

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Prognosefaktoren des Lymphknoten-negativen
Harnblasenkarzinoms nach radikaler Zystektomie:
eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2020

vorgelegt von: Charlotte Franziska Kraetzer

geb. am: 22.07.1993 in Bad Soden am Taunus

Tag der Promotion: 27.05.2020

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. C. Ohlmann

Prof. Dr. S. Stilgenbauer

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Zusammenfassung	1
1.1 Deutsche Zusammenfassung	1
1.2 Abstract	2
2 Einleitung	3
2.1 Epidemiologie	3
2.2 Ätiologie und Risikofaktoren	3
2.2.1 Tabakrauchen	3
2.2.2 Industrielle Noxen und chemische Substanzen	4
2.2.3 Umweltbelastung	4
2.2.4 Medikamente	4
2.2.5 Strahlentherapie	5
2.2.6 Chronische Entzündungen	5
2.2.7 Bilharziose	5
2.2.8 Genetische Disposition	5
2.3 Klassifikation	6
2.3.1 Histologie des Harnblasenkarzinoms	6
2.3.2 Histopathologisches Grading	6
2.3.3 TNM-Klassifikation	7
2.4 Therapie	8
2.4.1 Therapie des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms	9
2.4.2 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms	10
2.4.3 Perioperative Chemotherapie	10
2.4.3.1 Neoadjuvante Chemotherapie	11
2.4.3.2 Adjuvante Chemotherapie	11
3 Fragestellung	13
4 Material und Methoden	14
4.1 Literaturrecherche	14
4.2 Sichtung relevanter Publikationen	17

4.3 Datenerfassung und statistische Analyse	18
4.3.1 Datenextraktion und Studienanalyse	19
4.3.2 Meta-Analyse	20
4.4 Beteiligte Personen	22
5 Ergebnisse	23
5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche.....	23
5.2 Beschreibungen der Studien	25
5.3 Bias	35
5.4 Meta-Analyse	37
5.4.1 Alter.....	39
5.4.2 Begleitendes Carcinoma in situ (cCIS)	42
5.4.3 Anzahl der entfernten Lymphknoten (NNR)	45
5.4.4 Lymphovaskuläre Invasion (LVI).....	46
6 Diskussion	50
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Vergleich zu anderen Forschungsergebnissen	51
6.1.1 Lymphovaskuläre Invasion (LVI).....	51
6.1.2 Alter.....	52
6.1.3 Begleitendes Carcinoma in situ (cCIS)	53
6.1.4 Anzahl der entfernten Lymphknoten (NNR)	53
6.1.5 Weitere untersuchte Prognosefaktoren.....	54
6.2 Limitationen	54
6.2.1 Qualität der Studien.....	55
6.2.2 Qualität der Meta-Analyse	56
7 Schlussfolgerung und Ausblick	57
8 Literaturverzeichnis.....	58
9 Danksagung.....	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozess der Arbeit	14
Abbildung 2: „Title and abstract screening“ mittels Covidence (Beispiel)	18
Abbildung 3: Beispiel für einen Forest-Plot.....	21
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Literaturrecherche.....	24
Abbildung 5: Meta-Analyse zum Einfluss des Alters auf das Cancer-specific survival (CSS) (univariat).....	39
Abbildung 6: Meta-Analyse zum Einfluss des Alters auf das Cancer-specific survival (CSS) (multivariat).....	40
Abbildung 7: Meta-Analyse zum Einfluss des Alters auf das Reccurence-free survival (RFS) (univariat).....	41
Abbildung 8: Meta-Analyse zum Einfluss eines Carcinoma in situ (cCIS) auf das Cancer-specific survival (CSS) (univariat).....	42
Abbildung 9: Meta-Analyse zum Einfluss eines Carcinoma in situ (cCIS) auf das Reccurence-free survival (RFS) (univariat).....	43
Abbildung 10: Meta-Analyse zum Einfluss eines Carcinoma in situ (cCIS) auf das Reccurence-free survival (RFS) (multivariat)	44
Abbildung 11: Meta-Analyse zum Einfluss der Anzahl der entfernten Lymphknoten (NNR) auf das Reccurence-free survival (RFS) (univariat).....	45
Abbildung 12: Meta-Analyse zum Einfluss der lymphovaskulären Invasion (LVI) auf das Cancer-specific survival (CSS) (univariat).....	46
Abbildung 13: Meta-Analyse zum Einfluss der lymphovaskulären Invasion (LVI) auf das Cancer-specific survival (CSS) (multivariat).....	47
Abbildung 14: Meta-Analyse zum Einfluss der lymphovaskulären Invasion (LVI) auf das Reccurence-free survival (RFS) (univariat).....	48
Abbildung 15: Meta-Analyse zum Einfluss der lymphovaskulären Invasion (LVI) auf das Reccurence-free survival (RFS) (multivariat)	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Gegenüberstellung der WHO-Klassifikation von 1973 und 2004 beim papillären nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom.....	7
Tabelle 2:	TNM-Klassifikation Harnblasenkarzinom [85].....	8
Tabelle 3:	Risikostratifizierung nicht-invasiver Harnblasenkarzinome nach der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) [7]	9
Tabelle 4:	Ovid MEDLINE(R)	15
Tabelle 5:	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations	16
Tabelle 6:	Inklusions- und Exklusionskriterien	17
Tabelle 7:	Zusammenfassung der Patientencharakteristika	26
Tabelle 8:	Zusammenfassung der Statistik bezüglich Cox-Regression.....	28
Tabelle 9:	Bias-Risiko der inkludierten Studien	36
Tabelle 10:	Zusammenfassung der Meta-Analysen für das Cancer-specific survival (CSS)	37
Tabelle 11:	Zusammenfassung der Meta-Analysen für das Reccurence-free survival (RFS).....	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
cCIS	concomitant CIS, begleitendes CIS
CI	confidence interval
CSS	cancer-specific survival, krebsspezifisches Überleben
CIS	Carcinoma in situ
EAU	European Association of Urology, Europäische Urologenvereinigung
G	Grading, Differenzierungsgrad des Tumors
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LVI	lymphovaskuläre Invasion
na	nicht anwendbar
NNR	number of nodes removed, Anzahl der entfernten Lymphknoten
OS	overall survival, Gesamtüberleben
p	pathologisch
PNI	perineurale Invasion
PSM	positive surgical margin, positive Resektionsränder
PUNLMP	papillary urothelial neoplasms with low malignant potential, papilläre Urothelneoplasie mit geringem Malignitätspotenzial
QUIPS	Quality in Prognostic Studies
RFS	recurrence-free survival, rezidivfreies Überleben
TUR-B	transurethrale Resektion der Blase
WHO	World Health Organization, Welt-Gesundheitsorganisation

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Prognosefaktoren des Lymphknoten-negativen Harnblasenkarzinoms nach radikaler Zystektomie: eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse

Hintergrund: Der Einsatz einer adjuvanten Therapie bei Patienten mit Lymphknoten-negativen Harnblasenkarzinom nach radikaler Zystektomie wird derzeit kontrovers diskutiert. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand einer systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse unabhängige Prognosefaktoren herauszuarbeiten, um Patienten mit einer schlechten Prognose zu identifizieren, die dann von einer adjuvanten Therapie profitieren könnten.

Material und Methoden: Die Literaturrecherche wurde in der Datenbank Ovid MEDLINE(R) inklusiv des Bereichs Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations im Juli 2015 durchgeführt. Die Zielgruppe bestand aus Patienten, die aufgrund eines pT1–pT4 N0 M0 Harnblasenkarzinoms eine radikale Zystektomie erhalten hatten. Die Sichtung der Literatur anhand a priori festgelegter Inklusions- und Exklusionskriterien, die Bewertung der Studien und die Datenextraktion wurden unabhängig von zwei Autoren durchgeführt. Die Berechnung der Meta-Analysen erfolgte für die potenziellen Prognosefaktoren unter Verwendung des 95 % Konfidenzintervalls (95 % KI) und der Hazard Ratio (HR) der univariaten sowie nach Möglichkeit der multivariaten Analysen für die Endpunkte krebsspezifisches sowie rezidivfreies Überleben.

Ergebnisse: 13 retrospektive Studien erfüllten die Inklusionskriterien. Für die Meta-Analysen waren je nach Prognosefaktor und Endpunkt drei bis fünf Studien verwertbar. Als potenzielle Einflussfaktoren wurden das Alter, ein begleitendes Carcinoma in situ, die Anzahl der entfernten Lymphknoten sowie eine lymphovaskuläre Invasion analysiert. Lediglich eine lymphovaskuläre Invasion erwies sich als statistisch signifikanter Prognosefaktor für das krebsspezifische Überleben (univariat: HR=2,76, 95 % KI=1,53–5,00, multivariat: HR=2,22, 95 % KI=1,46–3,38) und für das rezidivfreie Überleben (univariat: HR=2,48, 95 % KI=1,76–3,48, multivariat: HR=2,03, 95 % KI=1,67–2,48).

Schlussfolgerung: Lymphovaskuläre Invasion ist ein unabhängiger Prognosefaktor für Patienten mit Lymphknoten-negativem Harnblasenkarzinom nach radikaler Zystektomie. Die Berücksichtigung dieses Prognosefaktors könnte die Identifikation von Lymphknoten-negativen Patienten, die wahrscheinlich von einer adjuvanten Therapie nach radikaler Zystektomie profitieren, verbessern.

1.2 Abstract

Prognostic factors of lymphnodes-negative bladder cancer after radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis

Background: The recommendation of adjuvant therapy for patients with lymphnodes-negative bladder cancer after radical cystectomy is still under debate. The aim of this study was to reveal independent prognostic factors by means of a systematic review and meta-analysis to identify patients with poor prognosis that could benefit from adjuvant therapy.

Methods: Literature research was conducted using the Ovid MEDLINE(R) database inclusive the sector Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations in July 2015. The target group included patients who received a radical cystectomy due to pT1–pT4 N0 M0 bladder cancer. The screening of the literature by a priori defined inclusion and exclusion criteria, the evaluation of the studies and the data extraction were done separately by two authors. The calculating of the meta-analysis was conducted for the potential prognosis factors using the 95 % confidence interval (95 % CI) and the hazard ratio (HR) of the univariate and, if possible, the multivariate analysis for the endpoints cancer-specific and recurrence-free survival.

Results: 13 retrospective studies met the inclusion criteria. Three to five studies were used for meta-analysis, depending on the prognostic factors and the endpoint. Meta-analysis were generated for the factors age, concomitant carcinoma in situ, number of nodes removed and lymphovascular invasion. Only lymphovascular invasion was identified as a statistically significant prognostic factor for cancer-specific survival (univariate: HR=2.76, 95 % CI=1.53–5.00, multivariate: HR=2.22, 95 % CI=1.46–3.38) and recurrence-free survival (univariate: HR=2.48, 95 % CI=1.76–3.48, multivariate: HR=2.03, 95 % CI=1.67–2.48).

Conclusion: Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor for patients with lymphnode-negative bladder cancer after radical cystectomy. Consideration of this prognostic factor might improve the identification of lymphnodes-negative patients who are likely to benefit from adjuvant therapy after radical cystectomy.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom ist bezogen auf den Urogenitaltrakt nach dem Prostatakarzinom die zweithäufigste Tumorentität [23].

Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen. Nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten erkrankten 2014 in Deutschland 11.680 Männer und 4.170 Frauen an einem invasiven Harnblasenkarzinom [72]. Damit ist das Harnblasenkarzinom hierzulande die vierthäufigste Neoplasie bei Männern und die vierzehnthäufigste bei Frauen [72]. Zur adäquaten Abbildung der Epidemiologie empfiehlt die S3-Leitlinie des Harnblasenkarzinoms die Berücksichtigung von nicht-invasiven Karzinomen bei der Statistik [53]. Unter Einbeziehung von in situ Tumoren und Neubildungen mit unsicherem oder unbekanntem Verhalten lag die Inzidenz 2014 bei 22.430 Männern und 7.100 Frauen [53].

Die altersstandardisierte Sterberate ist zwischen 1999 und 2015 um 30% beim männlichen Geschlecht und um 25% beim weiblichen Geschlecht gesunken [50]. Sie betrug 2015 für das männliche Geschlecht 5,7/100.000 und für das weibliche Geschlecht 1,8/100.000, basierend auf 3.963 beziehungsweise 1.872 Todesfällen [50].

Mit zunehmendem Alter nimmt die Erkrankungshäufigkeit zu. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 74 und für Frauen bei 75 Jahren [72].

Weltweit betrachtet ist das Harnblasenkarzinom die elfthäufigste diagnostizierte Krebsart mit jährlich über 549.400 Neuerkrankungen und mehr als 199.900 Todesfällen [22]. In Abhängigkeit vom Entwicklungsstand der Länder verändert sich die altersstandardisierte Inzidenz. In hoch entwickelten Regionen beträgt sie für Männer 16,9/100.000 und für Frauen 3,7/100.000, in weniger entwickelten Ländern hingegen nur 5,3/100.000 und 1,5/100.000 [6].

2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

2.2.1 Tabakrauchen

Tabakkonsum gilt als validierter Risikofaktor des Harnblasenkarzinoms [41]. Nach früheren Schätzungen können 50% der Harnblasenkarzinome bei Männern und 25% bei Frauen durch Rauchverzicht vermieden werden [40]. Eine aktuelle Studie aus den USA zeigt sogar, dass 50% der Harnblasentumoren unabhängig vom Geschlecht auf das Rauchen von Tabak

zurückzuführen sind [26]. Dies ist möglicherweise bedingt durch eine inzwischen ähnliche Prävalenz des Rauchens zwischen den Geschlechtern [26]. Die Dauer der Exposition, sowie die Anzahl an gerauchten Zigaretten steht im direkten Zusammenhang mit der Inzidenz eines Harnblasentumors [12,13]. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2008, der 216 Studien zugrunde lagen, zeigte sowohl für aktive Raucher, als auch für ehemalige Raucher, ein signifikant erhöhtes Risiko an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken [28]. Durch Beendigung des Rauchens sinkt zwar das Erkrankungsrisiko, dennoch ist es im Vergleich zu Nicht-Rauchern auch nach 25 Jahren des Rauchverzichts noch erhöht [12]. Die kanzerogene Wirkung des Rauchens von Tabak wird unter anderem dem Inhaltsstoff 2-Naphtylamin, eine aromatische Aminoverbindung, sowie polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen zugeschrieben [23].

2.2.2 Industrielle Noxen und chemische Substanzen

Bestimmte chemische Substanzen sind mit dem Harnblasenkarzinom assoziiert. Insbesondere aromatische Amine, wie 4-Aminodiphenyl oder Benzidin und seine Salze, 4-Chlor-o-toluidin, 2-Naphtylamin oder o-Toluidin zählen zu den möglichen Auslösern [53]. Im Hinblick auf das Harnblasenkarzinom als Berufskrankheit sind Azofarbstoffe von Bedeutung, da sie im menschlichen Körper in aromatische Amine metabolisiert werden können [53].

Der Kontakt mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, einem Verbrennungsprodukt, ist ebenfalls kanzerogen [11]. Trotz verminderter Exposition gegenüber kanzerogenen Stoffen am Arbeitsplatz in den letzten Jahrzehnten, sind berufsbedingte Harnblasenkarzinome noch ein aktuelles Thema [83], nicht zuletzt aufgrund von langen Latenzzeiten von bis zu 40 Jahren zwischen Exposition und Tumorentstehung [83].

2.2.3 Umweltbelastung

Ein weiterer etablierter Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms ist die Arsenbelastung im Trinkwasser [42]. Aufgrund der langen Latenzzeit zwischen Einwirken der Noxe und Tumorentstehung ist in vielen Regionen auch nach der Beseitigung der Arsenkontamination des Trinkwassers noch lange mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko zu rechnen [23].

2.2.4 Medikamente

Medikamente, wie Cyclophosphamid und Phenacetin können ebenfalls das Auftreten von Harnblasenkarzinomen begünstigen.

Das Chemotherapeutikum Cyclophosphamid, welches insbesondere zur Therapie von hämatogenen Neoplasien verwendet wird, erhöht die Inzidenz um das Neunfache im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [21,23]. Die gleichzeitige Gabe des Zytoprotektors Mesna (2-Mercaptoethansulfonat-Natrium) scheint das Erkrankungsrisiko indessen zu senken [14,23].

Auch das Schmerzmittel Phenacetin, ein Aminophenol-Derivat, kann nachweislich zur Entstehung eines Harnblasenkarzinoms führen [25]. In Deutschland wurde Phenacetin die Zulassung 1986 entzogen [53].

2.2.5 Strahlentherapie

Neben den bereits erwähnten chemischen Stoffen stellt auch eine Strahlentherapie einen Risikofaktor des Harnblasenkarzinoms dar. Im Rahmen der Therapie eines Prostatakarzinoms steigt beispielsweise das Erkrankungsrisiko bei Patienten, welche bestrahlt wurden im Vergleich zu Patienten, welche keine Bestrahlung erhalten haben [1]. Eine Studie, welche die Zweittumore von 104.764 Frauen mit Zervixkarzinom untersuchte, zeigte eine erhöhte Inzidenz von Harnblasenkarzinomen nach therapeutischer Bestrahlung [15].

2.2.6 Chronische Entzündungen

Chronische Entzündungen des Urothels können ebenfalls die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms begünstigen [83]. Mögliche Entzündungsursachen sind ein chronischer Harnverhalt, Blasensteine, rezidivierende Harnwegsinfekte oder eine langfristige Versorgung mit einem Dauerkatheter [23]. Der genaue Pathomechanismus ist unklar; es wird aber von einer vermehrten Bildung von kanzerogenen Nitrosaminen ausgegangen [83].

2.2.7 Bilharziose

Die in Afrika und arabischen Ländern endemische Bilharziose wird durch den Erreger *Schistosoma haematobium* verursacht [83]. Die Erkrankung ist mit aggressiven Plattenepithelkarzinomen der Harnblase assoziiert [23]. Es zeigte sich jedoch kürzlich ein Rückgang der mit Bilharziose assoziierten Plattenepithelkarzinome und eine Zunahme der von ihr bedingten Urothelkarzinome [74].

2.2.8 Genetische Disposition

Genetische Faktoren sind bei der Entstehung eines Harnblasenkarzinom ebenso relevant. Das Erkrankungsrisiko steigt, wenn ein Verwandter 1. Grades betroffen ist [61].

Genomweite Assoziationsstudien konnten verschiedene Polymorphismen eines einzelnen Nukleotids sowie eine Deletion eines Gens mit der Ausbildung eines Harnblasenkarzinom in Verbindung bringen [27,30,31,47,48,53,67,68,73,82,86]. Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung haben bislang allerdings noch keine klinische Relevanz [53].

Das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom ist mit dem Auftreten eines Harnblasenkarzinoms assoziiert [78]. Das Erkrankungsrisiko steht im Zusammenhang mit der Mutation „MSH2“ in dem Mismatch-Reparaturgen [78].

2.3 Klassifikation

2.3.1 Histologie des Harnblasenkarzinoms

Etwa 95 % aller Harnblasenkarzinome leiten sich vom Urothel ab, wobei zwischen einem soliden und papillären Wachstumsmuster unterschieden wird [9,32].

Das Auftreten nicht-urothelialer maligner Neoplasien ist wesentlich seltener. Die häufigsten Subgruppen bilden hierbei Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome sowie kleinzellige neuroendokrine Tumoren der Harnblase [9].

- Plattenepithelkarzinome: Das Plattenepithelkarzinom ist unter den nicht-urothelialen malignen Neoplasien am häufigsten [9]. Es handelt sich meist um hochmaligne Tumoren, welche in Afrika (Nildelta) häufig auf eine Harnblasenbilharziose zurückzuführen sind [71]. In den westlichen Industrienationen ist eine chronische Zystitis meist ursächlich [71].
- Adenokarzinome: Ätiologisch werden primäre Adenokarzinome von Urachuskarzinomen sowie sekundären Adenokarzinomen (Metastasen) unterschieden [9]. Primäre Adenokarzinome sind mit einer Blasenektrophie assoziiert [9].
- Kleinzellige Karzinome: Das zur Gruppe der neuroendokrinen Tumoren gehörende kleinzellige Karzinom wächst bereits im frühen Stadium muskelinvasiv [9].

2.3.2 Histopathologisches Grading

Urothelkarzinome werden histologisch anhand ihres Differenzierungsgrades nach dem Klassifizierungssystem der WHO (World Health Organization) unterteilt. Die erste Version aus dem Jahr 1973 umfasst ein dreistufiges Grading-System (Grad (G) 1–3). Die International Society of Urological Pathology (ISUP) veröffentlichte 1998 ein überarbeitetes zweistufiges Grading-System (low-grade und high-grade), das 2004 von der WHO übernommen wurde [19,20,24]. Zusätzlich beinhaltet dieses Grading-System die papilläre Urothelneoplasie mit

geringem Malignitätspotenzial (PUNLMP), welche ein existentes Rezidivrisiko bei verschwindend geringer Progressionsrate aufweist [38]. Die Grad-1 Tumoren sind größtenteils der Gruppe PUNLMP der WHO-Klassifikation von 2004 zugeordnet, während Grad-2 Tumoren überwiegend zu den Low-grade-Karzinomen zählen. Die Grad-3 Tumoren sind hingegen den High-grade-Karzinomen zugeordnet [24] (vgl. Tabelle 1). Generell ist jeder muskelinvasive Tumor als High-grade Tumor zu werten [38].

Tabelle 1: Gegenüberstellung der WHO-Klassifikation von 1973 und 2004 beim papillären nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

WHO 1973	WHO 2004
Papillom	Papillom Invertiertes Papillom
Grad 1, gut differenziert	PUNLMP (papillary urothelial neoplasms with low malignant potential, papilläre Urothelneoplasie mit geringem Malignitätspotenzial)
Grad 2, mäßig differenziert	Papilläres Urothelkarzinom, low-grade
Grad 3, schlecht differenziert	Papilläres Urothelkarzinom, high-grade

Das zweistufige Grading-System wird in der aktuellen WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 beibehalten [39]. Die S3-Leitlinie empfiehlt sowohl das zweistufige als auch das dreistufige Grading-System weiterzuführen [53].

2.3.3 TNM-Klassifikation

Um die Einteilung maligner Neoplasien international zu standardisieren, veröffentlicht die UICC (Union internationale contre le cancer) die TNM-Klassifikation. Der Tumor wird anhand der Infiltrationstiefe (T), dem regionären Lymphknotenbefall (N) und der Bildung von Fernmetastasen (M) eingeteilt. Die achte Auflage der „TNM Klassifikation maligner Tumoren“ wurde 2017 veröffentlicht [85] (vgl. Tabelle 2). Ab dem Stadium T2 handelt es sich um ein muskelinvasives Karzinom [24]. Harnblasenkarzinome metastasieren sowohl lymphogen als auch hämatogen [35]. Dabei steigt das Metastasierungsrisiko mit zunehmendem Tumorstadium an (p (pathologisch) Ta < 1 %, pT1 G3 10 %, pT2–pT3 30–60 %, pT4 > 60 %) [44].

