie (Fortsetzung)

Variable	Kodierung	Erläuterung
Ursache Abbruch	[1] Verschlechterung der Nierenfunktion [2] Leukopenie [3] Thrombopenie [4] Patientenwunsch [6] mechanischer Ileus [7] Patient verstorben [8] Hirninfarkt [9] kontinuierl. AZ-Verschlechterung + ungünstige Prognose [10] Hyperkalziämiekrise + fehlendes Ansprechen auf Chemotherapie [45] Patientenwunsch, sonstige NW [235] Leukopenie, Thrombopenie, sonstige NW [5] sonstige NW [99] unbekannt	Begründung für den Chemotherapieabbruch [1]-[5],[99] → Kodierung für adjuvante Chemotherapie [1]-[10], [45], [99], [235] → Kodierung für palliative Chemotherapie
Zeitpunkt Abbruch	Datum	Datum des Chemotherapieabbruchs
Begründung für Zweitlinie/ Drittlinie/ Viertlinie	[1] Rezidiv nach Erstlinie/Zweitlinie/Drittlinie [2] fehlendes oder zu geringes Ansprechen auf Erstlinie/Zweitlinie/Drittlinie [3] NW oder Komplikationen unter Erstlinie/Zweitlinie/Drittlinie [99] unbekannt	Angabe, mit welcher Begründung jeweils eine Zweitlinien-, Drittlinien- oder Viertlinien-Chemotherapie verabreicht wurde (in selbiger Reihenfolge)
<small>Carbo = Carboplatin; CMV = Cisplatin/Methotrexat/Vinblastin; Gem = Gemcitabin; Gem/Cis = Gemcitabin/Cisplatin; Gem mono = Gemcitabin Monotherapie; kontinuierl. AZ-Verschlechterung = kontinuierliche Verschlechterung des Allgemeinzustands; M-VAC = Methotrexat/Vinblastin/Adriamycin/Cisplatin; NW = Nebenwirkungen.</small>		

3.3.7 Rezidivdaten

Als erstes Rezidiv wurde das Wiederauftreten von Tumor nach primär vollständiger Resektion in Form eines Lokalrezidivs oder einer Metastasierung (lymphogen und/oder systemisch) gewertet („Erstes Rezidiv“). Erfolgte nach dem ersten Rezidiv eine palliative Chemotherapie, welche zunächst zu einer kompletten Remission führte, jedoch im Verlauf ein erneutes Rezidiv auftrat, wurde dieses als „Zweites Rezidiv“ kodiert.

Als Lokalrezidive galten diejenigen, die unterhalb der Bifurkation der Iliakalgefäße im pelvinen Weichteilgewebe auftraten und nicht dem operativ belassenen Harnleiter oder der Harnröhre entstammten. Bei Tumorrezidiven in Lymphknoten wurden nur solche als Lokalrezidiv gewertet, die unterhalb der Bifurkation der Iliakalgefäße in pelvinen Lymphknoten erschienen. Tumorrezidive in Lymphknoten oberhalb der Iliakalbifurkation oder im Bereich der inguinalen Lymphknoten wurden dagegen mit zu den systemischen Rezidiven gewertet [53].

Tabelle 3.15 zeigt eine zusammenfassende Darstellung der Rezidivangaben, welche sowohl für die Kodierung des „ersten“ als auch des „zweiten Rezidivs“ Anwendung fanden.

Tab.3.15 Rezidivangaben

Variable	Kodierung	Erläuterung
Rezidiv	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Angabe, ob ein Tumorrezidiv aufgetreten ist
Zeitpunkt	Datum	Datum des nachgewiesenen Tumorrezidivs
lokal_systemisch	[1] lokal [2] systemisch [12] lokal, systemisch [99] unbekannt	Angabe, ob es sich um ein Lokalrezidiv oder systemisches Rezidiv handelt
Lokalisation Organmetastasen_gruppiert	Zahlencode	Zugewiesener Zahlencode für entsprechende Metastasenlokalisierung, zusammengefasst
Lokalisation Organmetastasen	Zahlencode	Zugewiesener Zahlencode für entsprechende Metastasenlokalisierung, detailliert
Lokalisation LK Metastasen	Zahlencode	Zugewiesener Zahlencode für entsprechende Metastasenlokalisierung
Lokalisation Gesamtmetastasen	Zahlencode	Zugewiesener Zahlencode für entsprechende Metastasenlokalisierung
LK = Lymphknoten.		

3.3.8 Sterbedaten

Zu den kodierten Sterbedaten gehörten der Tod, das Todesdatum sowie, falls bekannt, die Todesursache (Tab.3.16).

Tab.3.16 Sterbeereignis

Variable	Kodierung	Erläuterung
Verstorben	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Angabe, ob Patient verstorben ist
Todesdatum	Datum	Datum des Todesereignisses
Todesursache	[1] Harnblasenkarzinom [2] andere [99] unbekannt	Angabe, ob die Todesursache auf das Harnblasenkarzinom zurückzuführen ist oder ob eine andere Todesursache vorliegt

3.3.9 Weitere Therapien: Radiotherapie, Operationen und Best Supportive Care

In einigen Fällen wurden insbesondere bei Knochen- und/oder Weichteilmetastasen des Harnblasenkarzinoms zusätzliche Strahlentherapien durchgeführt. Diese wurden in der Tabelle unter der Variable „Radiatio“ kodiert. Alle stattgehabten Operationen nach radikaler Zystektomie, das heißt auch nicht-tumorbedingte Operationen, wurden ebenfalls in der Tabelle erfasst (Tab.3.17).

Tab.3.17 Weitere Therapien

Variable	Kodierung	Erläuterung
Radiatio	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Angabe, ob im Verlauf eine Strahlentherapie durchgeführt wurde
Beginn Radiatio	Datum	Datum des ersten Tages der Strahlentherapie
Ort Radiatio	Zahlencode	Bestrahlte Körperregion
Weitere Operationen	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Angabe, ob im Verlauf eine weitere Operation durchgeführt wurde
Zeitpunkt Operation	Datum	Datum der Operation
Lokalisation der Operation	Zahlencode	Lokalisation der operierten Körperregion
Best Supportive Care	[0] nein [1] ja [99] unbekannt	Angabe zur Behandlung durch Best Supportive Care

3.3.10 Weiterführende Datenerhebung und Nachsorge

Um eine möglichst vollständige Datenerhebung zu realisieren und den Verlauf der Fälle in Erfahrung zu bringen, wurden zunächst folgende weitere Schritte unternommen:

- telefonische Patientenbefragungen oder Befragung von Angehörigen bei bereits verstorbenen Patienten,

- Versendung eines 5-seitigen Fragebogens mit eigens erstellten Fragen an die einweisenden und/oder an die mit der Nachsorge der Patienten betrauten, niedergelassenen Ärzte (Abb.3.1).

Hierdurch konnten weitere Daten hinsichtlich chemotherapeutischer Behandlungen in adjuvanter und palliativer Absicht, radiologischer und nuklearmedizinischer Befunde, des Rezidiv- oder Progressionsstatus, etwaiger Strahlentherapien, weiterer Operationen sowie möglicher Sterbefälle akquiriert werden.

Für die im Anschluss der Befragungen weiterhin fehlenden Sterbedaten wurde mithilfe des Datenbestandes des Charité Comprehensive Cancer Centers ein Abgleich mit dem Melde- und dem Krebsregister durchgeführt. Bei verstorbenen Patienten konnte auf diese Weise das Todesdatum sowie gegebenenfalls die Todesursache eingeholt werden. Bei nicht verstorbenen Patienten wurde zusätzlich das Datum des letzten Datenabgleiches des Charité Comprehensive Cancer Centers mit dem Melde- und Krebsregister angegeben.

<p style="text-align: center;">FRAGEBOGEN</p> <p>Frau / Herr (Dr.): _____</p> <p>Name, Vorname der Patientin / des Patienten: _____</p> <p>Geburtsdatum der Patientin / des Patienten: _____</p> <p style="text-align: center;">Tumorentität: fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom</p> <p><small>Hinweis: Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Antworten an und füllen die entsprechenden Zusatzinformationen aus. Falls Ihnen nicht zu allen Fragen Informationen vorliegen oder eine Frage nicht zutreffen sollte, streichen Sie diese bitte einfach durch. <u>Der in den Fragen verwendete Begriff „Tumor“ bezieht sich einzig auf das Harnblasenkarzinom.</u></small></p> <p>Fragebogen ausgefüllt am (Datum): _____</p> <p>1.) Wurden im Verlauf der Tumornachsorge Re-Staging-Untersuchungen durchgeführt? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: <input type="checkbox"/> Computertomographie (CT) <input type="checkbox"/> Magnetresonanztomographie (MRT) <input type="checkbox"/> Skelettszintigraphie <input type="checkbox"/> andere, und zwar: _____</p> <p>falls ja: 1.1) - Bitte senden Sie uns freundlicherweise die radiologischen Befunde gemeinsam mit dem ausgefüllten Fragebogen per Post oder per Fax (Fax-Nr.: 030 / 450515924) zu. Anmerkung: Die Befunde des letzten Stagings und die zum Zeitpunkt der Rezidiagnostik bzw. der Progression sind für uns vom meisten Interesse.</p>	<p>2.) Kam es nach radikaler Zystektomie im Verlauf zu einem Tumor-Rezidiv? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</p> <p>falls ja: 2.1) - Zeitpunkt des Rezidivs (so genau wie möglich): Tag: _____ Monat: _____ Jahr: _____ - Siehe dazu radiologischer Befund vom (Datum): _____</p> <p>3.) Kam es im Verlauf bei der Patientin / dem Patienten zu einer Tumor-Progression? Anmerkung: Der Begriff der „Progression“ wird vom „Rezidiv“ abgegrenzt. Beispiele: a) Der Patient erhält nach der Zystektomie eine adjuvante Chemotherapie. Er bekommt im Verlauf ein Rezidiv, woraufhin eine palliative Chemotherapie angesetzt wird. Unter bzw. nach der Chemotherapie kommt es zur ersten Progression des Tumorgeschehens, also zur weiteren Zunahme der Tumormasse. Der Patient erhält darauf eine 2nd-line Chemotherapie, jedoch kommt es zu einer weiteren, zweiten Progression. b) Der Patient erhält nach der Zystektomie eine adjuvante Chemotherapie. Er entwickelt im Verlauf ein Rezidiv und man verabreicht ihm eine palliative Chemotherapie. Daraufhin kommt es dennoch zu einer ersten Progression, sodass dem Patienten eine 2nd-line Chemotherapie verabreicht wird, welche ggf. dem Schema der adjuvanten Chemotherapie entspricht. Dennoch entwickelt der Patient im weiteren Verlauf eine zweite Progression. <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</p> <p>falls ja: 3.1) - Zeitpunkt der Progression (so genau wie möglich): Tag: _____ Monat: _____ Jahr: _____</p> <p>4.) Hat die Patientin / der Patient außerhalb der Charité eine Chemotherapie erhalten? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</p> <p>falls ja: 4.1) - Handelte es sich um eine adjuvante oder palliative Chemotherapie? <input type="checkbox"/> adjuvant <input type="checkbox"/> palliativ</p>
--	--

Abb.3.1 Fragebogen

<p>- Wo wurde die Chemotherapie verabreicht? Name der Praxis / des Krankenhauses: _____</p> <p>- Beginn der Chemotherapie (so genau wie möglich): Tag: _____ Monat: _____ Jahr: _____</p> <p>- Folgende Chemotherapeutika / Folgendes Chemotherapeutikum wurde/n verabreicht: _____</p> <p>- Anzahl der geplanten Zyklen: _____</p> <p>- Anzahl der tatsächlich verabreichten Zyklen: _____</p> <p>- Musste die Dosis eines Chemotherapeutikums / mehrerer Chemotherapeutika reduziert werden? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, folgendes Chemotherapeutika: _____ aus folgendem Grund: _____</p> <p>- Musste die Chemotherapie abgebrochen werden? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, aus folgendem Grund _____</p> <p>Zeitpunkt des Abbruchs (so genau wie möglich): Tag: _____ Monat: _____ Jahr: _____</p> <p>- Diese Frage bezieht sich auf Patientinnen / Patienten mit erhaltener palliativer Chemotherapie: Wie hat die Tumorerkrankung auf die palliative Chemotherapie angesprochen? <input type="checkbox"/> Tumor nicht mehr nachweisbar („complete response“) <input type="checkbox"/> Tumor regredient („partial response“) <input type="checkbox"/> unveränderte Tumorlast („stable disease“) <input type="checkbox"/> Tumor-Progression („progressive disease“)</p> <p>- Wurde im Verlauf auf eine andere Chemotherapie-Kombination umgestellt bzw. eine Zweitlinien-Chemotherapie verabreicht? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</p> <p>falls ja: 4.2) - Grund für die Chemotherapie-Umstellung bzw. Zweitlinien-Chemotherapie: <input type="checkbox"/> Progress unter 1st-line Chemotherapie <input type="checkbox"/> Unverträglichkeit bzw. Nebenwirkungen der 1st-line Chemotherapie <input type="checkbox"/> sonstige Gründe: _____</p>	<p>- Folgende Chemotherapeutika / Folgendes Chemotherapeutikum wurde/n verabreicht: _____</p> <p>- Beginn der veränderten Chemotherapie (so genau wie möglich): Tag: _____ Monat: _____ Jahr: _____</p> <p>- Anzahl der geplanten Zyklen: _____</p> <p>- Anzahl der tatsächlich verabreichten Zyklen: _____</p> <p>- Musste die Dosis eines Chemotherapeutikums / mehrerer Chemotherapeutika reduziert werden? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, aus folgendem Grund _____</p> <p>- Musste die Chemotherapie abgebrochen werden? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, aus folgendem Grund _____</p> <p>- Wie hat die Tumorerkrankung auf die Chemotherapie angesprochen? <input type="checkbox"/> Tumor nicht mehr nachweisbar („complete response“) <input type="checkbox"/> Tumor regredient („partial response“) <input type="checkbox"/> unveränderte Tumorlast („stable disease“) <input type="checkbox"/> Tumor-Progression („progressive disease“)</p> <p>5.) Wie ist die aktuelle Tumorsituation der Patientin / des Patienten? Zum Beispiel: Besteht eine palliative Therapie? Wenn ja: in welcher Form? (Best supportive care / rein symptomatische Behandlung; palliative Chemotherapie?) _____ _____</p> <p>6.) Ist die Patientin / der Patient im Verlauf verstorben? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</p> <p>falls ja: 6.1) - Todesdatum: Tag: _____ Monat: _____ Jahr: _____ - Tumorbedingt verstorben: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar</p>
---	--

7.) Optionale Fragen:

7.1) Hat die Patientin / der Patient im Verlauf eine Radiotherapie erhalten?
 nein ja

falls ja:
7.1.1)
- An welchem Institut wurde die Radiotherapie durchgeführt?

- Beginn der Radiotherapie (so genau wie möglich):
Tag: _____ Monat: _____ Jahr: _____

- Folgende Körperregionen wurden bestrahlt:

7.2) Musste die Patientin / der Patient im Verlauf aufgrund der Tumorerkrankung erneut operiert werden? (Gemeint ist der Zeitraum nach der radikalen Zystektomie bis zur Gegenwart)
 nein ja

falls ja:
7.2.1)
- Zeitpunkt der Operation / Operationen (so genau wie möglich):
Tag: _____ Monat: _____ Jahr: _____

- Um welche Operation / Operationen handelte es sich dabei?

8.)
Kommentare:

Abb.3.1 Fragebogen (Fortsetzung)

3.3.11 Beendigung der Datenerhebung und Verlaufsendpunkte

Die Datenerhebung endete am 13.10.2014.

Folgende Daten wurden als Fall-individuelle Verlaufsendpunkte gewertet (Tab.3.18):

- Todesdatum,
- Datum des letzten Datenabgleichs des Charité Comprehensive Cancer Centers mit dem Melde- und dem Krebsregister,
- Datum der zuletzt durchgeführten radiologischen Untersuchung,
- Datum der letzten ärztlich festgehaltenen, schriftlichen Verlaufsdokumentation, einschließlich zurückgesandter Fragebögen.

Tab.3.18 Art der Nachsorge und letzte Patienteninformation

Variable	Kodierung	Erläuterung
Nachsorge	Zahlencode	Art und Kontaktperson/-institut für die Nachsorge; Kodierung als einzelne Ziffer (bei einzelner Nachsorge-Strategie) oder als Kombinationszahl (bei Mehrfach-Strategien): - Kein Follow-up - Patient - Angehöriger - niedergelassener Arzt - CCCC _ Melde-, Krebsregister - lost to follow-up
Letzte Patienteninformation_ Zeitpunkt	Datum	Datum der letzten Patienteninformation
Letzte Patienteninformation_ Bemerkung	Freitext	Herkunft der letzten Patienteninformation; darunter: Todesdatum, radiologische Diagnostikbefunde, letzte Information des CCCC, beantworteter Fragebogen des niedergelassenen Arztes, Entlassungsdatum

CCCC = Charité Comprehensive Cancer Center.

3.3.12 Gruppierung der Fälle

Anhand des postoperativen Verlaufes und der Therapiemaßnahmen konnten die Fälle in verschiedene Therapiegruppen eingeteilt werden (Tab.3.19). Dies war nicht zuletzt für die Selektion der passenden Fälle für die statistische Auswertung notwendig.

Für diese Arbeit waren insbesondere zwei Gruppen entscheidend:

- die „adjuvante Chemotherapie-Gruppe“, welche nach erfolgter radikaler Zystektomie einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt wurde und
- die „Nachsorge-Gruppe“, die nach radikaler Zystektomie keine adjuvante Chemotherapie erhielt und einer Nachsorge zugeführt wurde.

Tab.3.19 Primäre Therapie

Variable	Kodierung	Erläuterung
Primäre Therapie	[1] adjuvant [2] Nachsorge [3] palliativ [4] neoadjuvant [5] Verlaufskontrolle mit M+ / ausgedehnte LK Metastasen [6] Sonstige für Fragestellung nicht geeignet [7] im KH postop verstorben innerhalb 4 Wochen [99] unbekannt	Einteilung der Fälle anhand ihrer primären Therapie beziehungsweise des postoperativen Verlaufs. Dies entspricht: der weiteren Therapie nach radikaler Zystektomie oder einer erfolgten neoadjuvanten Chemotherapie oder weiterer besonderer postoperativer Umstände
KH = Krankenhaus; LK = Lymphknoten; M+ = positiver Fernmetastasierungsstatus; postop = postoperativ.		

3.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms SPSS Statistics 22 (IBM). Zur Überprüfung von Daten auf eine bestehende Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Bei Nicht-Normalverteilung wurde der nichtparametrische zweiseitige Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test) für unabhängige Stichproben als statistischer Test durchgeführt, bei Normalverteilung der parametrische zweiseitige t-Test für unabhängige Stichproben. Zur statistischen Auswertung von Kreuztabellen diente der zweiseitige Chi-Quadrat-Test nach Pearson (χ^2 -Test).

Die Hauptendpunkte für die statistische Auswertung werden wie folgt definiert:

- Gesamtüberleben: Zeitraum vom Datum der radikalen Zystektomie bis zum Sterbeereignis oder zum Datum der letzten Patienteninformation
- Rezidivfreies Überleben: Zeitraum vom Datum der radikalen Zystektomie bis zum Rezidivereignis oder zum Sterbeereignis oder zum Datum der letzten Patienteninformation.

Für die Analysen zum Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben wurden der Kaplan-Meier-Schätzer und entsprechende Log-Rank-Tests angewendet.

Des Weiteren wurden uni- und explorative multivariate Analysen mittels Cox-Regressionsmodellen durchgeführt, wobei für die multivariate Statistik die Prozedur der schrittweisen Rückwärtselimination der auszuwertenden Variablen gewählt wurde. Angegeben werden die Hazard Ratios (HR) und 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI).

