

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Riedmiller

**Langzeitergebnisse der Erhaltungstherapie mit Gemcitabin
nach Cisplatin-basierter adjuvanter Chemotherapie
des operativ behandelten muskelinfiltrierenden Urothelkarzinoms**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Andrey Svistunov

aus Petrosawodsk

Würzburg, Dezember 2016



Referent: Professor Dr. med. Hubertus Riedmiller

Koreferent: Professor Dr. med. Volker Kunzmann

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2017

Der Promovend ist Arzt.

Meiner Familie: Carmen, Lenz und Lennard

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie des Urothelkarzinoms.....	1
1.2 Ätiologie des Urothelkarzinoms.....	2
1.3 Klinische Prognosefaktoren beim Urothelkarzinom.....	3
1.4 Histopathologische Prognosefaktoren beim Urothelkarzinom.....	3
1.5 Onkologische Aspekte der Diagnostik und der operativen Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms.....	5
1.6 Perioperative Chemotherapie bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom.....	6
1.6.1 Neoadjuvante Chemotherapie.....	8
1.6.2 Adjuvante Chemotherapie.....	9
1.6.3 Besonderheiten des Wirkungsmechanismus von Gemcitabin.....	9
2. Zielsetzung.....	11
3. Patienten und Methoden.....	12
3.1 Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs.....	12
3.2 Datenerfassung, Datenverarbeitung und Statistik.....	15
3.3 Überblick über die verwendeten statistischen Verfahren.....	18
3.3.1 Propensity Score Matching (PSM).....	18
3.3.2 Kaplan-Meier-Schätzung.....	18
3.3.3 Log-rank-Test.....	19
3.3.4 Chi-Quadrat-Test.....	19
3.3.5 Cox-Regressionsanalyse.....	19
3.3.6 Student's t-Test.....	20
3.3.7 Varianzanalyse.....	20
3.3.8 Tukey-Test.....	20
4. Ergebnisse.....	21
5. Diskussion.....	28
6. Zusammenfassung.....	39
7. Literaturverzeichnis.....	40

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Urothelkarzinoms

Das Urothelkarzinom (UC) ist die neunthäufigste Tumorerkrankung im Erwachsenenalter weltweit. Im Jahr 2012 wurden global etwa 429 000 neue Krankheitsfälle und 165 000 Todesfälle registriert. Hierbei waren Männer viermal häufiger betroffen als Frauen. Die standardisierte Inzidenz des Harnblasenkarzinoms lag entsprechend bei 9,0 bzw. 2,2/100 000 (1).

Die Inzidenz des UC ist kontinental geprägt. Die höchsten Raten wurden in stark industrialisierten Regionen wie Süd- und Westeuropa (21,8 bzw. 19,7/100 000), Westasien (19/100 000) sowie Nordamerika (11,6/100 000) registriert (1). In Nordafrika korreliert die Rate der Harnblasenmalignome (15,1/100 000) mit der hier häufig auftretenden chronischen Bilharziose, die einen ursächlichen Zusammenhang mit der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms demonstriert (20, 21). In Ägypten weisen etwa ein Drittel aller muskelinvasiven Karzinome der Harnblase eine plattenepitheliale Differenzierung auf (178). Die niedrigsten Inzidenzraten des UC sind in Südostasien, Süd-Zentral-Asien und Subsahara-Afrika beobachtet worden (2). In Deutschland ist das UC das vierthäufigste Malignom bei Männern und das vierzehnthäufigste bei Frauen. Nach der fünften Lebensdekade nimmt die Inzidenz des UC deutlich zu (Abb. 1).

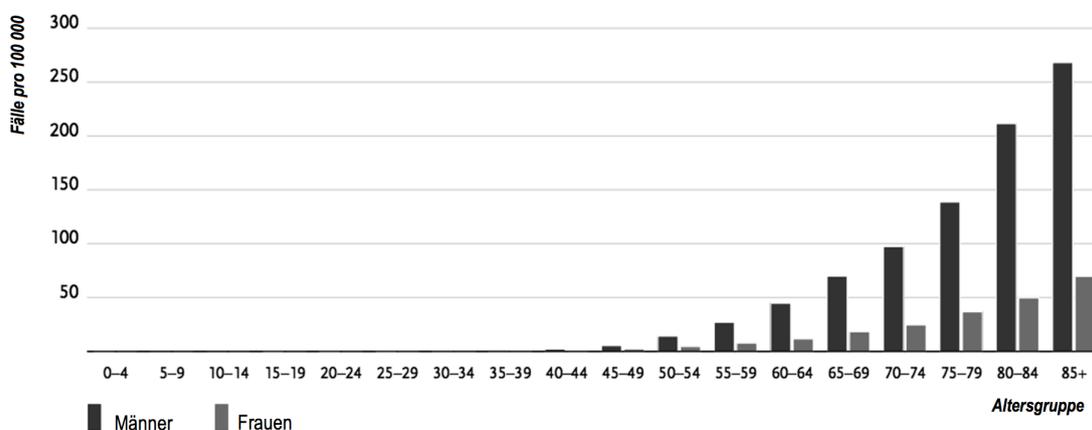


Abb. 1. Altersspezifische Erkrankungsdaten nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 2011 - 2012 (3).

Im Jahr 2012 lag die Inzidenz des UC in Deutschland bei etwa 23,2/100 000, 80 % davon waren Männer und 20 % Frauen. Es wurden 28 910 Fälle neu registriert, 3 791 Männer und 1 826 Frauen verstarben am Tumor (3).

Prognostisch ist ein geschlechtsbezogener Unterschied für das UC des unteren Harntraktes gegeben: Durch die verzögerte Diagnosestellung weisen Frauen eine schlechtere Prognose auf (4 - 7, 164, 165). Die tumorspezifischen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten lagen bei Männern bei 58 % respektive 52 %, bei Frauen betragen diese Überlebensraten lediglich 48 % respektive 44 % (3).

1.2 Ätiologie des Urothelkarzinoms

Das UC zählt zu den wenigen Malignomen, bei denen durch zahlreiche, über zwei Dekaden laufende Studien, Kanzerogene identifiziert worden sind.

93 % der Urothelkarzinome werden in der Harnblase diagnostiziert, 4 % im Bereich des Nierenbeckenkelchsystems und etwa 3 % im Harnleiter, entsprechend der Verteilung der Oberfläche der ableitenden Harnwege (8, 9). In der Harnröhre wird ein primäres UC sehr selten beschrieben. Das Vorliegen einer Harntransportstörung führt zur deutlichen Häufung des UC im Nierenbecken.

Zu den Risikofaktoren des UC zählen u. a. der Kontakt mit polyzyklischen aromatischen Aminen (z. B. β -Naphthylamin, Fuchsin, Benzidin und Auramin), Immunsuppression, Bestrahlung sowie Arsen im Trinkwasser (10 - 14). Zigarettenrauchen steigert das Risiko, ein UC zu entwickeln, um das 2- bis 6-fache (15 - 17). Ob Rauchen zu einem schnelleren Progress eines bereits aufgetretenen UC führen kann, bleibt bis dato unklar (18).

Phenacetin (z. B. Paracetamol) und Cyclophosphamid weisen Metabolite auf, die der chemischen Struktur von aromatischen Aminen ähneln. Während bis zu 10 % der Patienten mit Phenacetinnephropathie ein UC des oberen Harntraktes entwickeln, verursacht die Dauereinnahme von Cyclophosphamid in 5 % der Fälle die Entstehung eines fortgeschrittenen Blasenkarzinoms (22 - 25).

Chronische Harnwegsinfekte, Konkrementen oder Fremdkörper des unteren Harntraktes steigern die Raten eines Plattenepithelkarzinoms der Harnblase durch die verhornende Metaplasie mit Dysplasie (19 - 21, 179, 180).

Viele der o.g. Risikofaktoren sind in stark industrialisierten Ländern mit hoher Lebenserwartung, wie z. B. Deutschland, weit verbreitet. Insbesondere sind die Mitarbeiter der Farb-, Druck-, Gummi-/Kunststoff-, Gas- und Aluminiumindustrie, Kammerjäger, Maler, Textilfärber und Friseure beruflich gefährdet.

1.3 Klinische Prognosefaktoren beim Urothelkarzinom

Zu den klinischen Risikoprädiktoren beim fortgeschrittenen UC zählen Alter, Geschlecht, geografische bzw. phänotypische Zugehörigkeit, Performance-Status, Tumorlokalisation (oberer versus unterer Harntrakt), Vorhandensein von Metastasen, Harntransportstörung, Übergewicht sowie erhöhte entzündliche Parameter, wie CRP oder Fibrinogen (163 - 170).

1.4 Histopathologische Prognosefaktoren beim Urothelkarzinom

Histologisch weist das UC eine hohe Heterogenität auf, die einen Einfluss auf das biologische Tumorverhalten respektive die Prognose hat. Während 95 % der histologischen Befunde das Übergangszell- bzw. Transitionalzellkarzinom ausmacht („klassisches Urothelkarzinom“), wird der restliche, durch Metaplasie entstehende, Anteil durch das Plattenepithelkarzinom (2,1 - 6,7 %) sowie das Adenokarzinom (0,2 - 2 %) vertreten (26 - 28).

Zu den bekannten histopathologischen Prognosefaktoren bei UC zählen Tumorgröße und Invasionstiefe (Tumorstadium), Differenzierung, Tumoranzahl (solitär/multifokal), Vorhandensein von Carcinoma in situ und/oder einer Dysplasie und/oder einer lymphatischen/vaskulären Invasion und/oder Lymphknotenmetastasen (32).

Von besonderem Interesse sind die histologischen Subtypen des invasiven UC, die s.g. UC mit aberranter Differenzierung (29 - 36, Abb. 2). Mehrere

retrospektive Studien zeigten, dass die histologischen Subtypen des UC im Vergleich zu einem typischen UC ungünstige Prognosen aufweisen (35, 36). Dies wird durch eine erhöhte Neigung zu aggressiverem lokalem Tumorwachstum (37), früherer Metastasierung (38, 39) oder uneinheitlichem Ansprechen auf Chemotherapie (40, 41) erklärt. Im Gegensatz dazu demonstrierten die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT), dass Patienten mit aberranter Differenzierung des UC einen Überlebensbenefit nach neoadjuvanter MVAC-Chemotherapie aufweisen (42).

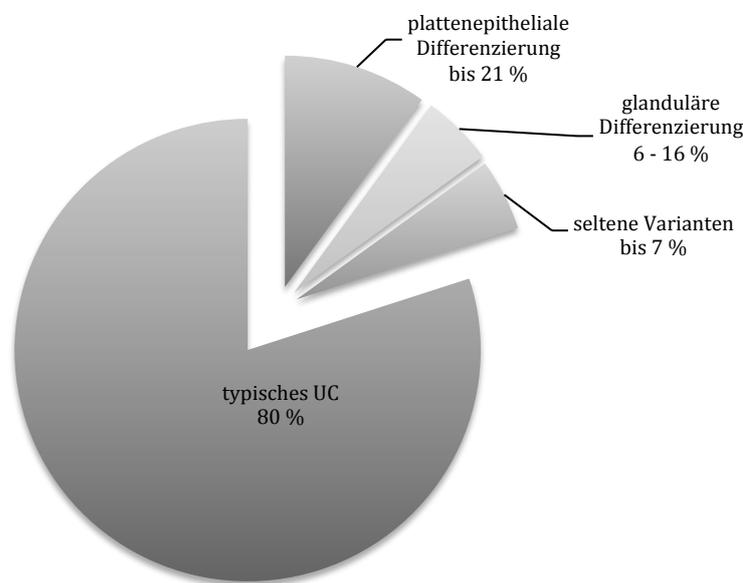


Abb. 2. Sondertypen des invasiven UC: plattenepitheliale Differenzierung (bis 21 % im unteren Harntrakt), glanduläre bzw. sarkomatoide Differenzierung (6 – 16 %). Zu den seltenen Typen gehören Nested-Variante (bis 3 %, ca. 50 Fälle publiziert), mikropapilläre Differenzierung (bis 3 %, ca. 75 Fälle publiziert), plasmazytoide Differenzierung (< 10 Fälle publiziert), lymphom-ähnliche Variante (ca. 40 Fälle publiziert) sowie vereinzelt publizierte Fälle von mikrozystischer, helzelliger, lipoidzelliger, giganzelliger, invertierter papillomähnlicher Varianten sowie klein- und großzelligem Karzinom und UC mit ungewöhnlichen Stromalen Reaktionen (29 - 36).

Die histologischen Merkmale werden nach Routinefärbung von formalinfixiertem und paraffin-eingebettetem Gewebe mit Hämatoxylin-Eosin (HE) beurteilt (43). Eine zusätzliche Abklärung erfolgt bedarfsweise durch immunhistochemische Untersuchungen (44).

Zu den bekannten molekularen Prognosemarkern zählen proliferationsassoziierte Antigene (Ki67), Tumorsuppressorgene (p53, RB, p21), Tumor-

assoziierte Antigene (NMP22, BTA), Onkogene (EGF-R, ErbB2), Angiogenesefaktoren (VEGF, MVD, TSP-1), Transkriptionsfaktoren (GATA-3) sowie Adhäsionsmoleküle (E-cadherin) (32, 33).

Neu beschriebene molekulare Prognosemarker (FGFR3-Mutationen, MIB-1, MDR1, ERCC1) könnten eine exaktere Risikostratifizierung respektive Prognose des Therapieansprechens ermöglichen (45 - 47), wobei dies in weiteren Studien evaluiert werden sollte.

1.5 Onkologische Aspekte der Diagnostik und der operativen Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms

Bei muskelinfiltrierendem UC des unteren Hartraktes stellt die radikale Zystoprostektomie (bei Frauen vordere Beckenexenteration) mit pelviner Lymphadenektomie und Harnableitung ein bewährtes Verfahren zur lokalen Tumorkontrolle mit exaktem lokalen Staging dar (48). Zur obligaten präoperativen Diagnostik gehört u.a. eine Schnittbildgebung (CT/MRT) von Thorax und Abdomen mit Spätphase (49, 50, 51). Bezüglich des Lymphknotenstagings ist das CT/MRT allerdings inakkurat, selbst in Kombination mit Cholin- oder FDG-PET-Methodik (52 - 54). Der Stellenwert der pelvinen Lymphadenektomie ist daher unbestritten (55), zudem bietet diese in einer extendierten Technik eindeutige Überlebensvorteile für die Patienten (56, 57). Interessanterweise weisen selbst die Patienten ohne Befall der regionären Lymphknoten (pN0) nach Durchführung der pelvinen Lymphadenektomie ein besseres Outcome auf (58), was durch das Phänomen einer histopathologisch nicht erfassten Mikrometastasierung erklärt werden kann. Diese hat einen immensen Einfluss auf die Prognose: Selbst bei negativem Lymphknotenbefall (pN0) überleben nach radikaler Zystoprostektomie, die aufgrund eines fortgeschrittenen UC im Stadium pT3 respektive pT4 durchgeführt wurde, nur 49,4 % respektive 38,6 % der Patienten die ersten 5 Jahren ohne Chemotherapie. Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt 43,5 % respektive 27,8 % (67). Das Vorhandensein einer okkulten lymphogenen Metastasierung korreliert mit der Infiltrationstiefe: Bei \leq pT1-Tumoren treten

Mikrometastasen in 2 - 5 %, bei pT2 in 8 - 18 % und bei fortgeschrittenem UC im Stadium pT3 respektive pT4 in 36 % respektive 46 % der Fälle auf (60). Die Mikrometastasen können durch eine immunhistochemische Untersuchung besser nachgewiesen werden, da die konventionelle HE-Routinefärbung diesbezüglich ihre Limitationen aufweist (61, 62).

Bei fortgeschrittenem UC des oberen Harntraktes stellt die Nephroureterektomie den operativen Standard dar, wobei der gesamte Ureter mitsamt einer Blasenmanschette zur Vermeidung eines Tumorrezidivs reseziert werden soll (63 - 65). Die regionäre Lymphadenektomie bringt dabei keinen Überlebensvorteil und dient lediglich zum Zwecke des Stagings (66).

Sowohl nach einer radikalen Zystektomie als auch nach einer radikalen Nephroureterektomie korreliert ein positiver Absetzungsrand des Operationspräparates mit gehäufterem Auftreten von Tumorrezidiven sowie mit einer Verschlechterung des tumorspezifischen Überlebens (176, 177).

