

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Michael Stöckle)
Der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Adjuvante Chemotherapie des Blasenkarzinoms
nach radikaler Zystektomie -
Langzeitverlauf von Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen
aus der prospektiv randomisierten multizentrischen Phase III Studie
Cisplatin und Methotrexat versus
Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin
(AUO AB 05/95)**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2022**

vorgelegt von: Paul Kuther
geb. am: 13.02.1998

Tag der Promotion: 19.06.2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Michael D. Menger

Berichterstatter: PD Dr. Jan Lehmann

Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
1.1. Zusammenfassung in deutscher Sprache	1
1.2. Zusammenfassung in englischer Sprache	2
2. Einleitung	3
2.1. Das Harnblasenkarzinom	3
2.1.1. Epidemiologie	3
2.1.2. Risikofaktoren	4
2.1.3. Histopathologie	5
2.2. Klinik und Diagnostik	6
2.2.1. Symptome	6
2.2.2. Diagnostik	7
2.2.3. Tumorstaging	8
2.3. Therapie	10
2.3.1. Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms	10
2.3.2. Harnableitung	10
2.3.3. Neoadjuvante/ Adjuvante Chemotherapie	11
2.4. Eigene Fragestellung/ Zielsetzung der Arbeit	14
3. Material und Methodik (oder Beobachtungsgut)	15
3.1. Patienten	15
3.2. Studiendesign	15
3.3. Pharmaka	17
3.4. Therapieschema CM versus M-VEC	19
3.5. Dosisanpassung	20
3.6. GM-CSF	21
3.7. Erfassung der Nebenwirkungen	21
3.8. Statistische Auswertung	24
4. Ergebnisse	25
4.1. Patientenkollektiv Gesamtstudie	25
4.2. Demographische Daten der nodal positive Subgruppe	25
4.3. Behandlung	28
4.4. Toxizität	29
4.5. Überlebenszeitanalyse	32
4.5.1. Gesamtüberleben	32
4.5.2. Tumorspezifisches Überleben	34
4.5.3. Zeit bis zum Progress/Time to Progression (TTP)	36
4.5.4. Progressionsfreies Überleben/ Progression-free-Survival (PFS)	38
4.6. Univariate Analyse mittels ROC Analyse für kontinuierliche Variablen	40
4.6.1. Lymphogene Metastasierung	46
4.6.2. T-Stadium	49