Als Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Berechnungen ein zweiseitiges $p < 0,05$ definiert.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Form von Tabellen und Abbildungen.

4. Ergebnisse

4.1 Das ausgewertete Patientenkollektiv

Von 123 Patienten aus dem Primärkollektiv, die den Tumorformeln entsprachen, konnten 93 Fälle in die statistische Auswertung eingeschlossen werden. Ursachen für den Ausschluss von 30 Patienten waren: neoadjuvante Chemotherapien, bereits palliative Situationen, ein postoperatives Versterben im stationären Verlauf (innerhalb von 4 Wochen) sowie fehlende Nachsorgedaten.

Verglichen wurden jeweils die Patientenkollektive, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten (AC-Kollektiv), mit den postoperativ primär nachgesorgten Patientenkollektiven (N-Kollektiv).

4.2 Gesamtkollektiv: Vergleich zwischen adjuvanter Chemotherapie und primärer postoperativer Nachsorge

4.2.1 Allgemeine Kollektivbeschreibung

Dieses ausgewertete Patientenkollektiv umfasst 93 Patienten mit 84 reinen Urothelkarzinomen und 9 gemischtzelligen Tumoren mit Urothelkarzinomanteil der Harnblase (Abb.4.1).

In 22 Fällen wurde eine adjuvante Chemotherapie verabreicht, darunter waren 86% Männer und 14% Frauen in einem mittleren Alter von 62,5 Jahren. Insgesamt 71 Patienten erhielten postoperativ eine primäre Nachsorge. Diese setzten sich zu 69% aus männlichen und zu 31% aus weiblichen Patienten in einem mittleren Alter von 67,2 Jahren zusammen (Tab.4.1).

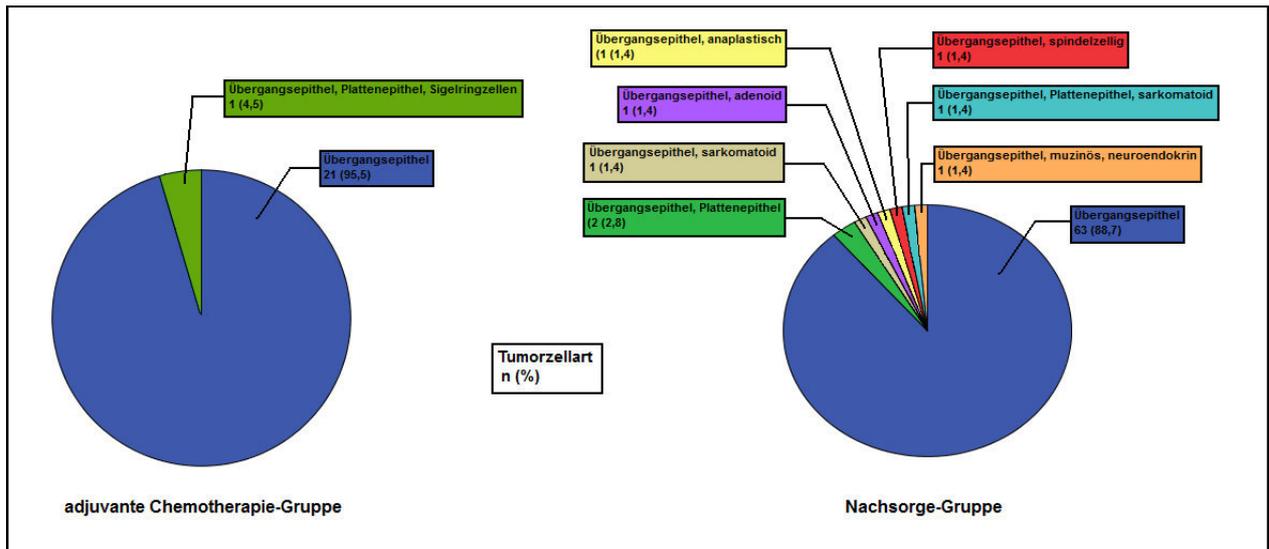


Abb.4.1 Verteilung der histopathologischen Tumorentitäten

Tab.4.1 Verteilung der Merkmale Geschlecht und Alter

	AC (n=22)	N (n=71)	Sign.
Geschlecht			p=0,109 *
männlich (%)	19 (86,4)	49 (69,0)	
weiblich (%)	3 (13,6)	22 (31,0)	
Alter bei RCX (Jahre)			p=0,012 **
MW	62,50	67,18	
Median	63	69	
Min–Max	49–76	37–82	

* = χ^2 -Test; ** = Mann-Whitney-U-Test.
AC = adjuvante Chemotherapie; N = primäre Nachsorge; Max = Maximum; Min = Minimum; MW = Mittelwert;
RCX = radikale Zystektomie; Sign. = Signifikanz.

4.2.2 Komorbidität und Harnableitung

Aus Tabelle 4.2 ist ersichtlich, dass keine signifikanten Unterschiede in der Komorbidität zwischen der AC-Gruppe und der N-Gruppe bestanden. Auch bei der Art der Harnableitung gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (χ^2 -Test, p=0,425), wobei die häufigste Harnableitung das Ileumkonduit war (Abb. 4.2).

Tab.4.2 Verteilung der Komorbidität

	AC (n=22)	N (n=71)	Sign.
Charlson Komorb.-Index			p=0,648 ***
MW (95%-KI)	2,27 (1,43–3,12)	2,49 (2,02–2,96)	
Median	2	2	
Min–Max	0–7	0–7	
Charlson Komorb.-Index nach Alter			p=0,181 ***
MW (95%-KI)	4,00 (3,04–4,96)	4,77 (4,20–5,34)	
Median	4	5	
Min–Max	0–8	0–11	
Komorbiditätsgrade			p=0,460 ***
MW (95%-KI)	2,23 (1,82–2,64)	2,41 (2,17–2,65)	
Median	2	2	
Min–Max	1–4	1–4	

*** = t-Test.
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; AC = adjuvante Chemotherapie; Komorb.-Index = Komorbiditätsindex;
Max = Maximum; Min = Minimum; MW = Mittelwert; N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.

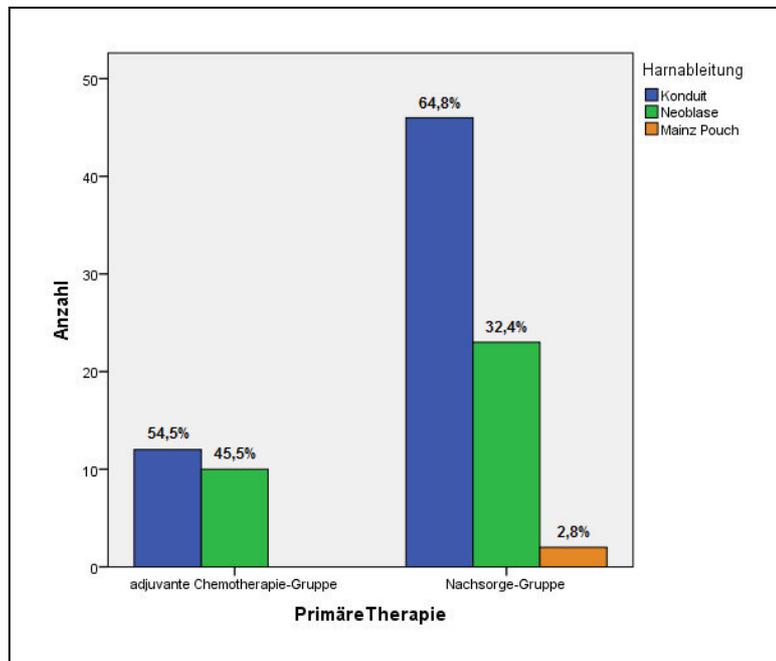


Abb.4.2 Häufigkeiten der Harnableitungen

4.2.3 Tumorbezogene Daten

In beiden Gruppen kamen die Tumorstadien pT3 und pT4 sowie ein Grading von G3/G4 am häufigsten vor, wobei sich ein signifikanter Unterschied im Grading zwischen dem AC- und dem N-Kollektiv zeigte (χ^2 -Test, p=0,006). In den meisten Fällen fand im Rahmen der Zystektomie eine R0-Resektion statt (AC: 77,3%, N: 60,6%).

Einschränkend muss jedoch auch angemerkt werden, dass im N-Kollektiv bei ca. 24% das R-Stadium im histopathologischen Befund nicht angegeben wurde.

Im pN-Stadium gab es einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (χ^2 -Test, $p < 0,001$). Während 86% in der AC-Gruppe Lymphknotenmetastasen aufwiesen, waren dies im N-Kollektiv lediglich 37% (Tab.4.3).

Tab.4.3 Verteilung der Tumorstadien

	AC (n=22) n (%)	N (n=71) n (%)	Sign.
pT-Stadium			$p=0,127^*$
pT1	1 (4,5)	0 (0,0)	
pT(2,2a,2b)	3 (13,6)	7 (9,9)	
pT(3,3a,3b)	11 (50,0)	45 (63,4)	
pT(4,4a,4b)	6 (27,3)	19 (26,8)	
ypT0	1 (4,5)	0 (0,0)	
pN-Stadium			$p < 0,001^*$
pN0	3 (13,6)	43 (60,6)	
pN+	19 (86,4)	26 (36,6)	
pNX	0 (0,0)	2 (2,8)	
R-Stadium			$p=0,314^*$
R0	17 (77,3)	43 (60,6)	
R1	3 (13,6)	8 (11,3)	
RX	0 (0,0)	3 (4,2)	
unbekannt	2 (9,1)	17 (23,9)	
Grading			$p=0,006^*$
G1,G2	4 (18,2)	2 (2,8)	
G3,G4	17 (77,3)	69 (97,2)	
unbekannt	1 (4,5)	0 (0,0)	

* = χ^2 -Test.
AC = adjuvante Chemotherapie; N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.

In der AC-Gruppe wurden alle 22 Patienten (100%) lymphadenektomiert, in der N-Gruppe waren dies 69 Patienten (97%) (χ^2 -Test, $p=0,426$). Die mittlere Lymphknotendichte (Lymph Node Density) in den lymphadenektomierten Fällen war in der AC-Gruppe mit 16,6% signifikant höher als in der N-Gruppe mit etwa 9,2% (MWU-Test, $p < 0,001$) (Tab.4.4).

Tab.4.4 Verteilung der Lymphknotenmerkmale (nur lymphadenektomierte Fälle)

	AC (n=22)	N (n=69)	Sign.
Anzahl entfernter LK			p=0,591 ***
MW (95%-KI)	18,91 (14,63–23,18)	17,57 (15,08–20,05)	
Median	20	15	
Min–Max	6–37	1–63	
Anzahl positiver LK			p<0,001 **
MW (95%-KI)	3,18 (1,37–4,99)	1,46 (0,73–2,20)	
Median	2	0	
Min–Max	0–18	0–15	
Lymph Node Density (%)			p<0,001 **
MW (95%-KI)	16,61 (8,80–24,43)	9,15 (4,64–13,67)	
Median	13,40	0,00	
Min–Max	0,00–75,00	0,00–100,00	

** = Mann-Whitney-U-Test; *** = t-Test.
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; AC = adjuvante Chemotherapie; LK = Lymphknoten; Max = Maximum; Min = Minimum;
MW = Mittelwert; N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.

4.2.4 Charakteristika der adjuvanten Chemotherapieregime

In der AC-Gruppe erhielten ca. 82% der Patienten die Kombinationstherapie Gemcitabin/Cisplatin und ca. 14% der Patienten Cisplatin/Methotrexat/Vinblastin (Tab.4.5). Der mittlere Zeitraum zwischen radikaler Zystektomie und Beginn der adjuvanten Chemotherapie betrug 66,1 Tage, wobei 3 Patienten die adjuvante Chemotherapie nach mehr als 90 Tagen (92 Tage, 103 Tage, 153 Tage) nach radikaler Zystektomie begannen (Tab.4.6). Die Anzahl der verabreichten Zyklen ist Tabelle 4.5 zu entnehmen. Die häufigsten Gründe für eine Dosisreduktion waren eine Verschlechterung der Nierenfunktion, eine Thrombopenie und eine Leukozytopenie; in einem Fall war die Ursache unbekannt. In 3 Fällen wurde die Chemotherapie auf Patientenwunsch oder aufgrund von nicht tolerablen Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen.

Innerhalb der AC-Gruppe konnte bei einem einzelnen Patienten im Rahmen der Einholung von Nachsorgedaten lediglich in Erfahrung gebracht werden, dass eine adjuvante Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie außerhalb der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde. Darüber hinaus wurde weder bekannt, welches Chemotherapieschema genau verabreicht wurde, noch konnten Angaben zur Zyklusanzahl, einer möglichen Dosisreduktion oder zu einem etwaigen Therapieabbruch eruiert werden. Diese Angaben mussten als „unbekannt“ in die Datentabelle aufgenommen werden (Tab.4.5).

Tab.4.5 Adjuvante Chemotherapieregime

	Anzahl (n) (n=22)	Prozent (%)
Chemotherapieschema		
Gem/Cis	18	81,8
CMV	3	13,6
unbekannt	1	4,5
Zyklusanzahl		
1 inkompletter Zyklus	1	4,5
1 Zyklus	2	9,1
2 Zyklen	5	22,7
3 Zyklen	11	50,0
4 Zyklen	1	4,5
5 Zyklen	1	4,5
unbekannt	1	4,5
Dosisreduzierung der AC		
nein	16	72,7
ja	4	18,2
unbekannt	2	9,1
Abbruch der AC		
nein	17	77,3
ja	3	13,6
unbekannt	2	9,1
AC = adjuvante Chemotherapie; CMV = Cisplatin/Methotrexat/Vinblastin; Gem/Cis = Gemcitabin/Cisplatin.		

Tab.4.6 Zeit bis zur adjuvanten Chemotherapie

	MW	Median	Min–Max
Zeitraum zwischen RCX und Beginn der AC (Tage)	66,14	65,00	11,00–153,00
AC = adjuvante Chemotherapie; Max = Maximum; Min = Minimum; MW = Mittelwert; RCX = radikale Zystektomie.			

4.2.5 Palliative Chemotherapie

Im AC-Kollektiv trat im Verlauf der weiteren Nachsorge bei 14 von 22 Patienten (63,6%) ein Rezidiv auf, im N-Kollektiv waren 42 von 71 Patienten (59,2%) von einem Rezidiv betroffen.

41% aller Patienten der AC-Gruppe erhielten im weiteren Verlauf eine palliative Chemotherapie, während bei ebenfalls 41% keine weitere Chemotherapie erfolgte. Für 18% der Patienten konnten keine Nachsorge-Informationen zu einer palliativen Chemotherapie ermittelt werden. In der N-Gruppe erhielten nur 30% aller Patienten eine palliative Chemotherapie, wohingegen 48% nicht palliativ chemotherapiert wurden.

Für ca. 23% der Patienten aus der N-Gruppe blieb der Status zur palliativen Chemotherapie unbekannt. In beiden Gruppen wurde bei jeweils über drei Vierteln der Fälle Gemcitabin/Cisplatin verabreicht (Tab.4.7).

Bezogen auf die Rezidivrate begannen im AC-Kollektiv 9 der 14 (ca. 64%) und im N-Kollektiv 21 der 42 (50%) Patienten mit Tumorrezidiv eine palliative Chemotherapie. Die mittlere Zeit zwischen radikaler Zystektomie und Beginn einer palliativen Chemotherapie betrug in der AC-Gruppe ca. 26,8 Monate (Median: 24,0 Monate), in der N-Gruppe ca. 9,5 Monate (Median: 6,5 Monate; MWU-Test, $p=0,002$).

In der AC-Gruppe wurde in 2 Fällen und in der N-Gruppe in 6 Fällen die Dosis der palliativen Chemotherapie reduziert. Gründe waren eine Verschlechterung der Nierenfunktion sowie das Auftreten sonstiger Nebenwirkungen. Bei 6 Patienten des AC-Kollektivs und bei 15 des N-Kollektivs wurde die palliative Chemotherapie abgebrochen. Ursächlich waren hierbei eine Verschlechterung der Nierenfunktion, der Patientenwunsch, eine Ileus-Problematik, ein Hirninfarkt, eine kontinuierliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes, ein fehlendes Ansprechen auf die Chemotherapie sowie sonstige Nebenwirkungen.

Tab.4.7 Palliative Chemotherapie

	AC n (%)	N n (%)	Sign.
PC erhalten	(n=22)	(n=71)	$p=0,609$ *
nein	9 (40,9)	34 (47,9)	
ja	9 (40,9)	21 (29,6)	
unbekannt	4 (18,2)	16 (22,5)	
Chemotherapieschema	(n=9)	(n=21)	$p=0,146$ *
Gem/Cis	7 (77,8)	16 (76,2)	
Gem/Carbo	0 (0,0)	2 (9,5)	
Gem/Tax	1 (11,1)	0 (0,0)	
Gem mono	0 (0,0)	3 (14,3)	
CAP 7.1 Studienprotokoll*)	1 (11,1)	0 (0,0)	
Zyklusanzahl	(n=9)	(n=21)	$p=0,756$ *
1 inkompletter Zyklus	2 (22,2)	4 (19,0)	
1 Zyklus	1 (11,1)	3 (14,3)	
2 Zyklen	2 (22,2)	2 (9,5)	
3 Zyklen	1 (11,1)	5 (23,8)	
4 Zyklen	2 (22,2)	2 (9,5)	
5 Zyklen	1 (11,1)	1 (4,8)	
6 Zyklen	0 (0,0)	3 (14,3)	
unbekannt	0 (0,0)	1 (4,8)	

* = χ^2 -Test, *) Das genaue Schema unter dieser Bezeichnung wurde nicht angegeben.
AC = adjuvante Chemotherapie; Gem/Carbo = Gemcitabin/Carboplatin; Gem/Cis = Gemcitabin/Cisplatin;
Gem mono = Gemcitabin Monotherapie; Gem/Tax = Gemcitabin/Taxol (Gemcitabin/Paclitaxel); N = primäre
Nachsorge; PC = palliative Chemotherapie; Sign. = Signifikanz.

4.2.6 Zweitlinien-, Drittlinien- und Viertlinien-Chemotherapie

Vor Betrachtung der folgenden Ergebnisse muss auf die unzureichenden Rücklaufdaten bezüglich einer Zweitlinien-, Drittlinien- und Viertlinien-Chemotherapie trotz umfangreicher Bemühungen, die Nachsorgedaten zu akquirieren, hingewiesen werden. Auf ihrer Grundlage ist keine aussagekräftige statistische Analyse möglich. Die vorhandenen Daten sollen deshalb nachfolgend rein deskriptiv vorgestellt werden.

Von allen Patienten, die eine palliative Chemotherapie erhielten, wurde 4 Patienten aus der AC- und 7 Patienten aus der N-Gruppe eine weitere palliative Chemotherapie appliziert (Tab.4.8). Die Indikationen bestanden in einem Abbruch der Erstlinien-palliativen Chemotherapie aufgrund von Toxizität (n=7), in einem Progress unter Erstlinien-Chemotherapie bzw. nach erfolgter Erstlinien-Chemotherapie (n=3) sowie aus unbekannter Ursache (n=1).

Jeweils ein Patient aus beiden Fallgruppen erhielt eine Drittlinien-Chemotherapie. Aus dem adjuvanten Kollektiv wurde einem Patienten auch eine Viertlinien-Chemotherapie mit zwei Zyklen Vinflunin verabreicht.