1.6. Perioperative Chemotherapie bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom

Nach radikaler Operation wird die Prognose bei nahezu 50 % der Patienten mit einem pN0- und cM0-Stadium durch eine klinisch nicht erkennbare Mikrometastasierung (s. o.) deutlich verschlechtert (48, 55, 59, 67, 104). Bei einem UC mit klinisch fassbarer Metastasierung (cM1) zeigt sich ohne weitere Therapie ein Überleben von 3 - 6 Monaten (68). Da das UC prinzipiell ein gegenüber beispielsweise Cisplatin, Doxorubicin und Methotrexat sensitives Malignom ist (69), dient eine perioperative (neoadjuvante und adjuvante) Chemotherapie der Verbesserung des Überlebens. Allerdings weist das UC innerhalb der einzelnen Tumorzellen, zum Teil korrespondierend zur Expression molekularer Prognosemarker, ein variables Spektrum von Ansprechraten auf (47). Trotz Austestung individueller Chemosensitivität konnte die Prognose bis dato schwer vorhergesagt werden (70 - 72).

Bei metastasiertem UC stellt die Chemotherapie in der Regel eine palliative Option dar, hierbei beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate etwa 13 - 15 % (171). Das mittlere Gesamtüberleben bei einem metastasierten UC des unteren

Harntraktes beträgt ca. 16 - 18 Monate und bei Befall des oberen Harntraktes ca. 8 - 9 Monate, unabhängig von Art der Therapie (109, 172 - 175).

Bei einem relevanten Anteil von Patienten mit fortgeschrittenem UC kann eine Stabilisierung der Erkrankung, zum Teil auch mit Langzeitansprechen, erzielt werden. Ein langjähriger Standard in der Erstlinientherapie stellt eine Cisplatin-basierte Polychemotherapie (CBPC) dar. Die durchschnittlichen Ansprechraten unter Einsatz der CBPC betragen ca. 45,7 - 49,4 % (109).

Bei Nichtunterlegenheit sowie angesichts des günstigeren Nebenwirkungsprofils wird die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin (GC) gegenüber dem MVAC/MVEC-Schema (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin oder Epirubicin, Cisplatin) präferiert (109). Eine Alternative bei reduziertem Performance-Status kann eine Carboplatin-basierte Kombination (76) oder eine Monochemotherapie mit Gemcitabin (78) darstellen, allerdings mit einer medianen Gesamtüberlebensrate von nur 8 - 9 Monaten.

Zur Verbesserung der Überlebensraten in der Erstlinientherapie wurden neben den Zweifach- auch Dreifachkombinationen der CBPC evaluiert. Die vielversprechendste war dabei die Kombination von Paclitaxel, Gemcitabin und Cisplatin, die zunächst einen Überlebensbenefit von 3,0 (16,0 vs. 13,0) Monaten gegenüber GC zeigte. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant, dazu ergab sich ein deutlich erhöhtes Toxizitätsprofil (79).

Weitere Versuche, einen Überlebensvorteil in der Erstlinie zu erzielen, indem die GC-Kombination durch die zusätzliche Gabe von Target-Therapeutika ausgeweitet wurde, waren größtenteils frustan. Beispielsweise brachte die Dreifachkombination von GC mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib oder dem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (80, 81). Der Zusatz des VEGF-Inhibitors Bevacizumab demonstrierte in der Phase-II-Studie einen signifikanten Überlebensbenefit von 5,1 (19,1 vs. 14,0) Monaten aber auch ein erhöhtes Toxizitätsprofil gegenüber der GC-Kombination (82). Interessanterweise zeigte sich dabei keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (8,2 vs. 7,7 Monate). Die Auswertung der Ergebnisse der momentan aktiven Phase-III-Studie ist erst für Juni 2019 geplant (83).

Nach Versagen der CBPC kann in der Zweitlinientherapie als *Salvage*-Option das in Deutschland dafür einzig zugelassene Vincaalkaloid Vinflunin mit einem enttäuschenden Überlebensvorteil von 2,3 Monaten (6,9 vs. 4,6 Monate) gegenüber dem ‚*Best-Supportive-Care*‘-Konzept angeboten werden (153, 162). Alternativ besteht die Option einer Taxan-Monotherapie mit Docetaxel (84, 85) oder Paclitaxel (86, 87) sowie Taxan-basierter Polychemotherapie (88, 181), jeweils mit einer ebenso geringen medianen Gesamtüberlebensrate von 6 - 7 Monaten.

Trotz des massiven Einsatzes diverser chemotherapeutischer Kombinationen konnten in den letzten 25 Jahren keine wesentlichen Verbesserungen in der Prognose des fortgeschrittenen UC erreicht werden. Die enttäuschenden Studienergebnisse über zwei Dekaden (noch vor Ära der Immuncheckpoint-Inhibition) stellten auch eine Motivation für die vorliegende Arbeit dar.

1.6.1 Neoadjuvante Chemotherapie

Eine Vielzahl von Metaanalysen demonstrierte einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie (NAC) gegenüber der alleinigen radikalen Operation von etwa 5 % in 5 Jahren. Hierbei ist eine Verbesserung sowohl des progressionsfreien als auch des tumorspezifischen Überlebens gezeigt worden (89, 90, 91, 108). Eine kürzlich durchgeführte Analyse zeigte, dass sich dieser Vorteil größtenteils auf die Patienten mit einem cT3- und/oder cN+-Befund bezog, während die Patienten mit einem cT2- und cN0-Befund keinen fassbaren Überlebensbenefit demonstrierten (92). Ein wichtiges Argument gegen eine NAC besteht darin, dass ein relevanter Patientenanteil von 57 - 74 % zu erwarten ist, der nicht auf die Chemotherapie anspricht (89, 93). Bei diesen Patienten wäre konsekutiv eine Prognoseverschlechterung durch Verzögerung der Operation wegen der NAC zu erwarten (94, 105). Aktuell wird die NAC bei den Patienten mit einem cT3- und/oder cN+-Status empfohlen (96).

1.6.2 Adjuvante Chemotherapie

Die Datenlage bezüglich der adjuvanten CBPC bei fortgeschrittenem UC (pT3, pT4) ist kontrovers. Während die aktuellste Metaanalyse von Leow *et al.* (2013) einen Überlebensvorteil bei Patienten mit einem pN+-Befund zeigte (73), ergab die RCT von Sternberg *et al.* (2015) den Vorteil der adjuvanten Chemotherapie (AC) nur für die Patienten mit einem pN0-Befund (95). Diese konträren Ergebnisse führten dazu, dass die AC aktuell eingeschränkt, d.h. nur ab dem Stadium pT3 und/oder pN+ empfohlen wird (96).

Jedoch konnten Galsky *et al.* (2016) in einer der weltweit größten retrospektiven Studie an etwa 5600 Patienten mit einem pT3-4- und/oder pN+-Befund den Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie demonstrieren (149).

1.6.3. Besonderheiten des Wirkungsmechanismus von Gemcitabin

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einem neuen additiven Therapieansatz zur etablierten CBPC, welcher auf Gemcitabin als Monosubstanz beruht. Aus diesem Grund soll im Folgenden zunächst der molekulare Wirkungsmechanismus dieses Medikaments erläutert werden.

Gemcitabin (dFdC, 2,2-difluorodeoxycytidine) ist ein Analogon von Desoxycytidin, einem natürlichen Nukleosid, bei dem zwei Fluoratome in den Desoxyribose-Ring eingefügt wurden. Dies verleiht dem Zytostatikum einen einzigartigen selbstpotenzierenden Wirkungsmechanismus: Im Unterschied zu anderen Nukleosidanaloga wird Gemcitabin über die Zellmembran aktiv transportiert, intrazellulär durch die Desoxycytidinkinase rasch phosphoryliert und deutlich langsamer aus der Zelle eliminiert. Dies wird möglich, indem Gemcitabin eine Reihe von intrazellulären Enzymen, wie z.B. Ribonukleotidreduktase, die den Phosphorylierungsprozess bremsen, inhibieren kann (97 - 100).

Wie auch andere Nukleosidanaloga, ist Gemcitabin ein Prodrug, das in seiner ursprünglichen Form inaktiv ist und erst intrazellulär pharmakologische Aktivität erwirbt. Gemcitabin baut sich in den DNA-Strang ein, was die DNA-Replikation

respektive das Zellwachstum hemmt (100). Außerdem kann Gemcitabin die Kettenabbrüche in der DNA von natürlichen Reparationsmechanismen maskieren. Der Erwerb einer Resistenz gegenüber Gemcitabin konnte durch einen Desoxycytidinkinase-Mangel in vitro zwar erreicht werden, wäre in vivo jedoch kaum möglich (90). Diese einzigartige Fusion metabolischer Eigenschaften ist nur bei sehr wenigen antineoplastischen Substanzen bekannt, was zum erfolgreichen Einsatz von Gemcitabin bei einer Vielzahl von soliden Tumoren führte (125 - 128). Gemcitabin weist ein relativ mildes Nebenwirkungsprofil auf, dabei stellt eine Myelosuppression den hauptlimitierenden Faktor zur Fortführung der Chemotherapie dar (101).

Durch Kombination von Gemcitabin mit Cisplatin (GC) kann die antineoplastische Wirkung erheblich potenziert werden (102). Der Einbau von Gemcitabin in die DNA erleichtert Cisplatin, die intra- und intermolekulare DNA-DNA- sowie DNA-Protein-Vernetzungen zu bilden. Dabei funktionieren die Korrekturlese-Esonukleasen weniger effizient, was die DNA-Reparatur deutlich stärker inhibiert als beim einzelnen Einsatz von Gemcitabin oder Cisplatin. Außerdem werden die für die DNA-Reparatur benötigten Vorräte des Desoxyribonucleotids und Ribonucleotids durch den Einsatz von Gemcitabin stark dezimiert (103).

2. Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit werden retrospektiv die Ergebnisse einer GEM-Erhaltungstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem UC des oberen und unteren Harntraktes in der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Würzburg untersucht.

Die Prognose des fortgeschrittenen UC ist weiterhin deutlich limitiert: Nach erfolgter radikaler operativer Sanierung in Kombination mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie erreicht man eine enttäuschende progressionsfreie Überlebensrate von 16 - 18 Monaten, dazu überschreitet das 5-Jahres-Gesamtüberleben selten die Raten von 40 - 50 % (108, 139, 171). Nach Versagen der primären CBPC sind die in Frage kommenden Modalitäten der zweiten respektive dritten Linie limitiert (123). Beispielsweise ist in Deutschland nur eine Substanz (Vincaalkaloid Vinflunin) zur Zweitlinientherapie bei Versagen der CBPC zur Behandlung des fortgeschrittenen UC offiziell zugelassen (153).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine vergleichsweise sichere additive Erhaltungstherapie für die Patienten mit abgeschlossener primärer CBPC (mit zum größten Teil als stabil dokumentierter Erkrankung) hinsichtlich ihrer Effektivität zu untersuchen.

Insbesondere wurde dabei der Einfluss auf die Prognose, darunter Gesamtüberlebensrate, tumorspezifische sowie progressionsfreie Überlebensrate, retrospektiv erfasst und bewertet.

Die so erhobenen Daten sollen eine grundlegende Basis für größere prospektive Studien darstellen.

3. Patienten und Methoden

3.1. Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs

Die aktuelle Arbeit untersucht die Ergebnisse der GEM-Erhaltungstherapie für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC des oberen oder unteren Harntraktes. Das Gesamtkollektiv bestand aus 680 Patienten, die sich initial einer radikalen Cystoprostatektomie (bei Frauen einer vorderen Beckenexenteration) mit beidseitiger extendierter pelviner Lymphadenektomie (558 Patienten) oder einer Nephroureterektomie (92 Patienten) im Zeitraum von 1999 bis 2013 in der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg unterzogen. Daraus resultierte das Untersuchungskollektiv (Erhaltungskollektiv) dieser Arbeit, bestehend aus 38 Patienten (davon 30 Männer und 8 Frauen).

Als obligater uroonkologischer Bestandteil der Nephroureterektomie, die in allen Fällen in offener Technik durchgeführt wurde, erfolgte die komplette Entfernung des distalen Ureters mitsamt einer Blasenmanschette. Das Alter der Patienten lag zwischen 33 und 80 Jahren (im Durchschnitt 66 Jahre). Die primäre Tumorlokalisierung stellte sich wie folgt dar: unterer Harntrakt 29 Patienten (76,3 %), oberer Harntrakt 9 Patienten (23,7 %).

Chemotherapierte Patienten, die sich keiner radikalen Operation unterzogen, wurden aus der aktuellen Studie ausgeschlossen.

Die endgültige Tumordiagnose in Form des TNM-Stadiums wurde unter Beachtung des pathohistologischen Ergebnis des Operationspräparates gestellt (komplette Verteilung der TNM-Parameter s. Kapitel 4, Tabelle 1). Alle feingeweblichen Untersuchungen, inklusive bedarfsweiser immunhistochemischer Typisierung, erfolgten über das Institut für Pathologie der Universität Würzburg durch erfahrene Uropathologen. Anhand der Tumordiagnosen erfolgte die Selektion von Patienten für die adjuvante CBPC gemäß der seinerzeit geltenden aktuellen Leitlinien der EAU. Die Einschlusskriterien für eine CBPC waren ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium pT3 oder höher, nachgewiesener Befall der pelvinen oder

paraaortalen Lymphknoten (N+), eine Lymphangiosis carcinomatosa (L1) oder eine Hämangiosis carcinomatosa (V1).

Die Erstlinienchemotherapie erfolgte mittels GC- oder MVAC/MVEC-Kombination in Standardregime (109).

Nach Komplettierung der CBPC wurde ein Restaging mittels CT des Thorax und des Abdomens (Siemens SOMATOM Force; Siemens Healthcare AG, Erlangen) im hiesigen Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie durchgeführt. Die Evaluation des Therapieansprechens erfolgte nach RECIST-Kriterien (110 - 112). Eine progrediente Erkrankung wurde als Bildung einer neuen Läsion(-en) und/oder mindestens 20 % Anstieg der Längsdurchmesser-Summe aller präexistenten Läsionen festgelegt. Im Untersuchungskollektiv von 38 Patienten zeigte sich in 30 Fällen eine stabile Erkrankung (SD, *stable disease*), in 2 Fällen eine komplette Remission (CR, *complete response*), in 1 Fall eine partielle Remission (PR, *partial response*), wohingegen 5 Patienten ein gemischtes Ansprechen (MR, *mixed response*, n = 3) oder eine progrediente Erkrankung (PD, *progressive disease*, n = 2) präsentierten.

Als weitere Behandlung für das o.g. Kollektiv wurde eine GEM-Erhaltungstherapie angeboten. Ausschlusskriterien waren folgende Parameter:

- Niereninsuffizienz mit schwerer Funktionseinschränkung (GFR < 30 ml/min),
- Leberinsuffizienz mit mäßiger oder schwerer Funktionseinschränkung (Gesamtbilirubin > 1,5-facher Normwert; AP, GOT, GPT > 2-facher Normwert; derangierte Gerinnung),
- relevante Änderungen des Blutbildes (Leuko- oder Neutropenie, schwere Anämie oder Thrombozytopenie),
- bekannte allergische Reaktionen gegen Gemcitabin.

Der Einschluss in die GEM-Erhaltungstherapie erfolgte nach umfassender Patientenaufklärung respektive Erhalt der entsprechenden schriftlichen Einwilligungserklärung.

Die Behandlung erfolgte in einem vierteljährlichen Turnus mit zwei aufeinander folgenden intravenösen Infusionen (Tag 1 und 8) von jeweils 1250 mg/m² Gemcitabin (131). Die Dauer der Infusion betrug 30 Minuten. Aufgrund des potenziell niedrigen Nebenwirkungsprofils von Gemcitabin erfolgte die Behandlung im Rahmen einer ambulanten Patientenvorstellung.

Als supportive Medikation zur Prophylaxe akut auftretender Übelkeit (< 24 h) erhielten alle Patienten 8 mg Ondansetron (Serotonin-5-HT₃-Rezeptorantagonist) in oraler Form 30 Minuten vor Infusion des Chemotherapeutikums. Bei Patienten mit anamnestisch schlechter individueller Verträglichkeit von GEM erfolgte eine zusätzliche Prämedikation mit 8 mg Dexamethason intravenös oder per os. Bei niedriger Emetogenität von GEM (10 - 30 %) wurde standardmäßig keine weitere antiemetische Prophylaxe der verzögerten Emesis (> 24 h) verabreicht.

Eine Dosisreduktion von GEM war nicht vorgesehen. Die Therapie wurde nur den Patienten verabreicht, die für die volle Dosis (1250 mg/m²) qualifiziert waren. Andernfalls wurde die Therapie nicht verabreicht oder abgebrochen.

Zwecks Monitoring und Management von Nebenwirkungen erfolgten vor und nach der Chemotherapie engmaschige Kontrollen der Laborparameter sowie des Allgemeinzustandes und des Wohlbefindens durch einen niedergelassenen Allgemeinmediziner. Die Möglichkeit einer direkten sofortigen Hospitalisierung zum Management eventueller schwergradiger Komplikationen wurde zu jedem Zeitpunkt gewährleistet.