Tabelle 2: TNM-Klassifikation Harnblasenkarzinom [85]

T – Primär Tumor	
Tx	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in die Muscularis propria ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muscularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in Muscularis propria ein (äußere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in eines der folgenden Gewebe ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
T4a	Tumor dringt in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina ein
T4b	Tumor dringt in Beckenwand oder Abdominalwand ein
N – Regionale Lymphknoten	
Nx	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N3	Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

2.4 Therapie

Die Therapie des Harnblasenkarzinoms richtet sich nach der TNM-Klassifikation und dem Grading. Unerlässlich ist sowohl für nicht-muskelinvasive als auch für muskelinvasive Karzinome eine transurethrale Resektion der Blase (TUR-B). Zum einen dient sie der Diagnosesicherung, zum anderen stellt sie auch die Therapie von nicht-muskelinvasiven Tumoren dar [35,37]. Der Nachweis von Muskelgewebe im Biopsat ist wesentlich, um ein

muskel-invasives Harnblasenkarzinom auszuschließen und das Risiko eines Resttumors zu minimieren [37].

2.4.1 Therapie des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Zu den nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen zählen Ta, T1 und das Carcinoma in situ (CIS) der TNM-Klassifikation. Grundlage der kurativen Therapie ist die vollständige Entfernung des malignen Gewebes in der Regel mittels TUR-B [37]. Bei Primärresektionen bleibt häufig vitales Tumorgewebe zurück. Eine Nachresektion ist bei jedem High-grade Tumor (außer alleinigem CIS), allen T1 Tumoren, bei initial inkompletter Resektion sowie beim Fehlen von Muskelgewebe im Präparat (außer bei CIS oder pTa, Low-grade Tumoren) etabliert [38].

Zur Verringerung des Rezidiv- und Progressionsrisikos ist eine intravesikale Instillationstherapie nach der TUR-B sinnvoll [84]. Man unterscheidet bei den Therapieoptionen zwischen intravesikaler Chemotherapie und intravesikaler Immuntherapie. Zur intravesikalen Chemotherapie stehen die Substanzen Mitomycin C, Thiotepa, Epirubicin oder Doxorubicin zur Verfügung. Die intravesikale Immuntherapie wird mit dem Bakterium *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), einem attenuierten Stamm vom *Mycobacterium bovis*, durchgeführt [37]. Nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) soll die Therapie risikostratifiziert durchgeführt werden. Hierzu werden die Tumoren in drei Risikogruppen eingeteilt [7,38] (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: Risikostratifizierung nicht-invasiver Harnblasenkarzinome nach der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) [7]

Risiko-Gruppe	Definition
niedriges Risiko	primärer, solitärer, Ta G1 (PUNLMP, low-grade Tumoren), < 3 cm, kein CIS
intermediäres Risiko	alle Tumoren, die nicht durch die anderen Gruppen definiert sind
hohes Risiko	eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • T1 • high-grade Tumoren / G3 Tumoren • CIS • multiple, wiederkehrende und lange (> 3 cm) Ta G1/G2 Tumoren

Bei niedrigem Risiko wird eine einmalige Frühinstillation mittels intravesikaler Chemotherapie innerhalb von 24 Stunden nach der TUR-B empfohlen. Durch dieses Vorgehen wird die 5-Jahres-Rezidivrate um 14 % reduziert [81]. Weitere Maßnahmen sind hierbei nicht indiziert.

Bei intermediärem Risiko empfiehlt die EAU eine einjährige intravesikale BCG-Therapie oder die intravesikale Gabe eines Chemotherapeutikums. Ob diese Patienten davor eine einmalige

Frühinstallation erhalten sollten, ist anhand der Rezidivrate und des Risikoscores der EORTC (Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung) zu entscheiden [7].

Bei hohem Risiko wird eine intravesikale BCG-Therapie für ein bis drei Jahre oder eine radikale Zystektomie empfohlen [7]. Von einer Frühinstallation wird abgeraten [38]. Einen Sonderfall stellen die Subgruppen mit besonders hohem Risiko dar, wie die T1 G3 Tumoren mit begleitendem CIS (cCIS). Hier ist eine frühzeitige radikale Zystektomie aufgrund des hohen Progressionsrisikos zu präferieren [38].

2.4.2 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie ist bei kurativer Intention die Therapie der Wahl bei muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen ohne nachgewiesene Metastasierung (T2–T4 N0/Nx M0) [10,37]. Der Eingriff beinhaltet die operative Entfernung der Harnblase sowie die Resektion des perivesikalen Fetts, des viszeralen Peritoneums und der pelvinen Lymphknoten. Zusätzlich werden beim Mann die Prostata und die Samenblasen und bei der Frau der Uterus, die Adnexen und die vordere Vaginalwand entnommen [10].

Das pathologische Tumorstadium und der pathologische Lymphknotenstatus sind bei Patienten ohne Metastasierung die wichtigsten klinischen Prognosefaktoren nach radikaler Zystektomie [10]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei organbegrenzten Tumoren (pTa, pT1, pTis, pT2) bei 75 % und bei organüberschreitenden Tumoren (pT3/pT4) bei 50 %, vorausgesetzt die Lymphknoten sind nicht betroffen. Bei Lymphknotenbefall sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 25–50 %, je nach Tumorstadium [37].

Die Harnableitung wird nach radikaler Zystektomie mittels inkontinenten oder kontinenten Verfahren erreicht [35].

Organerhaltene Alternativen zur radikalen Zystektomie stellen die TUR-B, eine Radiotherapie der Harnblase, gegebenenfalls in Kombination mit einer Chemotherapie, oder eine partielle Zystektomie dar [10].

2.4.3 Perioperative Chemotherapie

Das Ziel der Kuration kann in vielen Fällen nicht alleine mittels radikaler Zystektomie erreicht werden. Die Prognose verschlechtert sich mit einem höheren Tumorstadium und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (s. Kap. 2.4.2). Mittels perioperativer Chemotherapie soll die Prognose günstig beeinflusst werden [63]. Hierbei wird zwischen einer neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie unterschieden. Bei der neoadjuvanten

Strategie erhält der Patient die Chemotherapie vor der geplanten Operation, während bei der adjuvanten Anwendung die Chemotherapie nach der Operation gegeben wird [63].

2.4.3.1 Neoadjuvante Chemotherapie

Das Ziel der neoadjuvanten Chemotherapie besteht in der Verbesserung der Operabilität bei organüberschreitenden Tumoren sowie in der Therapie von Mikrometastasen [63].

Die Vorteile im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie sind die bessere Verträglichkeit der Chemotherapie vor der Zystektomie sowie die Möglichkeit der Testung der Sensitivität des Tumors in vivo als prognostischer Marker [37]. Nachteilig ist vor allem die Gefahr einer Übertherapie aufgrund der präoperativen Limitation des exakten Stagings. Bei Patienten, deren Tumoren nicht auf die Chemotherapie ansprechen, kann die Verzögerung der Operation die Prognose verschlechtern [63].

Die Zunahme des Anteils überlebender Patienten durch die neoadjuvante Chemotherapie beträgt laut einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2005 5 % nach fünf Jahren [2]. Die Arbeit poolt die Daten von 3.005 Patienten aus elf prospektiv-randomisierten klinischen Studien. Eine aktualisierte Meta-Analyse aus dem Jahr 2016, basierend auf etwa 3.300 Patienten aus 15 randomisierten klinischen Studien, bestätigt den Vorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie. Der zu erwartende Überlebensvorteil liegt bei 8 % nach fünf Jahren mit einer NNT (number needed to treat) von 12,5 [88] [64]. Zusammenfassend zeigt die Datenlage einen geringen, aber statistisch signifikanten Überlebensvorteil der neoadjuvanten Chemotherapie.

Die aktuelle EAU-Leitlinie empfiehlt für Patienten mit einem klinischen Stadium T2–T4 N0 M0 eine neoadjuvante Chemotherapie [4].

2.4.3.2 Adjuvante Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie soll durch die Behandlung einer frühen Metastasierung zur Verbesserung des Überlebens beitragen [63].

Ein Vorteil der adjuvanten im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie ist die sofortige Durchführung der radikalen Zystektomie. Als wichtige Rationale ist die verbesserte Patientenselektion anhand des exakten histopathologischen Tumorstagings (exaktes T- und N-Stadium) aufzuführen. Eine Übertherapie bei Patienten mit einem geringen Risiko für Mikrometastasen kann dadurch vermieden werden [4]. Mangels etablierter Prognosefaktoren bleibt jedoch insbesondere die Selektion von Lymphknoten-negativen Patienten, die von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren könnten, erschwert. Als Nachteil im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie ist die verspätete oder impraktikable Gabe der adjuvanten

Chemotherapie zu sehen. Mögliche Gründe hierfür sind ein verschlechterter Allgemeinzustand und eine eingeschränkte Nierenfunktion nach der radikalen Zystektomie [55].

Der in klinischen Studien nachgewiesene Überlebensvorteil der adjuvanten Chemotherapie weist im Vergleich zu dem Effekt der neoadjuvanten Chemotherapie eine geringere Evidenz auf [55]. Die im Jahr 2005 durch die Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration Group veröffentlichte Meta-Analyse fasst die Daten von 491 Patienten aus sechs prospektiven klinischen Studien zusammen [3][55]. Der absolute Überlebensvorteil durch die adjuvante Chemotherapie liegt hiernach bei 9 % nach drei Jahren. Kritisch ist die kleine Fallzahl, deren statistische Power (Teststärke) nicht ausreicht, um einen 9 %igen Überlebensvorteil nach drei Jahren zu detektieren [63]. Eine aktuellere Meta-Analyse hat die Daten von 945 Patienten aus 9 Studien ausgewertet [54]. Es zeigte sich eine grenzwertig statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) durch die adjuvante Chemotherapie [38]. Insbesondere Patienten mit Lymphknotenmetastasen profitierten von einer adjuvanten Chemotherapie im Hinblick auf ein rezidivfreies Überleben (RFS) [54].

Die EAU-Leitlinie empfiehlt die adjuvante Chemotherapie bei organüberschreitenden, muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen (pT3–pT4 pN0 cM0) und/oder dem Nachweis von Lymphknotenmetastasen (pT1–pT4 pN+ cM0), sofern keine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde [4]. Die deutsche S3-Leitlinie weist zusätzlich darauf hin, dass bei diesen Patienten ein bis zu 80 % Rezidivrisiko zu erwarten ist und empfiehlt stets eine multidisziplinäre Abklärung [53].

3 Fragestellung

Das pathologische Tumorstadium und das pathologische Lymphknotenstadium sind anerkannte Prognosefaktoren des Harnblasenkarzinoms. Die adjuvante Chemotherapie ist ein etablierter Standard für alle Lymphknoten-positiven Patienten nach radikaler Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie. Der Nutzen einer adjuvanten Therapie bei Lymphknoten-negativen Patienten wird kontrovers diskutiert. Die Identifikation von Patienten mit einer schlechten Prognose ist erschwert, da zusätzliche unabhängige Prognosefaktoren fehlen. Ziel dieser Arbeit war die Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit sowie einer Meta-Analyse, um die folgende Fragestellung zu beantworten:

Gibt es unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben von Patienten mit pT1–pT4 pN0 pM0 Harnblasenkarzinom nach radikaler Zystektomie?

4 Material und Methoden

Zu Beginn der Arbeit wurde die Fragestellung formuliert, ob unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben von Patienten mit pT1–pT4 pN0 pM0 Harnblasenkarzinomen nach radikaler Zystektomie existieren (vgl. Kap. 3). Nach der a priori Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien schloss sich eine umfangreiche systematische Literaturrecherche an. Anschließend erfolgte die Sichtung der relevanten Artikel sowie die Datenextraktion und Studienanalyse. Das Ziel der Arbeit war es, die Ergebnisse der Studien zu dieser Thematik in Form einer systematischen Übersichtsarbeit darzustellen sowie nach Möglichkeit eine Meta-Analyse zu erstellen (vgl. Abbildung 1).

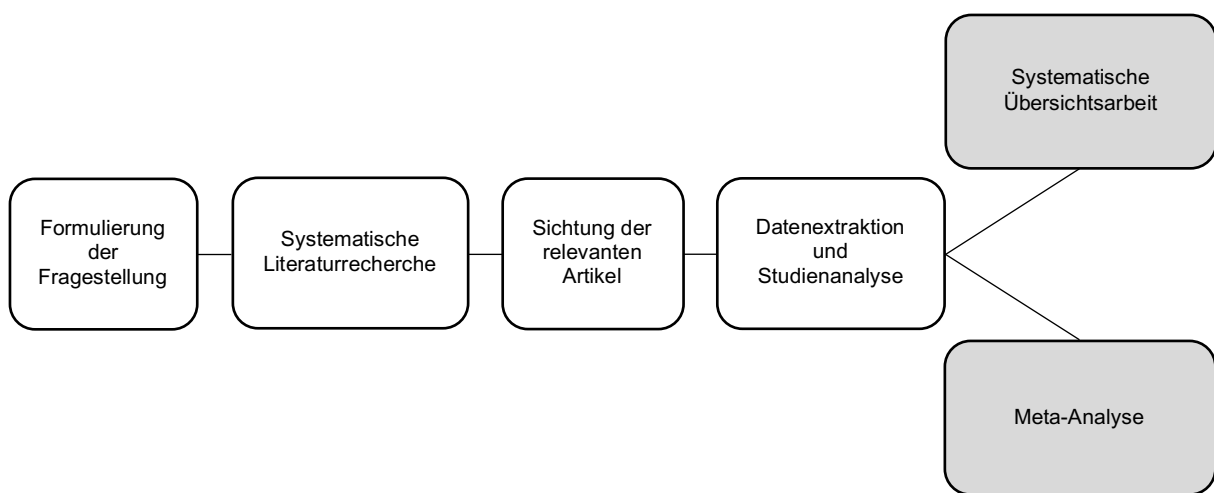


Abbildung 1: Prozess der Arbeit

4.1 Literaturrecherche

Frau Dr. Stefanie Schmidt, wissenschaftliche Referentin von UroEvidence, unterstützte die Planung der verwendeten Recherchestrategie (vgl. Tabelle 4, Tabelle 5). Die Datenbank Ovid MEDLINE(R) wurde im Juli 2015 nach Publikationen zu der Thematik durchsucht. In einem zweiten Schritt wurde die Suchstrategie auf den Bereich Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations ausgeweitet [65].

Tabelle 4: Ovid MEDLINE(R)

Nr.	Suchfrage
1	exp Urinary Bladder Neoplasms/
2	exp Carcinoma, Transitional Cell/
3	(bladder* adj3 (cancer\$ or carcinoma\$ or neoplas\$ or tumo?r* or malignan\$)).tw.
4	(urothel\$ carcinoma\$).tw.
5	(tran*itional adj3 carcinom\$).tw.
6	or/1-5
7	cystectomy/
8	exp urologic surgical procedures/
9	exp surgery/
10	su.fs.
11.	Cystectomy.tw.
12	or/7-11
13	6 and 12
14	(Validat\$ or Predict\$ or Rule\$).tw.
15	Predict\$.tw.
16	(Outcome\$ or Risk\$ or Model\$).tw.
17	15 and 16
18	(History or Variable\$ or Criteria or Scor\$ or Characteristic\$ or Finding\$ or Factor\$).tw.
19	(Predict\$ or Model\$ or Decision\$ or Identif\$ or Prognos\$).tw.
20	18 and 19
21	Decision\$.tw.
22	(Model\$ or Clinical\$ or Logistic Model*).tw.
23	21 and 22
24	Prognostic.tw.
25	(History or Variable\$ or Criteria or Scor\$ or Characteristic\$ or Finding\$ or Factor\$ or Model\$).tw.
26	24 and 25
27	14 or 17 or 20 or 23 or 26
28	(Stratification or Discriminat\$ or c*statistic or AUC or calibration).tw.
29	(Indi\$ or Algorithm* or Multi*varia\$).tw.
30	(ROC adj4 Curve).tw.
31	(Area adj4 curve).tw.
32	28 or 29 or 30 or 31
33	27 or 32
34	13 and 33
35	exp animals/ not humans.sh.
36	34 not 35
37	36 not (review or metaanalysis or comment or editorial).mp.
38	37 and 1990:2015.(sa_year).

Tabelle 5: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations

Nr.	Suchfrage
1	(bladder* adj3 (cancer\$ or carcinoma\$ or neoplas\$ or tumo?r* or malignan\$)).tw.
2	(urothel\$ carcinoma\$).tw.
3	(tran*itional adj3 carcinom\$).tw.
4	or/1-3
5	C?stectom\$.tw.
6	4 and 5
7	(Validat\$ or Predict\$ or Rule\$).tw.
8	Predict\$.tw.
9	(Outcome\$ or Risk\$ or Model\$).tw.
10	8 and 9
11	(History or Variable\$ or Criteria or Scor\$ or Characteristic\$ or Finding\$ or Factor\$).tw.
12	(Predict\$ or Model\$ or Decision\$ or Identif\$ or Prognos\$).tw.
13	11 and 12
14	Decision\$.tw.
15	(Model\$ or Clinical\$ or Logistic Model*).tw.
16	14 and 15
17	Prognostic.tw.
18	(History or Variable\$ or Criteria or Scor\$ or Characteristic\$ or Finding\$ or Factor\$ or Model\$).tw.
19	17 and 18
20	7 or 10 or 13 or 16 or 19
21	(Stratification or Discriminat\$ or c*statistic or AUC or calibration).tw.
22	(Indi\$ or Algorithm* or Multi*varia\$).tw.
23	(ROC adj4 Curve).tw.
24	(Area adj4 curve).tw.
25	or/21-24
26	20 or 25
27	6 and 26

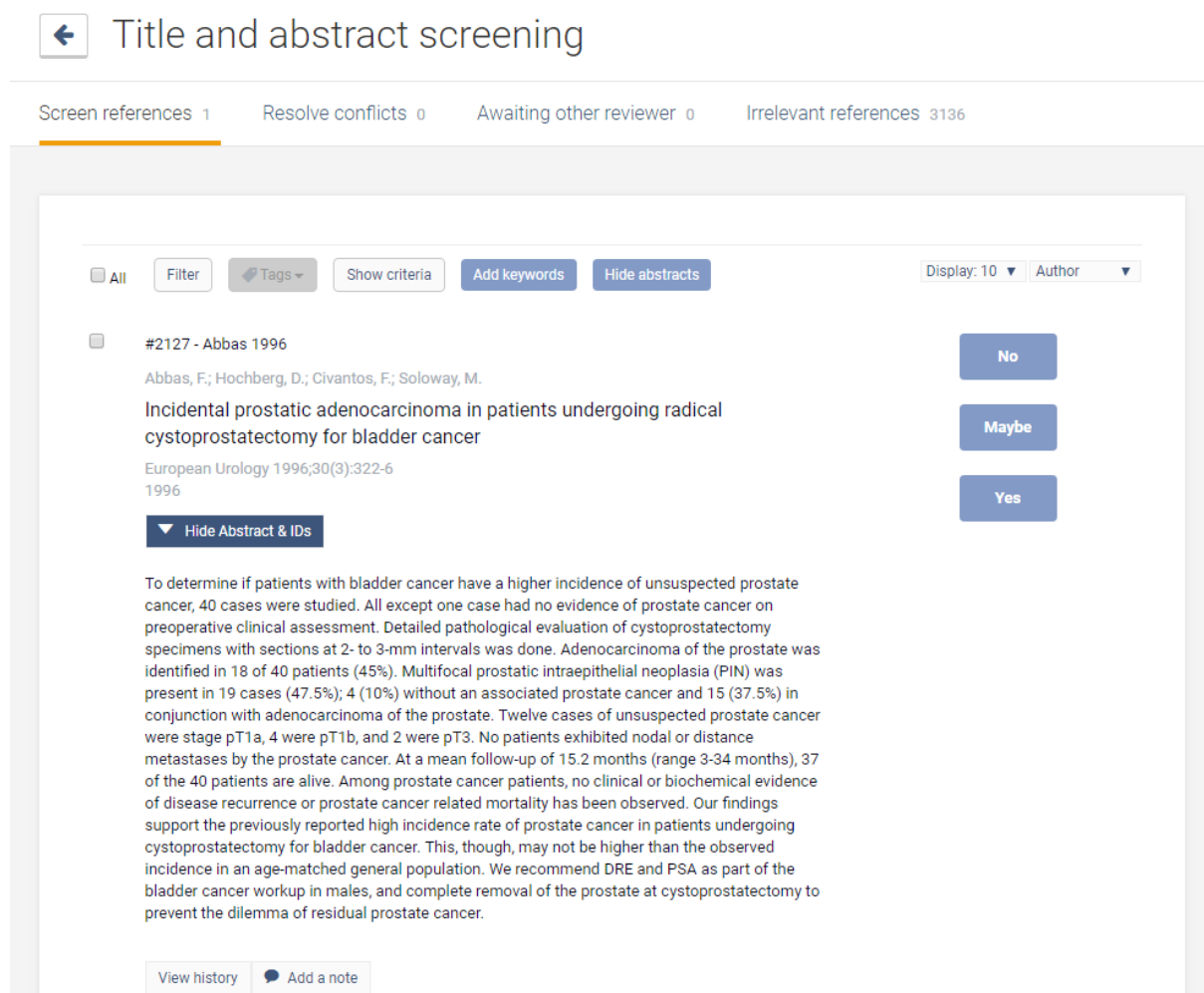
4.2 Sichtung relevanter Publikationen

Ab dem 13.07.2015 wurden die relevanten Studien aus den in den Datenbanken gefundenen Publikationen anhand a priori festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Inklusions- und Exklusionskriterien

Inklusionskriterien	Exklusionskriterien
I1 Zielgruppe: Patienten mit Zustand nach radikaler Zystektomie mit pT1–pT4 N0 M0	E1 andere Erkrankung
I2 Publikationstyp: retrospektive Arbeit mit multivariater Analyse (Cox Regression) zum Zusammenhang zwischen klinischen/pathohistologischen Faktoren oder anderen Biomarkern und den Endpunkten CSS (cancer-specific survival, krebsspezifisches Überleben), OS (overall survival, Gesamtüberleben) oder RFS (recurrence-free survival, rezidivfreies Überleben)	E2 anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief, etc.)
ODER prospektive Studie mit Stratifizierung nach Prognosefaktor	
I3 Suchzeitraum: Publikationen zwischen 2005 – Juli 2015	E3 falscher Suchzeitraum: NICHT 2005 – Juli 2015
I4 Sprachen: Deutsch, Englisch	E4 andere Sprache (nicht Englisch)
	E5 falsche Patientengruppe: <ul style="list-style-type: none"> • Arbeiten mit ausschließlich \leqpT1-Tumoren • Arbeiten mit pN+ Patienten (außer, wenn die Ergebnisse zu den pN0-Tumoren separat dargestellt sind) • Arbeiten mit Patienten mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie
	E6 falscher Endpunkt (nicht OS, CSS oder RFS)
	E7 falsche statistische Auswertung (keine Cox-Regression, keine Meta-Analyse)

Das Screening wurde mit der internetbasierten Software Covidence in zwei Schritten durchgeführt [18]. Der erste Schritt bestand in der Sichtung aller Überschriften und Abstracts. Die Entscheidung über eine Inklusion oder Exklusion wurde unabhängig voneinander durch Professor Dr. Carsten Ohlmann, Dr. Julia Elsässer und der Doktorandin Charlotte Kraetzer getroffen (vgl. Abbildung 2). Diskrepanzen wurden von der Software angezeigt. Daraufhin erfolgte eine erneute Sichtung und Diskussion über Inklusion oder Exklusion der Publikation. Im Rahmen des zweiten Schrittes wurden die Volltexte gesichtet. Die Entscheidung über die Inklusion oder Exklusion erfolgte analog zum ersten Schritt. Zusätzlich wurde das Ausschlusskriterium dokumentiert.