Tab.4.8 Zweitlinien-Chemotherapie

	AC n (%)	N n (%)	Sign.
Zweitlinie erhalten	4	7	
Chemotherapieschema			p=0,352 *
Gem/Cis	0 (0,0)	1 (14,3)	
Gem/Carbo	1 (25,0)	0 (0,0)	
Gem/Tax	2 (50,0)	2 (28,6)	
Gem mono	0 (0,0)	2 (28,6)	
Vinflunin	1 (25,0)	0 (0,0)	
Carbo/Tax	0 (0,0)	1 (14,3)	
Carbo/AUC2*)	0 (0,0)	1 (14,3)	
Zyklusanzahl			p=0,088 *
1 inkompletter Zyklus	0 (0,0)	1 (14,3)	
1 Zyklus	0 (0,0)	3 (42,9)	
2 Zyklen	3 (75,0)	0 (0,0)	
3 Zyklen	1 (25,0)	0 (0,0)	
4 Zyklen	0 (0,0)	1 (14,3)	
5 Zyklen	0 (0,0)	0 (0,0)	
6 Zyklen	0 (0,0)	1 (14,3)	
unbekannt	0 (0,0)	1 (14,3)	
<small>* = χ^2-Test, *) Das genaue Schema unter dieser Bezeichnung wurde nicht angegeben. AC = adjuvante Chemotherapie; Carbo = Carboplatin; Carbo/Tax = Carboplatin/Taxol (Carboplatin/Paclitaxel); Gem/Carbo = Gemcitabin/Carboplatin; Gem/Cis = Gemcitabin/Cisplatin; Gem mono = Gemcitabin Monotherapie; Gem/Tax = Gemcitabin/Taxol (Gemcitabin/Paclitaxel); N = primäre Nachsorge; PC = palliative Chemotherapie; Sign. = Signifikanz.</small>			

4.2.7 Nachsorgezeit

Wie in Tabelle 4.9 dargestellt, besteht für die AC-Gruppe eine signifikant längere Nachsorgezeit im Vergleich zur N-Gruppe (MWU-Test, $p=0,008$).

Tab.4.9 Nachsorgezeit

	AC (n=22)	N (n=71)	Sign.
Nachsorgezeit (Monate)			p=0,008 **
MW (95%-KI)	47,69 (38,00–57,37)	33,21 (26,34–40,07)	
Median	50,94	25,43	
Min–Max	11,50–83,75	2,30–105,30	
<small>** = Mann-Whitney-U-Test. 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; AC = adjuvante Chemotherapie; Max = Maximum; Min = Minimum; MW = Mittelwert; N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.</small>			

4.2.8 Rezidivrate und rezidivfreies Überleben

Das rezidivfreie Überleben wurde ausschließlich für diejenigen Patienten berechnet, bei welchen eine sichere Aussage bezüglich des Rezidivstatus getroffen werden konnte („Rezidiv ja/nein“).

Bei einem Patienten der N-Gruppe war der Rezidivstatus zwar bekannt, aber der Rezidivzeitpunkt konnte nicht ermittelt werden. Dieser Fall wird in Tabelle 4.10 als Rezidiv-Fall mit aufgeführt („Rezidiv aufgetreten: ja“), er fehlt jedoch in der Auswertung für die rezidivfreie Zeit in Tabelle 4.11 sowie in der zugehörigen Abbildung 4.3.

Im AC-Kollektiv ist bei 14 von 22 Patienten (63,6%) ein Rezidiv aufgetreten, im N-Kollektiv bei 42 von 71 Patienten (59,2%). Die Rezidive der AC-Gruppe traten hauptsächlich systemisch auf. In der N-Gruppe fanden sich vornehmlich Patienten mit Nachweis eines alleinigen systemischen Rezidivs bzw. eines systemischen Rezidivs und eines Lokalrezidivs. Ausschließliche Lokalrezidive kamen in beiden Gruppen in weniger als 10% der Fälle vor (Tab.4.10).

Das mittlere rezidivfreie Überleben war in der AC-Gruppe mit 40,6 Monaten nicht-signifikant höher als im N-Kollektiv mit ca. 37,0 Monaten (Log-Rank-Test, $p=0,384$) (Tab.4.11, Abb.4.3).

Tab.4.10 Rezidive

	AC n (%)	N n (%)	Sign.
Rezidiv aufgetreten	(n=22)	(n=71)	p=0,921 *
nein	5 (22,7)	19 (26,8)	
ja	14 (63,6)	42 (59,2)	
unbekannt	3 (13,6)	10 (14,1)	
Rezidiv Lokalisation	(n=14)	(n=42)	p=0,070 *
lokal	1 (7,1)	4 (9,5)	
systemisch	11 (78,6)	23 (54,8)	
lokal+systemisch	1 (7,1)	15 (35,7)	
unbekannt	1 (7,1)	0 (0,0)	

* = χ^2 -Test.
AC = adjuvante Chemotherapie; N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.

Tab.4.11 Rezidivfreies Überleben

	AC (n=19)	N (n=60)	Sign.
Rezidivfreies Überleben (Monate)			p=0,384 ****
MW (95%-KI)	40,60 (26,13–55,07)	36,97 (25,98–47,95)	
Median	37,32	10,22	
Min–Max	3,32–82,83	1,48–101,75	

**** = Log-Rank-Test.
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; AC = adjuvante Chemotherapie; Max = Maximum; Min = Minimum; MW = Mittelwert;
N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.

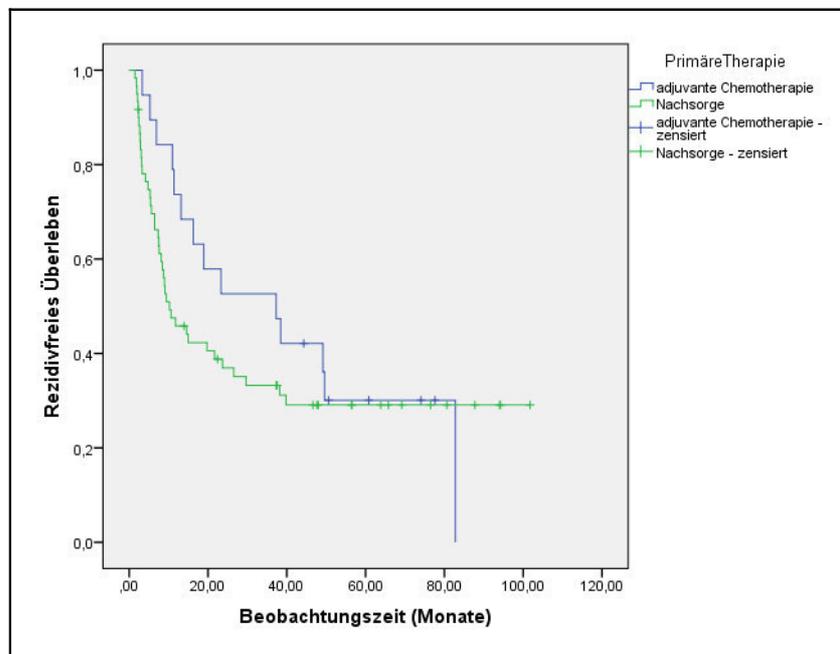


Abb.4.3 Rezidivfreies Überleben

4.2.9 Todesfälle und Gesamtüberleben

Von den 22 adjuvant chemotherapierten Patienten sind 15 Patienten im Verlauf verstorben, 87% von ihnen an den Folgen des Harnblasenkarzinoms und 13% aus unbekannter Ursache. In der N-Gruppe sind 49 der 71 Patienten verstorben, davon 71% aufgrund des Harnblasenkarzinoms, 12% infolge einer anderen Todesursache und 16% aus einer unbekanntem Ursache (Tab.4.12).

Bezüglich des mittleren Gesamtüberlebens zeigt sich in der AC-Gruppe ein nicht-signifikanter Überlebensvorteil mit 52,5 Monaten gegenüber 43,1 Monaten in der N-Gruppe (Tab.4.13, Abb.4.4).

Tab.4.12 Todesfälle

	AC n (%)	N n (%)	Sign.
Verstorben	(n=22)	(n=71)	p=0,581 *
nein	7 (31,8)	19 (26,8)	
ja	15 (68,2)	49 (69,0)	
unbekannt	0 (0,0)	3 (4,2)	
Todesursache	(n=15)	(n=49)	p=0,323 *
Harnblasenkarzinom	13 (86,7)	35 (71,4)	
Andere Ursachen	0 (0,0)	6 (12,2)	
unbekannt	2 (13,3)	8 (16,3)	

* = χ^2 -Test.
AC = adjuvante Chemotherapie-Gruppe; N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.

Tab.4.13 Überlebenszeit

	AC (n=22)	N (n=71)	Sign.
Überlebenszeit (Monate)			
MW (95%-KI)	52,49 (41,29–63,69)	43,09 (33,48–52,69)	p=0,168 ****
Median	54,41	26,22	
Min–Max	11,50–83,75	2,30–105,30	

**** Log-Rank-Test.
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; AC = adjuvante Chemotherapie-Gruppe; Max = Maximum; Min = Minimum;
MW = Mittelwert; N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.

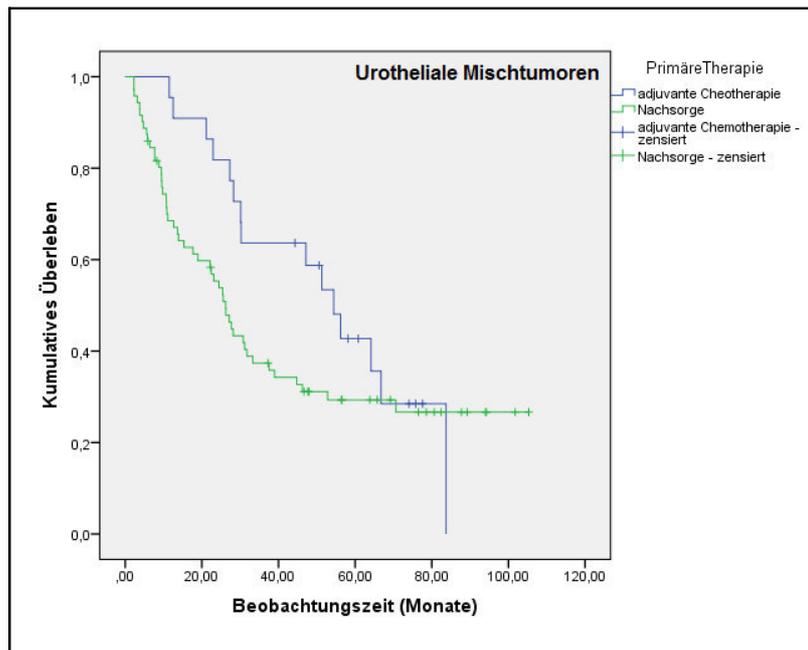


Abb.4.4 Gesamtüberleben

4.2.10 Explorative multivariate Analyse

In die Berechnung der folgenden univariaten und explorativen multivariaten Analysen (Cox-Regressionsanalysen) wurde jeweils eine Analyse zum rezidivfreien Überleben sowie zum Gesamtüberleben durchgeführt. Zu den untersuchten Variablen gehörten solche zu den Patientencharakteristika (Alter zum Zeitpunkt der Zystektomie, Geschlecht, Komorbiditätsgrad), zu histopathologischen Parametern (pT-Stadium, Grading, pN-Status) sowie zur postoperativen Therapiestrategie (adjuvante Chemotherapie versus primäre Nachsorge).

a.) Rezidivfreies Überleben

Eine Übersicht über die univariate und explorative multivariate Analyse zum rezidivfreien Überleben bietet die folgende Tabelle 4.14.

Tab.4.14 Univariate und explorative multivariate Analyse zum rezidivfreien Überleben

	Univariate Analyse				Explorative Multivariate Analyse			
	n	HR	95%-KI	Sign.	n	HR	95%-KI	Sign.
Alter bei OP	79	0,985	0,956 - 1,015	0,332	76	0,971	0,939 - 1,003	0,076
Geschlecht männlich [R] weiblich	59 20	0,979	0,532 - 1,801	0,945	56 20	0,715	0,368 - 1,389	0,322
Komorbiditätsgrad Komorbiditätsgrad ≤2 [R] Komorbiditätsgrad ≥3	47 32	1,102	0,640 - 1,898	0,726	46 30	1,280	0,698 - 2,349	0,425
pT-Stadium ≤T2 [R] pT3/4	10 69	1,421	0,608 - 3,323	0,418	9 67	2,866	1,080 - 7,609	0,035
Grading G1,G2 [R] G3,G4	4 74	1,130	0,352 - 3,625	0,837	4 72	1,495	0,430 - 5,199	0,527
pN-Stadium pN0 [R] pN+	38 39	1,955	1,127 - 3,392	0,017	38 38	4,043	2,086 - 7,837	<0,001
Primäre Therapie Nachsorge [R] adjuvante Chemotherapie	60 19	0,764	0,415 - 1,404	0,385	58 18	0,301	0,141 - 0,644	0,002

[R] = Referenz ; 95%-KI = 95% Konfidenzintervall ; HR = Hazard Ratio ; n = Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Fälle ; Sign. = Signifikanz.

In der univariaten Analyse konnte der Lymphknotenstatus als einzige signifikante Einflussgröße auf das rezidivfreie Überleben identifiziert werden (pN+ versus pN0_{Referenz}: p=0,017) (Tab.4.14).

In der explorativen multivariaten Analyse zeigten sich neben dem pN-Status (pN+ versus pN0_{Referenz}: p<0,001) auch die postoperative Therapiestrategie (AC versus N_{Referenz}: p=0,002) und das pT-Stadium (pT3/4 versus ≤pT2_{Referenz}: p=0,035) als signifikant mit dem rezidivfreien Überleben assoziiert. Hierbei waren ein positiver Lymphknotenstatus und ein pT3/4-Stadium mit einem höheren relativen Rezidivrisiko im Beobachtungszeitraum assoziiert, eine adjuvante Chemotherapie mit einem geringeren Risiko (Tab.4.14).

b.) Gesamtüberleben

In der folgenden Tabelle 4.15 werden die Ergebnisse der univariaten und explorativen multivariaten Analysen zum Gesamtüberleben dargestellt.

Tab.4.15 Univariate und explorative multivariate Analyse zum Gesamtüberleben

	Univariate Analyse				Explorative Multivariate Analyse			
	n	HR	95%-KI	Sign.	n	HR	95%-KI	Sign.
Alter bei OP	90	1,001	0,973 - 1,030	0,955	87	0,980	0,946 - 1,014	0,249
Geschlecht männlich [R] weiblich	65 25	0,958	0,549 - 1,672	0,881	62 25	0,798	0,425 - 1,498	0,483
Komorbiditätsgrad Komorbiditätsgrad ≤2 [R] Komorbiditätsgrad ≥3	53 37	1,501	0,916 - 2,461	0,107	52 35	1,602	0,960 - 2,672	0,071
pT-Stadium ≤T2 [R] pT3/4	12 78	1,494	0,711 - 3,138	0,289	11 76	2,798	1,178 - 6,649	0,020
Grading G1,G2 [R] G3,G4	4 85	1,385	0,434 - 4,426	0,582	4 83	1,307	0,353 - 4,835	0,688
pN-Stadium pN0 [R] pN+	44 44	1,312	0,796 - 2,161	0,287	44 43	2,400	1,318 - 4,369	0,004
Primäre Therapie Nachsorge [R] adjuvante Chemotherapie	68 22	0,658	0,368 - 1,175	0,157	66 21	0,425	0,217 - 0,832	0,013

[R] = Referenz ; 95%-KI = 95% Konfidenzintervall ; HR = Hazard Ratio ; n = Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Fälle ; Sign. = Signifikanz.

Bezüglich des Gesamtüberlebens fanden sich keine signifikanten Ergebnisse in der univariaten Analyse (Tab.4.15).

In der explorativen multivariaten Analyse fand sich ein signifikanter Zusammenhang zum pN-Status (pN+ versus pN0_{Referenz}: p=0,004), der postoperativen Therapie (AC versus N_{Referenz}: p=0,013) und dem pT-Stadium (pT3/4 versus ≤pT2_{Referenz}: p=0,020). Ein positiver Lymphknotenstatus und ein pT3/4-Stadium waren mit einer Erhöhung des relativen Mortalitätsrisikos im Beobachtungszeitraum verbunden. Eine adjuvante Chemotherapie war hingegen mit einer Senkung des relativen Mortalitätsrisikos assoziiert (Tab.4.15).

4.3 Subgruppenanalyse der lymphogen metastasierten Patienten: Vergleich zwischen adjuvanter Chemotherapie und primärer postoperativer Nachsorge

Wie die uni- und explorativen multivariaten Analysen in Kapitel 4.2.10 zeigen, stellt das Vorhandensein einer lymphogenen Metastasierung einen besonders ungünstigen Prognosefaktor dar. Diese Subgruppe wurde deshalb nochmals separat ausgewertet. Die Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst.

4.3.1 Kollektivbeschreibung und tumorbezogene Daten (pN+)

Von den 45 lymphogen metastasierten Patienten erhielten 19 Patienten eine adjuvante Chemotherapie (mittleres Alter 62,2 Jahre) und 26 Patienten eine primäre Nachsorge (mittleres Alter 65,3 Jahre). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Geschlechter zwischen dem AC-Kollektiv und dem N-Kollektiv (χ^2 -Test, $p=0,036$), jedoch nicht in der Komorbidität (t-Test, $p=0,497$) (Tab.4.16).

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Tumorentität, im pT-Stadium, im Grading sowie im R-Stadium zwischen der AC- und der N-Gruppe (Tab.4.17).

Tab.4.16 Allgemeine Kollektivmerkmale (pN+)

	AC (n=19)	N (n=26)	Sign.
Alter bei RCX (Jahre)			p=0,238 ***
MW	62,16	65,31	
Median	63	68	
Min–Max	49–76	42–78	
Geschlecht			p=0,036 *
männlich (%)	17 (89,5)	16 (61,5)	
weiblich (%)	2 (10,5)	10 (38,5)	
Komorbiditätsgrad			p=0,497 ***
MW (95%-KI)	2,21 (1,77–2,65)	2,42 (1,98–2,87)	
Median	2	2	
Min–Max	1–4	1–4	
* = χ^2 -Test; *** = t-Test. AC = adjuvante Chemotherapie; Max = Maximum; Min = Minimum; MW = Mittelwert; N = primäre Nachsorge; RCX = radikale Zystektomie; Sign. = Signifikanz.			

Tab.4.17 Tumorbezogene Daten (pN+)

	AC (n=19)	N (n=26)	Sign.
Tumorentität			p=0,820 *
reines Urothel (%)	18 (94,7)	25 (96,2)	
urothelialer Misch tumor (%)	1 (5,3)	1 (3,8)	
pT-Stadium			p=0,278 *
pT1	1 (5,3)	0 (0,0)	
pT(2,2a,2b)	3 (15,8)	7 (26,9)	
pT(3,3a,3b)	9 (47,4)	16 (61,5)	
pT(4,4a,4b)	5 (26,3)	3 (11,5)	
ypT0	1 (5,3)	0 (0,0)	
Grading			p=0,174 *
G1,G2	3 (15,8)	1 (3,8)	
G3,G4	15 (78,9)	25 (96,2)	
unbekannt	1 (5,3)	0 (0,0)	
R-Stadium			p=0,531 *
R0	15 (78,9)	17 (65,4)	
R1	2 (10,5)	3 (11,5)	
unbekannt	2 (10,5)	6 (23,1)	

* = χ^2 -Test.
AC = adjuvante Chemotherapie; Max = Maximum; Min = Minimum; MW = Mittelwert; N = primäre Nachsorge;
Sign. = Signifikanz.