Der Abbruch der GEM-Erhaltungstherapie erfolgte im Fall eines offensichtlichen klinischen Tumorprogresses mit rascher Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten und/oder schwerer Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung (GFR < 30 ml/min, Gesamtbilirubin > 1,5-facher Normwert; AP, GOT, GPT > 2-facher Normwert; derangierte Gerinnung), und/oder schwerer Anämie, Leuko- oder Neutropenie oder Thrombopenie. Bei zwei Patienten mit gutem Performance-Status erfolgte bei dokumentiertem Tumorprogress unter der GEM-Erhaltungstherapie die Umstellung auf eine Zweitlinienoption: In einem Fall auf Vinflunin (320 mg/m² i.v. alle 3 Wochen), im anderen Fall auf eine GC-Kombination mit Reduktion von Cisplatin auf 50 % bei

eingeschränkter Nierenfunktion. Zwei weitere Patienten brachen die GEM-Erhaltungstherapie aus persönlichen Gründen ab.

Die Tumornachsorge während der GEM-Erhaltungstherapie bestand u. a. aus regelmäßiger Schnittbildgebung mittels CT des Thorax und des Abdomens oder MRT des Abdomens (MRT; Siemens Magnetom Prisma MRI Scanner, Siemens Healthcare AG, Erlangen) mit simultanem Röntgen-Thorax (Philips Bucky DIAGNOST X-ray system; Philips Medical Systems, Hamburg) in vierteljährlichem Intervall.

Die Zeit zur Progression wurde als Zeitraum zwischen der Erstdiagnosestellung bis zum Erstereignis der dokumentierten klinischen oder radiologischen Progression definiert.

3.2. Datenerfassung, Datenverarbeitung und Statistik

Sämtliche Daten für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv erfasst. Hierfür wurden die im Archiv der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Würzburg registrierten Krankenakten von Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1999 bis 31.12.2013 an fortgeschrittenem UC des oberen und unteren Harntraktes behandelt und anschließend nachgesorgt wurden, bearbeitet. In Digitalform dokumentierte Erkrankungsfälle wurden in der für das Universitätsklinikum Würzburg standartisierten Software-Applikation erfasst. Mittels einer Eingabemaske wurden daraus die Daten derjenigen Patienten gefiltert, die sich einer radikalen Operation (Zystoprostatektomie bzw. vorderen Beckenexenteration oder Nephroureterektomie) respektive einer adjuvanten CBPC unterzogen. In Papierform vorhandenen Akten wurden nach ähnlichem Prinzip manuell aussortiert. Somit ließ sich eine initiale Datenbank von Patienten extrahieren, die relevante Informationen für die weitere Analyse enthielt.

Aus dieser Datenbank wurde ein Patiententeil definiert, der im Anschluss an die CBPC eine GEM-Erhaltungstherapie erhielt. Dieser wurde in der vorliegenden Arbeit als Erhaltungskollektiv (n = 38) festgelegt. Der verbleibende Patiententeil

(n = 62) erhielt nach der CBPC einen palliativen Ansatz gemäß dem ‚*Best-Supportive-Care*‘-Prinzip und wurde als Kontrollkollektiv festgelegt.

Mittels Suchmodus und Microsoft Excel 2011 konnten die personenbezogenen Daten in beiden Kollektiven nach folgenden Kriterien strukturiert werden:

- persönliche Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, geographische bzw. phänotypische Zugehörigkeit),
- Datum der Erstdiagnose,
- Tumorlokalisierung (oberer oder unterer Harntrakt),
- pathohistologischer Befund (TNM-Stadium laut der IUCC-Klassifikation 2009 [113], Differenzierung, Beurteilung der Absetzungsränder),
- Vorhandensein/Fehlen einer Harntransportstörung,
- Zahl der Zyklen der CBPC,
- Zahl der Zyklen der GEM-Erhaltungstherapie,
- Performance-Status (ECOG) nach CBPC,
- Datum des Rezidivs sowie Zeit bis zum Rezidiv (falls vorhanden)
- Todesdatum, ggf. mit Kennzeichnung des tumorspezifischen Todes,
- Follow-Up-Dauer.

Zur Verbesserung des Vergleichs wurde das Erhaltungskollektiv mit dem Kontrollkollektiv mittels eines ‚*Propensity Score Matching*‘-Verfahrens unter Zuhilfenahme des Pakets ‚*MatchIt*‘ für R, Version 3.10 (2015) gematcht (106). Das Matching wurde in einer ‚*Nearest-Neighbour*‘-Methodik durchgeführt. Als Grundvariablen wurden unter Berücksichtigung der klinischen (Kapitel 1.3) und der histopathologischen Risikofaktoren (Kapitel 1.4) folgende Parameter festgelegt:

- Alter bei Diagnosestellung,
- Geschlecht,
- Lokalisation des primären Tumors (oberer oder unterer Harntrakt),
- TNM-Status.

Als zusätzliche adjustierbare Variable für das Matching wurde die Zahl der durchgeführten Zyklen der CBPC, als ein klinisch wichtiger Parameter definiert. Dieses Kriterium wies allerdings eine Unvollständigkeit des Datensatzes auf: Bei etwa 20 % des gematchten Kontrollkollektivs war die Information bezüglich der Effektivität der primären CBPC durch den retrospektiven Charakter der Arbeit nicht verfügbar. Dies fand eine Berücksichtigung bei der Implementierung der Variable in das Matching.

Die anderen Parameter wie Performance-Status, geografische bzw. phänotypische Zugehörigkeit, Differenzierung (Grad), Harntransportstörung sowie R-Situation zeigten vor und nach dem Matching keinen signifikanten Unterschied in beiden Kollektiven. Raucherstatus, Vorhandensein varianter Histologie und molekulare Marker als mögliche Variablen wiesen eine Unvollständigkeit des Datensatzes auf. Die entzündlichen Parameter Fibrinogen und CRP sowie Übergewicht wurden als Variablen aufgrund ihrer geringen Spezifität oder des Vorhandenseins kontroverser Ergebnisse bezüglich ihres prädiktiven Wertes (163, 164) ausgeschlossen.

Die Kaplan-Meier-Schätzungen des Gesamtüberlebens und des tumorspezifischen sowie progressionsfreien Überlebens wurden mit „R“, Version 3.10 und in dem Paket ‚survival‘ durchgeführt. Zusätzlich erfolgte für beide Kollektive die uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse für die o.g. untersuchten Parameter. Zur Feststellung des statistischen Überlebensunterschiedes zwischen zwei Patientenkollektiven wurde der Log-rank-Test durchgeführt. Zur Erkennung der Intergruppenvergleiche wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Die Fälle mit zwei normalverteilten Vergleichsmittelwerten wurden unter Zuhilfenahme des Student's t-Test analysiert. War die Zahl der Vergleichsmittelwerte größer als zwei, wurde die Varianzanalyse durchgeführt. Wiesen die Vergleichsmittelwerte signifikante Unterschiede auf, wurde der Post-hoc-Test angewandt. Zur Bestimmung des statistisch signifikanten Unterschiedes wurde das Signifikanzniveau als $\alpha = 5\%$ (p-Wert < 0,05) festgelegt.

3.3. Überblick über die verwendeten statistischen Verfahren

3.3.1 Propensity Score Matching (PSM)

Die Anwendung von RCT ist im klinischen Alltag nicht immer möglich. Eine akzeptable Alternative zur Ermöglichung des statistischen Vergleiches in einem Kollektiv mit moderater Patientenzahl in Ermangelung von RCT stellt das PSM dar (107). In der vorliegenden Arbeit wurde aus dem initial ungematchten Kontrollkollektiv (n = 62) unter Berücksichtigung der fünf individuellen Eigenschaften (Variablen) Alter, Geschlecht, Tumorlokalisierung, TNM-Status sowie Zahl der CBPC-Zyklen ein gematchtes Kontrollkollektiv (n = 38) generiert. Das Matching erfolgte in einem klassischen ‚*Nearest-Neighbour*‘-Algorithmus (‚*One-to-One*-Zuteilung‘). Hierbei wurde jedem Patienten des Erhaltungskollektivs (n = 38) der Patient des initialen Kontrollkollektivs (n = 62) als Matchingpartner zugeordnet, welcher ihm in der Ausprägung der fünf o.g. Eigenschaften am nächsten war oder anders formuliert, welcher die ähnlichste Teilnahmewahrscheinlichkeit für das Kontrollkollektiv besaß. Durch die daraus resultierende verbesserte Ähnlichkeit zwischen beiden Kollektiven (jeweils n = 38) wurde die Qualität des statistischen Vergleiches verbessert. Einige Variablen stellen vor dem Einsatz des PSM potenziellen Störgrößen (‚*confounders*‘) dar, deren Effekt zur Verzerrung in der Berechnung der Überlebensraten führen könnte. Dieses Phänomen wird oft als Konfundierungseffekt (‚*confounding*‘) bezeichnet. Der Einsatz des PSM erzielt eine Reduktion von Konfundierungseffekt (106, 107).

3.3.2 Kaplan-Meier-Schätzung

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzung ließen sich Überlebensraten bestimmen, die angeben, bei wie vielen Patienten bis zu einem festgelegten Zeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten ist bzw. wurde dabei die Überlebenswahrscheinlichkeit bis zu einem festgelegten Zeitpunkt berechnet. In der aktuellen Arbeit wurden folgende dokumentierte Ereignisse für beide Patientenkollektive festgelegt:

- Progress der Erkrankung nach RECIST-Kriterien,
- tumorspezifischer Tod,
- Tod aufgrund anderer Ursache (z. B. Herzinfarkt-assoziiert, etc.).

Die Überlebenszeiten beider Kollektive wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven graphisch abgebildet (Abb. 3 - 5).

3.3.3 Log-rank-Test

Zum statistischen Vergleich von Überlebenszeiten wurde der Standardalgorithmus, der sog. Log-rank-Test, eingesetzt. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde in dieser Arbeit mittels p-Wert ($< 0,05$) festgelegt (Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$).

3.3.4 Chi-Quadrat-Test

Mit Hilfe dieses Tests wurde der Einfluss einer unabhängigen Variable (z. B. Alter, Geschlecht, etc.) auf ein bestimmtes Ergebnis (z. B. tumorspezifisches Überleben) berechnet. War das errechnete Kriterium χ^2 (Chi-Quadrat) signifikant größer als der kritische Prüfwert 3,841 (das standardisierte Quantil bei singulärem Freiheitsgrad und $\alpha = 5\%$), konnte die Nullhypothese, dass die Variable und das Ergebnis unabhängig sind, verworfen werden. D.h. die geprüfte Variable hatte Einfluss auf das Ergebnis.

3.3.5 Cox-Regressionsanalyse

Durch dieses Verfahren wurde in der vorliegenden Arbeit der gleichzeitige Einfluss von mehreren Variablen auf die tumorspezifische Überlebenszeit analysiert (Tabelle 3). Die Grundfunktion bei Interpretation der Ergebnisse trug das Hazard respektive Hazard Ratio.

Hazard $h(t)$ bezeichnet das Risiko, genau zum Zeitpunkt t ein Ereignis zu erleiden. In der vorliegenden Arbeit wurde der tumorspezifische Tod als Ereignis in den beiden Kollektiven festgelegt. Dadurch wurde das momentane Risiko am Tumor zu sterben definiert.

Das Hazard Ratio (HR) stellte hierbei einen Quotienten aus den Hazards der zwei Kollektive dar. Dieser zeigte, um wieviel höher die Sterberate im Kontrollkollektiv ($h_2(t)$) im Vergleich zur Sterberate des Erhaltungskollektivs ($h_1(t)$) war.

Die Regressionsanalyse wird oft als proportionales Cox-Hazard-Modell bezeichnet. Eine wichtige Voraussetzung dafür ist, dass das HR bzw. der Einfluss verschiedener Variablen auf das Überleben über die Zeit konstant bzw. proportional bleibt. Die Methode selbst ist zwar sehr komplex, dennoch mit Standardstatistikprogrammen heutzutage problemlos durchführbar. Mittels des Cox-Hazard-Modells konnte in der vorliegenden Arbeit eine mögliche Interaktion von fünf festgelegten Variablen (Alter, Geschlecht, etc.) analysiert werden.

3.3.6 Student's t-Test

Mit Hilfe dieses Tests wurde berechnet, ob zwei normal verteilte Mittelwerte bei der Stichprobenkontrolle miteinander gleich waren oder nur eine zufällige Abweichung vorlag (Nullhypothese).

3.3.7 Varianzanalyse

War die Anzahl von Vergleichsmittelwerten drei oder mehr, wurde eine Verallgemeinerung des t-Tests, die s.g. ANOVA (*analysis of variance*), verwendet. Hierbei wurden nicht zwei Stichproben miteinander verglichen, sondern die Varianz innerhalb der Gruppen sowie die Varianz zwischen den Gruppen. Da sich dadurch die gesamte Varianz zusammensetzt, wird dieses Verfahren als eine Varianzanalyse bezeichnet. Ist die Anzahl der Vergleichsmittelwerte zwei, gleicht diese Analyse dem t-Test.

3.3.8 Tukey-Test

Wurde in der Varianzanalyse in einer Gruppe von Mittelwerten das Vorhandensein signifikanter Unterschiede festgestellt, musste zur genauen Identifikation dieser Unterschiede der s.g. Tukey-Test (Post-hoc- bzw. multipler Vergleichstest) verwendet werden. Dieser wird besonders empfohlen, wenn die Teilnehmerzahl beider Gruppen gleich ist.

4. Ergebnisse

Die klinischen Grunddaten der Patientenkollektive vor und nach dem PSM sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Tabelle 1: Patientenkollektive vor Matching

Variable	„Erhaltungskollektiv“	„Kontrollkollektiv“	p-Wert
Patientenzahl	38	62	
Follow-Up (Monate)	9 - 148 (37)	1 - 99 (35)	0,062
Alter	33 - 80 (66)	26 - 84 (67)	0,201
Zyklenzahl CBPC	1 - 6 (3,1)	1 - 6 (2,8)	0,25
Zyklenzahl GEM	1 - 48 (5,1)	-	
Geschlecht			
Männlich	30 (78,9 %)	48 (77,4 %)	
Weiblich	8 (21,1 %)	14 (22,5 %)	0,84
Tumorlokalisation			
Unterer Harntrakt	29 (76,3 %)	42 (67,8 %)	
Oberer Harntrakt	9 (23,7 %)	20 (32,2 %)	< 0,01
pT ^a			
Tis	1 (2,6 %)	0 (0,0 %)	
T1	5 (13,1 %)	3 (4,8 %)	
T2a	4 (10,5 %)	7 (11,3 %)	<i>pT 1 + 2</i>
T2b	4 (10,5 %)	6 (9,7 %)	<i>vs.</i>
T3a	9 (23,7 %)	11 (17,7 %)	<i>pT 3 + 4</i>
T3b	4 (10,5 %)	20 (32,3 %)	0,04
T4a	11 (28,9 %)	14 (22,6 %)	
T4b	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	
pN ^a			
0/x	11 (28,9 %)	3 (4,8 %)	<i>pN 0 + 1</i>
1	11 (28,9 %)	20 (32,3 %)	<i>vs.</i>
2	13 (34,3 %)	36 (58,1 %)	<i>pN 2 + 3</i>
3	3 (7,9 %)	3 (4,8 %)	< 0,01
pM ^a			
0	32 (84,2 %)	55 (88,7 %)	
1	6 (15,8 %)	7 (11,3 %)	< 0,01

^aWeitere Details über die pathohistologische Stadieneinteilung, darunter pT-, pN- und pM-Subkategorien finden sich hier: (113). CBPC: Cisplatin-basierte Polychemotherapie; GEM: Gemcitabin-Erhaltungstherapie.

Nach der Durchführung des PSM ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht, Lokalisation des primären Tumors (oberer oder unterer Harntrakt), TNM-Status oder Zahl der initial durchgeführten CBPC-Zyklen. Das Follow-Up von beiden Kollektiven war somit vergleichbar.