4.6.3. Geschlecht	54
4.6.4. Anzahl Chemotherapiezyklen	55
4.6.5 Anzahl operierter Patienten pro Zentrum	58
4.7. <i>Multivariate Analyse von Variablen</i>	59
4.7.1. Progressionsfreie Überleben PFS	59
4.7.2. Zeit bis zum Progress	60
4.7.3. Gesamtüberleben	60
4.7.4. Tumorspezifisches Überleben	61
5. Diskussion	62
6. Literaturverzeichnis	76
7. Publication/ Danksagung	80
8. Lebenslauf	81
9. Anhang	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO Klassifikation - Tumor des Urothels	6
Tabelle 2: TNM Klassifikation, T-Stadium	8
Tabelle 3: TNM- Klassifikation, N-Stadium	9
Tabelle 4: Tabelle 4 TNM Klassifikation, M-Stadium	9
Tabelle 5: Tumorstadien nach UICC	9
Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien	15
Tabelle 7: Nebenwirkungen Cisplatin	17
Tabelle 8: Nebenwirkungen Methotrexat	18
Tabelle 9: Nebenwirkungen Vinblastin	18
Tabelle 10: Nebenwirkungen Epirubicin	19
Tabelle 11: Therapieschema Zytostatikagabe	19
Tabelle 12: WHO Toxizität Teil 1	22
Tabelle 13: WHO Toxizität Teil 2	23
Tabelle 14: Demographische Daten von 185 Patienten im pN+ Stadium	27
Tabelle 15: Anzahl der Chemotherapiezyklen	29
Tabelle 16: Auswertung der Toxizität Teil 1	30
Tabelle 17: Auswertung der Toxizität Teil 2	31
Tabelle 18: Daten zum Gesamtüberleben	33
Tabelle 19: Daten zum Tumorspezifischen Überleben	35
Tabelle 20: Rate der Zeit bis zum Progress nach Kaplan-Meier	37
Tabelle 21: Rate des Progressionsfreien Überlebens nach Kaplan-Meier	39
Tabelle 22: ROC Analyse Gesamtüberleben	42
Tabelle 23: ROC Analyse Tumorspezifisches Überleben	43
Tabelle 24: ROC Analyse Zeit bis zum Progress	44
Tabelle 25: ROC Analyse Progressionsfreie Überleben	45
Tabelle 26: Überlebendsendpunkte pN1 versus pN2 Patienten	48
Tabelle 27: Hazard Ratios des Gesamtüberleben abhängig vom T Stadium	51
Tabelle 28: Hazard Ratios Progressionsfreie Überleben abhängig vom T-Stadium	52
Tabelle 29: Hazard Ratios Zeit bis zum Progress abhängig vom T-Stadium	53
Tabelle 30: Hazard Ratios Progressionsfreie Überleben abhängig von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	57
Tabelle 31: Hazard Ratios der Zeit bis zum Progress anhängig von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	58
Tabelle 32: Multivariate Analyse des Progressionsfreie Überlebens	60
Tabelle 33: Multivariate Analyse der Zeit bis zum Progress	60
Tabelle 34: Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens	61
Tabelle 35: Multivariate Analyse des Tumorspezifischen Überlebens	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Altersgruppen in Schritten von 5 Jahresintervallen für CM (hellgrau) und M-VEC (dunkelgrau)	26
Abbildung 2: Verteilung der Geschlechter für CM (links) und M-VEC (rechts)	27
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Anzahl Tumor-positiver Lymphknoten CM (hellgrau) und M-VEC (Dunkelgrau)	28
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben (2=CM und 4= MVEC)	34
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für das Tumor-spezifische Überleben (2=CM und 4= MVEC)	36
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zum Progress (2=CM und 4= MVEC)	38
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für das Progressionsfreie Überleben	40
Abbildung 8: Exemplarische ROC Kurve Thrombozyten	41
Abbildung 9: Analyse des progressionsfreien Überlebens abhängig von der Anzahl Tumor-positiver Lymphknoten	46
Abbildung 10: Analyse des Tumorspezifischen Überlebens (CSS= cancer specific survival) abhängig von der Anzahl Tumor-positiver Lymphknoten	47
Abbildung 11: Analyse der Zeit bis zum Progress abhängig von der Anzahl Tumor-positiver Lymphknoten	47
Abbildung 12: Progressionsfreie Überleben abhängig vom pN1 bzw. pN2 Stadium	48
Abbildung 13: Zeit bis zum Progress abhängig vom pN1 bzw. pN2 Stadium	49
Abbildung 14: Analyse des Gesamtüberlebens abhängig vom T-Stadium	50
Abbildung 15: Analyse des progressionsfreien Überlebens abhängig vom T-Stadium	51
Abbildung 16: Zeit bis zum Progress abhängig vom T-Stadium	52
Abbildung 17: Analyse des progressionsfreien Überlebens abhängig von der Tumor-Organinfiltration	53
Abbildung 18: Analyse des Tumorspezifischen Überlebens abhängig von der Tumor-Organinfiltration	54
Abbildung 19: Tumorspezifisches Überleben abhängig vom Geschlecht	55
Abbildung 20: Progressionsfreie Überleben abhängig von der Anzahl der Chemotherapiezyklen (2 versus 3 Zyklen)	56
Abbildung 21: Progressionsfreie Überleben abhängig von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	56
Abbildung 22: Zeit bis zum Progress abhängig von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	57
Abbildung 23: Analyse des progressionsfreien Überlebens abhängig von der Anzahl der Patienten pro Zentrum	58
Abbildung 24: Vergleich der aktualisierten Daten aus der AUO AB 05/05 Studie mit der Publikation aus 2005 (Lehmann et al. 2005)	63
Abbildung 25: Vergleich der Daten aus der AUO AB 05/95 Studie mit (Hautmann et al. 2006)	66
Abbildung 26: Abbildung A (PFS) und B (OS): Vergleich der Daten aus der AUO AB 05/05 Studie mit (Stein et al. 2001)	67
Abbildung 27: Vergleich der Daten aus der AUO AB 05/05 Studie mit (Sternberg et al. 2015)	69