Eine gesonderte Analyse der Lymphknotenmerkmale ist in Tabelle 4.18 zusammengefasst:

Tab.4.18 Verteilung der Lymphknotenmerkmale (pN+)

	AC (n=19)	N (n=26)	Sign.
Anzahl entfernter LK			p=0,970 ***
MW (95%-KI)	19,47 (14,78–24,16)	19,35 (14,48–24,22)	
Median	22	16	
Min–Max	6–37	6–63	
Anzahl positiver LK			p=0,870 ***
MW (95%-KI)	3,68 (1,67–5,70)	3,88 (2,29–5,48)	
Median	2	2	
Min–Max	1–18	1–15	
Lymph Node Density (%)			p=0,442 ***
MW (95%-KI)	19,24 (10,77–27,71)	24,29 (14,57–34,02)	
Median	15,15	16,67	
Min–Max	4,35–75,00	2,78–100,00	

*** = t-Test.
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; AC = adjuvante Chemotherapie; LK = Lymphknoten; Max = Maximum; Min = Minimum;
MW = Mittelwert; N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.

4.3.2 Charakteristika der adjuvanten Chemotherapieregime (pN+)

Tabelle 4.19 stellt die adjuvanten Chemotherapieregime zusammenfassend dar:

Tab.4.19 Adjuvante Chemotherapieregime (pN+)

	Anzahl (n) (n=19)	Prozent (%)
Chemotherapieschema		
Gem/Cis	16	84,2
CMV	3	15,8
Zyklusanzahl		
1 inkompletter Zyklus	1	5,3
1 Zyklus	2	10,5
2 Zyklen	3	15,8
3 Zyklen	11	57,9
4 Zyklen	1	5,3
5 Zyklen	1	5,3
Dosisreduzierung der AC		
nein	15	78,9
ja	3	15,8
unbekannt	1	5,3
Abbruch der AC		
nein	15	78,9
ja	3	15,8
unbekannt	1	5,3
AC = adjuvante Chemotherapie; CMV = Cisplatin/Methotrexat/Vinblastin; Gem/Cis = Gemcitabin/Cisplatin.		

4.3.3 Charakteristika der palliativen Chemotherapieregime (pN+)

In der AC-Gruppe kam es bei 12 von 19 Patienten zum Rezidiv, in der N-Gruppe bei 21 von insgesamt 26 Patienten.

Eine palliative Chemotherapie erhielten 8 von den insgesamt 19 Patienten des AC-Kollektivs (42%) und 11 von den insgesamt 26 Patienten des N-Kollektivs (42%) (Tab.4.20). Von denjenigen Patienten, die ein Tumorrezidiv aufwiesen, wurde in der AC-Gruppe 8 von 12 Patienten (ca. 67%) und in der N-Gruppe 11 von 21 Patienten (ca. 52%) eine palliative Chemotherapie verabreicht.

Tab.4.20 Palliative Chemotherapie (pN+)

	AC n (%)	N n (%)	Sign.
PC erhalten	(n=19)	(n=26)	p=0,413 *
nein	8 (42,1)	7 (26,9)	
ja	8 (42,1)	11 (42,3)	
unbekannt	3 (15,8)	8 (30,8)	
Chemotherapieschema	(n=8)	(n=11)	p=0,306 *
Gem/Cis	6 (75,0)	10 (90,9)	
Gem/Tax	1 (12,5)	0 (0,0)	
Gem mono	0 (0,0)	1 (9,1)	
CAP 7.1 Studienprotokoll*)	1 (12,5)	0 (0,0)	
Zyklusanzahl	(n=8)	(n=11)	p=0,407 *
1 inkompletter Zyklus	2 (25,0)	1 (9,1)	
1 Zyklus	1 (12,5)	1 (9,1)	
2 Zyklen	2 (25,0)	1 (9,1)	
3 Zyklen	1 (12,5)	4 (36,4)	
4 Zyklen	1 (12,5)	1 (9,1)	
5 Zyklen	1 (12,5)	0 (0,0)	
6 Zyklen	0 (0,0)	3 (27,3)	
* = χ^2 -Test, *) Das genaue Schema unter dieser Bezeichnung wurde nicht angegeben. AC = adjuvante Chemotherapie; Gem/Cis = Gemcitabin/Cisplatin; Gem mono = Gemcitabin Monotherapie; Gem/Tax = Gemcitabin/Taxol (Gemcitabin/Paclitaxel); N = primäre Nachsorge; PC = palliative Chemotherapie; Sign. = Signifikanz.			

4.3.4 Rezidivrate und rezidivfreies Überleben (pN+)

In die Berechnung des rezidivfreien Überlebens gingen ausschließlich diejenigen Fälle ein, bei welchen eine sichere Aussage bezüglich des Rezidivstatus getroffen werden konnte („Rezidiv ja/nein“).

Die mittlere Nachsorgezeit betrug im AC-Kollektiv 47,7 Monate (Median: 50,5 Monate) und im N-Kollektiv 24,9 Monate (Median: 20,0 Monate; MWU-Test, p=0,010).

In der AC-Gruppe trat in ca. 63% der Fälle ein Rezidiv auf, in der N-Gruppe in ca. 81% der Fälle. Die häufigsten Rezidive waren von systemischer Art (Tab.4.21).

Tab.4.21 Rezidive (pN+)

	AC n (%)	N n (%)	Sign.
Rezidiv aufgetreten	(n=19)	(n=26)	p=0,353 *
nein	4 (21,1)	2 (7,7)	
ja	12 (63,2)	21 (80,8)	
unbekannt	3 (15,8)	3 (11,5)	
Rezidiv Lokalisation	(n=12)	(n=21)	p=0,070 *
lokal	1 (8,3)	0 (0,0)	
systemisch	10 (83,3)	15 (71,4)	
lokal+systemisch	0 (0,0)	6 (28,6)	
unbekannt	1 (8,3)	0 (0,0)	
* = χ^2 -Test. AC = adjuvante Chemotherapie; N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.			

In der Kaplan-Meier Analyse des rezidivfreien Überlebens dieser Subgruppe zeigte sich für Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, ein hoch signifikanter medianer Vorteil von 30,9 Monaten gegenüber Patienten, die primär nachgesorgt wurden (Log-Rank-Test, $p < 0,001$) (Tab.4.22, Abb.4.5).

Tab.4.22 Rezidivfreies Überleben (pN+)

	AC (n=16)	N (n=23)	Sign.
Rezidivfreies Überleben (Monate)			p<0,001 ****
MW (95%-KI)	41,91 (26,63–57,18)	11,61 (6,06–17,17)	
Median	37,32	6,44	
Min–Max	5,26–82,83	1,84–39,82	

**** = Log-Rank-Test.
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; AC = adjuvante Chemotherapie; Max = Maximum; Min = Minimum; MW = Mittelwert; N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.

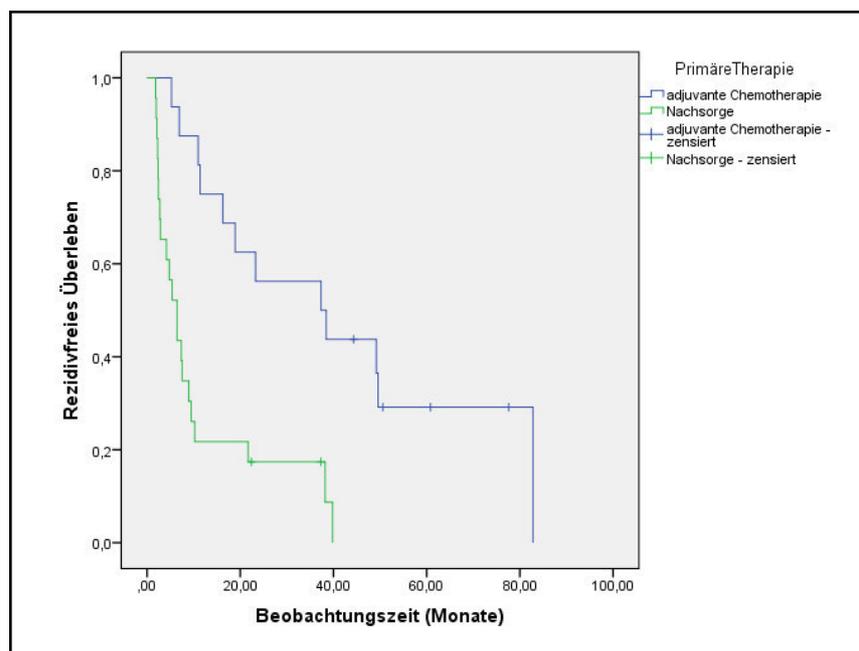


Abb.4.5 Rezidivfreies Überleben (pN+)

4.3.5 Todesfälle und Gesamtüberleben (pN+)

Im AC-Kollektiv verstarben 68% und im N-Kollektiv 85% der Patienten. Die häufigste Todesursache in beiden Gruppen war das Harnblasenkarzinom (Tab.4.23).

Die AC-Gruppe zeigte ein signifikant längeres Gesamtüberleben als die N-Gruppe (Log-Rank-Test, $p = 0,005$). Der Unterschied im medianen Gesamtüberleben betrug dabei ca. 34,1 Monate (Tab.4.24, Abb.4.6).

Tab.4.23 Todesfälle (pN+)

	AC n (%)	N n (%)	Sign.
Verstorben	(n=19)	(n=26)	p=0,192 *
nein	6 (31,6)	3 (11,5)	
ja	13 (68,4)	22 (84,6)	
unbekannt	0 (0,0)	1 (3,8)	
Todesursache	(n=13)	(n=22)	p=0,287 *
Harnblasenkarzinom	11 (84,6)	14 (63,6)	
Andere Ursachen	0 (0,0)	3 (13,6)	
unbekannt	2 (15,4)	5 (22,7)	

* = χ^2 -Test.
AC = adjuvante Chemotherapie; N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.

Tab.4.24 Gesamtüberleben (pN+)

	AC (n=19)	N (n=26)	Sign.
Überlebenszeit (Monate)			p=0,005 ****
MW (95%-KI)	53,01 (41,00–65,02)	28,93 (17,44–40,43)	
Median	56,21	22,11	
Min–Max	11,50–83,75	2,33–105,30	

**** Log-Rank-Test.
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; AC = adjuvante Chemotherapie; Max = Maximum; Min = Minimum; MW = Mittelwert; N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.

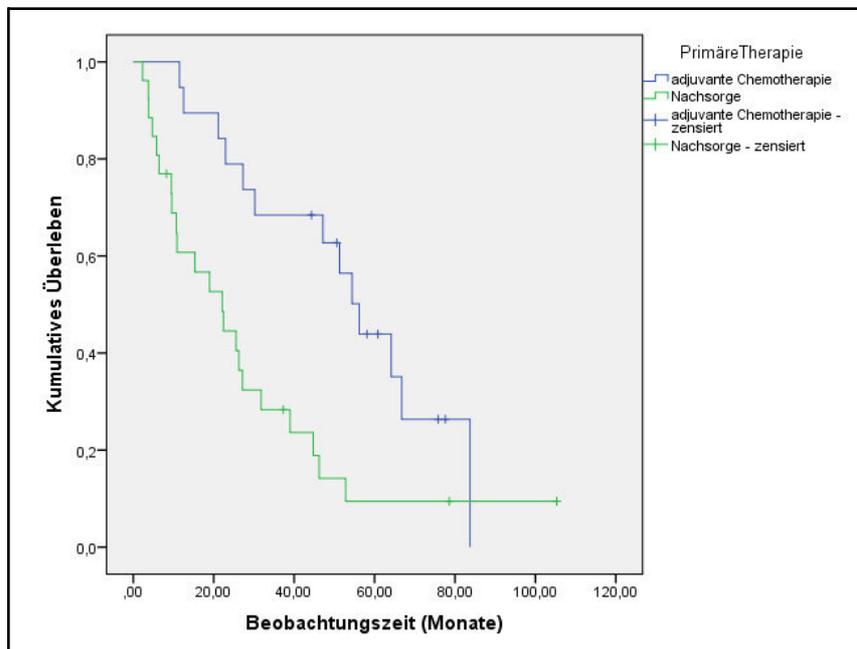


Abb.4.6 Gesamtüberleben (pN+)

4.3.6 Explorative multivariate Analyse (pN+)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der univariaten und explorativen multivariaten Analysen (Cox-Regressionsanalysen) zum rezidivfreien Überleben und zum Gesamtüberleben der lymphogen metastasierten Subgruppe dargestellt. Wie in Kapitel 4.2.10, wurden Variablen zu den Patientencharakteristika, zu histopathologischen Parametern sowie zur postoperativen Therapiestrategie untersucht.

a.) Rezidivfreies Überleben

Für das rezidivfreie Überleben zeigten sich in der univariaten Analyse bezüglich der postoperativen Therapiestrategie (AC versus N_{Referenz}: p=0,001) sowie des pT-Stadiums (pT3/4 versus ≤pT2_{Referenz}: p=0,027) signifikante Unterschiede (Tab.4.25).

In der explorativen multivariaten Analyse konnten ebenfalls signifikante Unterschiede hinsichtlich der postoperativen Therapiestrategie mit einer Reduktion des relativen Rezidivrisikos im Beobachtungszeitraum zu Gunsten einer adjuvanten Chemotherapie (AC versus N_{Referenz}: p=0,001) sowie für das pT-Stadium mit einer Erhöhung des relativen Rezidivrisikos bei organüberschreitendem Tumorstadium (pT3/4 versus ≤pT2_{Referenz}: p=0,033) gefunden werden (Tab.4.25).

Tab.4.25 Univariante und explorative multivariate Analyse zum rezidivfreien Überleben (pN+)

	Univariate Analyse				Explorative Multivariate Analyse			
	n	HR	95%-KI	Sign.	n	HR	95%-KI	Sign.
Alter bei OP	39	1,020	0,976 - 1,067	0,379	38	0,967	0,924 - 1,012	0,147
Geschlecht								
männlich [R]	28				27			
weiblich	11	1,223	0,576 - 2,597	0,600	11	0,485	0,198 - 1,189	0,114
Komorbiditätsgrad								
Komorbiditätsgrad ≤2 [R]	26				26			
Komorbiditätsgrad ≥3	13	1,191	0,568 - 2,496	0,644	12	0,938	0,374 - 2,352	0,891
pT-Stadium								
≤T2 [R]	10				9			
pT3/4	29	2,983	1,129 - 7,882	0,027	29	3,199	1,098 - 9,318	0,033
Grading								
G1,G2 [R]	3				3			
G3,G4	35	0,895	0,269 - 2,980	0,857	35	1,280	0,347 - 4,712	0,711
Primäre Therapie								
Nachsorge [R]	23				23			
adjuvante Chemotherapie	16	0,241	0,106 - 0,546	0,001	15	0,255	0,113 - 0,573	0,001

95%-KI = 95% Konfidenzintervall ; [R] = Referenz ; HR = Hazard Ratio ; n = Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Fälle ; Sign. = Signifikanz

b.) Gesamtüberleben

Die univariate Analyse zum Gesamtüberleben ergab ein signifikantes Ergebnis bezüglich der postoperativen Therapie (AC versus N_{Referenz}: p=0,006) (Tab.4.26).

In der explorativen multivariaten Analyse zeigten sich signifikante Unterschiede in der postoperativen Therapiestrategie mit einer Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos zu Gunsten einer adjuvanten Chemotherapie (AC versus N_{Referenz}: p=0,002) sowie im pT-Stadium mit einer Erhöhung des relativen Mortalitätsrisikos im Beobachtungszeitraum bei organüberschreitendem Tumorstadium (pT3/4 versus ≤pT2_{Referenz}: p=0,018) (Tab.4.26).

Tab.4.26 Univariate und explorative multivariate Analyse zum Gesamtüberleben (pN+)

	Univariate Analyse				Explorative Multivariate Analyse			
	n	HR	95%-KI	Sign.	n	HR	95%-KI	Sign.
Alter bei OP	44	1,047	0,998 - 1,099	0,058	43	1,016	0,967 - 1,067	0,532
Geschlecht								
männlich [R]	32				31			
weiblich	12	1,419	0,677 - 2,978	0,354	12	0,560	0,225 - 1,389	0,211
Komorbiditätsgrad								
Komorbiditätsgrad ≤2 [R]	27				27			
Komorbiditätsgrad ≥3	17	1,087	0,556 - 2,128	0,807	16	0,900	0,412 - 1,964	0,791
pT-Stadium								
≤T2 [R]	12				11			
pT3/4	32	2,300	0,992 - 5,331	0,052	32	2,985	1,207 - 7,381	0,018
Grading								
G1,G2 [R]	3				3			
G3,G4	40	1,108	0,337 - 3,650	0,866	40	0,815	0,193 - 3,431	0,780
Primäre Therapie								
Nachsorge [R]	25				25			
adjuvante Chemotherapie	19	0,375	0,185 - 0,759	0,006	18	0,304	0,146 - 0,635	0,002

95%-KI = 95% Konfidenzintervall ; [R] = Referenz ; HR = Hazard Ratio ; n = Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Fälle ; Sign. = Signifikanz

4.4 Subgruppenanalyse: Vergleich zwischen adjuvanter Chemotherapie der Gemcitabin/Cisplatin-Kombination und primärer postoperativer Nachsorge

Zur Berücksichtigung eines möglichen Bias durch Unterschiede in den verabreichten adjuvanten Chemotherapieregimen wurde eine zusätzliche Subgruppenanalyse durchgeführt. Hierbei wurden im AC-Kollektiv ausschließlich Patienten ausgewertet, die eine Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin erhalten hatten. Die N-Gruppe entspricht derjenigen des Gesamtkollektivs aus Kapitel 4.2.

4.4.1 Kollektivbeschreibung

Von den 89 Patienten dieser Subgruppe erhielten 18 Patienten eine adjuvante Gemcitabin/Cisplatin-Kombinationschemotherapie und 71 Patienten wurden primär nachgesorgt. Das mittlere Alter lag in der AC-Gruppe bei 63 Jahren (Median: 63 Jahre), in der N-Gruppe bei 67 Jahren (Median: 69 Jahre). Zwischen den Kollektiven bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters (t-Test, $p=0,077$), der Geschlechterverteilung (χ^2 -Test, $p=0,227$) und der Komorbidität (t-Test, $p=0,182$).

Bezüglich der tumorbezogenen Daten fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Tumorentität (χ^2 -Test, $p=0,473$), dem pT-Stadium (χ^2 -Test, $p=0,203$) und dem R-Stadium (χ^2 -Test, $p=0,244$) zwischen der AC-Gruppe und der N-Gruppe. Im AC-Kollektiv zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl lymphogener metastasierter Patienten (AC, pN+: 88,9%) gegenüber der N-Gruppe (N, pN+: 36,6%; χ^2 -Test, $p<0,001$). Zudem gab es einen signifikanten Unterschied im Grading (χ^2 -Test, $p=0,023$), wobei in beiden Gruppen ein höherer Anteil an G3/G4-Tumoren vorkam (G3/G4-Tumoranteil: AC 83,3%, N 97,2%).

Die mittlere Nachsorgezeit betrug im AC-Kollektiv 45,2 Monate (Median: 48,5 Monate) und im N-Kollektiv 32,3 Monate (Median: 23,8 Monate; t-Test, $p=0,080$).

4.4.2 Rezidivrate und rezidivfreies Überleben

In der AC-Gruppe trat bei 61% der Patienten ein Rezidiv auf und in der N-Gruppe bei 59% der Patienten (χ^2 -Test, $p=0,910$) (Tab.4.27).

Für die Berechnung des rezidivfreien Überlebens wurden die Patienten mit unbekanntem Rezidivstatus ausgeschlossen. Wie in Kapitel 4.2.8 geschildert, war zudem bei einem Patienten der N-Gruppe lediglich der positive Rezidivstatus bekannt, nicht aber der Rezidivzeitpunkt.

Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug 40,1 Monate (Median: 23,3 Monate) im AC-Kollektiv und 37,0 Monate (Median: 10,2 Monate) im N-Kollektiv (Log-Rank-Test, $p=0,431$) (Tab.4.28, Abb.4.7).