Tabelle 2: Patientenkollektive nach Matching

Variable	„Erhaltungskollektiv“	„Kontrollkollektiv“	p-Wert
Patientenzahl	38	38	
Follow-Up (Monate)	9 - 148 (37)	1 - 97 (34,5)	0,562
Alter	33 - 80 (66)	28 - 83 (68)	0,24
Zyklenzahl CBPC	1 - 6 (3,1)	1 - 5 (2,4)	0,06
Zyklenzahl GEM	1 - 48 (5,1)	keine	
Geschlecht			
Männlich	30 (78,9 %)	29 (76,3 %)	0,7
Weiblich	8 (21,1 %)	9 (23,7 %)	
Tumorlokalisation			
Unterer Harntrakt	29 (76,3 %)	30 (78,9 %)	0,69
Oberer Harntrakt	9 (23,7 %)	8 (21,1 %)	
pT ^a			
Tis	1 (2,6 %)	0 (0,0 %)	<i>pT 1 + 2</i> vs. <i>pT 3 + 4</i> 0,18
T1	5 (13,2 %)	0 (0,0 %)	
T2a	4 (10,5 %)	7 (18,4 %)	
T2b	4 (10,5 %)	5 (13,2 %)	
T3a	9 (23,7 %)	9 (23,7 %)	
T3b	4 (10,5 %)	16 (42,1 %)	
T4a	11 (28,9 %)	0 (0,0 %)	
T4b	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)	
pN ^a			
0/x	11 (28,9 %)	3 (7,9 %)	<i>pN 0/x + 1</i> vs. <i>pN 2 + 3</i> 0,135
1	11 (28,9 %)	13 (34,2 %)	
2	13 (34,3 %)	22 (57,9 %)	
3	3 (7,9 %)	0 (0,0 %)	
pM ^a			
0	32 (84,2 %)	34 (89,5 %)	0,29
1	6 (15,8 %)	4 (10,5 %)	

Effizienz der primären CBPC			
CR/PR	3 (7,9 %)	1 (2,6 %)	<i>CR/PR + SD</i> vs. <i>MR + PD</i> 0,06
SD	30 (78,9 %)	23 (60,5 %)	
MR	3 (7,9 %)	3 (7,9 %)	
PD	2 (5,3 %)	3 (7,9 %)	
KA	0 (0,0 %)	8 (21,1 %)	
Primäre CBPC			
GC	35 (92,2 %)	20 (52,6 %)	< 0,01
MVAC/MVEC	1 (2,6 %)	18 (47,4 %)	
Andere	2 (5,2 %)	0 (0,0 %)	
Nebenwirkungen der GEM-Erhaltungstherapie			
Ja	3 (7,8 %)	-	-
Nein	35 (92,2 %)	-	
Abbruch der GEM-Erhaltungstherapie			
Persönliche Gründe	2 (5,2 %)	-	-
Nebenwirkungen	3 (7,8 %)	-	
Zweitlinientherapie			
Ja	2 (5,2 %)	1 (2,6 %)	0,243
Nein	36 (94,8 %)	37 (97,4 %)	
^a Weitere Details über die pathohistologische Stadieneinteilung, darunter pT-, pN- und pM-Subkategorien finden sich hier: (113). CBPC: Cisplatin-basierte Polychemotherapie; GC: Gemcitabin und Cisplatin; MVAC: Methotrexate, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin; MVEC: Methotrexate, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin; GEM: Gemcitabin-Erhaltungstherapie; CR: <i>complete response</i> (komplette Remission); PR: <i>partial response</i> (partielle Remission); SD: <i>stable disease</i> (stabile Erkrankung); PD: <i>progressive disease</i> (progrediente Erkrankung); MR: <i>mixed response</i> (gemischtes Ansprechen); KA: keine Angaben.			

Im gesamten Setting der primären CBPC erhielten die Patienten des Erhaltungskollektivs die GC-Kombination signifikant häufiger als die Patienten des Kontrollkollektivs. Bei letzteren war die CBPC in nahezu der Hälfte der Fälle durch die MVAC/MVEC-Kombination vertreten (p-Wert < 0,01). Dennoch wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Effizienz der primären CBPC festgestellt (p-Wert = 0,06).

In Bezug auf das onkologische Ergebnis zeigte sich folgende Verteilung: Im Erhaltungskollektiv starben 22 Patienten, davon 21 tumorspezifisch. Im Kontrollkollektiv starben 29 Patienten, davon wiesen 23 einen

tumorspezifischen Tod auf. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant (p-Wert = 0,0076 für Gesamtmortalität, p-Wert = 0,046 für tumorspezifische Mortalität). Ein Therapieversagen wurde bei 18 Patienten des Erhaltungskollektivs und bei 21 Patienten des Kontrollkollektivs registriert. Diese Ergebnisse zeigten keinen statistischen Unterschied (p-Wert = 0,33). Die gesamte 5-Jahres-Überlebensrate lag signifikant höher im Erhaltungskollektiv (49,2 %) im Vergleich zum Kontrollkollektiv (26,5 %, Log-rank p-Wert = 0,0314) (Abb. 3).

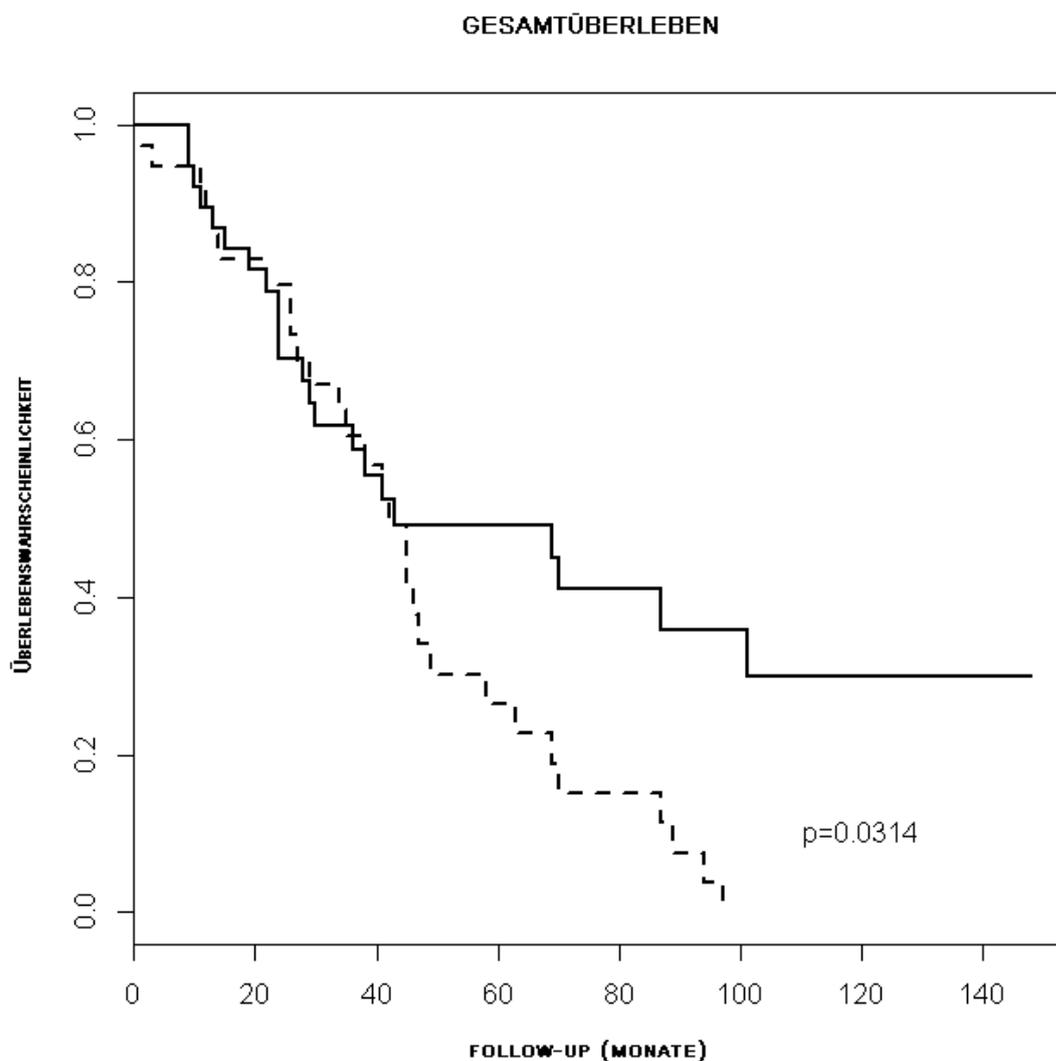


Abb. 3. Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens für das GEM-Erhaltungskollektiv (durchgezogene Linie, n = 38) im Vergleich mit dem gematchten Kontrollkollektiv (gestrichelte Linie, n = 38). Der Log-rank p-Wert ist auf der rechten Tafelseite aufgeführt.

Der in Abbildung 3 verlaufenden Kaplan-Meier-Kurve kann man entnehmen, dass die Patienten des Erhaltungskollektivs länger lebten als Patienten des Kontrollkollektivs.

Ebenso war die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten des Erhaltungskollektivs wesentlich höher (61,3 % vs. 33,4 % im Kontrollkollektiv). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Log-rank p-Wert = 0,0386) (Abb. 4).

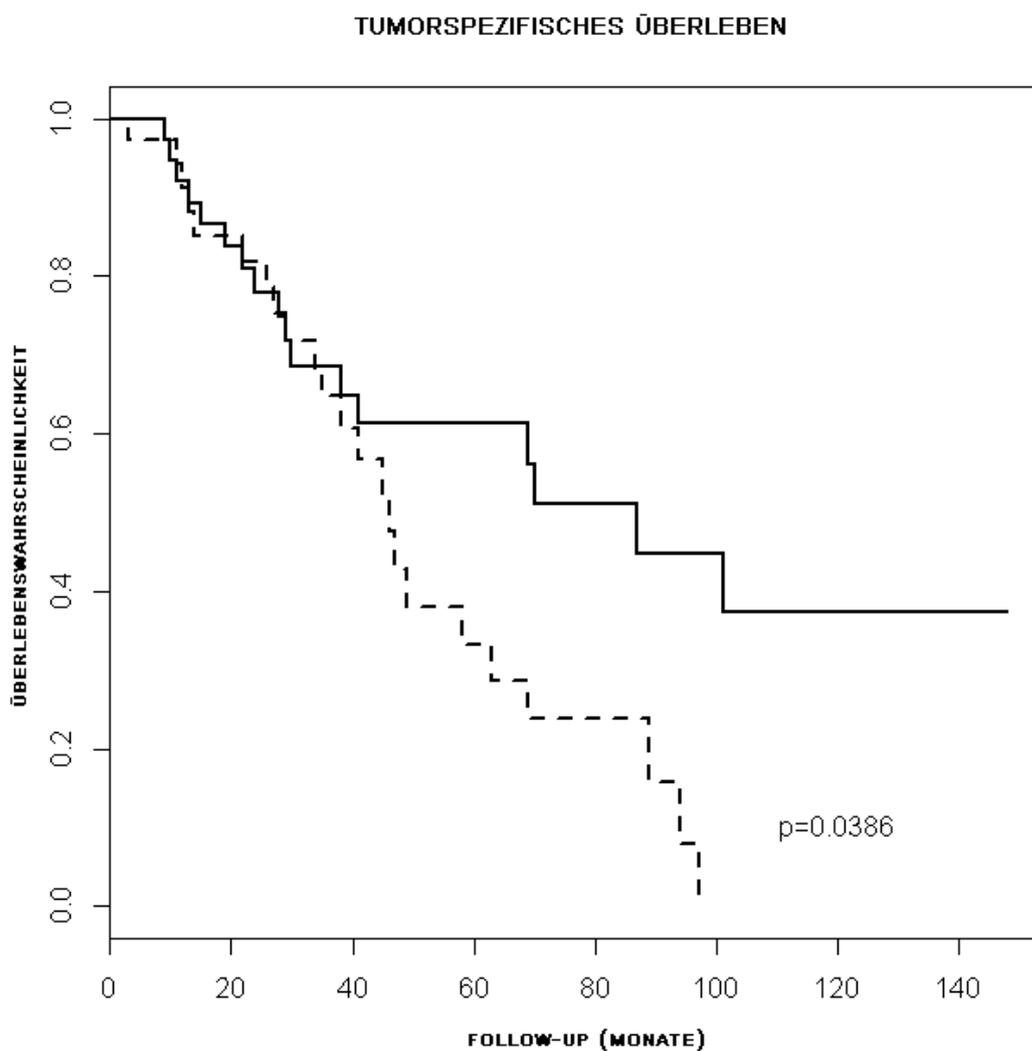


Abb. 4. Kaplan-Meier-Schätzung des tumorspezifischen Überlebens für das GEM-Erhaltungskollektiv (durchgezogene Linie, n = 38) im Vergleich mit dem gematchten Kontrollkollektiv (gestrichelte Linie, n = 38). Der Log-rank p-Wert ist auf der rechten Tafelseite aufgeführt.

Die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate betrug 10,3 % im Erhaltungskollektiv und 16,1 % im Kontrollkollektiv. Zum festgelegten Signifikanzniveau von 5 % (p -Wert $< 0,05$) war dieser Unterschied zwischen den Überlebenszeiten statistisch nicht signifikant (Log-rank p -Wert = 0,134). Dieses Ergebnis ist in Abb. 5 ersichtlich.

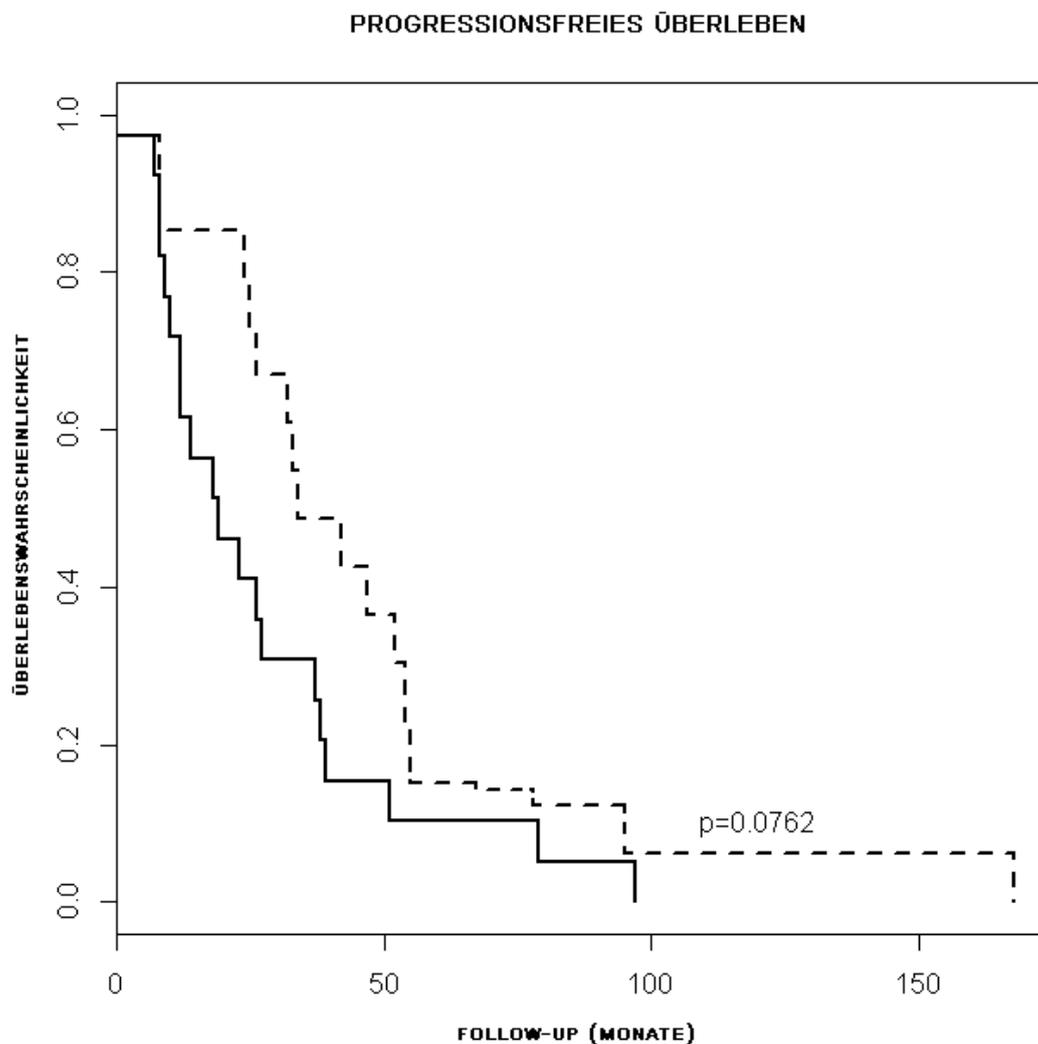


Abb. 5. Kaplan-Meier-Schätzung des progressionsfreien Überlebens für das GEM-Erhaltungskollektiv (durchgezogene Linie, $n = 38$) im Vergleich mit dem gematchten Kontrollkollektiv (gestrichelte Linie, $n = 38$). Der Log-rank p -Wert ist auf der rechten Tafelseite aufgeführt.