← Title and abstract screening

Screen references 1 Resolve conflicts 0 Awaiting other reviewer 0 Irrelevant references 3136

All Filter Tags Show criteria Add keywords Hide abstracts Display: 10 Author

#2127 - Abbas 1996

Abbas, F.; Hochberg, D.; Civantos, F.; Soloway, M.

Incidental prostatic adenocarcinoma in patients undergoing radical cystoprostatectomy for bladder cancer

European Urology 1996;30(3):322-6
1996

Hide Abstract & IDs

To determine if patients with bladder cancer have a higher incidence of unsuspected prostate cancer, 40 cases were studied. All except one case had no evidence of prostate cancer on preoperative clinical assessment. Detailed pathological evaluation of cystoprostatectomy specimens with sections at 2- to 3-mm intervals was done. Adenocarcinoma of the prostate was identified in 18 of 40 patients (45%). Multifocal prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) was present in 19 cases (47.5%); 4 (10%) without an associated prostate cancer and 15 (37.5%) in conjunction with adenocarcinoma of the prostate. Twelve cases of unsuspected prostate cancer were stage pT1a, 4 were pT1b, and 2 were pT3. No patients exhibited nodal or distance metastases by the prostate cancer. At a mean follow-up of 15.2 months (range 3-34 months), 37 of the 40 patients are alive. Among prostate cancer patients, no clinical or biochemical evidence of disease recurrence or prostate cancer related mortality has been observed. Our findings support the previously reported high incidence rate of prostate cancer in patients undergoing cystoprostatectomy for bladder cancer. This, though, may not be higher than the observed incidence in an age-matched general population. We recommend DRE and PSA as part of the bladder cancer workup in males, and complete removal of the prostate at cystoprostatectomy to prevent the dilemma of residual prostate cancer.

View history Add a note

Abbildung 2: „Title and abstract screening“ mittels Covidence (Beispiel)

4.3 Datenerfassung und statistische Analyse

Das Ziel der Arbeit war es, die Ergebnisse der inkludierten Veröffentlichungen im Rahmen der systematischen Übersichtsarbeit zu beschreiben und diese gegebenenfalls – bei ausreichender Datenqualität – als Meta-Analyse darzustellen.

Eine systematische Übersichtsarbeit fasst die Evidenz zu einer klar formulierten Fragestellung zusammen [46]. Dazu werden nach Möglichkeit alle publizierten Studien unter Beachtung der vor der systematischen Literaturrecherche festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet [69]. Durch systematische und explizite Methoden werden die Einzelstudien bewertet und die Ergebnisse extrahiert [46]. Die Darstellung der Ergebnisse kann deskriptiv oder in Form einer Meta-Analyse erfolgen [46]. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse der Einzelstudien durch einen gepoolten Effektschätzer zu einem Gesamtergebnis zusammen [69]. Eine systematische Übersichtsarbeit muss nicht zwangsläufig eine Meta-Analyse beinhalten [46].

4.3.1 Datenextraktion und Studienanalyse

Die Informationen der Publikationen wurden in tabellarischer Form dokumentiert. Die Extraktion umfasste bibliografische Angaben, sowie Informationen zu den Studienkollektiven, der Methodik, den untersuchten Endpunkten sowie den Prognosefaktoren.

Zur Bewertung des Bias-Risikos der Studien wurde das von UroEvidence empfohlene „Quality in Prognostic Studies (QUIPS) tool“ von Hayden et al. (2013) verwendet [34]. Unter Bias versteht man die Verzerrung der Studienergebnisse durch einen systematischen Fehler [69]. Das QUIPS-Instrument ähnelt einem Fragebogen und ermöglicht die Bewertung systematischer Fehler anhand von sechs Kategorien (Study Participation, Study Attrition, Prognostic Factor Measurement, Outcome Measurement, Study Confounding und Statistical Analysis and Reporting). Für jede Kategorie wird systematisch das Bias-Risiko (gering, moderat oder hoch) klassifiziert. Die Beurteilung des Bias-Risikos erfolgte unabhängig voneinander durch Professor Dr. Carsten Ohlmann und der Doktorandin Charlotte Kraetzer. Beim Auftreten von Diskrepanzen wurden die Punkte diskutiert und neu bewertet. Eine mögliche Quelle für einen Bias ist die Auswahl der Studienteilnehmer (Selektionsbias) sowie der Verlust von Studienteilnehmern beispielsweise durch Studienabbruch (Attrition-Bias) [46]. Diese Bias-Formen werden durch die Kategorien Study Participation und Study Attrition abgedeckt. Das QUIPS-Instrument bewertet auch die mögliche Verzerrung bei der Erhebung der Prognosefaktoren und Endpunkte (Prognostic Factor Measurement und Outcome Measurement). Die Kategorie Study Confounding berücksichtigt Störvariablen bzw. Einflussfaktoren, wie beispielsweise den Allgemeinzustand der Patienten oder Nebendiagnosen. Das Ziel der Kategorie Statistical Analysis and Reporting ist die Einschätzung des Bias-Risikos im Hinblick auf die statistische Analyse und Darstellung der Ergebnisse.

4.3.2 Meta-Analyse

Zur Beurteilung, ob die Datenlage die Durchführung einer Meta-Analyse sinnvoll zulässt, wurden die p-Werte, die HR (Hazard Ratio), die 95 % KI (Konfidenzintervalle) der univariaten und nach Möglichkeit multivariaten Cox-Regression sowie die Endpunkte der Prognosefaktoren verglichen. Unter Nutzung des p-Wertes und der HR ließ sich das 95 % KI bei fehlender Angabe nach Altman und Bland berechnen [5]. Zur Vermeidung von Rechenfehlern führte eine programmierte Excel-Tabelle die Berechnung automatisiert durch. Limitationen bei der Berechnung des 95 % KI bestanden bei HR- oder p-Werten gleich 0 oder gleich 1.

Die Voraussetzung zur Durchführung der Meta-Analyse war letztlich die HR sowie das 95 % KI der univariaten sowie nach Möglichkeit der multivariaten Cox-Regression. Die Berechnung unter Verwendung der Werte der multivariaten Analyse erfolgte nur, wenn die Erstellung einer Meta-Analyse mit den Werten der univariaten Cox-Regression möglich war. Darüber hinaus mussten mindestens drei Studien mit dem gleichen Endpunkt vorliegen. Um Verfälschungen zu vermeiden, wurden die Studienkollektive auf Überschneidungen geprüft. Für die Zusammenfassung von Variablen mussten diese die gleiche Referenzgruppe verwendet haben bzw. gleich definiert sein.

Konnten diese Voraussetzungen nicht erfüllt werden, wurden die Studien nur im Rahmen der systematischen Übersichtsarbeit dargestellt und verglichen.

Die Meta-Analyse wurde mit der Software StatsDirect Version 3.0 erstellt. Das Programm gewichtet die Studien automatisch nach der Größe der Stichproben. Grafisch werden die Meta-Analysen als Forest Plot (Fixed- und Random-Effects-Modell) dargestellt. In der vorliegenden Arbeit wurde das Random-Effects-Modell (nach DerSimonian-Laird) verwendet, da es im Gegensatz zu dem Fixed-Effects-Modell die Effektunterschiede zwischen den Studien berücksichtigt [46]. Der Forest Plot liefert eine grafische Darstellung der Einzeleffekte, sowie des Gesamteffekts (vgl. Abbildung 3) [46]. Für jede Studie wird die HR (Punktschätzer) in Form eines Quadrats unterschiedlicher Größe abgebildet [46]. Der exakte HR-Wert ist als Punkt in der Mitte des Quadrats erkennbar. Die Größe der Quadrate spiegelt die Gewichtung der Einzelstudien auf den Gesamteffekt wider [46]. Die waagerechte Linie durch das Quadrat repräsentiert das 95 % KI. Der Gesamteffekt wird als Raute unter den Einzeleffekten dargestellt. Die horizontale Linie durch die Raute gibt das 95 % KI und die Mitte der Raute den Punktschätzer des Gesamteffektes an. Die vertikale Linie gibt den „Nulleffekt“ (Nullhypothese) an und liegt aufgrund des hier verwendeten Effektmaßes (HR) bei 1. Die Nullhypothese sagt aus, dass es zwischen zwei Gruppen in einer Studie keinen Unterschied gibt [46]. Unter der HR versteht man ein Effektmaß für Überlebensdaten, die die Überlebensraten zweier Gruppen

miteinander vergleicht [46]. Schneidet das 95 % KI die vertikale Linie, liegt kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den verglichenen Gruppen vor [46].

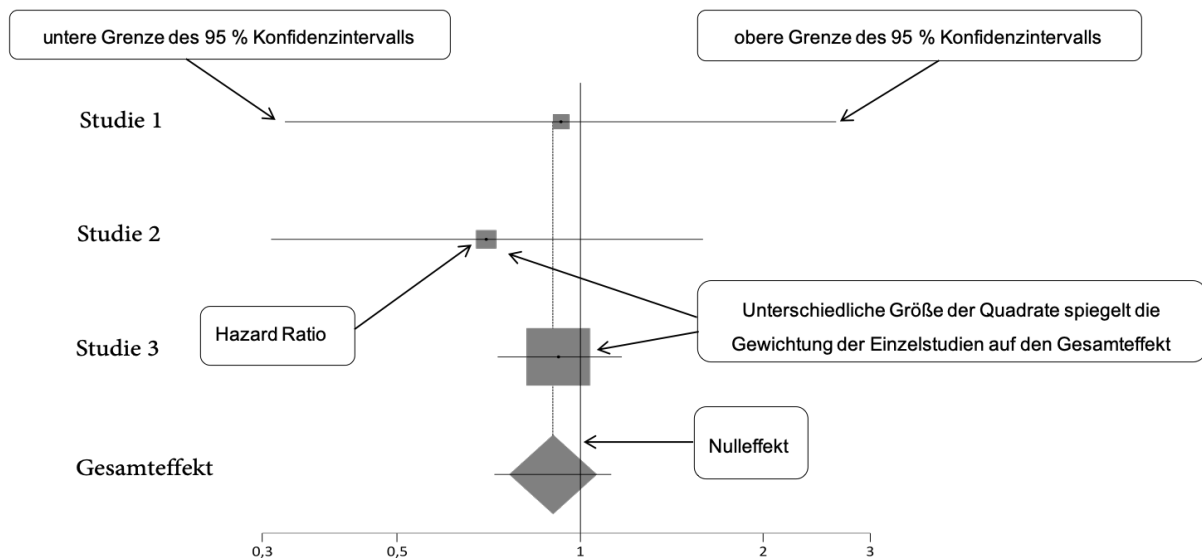


Abbildung 3: Beispiel für einen Forest-Plot

Das Maß der Heterogenität wird mittels des statistischen Heterogenitätstests I^2 objektiviert. Unter der statistischen Heterogenität versteht man Unterschiede zwischen den Studien bezüglich der Effektschätzer [69]. Sie kann durch eine methodische Heterogenität (z. B. Studienpopulation, Studiengröße) bedingt sein [69]. I^2 gibt an, ob die Unterschiede zwischen den Studien größer sind als zufallsbedingt zu erwarten wäre [16]. Diese Arbeit orientiert sich an den Klassifizierungsgrenzen der Cochrane Collaboration für I^2 :

- 0 % to 40 %: might not be important;
- 30 % to 60 %: may represent moderate heterogeneity;
- 50 % to 90 %: may represent substantial heterogeneity;
- 75 % to 100 %: considerable heterogeneity [36].

Der zusätzlich berechnete Cochrane Q-Test zählt ebenfalls zu den statistischen Heterogenitätstests. Allerdings lässt er im Gegensatz zu I^2 keine Rückschlüsse auf das Ausmaß der Heterogenität zu [16]. In dieser Arbeit wird die Heterogenität anhand von I^2 bewertet. Zur Vollständigkeit ist der Cochrane Q-Test zusätzlich angegeben.

Zur Darstellung eines möglichen Publikationsbias verwendet StatsDirect grafisch einen Funnel Plot und berechnet den Egger-Test. Ein Publikationsbias ist ein systematischer Fehler, der darauf basiert, dass Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen unabhängig von der

Studienqualität eher publiziert werden als Studien mit nicht signifikanten Ergebnissen [46]. Beachtet werden sollte, dass Egger-Tests sowie Funnel Plots erst ab mindestens zehn inkludierten Publikationen aussagekräftig sind [36].

4.4 Beteiligte Personen

Diese Arbeit entstand in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Stefanie Schmidt, wissenschaftliche Referentin von UroEvidence, und Prof. Dr. Carsten Ohlmann, Chefarzt des Malteser Krankenhaus Seliger Gerhard Bonn/Rhein-Sieg sowie Frau Dr. Julia Elsässer. Jakob Schöpe, wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für medizinische Epidemiologie, Biometrie und medizinische Informatik der Universität des Saarlandes, unterstützte die Datenerhebung und statistische Analyse.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literatursuche ergab 3.749 Suchtreffer (vgl. Abbildung 4). Nach der Exklusion von 77 Dubletten und Durchsicht der Titel und Abstracts verringerte sich die Anzahl der Studien auf 522. Beim Volltext-Screening wurden 13 Studien identifiziert, die die Inklusionskriterien erfüllen (vgl. Abbildung 4). Von den 13 Studien realisieren fünf Studien die Voraussetzungen zur Durchführung einer Meta-Analyse [43,76,79,80,87].

Der Hauptgrund zur Exklusion aus der Meta-Analyse sind fehlende relevante Werte. Dies betrifft sieben Studien [29,51,57,60,66,89,90]. Die Mehrheit der Publikationen bezieht sich auf die Endpunkte RFS (recurrence-free survival) oder CSS (cancer-specific survival). Lediglich die Studien von Girgin et al. (2007), Park et al. (2011) sowie Zhu et al. (2012) untersuchen den Endpunkt OS. Aufgrund von fehlenden relevanten Werten ist eine kumulative Analyse für den Endpunkt OS nicht möglich. Eine Überschneidung der Stichproben kann bei den Publikationen Shariat et al. (2008) und Shariat et al. (2009) nicht eindeutig ausgeschlossen werden. Die Studie aus dem Jahr 2008 wird aufgrund des zusätzlichen Einschlusses von pT3 Tumoren in die Meta-Analyse inkludiert.

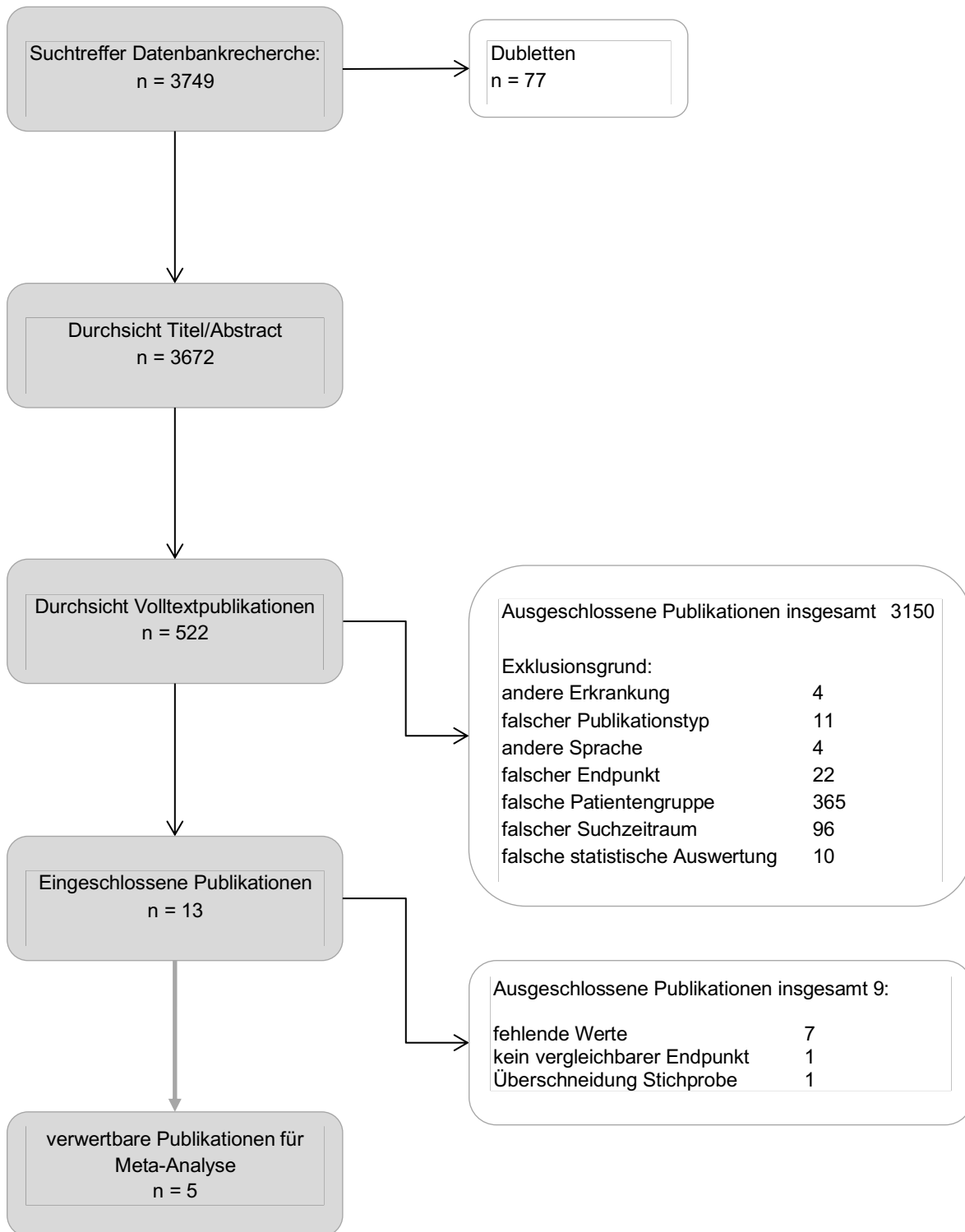


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Literaturrecherche

5.2 Beschreibungen der Studien

Insgesamt erfüllen 13 Studien die Inklusionskriterien. Die Patientenkollektive reichen von kleinen Probandengruppen (kleinste Studie: Girgin et al. (2007) mit n=75) bis hin zu großen Patientenkohorten (Xylinas et al. (2012) mit n=2.145). Insgesamt werden die Daten von 5.636 Patienten aus 13 Publikationen in dem systematischen Review berücksichtigt. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Patientenkollektive der Studien. Bei den inkludierten Publikationen handelt es sich um retrospektive Studien. Es wurden keine prospektiven Studien gesichtet, die die Inklusionskriterien erfüllen. Die Publikation Shariat et al. (2009) verwendet das Competing Risk Regressionsmodell anstelle des Cox-Regressionmodells. Die Studie wird trotzdem in die Arbeit inkludiert, da es sich lediglich um eine Abwandlung des Cox-Regressionmodell handelt. Die in den Studien betrachteten Tumoren sind aus histologischer Sicht Urothelkarzinome. Als Ausnahme ist die Studie von Zhang et al. (2011) anzuführen, in der auch zwölf Nicht-Urothelkarzinome untersucht werden.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Patientencharakteristika

Studie	Jahr der radikalen Zystektomie	Anzahl an Patienten [n]	Alter [Jahre] (mean/median)	Geschlecht (m/w)	Stage	Land, uni-/multizentrisch
Girgin et al. (2007)	na	75	pT2a: 57,8/na pT2b: 59,5/na	73/2	pT2	Türkei, unizentrisch
Isbarn et al. (2009)	1984–2003	208	65/66	156/52	≤pT2	USA, multizentrisch
Lee et al. (2006)	1995–2002	115	61/na	na	na	Korea, unizentrisch
Manoharan et al. (2010)	1992–2008	357 (inklusive pN+)	na	285/72	≤pT4	USA, unizentrisch
May et al. (2012)	1989–2009	472	na	na	pT3	Deutschland, multizentrisch
Park et al. (2011)	1999–2009	155	na/67,8	127/28	≤pT4	Korea, unizentrisch
Shariat et al. (2008)	1984–2002	191	65,3/66,4	159/32	pTa–pT3	na, na
Shariat et al. (2009)	1983–2005	272 (52)*	66,3/66 (64,7/66)*	222/50 (44/8)*	pT1–pT2	na, multizentrisch
Sonpavde et al. (2011) pT2	1971–2008	707	66/na	551/156	≤pT2	international, multizentrisch
Sonpavde et al. (2011) pT3	1971–2008	578	68,5/na	452/126	pT3	international, multizentrisch
Xylinas et al. (2012)	1981–2008	2.145	66,2/67,3	1.709/436	pT1–pT3	USA, Europa, multizentrisch
Zhang et al. (2011)	2001–2007	151	na	139/12	pT2–pT3	China, unizentrisch
Zhu et al. (2012)	2000–2010	246	62/na	215/31	≤pT4	China, unizentrisch

*Daten beziehen sich auf externe Validierungskohorte, na = nicht anwendbar

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die mittels Cox-Regression untersuchte Überlebenszeit und listet Angaben zum Follow-up auf. Anzumerken ist, dass Shariat et al. (2009) das Competing Risk Regression Model verwenden. Falls nicht anders angegeben, beziehen sich die Angaben des Follow-Ups auf alle Patienten (vgl. Tabelle 8). Das Auftreten eines Rezidivs oder der Eintritt eines tumorspezifischen Todes während der Zeit des Follow-Ups ist in der Tabelle zusätzlich dokumentiert.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Statistik bezüglich Cox-Regression

Studie	OS	CSS	RFS	Anzahl der Ereignisse [n]	Anzahl der Ereignisse [%]	UV Cox-Regression	MV Cox-Regression	Anzahl der inkludierten Parameter in MVA	Parameter von UVA in MVA inkludiert	nur signifikante Parameter in MVA inkludiert	Follow-up [Median/Mittelwert]
Girgin et al. (2007)	x			na	na	na	x	5	na	na	na/27,41 Monate
		x		na	na	na	x	5	na	na	
Isbarn et al. (2009)		x		22	10,6	x	x	9	x	na	52,1/56,3 Monate
			x	30	14,4	x	x	9	x	na	55,8/57,3 Monate
Lee et al. (2006)		x		na	na	na	x	8	na	na	37,1/na Monate
Manoharan et al. (2010)		x		na	na	na	x	3	na	na	na
May et al. (2012)			x	na	na	na	x	4	na	na	42/na Monate
Park et al. (2011)	x			na	na	x	x	4	na	x	na/36,6 Monate
			x	na	na	x	x	4	na	x	
Shariat et al. (2008)		x		30	15,7	x	x	3-6	x	na	3,1/4,2 Jahre
			x	36	18,8	x	x	3-7	x	na	
Shariat et al. (2009)		x		34	12,5	x	x	7-8	x	na	5,0/5,3 (11,6/10,4)*
		x		(12)*	(23,1)*						Jahre
			x	39	14,3	x	x	7-8	x	na	
			x	(14)*	(26,9)*						
Sonpavde et al. (2011) pT2			x	na	na	x	x	3	na	x	60,9/na Monate
Sonpavde et al. (2011) pT3			x	na	na	x	x	3	na	x	39,4/na Monate
Xylinas et al. (2012)		x		na	na	x	x	3-8	x	na	45,2/na Monate
			x	581	27	x	x	3-8	x	na	
Zhang et al. (2011)		x		18	11,9	na	x	2	na	na	66/na Monate
			x	27	17,9	na	x	2	na	na	
Zhu et al. (2012)	x			151	61,38	x	x	7	x	na	47/na Monate

* Daten beziehen sich auf externe Validierungskohorte

Abkürzungen:

OS = Gesamtüberleben, CSS = krebspezifisches Überleben, RFS = rezidivfreies Überleben, na = nicht anwendbar, x = trifft zu, uv = univariat, mv = multivariat, mva = multivariate Analyse, UVA = univariate Analyse

Girgin et al. (2007):

Die Publikation stellt den Einfluss des Muskelinvasionsgrades bei N0 M0 Harnblasenkarzinomen durch einen Vergleich zwischen pT2a und pT2b Tumoren in Hinblick auf die Endpunkte krebsspezifisches Überleben und Gesamtüberleben dar. Die retrospektive Analyse umfasst die Daten von 75 Patienten, die im İzmir Atatürk Training und Research Hospital eine radikale Zystektomie erhalten haben. In der multivariaten Cox-Regression zeigt keiner der untersuchten Faktoren (pT-Stadium, Grading, Typ der Harnableitung, Alter, Geschlecht) einen signifikanten Einfluss auf die Endpunkte. Der Grad der Muskelinvasion und das CSS zeigen keine Korrelation im log-rank-Test ($p=0,1767$). Die Autoren folgern, dass der Grad der Muskelinvasion das Überleben nicht beeinflusst [29].