Tab.4.27 Rezidive

	AC (Gem/Cis) n (%)	N n (%)	Sign.
Rezidiv aufgetreten	(n=18)	(n=71)	$p=0,910$ *
nein	4 (22,2)	19 (26,8)	
ja	11 (61,1)	42 (59,2)	
unbekannt	3 (16,7)	10 (14,1)	
Rezidiv Lokalisation	(n=11)	(n=42)	$p=0,096$ *
lokal	1 (9,1)	4 (9,5)	
systemisch	8 (72,7)	23 (54,8)	
lokal+systemisch	1 (9,1)	15 (35,7)	
unbekannt	1 (9,1)	0 (0,0)	

* = χ^2 -Test.
AC = adjuvante Chemotherapie; Gem/Cis = Gemcitabin/Cisplatin; N = primäre Nachsorge;
Sign. = Signifikanz.

Tab.4.28 Rezidivfreies Überleben

	AC (Gem/Cis) (n=15)	N (n=60)	Sign.
Rezidivfreies Überleben (Monate)			$p=0,431$ ****
MW (95%-KI)	40,11 (23,27–56,95)	36,97 (25,98–47,95)	
Median	23,29	10,22	
Min–Max	5,26–82,83	1,48–101,75	

**** = Log-Rank-Test.
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; AC = adjuvante Chemotherapie; Gem/Cis = Gemcitabin/Cisplatin; Max = Maximum;
Min = Minimum; MW = Mittelwert; N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.

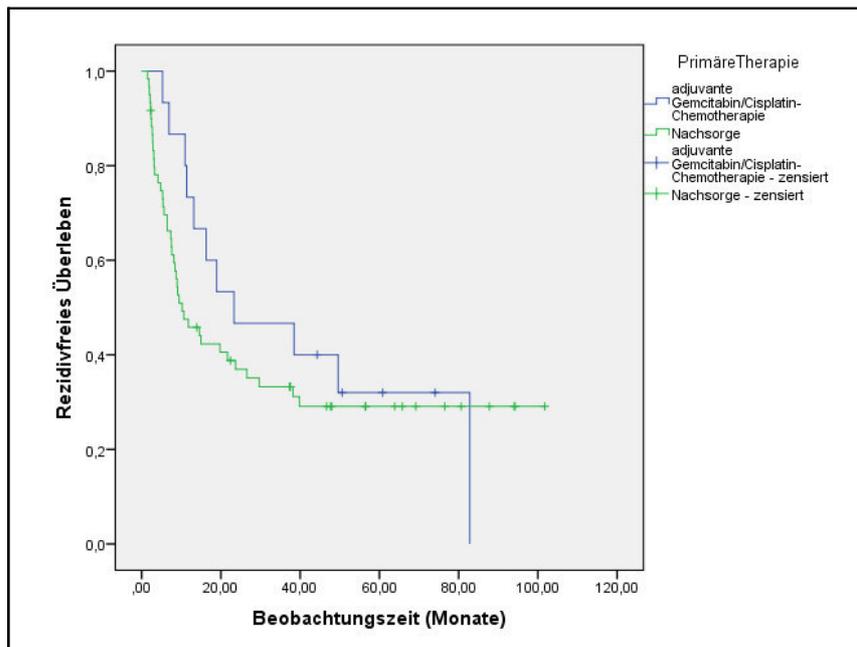


Abb.4.7 Rezidivfreies Überleben

4.4.3 Todesfälle und Gesamtüberleben

Im AC-Kollektiv verstarben ca. 67% der Patienten und im N-Kollektiv 69% der Patienten (Tab.4.29). Für die AC-Gruppe fand sich in der Kaplan-Meier-Analyse ein nicht-signifikanter Vorteil im medianen Gesamtüberleben von 28,2 Monaten gegenüber der N-Gruppe (Log-Rank-Test, $p=0,220$) (Tab.4.30, Abb.4.8).

Tab.4.29 Todesfälle

	AC (Gem/Cis) n (%)	N n (%)	Sign.
Verstorben	(n=18)	(n=71)	$p=0,609^*$
nein	6 (33,3)	19 (26,8)	
ja	12 (66,7)	49 (69,0)	
unbekannt	0 (0,0)	3 (4,2)	
Todesursache	(n=12)	(n=49)	$p=0,437^*$
Harnblasenkarzinom	10 (83,3)	35 (71,4)	
Andere Ursachen	0 (0,0)	6 (12,2)	
unbekannt	2 (16,7)	8 (16,3)	

* = χ^2 -Test.
AC = adjuvante Chemotherapie; Gem/Cis = Gemcitabin/Cisplatin; N = primäre Nachsorge;
Sign. = Signifikanz.

Tab.4.30 Gesamtüberleben

	AC (Gem/Cis) (n=18)	N (n=71)	Sign.
Überlebenszeit (Monate)			
MW (95%-KI)	51,56 (38,42–64,70)	43,09 (33,48–52,69)	p=0,220 ****
Median	54,41	26,22	
Min–Max	11,50–83,75	2,30–105,30	

**** Log-Rank-Test.
 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; AC = adjuvante Chemotherapie; Gem/Cis = Gemcitabin/Cisplatin; Max = Maximum;
 Min = Minimum; MW = Mittelwert; N = primäre Nachsorge; Sign. = Signifikanz.

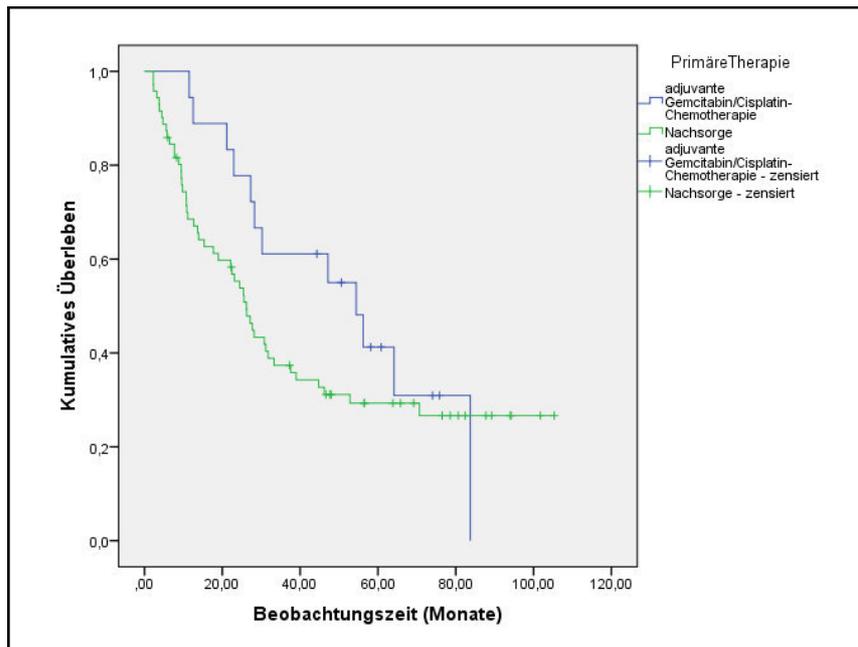


Abb.4.8 Gesamtüberleben

5. Diskussion

Als Zielsetzung der vorliegenden Arbeit sollte anhand eines retrospektiv ermittelten Datensatzes der Stellenwert einer adjuvanten Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie bei Patienten mit organüberschreitenden und/oder lymphogen metastasierten Urothelkarzinomen der Harnblase der Tumorstadien $\geq pT3$ $pN-/+$ $cM0$ oder $\leq pT2$ $pN+$ $cM0$ untersucht werden. Das analysierte Gesamtkollektiv setzte sich aus 93 Patienten der Campi Charité Mitte und Benjamin Franklin der Charité – Universitätsmedizin Berlin zusammen, welche im Zeitraum von 2005 bis 2010 radikal zystektomiert wurden. Nach individueller Fallentscheidung erhielten die Patienten postoperativ eine adjuvante Chemotherapie (AC-Kollektiv) oder aber eine regelmäßige Nachsorge (N-Kollektiv) mit der Option, im Falle eines Rezidivs eine palliative Chemotherapie durchzuführen. Primäre Endpunkte waren das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

5.1 Gesamtkollektiv und lymphogen metastasiertes Kollektiv

5.1.1 Rezidivrate und rezidivfreies Überleben

Im Gesamtkollektiv ($n=93$; AC: $n=22$, N: $n=71$) ergab sich bezüglich des Auftretens von Rezidiven und ihrer Lokalisation eine homogene Verteilung zwischen der AC-Gruppe und der N-Gruppe. Im AC-Kollektiv sind in 64% und im N-Kollektiv in 59% der Fälle Rezidive aufgetreten ($p=0,921$). Davon hatten nur wenige Patienten ein isoliertes Lokalrezidiv. Zirka 86% der Rezidive in der AC-Gruppe und 91% der Rezidive in der N-Gruppe waren von systemischer oder sowohl lokaler als auch systemischer Art.

Im AC-Kollektiv ergab sich ein medianes rezidivfreies Überleben von 37,3 Monaten versus 10,2 Monaten in der N-Gruppe ($p=0,384$). Dies entspricht einem deutlichen, jedoch nicht-signifikanten Vorteil in der medianen Rezidivfreiheit von 27,1 Monaten für die AC-Gruppe. In der Zusammenschau bestand somit ein Trend zu einer höheren Häufigkeit von Rezidiven in der AC-Gruppe, wobei hier jedoch die doppelt so lange mediane Nachbeobachtungszeit der AC-Gruppe im Vergleich zur N-Gruppe beachtet werden muss, wodurch auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten bzw. die Erfassung eines Rezidivereignisses im AC-Kollektiv höher war. Zudem traten diese Rezidive im Vergleich zur N-Gruppe jedoch verzögert auf.

Trotz einer prozentual höheren Rezidivrate in der AC-Gruppe ergab die explorative multivariate Analyse eine signifikante Reduktion des relativen Rezidivrisikos im Beobachtungszeitraum von 70% zu Gunsten der adjuvanten Chemotherapie (AC versus N_{Referenz}: HR=0,30; 95%-KI=0,14–0,64; p=0,002).

Die Hauptursache für dieses scheinbar diskrepante Ergebnis dürfte in der signifikant höheren Anzahl von pN+ Patienten in der AC-Gruppe im Vergleich zur N-Gruppe liegen. Dies wiederum wird durch das Ergebnis gestützt, dass eine Lymphknotenmetastasierung im multivariaten Modell als wichtigster Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs (pN+ versus pN0_{Referenz}: HR=4,04; 95%-KI=2,09–7,84; p<0,001) identifiziert werden konnte.

Ferner fand sich in der Subgruppe lymphogen metastasierter Patienten (n=45; AC: n=19, N: n=26) tatsächlich eine niedrigere Rezidivrate in der AC-Gruppe (AC: 63% versus N: 81%; p=0,353), wobei der Unterschied aufgrund der limitierten Fallzahl allerdings nicht signifikant war. Das mediane rezidivfreie Überleben der pN+ Patienten betrug in der AC-Gruppe 37,3 Monate und nur 6,4 Monate in der N-Gruppe. Als relevante Einflussgrößen auf das rezidivfreie Überleben für diese Subgruppe konnten im multivariaten Modell die primäre postoperative Therapiestrategie (adjuvante Chemotherapie versus primäre Nachsorge) und das pT-Stadium identifiziert werden. Hiernach führte die adjuvante Chemotherapie zu einer 74%-igen Senkung des relativen Rezidivrisikos innerhalb der Beobachtungszeit im Vergleich zur primären Nachsorgestrategie (AC versus N_{Referenz}: HR=0,26; 95%-KI=0,11–0,57; p=0,001). Ein organüberschreitendes Tumorstadium war hingegen mit einer signifikanten Risikoerhöhung assoziiert (pT3/4 versus ≤pT2_{Referenz}: HR=3,20; 95%-KI=1,10–9,32; p=0,033).

Diese Ergebnisse zeigen, dass in dem hier untersuchten Kollektiv besonders die Patienten von der Gabe einer adjuvanten Chemotherapie profitiert haben, die bereits zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie lymphogen metastasiert waren.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2005 wurde anhand von 6 randomisierten kontrollierten Studien mit den individuellen Patientendaten von insgesamt 491 Patienten der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie bei zystektomierten Patienten mit invasiv wachsenden Urothelkarzinomen der Harnblase untersucht.

Alle ausgewerteten Studien verwandten eine Cisplatin-basierte adjuvante Chemotherapie. In einer Studie wurde Cisplatin als Monotherapie appliziert (Studer et al.). Unter den eingeschlossenen Studien befand sich auch eine nicht publizierte Studie von Otto et al. [71,86,87,89,93].

Die mediane Nachsorgezeit lag bei 5,2 Jahren (62,4 Monaten). Das krankheitsfreie Überleben wurde vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs oder des Todes gemessen. Für die Cisplatin-basierte Kombinationstherapie wurde diese anhand von 4 der 6 eingeschlossenen Studien mit 292 Patienten ermittelt. Es zeigte sich hierbei eine Reduktion des relativen Rezidivrisikos von 38% zu Gunsten der adjuvanten Chemotherapie (HR=0,62; 95%-KI=0,46–0,83; p=0,001) [93]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

Subgruppenanalysen der Metaanalyse fanden hingegen keine Unterschiede der Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium oder Lymphknotenstatus [93]. Dies steht im Gegensatz zu den ermittelten Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in welcher vor allem der pN-Status einen relevanten Einflussfaktor auf die Rezidivfreiheit darstellte und die Lymphknoten-positiven Patienten eine signifikant längere Rezidivfreiheit mit erhaltener adjuvanter Chemotherapie aufwiesen.

Wesentliche Limitationen der Metaanalyse waren die frühzeitige Beendigung von 4 der 6 eingeschlossenen Studien, die zusammenfassend weit zurückliegende Patientenrekrutierung aller Studien in den Jahren 1980 bis 1999 und die Verabreichung von jeweils verschiedenen Chemotherapieregimen, wobei in keiner der eingeschlossenen Studien eine Gemcitabin/Cisplatin-Kombinationstherapie appliziert wurde [93]. Zudem erhielten nicht alle Patienten, welche im adjuvanten Chemotherapiearm eingeteilt waren, auch das vorgesehene Regime oder die Chemotherapie entfiel sogar völlig. Als Beispiel werden die Studien von Stöckle et al. sowie Skinner et al. aufgeführt, bei welchen ca. ein Viertel der für eine adjuvante Chemotherapie randomisierten Patienten diese nicht erhalten haben [72,87,93]. Bei Stöckle et al. waren dies 8 von 26 Patienten [87], in der Studie von Studer et al. 7 von 37 Patienten [86]. Die vorliegende Arbeit geht aufgrund ihrer retrospektiven Natur und der relativ kleinen Fallzahl zwar mit relevanten Limitationen einher. Jedoch beruhen die analysierten Patientendaten auf bereits stattgefundenen Patienten-individuelle klinische Entscheidungen und Verläufe, sodass 100% der Fälle aus dem adjuvanten Kollektiv auch eine adjuvante Chemotherapie zumindest begonnen hatten.

Im Jahr 2014 publizierten Leow et al. die derzeit jüngste Metaanalyse als Update der Daten von 2005 mit zusätzlich 3 neu eingeschlossenen Studien [94]. Es wurden insgesamt 9 randomisierte kontrollierte Studien aus den Jahren 1991 bis 2012 ausgewertet, deren Patientendaten aus einem Zeitraum von 1984 bis 2007 stammten. Die Ergebnisse einer spanischen Studie von Paz-Ares et al. konnten zwar in die Analyse mit aufgenommen werden, sie liegt bis zum aktuellen Zeitpunkt lediglich als Abstract vor [69,71,72,86,88–92,94].

Insgesamt wurden die Ergebnisse von 945 Patienten vorgestellt, von welchen 475 Patienten der adjuvanten Chemotherapie-Gruppe und 470 Patienten dem Kontrollarm zugeteilt waren. Folgende adjuvante Chemotherapie-Schemata wurden in den einzelnen Studien verabreicht: Cisplatin/Methotrexat/Vinblastin (Freiha et al.), Cisplatin/Methotrexat (Bono et al.), Methotrexat/Vinblastin/Epirubicin/Cisplatin (Otto et al., Lehmann et al.), Methotrexat/Vinblastin/Doxorubicin/Cisplatin (Lehmann et al., Stadler et al.), Cisplatin/Doxorubicin/Cyclophosphamid und Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin, Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil, Vinblastin, Bleomycin (Skinner et al.), Cisplatin-Monotherapie (Studer et al.), Gemcitabin/Cisplatin (Cognetti et al.), Paclitaxel/Gemcitabin/Cisplatin (Paz-Ares et al.) [69,71,72,86,88–92,94].

Als mediane Nachsorgezeiträume werden Bereiche von 30 bis 69 Monaten angegeben. Für die Berechnung des krankheitsfreien (rezidivfreien) Überlebens wurden 7 der 9 Studien eingeschlossen. Es zeigte sich eine Reduktion des relativen Rezidivrisikos von 34% für das adjuvant behandelte Kollektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe (gepoolte HR=0,66; 95%-KI=0,45–0,91; p=0,014). Dies steht im Einklang mit dem Ergebnis der vorliegenden retrospektiven Analyse, auch wenn die relative Risikoreduktion in der vorliegenden Analyse noch wesentlich stärker ausgeprägt war [94].

Interessanterweise fand sich für das krankheitsfreie Überleben in Studien, in denen mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten primär lymphogen metastasiert waren, ein besonders großer Effekt der adjuvanten Chemotherapie auf das rezidivfreie Überleben [94]. Auch diese Beobachtung steht im Einklang mit den Daten der vorliegenden Arbeit, die andeuten, dass besonders Patienten mit Lymphknotenmetastasen von einer adjuvanten Chemotherapie zu profitieren scheinen.

Leider erfolgte im Rahmen der Metaanalyse aufgrund fehlender individueller Patientendaten keine Subgruppenanalyse hinsichtlich der lymphogen metastasierten Patienten, sodass ein direkter Vergleich zu den Ergebnissen dieser Subgruppe der vorliegenden Arbeit nicht möglich ist [94].

Nach Publikation der oben genannten Metaanalyse wurden 2015 die Ergebnisse der bisher größten, prospektiv randomisierten Studie zum Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie nach radikaler Zystektomie bei Patienten mit organüberschreitenden und/oder lymphogen metastasierten Urothelkarzinomen der Harnblase veröffentlicht (EORTC 30994) [68]. Wegen schlechter Rekrutierung konnte die geplante Fallzahl von 660 Patienten nicht erreicht werden und die Studie wurde vorzeitig beendet. Die 284 eingeschlossenen Patienten sollten nach Randomisierung 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie (141 Patienten) oder 6 Zyklen einer palliativen Chemotherapie im Falle eines Tumorrezidivs (143 Patienten) erhalten, allerdings erhielten in der adjuvanten Gruppe nur 128 Patienten tatsächlich eine adjuvante Chemotherapie, davon 108 Patienten ein Gemcitabin/Cisplatin-Schema. Der Anteil an Patienten, die nach diesem Schema therapiert wurden, lag in der vorliegenden Arbeit mit 82% ähnlich hoch, bei jedoch weitaus geringeren Patientenzahlen. Zudem wies in der EORTC-Studie mit ca. 70% in den jeweiligen Kollektiven ein Großteil der Patienten Lymphknotenmetastasen auf (pN+: adjuvante Chemotherapie-Gruppe 71%, Vergleichsgruppe 70%) [68]. Das Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit zeigte im Vergleich keine homogene Verteilung der pN+ Patienten, deren Anteil sich in der AC-Gruppe bei ca. 86% und in der N-Gruppe bei ca. 37% belief.

Die mediane Nachsorgezeit in der EORTC-Studie betrug 7,0 Jahre (84,0 Monate) für die adjuvante Gruppe sowie 7,2 Jahre (86,4 Monate) für die Vergleichsgruppe und lag damit über der medianen Nachsorgezeit dieser Arbeit von 4,3 Jahren (50,9 Monaten) im AC-Kollektiv und 2,1 Jahren (25,4 Monaten) im N-Kollektiv [68].