Durch den Einsatz der Regressionsanalyse wurden zudem die prognostischen Faktoren, die Einfluss auf die tumorspezifische Überlebensrate nehmen, identifiziert. Die Effizienz der primären CBPC ($X^2 = 5,72$; $p = 0,0168$ sowie $HR = 2,427$; $p = 0,0207$) und der GEM-Erhaltungstherapie ($X^2 = 4,24$; $p = 0,0396$ sowie $HR = 1,9653$; $p = 0,0434$) stellten unabhängige prognostische Faktoren in der uni- und multivariaten Analyse dar (Tabelle 3). Alle anderen überprüften Variablen (Alter, Geschlecht, Lokalisation des primären Tumors, TNM-Status und Zahl der CBPC-Zyklen) waren nicht signifikant prädiktiv für das tumorspezifische Überleben.

Tabelle 3: Regressionsanalyse

Variable	Regressionsanalyse					
	Univariate		Multivariate			
	X^2	p-Wert	Koeffizient	HR	KI 95 %	p-Wert
Alter	2,6	0,1066				
Geschlecht	0,78	0,377				
Tumorlokalisation (unterer/oberer Harntrakt)	0,27	0,6043				
Zyklenzahl der primären CBPC (< 3 vs. > 3)	1,31	0,2527				
Effizienz der primären CBPC	5,72	0,01681	0,8865	2,4270	0,41 - 5,14	0,0207
GEM Erhaltungstherapie	4,24	0,03957	0,6756	1,9653	0,51 - 3,78	0,0434
pT ^a (pT 1+2 vs. pT 3+4)	3,4	0,06539				
pN ^a (pN 0+1 vs. pN 2+3)	0,47	0,4918				
pM ^a	0,18	0,6728				
^a Weitere Details über die pathohistologische Stadieneinteilung, darunter pT, pN und pM Subkategorien finden sich hier: (113). KI 95 %, Konfidenzintervall (niedrig - hoch), GEM: Gemcitabine.						

5. Diskussion

Die Prognose des fortgeschrittenen UC bleibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt weiterhin enttäuschend. Ohne klinisch fassbare Metastasierung überleben bestenfalls 50 % der Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum die ersten 5 Jahre. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen senkt diese Rate weiter auf 30 % (73 - 75, 95, 119). Nach breitem Einsatz der CBPC konnte in den letzten 25 Jahren kein weiterer wesentlicher Fortschritt bezüglich einer Verbesserung des Gesamtüberlebens der Patienten erreicht werden (77). Die CBPC stellt zwar einen zuverlässigen Standard der Erstlinien-Behandlung von Patienten mit dem fortgeschrittenen und/oder metastasierten Chemotherapie-sensitiven UC dar, weist jedoch eine Reihe von Limitationen auf. Zum einen weisen die meisten Patienten mit fortgeschrittenem UC trotz initialem Ansprechen eine progrediente Erkrankung nach einer relativ kurzen Zeit auf (162). Die zweite wesentliche Einschränkung ist durch die Kumulativdosis von Cisplatin bedingt. Nach Erreichen der Kumulativdosis kommt es zur deutlichen Häufung schwergradiger Nebenwirkungen wie Oto-, Neuro- und Nephrotoxizität sowie Myelosuppression (103). Bereits die Verabreichung einer Dosis von 300 mg/m^2 Cisplatin führt zum Auftreten einer symptomatischen sensorischen Neuropathie und einer Dosis von 600 mg/m^2 zur sensiblen Ataxie (114, 118). Selbst die Anwendung eines weniger toxischen GC- anstelle des MVAC/MVEC-Schemas, führt in praxi nach Komplettierung des 4. bis 5. Therapiezyklus zu einer beachtlichen Reduktion des Performance-Status und der Lebensqualität durch die bekannten Nebenwirkungen 3. bis 4. Grades (103). Laut aktueller Datenlage, die mehrere RCTs beinhaltet, ist eine effektive Prävention und Therapie der Cisplatin-induzierten Polyneuropathie in ihrer Möglichkeit sehr eingeschränkt (115 - 117). Selbst bei gutem Tumorsprechen ist die Fortführung der CBPC nach Erreichen der Kumulativdosis von Cisplatin kaum möglich. Patientenfälle mit hoher Zyklenanzahl sind nur sporadisch berichtet worden.

Zusammenfassend stellt sich selbst bei gutem oder partiellem Therapieansprechen nach Komplettierung des 6. Zyklus der CBPC bzw. nach

Erreichen der Kumulativdosis von Cisplatin die Frage nach weiteren therapeutischen Schritten.

Diese sind oft auf spärliche Modalitäten der zweiten und dritten Linie beschränkt und lediglich in der Lage, mit der Konsequenz beachtlicher Nebenwirkungen den Tumorprogress nur sehr kurze Zeit aufzuhalten (121). Trotz einer großen Reihe von Studien, die sich mit dieser Frage befassten, ist die optimale Zweitlinientherapie nicht definiert (120 - 122). Das in Deutschland dafür einzig zugelassene Medikament Vinflunin bringt einen minimalen Gesamtüberlebensvorteil von 2,3 Monaten gegenüber der supportiven palliativen Therapie (153, 162). Unter Einsatz anderer Chemotherapeutika zeigte sich in experimentellen Studien ein Therapieversagen nach durchschnittlich 3 - 4 Monaten (120). Bezüglich der Drittlinie erscheint die Datenlage äußerst dürftig, so dass die Patienten nach insgesamt 16 - 18 Monaten ab Diagnosestellung und/oder Beginn der Therapie de facto als austherapiert gelten (123, 124). Der weitere Verlauf bis zum tumorspezifischen Tod wird in der Regel durch eine multimodale Behandlung, beispielsweise lokale Radiatio und Schmerztherapie bestimmt.

Um die Überlebensraten und die progressionsfreie Zeit zu verbessern, ist eine Erhaltungstherapie möglich. Die GEM-Monochemotherapie wurde bei anderen Tumorentitäten bereits evaluiert, beispielsweise bei Pankreaskarzinom, Bronchialkarzinom und bei kutanem T-Zell-Lymphom (125 - 128). Obwohl für das UC nach Abschluss der CBPC bis dato keine etablierte Erhaltungstherapie existiert, gab es bezüglich der Monochemotherapie mit Gemcitabin positive Vorerfahrungen durch insgesamt vier Arbeitsgruppen: Zwei italienische von Lorusso (1998) und Gebbia (1999), eine deutsche Gruppe von Albers (2002) und zuletzt eine japanische Gruppe von Akaza im Jahr 2007 (129 - 132). In diesen Studien wurde Gemcitabin als Zweitlinienoption bei Tumorprogress nach Komplettierung der CBPC bei Patienten mit fortgeschrittenem UC verabreicht. Hierbei zeigten sich zwar relativ geringe, aber dennoch potenziell aussichtsreiche Ansprechraten. Bei vereinzelt Patienten ist sogar über eine zeitlich begrenzte komplette Remission berichtet worden.

Die jüngst im Jahr 2015 publizierte Studie einer anderen japanischen Arbeitsgruppe von Muto zeigte, dass die GEM-Erhaltungstherapie bei Patienten mit metastasiertem UC (n = 33), die entweder einer oder auch keiner chirurgischen Intervention (z.B. radikale Zystektomie oder Nephroureterektomie) unterzogen wurden, einen prognostischen Benefit gegenüber dem rein palliativ behandelten Patientenkollektiv zeigt (133). Die Autoren demonstrierten eine Verbesserung des tumorspezifischen und progressionsfreien Überlebens mit niedriger Nebenwirkungsrate bei Patienten des Erhaltungskollektives im Vergleich zu den Patienten des Kontrollkollektivs, die lediglich eine palliative Versorgung nach dem ‚Best-Supportive-Care‘-Prinzip erhielten.

Diese Daten stellten den wissenschaftlichen Hintergrund für die aktuelle Arbeit dar. Besonderes Interesse wurde den Patienten gewidmet, die einer radikalen operativen Versorgung mit anschließender CBPC unterzogen wurden. Auch bei radikal operierten Patienten beträgt nach Abschluss der Erstlinienchemotherapie mit Stabilisierung der Grunderkrankung die Zeit bis zur ersten Tumorprogression kaum 24 Monate (138 - 140). Genau auf dieser Patientengruppe lag in der aktuellen Arbeit der Fokus bzgl. der onkologischen Effizienz der GEM-Erhaltungstherapie. Das Patientenkollektiv dieser Therapie stellt bis dato das größte (n = 38) dieser Art dar. Zudem war das untersuchte Erhaltungskollektiv in Hinsicht auf vorangegangene operative Sanierung (radikale Zystektomie bzw. vordere Beckenexenteration oder Nephroureterektomie) homogen; im Unterschied zur Patientenselektion in Mutos' Studie, die sowohl operierte als auch nicht operierte Patienten beinhaltete. Zum Dritten wurde in der aktuellen Arbeit eine Elimination der Konfundierungseffekte über das Propensity Score Matching erzielt. Zum Vierten wurden die Interaktionseffekte (s. g. ‚*effect modification*‘) von verschiedenen Variablen mittels multifaktorieller Cox-Regressionsanalyse berücksichtigt.

Im Einklang mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Muto wurde in der aktuellen Analyse eine deutliche Verbesserung der Gesamtüberlebensrate sowie der tumorspezifischen Überlebensrate bei Patienten des Erhaltungskollektivs festgestellt. Bezüglich der progressionsfreien

Überlebensrate fand sich jedoch eine Diskrepanz zu den Ergebnissen von Muto: In der vorliegenden Arbeit konnte kein Einfluss der GEM-Erhaltungstherapie auf das progressionsfreie Überleben festgestellt werden. Eine weitere Diskrepanz bezüglich unabhängiger prognostischer Faktoren ergab sich in der Regressionsanalyse. Das Vorliegen von viszeralen Metastasen stellte in der uni- und multivariaten Analyse der aktuellen Arbeit im Gegensatz zu Mutos Studie keinen prognostisch relevanten Faktor dar. Dies könnte durch die jeweils limitierte Patientenzahl erklärt werden. Ebenso erwähnenswert ist, dass in Mutos Arbeit im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit ausnahmslos alle Patienten bereits Fernmetastasen aufwiesen. Dafür konnten im Einklang mit Mutos Analyse sowohl die Effizienz der primären CBPC als auch der GEM-Erhaltungstherapie als unabhängige relevante Prognosefaktoren in beiden Patientenkollektiven identifiziert werden.

Bei kritischer Analyse der o.g. Ergebnisse könnte argumentiert werden, dass die Verbesserung der Überlebensraten nicht das Resultat des Tumoransprechens auf die GEM-Erhaltungstherapie, sondern eine Folge des retrospektiven Charakters der Arbeit im Sinne eines Selektionsfehlers (s.g. ‚*selection bias*‘) seien.

Ein weiterer potenzieller Fehler, der bei primärer Evaluation der Tumorprogression auftreten könnte und dadurch zur Fehlberechnung der progressionsfreien Überlebensrate führen könnte, ist der s.g. ‚*reader evaluation bias*‘ bzw. ‚*observer bias*‘. Obwohl in der deutschen Sprache kein äquivalenter Begriff hierfür bekannt ist, lässt er sich grob als ‚Interpretationsfehler‘ übersetzen. Besonders oft tritt dieser bei der radiologischen Evaluation auf. Eine Tumorprogression wird normalerweise mittels RECIST-Kriterien radiologisch beurteilt. Seit Erstpublikation im Jahr 2000 wurde das RECIST-Protokoll bereits zweimalig in den Jahren 2006 und 2009 überarbeitet, nicht zuletzt aufgrund dessen Einschränkungen (110 - 112). Zu den Limitationen der RECIST-basierten Diagnostik gehören die Auswahl von unterschiedlichen Target-Läsionen und divergierende Messungen durch verschiedene Untersucher, diskrepante Beurteilung von Non-Target- und nicht messbaren Läsionen sowie übersehene neue Läsionen (134). Dass die radiologische

Befundinterpretation selbst bei hochqualifizierten Experten Limitationen aufweisen kann, demonstriert das eindrucksvolle „Gorilla-Experiment“ der Arbeitsgruppe von Drew (135). Ein ähnliches Phänomen ist als s. g. Rosenthal-Effekt bekannt, nicht nur bei Radiologen, sondern auch bei klinischen Ärzten, die den Patienten unmittelbar behandeln (136). Hierbei konstatiert ein Arzt die Tumorprogression bei den Patienten aus dem Kontrollkollektiv früher als bei Patienten aus dem Prüfkollektiv, wenn diesem Arzt genau bewusst ist, dass das Prüfkollektiv mit einem potenziell effektiveren Medikament getestet wird. Zur Objektivierung der Evaluation dienen bekanntermaßen doppel- oder dreifach-verblindete RCT. Der klassische Rosenthal-Effekt konnte in der aktuellen retrospektiven Arbeit mit großer Wahrscheinlichkeit vernachlässigt werden, denn die Tumorprogression im Erhaltungskollektiv wurde durchschnittlich früher, wenn auch statistisch nicht signifikant, dokumentiert als im Kontrollkollektiv. Im Gegensatz dazu konnte der Interpretationsfehler seitens der radiologischen Befundung aus objektiven Gründen (Limitationen der früheren RECIST-Versionen, teilweise Inkonstanz der Befundbeurteilung durch verschiedenen Radiologen) theoretisch nicht vollständig eliminiert werden. Dennoch konnte dieser Fehler auch in der aktuellen retrospektiven und nicht verblindeten Studie durch gemeinsame interdisziplinäre Besprechung jeden einzelnen Patientenfalles unter Beteiligung von Urologen und Radiologen nach dem Prinzip der geteilten Loyalität (*„divided loyalty“*) minimiert werden (137). Trotz der Wahrscheinlichkeit o. g. Selektions- und Interpretationsfehler kann für die Ergebnisse der aktuellen Studie eine weitere rationale Erklärung abgegeben werden. Bei der Behandlung des fortgeschrittenen UC wurden Ergebnisse eines RCT bereits publiziert, die die Verbesserung des Gesamtüberlebens ohne Einfluss auf das progressionsfreie Überleben demonstrierten. In dieser Studie wurde die Dreifachkombination aus Paclitaxel, Gemcitabin und Cisplatin evaluiert (79). Auch bei Therapie anderer Malignomentitäten wurde ein ähnliches Phänomen beobachtet, wie z. B. in einer Vaccinationsstudie bei Prostatakarzinom (141 - 143) oder in zwei anderen Studien bei Bronchialkarzinom, die die Effizienz der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib und Cetuximab als konsolidierende Behandlung abklärten (144, 145).

Hierbei verlängerte die adjuvante Therapie das Gesamtüberleben ohne signifikanten Einfluss auf die progressionsfreie Überlebensrate. Ein möglicher Grund dafür könnte das verzögerte Ansprechen des Tumors auf die Therapie bzw. eine verzögert auftretende Wirkung der Therapie sein. Es ist beispielsweise gut bekannt, dass Chemotherapie-induzierte Nausea und Emesis (CINE) sowohl akut (Serotonin-5-HT₃-assoziiert), als auch verzögert (Substanz P-assoziiert), auftreten können (156, 157). In der vergangenen Dekade demonstrierten Wissenschaftler mehrere interagierende molekulare Signalwege in der Genese des UC (151). Obwohl aktuelle Kenntnisse diesbezüglich limitiert sind, könnten in Analogie weitere, noch unbekannte Signalwege eine verzögerte antitumoröse Wirkung der Chemotherapie bei UC direkt oder indirekt erzielen.