Isbarn et al. (2009):

Isbarn et al. 2009 stellen die Hypothese auf, dass ein präoperatives Downstaging von T2 N0 Tumoren durch TUR-B das Ergebnis der radikalen Zystektomie verbessert. Dazu sichten sie die Daten von 208 Patienten aus den Institutionen University of Texas (Dallas), John Hopkins Hospital (Baltimore) und College of Medicine (Houston) retrospektiv. Die Überlebensraten zeigen, dass ein Downstaging durch TUR-B vor einer radikalen Zystektomie mit einer Verbesserung der Rezidivfreiheit und dem CSS korreliert (5-Jahres-RFS-Rate: p0/pa/pCIS/; p1; p2: 100 %; 85 %; 75 %; 5-Jahres-CSS-Rate: p0/pa/pCIS/; p1; p2: 100 %; 93 %; 81 %). Mittels Cox-Regression wird der Einfluss der Variablen Alter, cCIS, Geschlecht, Grading, LVI (lymphovaskuläre Invasion), NNR (number of nodes removed), Operationsjahr, Operationsinstitution sowie pT-Stadium in Hinblick auf ein Rezidiv und eines tumorspezifischen Todes untersucht. Lediglich das residuale pT-Stadium ist statistisch signifikant in der uni- als auch multivariaten Analyse für das Auftreten eines Rezidivs (univariat: $p=0,003$; $HR=0,23$; multivariat: $p=0,002$; $HR=0,2$) und eines tumorspezifischen Todes (univariat: $p=0,01$; $HR=0,25$; multivariat: $p=0,02$; $HR=0,24$) [43].

Lee et al. (2006):

Diese Studie untersucht die klinische Bedeutsamkeit der intraoperativen Detektion einer Ureterinfiltration im Routine-Gefrierschnitt im Rahmen einer radikalen Zystektomie bei zuvor unauffälligem Befund der Ureter. Hierzu werden die Daten von 115 Lymphknoten-negativen Patienten retrospektiv analysiert, die im Zeitraum von 1995–2002 eine radikale Zystektomie im Seoul National University Bundang Hospital erhalten haben. Die multivariate Analyse untersucht die Faktoren Alter, Blasen-CIS, Grading, Infiltration der Prostata, Infiltration der Urethra, pT-Stadium, PSM (positive surgical margin) sowie vaskuläre Invasion. Das pT-Stadium ($p=0,013$; $HR=2,52$), das Grading ($p=0,029$; $HR=1,39$) sowie eine vaskuläre Invasion ($p=0,001$; $HR=4,35$) korrelieren mit dem CSS. Eine Korrelation zwischen einer intraoperativ

diagnostizierter Ureterinfiltration und der Prognose des Harnblasenkarzinoms wird nicht detektiert [51].

Manoharan et al. (2010)

In ihrer Publikation untersuchen Manoharan et al., ob die LVI ein unabhängiger Prognosefaktor bei Patienten mit muskelinvasivem, aber Lymphknoten-negativem Harnblasenkarzinom nach radikaler Zystektomie ist. Hierzu sind retrospektiv die Daten von 357 Patienten, welche von einem einzigen Chirurgeteam über den Zeitraum 1992–2008 an der Universität Miami operiert wurden, analysiert. Bei den 357 Patienten ist die LVI signifikant mit einem höheren T-Stadium, höherem Grading, sowie einem vermehrten Auftreten von Lymphknotenmetastasen assoziiert. Die Daten der 284 Lymphknoten-negativen Patienten werden zudem separat untersucht. Die multivariate Analyse untersucht hierbei das T-Stadium, LVI, sowie den Tumorgrad in Hinblick auf krebsspezifisches Überleben. Lediglich das T-Stadium wird als signifikanter Prognosefaktor für die Lymphknoten-negativen Patienten identifiziert. Mittels log-rank-Test zeigt sich jedoch beim Vorliegen einer LVI eine Verschlechterung des RFS ($p=0,003$) und CSS ($p=0,001$) im Vergleich zu einer fehlenden LVI.

May et al. (2012):

Die Studie überprüft das von Sonpavde et al. (2011) publizierte Risikomodell zur Vorhersage des RFS bei Patienten mit pT3 N0 M0-Harnblasenkarzinom. Das Risikomodell basiert auf drei Faktoren (pT3 substaging, LVI, PSM), anhand derer die Patienten in drei Risikogruppen (low, intermediate, high) unterteilt werden. May et al. werten retrospektiv die Daten von 472 Patienten aus acht deutschen Institutionen analog zu dem Risikomodell aus. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt je nach Risikogruppe bei 55 % (low), 45 % (intermediate), 13 % (high) bezogen auf ein rezidivfreies Überleben und bei 72 %, 67 %, 17 % bezogen auf das krebsspezifische Überleben. In der multivariaten Analyse wird neben den drei Risikofaktoren LVI, pT3 substage, PSM, auch das Alter inkludiert. Alle Faktoren korrelieren mit dem RFS (LVI: HR=1,48, $p=0,002$; PSM: HR=1,90, $p=0,030$; pT3 substage: HR=1,86, $p=0,001$; Alter (<70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre): HR=1,51, $p=0,001$). Mit einem Concordance-Index von 0,64 (95 % KI= 0,59–0,69) für das RFS wird das Risikomodell zur Abschätzung der Prognose bei pT3 N0 Patienten nach radikaler Zystektomie empfohlen, wobei der Risikofaktor Alter nicht in das Risikomodell integriert werden soll [60].

Park et al. (2011):

Die Autoren befassen sich mit der Prognose von N0 M0 Harnblasenkarzinomen nach radikaler Zystektomie. 155 Patienten, die im Zeitraum 1999–2009 im Wallace Memorial Baptist Hospital (Korea) behandelt wurden, erfüllen die Inklusionskriterien. Die univariate Analyse untersucht den Einfluss der Faktoren Alter, T-Stadium, Nuclear Grade (definiert nach WHO 2004 und WHO 1973), erweiterte Lymphadenektomie, Tumorgröße, LVI, PNI (perineurale Invasion),

cCIS, NNR sowie das Vorliegen eines Prostatakarzinoms auf das RFS und OS. In der univariaten Analyse zeigen die Faktoren Nuclear Grade (definiert nach WHO 2004; RFS: $p=0,006$; OS: $p=0,028$), LVI (RFS: $p=0,028$; OS: $p=0,018$), PNI (RFS: $p=0,035$; OS: $p=0,038$) und NNR (RFS: $p=0,047$, OS: $p=0,021$) einen signifikanten Effekt. Die Autoren inkludieren ausschließlich die signifikanten Parameter der univariaten Analyse in die multivariate Analyse. Die Faktoren PNI ($p=0,008$; HR=10,951; 95 % KI=1,891–63,407) sowie NNR ($p=0,038$; HR=1,087; 95 % KI=1,004–1,176) korrelieren mit dem 5-Jahres-RFS. Die Faktoren LVI und Nuclear grade zeigen hingegen keinen signifikanten Effekt auf das RFS. Bezogen auf das 5-Jahres-OS ist nur die LVI ein signifikanter Prognosefaktor ($p=0,035$; HR=6,694; 95 % KI=1,143–39,217) [66].

Shariat et al. (2008):

Shariat et al. (2008) analysieren den prognostischen Wert von veränderten Biomarkern (p53, pRB, p21, p27, cyclin E1) bei Patienten mit Harnblasenkarzinom im Hinblick auf ein Rezidiv und krebsspezifischen Tod. Hierzu untersuchen sie die Tissue-Microarrays von 191 Patienten mit Harnblasenkarzinom (pTa–pT3 N0 M0), die eine radikale Zystektomie erhalten haben. Die Faktoren Geschlecht, Alter, pT-Stadium, p-Grade, LVI, cCIS sowie die Anzahl der veränderten Biomarker werden mittels Cox-Regression analysiert. Die veränderte Anzahl der Biomarker, das Alter, das pT-Stadium und die LVI zeigen für beide Endpunkte einen signifikanten Effekt in der univariaten Analyse. Die multivariate Analyse wird in drei Varianten durchgeführt – Modell ohne Biomarker, vollständiges Modell, sowie ein reduziertes Modell mit Einbezug der Biomarker. In der Meta-Analyse werden die Werte des vollständigen Modells berücksichtigt. Die LVI (RFS: $p=0,46$; HR=2,3; CSS $p=0,02$; HR=2,9) sowie die Anzahl an veränderten Biomarkern (3 vs. 0–2 Biomarker: RFS: $p=0,006$, HR=3,8; CSS: $p=0,03$, HR=3,4; 4–5 vs. 0–2 Biomarker: RFS: $p\leq 0,001$, HR=11,2; CSS: $p\leq 0,001$, HR=12,5) werden als signifikante Risikofaktoren für beide Endpunkte in der multivariaten Analyse des vollständigen Modells identifiziert. Das pathologische Tumorstadium korreliert zudem mit dem CSS ($p=0,03$). Zur Quantifizierung der Vorhersagegenauigkeit ist zusätzlich der Concordance-Index für die Parameter der univariaten Analyse angegeben. Für die Anzahl der veränderten Biomarker ist die Vorhersagegenauigkeit am höchsten (76,8 % für RFS, 78,3 % für CSS). Die Vorhersagegenauigkeit der drei Varianten der multivariaten Analysen wird ebenfalls bestimmt. Hier zeigt sich eine Zunahme der Vorhersagegenauigkeit um 10,9 % für das RFS bei Verwendung des reduzierten Modells mit Einbezug der Biomarker im Vergleich zu dem Modell ohne Biomarker (83,4 % vs. 72,5 %). Der Unterschied beim CSS beträgt 8,6 % (86,9 % vs. 78,3 %). Abgeleitet von den multivariaten Cox-Regressionen werden Nomogramme zur Abschätzung der Prognose generiert. Die Autoren folgern, dass die Beurteilung veränderter Biomarker helfen könnte, Patienten zu identifizieren, die von einer adjuvanten Therapie nach radikaler Zystektomie profitieren [76].

Shariat et al. (2009):

Die Studie untersucht, ob die Expression von p53 einen prognostischen Wert für pT1–pT2 N0 M0 Harnblasenkarzinome nach radikaler Zystektomie besitzt. Hierzu wurden die Daten von 324 Patienten aus 6 Institutionen retrospektiv analysiert und die Tissue Microarrays dieser Patienten erneut untersucht. Das Studienkollektiv wurde in eine zu untersuchende Kohorte (n=272) und in eine Kohorte zur externen Validierung (n=52) unterteilt. Mittels Competing Risk Regression wurden die Faktoren Alter, Geschlecht, pathologisches T-Stadium, pathologisches Grading (nach WHO 1973), NNR, LVI, cCIS sowie p53 univariat, als auch multivariat bezogen auf die Endpunkte CSS und RFS in der untersuchenden Kohorte (n=272) analysiert. Die multivariate Analyse erfolgt unter Einschluss und Ausschluss von p53. Die LVI wird in der univariaten und in beiden multivariaten Analysen als unabhängiger Prognosefaktor für ein Rezidiv (univariat: $p=0,04$, $HR=2,33$; multivariat mit/ohne p53: $p=0,01/0,03$; $HR=3,41/2,99$) oder tumorspezifischen Tod (univariat: $p=0,02$, $HR=2,71$; multivariat mit/ohne p53: $p=0,009/0,03$; $HR=3,47/3,17$) identifiziert. Ebenso ist p53 sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse ein unabhängiger Prognosefaktor für ein Rezidiv (univariat: $p<0,001$; $HR=4,92$; multivariat: $p<0,001$; $HR=4,94$) oder tumorspezifischen Tod (univariat: $p<0,001$; $HR=5,17$; multivariat: $p<0,001$; $HR=5,01$). Die Inklusion von p53 in das multivariate Competing Risk Regression Modell (in Kohorte zur externen Validierung untersucht) erhöht die Vorhersagekraft für das Auftreten von Rezidiven und den tumorspezifischen Tod. Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass p53 ein vielversprechender Prognosefaktor ist [77].

Sonpavde et al. (2011) (pT2):

Sonpavde et al. veröffentlichten ein prognostisches Risikomodell für Patienten mit pT2 N0 Harnblasenkarzinom, die gegebenenfalls von einer adjuvanten Therapie oder intensivierten Nachsorgeuntersuchungen nach radikaler Zystektomie profitieren. Hierzu wurden retrospektiv die Daten von 707 Patienten mit pT2 N0 Blasenkrebs aus neun Institutionen, die zwischen 1971 und 2008 mittels radikaler Zystektomie therapiert wurden, untersucht. Der Effekt der Parameter Alter, NNR, Grade, Stadium bei radikaler Zystektomie sowie LVI auf den Endpunkt RFS wird mittels univariater Cox-Regression analysiert. Die Faktoren LVI ($p\leq 0,001$; $HR: 3,341$), Grade ($p=0,001$; $HR: 4,177$), T-Stadium (pT2a: $p<0,001$, $HR: 2,532$; pT2b: $p<0,001$, $HR: 4,382$; Referenz<pT2) zeigen einen signifikanten Effekt. Diese drei Risikofaktoren werden für die Einteilung der Risikogruppen (good, intermediate, poor) verwendet. Auf diesen drei Risikofaktoren beruht die Einteilung in die jeweilige Risikogruppe (good, intermediate, poor). In der multivariaten Analyse sind LVI ($p<0,001$, $HR=2.234$) und T-Stadium bei radikaler Zystektomie (pT2a: $p=0,03$, $HR=1.740$; pT2b: $HR 3.075$, $p< 0.001$; Referenz<pT2) weiterhin statistisch signifikante Prognosefaktoren. Das Grading ($HR 2.127$, $P = 0.09$) korreliert hingegen nicht mit dem Endpunkt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt je nach Risikogruppe bei

95 % (low), 86 % (intermediate), 62 % (high) bezogen auf ein rezidivfreies Überleben sowie bei 89 %, 78 %, 58 % bezogen auf das krebsspezifische Überleben [79].

Sonpavde et al. (2011) (pT3):

Sonpavde et al. publizierten ein Risikomodell basierend auf drei Risikofaktoren zur Vorhersage des rezidivfreien Überleben bei Patienten mit pT3N0M0-Blasenkrebs nach radikaler Zystektomie. Das Studienkollektiv besteht aus 578 Patienten mit pT3 N0 M0 Blasenkrebs aus neun Institutionen. Retrospektiv wird die Auswirkung der Faktoren pT3 substaging bei radikaler Zystektomie, Alter, Grading, LVI, PSM und NNR auf das RFS mittels univariater Cox-Regression untersucht. Die Parameter LVI, pT3 substaging sowie PSM korrelieren mit dem RFS. Auch in der multivariaten Analyse werden sie als statistisch signifikante Prognosefaktoren identifiziert (pT substaging pT3b vs. pT3a: $p < 0,0001$, HR=2,056, LVI positiv vs. negativ: $p < 0,0001$, HR=2,004; PSM positiv vs. negativ: $p = 0,002$, HR=2,503). Basierend auf der Anzahl dieser Risikofaktoren wurden drei Risikogruppen (0 Risikofaktoren = low risk; 1 Risikofaktor = intermediate risk; 2–3 Risikofaktoren = high risk) mit einer 5-Jahres-RFS-Rate von 79 %, 57 % und 37 % für die low, intermediate und high risk Gruppe entwickelt. Die 5-Jahres-OS-Rate liegt analog dazu bei 63 %, 46 % und 32 % [80].

Xylinas et al. (2012):

Die Daten von 2.145 Patienten, aus 10 medizinischen Zentren weltweit wurden retrospektiv analysiert, um ein Prognosemodell für Patienten zu entwickeln, die von einer adjuvanten Therapie bei pT1–pT3 N0 M0 Harnblasenkarzinomen profitieren. Die univariate Cox-Regression berücksichtigt die Variablen pT-Stadium, LVI, PSM, Grading, NNR, cCIS, Alter sowie Geschlecht. Die multivariate Analyse umfasst zwei Varianten: eine vollständige Inklusion der Parameter der univariaten Analyse sowie ein reduziertes Modell. In der Meta-Analyse werden die Werte des vollständigen Modells berücksichtigt. Die Faktoren pT-Stadium (CSS: $p = 0,001$; RFS: $p = 0,003$), LVI (CSS: $p < 0,001$; RFS: $p < 0,001$) sowie PSM (CSS: $p = 0,005$; RFS: $p = 0,002$) korrelieren mit dem krebsspezifischen Tod sowie mit dem Auftreten von Rezidiven in der multivariaten Analyse (Inklusion aller Faktoren). Das reduzierte Modell inkludiert nur die Faktoren pT-Stadium, LVI sowie PSM. Die Vorhersagegenauigkeit der zwei Varianten wird mittels Concordance-Index objektiviert. Sie beträgt für das reduzierte Modell nach zwei, fünf sowie sieben Jahren für einen Krankheitsrückfall 67,4 %, 65 % sowie 65,5 % und für das Sterben durch das Karzinom 69,3 %, 66,4 % sowie 65,5 %. Die Werte für das vollständige Modell betragen 64,9 %, 61,9 %, und 62,2 % für ein Rezidiv sowie 67,7 %, 64,5 % und 65,0 % für das Sterben durch das Karzinom. Basierend auf dem reduzierten Modell der multivariaten Analyse wurden Nomogramme für das RFS und CSS generiert. Zur Validierung der Nomogramme ist das Patientenkollektiv in zwei Kohorten (US Population vs. Europäische Population) unterteilt worden. Die interne Validierung erfolgte mittels der US Population, die

externe mittels der europäischen Kohorte. Die Nomogramme sollen helfen, die Prognose für pT1–pT3 N0 Harnblasenkarzinome besser abschätzen zu können und bei der Entscheidung helfen, welche Patienten von einer adjuvanten Therapie profitieren [87].

Zhang et al. (2011):

Ziel der Studie war es den Einfluss der perivesikalen Fettinvasion auf die Prognose bei chinesischen Patienten mit Harnblasenkarzinom zu bestimmen. Retrospektiv wurden die Daten von 151 Patienten mit pT2 und pT3 Tumoren in Bezug auf CSS und RFS mittels Kaplan-Meier Kurven verglichen. Unter Verwendung des log-rank-Tests zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen pT2 und pT3 Tumoren (CSS: $p=0,756$ und RFS: $p=0,354$). Weitere Parameter (Geschlecht, Alter, Hämaturie, Symptome gereizter Harnwege, Rauchen, Anzahl der Tumoren, Primärtumor/Rezidiv, Grading, histologische Klassifikation, T-Stadium) wurden mittels Kaplan-Meier-Methode und log-rank-Test untersucht. Dabei korreliert nur das Grading (I+II verglichen mit III) mit dem RFS und CSS. Die histologische Klassifikation (Urothelkarzinome vs. Nicht-Urothelkarzinome) zeigt beim CSS einen statistisch signifikanten Unterschied. Die multivariate Cox-Regression inkludiert nur diese zwei Parameter. Nicht-Urothelkarzinome ($p=0,018$) und ein hohes Grading ($p=0,014$) korrelieren mit einer Verschlechterung des CSS. In Bezug auf den Endpunkt RFS birgt ein hoher Tumorgrad ($p=0,04$) ebenfalls ein erhöhtes Risiko [89].

Zhu et al. (2012):

Die Studie untersucht den Einfluss von Komorbiditäten auf das OS nach radikaler Zystektomie bei chinesischen Patienten unter Verwendung des Adult Comorbidity Evaluation (ACE)-27 Index. Hierzu wurden 246 Patienten, die mit einer radikalen Zystektomie aufgrund eines Blasenkarzinoms am Second Xiangya Hospital of Central South University, Hunan Province, China, zwischen 2000 und 2010 behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Genaue Angaben zum Lymphknotenbefall oder zum Auftreten von Metastasen fehlen in der Publikation. In dieser Arbeit wird von einer N0 M0 Patientenkohorte ausgegangen. In der Cox-Regression werden die Variablen Alter, verzögerte Durchführung der radikalen Zystektomie, Typ der Harnableitung, pelvine Lymphadenektomie, TNM Stadium, Grading sowie Komorbiditäten anhand des ACE-27-Index ausgewertet. In der multivariaten Analyse korreliert ein Alter ≥ 70 Jahre ($p=0,002$), eine Verzögerung der radikalen Zystektomie >12 Wochen ($p=0,044$), eine pelvine Lymphadenektomie ($p=0,014$) und ein TNM-Stadium $>T3$ ($p<0,001$) mit einer Verschlechterung des OS. Moderate ($p=0,002$) und schwere ($p<0,001$) Komorbiditäten werden in der multivariaten Analyse ebenfalls als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert [90].

5.3 Bias

Das Risiko für das Vorliegen von Bias wurde mittels QUIPS tool bewertet (s. Kapitel 4.3.1). Das Instrument ermöglicht die objektive Beurteilung der Studien anhand von sechs Kategorien (Study Participation, Study Attrition, Prognostic Factor Measurement, Outcome Measurement, Study Confounding und Statistical Analysis and Reporting). Das Ausmaß des Bias-Risikos ist in Tabelle 9 durch eine farbige Markierung dargestellt (grün = geringes Risiko, gelb = moderates Risiko, rot = hohes Risiko, grau = nicht anwendbar).