Sternberg et al. berechneten als Pendant zum rezidivfreien Überleben dieser Arbeit das „progressionsfreie Überleben“. Das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben der EORTC-Studie wurde für die adjuvante Chemotherapie-Gruppe bei 47,6% angegeben versus 31,8% für das Vergleichskollektiv. Das mediane progressionsfreie Überleben lag mit ca. 3,1 Jahren (ca. 37,2 Monaten) bei adjuvanter Chemotherapie signifikant höher als in der Vergleichsgruppe mit ca. 1,0 Jahren (genauer: 0,99 Jahren; ca. 12,0 Monaten) ($p < 0,001$) [68].

Zwar lassen sich die Ergebnisse bei unterschiedlichen Nachsorgezeiten und Studiendesigns nur bedingt vergleichen, dennoch zeigt sich in beiden Arbeiten eine höhere progressions- bzw. rezidivfreie Überlebenszeit in den Gruppen der adjuvant chemotherapierten Patienten [68].

Im Rahmen von Subgruppenanalysen der EORTC-Studie fand sich für das lymphogen metastasierte Kollektiv ein signifikant reduziertes Progressionsrisiko mit adjuvanter Chemotherapie (HR=0,58; 95%-KI=0,41–0,80) [68]. Übereinstimmend mit diesem Ergebnis scheinen auch in der vorliegenden Arbeit die pN+ Patienten signifikant von einer adjuvanten Chemotherapie bezüglich des rezidivfreien Überlebens zu profitieren.

Die retrospektive Studie von Kanatani et al. aus dem Jahr 2015 untersuchte ebenfalls ein ähnliches Patientenkollektiv mit fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom wie die vorliegende Arbeit (pT3/4 und/oder pN+). Es wurden insgesamt 61 Patienten nach radikaler Zystektomie eingeschlossen, von denen 39 Patienten eine Cisplatin-basierte adjuvante Kombinationschemotherapie (71,8% M-VAC, 28,2% Gemcitabin/Cisplatin) erhielten. Bei einer medianen Nachsorgezeit von 29 Monaten konnte zwar ein Vorteil im medianen rezidivfreien Überleben von 12,3 Monaten für die adjuvante Gruppe gefunden werden, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant (adjuvantes Kollektiv 23,7 Monate versus Vergleichskollektiv 11,4 Monate; $p=0,154$). Eine adjuvante Chemotherapie konnte aber als unabhängiger prädiktiver Faktor für das rezidivfreie Überleben identifiziert werden (HR=0,325; 95%-KI=0,147–0,717; $p=0,005$) [106].

Auch Tekin et al. konnten in ihrer retrospektiven Studie anhand von 50 Patienten mit fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom (adjuvante CMV-Chemotherapie: $n=27$, Kontrolle: $n=23$) zwar einen Vorteil im rezidivfreien Überleben in der adjuvanten Gruppe mit 21 Monaten gegenüber 17 Monaten in der Vergleichsgruppe finden, dieser war jedoch ebenfalls nicht signifikant ($p=0,573$) [107].

Leider wurde in den genannten Studien nicht oder nur zu einem geringen Anteil die derzeitige Standardkombination Gemcitabin/Cisplatin verwandt, wobei M-VAC jedoch über eine vergleichbare Effektivität bei schlechterem Toxizitätsprofil verfügt [73,74,106,107]. Dennoch sind die genannten retrospektiven Studien in ihrem methodischen Vorgehen mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar und zeigen entsprechend der vorliegenden Arbeit Vorteile im rezidivfreien Überleben bei Patienten, die adjuvant chemotherapiert wurden [106,107].

5.1.2 Todesfälle und Gesamtüberleben

In der Analyse des Gesamtkollektivs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der Todesfälle zwischen dem AC-Kollektiv und dem N-Kollektiv. In der AC-Gruppe sind 68% der Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben und in der N-Gruppe 69% der Patienten.

Das mediane Gesamtüberleben in der AC-Gruppe war mit 54,4 Monaten deutlich länger als in der N-Gruppe mit nur 26,2 Monaten. Ähnlich wie beim rezidivfreien Überleben war auch dieser Unterschied aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant.

Im multivariaten Modell war eine adjuvante Chemotherapie schließlich mit einer deutlichen Senkung des relativen Mortalitätsrisikos um 57% assoziiert (AC versus N_{Referenz}: HR=0,43; 95%-KI=0,22–0,83; p=0,013).

Ähnlich wie für die Rezidivrate, fand sich somit auch kein signifikanter Unterschied im prozentualen Anteil an Todesfällen zwischen beiden Gruppen. Diesbezüglich muss jedoch berücksichtigt werden, dass die mediane Nachbeobachtungszeit der AC-Gruppe doppelt so lang war, was wiederum die Wahrscheinlichkeit für die Erfassung eines Ereignisses (Tod) in der AC-Gruppe erhöht.

Entsprechend fand sich im multivariaten Modell eine signifikante Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos zu Gunsten der adjuvanten Chemotherapie.

Hauptursache für diese Inkongruenz dürfte aber auch hier der signifikant höhere Anteil von pN+ Patienten in der AC-Gruppe im Vergleich zur N-Gruppe sein. Dies spiegelt sich darin wieder, dass eine Lymphknotenmetastasierung im multivariaten Modell als wichtigster Prädiktor für ein Todesereignis ermittelt werden konnte (pN+ versus pN0_{Referenz}: HR=2,40; 95%-KI=1,32–4,37; p=0,004).

In der lymphogen metastasierten Subgruppe sind im Beobachtungszeitraum zudem tatsächlich weniger Patienten im AC-Kollektiv verstorben als im N-Kollektiv (AC 68% versus N 85%), wobei der Unterschied aufgrund geringer Fallzahlen hier ebenfalls nicht signifikant war (p=0,192). Es fand sich ein signifikanter Vorteil im medianen Gesamtüberleben von 34,1 Monaten zu Gunsten einer adjuvanten Chemotherapie (medianes Gesamtüberleben: AC 56,2 Monate versus N 22,1 Monate; p=0,005). Ferner war im multivariaten Modell die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie in dieser Subgruppe mit einer Senkung des relativen Mortalitätsrisikos im Beobachtungszeitraum von 70% assoziiert (AC versus N_{Referenz}: HR=0,30; 95%-KI=0,15–0,64; p=0,002).

Hier fand sich zudem erwartungsgemäß eine signifikante Erhöhung des Mortalitätsrisikos für das organüberschreitende Tumorstadium (pT3/4 versus \leq pT2_{Referenz}: HR=2,99; 95%-KI=1,21–7,38; p=0,018).

Folglich zeigen diese Ergebnisse, wie in der Analyse zum rezidivfreien Überleben, dass auch im Gesamtüberleben insbesondere die Lymphknoten-positiven Patienten des in dieser Arbeit untersuchten Kollektivs von einer adjuvanten Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie profitiert haben.

Anhand der Metaanalyse aus dem Jahr 2005 mit 6 eingeschlossenen Studien und 491 Patienten konnte keine ausdrückliche Empfehlung für eine Cisplatin-haltige adjuvante Chemotherapie ausgesprochen werden. Insgesamt wurde eine Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos von 25% mit adjuvanter Chemotherapie ermittelt (HR=0,75; 95%-KI=0,60–0,96; p=0,019), welches einem signifikanten Vorteil im 3-Jahres-Gesamtüberleben für die adjuvant therapierte Gruppe von 9% entspricht. Für diejenigen Studien mit Cisplatin-basierter Kombinationstherapie zeigte sich sogar ein Vorteil von 11% im Vergleich zur Kontrollgruppe. Um einen absoluten Überlebensvorteil von 9% zu erreichen (Teststärke 80%, Signifikanzgrenze 5%), wären allerdings 900 Ereignisse notwendig gewesen, sodass zusätzlich zu den bereits in Kapitel 5.1.1 diskutierten Limitationen eben auch die ungenügende Fallzahl von den Autoren der Metaanalyse bemängelt wurde, welche eine sichere Aussage zur Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie nicht zuließ [93].

Vor dem Hintergrund der individuellen Limitationen beider Arbeiten zeigt sich dennoch sowohl in den Ergebnissen dieser Metaanalyse als auch in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens und des relativen Mortalitätsrisikos zu Gunsten einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie [93].

Wie in Kapitel 5.1.1 bereits erwähnt, konnten Subgruppenauswertungen der Metaanalyse keinen Effektivitätsunterschied der adjuvanten Chemotherapie in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus erbringen. Dies lag insbesondere an der starken Limitierung der Subgruppenanalysen aufgrund geringer verfügbarer Patientenzahlen, sodass diese Analysen vornehmlich in explorativer Intention durchgeführt wurden [93]. Demgegenüber zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einen signifikanten Überlebensvorteil zu Gunsten einer adjuvanten Chemotherapie im pN+ Kollektiv.

Leow et al. ermittelten unter Berücksichtigung aller 9 eingeschlossenen Studien für die adjuvant chemotherapierte Gruppe eine knapp signifikante Senkung des relativen Mortalitätsrisikos von 23% (gepoolte HR=0,77; 95%-KI=0,59–0,99; p=0,049). Im Gegensatz zum progressionsfreien Überleben konnte in der Regressionsanalyse kein signifikanter Einfluss des Lymphknotenstatus (pN0 versus pN+) auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Der signifikante Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie für das progressionsfreie Überleben in den Studien mit einer höheren Rate an Lymphknotenmetastasen >50% könnte nahe legen, dass eben insbesondere lymphogen metastasierte Patienten von einer adjuvanten Therapie profitierten. Dieser signifikante Vorteil konnte in der Metaanalyse für das Gesamtüberleben nicht bestätigt werden und stellt somit eine Diskrepanz zur vorliegenden Arbeit dar, in der auch bezüglich des Gesamtüberlebens insbesondere das Lymphknoten-positive Subkollektiv signifikant von einer adjuvanten Chemotherapie profitierte. Da jedoch die Mehrzahl an Patienten, die ein Rezidiv erfährt, an diesem auch tatsächlich im Verlauf verstirbt, muss als wahrscheinlichste Ursache für diese Beobachtung eine limitierte statistische Power angenommen werden [94].

Leow et al. hoben zwar den positiven Effekt einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie beim muskelinvasiv wachsenden Harnblasenkarzinom hervor. Dennoch wird auch die verhältnismäßig geringe Patientenzahl von 945 Fällen als Limitation betont. Diese ergab sich aus den Fallzahlen der einzelnen Studien, welche zwischen 49 (Lehmann et al.) und 194 Patienten (Cognetti et al.) lagen [69,88,94]. In 5 der Studien erfolgte ein vorzeitiger Abbruch der Patientenrekrutierung [69,71,86,88,91,94]. Zudem bietet bereits die Patientenauswahl der einzelnen Studien anhand der Tumorformeln kein einheitliches Patientenkollektiv. Beispielsweise schlossen Cognetti et al. auch Fälle mit der Tumorformel pT2pNX mit ein, Stadler et al. konzentrierten sich sogar ausschließlich auf Patienten mit den Tumorformeln pT1/2pN0M0 und aus der Studie von Bono et al. konnten ausschließlich Lymphknoten-negative Patienten für die Metaanalyse herangezogen werden [69,89,92,94].

In der Studie von Paz-Ares et al. wurden dagegen die gleichen Auswahlkriterien angewendet wie in dieser vorliegenden Arbeit (pT3/4 und/oder pN+). Diese konnte sogar als einzige eingeschlossene Studie einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zu Gunsten des adjuvant chemotherapierten Kollektivs (Paclitaxel/Gemcitabin/Cisplatin) ermitteln (HR=0,38; 95%-KI=0,22–0,65; p<0,0004).

Es fand sich ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 60% im adjuvanten Kollektiv gegenüber 31% im Vergleichskollektiv ($p < 0,0009$) [91,94,95]. Dagegen wies die vorliegende Arbeit bei einer weitaus geringeren Fallzahl zwar nicht-signifikante Ergebnisse auf, konnte aber dennoch einen klaren Trend zu einem längeren Gesamtüberleben in der AC-Gruppe zeigen. Darüber hinaus war auch hier die Gabe einer adjuvanten Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie mit einer ähnlich hohen Senkung des relativen Mortalitätsrisikos assoziiert (HR=0,43; 95%-KI=0,22–0,83; $p=0,013$).

Entsprechend den Ergebnissen dieser vorliegenden retrospektiven Untersuchung konnte auch die EORTC-Studie keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, jedoch ebenfalls einen deutlichen Trend zu Gunsten einer adjuvanten Chemotherapie zeigen. Das mediane Gesamtüberleben betrug hier 6,7 Jahre im adjuvanten Therapiearm und nur 4,6 Jahre im Kontrollarm ($p=0,13$) [68]. Ein direkter Vergleich ist zwar durch die unterschiedlichen Studiendesigns, Fallzahlen und Nachsorgezeiten stark limitiert, jedoch schloss die EORTC-Studie ebenfalls ausschließlich Patienten mit organüberschreitenden und/oder lymphogen metastasierten Tumoren ein. Ähnlich wie im Kollektiv der vorliegenden Arbeit wies auch in der EORTC-Studie die Mehrzahl der Patienten eine lymphogene Metastasierung auf und wurde zum größten Teil nach dem Gemcitabin/Cisplatin-Schema adjuvant therapiert [68].

Auch Galsky et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse den Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie. Auch hier wurden, wie in der vorliegenden Arbeit und in der EORTC-Studie, ausschließlich Patienten im Tumorstadium $\geq pT3$ und/oder $pN+ M0$ ausgewertet. Die Stärke dieser Arbeit liegt vor allem in der großen Fallzahl mit 3294 alleinig zystektomierten und 937 zusätzlich adjuvant chemotherapierten Harnblasenkarzinompatienten. Die Patientendaten wurden aus der National Cancer Database der USA akquiriert und anhand von ausgesuchten Patientenmerkmalen gepaart (Alter, demografische Daten, Jahr der Diagnose, pT-Stadium, R-Status, Lymphknotendichte, Entfernung zum Krankenhaus, Menge der Zystektomien des Krankenhauses, Krankenhaustypus und -lokalisierung) [108].

Auch diese Studie konnte einen Überlebensvorteil für die adjuvant behandelte Patientengruppe zeigen. Für die gepaarten Patientenkollektive ergab sich hierbei eine signifikante Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos von 31% zu Gunsten einer adjuvanten Chemotherapie (HR=0,69; 95%-KI=0,60–0,78) [108].

Dies wiederum legt nahe, dass die adjuvante Chemotherapie tatsächlich zu einem signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten führt, der in vielen Studien aufgrund der limitierten Patientenzahlen und der damit verbundenen statistischen Power aber nicht signifikant ist. Für einen Gesamtüberlebensvorteil spricht auch der in den meisten Studien und Metaanalysen sowie in der vorliegenden Arbeit gezeigte signifikante Vorteil im rezidivfreien Überleben, wenn man bedenkt, dass die Mehrzahl der Patienten mit einem Rezidiv im Verlauf tatsächlich an diesem Rezidiv verstirbt.

Gesonderte Analysen bezüglich des Lymphknotenstatus wurden von Galsky et al. nicht beschrieben, sodass hier die Vergleichbarkeit mit der Subgruppe dieser Arbeit leider nicht möglich ist [108].

Wie in der vorliegenden Arbeit wurde aber auch in der EORTC-Studie eine Analyse zum Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie für die Subgruppe der lymphogen metastasierten Patienten durchgeführt. Interessanterweise zeigte sich hier jedoch im 5-Jahres-Überleben kein Vorteil für den adjuvant therapierten Arm (adjuvante Gruppe 42,7% versus Vergleichsgruppe 42,9%; $p=0,72$). Demgegenüber zeigte sich für Patienten mit Organüberschreitung aber ohne Lymphknotenmetastasen ein signifikanter Vorteil im 5-Jahres-Gesamtüberleben des adjuvanten Therapiearms mit 79,5% gegenüber 59,0% für das Vergleichskollektiv ($p=0,012$) [68].

Dieses Ergebnis steht scheinbar im Gegensatz zu den Resultaten der Analyse der vorliegenden Arbeit sowie zu der aus der letzten Metaanalyse stammenden Annahme, dass insbesondere lymphogen metastasierte Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Letztere beruht darauf, dass in den Studien, in denen der Anteil der pN+ Patienten über 50% lag, der positive Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie besonders groß war [94].

Diese divergierenden Ergebnisse der Analyse der vorliegenden Arbeit und der EORTC-Studie müssen aufgrund der sehr limitierten Vergleichbarkeit beider Arbeiten mit Vorsicht bewertet werden. Möglicherweise bestanden zwischen den untersuchten pN+ Kollektiven relevante Unterschiede in der Anzahl entnommener Lymphknoten und/oder in der Lymphknotendichte (Lymph Node Density, Quotient: Anzahl der positiven Lymphknoten / Anzahl der entnommenen Lymphknoten), die diese scheinbar widersprüchlichen Beobachtungen erklären könnten. Da in der Publikation von Sternberg et al. hierzu jedoch keine konkreten Angaben gemacht werden, kann darüber leider nur spekuliert werden [68]. Auch ein Selektionsbias dieser retrospektiven Arbeit sowie die im Vergleich zur EORTC-Studie limitierte Fallzahl lymphogen metastasierter Patienten können zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen beigetragen haben.

Auch eine weitere retrospektive Untersuchung von Svatek et al. kommt im Gegensatz zur EORTC Studie zu dem Ergebnis, dass vor allem Patienten mit einem prognostisch sehr ungünstigen Risikoprofil, das heißt unter anderem die mit einer lymphogenen Metastasierung, von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. In dieser Arbeit wurden 3947 zystektomierte Patienten anhand des 5-Jahres-krankheitsfreien Überlebens, des pT-Stadiums und des pN-Status in 5 Prognosegruppen stratifiziert. Je schlechter die Prognose, desto höher war der Anteil an Fällen mit einem höheren Tumorstadium, mit Lymphknotenmetastasen und einem kürzeren krankheitsfreien Überleben. Eine adjuvante Chemotherapie wurde insgesamt 932 Patienten (23,6%) verabreicht und nur innerhalb der Gruppe mit der schlechtesten Prognose konnte ein signifikanter Überlebensvorteil zu Gunsten einer adjuvanten Chemotherapie gezeigt werden (HR=0,75; 95%-KI=0,62–0,90; p=0,002) [109].

Weitere retrospektive Studien setzten ihren Fokus ebenfalls auf lymphogen metastasierte Harnblasenkarzinompatienten:

In einer internationalen retrospektiven Studie von Lucca et al. mit insgesamt 1523 Lymphknoten-positiven zystektomierten Patienten wurde das Kollektiv mit erhaltener adjuvanter Chemotherapie (M-VAC, M-VEC, Gemcitabin/Cisplatin; n=874) mit dem Vergleichskollektiv ohne adjuvante Chemotherapie (n=649) verglichen. Hierbei konnte eine Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos um 18% zu Gunsten der adjuvanten Chemotherapie ermittelt werden (HR=0,82; 95-KI=0,71-0,94; p=0,005). Dies stützt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, in der insbesondere Patienten mit Lymphknotenmetastasen von einer adjuvanten Chemotherapie profitierten [110].