Ein weiterer Grund für die Verbesserung des Gesamt- und des tumorspezifischen Überlebens ohne Beeinflussung der Progressionszeit könnten während der Therapie eingetretene Veränderungen der Tumorbiologie und der Tumorummunologie sein. Dadurch, dass Gemcitabin sowohl die humorale Immunantwort als auch die immunologische Tumoreigenschaften bei soliden Tumoren modifizieren kann (146 - 148), wäre es möglich, dass die Kombination von tumorbiologischen und immunologischen Veränderungen beim UC zu einem Überlebensbenefit führen könnte. Was sich wie folgt erklären lässt: Zur klinischen Evaluation der Tumorsituation sowie zur Beratung von Patienten über die vorliegenden Therapieoptionen wird derzeit die konventionelle TNM-Klassifikation routinemäßig angewandt. Im Grunde beinhaltet dieses System lediglich anatomische Aspekte ohne Berücksichtigung von wichtigen molekularen Zelleigenschaften, die das biologische und immunologische Tumorverhalten immens beeinflussen. Aus diesem Grund weist die TNM-Klassifikation als Prädiktor des Tumorrezidivs und/oder Überlebens klare Limitationen auf. Demgegenüber öffnen die Entwicklung und der Einsatz von molekularen Markern als bessere prognostische Faktoren neue Perspektiven in Bezug auf Vorhersagen des Tumorverhaltens. Allerdings sind die molekularen Basismechanismen, die zu einem guten Ansprechen auf die GEM-Erhaltungstherapie führen könnten, bis dato nicht umfassend erforscht

und sollten diesbezüglich in künftigen Studien untersucht werden. Wünschenswert wäre dabei ein Studiendesign mit einer homogenen Patientenauswahl unter Berücksichtigung von sorgfältig personalisierten biologischen Patientendaten, z.B. mit Einrichtung von prognostischen Biomarkern, die das Ansprechen auf die Gemcitabintherapie vorhersagen könnten. Eine Motivation dafür sowie zur Unterstützung der o.g. Überlegung kann die Fallvorstellung einer Patientin des Erhaltungskollektivs der aktuellen Arbeit bieten: Nach histologischer Bestätigung einer Diagnose eines lymphogen metastasierten fortgeschrittenen UC der Harnblase im Stadium pT3b pN3 cM0 mit vermuteter infauster Prognose im Jahr 2002 erfolgte bei der seinerzeit 49-jährigen Patientin zunächst die vordere Beckenexenteration mit extendierter pelviner Lymphadenektomie sowie Anlage eines ileozökalen Pouches. Nach Durchführung von seinerzeit lediglich drei Zyklen adjuvanter GC-Chemotherapie (fehlende Festlegung einer definierten Zyklenzahl in den Leitlinien der EAU im Jahr 2002) zeigte sich in der Verlaufskontrolle eine komplette Remission. Daraufhin wurde die Patientin für die GEM-Erhaltungstherapie ausgewählt. Diese Behandlung erfolgt bis dato ununterbrochen (letzter Stand: Oktober 2016). Nach 54 Zyklen Gemcitabin wies die Patientin keinerlei Zeichen eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastasierung bei subjektiv sehr gutem Allgemeinzustand und kompletter Beschwerdefreiheit auf. Während der gesamten Behandlung, weder unter primärer CBPC noch unter GEM-Erhaltungstherapie, zeigten sich Nebenwirkungen, insbesondere keine Suppression der Hämatopoese oder eine Reduktion der Nierenfunktion.

Der demonstrierte Fall zeigt, wie limitiert die gegenwärtigen Kenntnisse bezüglich der prognostischen Faktoren sind, die das Tumorverhalten akkurat vorhersagen könnten. Die konventionelle klinische und histopathologische Klassifikation (Tumorstadium nach TNM), die lediglich klassische Merkmale wie beispielweise Infiltrationstiefe, Differenzierungsgrad des Tumorgewebes und/oder Ergebnisse des radiologischen Stagings mittels modernsten Mehrschicht-CT oder Hochfeld-MRT berücksichtigt, ist eingeschränkt in ihrer Fähigkeit, das Tumorverhalten fein zu prognostizieren. Fälle, wie oben

demonstriert, ermutigen zur weiteren Abklärung mittels neuer Studien, gerade da erste Versuche, prognostische Marker speziell für die Monochemotherapie mit Gemcitabin zu identifizieren, bereits ein großes Potenzial demonstrierten (99).

Anhand solcher Prädiktoren könnte möglicherweise der Stellenwert einer GEM-Erhaltungstherapie durch Determinierung von molekularen Risikogruppen geklärt werden und entsprechend Patientenkollektive aufzeigen, bei denen beispielsweise die konventionelle CBPC respektive die GEM-Erhaltungstherapie als erster Behandlungsschritt am sinnvollsten wären. Dementsprechend könnten weitere Kollektive definiert werden, für die andere Therapieansätze wie beispielsweise Angiogenese- oder Immuncheckpoint-Inhibitoren einen größeren Überlebensvorteil bringen würden.

Aktuell existieren noch keine etablierten Biomarker, die das Tumorverhalten für das UC (150 - 152) respektive das Ansprechen auf die Therapie mit Gemcitabin hinreichend vorhersagen können.

Ein anderer wichtiger Aspekt der GEM-Erhaltungstherapie bezieht sich auf die zeitliche Platzierung des Erhaltungskonzeptes hinsichtlich der Zweitlinienchemotherapie. In den letzten Jahren suchten Wissenschaftler nach der optimalen Therapiesequenz bei urologischen Malignomen. Besonders illustrativ dafür sind Studien bei metastasiertem NCC sowie CRPC (158 - 161). Bei fortgeschrittenem UC kann die Frage nach einer sinnvollen sequentiellen Therapie demnächst ebenso aktuell werden, zumindest hinsichtlich des optimalen Vorgehens in der Zweit- bzw. Drittlinientherapie. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie der Arbeit von Muto (133) wäre denkbar, dass die Rolle der GEM-Erhaltungstherapie in der gesamten Behandlungssequenz bei fortgeschrittenem UC möglicherweise in großen prospektiven Studien künftig aktiv diskutiert wird.

Momentan ist das Vincaalkaloid Vinflunin das einzig zugelassene Medikament für die Zweitlinienbehandlung des UC nach Abschluss der CBPC (153). Ein Vorteil der Therapie mit Gemcitabin ist das günstige Nebenwirkungsprofil sowie auch der Einsatz bei eingeschränkter Nierenfunktion - sowohl vor als auch nach einer Behandlung mit Vinflunin. Im Erhaltungskollektiv der vorliegenden Studie

(n = 38) wurde die Zweitlinientherapie mit Vinflunin aufgrund eines nachgewiesenen Tumorprogresses unter GEM-Erhaltungstherapie als *Salvage*-Option bei zwei Patienten eingeleitet.

Die aktuelle Arbeit weist Limitationen auf. Obwohl im Vergleich zur Mutos Studie die Patientenanzahl im aktuellen Erhaltungskollektiv höher (38 versus 33) war und die Patientenselektion bezüglich vorangegangener radikaler Operation homogener erschien, war die gesamte Patientenzahl doch vergleichsweise gering.

Aufgrund von unterschiedlichen Dosierungen und anderer zeitlicher Sequenz der GEM-Erhaltungstherapie kann außerdem kein direkter Vergleich mit Mutos Arbeit gezogen werden. Beispielsweise wurden in der vorliegenden Arbeit die Patienten analysiert, die die GEM-Erhaltungstherapie mit einer Dosis von 2500 mg/m² (je zwei Infusionen 1250 mg/m²) in einem vierteljährlichen Turnus erhielten. In Mutos Arbeit wurde die Therapie mit einer Dosis von 1000 mg/m² Gemcitabin (eine Infusion) in einem 4-wöchigen Intervall durchgeführt. Beide Erhaltungsschemata weichen vom Standardregime der Zweitlinientherapie mit Gemcitabin ab (131, 154), wobei diese Abweichung sich sowohl auf die Kumulativdosis als auch auf die zeitliche Verabreichungsfrequenz bezieht. Die Standardempfehlung für Gemcitabin in der Zweitlinienbehandlung ist 1250 mg/m² an den Tagen 1 und 8 alle 3 Wochen, so dass die vierteljährliche Kumulativdosis 10000 mg/m² beträgt. In Mutos Arbeit betrug die errechnete vierteljährliche Kumulativdosis 3000 mg/m², in der vorliegenden Arbeit nur 2500 mg/m². Den deutlichen Dosisunterschied zwischen Zweitlinien- und Erhaltungstherapie (10000 vs. 3000 oder 2500 mg/m²) kann man nachvollziehen: In den Studien, die eine Zweitlinientherapie evaluierten, wurde Gemcitabin als *Salvage*-Option bei Tumorprogression verabreicht. Es ist offensichtlich, dass der erzielte zytostatische Effekt dabei viel ausgeprägter sein sollte als im Fall der Erhaltungstherapie, bei der das Gemcitabin bei stabiler Erkrankung direkt nach Abschluss der CBPC vorgesehen war.

In beiden Erhaltungsschemata weist die vierteljährliche Kumulativdosis von Gemcitabin nur geringe Unterschiede (3000 vs. 2500 mg/m²) auf. Hierbei ist wichtiger, welche Verabreichungsfrequenz zum besseren tumorbiologischen

Effekt führt: Erzielen zwei Infusionen von jeweils 1 250 mg/m² in wöchentlichem Abstand (als einmaliger vierteljährlicher ‚Boost‘) eine andere biologische Wirkung im Zellzyklus als eine Infusion von 1 000 mg/m² in monatlichem Abstand? Bezüglich der antineoplastischen Wirkung von Gemcitabin wurde bereits demonstriert, dass die Therapieeffizienz extrem mit dem zeitlichen Infusionsplan verknüpft ist. In Einzelfällen konnte bei einigen soliden Tumoren wie Ovarialkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Hals- und Kopfregion sowie Weichteilsarkomen eine komplette Remission allein durch die Änderung des Infusionsplans erreicht werden (155). Ob für das UC eine optimale Dosierung und Infusionssequenz der GEM-Erhaltungstherapie gefunden werden kann, müssen weitere prospektive Studien mit großen Patientenkollektiven zeigen.

Als abschließender Aspekt der Diskussion stellt sich die Frage nach der weiteren Therapie bzw. dem Aussetzen derselben bei Patienten, welche unter GEM-Erhaltungstherapie eine anhaltende, komplette Tumorremission aufwiesen. Diese kann hier nicht abschließend beantwortet werden, da die Anzahl solcher Patienten bis dato sehr gering ist. Als Beispiel kann folgender Fall aus dem Erhaltungskollektiv der aktuellen Arbeit demonstriert werden: ein seinerzeit 77-jähriger Patient unterzog sich im Jahr 2004 einer radikalen Cystoprostatektomie mit ausgedehnter retroperitonealer Lymphadenektomie bei UC der Harnblase im Stadium pT2b pN2 cM0. Nach Durchführung von drei Zyklen adjuvanter GC-Chemotherapie zeigte sich in der Verlaufskontrolle eine komplette Tumorremission ohne messbare Läsion. Nach Durchführung von 10 Zyklen GEM-Erhaltungstherapie brach der Patient die Behandlung im Mai 2008 bei weiterhin radiologisch bestehender kompletter Remission und subjektiver Beschwerdefreiheit aus persönlichen Gründen ab. Drei Monate später zeigte sich in einem - aufgrund eines rasch aufgetretenen Lymphödems der unteren Körperhälfte erfolgten - CT Thorax/Abdomen eine massive retroperitoneale und mesenteriale Lymphadenopathie. Eine Biopsie des Befundes bestätigte ein ausgedehntes Lymphknotenrezidiv des vorbekannten UC. Durch den unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang des Therapieabbruchs und des fulminanten Auftretens des Rezidivs könnte man ableiten, dass das Aussetzen der GEM-Erhaltungstherapie unvorteilhafte prognostische Folgen nach sich

ziehen kann. Um dies repräsentativ nachweisen zu können, bedarf es weiterer Studien mit größeren Patientenkollektiven.

Unter Berücksichtigung oben genannter Pro- und Kontra-Argumente können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einen wesentlichen Hintergrund für künftige prospektive Studien bieten, mit dem Ziel einer effektiveren Therapie von ausgewählten Patientengruppen mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC.

6. Zusammenfassung

Der Stellenwert der GEM-Erhaltungstherapie, die im Anschluss an die CBPC bei den radikal operativ vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem UC erfolgt, bleibt bis dato unklar. In der vorliegenden Arbeit konnten die Ergebnisse der GEM-Erhaltungstherapie mittels retrospektiver Analyse evaluiert werden.

Zwischen 1999 und 2013 erhielten 38 operativ vorbehandelte Patienten im Anschluss an die primäre CBPC zusätzlich im vierteljährlichen Intervall zwei konsekutive Infusionen von GEM ($1\,250\text{ mg/m}^2$) als Erhaltungstherapie. Dieses Kollektiv wurde durch ein ebenso operativ vorbehandeltes Kontrollkollektiv ($n = 38$), das lediglich eine primäre CBPC erhielt, mittels PSM gematched. Mittels Kaplan-Meier-Schätzungen mitsamt dem Log-rank-Test wurden die Gesamtüberlebens- und tumorspezifische Überlebensraten sowie das progressionsfreie Überleben in beiden Kollektiven beurteilt. Die Analyse der Überlebensdaten erfolgte durch die Regressionsmethode nach Cox (proportionales Hazard Modell). Die mediane Follow-Up Zeit betrug 37 Monate bei einem Interquartilsabstand von 9 bis 148 Monaten.

Die Patienten, die die GEM-Erhaltungstherapie erhielten, zeigten signifikant bessere Ergebnisse bezüglich der Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate (49,2 vs. 26,5 %, $p = 0,0314$) sowie der tumorspezifischen 5-Jahres-Überlebensrate (61,3 vs. 33,4 %, $p = 0,0386$). Dabei ergab sich in beiden Kollektiven kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des progressionsfreien 5-Jahres-Überlebens (10,3 vs. 16,1 %, $p = 0,134$). Es ist dargelegt, dass die zusätzliche GEM-Erhaltungstherapie nach Abschluss der primären CBPC bei operativ vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem UC bei sehr geringem Nebenwirkungspotenzial sowohl Gesamt- als auch tumorspezifisches Überleben (wenngleich an einem kleinen Patientenkollektiv) verbessern kann. Der Einfluss der GEM-Erhaltungstherapie auf das progressionsfreie Überleben sollte in prospektiven Studien mit großer Patientenzahl künftig evaluiert werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *Int J Cancer* 136(5): 359-86, 2015.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. URL: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
3. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin, 2015. URL: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf
4. Micheli A, Mariotto A, Giorgio Rossi A, Gatta G, Muti P: The prognostic role of gender in survival of adult cancer patients. *Eur J Cancer* 14: 2271-78, 1998.
5. Quaresma M, Coleman MP, Rachet B: 40-year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971-2011: a population-based study. *Lancet* 385(9974): 1206-18, 2015.
6. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1973-1997. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2000.
URL: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1973_1999/bladder.pdf
7. Green DA, Rink M, Xylinas E, Matin SF, Stenzl A, Roupret M, Karakiewicz PI, Scherr DS, Shariat SF: Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol.* 189(4): 1214-21, 2013.
8. Schubert GE: Ableitende Harnwege und Urethra, S. 193-262. In: Remmele W (Editor): *Pathologie*. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - Barcelona - Budapest - Hongkong - London - Mailand - Paris - Santa Clara - Singapur - Tokio, 1997. ISBN 978-3540610984
9. Sievers J, Noldus J: Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege inklusive Harnblase, Erkrankungen der Nebennieren-Harnleiter. S. 87-94. In Nicolas V, Freyschmidt J (Editors): *Urogenitaltrakt Retroperitoneum Mamma (Handbuch diagnostische Radiologie)*. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 2004. ISBN 978-3540414230

10. Dietrich HG, Golka K: Bladder tumors and aromatic amines – historical milestones from Ludwig Rehn to Wilhelm Hueper. *Front Bioscience (Elite Ed)* 1(4): 279-88, 2012.
11. Michaels D: When Science Isn't Enough: Wilhelm Hueper, Robert A.M. Case, and the Limits of scientific Evidence in Preventing Occupational Bladder Cancer. *Int. J. of Occupational and Environmental Health* 1(3), 278-88, 1995.
12. Davis D: *The Secret History of Cancer*. Ch. 4, pp. 37-38. Basic Books, 2007. ISBN 978-0465015665
13. Case RAM, Pearson JT: Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part II: Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. *British J Industrial Medicine* 11: 213, 1954.
14. Karagas MR, Tosteson TD, Blum J, Morris JS, Baron JA, Klaue B: Design of an epidemiologic study of drinking water arsenic exposure and skin and bladder cancer risk in a U.S. population. *Environmental Health Perspectives* 106(4): 1047-50, 1998.
15. Cole P: Coffee-drinking and cancer of the lower urinary tract. *Lancet* 1(7713): 1335-7, 1971.
16. Kunze E, Calude J, Frentzel-Beyme R: Association of cancer of the lower urinary tract with consumption of alcoholic beverages – a case control study. *Carcinogenesis* 7: 163, 1986.
17. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jöckel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P: Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 86(2): 289-94, 2000.
18. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Rink M, Shariat SF: Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 65(4): 742-54, 2014.
19. Kaufman JM, Fam B, Jacobs SC, Gabilondo F, Yalla S, Kane JP, Rossier AB: Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patients. *J Urol.* 118(6): 967-71, 1977.
20. Mostafa MH, Helmi S, Badawi AF, Tricker AR, Spiegelhalder B, Preussmann R: Nitrate, nitrite and volatile N-nitroso compounds in the urine of *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni* infected patients. *Carcinogenesis* 15(4): 619-25, 1994.