Das Bias-Risiko in der Kategorie Study Participation ist durch die Auswahl der Studienteilnehmer und die ausführliche Darstellung der Patientenkohorten überwiegend als gering bis moderat einzuschätzen. Die geringe Transparenz der Daten bzw. eine fehlende Darstellung der Daten stellt jedoch eine Verzerrungsquelle dar. Es ist teilweise nicht möglich, die Herkunft der Patientendaten eindeutig zu definieren. Dies betrifft vor allem die großen multizentrischen Studien, wie die Arbeit von Shariat et al. (2008). Da der Aspekt Study Attrition den Bias prospektiver Studien bewertet, ist er in dieser Arbeit mit ausschließlich retrospektiven Studien nicht anwendbar. Das Bias-Risiko für die Erhebung der Prognosefaktoren bzw. der Endpunkte ist überwiegend als gering bis moderat einzuschätzen. Allerdings weist die Arbeit von Girgin et al. (2007) diesbezüglich ein hohes Bias-Risiko auf. Mit Ausnahme der Studie von Zhu et al. (2012) geht keine Publikation auf bestehende Komorbiditäten der Patienten ein. Dies ist ausschlaggebend für das hohe Bias-Risiko im Bereich Study Confounding. Die in den Studien verwendeten statistischen Analysen sind teilweise unzureichend dargestellt, was zu einem erhöhten Bias-Risiko in der Kategorie Statistical Analysis and Reporting führt. Beispielsweise stellen Lee et al. (2006), Manoharan et al. (2010), May et al. (2012) und Zhang et al. (2011) multivariate Werte ohne Angabe der Daten der univariaten Cox-Regression dar.

Tabelle 9: Bias-Risiko der inkludierten Studien

Studie	Study Participation	Study Attrition	Prognostic Factor Measurement	Outcome Measurement	Study Confounding	Statistical Analysis and Reporting
Girgin et al. (2007)	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Isbarn et al. (2009)	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Lee et al. (2006)	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Manoharan et al. (2009)	♦	♦	♦	♦	♦	♦
May et al. (2012)	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Park et al. (2012)	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Shariat et al. (2008)	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Shariat et al. (2009)	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Sonpavde et al. (2011) (pT2)	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Sonpavde et al. (2011) (pT3)	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Xylinas et al. (2012)	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Zhang et al. (2011)	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Zhu et al. (2012)	♦	♦	♦	♦	♦	♦

Bias-Risiko: ♦=gering; ♦=moderat; ♦=hoch; ♦=nicht anwendbar

5.4 Meta-Analyse

Zu den Prognosefaktoren Alter, cCIS, NNR und LVI sind Meta-Analysen kalkuliert.

Tabelle 10 und Tabelle 11 resümieren die Ergebnisse. Von den 13 Publikationen sind für die Analyse eines individuellen Prognosefaktors maximal fünf Publikationen in der Meta-Analyse verwertbar. Die Anzahl der Patienten bzw. die Anzahl der inkludierten Studie variiert in Abhängigkeit vom untersuchten Prognosefaktor von n=1466 bis n=2751 (vgl. Tabelle 10, Tabelle 11). Die geringe Anzahl der Studien sowie fehlende und nicht zu berechnende Werte limitieren die Kalkulation der Meta-Analyse. Eine Aussage zum Publikationsbias ist aufgrund der geringen Studienanzahl nicht möglich. Der Egger-Test sowie Funnel Plots sind erst ab einer Anzahl von mindestens zehn inkludierten Publikationen aussagekräftig [36]. Zur Vollständigkeit sind sie dennoch ab einer Anzahl von fünf inkludierten Publikationen in dieser Arbeit aufgeführt.

Tabelle 10: Zusammenfassung der Meta-Analysen für das Cancer-specific survival (CSS)

Merkmal	Studien [n]	Anzahl an Patienten [n]	HR	95 % KI	I ² [%]	Cochrane Q-Test	Patienten mit Merkmal	Patienten ohne Merkmal
Alter	3 ^{abc}	1466	1,03	1,00–1,07	52	0,12	na	na
cCIS	3 ^{abc}	1466	0,9	0,72–1,13	0	0,82	722	744
LVI	3 ^{abc}	1466	2,76	1,53–5,00	39,5	0,19	353	1113
Alter (multivariat)	3 ^{abc}	1466	1,03	0,99–1,06	47,4	0,15	na	na
LVI (multivariat)	3 ^{abc}	1466	2,22	1,46–3,38	7,7	0,34	353	1113

^aIsbarn et al. (2009), ^bShariat et al. (2008), ^cXylinas et al. (2012)

Abkürzungen: cCIS = begleitendes Carcinoma in situ, LVI = lymphovaskuläre Invasion, HR = Hazard Ratio, 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall, na = nicht anwendbar
 Statistische Heterogenitätstest: I² und Cochrane Q-Test

Tabelle 11: Zusammenfassung der Meta-Analysen für das Recurrence-free survival (RFS)

Merkmal	Studien [n]	Anzahl an Patienten [n]	HR	95 % KI	I ² [%]	Cochrane Q-Test	Patienten mit Merkmal	Patienten ohne Merkmal
Alter	5 ^{abcde}	2751	1,01	1,00–1,02	31,	0,21	na	na
cCIS	3 ^{abe}	1466	0,91	0,73–1,13	0	0,58	722	744
LVI	5 ^{abcde}	2751	2,48	1,76–3,48	52,7	0,08	692	2059
NNR	3 ^{cde}	2352	1	0,99–1,00	21,6	0,28		
cCIS (multivariat)	3 ^{abe}	1466	1,03	0,80–1,33	0	0,8	722	744
LVI (multivariat)	5 ^{abcde}	2751	2,03	1,67–2,48	0	0,48	692	2059

^aIsbarn et al. (2009), ^bShariat et al. (2008), ^cSonpavde et al. (2011)pT2, ^dSonpavde et al. (2011) pT3, ^eXylinas et al. (2012)

Abkürzungen: cCIS= begleitendes Carcinoma in situ, LVI= lymphovaskuläre Invasion, HR= Hazard Ratio, 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall, na= nicht anwendbar
statistische Heterogenitätstest: I² und Cochrane Q-Test

5.4.1 Alter

In die Meta-Analyse zum Einfluss des Alters auf den Endpunkt CSS sind die Publikationen von Isbarn et al. (2009), Shariat et al. (2008) und Xylinas et al. (2012) inkludiert (vgl. Abbildung 5, Abbildung 6). Die Ergebnisse der kumulativen Analyse der univariaten und der multivariaten Werte (univariat: HR=1,03; 95 % KI=1,00–1,07; multivariat: HR=1,03; 95 % KI=0,99–1,06) zeigen keine Korrelation zwischen dem Alter und dem CSS. Das Maß der Heterogenität (univariat: $I^2=52$; multivariat: $I^2=47,4$) ist als moderat einzuschätzen.

Summary meta-analysis

Study	* Ratio	SE	Approximate 95% CI		% Weights (random)
1 Isbarn et al. (2009)	1,03	0,024787	0,98	1,08	26,648544
2 Shariat et al. (2008)	1,1	0,037172	1,02	1,18	15,671391
3 Xylinas et al. (2012)	1,02	0,005002	1,01	1,03	57,680065

Non-combinability of studies

Cochran Q = 4,163552 (df = 2) P = 0,1247

I^2 (inconsistency) = 52% (95% CI = 0% to 85%)

Summary meta-analysis plot [random effects]

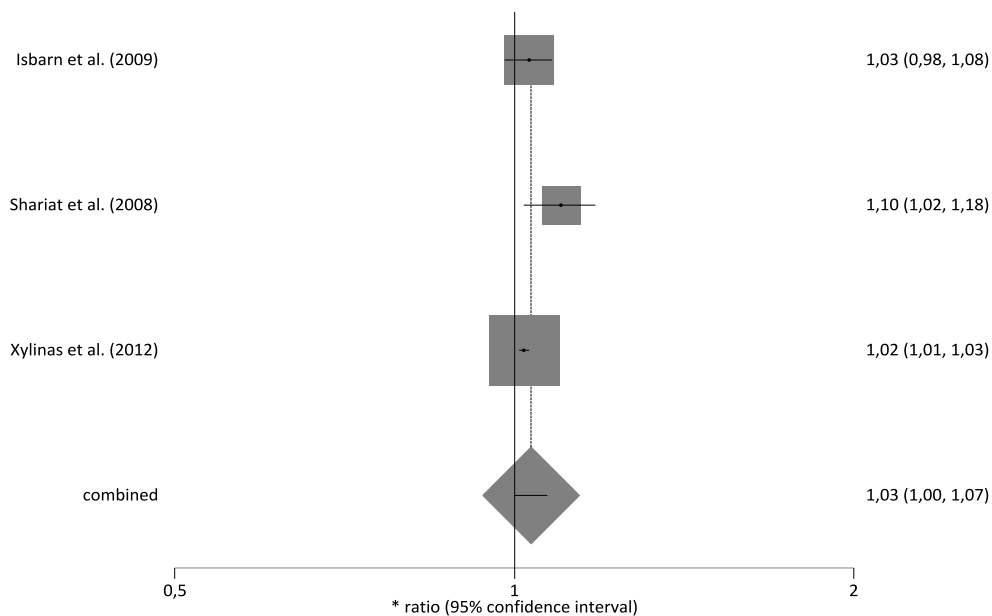


Abbildung 5: Meta-Analyse zum Einfluss des Alters auf das Cancer-specific survival (CSS) (univariat)

Summary meta-analysis

Study	* Ratio	SE	Approximate 95% CI		% Weights (random)
1 Isbarn et al. (2009)	1,02	0,030047	0,96	1,08	24,652326
2 Shariat et al. (2008)	1,1	0,043973	1,01	1,2	14,511396
3 Xylinas et al. (2012)	1,01	0,005052	1	1,02	60,836278

Non-combinability of studies

Cochran Q = 3,801433 (df = 2) P = 0,1495

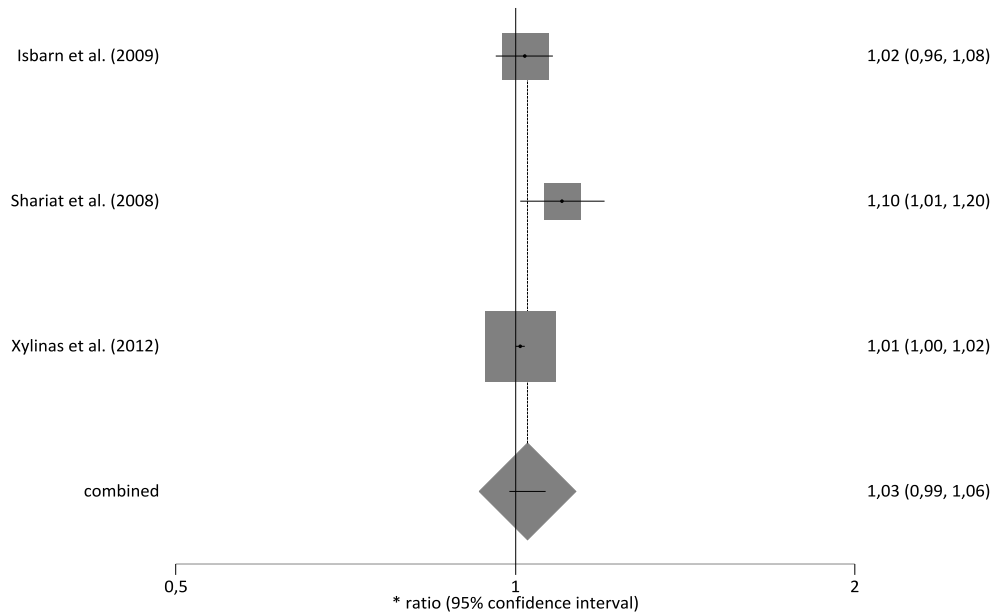
I² (inconsistency) = 47,4% (95% CI = 0% to 84%)**Summary meta-analysis plot [random effects]**

Abbildung 6: Meta-Analyse zum Einfluss des Alters auf das Cancer-specific survival (CSS) (multivariat)

Die univariate Meta-Analyse zum Einfluss des Alters auf das RFS beinhaltet fünf Publikationen (vgl. Abbildung 7). Laut kumulativer Analyse ist das Alter kein statistisch signifikanter Prognosefaktor (HR=1,01; 95 % KI=1,00–1,02). Es liegt ein moderates Maß an Heterogenität vor (I²=31,1). Aufgrund von fehlenden oder nicht verwertbaren Werten (HR=1 oder 95 % KI=1) ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Analyse für den Endpunkt RFS nicht möglich.

Summary meta-analysis

Study	* Ratio	SE	Approximate 95% CI		% Weights (random)
1 Isbarn et al. (2009)	1,03	0,024787	0,98	1,08	3,499847
2 Shariat et al. (2008)	1,1	0,037172	1,02	1,18	1,600838
3 Sonpavde et al. (2011) PT2	1,01	0,010105	0,99	1,03	16,823032
4 Sonpavde et al. (2011) PT3	1,01	0,005052	1	1,02	39,038142
5 Xylinas et al. (2012)	1,01	0,005052	1	1,02	39,038142

Non-combinability of studies

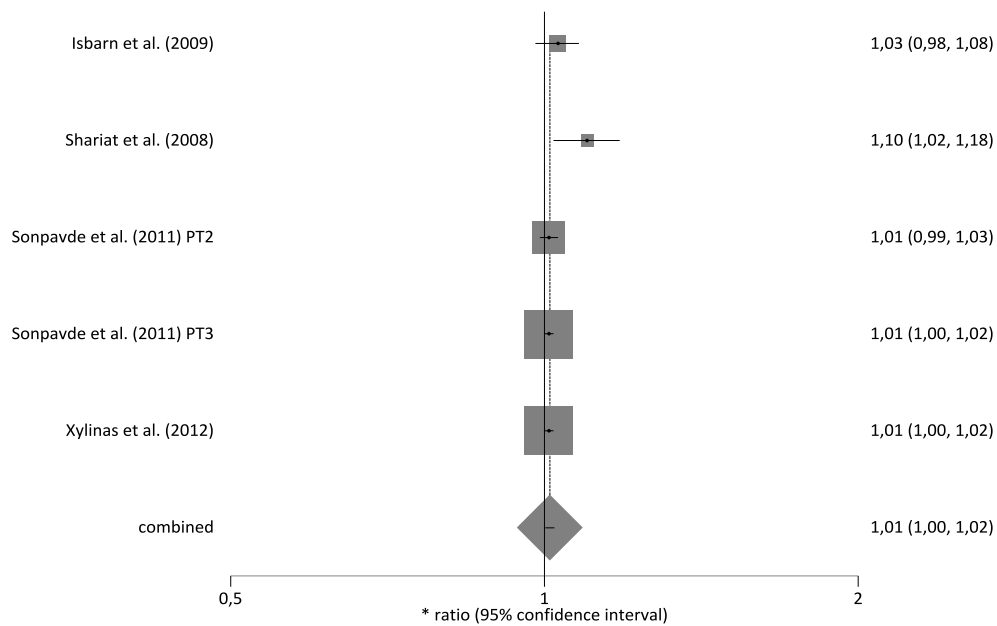
Cochran Q = 5,802016 (df = 4) P = 0,2144

I² (inconsistency) = 31,1% (95% CI = 0% to 74,2%)

Bias indicator

Egger: bias = 1,660237 (95% CI = -0,2564 to 3,576873) P = 0,0703

Summary meta-analysis plot [random effects]



Bias assessment plot

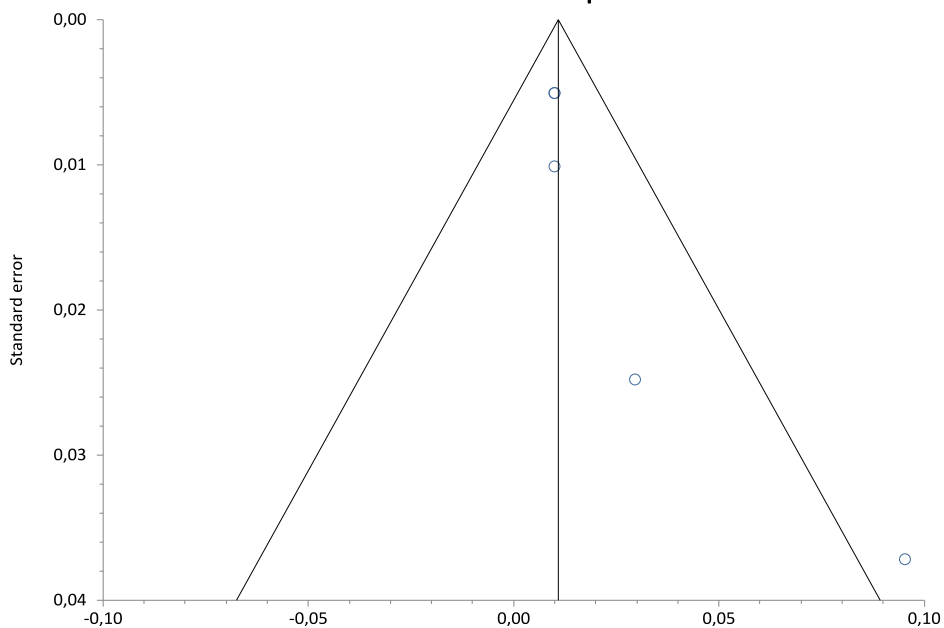


Abbildung 7: Meta-Analyse zum Einfluss des Alters auf das Recurrence-free survival (RFS) (univariat)

5.4.2 Begleitendes Carcinoma in situ (cCIS)

In die Meta-Analyse zum Einfluss des Faktors cCIS auf das CSS bzw. RFS werden drei Publikationen inkludiert, die insgesamt 1.466 Patienten untersuchen (vgl. Abbildung 8, Abbildung 9, Abbildung 10). Von diesen Patienten haben 722 (49 %) Patienten ein cCIS und sind somit Merkmalsträger (vgl. Tabelle 10, Tabelle 11). Die Meta-Analysen zeigen sowohl für das CSS (HR=0,9, 95 % KI=0,72–1,13) als auch für das RFS (univariat: HR=0,91, KI=0,73–1,13; multivariat: HR=1,03, 95 % KI=0,80–1,33) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne cCIS. Somit ist cCIS kein unabhängiger Prognosefaktor. Die Publikationen sind homogen ($I^2=0$).

Summary meta-analysis

Study	* Ratio	SE	Approximate 95% CI		% Weights (random)
1 Isbarn et al. (2009)	0,93	0,532809	0,327	2,64	4,497252
2 Shariat et al. (2008)	0,7	0,417078	0,31	1,59	7,339315
3 Xylinas et al. (2012)	0,92	0,120338	0,73	1,17	88,163434

Non-combinability of studies

Cochran Q = 0,39977 (df = 2) P = 0,8188

I^2 (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 72,9%)

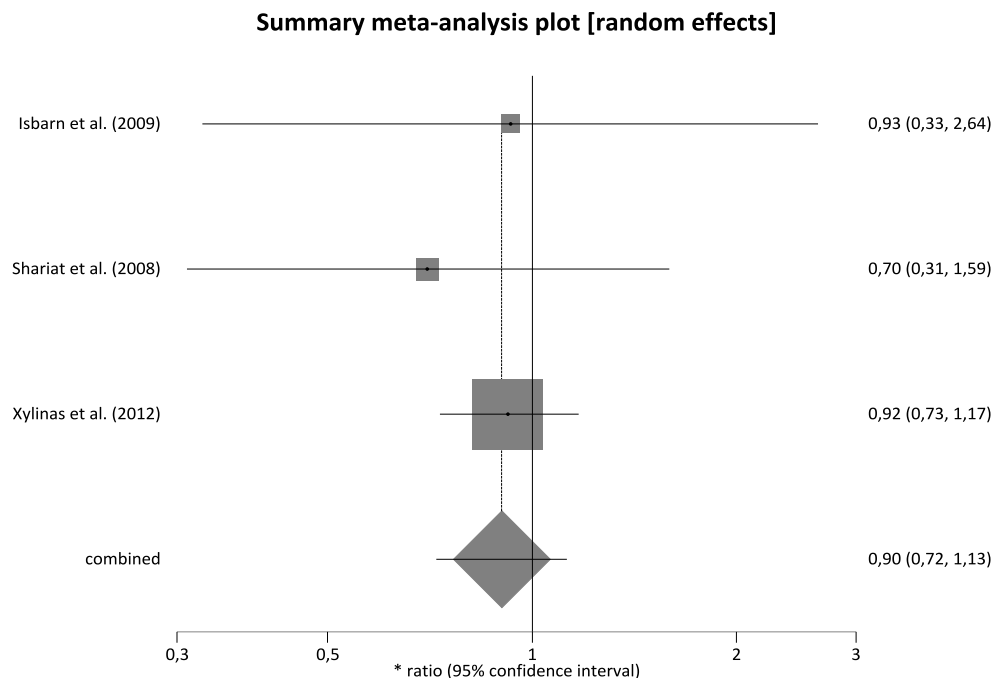


Abbildung 8: Meta-Analyse zum Einfluss eines Carcinoma in situ (cCIS) auf das Cancer-specific survival (CSS) (univariat)

Summary meta-analysis

Study	* Ratio	SE	Approximate 95% CI		% Weights (random)
1 Isbarn et al. (2009)	1,2	0,33664	0,62	2,32	10,942126
2 Shariat et al. (2008)	0,7	0,417078	0,31	1,59	7,128479
3 Xylinas et al. (2012)	0,9	0,123026	0,71	1,15	81,929396

Non-combinability of studies

Cochran Q = 1,078531 (df = 2) P = 0,5832

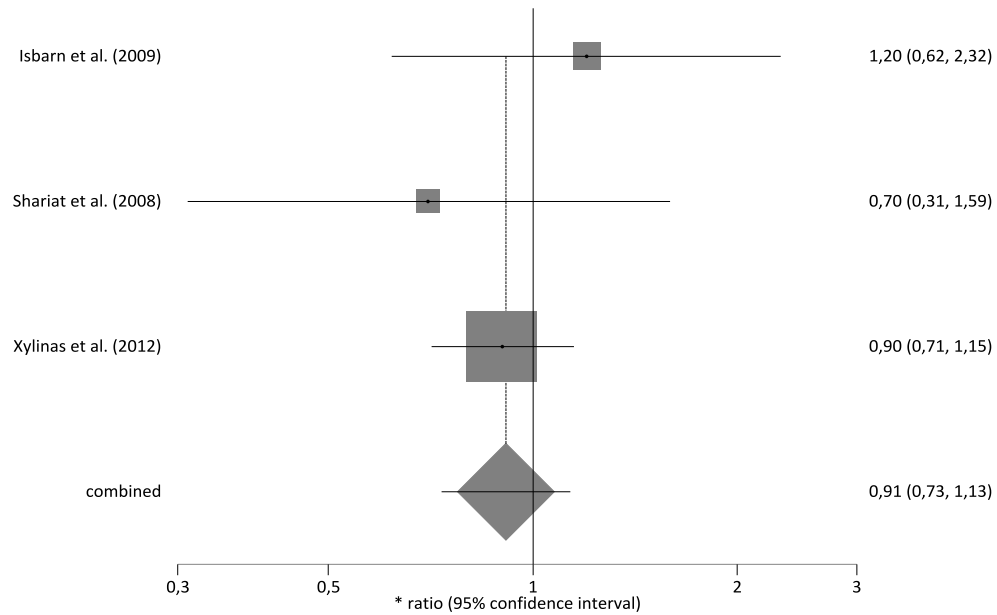
I² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 72,9%)**Summary meta-analysis plot [random effects]**

Abbildung 9: Meta-Analyse zum Einfluss eines Carcinoma in situ (cCIS) auf das Recurrence-free survival (RFS) (univariat)

Summary meta-analysis

<u>Study</u>	<u>* Ratio</u>	<u>SE</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		<u>% Weights (random)</u>
1 Isbarn et al. (2009)	1,41	0,402479	0,64	3,1	10,440888
2 Shariat et al. (2008)	0,7	0,417078	0,31	1,59	9,722746
3 Xylinas et al. (2012)	1,04	0,14555	0,78	1,38	79,836366

Non-combinability of studies

Cochran Q = 1,470231 (df = 2) P = 0,4795

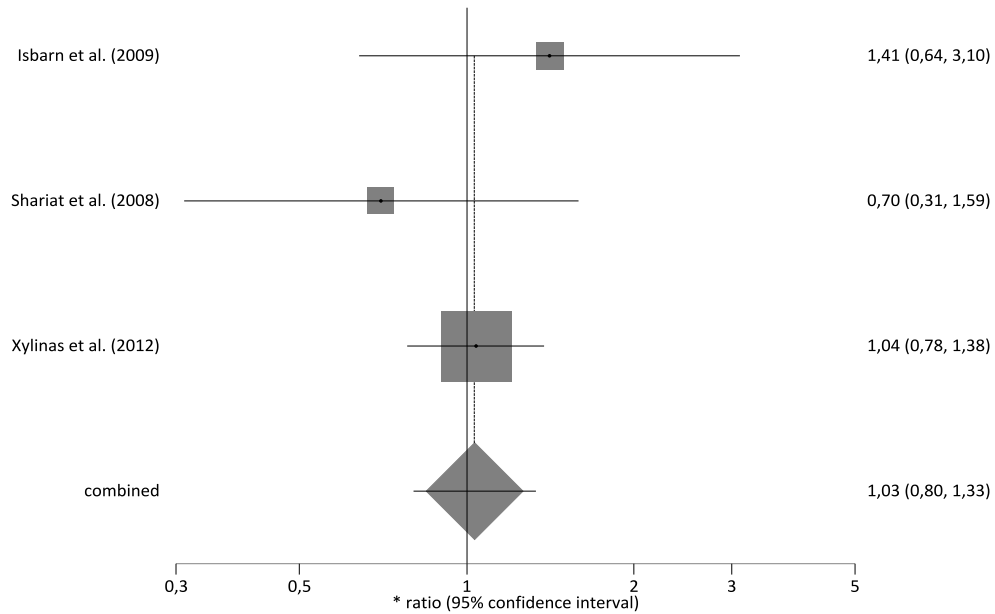
I² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 72,9%)**Summary meta-analysis plot [random effects]**

Abbildung 10: Meta-Analyse zum Einfluss eines Carcinoma in situ (cCIS) auf das Recurrence-free survival (RFS) (multivariat)

5.4.3 Anzahl der entfernten Lymphknoten (NNR)

In die Meta-Analyse zum Einfluss des Faktors NNR auf den Endpunkt RFS werden drei Publikationen mit insgesamt 2.352 Probanden inkludiert (vgl. Abbildung 11). Die NNR ist in den Publikationen als kontinuierliche Variable definiert. Die Daten von Isbarn et al. 2009 können nicht in die Berechnung miteinbezogen werden, da die NNR-Werte nicht kontinuierlich, sondern im Vergleich zum Medianwert in die Analyse eingehen. In der univariaten Meta-Analyse ist die NNR kein signifikanter Prognosefaktor (HR=1; 95 % KI=0,99–1,00) für das RFS. Das Maß an Heterogenität ist als moderat bis wesentlich einzustufen ($I^2=21,6$).