Gofrit et al. verglichen in ihrer retrospektiven Studie 35 adjuvant therapierte Patienten (Gemcitabin/Cisplatin, M-VAC) mit 32 Kontrollpatienten. Auch hier wiesen alle Patienten Lymphknotenmetastasen des Harnblasenkarzinoms auf. Es bestätigte sich der in der vorliegenden Arbeit gefundene signifikante Überlebensvorteil zu Gunsten einer adjuvanten Chemotherapie. Bei einer medianen Nachsorgezeit von 15 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben bei Gofrit et al. 48 Monate im adjuvanten Kollektiv gegenüber 8 Monaten im Vergleichskollektiv und eine adjuvante Chemotherapie stellte einen unabhängigen Prädiktor für das Gesamtüberleben dar (HR=0,2; $p < 0,0001$) [111]. Park et al. zeigten anhand ihres Patientenkollektivs ebenfalls, dass eine adjuvante Chemotherapie (Gemcitabin/Cisplatin, M-VAC) vor allem bei den Lymphknoten-positiven Patienten, nicht aber bei den Lymphknoten-negativen Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil erbrachte [112].

In diesen genannten Studien bestätigt sich der in der vorliegenden Arbeit gefundene signifikante Überlebensvorteil zu Gunsten einer adjuvanten, Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie bei Lymphknoten-positiven Patienten.

5.1.3 Weitere potenzielle Einflussfaktoren auf die Überlebensergebnisse

Einige Faktoren bezüglich der Kollektivmerkmale sowie der tumorbezogenen und Chemotherapie-bezogenen Daten könnten möglicherweise auf die statistischen Ergebnisse bezüglich des rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens Einfluss genommen haben.

5.1.3.1 Allgemeine Kollektivmerkmale

Das AC-Kollektiv der vorliegenden Arbeit besaß zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie ein signifikant jüngeres medianes Lebensalter (AC: 63 Jahre versus N: 69 Jahre; $p=0,012$), das neben der Gabe einer adjuvanten Chemotherapie zu einer längeren Gesamtüberlebenszeit beigetragen haben könnte.

Demgegenüber fand sich kein Unterschied in der Komorbidität zwischen den beiden Kollektiven (medianer Komorbiditätsgrad AC und N: 2; $p=0,460$). Lediglich der Alters-adaptierte Komorbiditätsindex nach Charlson zeigte einen tendenziell höheren Wert in der N-Gruppe (AC: 4, N: 5; $p=0,181$), welches sich mit dem bereits erwähnten höheren Alter deckt.

Allerdings wurde das Komorbiditätsprofil der in dieser Arbeit untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Zystektomie ermittelt. Für die individuelle Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie dürften jedoch maßgeblich die postoperativ vorhandenen Komorbiditäten relevant gewesen sein. So ist zum Beispiel bekannt, dass ca. 30% der Patienten nach einer radikalen Zystektomie aufgrund postoperativer Komplikationen nicht mehr für eine adjuvante Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie in Frage kommen [85]. Auch Koppie et al. konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit von Patienten, eine adjuvante Chemotherapie zu erhalten, mit einer Zunahme postoperativer Komorbiditäten signifikant abnimmt [113]. Da dieser Aspekt in der Auswertung der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurde, ist nicht auszuschließen, dass die prognostischen Vorteile im AC-Arm zumindest teilweise durch einen in diesem Arm höheren Anteil von Patienten mit weniger postoperativen Komorbiditäten bedingt sind.

5.1.3.2 Tumorbezogene Kollektivmerkmale

Anders als zum Beispiel in der Studie von Cognetti et al., in der auch anderweitig histopathologisch differenzierte Tumorentitäten in die Analyse mit eingingen, wiesen in der vorliegenden Arbeit alle Patienten reine Urothelkarzinome oder aber überwiegend urothelial differenzierte Karzinome der Harnblase auf [69]. Ein möglicher Einfluss der Tumorentität auf die Überlebensergebnisse der vorliegenden Arbeit kann daher vernachlässigt werden.

Ebenfalls fand sich eine homogene Verteilung der histopathologischen lokalen Tumorausdehnung (pT-Stadium). In den explorativen multivariaten Cox-Regressionsanalysen war das pT-Stadium (pT3/4 versus \leq pT2_{Referenz}) ein signifikanter Einflussfaktor für das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben, sowohl im Gesamtkollektiv als auch im Lymphknoten-positiven Kollektiv. In diesen Analysen traten jedoch auch die breitesten 95%-igen Konfidenzintervalle auf. Ähnliche Studien, die das pT-Stadium ebenfalls in ihre multivariate Untersuchung mit eingeschlossen hatten, wiesen widersprüchliche Ergebnisse auf [111,112,114–116]. In einigen Studien konnte ein signifikanter Einfluss durch das pT-Stadium auf das Überleben für die jeweiligen Beobachtungszeiträume gefunden werden [112,114,116], in anderen dagegen nicht [111,115].

Auf eine weitere Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung eines ausschließlichen Tumorstadiums von $\geq pT3pN0$ wurde verzichtet, da dieses Kriterium auf lediglich 3 Patienten des AC-Kollektivs zugetroffen und eine aussagekräftige statistische Auswertung somit unmöglich gemacht hätte.

Im Tumorgrading bestand eine inhomogene Verteilung zwischen dem AC- und dem N-Kollektiv, wobei in der AC-Gruppe ca. 77% der Fälle (17 von 22 Patienten) und in der N-Gruppe 97% der Fälle (69 von 71) einen G3- oder G4-Tumor aufwiesen. Allerdings dürfte dieser Unterschied die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht wesentlich beeinflusst haben, da das Grading bei Urothelkarzinomen der Harnblase der Stadien $\geq pT2$ zu keiner unabhängigen prognostischen Information mehr beiträgt [44].

Der R-Status war zwischen den Kollektiven scheinbar homogen verteilt. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass der R-Status bei 19 von 93 Patienten (ca. 20%) nicht bekannt war. Somit erscheint ein Einfluss einer möglicherweise ungleichen Verteilung des R-Status in beiden Armen auf die Resultate dieser Arbeit zwar sehr unwahrscheinlich, ist jedoch nicht endgültig auszuschließen. Dagegen spricht allerdings auch das Ergebnis, dass nur sehr wenige Rezidive als isolierte Lokalrezidive auftraten.

Der höchstwahrscheinlich starke Einfluss des Lymphknotenstatus auf die Rate der Rezidive, das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs wurde ja bereits in den entsprechenden Abschnitten ausführlich diskutiert.

Abschließend sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass der Anteil an prognostisch ungünstigen pN+ Patienten mit 86,4% im AC-Arm signifikant höher war als im N-Arm mit nur 36,6%. Diesem gravierenden Unterschied wurde durch die Subgruppenanalyse der pN+ Patienten Rechnung getragen. Hier war die Applikation einer adjuvanten Chemotherapie mit einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Rezidiv- und Mortalitätsrisikos assoziiert.

In diesem Zusammenhang soll nachfolgend noch ein möglicher Einfluss der Lymphknotenmetastasen-bezogenen Kollektivmerkmale diskutiert werden.

Wie Stein et al. bereits zeigen konnten, stellt die Lymphknotendichte einen unabhängigen prognostischen Faktor innerhalb der lymphogen metastasierten Harnblasenkarzinompatienten dar. Dabei war eine Lymphknotendichte $>20\%$ mit einem signifikant geringeren 10-Jahres-rezidivfreien-Überleben assoziiert [103].

Dieses Ergebnis konnte in einer weiteren Arbeit von May et al. für eine Gruppe von 477 Lymphknoten-positiven Harnblasenkarzinompatienten bestätigt werden [117].

In der Analyse der lymphadenektomierten Fälle des Gesamtkollektivs (n=91) war die mittlere Anzahl der positiven Lymphknoten in der AC-Gruppe mit 3,2 (bei im Mittel 18,9 entfernten Lymphknoten) mehr als doppelt so hoch wie in der N-Gruppe mit nur 1,5 positiven Lymphknoten (bei einer mittleren Entnahme von 17,6 Lymphknoten). Dies spiegelt sich entsprechend in einer signifikant höheren mittleren Lymphknotendichte von 16,6% in der AC-Gruppe gegenüber nur 9,2% in der N-Gruppe wieder.

Wenngleich die AC-Gruppe des Gesamtkollektivs aufgrund der höheren Lymphknotendichte über einen prognostischen Nachteil verfügte, wies sie dennoch einen klaren Trend zu einem längeren rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben auf. Daraus ließe sich folgern, dass der Effekt einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie sogar größer sein könnte, als in dieser Arbeit gezeigt.

Betrachtet man ausschließlich die Lymphknoten-positiven Fälle (n=45) der vorliegenden Arbeit, so war die mittlere Lymphknotendichte in der N-Gruppe mit 24,3% zwar tendenziell aber statistisch nicht signifikant höher als in der AC-Gruppe mit 19,2%. Aufgrund der geringen Fallzahl ist ein hierdurch bedingter, primärer Prognosenachteil der N-Gruppe gegenüber der AC-Gruppe nicht auszuschließen, sodass der prognostisch günstige Effekt einer adjuvanten Chemotherapie möglicherweise überbewertet wird.

5.1.3.3 Chemotherapie-bezogene Kollektivmerkmale

Als weitere potenzielle Einflussfaktoren auf die Ergebnisse der vorliegenden Analyse müssen die adjuvant und palliativ verabreichten Chemotherapieregime sowie die Anzahl der applizierten Zyklen bzw. Dosisanpassungen berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Arbeit bestanden die verabreichten adjuvanten Chemotherapie-Regime aus Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapien, wobei 18 der 22 adjuvant chemotherapierten Patienten (ca. 82%) Gemcitabin/Cisplatin erhielten. Für dieses Schema konnten von der Maase et al. in der Palliativsituation eine gegenüber M-VAC vergleichbare Effektivität bei weniger Nebenwirkungen zeigen [73,74].

Seither wurde die Gemcitabin/Cisplatin-Kombination auch in aktuelleren Studien zur adjuvanten Chemotherapie vorwiegend angewendet. Beispielsweise erhielten auch in der EORTC Studie 84% der adjuvant chemotherapierten Patienten dieses Schema [68]. Allerdings erhielten in dem untersuchten Kollektiv der vorliegenden Arbeit nur 59% der adjuvant chemotherapierten Patienten mindestens 3 Zyklen. Davon wurde bei 18% zudem die Chemotherapiedosis reduziert. Hauptursachen hierfür waren Verschlechterungen der Nierenfunktion sowie das Auftreten einer Thrombo- und Leukopenie. Die Reduktion der Chemotherapiedosis kann prinzipiell eine Verringerung der Chemotherapie-Effektivität zur Folge gehabt haben. Aufgrund der in dieser Arbeit aber ohnehin limitierten Fallzahl wurde auf eine weitere Subgruppenanalyse von Patienten, denen die volle geplante Dosis appliziert wurde, verzichtet.

Wie aus der Metaanalyse von Leow et al. ersichtlich, war auch in den hier eingeschlossenen Studien der Anteil von Patienten, die mindestens 3 adjuvante Chemotherapiezyklen erhielten, sehr unterschiedlich. Ein Anteil von nahezu 90% wurde lediglich in den Studien von Freiha et al. sowie Bono et al. erreicht [71,89,94]. In den anderen Studien lag der Anteil von Patienten, die mindestens 3 Zyklen erhielten, bei 52% bis 74% und somit in einem mit unserer Arbeit vergleichbaren Bereich [69,72,86–88,94].

Ein weiterer wichtiger Kritikpunkt der vorliegenden Analyse besteht darin, dass lediglich 21 von 42 Patienten (50%) mit einem Tumorrezidiv der N-Gruppe, hingegen aber 9 der 14 (64%) der primär adjuvant therapierten Patienten mit einem Rezidiv eine palliative Chemotherapie verabreicht wurde. Ein Grund für diese Verteilung liegt möglicherweise in der primären Kumulation von Patienten in der N-Gruppe, die sowohl eine adjuvante als auch eine spätere palliative Chemotherapie generell ablehnen. Ferner spricht der mit 50% sehr geringe Anteil an palliativ therapierten Patienten der N-Gruppe für einen primär oder sekundär reduzierten Gesundheitszustand und eine damit möglicherweise fehlende Eignung für die Applikation einer Cisplatin-basierten Chemotherapie.

Während in dieser retrospektiven Auswertung somit am ehesten ein Selektionsbias für den geringen Anteil palliativ therapierter Patienten im Kontrollarm verantwortlich ist, war auch in einigen prospektiv randomisierten Studien die Rate an primär nachgesorgten Patienten, die im Falle eines Rezidivs palliativ therapiert wurden, vergleichsweise niedrig.

So erhielten zum Beispiel in der Studie von Cognetti et al. auch nur knapp mehr als die Hälfte der Patienten (58%) aus dem primären Verlaufsbeobachtungsarm eine palliative Chemotherapie [69], in der Studie von Stöckle et al. waren es sogar nur 44% [88]. Der positive Effekt einer adjuvanten Therapie kann dadurch hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwar überschätzt werden, auf die in vielen Studien gezeigte Verbesserung des rezidivfreien Überlebens hat dieser Aspekt jedoch keinen Einfluss.

Neben den bereits diskutierten Limitationen der vorliegenden Analyse soll abschließend noch darauf hingewiesen werden, dass keine Auswertung des tumorspezifischen Überlebens erfolgte. Grund hierfür war die relativ hohe Rate von Patienten, bei denen im Rahmen der Datenakquise die Todesursache nicht ermittelt werden konnte.

5.2 Beantwortung der Fragestellung zum Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie

Bezogen auf das untersuchte Gesamtkollektiv konnte in der univariaten Analyse ein klinisch relevanter, wenn auch statistisch nicht signifikanter Trend zu einem längeren medianen rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben für Patienten mit organüberschreitenden und/oder lymphogen metastasierten Urothelkarzinomen der Harnblase, die nach radikaler Zystektomie eine Cisplatin-basierte, adjuvante Chemotherapie erhielten, gezeigt werden.

Im explorativen multivariaten Modell war die Applikation einer adjuvanten Chemotherapie mit einer signifikanten Reduktion des relativen Rezidivrisikos um 70% sowie des Mortalitätsrisikos um 57% assoziiert.

Als Subgruppe, die von einer adjuvanten Chemotherapie am meisten profitiert, konnten im vorliegenden Kollektiv Patienten mit Lymphknotenmetastasen identifiziert werden. Hier zeigte der adjuvant chemotherapierte Arm ein um 31 Monate signifikant längeres medianes rezidivfreies Überleben sowie ein um 34 Monate signifikant längeres medianes Gesamtüberleben. In der explorativen multivariaten Analyse war die adjuvante Chemotherapie mit einer signifikanten Reduktion des relativen Rezidivrisikos um 74% und des Mortalitätsrisikos um 70% assoziiert und somit wichtigster Prädiktor für eine verbesserte Prognose.

Aufgrund der diskutierten Limitationen der vorliegenden Analyse müssen diese positiven Ergebnisse zum Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie mit Vorsicht und vor dem Hintergrund der Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien und Metaanalysen interpretiert werden. Trotz aller Einschränkungen deuten aber auch diese darauf hin, dass sich die Prognose von Patienten mit organüberschreitenden und/oder lymphogen metastasierten Urothelkarzinomen der Harnblase nach radikaler Zystektomie durch eine adjuvante Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie weiter verbessern lässt.

6. Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland 2009/2010. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., editors. 9.Ausgabe. Berlin; 2013. (Accessed July 23, 2015, at http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?__blob=publicationFile)
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Krebs - Datenbankabfrage. (Accessed November 22, 2015, at http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html)
3. National Cancer Institute. Cancer of the Urinary Bladder - SEER Stat Fact Sheets. (Accessed November 22, 2015, at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>)
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29.
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108.
6. Böcker W, Höfler HK, Lax S, Poremba C, Moll R, Tannapfel A, Probst-Hensch N. Bedeutung der Pathologie in der Tumordiagnostik. In: Böcker W, Aguzzi A, editors. *Pathologie*. 4. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2008. p. 211–3.
7. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. Erläuternde Vorbemerkungen. In: Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH, editors. *TNM-Atlas: illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 5. Aufl. Heidelberg: Springer; 2005. p. 1–2.
8. Wittekind C. TNM 2010: Was ist neu? *Pathol.* 2010;31(2):153–60.
9. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. Residualtumor-(R-)Klassifikation. In: Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH, editors. *TNM-Atlas: illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 5. Aufl. Heidelberg: Springer; 2005. p. 3–4.
10. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. Harnblase (ICD-O C67). In: Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH, editors. *TNM-Atlas: illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 5. Aufl. Heidelberg: Springer; 2005. p. 321–6.
11. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BWG, Compérat E, Sylvester RJ, Kaasinen E, Böhle A, Palou Redorta J, Rouprêt M, European Association of Urology. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol.* 2013;64(4):639–53.
12. Rübber H, Dorp F vom. Urothelkarzinom. *Urol.* 2011;50(1):176–8.

13. Lindemann-Docter K, Knüchel-Clarke R. Histopathologie des Harnblasenkarzinoms. *Urol.* 2008;47(5):627–38.
14. Olbricht T, vom Dorp F, Schmid KW, Rübber H. Onkologische Kennzeichen (Definition von Tumorentitäten). In: Rübber H, editor. *Uroonkologie*. 6. Aufl. Berlin: Springer; 2014. p. 423–7.
15. Zaak D, Karl A. Harnblasenkarzinom (Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese, Syptomatik, Diagnostik). In: Treiber U, editor. *Urogenitale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 4. Aufl. München ; Wien ; New York: Zuckschwerdt; 2008. p. 83–93.
16. Retz M, Lehmann J, Wullich B, Stöckle M. Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. *Urol A.* 2001;40(6):480–4.
17. Horn T, Simon J, Gschwend JE. Urothelkarzinom der Harnblase. In: Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W, editors. *Facharztwissen Urologie: differenzierte Diagnostik und Therapie*. 3. Aufl. Berlin: Springer; 2014. p. 175–95.
18. Bauer KH. Über Chemie und Krebs — dargestellt am „Anilinkrebs“ (L. Rehn). *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie*. Springer Berlin Heidelberg; 1950. p. 21–44.
19. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract.* 2002;10(6):311–22.
20. Golka K, Rettenmeier AW, Goebell PJ. Harnblasenkarzinom - Ursachen und Möglichkeiten der Vermeidung. *Onkol.* 2007;13(5):449–58.
21. Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol.* 1997;13(5):291–8.
22. World Health Organisation, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 83. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon, 2004. (Accessed July 23, 2015, at <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/mono83.pdf>)
23. Vineis P, Pirastu R. Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes Control.* 1997;8(3):346–55.
24. Quirk JT, Li Q, Natarajan N, Mettlin CJ, Cummings KM. Cigarette smoking and the risk of bladder cancer in men and women. *Tob Induc Dis.* 2004;2(3):141–4.
25. Kausch I, Jocham D. Maligne Tumoren der Harnblase. In: Jocham D, Miller K, editors. *Praxis der Urologie: in 2 Bänden*. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. p. 63–120.
26. Jäger T, Rettenmeier A, Rübber H. Epidemiologie und Risikofaktoren. In: Rübber H, editor. *Uroonkologie*. 6. Aufl. Berlin: Springer; 2014. p. 418–23.
27. Hautmann R, Hautmann S. Harnblasenkarzinom. In: Hautmann R, Gschwend J, editors. *Urologie*. 5. Aufl. Berlin: Springer; 2014. p. 193–202.