21. Bedwani R, Renganathan E, El Kwahsky F, Braga C, Abu Seif HH, Abul Azm T, Zaki A, Franceschi S, Boffetta P, La Vecchia C: Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer* 77(7): 1186-9, 1998.
22. Binguier PP, McCredie M, Sauter G, Bilous M, Stewart J, Mihatsch MJ, Kleihues P, Ohgaki H: Carcinomas of the renal pelvis associated with smoking and phenacetin abuse: p53 mutations and polymorphism of carcinogen-metabolising enzymes. *Int J Cancer* 79(5): 531-6, 1998.
23. Pommer W, Bronder E, Klimpel A, Helmert U, Greiser E, Molzahn M: Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol Dial Transplant*. 14(12): 2892-7, 1999.
24. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, Wasko MC, Cash JM, Gallatin A, Stolzer BL, Agarwal AK, Medsger TA Jr, Kwok CK: Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum*. 38(8): 1120-7, 1995.
25. Knight A, Askling J, Granath F, Soren P, Ekblom A: Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 63(10): 1307-11, 2004.
26. Riede UN, Werner M, Freudenberg N: *Allgemeine und spezielle Pathologie*: 449-452. Springer Berlin Heidelberg, 2009. ISBN: 978-3-540-79213-0
27. Anderström C, Johansson SL, van Schulz L: Primary adenocarcinoma of urinary bladder. *Cancer* 52: 1273, 1983.
28. Abol-Enein H, Kava BR, Carmack AJ: Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology* 69 (1 Suppl): 93-104, 2007.
29. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, Lin O, Jorda M, Jenkins LC, Soloway M, Epstein JI, Reuter VE; International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012: ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol*. 63(1): 16-35, 2013.
30. Keck B, Wach S, Stoehr R, Kunath F, Bertz S, Lehmann J, Stöckle M, Taubert H, Wullich B, Hartmann A: Plasmacytoid variant of bladder cancer defines patients with poor prognosis if treated with cystectomy and adjuvant cisplatin-based chemotherapy. *BMC Cancer* 13:71, 2013.
31. Chalasani V, Chin JL, Izawa JI: Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 3 (6 Suppl 4): 193-98, 2009.

32. Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T, Hartmann A, Schmitz-Dräger BJ, Helpap B, Ayala AG, Tamboli P, Knowles MA, Sidransky D, Cordon-Cardo C, Jones PA, Cairns P, Simon R, Amin MB, Tyczynski JE: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.). pp. 86-106. IARC Press: Lyon 2004. URL: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/BB7.pdf>
33. Liang Y, Heitzman J, Kamat AM, Dinney CP, Czerniak B, Guo CC: Differential expression of GATA-3 in urothelial carcinoma variants. *Hum Pathol.* 45(7): 1466-72, 2014.
34. Compérat E, Roupret M, Yaxley J, Reynolds J, Varinot J, Ouzaïd I, Cussenot O, Samaratunga H: Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology* 42(7):650-4, 2010.
35. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, Kunju LP, Kinnaman M, Braun T, Lee CT, Shah RB: Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology* 70(1): 69-74, 2007.
36. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr: Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res.* 48(13): 3853-5, 1988.
37. Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML, van Rhijn B, Kortekangas H, Kuk C, Mirtti T, Fleshner NE, Jewett MA, Finelli A, Kwast TV, Evans A, Sweet J, Laato M, Zlotta AR: Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int.* 110(6): 804-11, 2012.
38. Kassouf W, Agarwal PK, Grossman HB, Leibovici D, Munsell MF, Siefker-Radtke A, Pisters LL, Swanson DA, Dinney CP, Kamat AM: Outcome of patients with bladder cancer with pN+ disease after preoperative chemotherapy and radical cystectomy. *Urology* 73(1): 147-52, 2009.
39. Domanowska E, Jozwicki W, Domaniewski J, Golda R, Skok Z, Wiśniewska H, Sujkowska R, Wolski Z, Jozwicka G: Muscle-invasive urothelial cell carcinoma of the human bladder: multidirectional differentiation and ability to metastasize. *Hum Pathol.* 38(5): 741-6, 2007.
40. Kastritis E, Dimopoulos MA, Antoniou N, Deliveliotis C, Chrisofos M, Skolarikos A, Gika D, Bamias A: The outcome of patients with advanced pure squamous or mixed squamous and transitional urothelial carcinomas following platinum-based chemotherapy. *Anticancer Res.* 26(5B): 3865-9, 2006.

41. Logothetis CJ, Dexeus FH, Chong C, Sella A, Ayala AG, Ro JY, Pilat S: Cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors: the M.D. Anderson experience. *J Urol.* 141(1): 33-7, 1989.
42. Scosyrev E, Ely BW, Messing EM, Speights VO, Grossman HB, Wood DP, de Vere White RW, Vogelzang NJ, Trump DL, Natale RB, Tangen C, Crawford ED, Thompson IM: Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Study (S8710). *BJU Int* 108: 693-99, 2011.
43. Chan JK: The wonderful colors of the hematoxylin-eosin stain in diagnostic surgical pathology. *Int J Surg Pathol.* 22(1): 12-32, 2014.
44. Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group: Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol.* 38(8): 20-34, 2014.
45. van Rhijn BW, Vis AN, van der Kwast TH, Kirkels WJ, Radvanyi F, Ooms EC, Chopin DK, Boevé ER, Jöbsis AC, Zwarthoff EC: Molecular grading of urothelial cell carcinoma with fibroblast growth factor receptor 3 and MIB-1 is superior to pathologic grade for the prediction of clinical outcome. *J Clin Oncol.* 21(10): 1912-21, 2003.
46. Pandith AA, Shah ZA, Siddiqi MA: Oncogenic role of fibroblast growth factor receptor 3 in tumorigenesis of urinary bladder cancer. *Urol Oncol.* 31(4): 398-406, 2013.
47. Hoffmann AC, Wild P, Leicht C, Bertz S, Danenberg KD, Danenberg PV, Stöhr R, Stöckle M, Lehmann J, Schuler M, Hartmann A: MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Neoplasia* 12(8): 628-36, 2010.
48. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer UE: Radical cystectomy for bladder cancer today-a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 21(4): 690-6, 2003.
49. Chlapoutakis K, Theocharopoulos N, Yarmenitis S, Damilakis J: Performance of computed tomographic urography in diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma, in patients presenting with hematuria: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 73(2): 334-8, 2010.
50. Albani JM, Ciaschini MW, Strem SB, Herts BR, Angermeier KW: The role of computerized tomographic urography in the initial evaluation of hematuria. *J Urol.* 177: 644-648, 2007.

51. Gray Sears CL, Ward JF, Sears ST, Puckett MF, Kane CJ, Amling CL: Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. *J Urol.* 168: 2457–60, 2002.
52. Maurer T, Souvatzoglou M, Kübler H, Opercan K, Schmidt S, Herrmann K, Stollfuss J, Weirich G, Haller B, Gschwend JE, Schwaiger M, Krause BJ, Treiber U: Diagnostic efficacy of [11C]choline positron emission tomography/computed tomography compared with conventional computed tomography in lymph node staging of patients with bladder cancer prior to radical cystectomy. *Eur Urol.* 61(5): 1031-8, 2012.
53. Swinnen G, Maes A, Pottel H, Vanneste A, Billiet I, Lesage K, Werbrouck P: FDG-PET/CT for the preoperative lymph node staging of invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 57(4): 641-7, 2010.
54. Vargas HA, Akin O, Schöder H, Olgac S, Dalbagni G, Hricak H, Bochner BH: Prospective evaluation of MRI, ¹¹C-acetate PET/CT and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer. *Eur J Radiol.* 81(12): 4131-7, 2012.
55. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG: Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol.* 176(2):486-92; discussion 491-2, 2006.
56. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE: Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol.* 179(3): 873-8; discussion 878, 2008.
57. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, Stewart F, Lam TB, N'Dow J, van der Heijden AG, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Le Bret T, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA: The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 66(6): 1065-77, 2014.
58. Bi L, Huang H, Fan X, Li K, Xu K, Jiang C, Liu H, Dong W, Zhang S, Yang X, Lin T, Huang J: Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int.* 113(5b): 39-48, 2014.
59. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, Abol-Enein H, Mosbah A, Ashamalla A, el-Baz MA: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol.* 180(1): 121-7, 2008.
60. Mertens LS, Meijer RP, Meinhardt W, van der Poel HG, Bex A, Kerst JM, van der Heijden MS, Bergman AM, Horenblas S, van Rhijn BW: Occult lymph

node metastases in patients with carcinoma invading bladder muscle: incidence after neoadjuvant chemotherapy and cystectomy vs after cystectomy alone. *BJU Int.* 114(1): 67-74, 2014.

61. Matsumoto R, Takada N, Abe T, Minami K, Harabayashi T, Nagamori S, Hatanaka KC, Miyajima N, Tsuchiya K, Maruyama S, Murai S, Shinohara N: Prospective mapping of lymph node metastasis in Japanese patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: characteristics of micrometastasis. *Jpn J Clin Oncol.* 45(9): 874-80, 2015.

62. Autenrieth M, Nawroth R, Semmlack S, Gschwend JE, Retz M: Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Detection and topography of micrometastases in lymph nodes. *Urologe* 47(9):1157-61, 2008.

63. Hou CP, Chang PL, Chien-Lun C, Lin YH, Tsui KH: Does Adequate Bladder Cuff Excision Impact Outcomes in Patients Undergoing Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Chang Gung Med J.* 34(5): 496-505, 2011.

64. Krabbe L, Westerman ME, Bagrodia A, Gayed BA, Khalil D, Kapur P, Shariat SF, Raj GV, Sagalowsky AI, Cadeddu JA, Lotan Y, Margulis V: Surgical management of the distal ureter during radical nephroureterectomy is an independent predictor of oncological outcomes: Results of a current series and a review of the literature. *Urol Onc.* 32(1) 54: 19-26, 2014.

65. Kang M, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH: The characteristics of recurrent upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy without bladder cuff excision. *Yonsei Med J.* 56(2): 375-81, 2015.

66. Yang D, Chen Q, Song X, Wang J, Che X, Zhu Z, Zheng W, Wang L: Effect of lymph node dissection on the outcomes of upper tract urothelial carcinomas: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 14(6): 667-75, 2014.

67. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 19(3): 666-75, 2001.

68. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED, Bander N, Geller N, Fair WR, Whitmore WF: Chemotherapeutic management of invasive bladder carcinoma. *Eur Urol.* 14(1): 19-20, 1988.

69. Chang SY, Yu DS, Ma CP, Han SH, Yeh MY. In vitro chemosensitivity assay of human urologic malignancies. *Eur Urol.* 16(1): 51-6, 1989.

70. Naito K, Hisazumi H, Mihara S, Asari T, Kobashi K, Amano T, Uchibayashi T: Chemosensitivity study of urological malignancies using a novel dye-exclusion method. *Cancer Chemother Pharmacol.* 20: 1-5, 1987.

71. Sarosdy MF, Von Hoff DD: Prediction of response to cancer chemotherapy. *Drugs* 26(5): 454-9, 1983.
72. Hsieh TF, Chen CC, Chang CH, Yu AL, Ma WL, Shyr CR: The potential use of primary human upper urinary tract urothelial cell carcinoma (UUT-UCC) cultured cells for prognostic indicators and chemosensitivity test. *Exp Toxicol Pathol.* 65(5): 703-8, 2013.
73. 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.* 66(1): 42-54, 2014.
74. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueiri TK, Chang SL, Bellmunt J: A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol.* 66(3): 529-41, 2014.
75. Inokuchi J, Naito S, Fujimoto H, Hara T, Sakura M, Nishiyama H, Miyazaki J, Kikuchi E, Hinotsu S, Koie T, Ohyama C; Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association: Impact of multimodal treatment on prognosis for patients with metastatic upper urinary tract urothelial cancer: Subanalysis of the multi-institutional nationwide case series study of the Japanese Urological Association. *Int J Urol.* 23(3): 224-230, 2016.
76. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, Gil T, Marreaud S, Daugaard G, Skoneczna I, Collette S, Lorent J, de Wit R, Sylvester R: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 30(2): 191-9, 2012.
77. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG: A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol.* 8(6): 1050-5, 1990.
78. Vogelzang NJ, Stadler WM: Gemcitabine and other new chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic bladder cancer. *Urology* 53(2): 243-50, 1999.
79. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, Boehle A, Chevreau C, Paz-Ares L, Laufman LR, Winquist E, Raghavan D, Marreaud S, Collette S, Sylvester R, de Wit R: Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol.* 30(10): 1107-13, 2012.

80. Geldart T, Chester J, Casbard A, Crabb S, Elliott T, Protheroe A, Huddart RA, Mead G, Barber J, Jones RJ, Smith J, Cowles R, Evans J, Griffiths G: SUCCINCT: an open-label, single-arm, non-randomised, phase 2 trial of gemcitabine and cisplatin chemotherapy in combination with sunitinib as first-line treatment for patients with advanced urothelial carcinoma. *Eur Urol.* 67(4): 599-602, 2015.
81. Philips GK, Halabi S, Sanford BL, Bajorin D, Small EJ; Cancer and Leukemia Group B: A phase II trial of cisplatin (C), gemcitabine (G) and gefitinib for advanced urothelial tract carcinoma: results of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90102. *Ann Oncol.* 20(6): 1074-9, 2009.
82. Hahn NM, Stadler WM, Zon RT, Waterhouse D, Picus J, Nattam S, Johnson CS, Perkins SM, Waddell MJ, Sweeney CJ; Hoosier Oncology Group: Phase II trial of cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Hoosier Oncology Group GU 04-75. *J Clin Oncol.* 29(12): 1525-30, 2011.
83. Rosenberg J; Alliance for Clinical Trials in Oncology, National Cancer Institute (NCI): A Randomized Double-Blinded Phase III Study Comparing Gemcitabine, Cisplatin, and Bevacizumab to Gemcitabine, Cisplatin, and Placebo in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma, NCT00942331, status from 14.03.2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00942331>
84. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Sadan S, Kelly WK, Scher HI, Bajorin DF: Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 15(5): 1853-7, 1997.
85. Kim YS, Lee SI, Park SH, Park S, Hwang IG, Lee SC, Sun JM, Lee J, Lim HY: A Phase II Study of Weekly Docetaxel as Second-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 14(1): 76-81, 2016.
86. Joly F, Houédé N, Noal S, Chevreau C, Priou F, Chinet-Charrot P, Rolland F, Fléchon A, Henry-Amar M, Culine S: Do patients with advanced urothelial carcinoma benefit from weekly paclitaxel chemotherapy? A GETUG phase II study. *Clin Genitourin Cancer* 7(2): E28-33, 2009.
87. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB: Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 20(4): 937-40, 2002.
88. Albers P, Park SI, Niegisch G, Fechner G, Steiner U, Lehmann J, Heimbach D, Heidenreich A, Fimmers R, Siener R; AUO Bladder Cancer Group: Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged

treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol.* 22(2): 288-94, 2011.

89. Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, Clarke NW, Daneshmand S, Galsky MD, Hahn NM, Lerner SP, Mason M, Powles T, Sternberg CN, Sonpavde G: A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 62(3): 523-33, 2012.

90. Winkvist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H; Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative: Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 171 (2 Pt 1): 561-9, 2004.

91. Tjokrowidjaja A, Lee C, Stockler MR: Does chemotherapy improve survival in muscle-invasive bladder cancer (MIBC)? A systematic review and meta-analysis (MA) of randomized controlled trials (RCT). *J Clin Oncol.* 31, (suppl; abstr 4544 at ASCO), 2013.

92. Niegisch G, Lorch A, Droller MJ, Lavery HJ, Stensland KD, Albers P: Neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer: which patients benefit? *Eur Urol.* 64(3): 355-7, 2013.

93. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, Roth B, Cheng T, Tran M, Lee IL, Melquist J, Bondaruk J, Majewski T, Zhang S, Pretzsch S, Baggerly K, Siefker-Radtke A, Czerniak B, Dinney CP, McConkey DJ: Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell.* 25(2): 152-65, 2014.

94. Black P: A new way of thinking about bladder cancer. *Urology* 84(6): 1265-6, 2014.

95. 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: Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 16(1): 76-86, 2015.

96. 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 (Limited Update 03/2015), p. 31. European Association of Urology 2015. URL: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>

97. Candelaria M, de la Cruz-Hernández E, Pérez-Cárdenas E, Trejo-Becerril C, Gutiérrez-Hernández O, Dueñas-González A: Pharmacogenetics and pharmacoepigenetics of gemcitabine. *Med Oncol.* 27(4): 1133-43, 2010.
98. Mini E, Nobili S, Caciagli B, Landini I, Mazzei T: Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol.* 17 Suppl 5: 7-12, 2006.
99. Ueno H, Kiyosawa K, Kaniwa N: Pharmacogenomics of gemcitabine: can genetic studies lead to tailor-made therapy? *Br J Cancer* 97(2): 145-51, 2007.
100. Heinemann V, Xu YZ, Chubb S, Sen A, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W: Cellular elimination of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate: a mechanism of self-potential. *Cancer Res.* 52(3): 533-9, 1992.
101. Apro MS, Martin C, Hatty S: Gemcitabine--a safety review. *Anticancer Drugs* 9(3): 191-201, 1998.
102. Peters GJ, Ruiz van Haperen VW, Bergman AM, Veerman G, Smitskamp-Wilms E, van Moorsel CJ, Kuiper CM, Braakhuis BJ: Preclinical combination therapy with gemcitabine and mechanisms of resistance. *Semin Oncol.* 23(5 Suppl 10): 16-24, 1996.
103. Rabik CA, Dolan ME: Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev.* 33(1): 9-23, 2007.
104. 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.* 61(5): 1039-47, 2012.
105. Gayed BA, Thoreson GR, Margulis V: The role of systemic chemotherapy in management of upper tract urothelial cancer. *Curr Urol Rep.* 14: 94-101, 2013.
106. Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA (Forthcoming): MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *Journal of Statistical Software*, URL: <http://gking.harvard.edu/matchit>
107. Rosenbaum PR, Rubin DB: The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70(1): 41-55, 1983.
108. 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 advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol.* 48: 202-205; discussion 205-206, 2005.

109. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Kerbrat P: Gemcitabin 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.* 18: 3068-77, 2000.
110. Therasse P, Arbruck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG: New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 92(3): 205-16, 2000.
111. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J: RECIST revisited: A review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer* 42: 1031-39, 2006.
112. 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* 45(2): 228-47, 2009.
113. Cheng L, Montinori R, Davidson DD, Lopez-Beltran A: Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol.* 22: 70-95, 2009.
114. Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gyn Oncol.* 140(1): 176-183, 2016.
115. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Gavin P, Lavino A, Lustberg MB, Paice J, Schneider B, Smith ML, Smith T, Terstriep S, Wagner-Johnston N, Bak K, Loprinzi CL; American Society of Clinical Oncology: Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 32(18): 1941-67, 2014.
116. Chu SH, Lee YJ, Lee ES, Geng Y, Wang XS, Cleeland CS: Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 23(2): 513-24, 2015.
117. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC: Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 31;3:CD005228, 2014.
118. Miltenburg NC, Boogerd W: Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev.* 40(7): 872-82, 2014.

119. Santoni M, Crabb SJ, Conti A, Rossi L, Burattini L, Conteduca V, Chau C, Burgio SL, Muzzonigro G, Cascinu S, De Giorgi U: Conditional survival of patients treated with first-line chemotherapy for metastatic urothelial cancer. *Clic Genitourin Cancer* 13(3): 244-9, 2015.
120. Oing C, Rink M, Oechsle K, Seidel C, von Amsberg G, Bokemeyer C: Second Line Chemotherapy for Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: Vinflunine and Beyond-A Comprehensive Review of the Current Literature. *J Urol.* 195(2): 254-63, 2016.
121. Di Lorenzo G, Buonerba C, Bellelli T, Romano C, Montanaro V, Ferro M, Benincasa A, Ribera D, Lucarelli G, De Cobelli O, Sonpavde G, De Placido S: Third-Line Chemotherapy for Metastatic Urothelial Cancer: A Retrospective Observational Study. *Medicine (Baltimore)* 94(51): 2297, 2015.
122. Alimohamed NS, Sridhar SS: Options in metastatic urothelial cancer after first-line therapy. *Curr Opin Support Palliat Care* 9(3): 255-60, 2015.
123. Sonpavde G, Sternberg CN, Rosenberg JE, Hahn NM, Galsky MD, Vogelzang NJ: Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. *Lancet Oncol.* 11(9): 861-70, 2010.
124. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes JA, Spina M, van Groeningen CJ, Duclos B, Roberts JT, de Balincourt C, Collette L: Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur. J. Cancer* 42: 50-54, 2006.
125. Gerber DE, Schiller JH: Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: new life for an old idea. *J. Clin. Oncol.* 31:1009-20, 2013.
126. Karasek P, Skacel T, Kosakova I, Bednarik O, Petruzelka L, Melichar B, Bustova I, Spurny V, Trason T: Gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A prospective observation study. *Expert Opin Pharmacother.* 4: 581-6, 2003.
127. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, Tibaldi C, Bertuccelli M, Lopes Pegna A, Petruzzelli S, Algeri R, Bonifazi V, Fioretto ML, Orlandini C, Conte PF: Gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: A multicenter phase II study. *Lung Cancer* 27: 75-80, 2000.
128. Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N: Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 7: 51-58, 2006.
129. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, Luporini G, Gridelli C, Frassinetti GL, Oliva C, Pacini M, De Lena M: A phase II study of gemcitabine in patients with

transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 34(8):1208-12, 1998.

130. Gebbia V, Testa A, Borsellino N, Mauceri G, Varvara F, Tirrito ML, Sambataro D, Fallica G: Single agent 2',2'-difluorodeoxycytidine in the treatment of metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Clin Ter.* 150(1): 11-15, 1999.

131. Albers P, Siener R, Härtle M, Fallahi M, Haeutle D, Perabo FG, Steiner G, Blatter J, Müller SC; German TCC Study Group of the German Association of Urologic Oncology: Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie* 25(1): 47-52, 2002.

132. Akaza H, Naito S, Usami M, Miki T, Miyanaga N, Taniai H: Japanese Gemcitabine Study Group: Efficacy and safety of gemcitabine monochemotherapy in patients with transitional cell carcinoma after Cisplatin-containing therapy: A Japanese experience. *Jpn J Clin Oncol.* 37: 201-6, 2007.

133. Muto S, Abe H, Noguchi T, Sugiura SI, Kitamura K, Isotani S, Die H, Yamaguchi R, Kamai T, Horie S: Maintenance monotherapy with gemcitabine after standard platinum-based chemotherapy in patients with advanced urothelial cancer. *Int J Urol.* 22: 490-94, 2015.

134. Dodd LE, Korn EL, Freidlin B, Gray R, Bhattacharya S: An audit strategy for progression-free survival. *Biometrics* 67(3): 1092-9, 2011.

135. Drew T, Võ ML, Wolfe JM: The invisible gorilla strikes again: sustained inattentive blindness in expert observers. *Psychol Sci.* 24(9): 1848-53, 2013.

136. Rosenthal R, Fode KL: The Effect of Experimenter Bias on the Performance of the Albino Rat. *Behavioral Science* 8(3): 183-89, 1963.

137. Scriven M: Evaluation Bias and its Control*. *Journal of MultiDisciplinary Evaluation* 7(15): 79-98, 2011.

138. 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.* 97: 42-47, 2006.

139. 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.* 155: 495-99 discussion 499-500, 1996.

140. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, Massidda B, Rubagotti A, Giannarelli D, Boccardo F: 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.* 23: 695-700, 2012.

141. Madan RA, Gulley JL, Fojo T, Dahut WL: Therapeutic cancer vaccines in prostate cancer: The paradox of improved survival without changes in time to progression. *Oncologist* 15: 969-75, 2010.

142. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, Glode LM, Bilhartz DL, Wyand M, Manson K, Panicali DL, Laus R, Schlom J, Dahut WL, Arlen PM, Gulley JL, Godfrey WR: Overall Survival Analysis of a Phase II Randomized Controlled Trial of a Poxviral-Based PSA-Targeted Immunotherapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 28(7): 1099-1105, 2010.

143. Madan RA, Arlen PM, Mohebtash M, Hodge JW, Gulley JL: Prosvac-VF: a vector-based vaccine targeting PSA in prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 18(7): 1001-11, 2009.

144. Komaki R, Allen PK, Wei X, Blumenschein GR, Tang X, Lee JJ, Welsh JW, Wistuba II, Liu DD, Hong WK: Adding Erlotinib to Chemoradiation Improves Overall Survival but Not Progression-Free Survival in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 92(2): 317-24, 2015.

145. Yang ZY, Liu L, Mao C, Wu XY, Huang YF, Hu XF, Tang JL: Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 11:CD009948, 2014.

146. Soeda A, Morita-Hoshi Y, Makiyama H, Morizane C, Ueno H, Ikeda M, Okusaka T, Yamagata S, Takahashi N, Hyodo I, Takaue Y, Heike Y: Regular dose of gemcitabine induces an increase in CD14+monocytes and CD11c+dendritic cells in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 39: 797-806, 2009.

147. Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, Kaiser LR, Albelda SM: Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1+/CD11b+ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin Cancer Res* 11: 6713-21, 2005.

148. Nowak AK, Robinson BW, Lake RA: Gemcitabine exerts a selective effect on the humoral immune response implications for combination chemo-immunotherapy. *Cancer Res.* 62: 2353-58, 2002.

149. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, Sfakianos JP, McBride RB, Tsao CK, Casey M, Boffetta P, Oh WK, Mazumdar M, Wisnivesky JP: Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 34(8): 825-32, 2016.

150. Sanguedolce F, Bufo P, Carrieri G, Cormio L: Predictive markers in bladder cancer: do we have molecular markers ready for clinical use? *Crit Rev Clin Lab Sci.* 51(5): 291-304, 2014.
151. Youssef RF, Mitra AP, Bartsch G.Jr, Jones PA, Skinner DG, Cote RJ: Molecular targets and targeted therapies in bladder cancer management. *World J Urol.* 27: 9-20, 2009.
152. Gakis G, Schwentner C, Todenhöfer T, Stenzl A: Current status of molecular markers for prognostication and outcome in invasive bladder cancer. *BJU Int.* 110(2): 233-7, 2012.
153. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugard G, Delgado FM: Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 27: 4454-61, 2009.
154. Retz M, Gschwend JE: *Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie.* 2. Auflage: S. 163-164 Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. ISBN: 978-3-642-10380-3
155. Braakhuis BJ, Ruiz van Haperen VW, Boven E, Veerman G, Peters GJ: Schedule-dependent antitumor effect of gemcitabine in in vivo model system. *Semin Oncol.* 22(4 Suppl 11): 42-46, 1995.
156. Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R, Carides AD, Evans JK, Horgan KJ: Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer* 39: 1074-80, 2003.
157. DeVane CL: Substance P: a new era, a new role. *Pharmacotherapy* 21: 1061-9, 2001.
158. Crawford ED, Higano CS, Shore ND, Hussain M, Petrylak DP: Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. *J Urol.* 194(6): 1537-47, 2015.
159. Valenca LB, Sweeney CJ, Pomerantz MM: Sequencing current therapies in the treatment of metastatic prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* 41(4): 332-40, 2015.
160. Fischer S, Gillessen S, Rothermundt C: Sequence of treatment in locally advanced and metastatic renal cell carcinoma. *Transl Androl Urol.* 4(3): 310-25, 2015.

161. Powles T, Cruz SM. Sequencing systemic therapies in advanced RCC: is there a best strategy? Am Soc Clin Oncol Educ Book ASCO 2013.
162. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, Culine S, Choueiri TK: Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 24(6): 1466-72, 2013.
163. Masson-Lecomte A, Rava M, Real FX, Hartmann A, Allory Y, Malats N: Inflammatory biomarkers and bladder cancer prognosis: a systematic review. *Eur Urol.* 66(6): 1078-91, 2014.
164. Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J: A contemporary review of management and prognostic factors of upper tract urothelial carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 41(4): 310-9, 2015.
165. Colin P, Irani J, Drouin SJ, Shariat SF, Rouprêt M: Prognostic factors of upper tract urothelial carcinomas and impact on survival: a systematic review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology. *Prog Urol.* 24(15): 1000-10, 2014.
166. Margulis V, Lotan Y, Montorsi F, Shariat SF: Predicting survival after radical cystectomy for bladder cancer. *BJU Int.* 102(1): 15-22, 2008.
167. Taylor JA 3rd, Kuchel GA: Bladder cancer in the elderly: clinical outcomes, basic mechanisms, and future research direction. *Nat Clin Pract Urol.* 6(3): 135-44, 2009.
168. Ha MS, Chang IH: Significance of age and comorbidity as prognostic indicators for patients with bladder cancer. *Asian J Androl.* 12(5): 766-74, 2010.
169. Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, Bahadori A, Chromecki TF, Karakiewicz PI, Breinl E, Merseburger AS, Shariat SF: Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol.* 29(4): 457-63, 2011.
170. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG: Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol.* 17: 3173-81, 1999.
171. 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.* 23(21): 4602-8, 2005.

172. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Bolenz C, Remzi M, Weizer A, Zigeuner R, Bensalah K, Ng CK, Raman JD, Kikuchi E, Montorsi F, Oya M, Wood CG, Fernandez M, Evans CP, Koppie TM: Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol.* 182(3): 900-6, 2009.
173. Hall MC, Womack JS, Roehrborn CG, Carmody T, Sagalowsky AI: Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. *J Urol.* 160(3 Pt 1): 703-6, 1998.
174. Gayed BA, Thoreson GR, Margulis V: The role of systemic chemotherapy in management of upper tract urothelial cancer. *Curr Urol Rep.* 14(2): 94-101, 2013.
175. Rink M, Ehdaie B, Cha EK, Green DA, Karakiewicz PI, Babjuk M, Margulis V, Raman JD, Svatek RS, Fajkovic H, Lee RK, Novara G, Hansen J, Daneshmand S, Lotan Y, Kassouf W, Fritsche HM, Pycha A, Fisch M, Scherr DS, Shariat SF; Bladder Cancer Research Consortium (BCRC); Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration (UTUCC): Stage-specific impact of tumor location on oncologic outcomes in patients with upper and lower tract urothelial carcinoma following radical surgery. *Eur Urol.* 62(4): 677-84, 2012.
176. Novara G, Svatek RS, Karakiewicz PI, Skinner E, Ficarra V, Fradet Y, Lotan Y, Isbarn H, Capitanio U, Bastian PJ, Kassouf W, Fritsche HM, Izawa JI, Tilki D, Dinney CP, Lerner SP, Schoenberg M, Volkmer BG, Sagalowsky AI, Shariat SF: Soft tissue surgical margin status is a powerful predictor of outcomes after radical cystectomy: a multicenter study of more than 4,400 patients. *J Urol.* 183(6): 2165-70, 2010.
177. Colin P, Ouzzane A, Yates DR, Audenet F, Pignot G, Arvin-Berod A, Merigot de Treigny O, Laurent G, Valeri A, Irani J, Saint F, Gardic S, Gres P, Rozet F, Neuzillet Y, Ruffion A, Rouprêt M: Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Ann Surg Oncol.* 19(11): 3613-20, 2012.
178. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, El-Bolkainy T, El-Bolkainy NM: Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst.* 19(2): 158-62, 2007.
179. Knüchel-Clarke R, Gaisa NT: Preneoplastic lesions and precursors of urothelial cancer. *Pathologe* 37(1): 33-9, 2016.
180. Clouston D, Lawrentschuk N: Metaplastic conditions of the bladder. *BJU Int.* 112 Suppl 2: 27-31, 2013.
181. Terakawa T, Miyake H, Yokoyama N, Miyazaki A, Tanaka H, Inoue T, Fujisawa M: Clinical outcome of paclitaxel and carboplatin as second-line

chemotherapy for advanced urothelial carcinoma resistant to first-line therapy with gemcitabine and cisplatin. *Urol Int.* 92(2): 180-5, 2014.

8. Anhang

Glossar der Abkürzungen

AC	Adjuvante Chemotherapie
AP	Alkalische Phosphatase
CBPC	Cisplatin-basierte Polychemotherapie
CT	Computertomographie
CRPC	<i>Castrate-resistant prostate cancer</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
GC	Gemcitabin und Cisplatin
GEM	Gemcitabin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HE	Hämatoxylin und Eosin
IVP	Intravenöse Pyelographie
IUCC	<i>Union of International Cancer Control</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MVAC	Methotrexat (M), Vinblastin (V), Adriamycin (A), Cisplatin (C)
MVEC	Methotrexat (M), Vinblastin (V), Epirubicin (E), Cisplatin (C)
NAC	Neoadjuvante Chemotherapie
NCC	Nierenzellkarzinom
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
UC	Urothelkarzinom
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

Danksagung

Die Dissertation wurde an der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universität Würzburg angefertigt. Hiermit möchte ich allen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Allen voran möchte ich meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. med. Hubertus Riedmiller für die Überlassung des interessanten Themas, die jeweils schnellen Korrekturen der vorgelegten Niederschriften sowie wertvollen Verbesserungsvorschläge besonders danken.

Ein besonderer Dank gilt weiterhin meinem Betreuer, Dr. med. Arkadius Kocot, der mich nicht nur mit allerlei Ratschlägen begleitete, sondern für Fragen und Anliegen immer ein offenes Ohr hatte.

Herrn Prof. Dr. med. Volker Kunzmann danke ich herzlich für die Übernahme des Koreferates.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinem Kollegen, Herrn Dr. med. Charis Kalogirou, der mich stets zur Fertigstellung der Arbeit ermunterte sowie bei auftretenden Schwierigkeiten und Fragestellungen jederzeit mit freundlichem Rat zur Seite stand.

Schließlich möchte ich meiner Frau Carmen und meinen zwei kleinen Söhnen Lenz und Lennard, denen diese Dissertation gewidmet ist, danken. Eure ständige Unterstützung, jeder auf seine Art, inspirierte und motivierte mich täglich. Wir sind ein gutes Team!