Summary meta-analysis

<u>Study</u>	<u>* Ratio</u>	<u>SE</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		<u>% Weights (random)</u>
1 Sonpavde et al. (2011) PT2	1	0,005102	0,99	1,01	33,508034
2 Sonpavde et al. (2011) PT3	1	0,005102	0,99	1,01	33,508034
3 Xylinas et al. (2012)	0,99	0,005154	0,98	1	32,983932

Non-combinability of studies

Cochran Q = 2,552099 (df = 2) P = 0,2791

I^2 (inconsistency) = 21,6% (95% CI = 0% to 78,3%)

Summary meta-analysis plot [random effects]

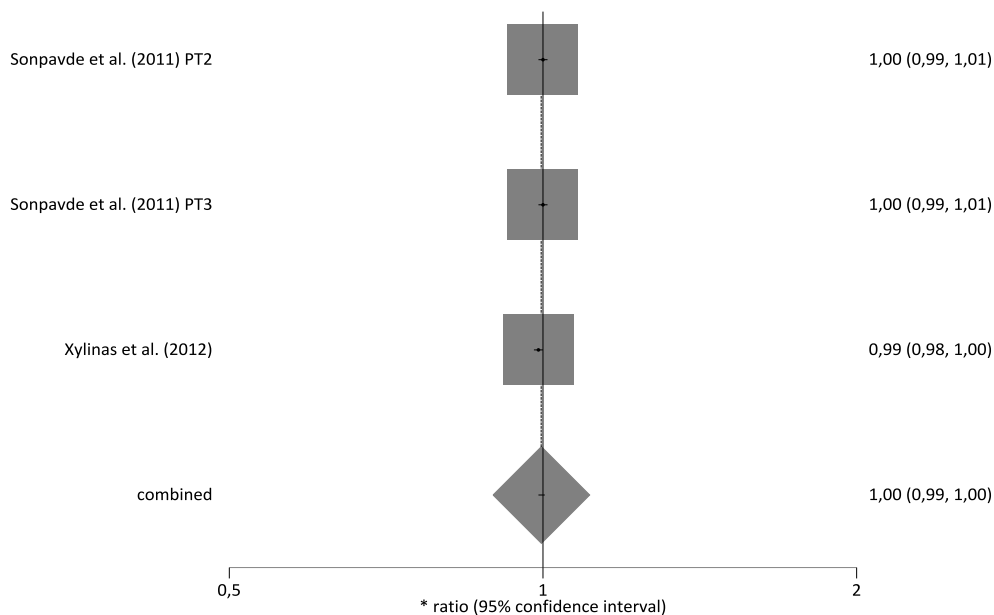


Abbildung 11: Meta-Analyse zum Einfluss der Anzahl der entfernten Lymphknoten (NNR) auf das Recurrence-free survival (RFS) (univariat)

5.4.4 Lymphovaskuläre Invasion (LVI)

In die Meta-Analyse bezüglich des Einflusses der LVI werden für den Endpunkt CSS drei Studien eingeschlossen (vgl. Abbildung 12, Abbildung 13). Bei 353 (24 %) der 1.466 inkludierten Patienten liegt eine LVI vor. Die Ergebnisse (univariat: HR=2,76; 95 % KI=1,53–5,00; multivariat: HR=2,22; 95 % KI=1,46–3,38) belegen, dass LVI einen statistisch signifikanten Prognosefaktor für das CSS darstellt. Die Publikationen weisen ein geringes Maß an Heterogenität auf (univariat: $I^2=7,7$; multivariat $I^2=39,5$).

Summary meta-analysis

Study	* Ratio	SE	Approximate 95% CI		% Weights (random)
1 Isbarn et al. (2009)	1,76	0,441085	0,74	4,17	29,941052
2 Shariat et al. (2008)	6,3	0,55769	2,11	18,78	21,691428
3 Xylinas et al. (2012)	2,52	0,279096	1,46	4,36	48,367521

Non-combinability of studies

Cochran Q = 3,304505 (df = 2) P = 0,1916

I^2 (inconsistency) = 39,5% (95% CI = 0% to 82,2%)

Summary meta-analysis plot [random effects]

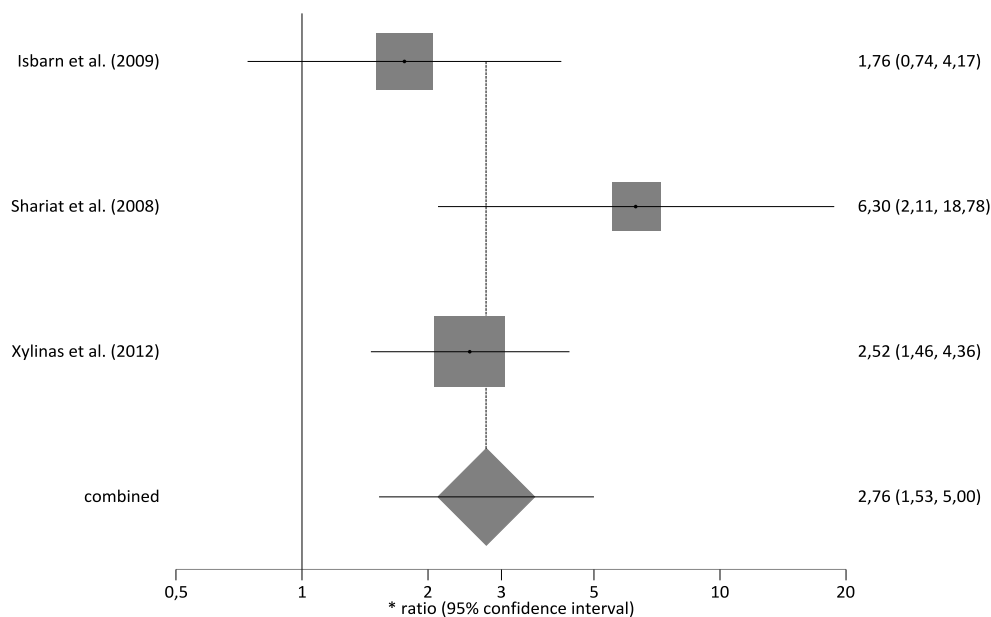


Abbildung 12: Meta-Analyse zum Einfluss der lymphovaskulären Invasion (LVI) auf das Cancer-specific survival (CSS) (univariat)

Summary meta-analysis

<u>Study</u>	<u>* Ratio</u>	<u>SE</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		<u>% Weights (random)</u>
1 Isbarn et al. (2009)	1,27	0,438306	0,54	3,01	22,363621
2 Shariat et al. (2008)	2,8	0,399583	1,28	6,13	26,60971
3 Xylinas et al. (2012)	2,52	0,279096	1,46	4,36	51,026669

Non-combinability of studies

Cochran Q = 2,166033 (df = 2) P = 0,3386

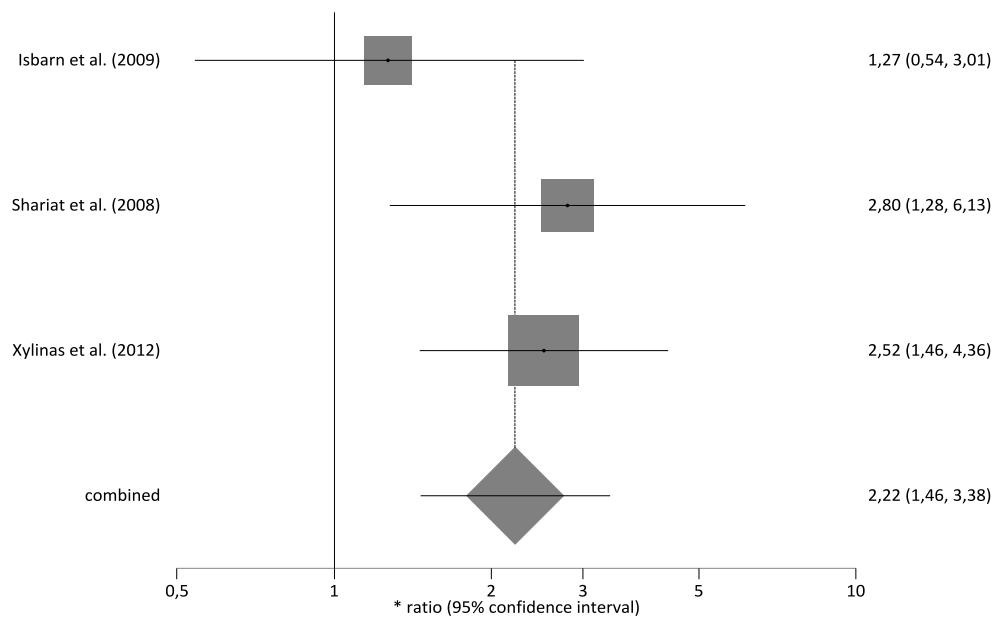
I² (inconsistency) = 7,7% (95% CI = 0% to 74,9%)**Summary meta-analysis plot [random effects]**

Abbildung 13: Meta-Analyse zum Einfluss der lymphovaskulären Invasion (LVI) auf das Cancer-specific survival (CSS) (multivariat)

In die Meta-Analyse zum Einfluss des LVI auf den Endpunkt RFS fließen fünf Studien mit 2.751 Probanden ein, von denen 692 (25 %) Merkmalsträger sind (vgl. Abbildung 14, Abbildung 15). Die LVI ist auch in Bezug auf das RFS ein statistisch signifikanter Prognosefaktor (univariat: HR=2,48; 95 % KI=1,76–3,48; multivariat: HR=2,03; 95 % KI=1,67–2,48). Die Heterogenität ist für die univariate Analyse (I²=52,7) als moderat und für die multivariate Analyse (I²=0) als sehr gering einzuschätzen.

Summary meta-analysis

<u>Study</u>	<u>* Ratio</u>	<u>SE</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		<u>% Weights (random)</u>
1 Isbarn et al. (2009)	1,29	0,471671	0,51	3,24	10,184045
2 Shariat et al. (2008)	4,2	0,434763	1,79	9,84	11,487962
3 Sonpavde et al. (2011) PT2	3,34	0,199494	2,26	4,94	26,783731
4 Sonpavde et al. (2011) PT3	1,92	0,147774	1,44	2,57	31,895169
5 Xylinas et al. (2012)	2,56	0,283711	1,47	4,47	19,649093

Non-combinability of studies

Cochran Q = 8,456362 (df = 4) P = 0,0762

I² (inconsistency) = 52,7% (95% CI = 0% to 80,7%)**Bias indicator**

Egger: bias = 0,662308 (95% CI = -5,102733 to 6,42735) P = 0,7389

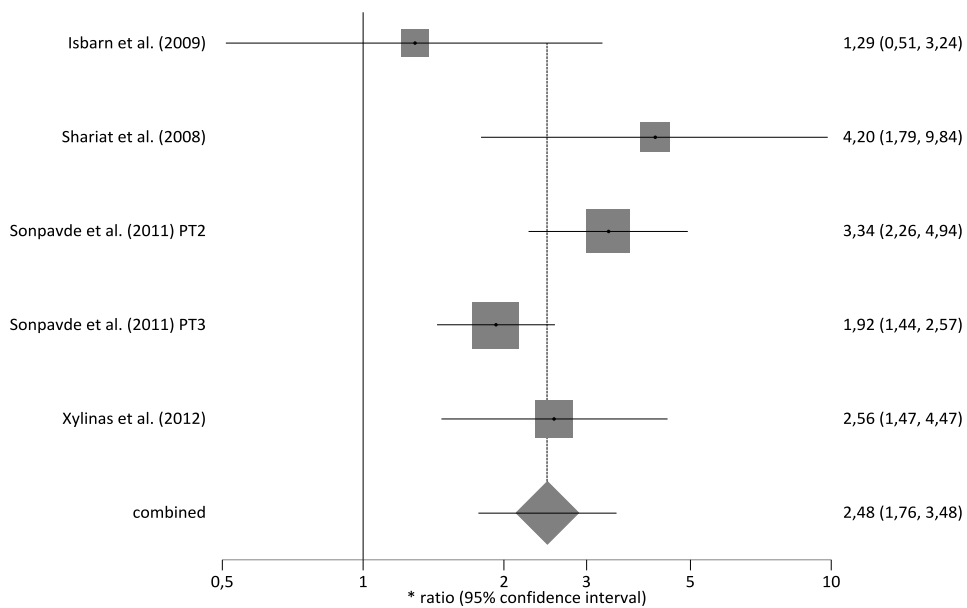
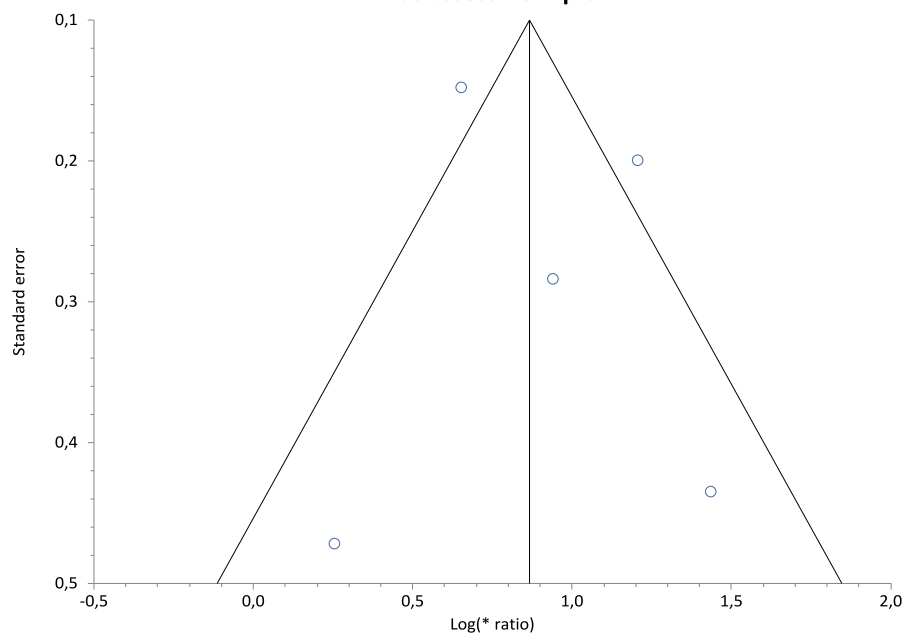
Summary meta-analysis plot [random effects]**Bias assessment plot**

Abbildung 14: Meta-Analyse zum Einfluss der lymphovaskulären Invasion (LVI) auf das Recurrence-free survival (RFS) (univariat)

Summary meta-analysis

Study	* Ratio	SE	Approximate 95% CI		% Weights (random)
1 Isbarn et al. (2009) Shariat	0,81	0,523795	0,29	2,26	3,776905
2 et al. (2008) Sonpavde et	2,3	0,395714	1,06	5	6,617546
3 al. (2011) PT2 Sonpavde et	2,23	0,20992	1,48	3,37	23,515381
4 al. (2011) PT3 Xylinas et	2	0,14764	1,48	2,64	47,539317
5 al. (2012)	2,18	0,236346	1,37	3,46	18,550851

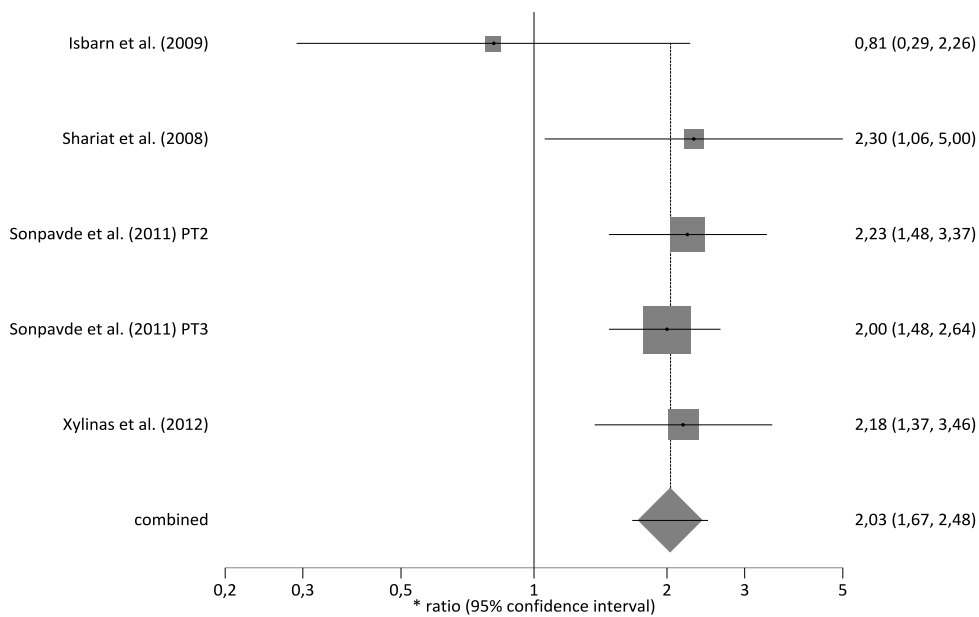
Non-combinability of studies

Cochran Q = 3,477438 (df = 4) P = 0,4813
 I² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 64,1%)

Bias indicator

Egger: bias = -1,073522 (95% CI = -4,443524 to 2,29648) P = 0,3853

Summary meta-analysis plot [random effects]



Bias assessment plot

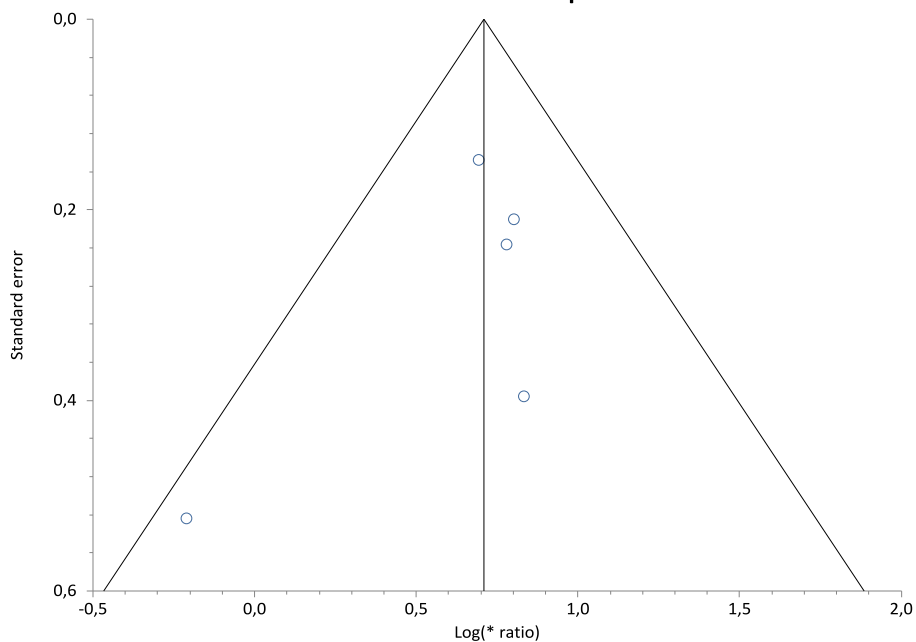


Abbildung 15: Meta-Analyse zum Einfluss der lymphovaskulären Invasion (LVI) auf das Recurrence-free survival (RFS) (multivariat)

6 Diskussion

Das Harnblasenkarzinom ist eine häufige Tumorentität. Die Standardtherapie besteht beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ohne nachgewiesene Fernmetastasierung bei kurativer Intention in der radikalen Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie [10]. Trotz adäquat durchgeführter Operation ist die Prognose der Patienten je nach Tumorstadium schlecht. So liegt die 10-Jahres-CSS-Überlebensrate bei Patienten nach radikaler Zystektomie ohne perioperative Chemotherapie bei 90,5 % für pT0/a/is/1 pN0 Tumoren, bei 66,8 % für pT2a/b pN0 Tumoren, bei 59,7 % für pT3a/b pN0 Tumoren sowie bei 36,6 % für pT4a/b pN0 Tumoren [33]. Patienten mit Lymphknotenmetastasen weisen eine deutlich schlechtere Prognose mit einer tumorspezifischen 10-Jahres-Überlebensrate von lediglich 16,7 % auf [33]. Das pathologische Tumorstadium (pT-Stadium) und der pathologische Lymphknotenstatus (pN-Status) gelten als die wichtigsten klinischen Prognosefaktoren nach radikaler Zystektomie bei Patienten ohne Fernmetastasierung (M0) [10]. Aktuell empfiehlt die EAU-Leitlinie für Patienten mit organüberschreitendem, muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (>pT3) und/oder pN+ sowie M0 eine adjuvante Chemotherapie nach radikaler Zystektomie anzubieten, falls sie keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben [4]. Die Leitlinie weist darauf hin, dass der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie kontrovers diskutiert wird. Auch die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt konsensbasiert dieser Patientengruppe unter multidisziplinärer Abstimmung eine weitere Therapieplanung [53]. Jedoch ist die Prognose von Lymphknoten-negativen Patienten und somit die Entscheidung über eine adjuvante Therapie weiterhin schwer abzuschätzen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es demnach, Prognosefaktoren herauszuarbeiten, um N0 M0 Patienten mit einer schlechten Prognose zu identifizieren, die dann von einer adjuvanten Therapie profitieren könnten. Die vorliegende Arbeit resümiert in einer systematischen Übersichtsarbeit sowie mittels Meta-Analyse Publikationen zur Eruiung von Prognosefaktoren des N0 M0 Harnblasenkarzinoms nach radikaler Zystektomie. Mittels einer systematischen Literaturrecherche sollten möglichst alle relevanten Publikationen gesichtet werden. Insgesamt erfüllen 13 Publikationen die a priori festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien. Bis zu fünf Publikationen sind davon zur Berechnung der Meta-Analysen verwendbar.