28. Wittekind C, Nenning H. Pathologie und Prognosefaktoren des Harnblasenkarzinoms. *Onkol.* 1997;3(3):227–35.
29. Hakenberg OW. Epidemiologie, Diagnose und urinbasierte Untersuchungsverfahren beim Harnblasenkarzinom. *Onkol.* 2007;13(12):1067–79.
30. vom Dorp F, Knüchel-Clarke R, Tritschler S, Schenck M, Zaak D, Rübben H. Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. In: Rübben H, editor. *Uroonkologie*. 6. Aufl. Berlin: Springer; 2014. p. 427–33.
31. Campbell GA, Hu D, Okusa MD. Acute kidney injury in the cancer patient. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(1):64–71.
32. Organ M, Norman RW. Acute reversible kidney injury secondary to bilateral ureteric obstruction. *Can Urol Assoc J.* 2011;5(6):392–6.
33. Mueller-Lisse UG. Radiologische Beckendiagnostik: Prostatakarzinom, Harnblasenkarzinom und Inkontinenz. *Radiol.* 2008;48(4):397–412.
34. Fragkopoulou C, Rosario DJ. Haematuria. *Surg Oxf.* 2013;31(10):509–15.
35. Horstmann DM, Franiel T, Grimm MO. Differenzialdiagnose der Hämaturie. *Urol.* 2014;53(8):1215–26.
36. Karl A, Tritschler S, Zaak D, Tilki D, Stief C, Burger M. Diagnostische Verfahren beim Harnblasenkarzinom: Standards und aktuelle Entwicklungen. *Urol.* 2010;49(10):1303–12.
37. Hess J, Tschirdewahn S, Szarvas T, Rossi R, Rübben H, Dorp F vom. Urothelkarzinom der Harnblase: Kombinierte endoskopische und urinzytologische Beurteilung: Lässt es sich sicher einschätzen? *Urol.* 2011;50(6):702–5.
38. Stief C, Zaak D, Stöckle M, Studer U, Knuechel R, Rödel C, Sauer R, Rubben H. Standards und Perspektiven in der Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. *Urol.* 2006;45(4):90–6.
39. Amend B, Stenzl A. Endourologische Diagnostik und Therapie. In: Hautmann R, Gschwend J, editors. *Urologie*. 5. Aufl. Berlin: Springer; 2014. p. 79–93.
40. Gasser T. Urologische Diagnostik. In: Gasser T, editor. *Basiswissen Urologie*. 6. Aufl. Berlin ; Heidelberg: Springer; 2015. p. 9–27.
41. Zaak D, Karl A, Knüchel R, Stepp H, Hartmann A, Reich O, Bachmann A, Siebels M, Popken G, Stief C. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int.* 2005;96(2):217–22.
42. Gandrup KL, Løgager VB, Bretlau T, Nordling J, Thomsen HS. Diagnosis of bladder tumours in patients with macroscopic haematuria: a prospective comparison of split-bolus computed tomography urography, magnetic resonance urography and flexible cystoscopy. *Scand J Urol.* 2015;49(3):224–9.

43. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen E, Palou J, Rouprêt M, van Rhijn BWG, Shariat S, Sylvester R, Zigeuner R. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). European Association of Urology; 2015. (Accessed July 6, 2015, at <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>)
44. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, James N, Lebrét T, Sherif A, van der Heijden AG, Ribal MJ, Bruins M, Hernandez V, Veskimäe E. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology; 2015. (Accessed July 6, 2015, at <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>)
45. Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(4):1045–54.
46. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. *Eur Radiol.* 1996;6(2):129–33.
47. Sanderson KM, Skinner D, Stein JP. The prognostic and staging value of lymph node dissection in the treatment of invasive bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2006;3(9):485–94.
48. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebrét T, Ribal MJ, Van der Heijden AG, Sherif A, European Association of Urology. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol.* 2014;65(4):778–92.
49. Kübler H, Gschwend JE. Muskelinvasives Blasenkarzinom: Funktionserhaltende Zystektomie und Harnableitung im Jahr 2012. *Onkol.* 2012;18(11):977–84.
50. Böhle A, Durek C. Der Einsatz von BCG beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. *Urol A.* 2001;40(5):403–11.
51. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DWW, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49(3):466–465; discussion 475–7.
52. Knodler J, Frank I. Organ-sparing surgery in urology: partial cystectomy. *Curr Opin Urol.* 2015;25(2):111–5.
53. vom Dorp F, Goebell P-J, Gschwend J, Stöckle M, Ohlmann C, Rübber H. Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase (T2–4 NX M0). In: Rübber H, editor. *Uroonkologie.* 6. Aufl. Berlin: Springer; 2014. p. 452–66.
54. Albers P. Harnableitung nach Zystektomie. In: Lehmann J, Retz M, Stöckle M, editors. *Blasenkarzinom.* Heidelberg: Springer; 2005. p. 91–102.

55. Schrader M, Miller K. Harnableitung. In: Jocham D, Miller K, editors. Praxis der Urologie: in 2 Bänden. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. p. 350–76.
56. Georg M. Zeitgemäße Pflege von Patienten mit Urostomien, kontinenten und inkontinenten Harnableitungen. In: Lehmann J, Retz M, Stöckle M, editors. Blasenkarzinom. Heidelberg: Springer; 2005. p. 103–8.
57. Bastian PJ, Albers P, Hanitzsch H, Fabrizi G, Casadei R, Haferkamp A, Schumacher S, Müller SC. Health-related quality-of-life following modified ureterosigmoidostomy (Mainz Pouch II) as continent urinary diversion. *Eur Urol.* 2004;46(5):591–7.
58. Bader P, Westermann D, Frohneberg D. Harnableitungsformen: Welche für wen? *Urol.* 2009;48(2):127–36.
59. Rogenhofer S, Müller SC, Kälble T. Komplikationen und deren Management nach Harnableitung. *Urol.* 2014;53(7):984–90.
60. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol.* 2012;61(5):1039–47.
61. Kamradt J, Ohlmann C-H, Stöckle M. Aktuelle Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. *Urol.* 2011;50(1):179–83.
62. Denzinger S, Fritsche H-M, Otto W, Blana A, Wieland W-F, Burger M. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol.* 2008;53(1):146–52.
63. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP, Raghavan D, Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(9):859–66.
64. Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T, Masumori N, Fujimoto H, Hirao Y, Fujimoto K, Kitamura Y, Tomita Y, Tobisu K, Niwakawa M, Naito S, Eto M, Kakehi Y, Urologic Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209. *Ann Oncol.* 2014;25(6):1192–8.
65. Kaneko G, Kikuchi E, Matsumoto K, Obata J, Nakamura S, Miyajima A, Oya M. Neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin for muscle-invasive bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(7):908–14.
66. Scosyrev E, Messing EM, van Wijngaarden E, Peterson DR, Sahasrabudhe D, Golijanin D, Fisher SG. Neoadjuvant gemcitabine and cisplatin chemotherapy for locally advanced urothelial cancer of the bladder. *Cancer.* 2012;118(1):72–81.

67. Advanced Bladder Cancer Working Party, EORTC Genito-Urinary Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, Norwegian Bladder Cancer Study Group, Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico (CUETO) group. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*. 1999;354(9178):533–40.
68. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, Dumez H, de Santis M, Théodore C, Leahy MG, Chester JD, Verbaeys A, Daugaard G, Wood L, Witjes JA, de Wit R, Geoffrois L, Sengelov L, Thalmann G, Charpentier D, Rolland F, Mignot L, Sundar S, Symonds P, Graham J, Joly F, Marreaud S, Collette L, Sylvester R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Cancers Group, Groupe d'Etude des Tumeurs Urogénitales, National Cancer Research Institute Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, German Association of Urologic Oncology. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):76–86.
69. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, Massidda B, Rubagotti A, Giannarelli D, Boccardo F, Study Group. 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. *Ann Oncol*. 2012;23(3):695–700.
70. Ecke TD, Gerullis H, Bartel P, Koch S, Ruttloff J. Gemcitabine, paclitaxel, and cisplatin as combined adjuvant approach in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Minerva Urol Nefrol*. 2009;61(3):249–56.
71. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 1996;155(2):495–9; discussion 499–500.
72. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, Kern W, Sakamoto J, Krailo M, Groshen S. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol*. 1991;145(3):459–64; discussion 464–7.
73. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. 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. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3068–77.

74. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4602–8.
75. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Maligne Neoplasien, Zytostatika. In: Lüllmann H, Mohr K, Hein L, editors. *Pharmakologie und Toxikologie*. 17. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. p. 455–74.
76. Karow T, Lang-Roth R. Zytostatika. In: Karow T, Lang-Roth R, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2014: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*. 22. Aufl. Pulheim: Karow; 2013. p. 903–20.
77. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, Dreicer R, Vogelzang N, Sternberg C, Bajorin DF, Bellmunt J. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2011;12(3):211–4.
78. Freissmuth M. Chemotherapie von Tumorerkrankungen. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, editors. *Pharmakologie & Toxikologie: von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Heidelberg: Springer; 2012. p. 723–64.
79. Burger M, Mulders P, Witjes W. Use of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer is low among major European centres: results of a feasibility questionnaire. *Eur Urol*. 2012;61(5):1070–1.
80. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA, European Association of Urology. Tratamiento del cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico: actualización de la Guía Clínica de la EAU. [Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines]. *Actas Urol Esp*. 2012;36(8):449–60.
81. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol*. 2005;48(2):202–5; discussion 205–6.
82. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9373):1927–34.
83. Huguet J. Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. *Actas Urol Esp*. 2013;37(6):376–82.
84. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, Bochner BH. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*. 2006;107(3):506–13.

85. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, Cronin AM, Bochner BH, Dalbagni G, Herr HW, Milowsky MI. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol.* 2009;55(1):177–85.
86. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, Markwalder R, Senn E, Sonntag RW. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 1994;152(1):81–4.
87. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Rossmann M, Gertenbach U, Thüroff JW, Huber C, Hohenfellner R. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol.* 1995;153(1):47–52.
88. Lehmann J, Franzaring L, Thüroff J, Wellek S, Stöckle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int.* 2006;97(1):42–7.
89. Bono AV, Benvenuti C, Gibba A, Guazzeri S, Cosciani-Cunico S, Anselmo G, Martini E, Parma P, Ferrari P, Viggiano G. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital.* 1997;11(1):5–8.
90. Otto T, Goebell PJ, Rübber H. Perioperative Chemotherapy in Advanced Bladder Cancer - Part II: Adjuvant Treatment. *Onkologie.* 2003;26(5):484–8.
91. Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, Saez A, Gonzalez-Larriba J, Anton A, Hevia M, de la Rosa F, Guillem V, Bellmunt J. 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. *J Clin Oncol* 28:18s, 2010 (suppl; abstr LBA4518).
92. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, Stein JP, Shi S-R, Raghavan D, Esrig D, Steinberg G, Wood D, Klotz L, Hall C, Skinner DG, Cote RJ. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3443–9.
93. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol.* 2005;48(2):189–99; discussion 199–201.
94. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, Cote RJ, Urun Y, Chang SL, Choueiri TK, Bellmunt J. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2014;66(1):42–54.

95. Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, Saez A, Gonzalez-Larriba J, Anton A, Hevia M, de la Rosa F, Guillem V, Bellmunt J. 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. ASCO presentation (Abstract Number: LBA4518), 2010 ASCO Annual Meeting. (Accessed November 4, 2015, at <http://meetinglibrary.asco.org/content/41562?media=vm>)
96. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii40–8.
97. Thissen AK, Pfister D, Heidenreich A. Muskelinvasives Harnblasenkarzinom nach radikaler Zystektomie: Prognosefaktoren der adjuvanten Chemotherapie. *Urol.* 2013;52(9):1233–41.
98. Hupe M, Kramer M, Kuczyk M, Merseburger A. Neo- oder adjuvante Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom? *Aktuelle Urol.* 2015;46(03):242–7.
99. Erber B. Retrospektive Analyse der operativen Ergebnisse und der Lebensqualität nach radikaler Zystektomie und Harnableitung bei Patienten mit Harnblasenkarzinom an der Charité Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von 1993 bis 2007. Berlin, Univ.-Medizin, Diss.; 2011.
100. Bodemann GL. Untersuchung der radikalen Zystektomie: eine retrospektive unizentrische Analyse der funktionellen und onkologischen Ergebnisse nach radikaler Zystektomie bei Harnblasenkarzinom zwischen 2000 und 2005. Berlin, Univ.-Medizin, Diss.; 2008.
101. Müller K. Die radikale Zytektomie beim Harnblasenkarzinom Operationsverfahren, Komplikationen und Prognose. Berlin, Univ.-Medizin, Diss.; 2006.
102. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
103. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol.* 2003;170(1):35–41.
104. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol.* 2006;24(3):296–304.
105. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.

106. Kanatani A, Nakagawa T, Kawai T, Naito A, Sato Y, Yoshida K, Nozaki K, Nagata M, Yamada Y, Azuma T, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Nishimatsu H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Adjuvant chemotherapy is possibly beneficial for locally advanced or node-positive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(2):e107–12.
107. Tekin A, Ozen H. Adjuvant chemotherapy for non-organ confined disease after radical cystectomy. *Int Urol Nephrol*. 2000;32(1):59–62.
108. Galsky MD, Stensland K, Moshier EL, Sfakianos J, McBride RB, Tsao C-K, Casey MF, Hall SJ, Boffetta P, Oh WK, Wisnivesky JP. Comparative effectiveness of adjuvant chemotherapy (AC) versus observation in patients with \geq pT3 and/or pN+ bladder cancer (BCa). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 7; abstr 292).
109. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, Skinner EC, Novara G, Lerner SP, Fradet Y, Bastian PJ, Kassouf W, Karakiewicz PI, Fritsche H-M, Müller SC, Izawa JI, Ficarra V, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Siefker-Radtke AO, Millikan RE, Dinney CPN. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res*. 2010;16(17):4461–7.
110. Lucca I, Rouprêt M, Kluth L, Rink M, Tilki D, Fajkovic H, Kassouf W, Hofbauer SL, de Martino M, Karakiewicz PI, Briganti A, Trinh Q, Seitz C, Fritsche H-M, Burger M, Lotan Y, Kramer G, Shariat SF, Klatter T. Adjuvant cisplatin-based combined chemotherapy for lymph node (LN)-positive urothelial carcinoma of the bladder (UCB) after radical cystectomy (RC): a retrospective international study of >1500 patients. *BJU Int*. 2015;115(5):722–7.
111. Gofrit ON, Stadler WM, Zorn KC, Lin S, Silvestre J, Shalhav AL, Zagaja GP, Steinberg GD. Adjuvant chemotherapy in lymph node positive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2009;27(2):160–4.
112. Park J, Park S, Song C, Doo C, Cho YM, Ahn H, Kim C-S. Effectiveness of adjuvant chemotherapy in transitional cell carcinoma of the urinary bladder with lymph node involvement and/or lymphovascular invasion treated by radical cystectomy. *Urology*. 2007;70(2):257–62.
113. Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Donat SM, Herr HW, Bochner BH. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer*. 2008;112(11):2384–92.
114. Yelfimov DA, Frank I, Boorjian SA, Thapa P, Cheville JC, Tollefson MK. Adjuvant chemotherapy is associated with decreased mortality after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *World J Urol*. 2014;32(6):1463–8.
115. Walz J, Shariat SF, Suardi N, Perrotte P, Lotan Y, Palapattu GS, Gupta A, Bastian PJ, Rogers CG, Vazina A, Amiel GE, Sagalowsky AI, Schoenberg M, Lerner SP, Karakiewicz PI. Adjuvant chemotherapy for bladder cancer does not alter cancer-specific survival after cystectomy in a matched case-control study. *BJU Int*. 2008;101(11):1356–61.

116. Power NE, Kassouf W, Bell D, Aprikian AG, Fradet Y, Lacombe L, Chin J, Izawa J, Estey E, Fairey A, Cagiannos I, Lattouf J-B, Drachenberg D, Rendon RA. Natural history of pT3-4 or node positive bladder cancer treated with radical cystectomy and no neoadjuvant chemotherapy in a contemporary North-American multi-institutional cohort. *Can Urol Assoc J.* 2012;6(6):E217–23.
117. 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 WF, Hohenfellner M, Michel MS, Haferkamp A, Müller SC, Stief CG, Bastian PJ. Lymph node density affects cancer-specific survival in patients with lymph node-positive urothelial bladder cancer following radical cystectomy. *Eur Urol.* 2011;59(5):712–8.

7. Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
χ^2-Test	Chi-Quadrat-Test
Abb.	Abbildung
AC	adjuvante Chemotherapie
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa, zirka
Carbo/Tax	Carboplatin / Taxol
CCCC	Charité Comprehensive Cancer Center
Cis	Carcinoma in situ
CISCA	Cisplatin / Cyclophosphamid / Adriamycin (Doxorubicin)
cM-Stadium	klinisch-radiologischer Status der Fernmetastasierung
CMV	Cisplatin / Methotrexat / Vinblastin
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
Gem/Carbo	Gemcitabin / Carboplatin
Gem/Cis	Gemcitabin / Cisplatin
Gem mono	Gemcitabin Monotherapie
Gem/Tax	Gemcitabin / Taxol
HR	Hazard Ratio
Komorb.	Komorbidität
LK	Lymphknoten
M-VAC	Methotrexat / Vinblastin / Adriamycin (Doxorubicin) / Cisplatin
M-VEC	Methotrexat / Vinblastin / Epirubicin / Cisplatin
Max	Maximum
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
MWU-Test	Mann-Whitney-U-Test
N	(primäre) Nachsorge
NYHA	New York Heart Association
NW	Nebenwirkungen
PC	palliative Chemotherapie
pN-Stadium	histopathologisches Stadium der Lymphknotenmetastasierung
pT-Stadium	histopathologisches Stadium der Tumorausdehnung
R-Stadium	Residualtumorstadium
RCX	radikale Zystektomie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
Sign.	Signifikanz
Tab.	Tabelle
TUR-B	transurethrale Resektion der Harnblase
WHO	World Health Organization

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Parschang Khalighy, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Analyse des Stellenwertes einer adjuvanten, Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie für Patienten mit organüberschreitenden und/oder lymphogen metastasierten Urothelkarzinomen der Harnblase nach radikaler Zystektomie im Zeitraum von 2005 bis 2010 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Ich, Parschang Khalighy, hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Klinkner L, Erber B, Khalighy P, Busch J, Goranova I, Buckendahl J, Hinz S, Magheli A, Miller K, Kempkensteffen C. Adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit lymphogen metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase nach Zystektomie – profitieren sie wirklich? 9. Nordkongress Urologie, 18. - 20. Juni 2015.

Beitrag im Einzelnen: Datenakquise und -verarbeitung, statistische Auswertung unter Anleitung, Mithilfe bei der Ergebnisdarstellung in Form von Tabellen und Grafiken.

Weitere Publikationen sind in Arbeit.

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

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

Publikationsliste

Klinkner L, Erber B, Khalighy P, Busch J, Goranova I, Buckendahl J, Hinz S, Magheli A, Miller K, Kempkensteffen C. Adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit lymphogen metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase nach Zystektomie – profitieren sie wirklich? 9. Nordkongress Urologie, 18. - 20. Juni 2015.

Danksagung

Bei meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Kempkensteffen, bedanke ich mich ganz herzlich für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas sowie dafür, dass er für mich als wichtiger Ansprechpartner stets erreichbar war und mich mit seiner Wegweisung, seinem Fachwissen, aber auch mit seinen motivierenden Worten bei dieser Arbeit immer hilfreich unterstützte.

Frau Dr. med. Barbara Erber danke ich besonders für die ausgezeichnete Betreuung während der gesamten Zeit der Promotionsarbeit, für ihre Mitwirkung bei den statistischen Auswertungen sowie für die hilfreichen Korrekturvorschläge gemeinsam mit Frau Dr. med. Laura Klinkner.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jonas Busch danke ich für seine Ratschläge bei den statistischen Analysen.

Weiterhin danke ich dem gesamten Team der Klinik und Poliklinik der Urologie sowie dem Charité Comprehensive Cancer Center für ihre freundliche Hilfsbereitschaft.

Den beteiligten niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten möchte ich zudem für die Bearbeitung und Rücksendung der Fragebögen danken.

Mein tiefster Dank gilt meiner Familie – allen voran meinen Eltern und meinem Bruder. Sie schenken mir ihre immerwährende Unterstützung in allen Belangen meines Lebens und geben mir stets die Kraft und den Rückhalt dafür, immer neue Herausforderungen anzugehen.