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Vergleich zu anderen Forschungsergebnissen

6.1.1 Lymphovaskuläre Invasion (LVI)

Das Auftreten einer LVI korreliert in der Meta-Analyse sowohl in der uni- wie auch in der multivariaten Analyse signifikant mit einer Verschlechterung des RFS und CSS (s. Tabelle 10, Tabelle 11) und ist somit ein statistisch unabhängiger Prognosefaktor für beide Endpunkte.

Von den gesichteten Studien untersuchen neun Arbeiten die Auswirkung von LVI auf das Überleben [43,57,60,66,76,77,79,80,87].

In diesen Studien, mit Ausnahme der Arbeiten von Isbarn et al. (2009), Park et al. (2011), sowie Manoharan et al. (2010), wird LVI eindeutig als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert. In der multivariaten Analyse von Park et al. (2011) zeigt sich kein signifikanter Effekt von LVI auf die Rezidivwahrscheinlichkeit. Allerdings korreliert die LVI sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse mit dem OS. Die multivariate Analyse von Manoharan et al. (2010) zeigt ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der LVI und dem CSS auf. Dagegen belegt der log-Rank Test eine Verschlechterung des RFS und CSS beim Vorliegen einer LVI. Die Autoren folgern, dass die LVI zwar kein unabhängiger Prognosefaktor für N0 Patienten ist, aber einen negativen Einfluss auf das Überleben besitzt. Die Ursache für die fehlende Signifikanz des Zusammenhangs könnte in der Diagnostik der LVI liegen. Der Einsatz des immunhistochemischen Markers D2-40 verbessert im Vergleich zur herkömmlichen HE-Färbung die Diagnostik [59]. Die Detektion der LVI mittels Immunhistochemie ist jedoch noch nicht der Standard [8].

Die LVI wird in der Literatur als vielversprechender Prognosefaktor mit noch insuffizienter Evidenz aufgrund von fehlenden prospektiven Studien diskutiert [8,70]. Um die LVI als prognostischen Risikofaktor für zukünftige prospektive Studien zu validieren, veröffentlichten Bolenz et al. (2010) eine große multizentrische Studie mit 1.099 N0 Patienten [8]. Sie ist in der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit nicht beschrieben, da sie auch Patienten mit adjuvanter Chemotherapie inkludiert hat. Die Autoren zeigen, dass N0 M0 Patienten bei Vorliegen einer LVI eine signifikant schlechtere Prognose aufweisen als Patienten ohne LVI [8]. Dieses Ergebnis bestätigt auch eine Studie aus dem Jahr 2005, die retrospektiv Daten von 750 Patienten analysiert [56]. Mari et al. (2018) fassen die Daten von 78.107 Patientendaten aus 65 Studien im Rahmen einer systematischer Übersichtsarbeit und Meta-Analyse zusammen, um den Einfluss der LVI auf die Prognose zu evaluieren. In Abgrenzung zu der vorliegenden Arbeit sind Lymphknoten-positive Tumoren und Patienten, die eine perioperative

Therapie erhalten haben, inkludiert. Zudem werden lediglich die Werte der multivariaten Analysen berücksichtigt. Die Daten von Lymphknoten-negativen Patienten sind in einer zusätzlichen Meta-Analyse separat für die Endpunkte Rezidiv (n=11 Studien) sowie Versterben durch das Karzinom (n=9 Studien) zusammengefasst. In dieser Analyse wird die LVI als starker Prognosefaktor für Lymphknoten-negative Harnblasentumoren nach radikaler Zystektomie identifiziert (Rezidiv: HR=1,98; 95 % KI=1,77–2,22; Tod durch Karzinom: HR=1,98; 95 % KI=1,74–2,25). Die Subgruppenanalyse zeigt eine inverse Korrelation zwischen dem Tumorstadium und der LVI im Hinblick auf ein Rezidiv bzw. ein Versterben durch Karzinom. Im Vergleich zu Lymphknoten-negativen Tumoren besteht für Lymphknoten-positive Tumoren eine geringere, aber immer noch signifikante Assoziation zwischen der LVI und den Endpunkten [58].

Zusammenfassend belegen die Daten, dass es sich bei der LVI um einen starken unabhängigen Prognosefaktor für Lymphknoten-negative Patienten nach radikaler Zystektomie handelt. In Zukunft ist neben der Validierung der LVI als Prognosefaktor in prospektiven Studien eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit für das Vorliegen einer LVI wünschenswert.

6.1.2 Alter

In der vorliegenden Meta-Analyse erwies sich das Alter nicht als signifikanter Prognosefaktor für das RFS oder CSS.

Von den inkludierten Publikationen untersuchen alle außer Manoharan et al. (2010) den Einfluss des Alters auf das Überleben. Nur in wenigen Publikationen korreliert das Alter mit dem untersuchten Endpunkt. In der multivariaten Analyse von May et al. (2012) sowie in den univariaten Analysen von Shariat et al. (2008), Shariat et al. (2009) und Xylinas et al. (2012) präsentiert sich das Alter als signifikanter Prognosefaktor für das RFS und das CSS. Ein möglicher Grund für die fehlende Signifikanz des Einflusses des Alters auf die Zielparameter in der Meta-Analyse und in den Einzelstudien könnte die mangelnde Einbeziehung von Komorbiditäten in die statistische Analyse sein. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt für das Auftreten von peri- und postoperativen Komplikationen nicht nur das chronologische, sondern auch das biologische Alter unter Berücksichtigung bestehender Komorbiditäten heranzuziehen [53]. Lediglich Zhu et al. (2012) beziehen im Vergleich zu den gesichteten Publikationen Komorbiditäten in ihre Studie mit ein. Die univariate und multivariate Analyse identifiziert ein Alter ≥ 70 Jahre als statistisch unabhängigen Risikofaktor für OS [90].

6.1.3 Begleitendes Carcinoma in situ (cCIS)

In der vorliegenden Meta-Analyse präsentiert sich ein cCIS nicht als signifikanter Prognosefaktor für das RFS oder CSS. Bisher haben sich nur wenige Studien mit einem möglichen Zusammenhang dieser Parameter beschäftigt [43,51,77,87]. Keiner der bisherigen Auswertungen belegt einen Einfluss eines cCIS auf das RFS oder das CSS. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten somit an, dass ein cCIS die Prognose nicht beeinflusst. Shariat et al. (2007) untersuchen den Einfluss von cCIS beim organ-begrenzten Harnblasenkarzinom. Das gleichzeitige Auftreten eines cCIS verschlechtert insbesondere bei nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen die Prognose [75].

6.1.4 Anzahl der entfernten Lymphknoten (NNR)

Von den gesichteten Studien analysieren Isbarn et al. (2009), Park et al. (2011), Shariat et al. (2009), Sonpavde et al. (2011) (pT2), Sonpavde et al. (2011) (pT3) und Xylinas et al. (2012) die Anzahl der entfernten Lymphknoten als potenziellen Prognosefaktor. Park et al. (2011) liegen mit einem Mittelwert von 14,9 entfernten Lymphknoten unter den Werten von Xylinas et al. (2012) (untersuchte Kohorte = 26; externe Validierungskohorte = 22). In der Studie von Isbarn et al. (2009) fehlen genaue Angaben bezüglich der NNR. Die Studien von Sonpavde et al. (2011) (pT2) (Median NNR = 19) und Sonpavde et al. (2011) (pT3) (Median NNR = 17) geben den Median für NNR an. Shariat et al. (2009) dokumentieren den Mittelwert (untersuchte Kohorte: 18,2; verifizierende Vergleichskohorte: 32,9) und den Median (untersuchte Kohorte 32,9; verifizierende Vergleichskohorte: 21). Lediglich in der Publikation von Park et al. (2011) korreliert die NNR mit dem Auftreten eines Rezidivs. Für den Endpunkt OS identifiziert die Studie in der univariaten, aber nicht in der multivariaten Analyse, die NNR als signifikanten Prognosefaktor. Die durchgeführte Meta-Analyse in der vorliegenden Arbeit identifiziert NNR ebenfalls nicht als statisch signifikanten Risikofaktor für RFS.

Die Mindestanzahl der zu entfernenden Lymphknoten wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt, mindestens 10–16 Lymphknoten im Rahmen der pelvinen Lymphadenektomie zu entfernen [53]. Bei einer geringeren NNR besteht die Gefahr, dass positive Lymphknoten nicht erkannt werden und Patienten fälschlicherweise als pN0 eingestuft werden [52]. Die Anzahl der gefundenen Lymphknotenmetastasen steigt mit der Anzahl der entnommenen Lymphknoten [53]. Als Rationale ist anzumerken, dass die Anzahl der entfernten Lymphknoten bei den tatsächlichen pN0 Patienten keinen Einfluss auf die Prognose hat, da sie keine zu entfernenden Lymphknotenmetastasen besitzen, die die Prognose beeinflussen.

6.1.5 Weitere untersuchte Prognosefaktoren

Wegen nicht einheitlich analysierter Tumorstadien ließ sich keine Meta-Analyse zum potenziellen Einfluss des Tumorstadiums auf das RFS und CSS durchführen. Die gesichteten Studien kommen jedoch mehrheitlich zu dem Ergebnis, dass ein erhöhtes Tumorstadium mit einer erhöhten Sterblichkeit durch das Karzinom sowie einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit korreliert. Girgin et al. (2007), Park et al. (2011), Shariat et al. (2009) und Zhang et al. (2011) zeigen hingegen keine Korrelation. Eine mögliche Ursache für diesen Befund könnte bei Girgin et al. (2007) das homogene Patientenkollektiv sein, da nur pT2-Tumoren verglichen werden. Dieser Grund könnte auch bei den anderen Studien eine Rolle spielen. Das pathologische Tumorstadium gilt bereits als etablierter Prognosefaktor für das RFS und das CSS nach radikaler Zystektomie [53].

Im Hinblick auf den Tumorgrad als potenziellen Einflussfaktor auf das Outcome kommen die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Park et al. (2011), Sonpavde et al. (2011) (pT2) und Xylinas et al. (2012) zeigen in der univariaten Analyse eine Korrelation zwischen einem hohen Tumorgrad und einem schlechteren Outcome. Allerdings spiegelt die multivariate Analyse dies nicht wider. Die multivariaten Analysen von Lee et al. (2006) und Zhang et al. (2011) zeigen einen signifikanten negativen Effekt eines erhöhten Gradings. Trotz eines verbesserten WHO Grading Systems ist die Beurteilung des Gradings durch Pathologen subjektiv, was die Heterogenität der Ergebnisse erklären kann [17].

Die PSM werden als Prognosefaktor für das Outcome in vier Studien untersucht [51,60,80,87]. May et al. (2012), Sonpavde et al. (2011) (pT3) und Xylinas et al. (2012) identifizieren die PSM in der uni-, als auch multivariaten Analyse als unabhängigen Prognosefaktor. Lee et al. (2006) zeigen in einer multivariaten Analyse keinen signifikanten Effekt der PSM, wobei die Autoren lediglich die Absetzungsrän der in den Uretern untersuchen. Die anderen Studien beziehen sich hingegen auf die Präparate der radikalen Zystektomie. Novara et al. (2010) identifizieren in ihrer Studie mit 4.400 Patienten die PSM als starken Prognosefaktor auf das RFS und CSS [62]. Dieses Ergebnis wird auch durch die Befunde der Studien von May et al. (2012), Sonpavde et al. (2011) (pT3) und Xylinas et al. (2012) unterstützt.

6.2 Limitationen

Das Sichten der Publikationen und die Bewertung der Verzerrung erfolgten unabhängig von zwei Personen, um die Objektivität zu gewährleisten. Rechengänge wurden zur Vermeidung von Rechenfehlern automatisiert mit programmierten Excel-Tabellen und dem Statistikprogramm StatsDirect Version 3.0 durchgeführt. Die strikten Inklusionskriterien für die Publikationen anhand der a priori festgelegten Inklusionskriterien erlaubt eine exklusive

Analyse von Chemotherapie-naiven und Lymphknoten-negativen Patienten. Anzumerken ist, dass die Studie von Shariat et al. (2009) trotz der Verwendung der Competing Risk Regression anstelle der Cox-Regression eingeschlossen wurde.

Verschiedene methodische Einschränkungen sind bei der vorliegenden Arbeit zu beachten. Aufgrund der Beschränkung der Literaturrecherche auf eine einzige Datenbank (Ovid MEDLINE(R)) ist es möglich, dass relevante Studien nicht erfasst wurden. Aufgrund des Umfangs dieser Datenbank ist das Maß an Verzerrung aufgrund der Nichterfassung von Studien vermutlich aber eher gering. Durch die Eingrenzung der Sprache auf Deutsch und Englisch wurden gegebenenfalls anderssprachige Publikationen nicht inkludiert.

Eine weitere Limitation ist die Tatsache, dass in den Originalarbeiten nicht immer alle Aspekte, die für die Analyse wichtig gewesen wären, sauber beschrieben sind.

Da ausschließlich retrospektive Studien die Inklusionskriterien erfüllen, kann lediglich eine Ursachenanalyse betrieben werden. Eindeutige Kausalzusammenhänge können mangels prospektiver Studien nicht identifiziert werden [45]. Jedoch zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit wegweisende Ansätze für zukünftige prospektive Studien auf.

6.2.1 Qualität der Studien

Die Qualität der gesichteten Studien ist im Allgemeinen als gut anzusehen (vgl. Tabelle 9). Einzelne Studien, wie die von Girgin et al. (2007), zeigen aber vermehrt Schwächen auf. Insbesondere die Darstellung der statistischen Analyse enthält Mängel. Die Autoren haben lediglich Daten zur multivariaten Cox-Regression angegeben, ohne die univariaten Analyse darzustellen.

Nahezu alle Studien weisen jedoch Mängel bei der Untersuchung von Komorbiditäten auf. Nur Zhu et al. (2012) inkludieren diesen Faktor in die statistische Analyse. Für eine korrekte Bewertung des Überlebens beziehungsweise der Mortalität ist eine Betrachtung der Komorbiditäten jedoch unerlässlich.

Klinisch-pathologische Patientenmerkmale werden in den Studien überwiegend gut dargestellt, was die Analyse und den Vergleich der Daten erleichtert. Vorteilhaft für die systematische Übersichtsarbeit ist die Homogenität der inkludierten Studien, beispielsweise bezüglich der Populationen und Endpunkte (vgl. Tabelle 7, Tabelle 8). Besonders gut vergleichbar sind die Studien von May et al. (2012) und Sonpavde et al. (2011) (pT3), da May et al. das von Sonpavde et al. entwickelte Risikomodell untersuchen.

Die Daten der zum Teil sehr großen Patientenkohorten wurden in den Originalarbeiten über einen langen Zeitraum erhoben. Dies kann beispielsweise durch Änderung von Definitionen der Prognosefaktoren zur Verzerrung führen. Die Erhebung der Daten ist jedoch selbst nach intensiver Recherche teilweise nicht eindeutig nachvollziehbar. Insbesondere bei den Studien mit großen multizentrischen Patientenkollektiven ist es schwierig, die Datenherkunft zu eruieren und diese adäquat zu beurteilen.

Problematisch ist zudem die nicht hinreichende Darstellung der statistischen Analyse. Dies betrifft insbesondere die Studien von Lee et al. (2006), Manoharan et al. (2010), May et al. (2012) und Zhang et al. (2011). Die Auswertung der multivariaten Werte erfolgt in den Originalarbeiten ohne die Darstellung der univariaten Cox-Regressionen. Diese Vorgehensweise erschwert einen stringenten Nachvollzug der Ergebnisse.

Potenzielle Interessenskonflikte bestehen für die Studie von Isbarn et al. (2009) mit Whey und für die Studie von May et al. (2012) mit Astellas Pharma und GE Healthcare. Sonpavde et al. (2011) (pT3) geben eine Beziehung zu BMS, Sanofi-Aventis, Novartis, Pfizer-Wyeth, GlaxoSmithKline, Cephalon, Celgene, Bellicum, Abbott sowie Inverness an.

6.2.2 Qualität der Meta-Analyse

Die Verzerrung der in die Meta-Analyse inkludierten Studien ist überwiegend als gering bis moderat anzusehen, was die Aussagekraft der Ergebnisse der Meta-Analyse stärkt.

Die geringe Transparenz bei der Datenherkunft erschwert den eindeutigen Ausschluss von Überschneidungen bei den Stichproben. Insbesondere für die in die Meta-Analyse inkludierte Studie von Shariat et al. (2008) ist eine solche Überschneidung nicht sicher auszuschließen.

Die mittels I^2 objektivierbare statistische Heterogenität der Meta-Analysen ist als gering bis moderat einzuschätzen. Somit sind die beobachtenden Effektunterschiede nicht größer als die zu erwartende zufallsbedingte Variabilität [46].

Die geringe Anzahl ($n=3-5$) der inkludierten Studien für die individuellen Prognosefaktoren limitiert die Aussagekraft der Meta-Analyse [49]. Der Egger-Test und die Funnel Plots sind erst ab einer Anzahl von zehn inkludierten Publikationen aussagekräftig [36]. Somit ist keine eindeutige Aussage zum Publikationsbias möglich.

7 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Meta-Analyse identifiziert die LVI als unabhängigen Prognosefaktor für Lymphknoten-negative Patienten nach radikaler Zystektomie. Die Berücksichtigung dieses Prognosefaktors könnte demnach die Identifikation der Lymphknoten-negativen Patienten, welche wahrscheinlich von einer adjuvanten Therapie nach radikaler Zystektomie profitieren, verbessern. Der prognostische Wert dieses Parameters sollte in prospektiven Studien weiter untersucht werden. In der systematischen Übersichtsarbeit erwies sich der Parameter PSM als weiterer potenzieller Prognosefaktor. Es ist zu empfehlen diesen Ansatz weiterzuverfolgen und in prospektiven Studien zu untersuchen.

8 Literaturverzeichnis

1. Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL (2013) The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 31:1628–1634
2. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2005) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 48:202–205; discussion 205-206
3. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2005) Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 48:189–199; discussion 199-201
4. Alfred Witjes J, Le Bret T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, Hernández V, Espinós EL, Dunn J, Rouanne M, Neuzillet Y, Veskimäe E, van der Heijden AG, Gakis G, Ribal MJ (2017) Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 71:462–475
5. Altman DG, Bland JM (2011) How to obtain the confidence interval from a P value. *BMJ* 343:d2090
6. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F (2017) Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol* 71:96–108
7. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Hernández V, Kaasinen E, Palou J, Rouprêt M, van Rhijn BWG, Shariat SF, Soukup V, Sylvester RJ, Zigeuner R (2017) EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol* 71:447–461
8. Bolenz C, Herrmann E, Bastian PJ, Michel MS, Wülfing C, Tiemann A, Buchner A, Stief CG, Fritsche H-M, Burger M, Wieland WF, Höfner T, Haferkamp A, Hohenfellner M, Müller SC, Ströbel P, Trojan L (2010) Lymphovascular invasion is an independent predictor of oncological outcomes in patients with lymph node-negative urothelial bladder cancer treated by radical cystectomy: a multicentre validation trial. *BJU Int* 106:493–499
9. Bolenz C, Martini T (2016) *Maligne Tumoren der Harnblase*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-642-39940-4_100
10. Bolenz C (2016) *Urothelkarzinom der Harnblase: Chirurgische Therapie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-642-39940-4_102

11. Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C (2007) Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005. *Ann Oncol* 18:431–446
12. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jöckel K-H, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P (2000) Cigarette smoking and bladder cancer in men: A pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 86:289–294
13. Brennan P, Bogillot O, Greiser E, Chang-Claude J, Wahrendorf J, Cordier S, Jöckel K-H, Lopez-Abente G, Tzonou A, Vineis P, Donato F, Hours M, Serra C, Bolm-Audorff U, Schill W, Kogevinas M, Boffetta P (2001) The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). *Cancer Causes Control* 12:411–417
14. Büntzel J, Bokemeyer C, Wagner W, AG Zytoprotektion innerhalb des AK SUPPO (2001) Empfehlungen des Arbeitskreises «Supportive Maßnahmen in der Onkologie» zur klinischen Anwendung von Zytoprotektiva. *Onkologie* 24:81–86
15. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, Hall P, Langmark F, Pukkala E, Kaijser M, Andersson M, Fosså SD, Joensuu H, Boice JD, Kleinerman RA, Travis LB (2007) Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst* 99:1634–1643
16. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement Nothacker (2017) Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten: ein Manual für die Leitlinienerstellung. 1. Auflage edition.
17. Compérat EM, Burger M, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, Rouprêt M, van Rhijn BWG, Shariat SF, Sylvester RJ, Zigeuner R, Babjuk M (2018) Grading of Urothelial Carcinoma and The New „World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016“. *Eur Urol Focus*
18. Covidence - Better systematic review management. URL:<https://www.covidence.org/home> (Stand: 01.09.2016)
19. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds) (2004) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon
20. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK (1998) The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 22:1435–1448

21. Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, Gangai MP (1979) The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *J Urol* 122:163–164
22. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F (2019) Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 144:1941–1953
23. Fernández MI (2016) Urothelkarzinom der Harnblase: Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M (eds) *Die Urologie*. Springer, Berlin Heidelberg, pp 695-702
24. Fernández MI, Schultz M (2016) Urothelkarzinom der Harnblase: Klassifikation. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M (eds) *Die Urologie*. Springer, Berlin Heidelberg, pp 703-710
25. Fortuny J, Kogevinas M, Zens MS, Schned A, Andrew AS, Heaney J, Kelsey KT, Karagas MR (2007) Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. *BMC Urol* 7:13
26. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC (2011) Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 306:737–745
27. Fu Y-P, Kohaar I, Rothman N, Earl J, Figueroa JD, Ye Y, Malats N, Tang W, Liu L, Garcia-Closas M, Muchmore B, Chatterjee N, Tarway M, Kogevinas M, Porter-Gill P, Baris D, Mumy A, Albanes D, Purdue MP, Hutchinson A, Carrato A, Tardón A, Serra C, García-Closas R, Lloreta J, Johnson A, Schwenn M, Karagas MR, Schned A, Diver WR, Gapstur SM, Thun MJ, Virtamo J, Chanock SJ, Fraumeni JF, Silverman DT, Wu X, Real FX, Prokunina-Olsson L (2012) Common genetic variants in the PSCA gene influence gene expression and bladder cancer risk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:4974–4979
28. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P (2008) Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 122:155–164
29. Girgin C, Sezer A, Delibaş M, Sahin O, Oder M, Dinçel C (2007) Impact of the level of muscle invasion in organ-confined bladder cancer. *Urol Int* 78:145–149
30. Golka K, Hermes M, Selinski S, Blaszkewicz M, Bolt HM, Roth G, Dietrich H, Prager H-M, Ickstadt K, Hengstler JG (2009) Susceptibility to urinary bladder cancer: relevance of rs9642880[T], GSTM1 0/0 and occupational exposure. *Pharmacogenet Genomics* 19:903–906

31. Golka K, Selinski S, Lehmann M-L, Blaszkewicz M, Marchan R, Ickstadt K, Schwender H, Bolt HM, Hengstler JG (2011) Genetic variants in urinary bladder cancer: collective power of the “wimp SNPs”. *Arch Toxicol* 85:539–554
32. Hartmann A, Hofstädter F, Knüchel R (2002) Molekulare Pathogenese des Harnblasenkarzinoms und pathologische Diagnostik. *Onkol* 8:919–928
33. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG (2012) Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder Without Neoadjuvant or Adjuvant Therapy: Long-Term Results in 1100 Patients. *Eur Urol* 61:1039–1047
34. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C (2013) Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 158:280–286
35. Hertle L, Bierer S, Gschwend JE, Tschirdewahn S, Dorp F v., Rübber H, Hautmann R, Hautmann S, Protzel C, Hakenberg OW, Dieckmann K-P, Albers P, Graefen M (2014) Tumoren. In: Hautmann R, Gschwend JE (eds) *Urologie*. 5. Auflage Springer, Berlin Heidelberg, pp 169-247
36. Higgins JPT, Green S (eds) (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration Verfügbar: www.handbook.cochrane.org.
37. Horn T, Simon J, Gschwend JE (2014) Urothelkarzinom der Harnblase. In: Schmelz H-U, Sparwasser C, Weidner W (eds) *Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 3. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg, pp 175-195
38. Horn T, De Santis M, Rödel C, Knüchel-Clarke R (2017) Harnblase. In: Albers P, Lorch A, Gschwend JE (eds) *Uroonkologie kompakt Diagnostik und Therapie*. Stuttgart, Schattauer, pp 52-77
39. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE (2016) The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 70:106–119
40. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (1986) Tobacco smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 38:35–394
41. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2004) Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 83:1–1438
42. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2004) Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 84:1–477

43. Isbarn H, Karakiewicz PI, Shariat SF, Capitanio U, Palapattu GS, Sagalowsky AI, Lotan Y, Schoenberg MP, Amiel GE, Lerner SP, Sonpavde G (2009) Residual Pathological Stage at Radical Cystectomy Significantly Impacts Outcomes for Initial T2N0 Bladder Cancer. *J Urol* 182:459–465
44. Kausch I, Jocham D (2007) Maligne Tumoren der Harnblase. In: Jocham D, Miller K (eds) *Praxis der Urologie in 2 Bänden. Band 2. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 63-120
45. Kessler H (2015) *Kurzlehrbuch Medizinische Psychologie und Soziologie. 3., überarbeitete Auflage.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart
46. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G (2004) *Systematische Übersichten und Meta-Analysen: Ein Handbuch für Ärzte in Klinik und Praxis sowie Experten im Gesundheitswesen.* Kunz R (ed) Springer, Berlin Heidelberg
47. Kiemenev LA, Thorlacius S, Sulem P, Geller F, Aben KKH, Stacey SN, Gudmundsson J, Jakobsdottir M, Bergthorsson JT, Sigurdsson A, Blondal T, Witjes JA, Vermeulen SH, Hulsbergen-van de Kaa CA, Swinkels DW, Ploeg M, Cornel EB, Vergunst H, Thorgeirsson TE, Gudbjartsson D, Gudjonsson SA, Thorleifsson G, Kristinsson KT, Mouy M, Snorraddottir S, Placidi D, Campagna M, Arici C, Koppova K, Gurzau E, Rudnai P, Kellen E, Polidoro S, Guarrera S, Sacerdote C, Sanchez M, Saez B, Valdivia G, Ryk C, de Verdier P, Lindblom A, Golka K, Bishop DT, Knowles MA, Nikulasson S, Petursdottir V, Jonsson E, Geirsson G, Kristjansson B, Mayordomo JI, Steineck G, Porru S, Buntinx F, Zeegers MP, Fletcher T, Kumar R, Matullo G, Vineis P, Kiltie AE, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Rafnar T, Stefansson K (2008) Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 40:1307–1312
48. Kiemenev LA, Sulem P, Besenbacher S, Vermeulen SH, Sigurdsson A, Thorleifsson G, Gudbjartsson DF, Stacey SN, Gudmundsson J, Zanon C, Kostic J, Masson G, Bjarnason H, Palsson ST, Skarphedinsson OB, Gudjonsson SA, Witjes JA, Grotenhuis AJ, Verhaegh GW, Bishop DT, Sak SC, Choudhury A, Elliott F, Barrett JH, Hurst CD, de Verdier PJ, Ryk C, Rudnai P, Gurzau E, Koppova K, Vineis P, Polidoro S, Guarrera S, Sacerdote C, Campagna M, Placidi D, Arici C, Zeegers MP, Kellen E, Gutierrez BS, Sanz-Velez JI, Sanchez-Zalabardo M, Valdivia G, Garcia-Prats MD, Hengstler JG, Blaszkewicz M, Dietrich H, Ophoff RA, van den Berg LH, Alexiusdottir K, Kristjansson K, Geirsson G, Nikulasson S, Petursdottir V, Kong A, Thorgeirsson T, Mungan NA, Lindblom A, van Es MA, Porru S, Buntinx F, Golka K, Mayordomo JI, Kumar R, Matullo G, Steineck G, Kiltie AE, Aben KKH, Jonsson E, Thorsteinsdottir U, Knowles MA, Rafnar T, Stefansson K (2010) A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 42:415–419

49. Koschack J (2009) Weder heiliger Gral noch Teufelswerk: eine methodenkritische Bewertung der Meta-Analyse. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 134:2465–2468
50. Kraywinkel K, Fiebig J, Schulz GB (2018) Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland. *Onkol* 24:6–13
51. Lee SE, Byun S-S, Hong SK, Chang IH, Kim YJ, Gill MC, Song SH, Kim KT (2006) Significance of cancer involvement at the ureteral margin detected on routine frozen section analysis during radical cystectomy. *Urol Int* 77:13–17
52. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thüroff JW, Franzaring L, Fisch M, Schulze H, Managadze G, Allhoff EP, el-Baz MA, Kastendieck H, Buhtz P, Kropf S, Hohenfellner R, Wolf HK (2004) Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 171:139–144
53. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, 2016, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>, (Stand: 11.01.2018)
54. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, Cote RJ, Urun Y, Chang SL, Choueiri TK, Bellmunt J (2014) Adjuvant Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer: A 2013 Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Eur Urol* 66:42–54
55. Lorch A, Merseburger AS, Ohlmann C-H (2018) Perioperative Chemotherapie des Harnblasenkarzinoms: Neoadjuvante, induktive und adjuvante Strategien. *Onkol* 24:48–54
56. Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Rogers CG, Amiel G, Perotte P, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI (2005) Lymphovascular Invasion Is Independently Associated With Overall Survival, Cause-Specific Survival, and Local and Distant Recurrence in Patients With Negative Lymph Nodes at Radical Cystectomy. *J Clin Oncol* 23:6533–6539
57. Manoharan M, Katkoori D, Kishore TA, Jorda M, Luongo T, Soloway MS (2010) Lymphovascular invasion in radical cystectomy specimen: is it an independent prognostic factor in patients without lymph node metastases? *World J Urol* 28:233–237
58. Martini T, Ströbel P, Steidler A, Petrakopoulou N, Erben P, Bolenz C (2015) Detektion der lymphovaskulären Invasion mit D2-40-Immunhistochemie beim Urothelkarzinom der Harnblase. *Urol* 54:70–75

59. Mari A, Kimura S, Foerster B, Abufaraj M, D'Andrea D, Gust KM, Shariat SF (2018) A systematic review and meta-analysis of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol* 36:293–305
60. May M, Bastian PJ, Brookman-May S, Fritsche H-M, Bolenz C, Gilfrich C, Otto W, Trojan L, Herrmann E, Müller SC, Ellinger J, Buchner A, Stief CG, Tilki D, Wieland WF, Hohenfellner M, Haferkamp A, Roigas J, Zacharias M, Nuhn P, Burger M (2012) External validation of a risk model to predict recurrence-free survival after radical cystectomy in patients with pathological tumor stage T3N0 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 187:1210–1214
61. Murta-Nascimento C, Silverman DT, Kogevinas M, García-Closas M, Rothman N, Tardón A, García-Closas R, Serra C, Carrato A, Villanueva C, Dosemeci M, Real FX, Malats N (2007) Risk of Bladder Cancer Associated with Family History of Cancer: Do Low-Penetrance Polymorphisms Account for the Increase in Risk? *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 16:1595–1600
62. Novara G, Svatek RS, Karakiewicz PI, Skinner E, Ficarra V, Fradet Y, Lotan Y, Isbarn H, Capitanio U, Bastian PJ, Kassouf W, Fritsche H-M, Izawa JI, Tilki D, Dinney CP, Lerner SP, Schoenberg M, Volkmer BG, Sagalowsky AI, Shariat SF (2010) Soft Tissue Surgical Margin Status is a Powerful Predictor of Outcomes After Radical Cystectomy: A Multicenter Study of More Than 4,400 Patients. *J Urol* 183:2165–2170
63. Ohlmann C (2016) Urothelkarzinom der Harnblase: Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M (eds) *Die Urologie*. Springer, Berlin Heidelberg, pp 751-755
64. Ohlmann C-H, Lorch A, Merseburger A (2018) Perioperative Therapieoptionen beim Harnblasenkarzinom. *Uro-News* 22:32–37
65. Ovid MEDLINE(R). URL: <http://www.ovid.com/site/catalog/databases/901.jsp> (Stand:31.07.2015)
66. Park E, Ha HK, Chung MK (2011) Prediction of prognosis after radical cystectomy for pathologic node-negative bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 43:1059–1065
67. Rafnar T, Sulem P, Stacey SN, Geller F, Gudmundsson J, Sigurdsson A, Jakobsdottir M, Helgadóttir H, Thorlacius S, Aben KKH, Blöndal T, Thorgeirsson TE, Thorleifsson G, Kristjánsson K, Thorisdóttir K, Ragnarsson R, Sigurgeirsson B, Skuladóttir H, Gudbjartsson T, Isaksson HJ, Einarsson GV, Benediktsdóttir KR, Agnarsson BA, Olafsson K, Salvardsdóttir A, Bjarnason H, Asgeirsdóttir M, Kristinsson KT, Matthíasdóttir S, Sveinsdóttir SG, Polidoro S, Höiom V, Botella-Estrada R, Hemminki K, Rudnai P, Bishop DT, Campagna M, Kellen E, Zeegers MP, de Verdier P, Ferrer A, Isla D, Vidal MJ, Andres

- R, Saez B, Juberias P, Banzo J, Navarrete S, Tres A, Kan D, Lindblom A, Gurzau E, Koppova K, de Vegt F, Schalken JA, van der Heijden HFM, Smit HJ, Termeer RA, Oosterwijk E, van Hooij O, Nagore E, Porru S, Steineck G, Hansson J, Buntinx F, Catalona WJ, Matullo G, Vineis P, Kiltie AE, Mayordomo JI, Kumar R, Kiemenev LA, Frigge ML, Jonsson T, Saemundsson H, Barkardottir RB, Jonsson E, Jonsson S, Olafsson JH, Gulcher JR, Masson G, Gudbjartsson DF, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K (2009) Sequence variants at the TERT- CLPTM1L locus associate with many cancer types. *Nat Genet* 41:221–227
68. Rafnar T, Vermeulen SH, Sulem P, Thorleifsson G, Aben KK, Witjes JA, Grotenhuis AJ, Verhaegh GW, Hulsbergen-van de Kaa CA, Besenbacher S, Gudbjartsson D, Stacey SN, Gudmundsson J, Johannsdottir H, Bjarnason H, Zanon C, Helgadottir H, Jonasson JG, Tryggvadottir L, Jonsson E, Geirsson G, Nikulasson S, Petursdottir V, Bishop DT, Chung-Sak S, Choudhury A, Elliott F, Barrett JH, Knowles MA, de Verdier PJ, Ryk C, Lindblom A, Rudnai P, Gurzau E, Koppova K, Vineis P, Polidoro S, Guarrera S, Sacerdote C, Panadero A, Sanz-Velez JI, Sanchez M, Valdivia G, Garcia-Prats MD, Hengstler JG, Selinski S, Gerullis H, Ovsianikov D, Khezri A, Aminsharifi A, Malekzadeh M, van den Berg LH, Ophoff RA, Veldink JH, Zeegers MP, Kellen E, Fostinelli J, Andreoli D, Arici C, Porru S, Buntinx F, Ghaderi A, Golka K, Mayordomo JI, Matullo G, Kumar R, Steineck G, Kiltie AE, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, Kiemenev LA (2011) European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene. *Hum Mol Genet* 20:4268–4281
69. Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2009) Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen Teil 6 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arzteblatt* 106:456–463
70. Reuter VE (2005) Lymphovascular Invasion As an Independent Predictor of Recurrence and Survival in Node-Negative Bladder Cancer Remains to Be Proven. *J Clin Oncol* 23:6450–6451
71. Riede U-N, Wetterauer U (2017) Ableitende Harnwege. In: Riede U-N, Werner M (eds) *Allgemeine und Spezielle Pathologie*. 2. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg, pp 599-609
72. Robert Koch-Institut, die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (eds) (2017) *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 11. Ausgabe. Berlin
73. Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, Malats N, Wu X, Figueroa J, Real FX, Van Den Berg D, Matullo G, Baris D, Thun M, Kiemenev LA, Vineis P, De Vivo I, Albanes D, Purdue MP, Rafnar T, Hildebrandt MAT, Kiltie AE, Cussenot O, Golka K, Kumar R, Taylor JA, Mayordomo JI, Jacobs KB, Kogevinas M, Hutchinson A, Wang Z, Fu Y-P, Prokunina-Olsson L, Burdette L, Yeager M, Wheeler W, Tardón A, Serra C, Carrato A, García-Closas

- R, Lloreta J, Johnson A, Schwenn M, Karagas MR, Schned A, Andriole G, Grubb R, Black A, Jacobs EJ, Diver WR, Gapstur SM, Weinstein SJ, Virtamo J, Cortessis VK, Gago-Dominguez M, Pike MC, Stern MC, Yuan J-M, Hunter D, McGrath M, Dinney CP, Czerniak B, Chen M, Yang H, Vermeulen SH, Aben KK, Witjes JA, Makkinje RR, Sulem P, Besenbacher S, Stefansson K, Riboli E, Brennan P, Panico S, Navarro C, Allen NE, Bueno-de-Mesquita HB, Trichopoulos D, Caporaso N, Landi MT, Canzian F, Ljungberg B, Tjonneland A, Clavel-Chapelon F, Bishop DT, Teo MTW, Knowles MA, Guarrera S, Polidoro S, Ricceri F, Sacerdote C, Allione A, Cancel-Tassin G, Selinski S, Hengstler JG, Dietrich H, Fletcher T, Rudnai P, Gurzau E, Koppova K, Bolick SCE, Godfrey A, Xu Z, Sanz-Velez JI, García-Prats MD, Sanchez M, Valdivia G, Porru S, Benhamou S, Hoover RN, Fraumeni JF, Silverman DT, Chanock SJ (2010) A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 42:978–984
74. Salem HK, Mahfouz S (2012) Changing Patterns (Age, Incidence, and Pathologic Types) of Schistosoma-associated Bladder Cancer in Egypt in the Past Decade. *Urology* 79:379–383
75. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI, Lotan Y (2007) Concomitant Carcinoma In Situ Is a Feature of Aggressive Disease in Patients With Organ-Confined TCC at Radical Cystectomy. *Eur Urol* 51:152–160
76. Shariat SF, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Lerner SP, Palapattu GS, Cote RJ, Sagalowsky AI, Lotan Y (2008) Multiple biomarkers improve prediction of bladder cancer recurrence and mortality in patients undergoing cystectomy. *Cancer* 112:315–325
77. Shariat SF, Lotan Y, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Isbarn H, Fradet Y, Bastian PJ, Nielsen ME, Capitanio U, Jeldres C, Montorsi F, Müller SC, Karam JA, Heukamp LC, Netto G, Lerner SP, Sagalowsky AI, Cote RJ (2009) p53 predictive value for pT1-2 N0 disease at radical cystectomy. *J Urol* 182:907–913
78. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, Holter S, Gallinger S, Pollett A, Kuk C, van Rhijn B, Bostrom P, Cohen Z, Fleshner NE, Jewett MA, Hanna S, Shariat SF, Van Der Kwast TH, Evans A, Catto J, Bapat B, Zlotta AR (2013) Patients with Lynch Syndrome Mismatch Repair Gene Mutations Are at Higher Risk for Not Only Upper Tract Urothelial Cancer but Also Bladder Cancer. *Eur Urol* 63:379–385
79. Sonpavde G, Khan MM, Svatek RS, Lee R, Novara G, Tilki D, Lerner SP, Amiel GE, Skinner E, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Kassouf W, Fritsche H-M, Izawa JI, Ficarra V, Dinney CP, Lotan Y, Fradet Y, Shariat SF (2011) Prognostic risk stratification of pathological stage T2N0 bladder cancer after radical cystectomy. *BJU Int* 108:687–692

80. Sonpavde G, Khan MM, Svatek RS, Lee R, Novara G, Tilki D, Lerner SP, Amiel GE, Skinner E, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Kassouf W, Fritsche H-M, Izawa JI, Scherr DS, Ficarra V, Dinney CP, Lotan Y, Fradet Y, Shariat SF (2011) Prognostic risk stratification of pathological stage T3N0 bladder cancer after radical cystectomy. *J Urol* 185:1216–1221
81. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, De Nunzio C, Okamura K, Kaasinen E, Solsona E, Ali-El-Dein B, Tatar CA, Inman BA, N'Dow J, Oddens JR, Babjuk M (2016) Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa–pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol* 69:231–244
82. Tang W, Fu Y-P, Figueroa JD, Malats N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, Kogevinas M, Baris D, Thun M, Hall JL, De Vivo I, Albanes D, Porter-Gill P, Purdue MP, Burdett L, Liu L, Hutchinson A, Myers T, Tardón A, Serra C, Carrato A, Garcia-Closas R, Lloreta J, Johnson A, Schwenn M, Karagas MR, Schned A, Black A, Jacobs EJ, Diver WR, Gapstur SM, Virtamo J, Hunter DJ, Fraumeni JF, Chanock SJ, Silverman DT, Rothman N, Prokunina-Olsson L (2012) Mapping of the UGT1A locus identifies an uncommon coding variant that affects mRNA expression and protects from bladder cancer. *Hum Mol Genet* 21:1918–1930
83. vom Dorp F, Eisenhardt A, Goebell P-J, Gschwend J, Jakse G, Jäger T, Jocham D, Karl A, Knüchel Clarke R, Krege S, Lümmer G, Ohlmann C, Olbricht T, Otto T, Rettenmeier A, Rübber H, Schenck M, Schmid KW, Stief C, Stöckle M, Tritschler S, Zaak D (2014) Harnblasenkarzinom. In: Rübber H (ed) *Uroonkologie*. 6. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg, pp 415-502
84. vom Dorp F (2016) Urothelkarzinom der Harnblase: Instillationstherapie und Tumornachsorge. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M (eds) *Die Urologie*. Springer, Berlin Heidelberg, pp 731-733
85. Wittekind C (2017) *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim
86. Wu X, Ye Y, Kiemenev LA, Sulem P, Rafnar T, Matullo G, Seminara D, Yoshida T, Saeki N, Andrew AS, Dinney CP, Czerniak B, Zhang Z, Kiltie AE, Bishop DT, Vineis P, Porru S, Buntinx F, Kellen E, Zeegers MP, Kumar R, Rudnai P, Gurzau E, Koppova K, Mayordomo JI, Sanchez M, Saez B, Lindblom A, de Verdier P, Steineck G, Mills GB, Schned A, Guarrera S, Polidoro S, Chang S-C, Lin J, Chang DW, Hale KS, Majewski T, Grossman HB, Thorlacius S, Thorsteinsdottir U, Aben KKH, Witjes JA, Stefansson K, Amos CI,

- Karagas MR, Gu J (2009) Genetic variation in the prostate stem cell antigen gene PSCA confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 41:991–995
87. Xylinas E, Cha EK, Sun M, Rink M, Trinh Q-D, Novara G, Green DA, Pycha A, Fradet Y, Daneshmand S, Svatek RS, Fritsche H-M, Kassouf W, Scherr DS, Faison T, Crivelli JJ, Tagawa ST, Zerbib M, Karakiewicz PI, Shariat SF (2012) Risk stratification of pT1-3N0 patients after radical cystectomy for adjuvant chemotherapy counselling. *Br J Cancer* 107:1826–1832
88. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, Kaag M, Fransen van de Putte EE, Horenblas S, Drabick JJ (2016) Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist* 21:708–715
89. Zhang Z-L, Xiong Y-H, Li Y-H, Hou G-L, Liu Z-W, Han H, Qin Z-K, Yun J-P, Zhou F-J (2011) Reassessment of the predictive role of perivesical fat invasion in invasive bladder cancer prognosis in 151 Chinese patients. *Chin Med J (Engl)* 124:2915–2919
90. Zhu X, Zhong Z-H, Zhang X-Z, Zhang L, Zhao X-K, Lv C, Xu R, Ren W-G, Li S-C (2012) Comorbidity relationship to outcome of radical cystectomy in Chinese: a single institution study with the ACE-27 comorbidity index. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 13:827–831

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Professor Dr. Carsten Ohlmann, für die Überlassung dieses Themas und für seine unermüdliche und freundliche Unterstützung. Aufgrund seines großen Erfahrungsschatzes war er mir eine wertvolle Hilfe.

Ich danke Herrn Jakob Schöpe für die sehr gute Beratung bei der Erstellung der statistischen Ergebnisse und für die immer zeitnahe Beantwortung aller offenen Fragen.

Zudem möchte ich mich bei Frau Dr. Stefanie Schmidt und bei Frau Dr. Julia Elsässer für die Unterstützung und Beratung bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie sowie meinem Freund Daniel, die mich in schwierigen Arbeitsphasen stets motiviert haben.