Abbildung 28: Erläuterung des Will-Rogers-Phänomen (Michael Stöckle, Jan Lehmann and Jürgen E. Gschwend, Thomas Otto 2007)	72
Abbildung 29: Vergleich des PFS von pN+ Patienten aus der LEA Studie (Kurve 1) mit den pN+ Patienten aus AUO AB 05/95 Studie (Kurve 2)	73
Abbildung 30: Vergleich des PFS von pN+ Patienten mit nur 1 oder 2 Tumor-positiven Lymphknoten aus der LEA Studie (Kurve 2) (Gschwend et al. 2019) mit entsprechenden pN+ Patienten AUO AB 05/95 Studie (Kurve 1)	74

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUO	Arbeitsgruppe Urologische Onkologie
AUA	American Urological Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CT	Computertomographie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EAU	European Association of Urology
EGOC	Eastern Co-operative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICD	International Classification of Diseases
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
AST/SGOT	Aspartat-Aminotransferase früher Serum-Glutamat-Oxalacetat Transaminase
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organisation

1. Zusammenfassung

1.1. Zusammenfassung in deutscher Sprache

In der vorliegenden Arbeit wurde der Langzeitverlauf von Patienten und Patientinnen mit muskelinvasiven Harnblasenkrebs und regionären Lymphknotenmetastasen aus der prospektiv randomisierten multizentrischen Phase III Studie (AUO AB 05/95) Cisplatin und Methotrexat versus Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin; ermittelt und diskutiert. Das Studienziel war die Untersuchung einer Therapieäquieffektivität hinsichtlich des Progressionsfreien Überlebens, bei gleichzeitig geringerem Nebenwirkungsspektrum der zweifach gegenüber der vierfach Chemotherapiekombination.

Die Gesamtstudienpopulation umfasste insgesamt 327 Patienten; die in dieser Dissertation untersuchte nodalpositive Subgruppe bestand aus 185 Teilnehmern und Teilnehmerinnen. Diese Patienten wurden durch ein im Herbst 2020 durchgeführtes Follow-up über einen Zeitraum von insgesamt 25 Jahren nach Zystektomie und adjuvanter Chemotherapie nachbeobachtet. Das Progressionsfreie Überleben für die mit Cisplatin und Methotrexat behandelten Patienten betrug im Median 23,2 Monate, und für die mit der vierfach Chemotherapie behandelten Patienten betrug es 22,5 Monate, bei einer Hazard Ratio von 0,953 (95% KI: 0,684-1,327) und einem p-Wert von 0,774. Die Auswertung des Gesamtüberlebens (OS, „overall survival“), des Tumorspezifischen Überlebens (CSS, „cancer specific survival“) sowie der Zeit bis zum Progress (TTP, „time to progression“) beider Therapiearme ergab ähnliche Ergebnisse, sodass die therapeutische Wirksamkeit der beiden Therapieansätze als gleichwertig erscheint.

Der log-rank-Test ergab aber bei keinem der Überlebenszeitpunkte einen signifikanten Unterschied. Im Gegensatz zu der primären Auswertung der Gesamt-Studiendaten 2005 war bei der Analyse der aktuellen Follow-up Daten ein log-rank Test auf Äquivalenz bei der hier vorliegenden Subgruppenanalyse nicht sinnvoll, sodass lediglich orientierende und deskriptive Signifikanztests auf einen Überlebensunterschied durchgeführt wurden. Hinsichtlich der Toxizität wurde unter der CM Therapie signifikant weniger Leukozytopenien (WHO Grad 3/4) sowie eine geringere Rate an Alopezien beobachtet. Außerdem wurde im Rahmen einer multivariaten Analyse unter anderem die Anzahl der Thrombozyten als unabhängiger Prognosefaktor für das Progressionsfreie Überleben eingestuft. Patienten mit einer präoperativ höheren Thrombozytenzahl waren signifikant länger progressionsfrei. Insgesamt bestärkt die aktuelle Langzeit-Datenerhebung die Erkenntnis aus 2005, dass die CM Therapie zur Behandlung des muskelinvasiven Harnblasenkrebs eine äquieffektive, sowie besser verträgliche Alternative zum damaligen Therapiestandard M-VEC darstellte.

1.2. Zusammenfassung in englischer Sprache

In this study, the long-term outcome of patients suffering from muscle-invasive bladder cancer and regional lymph node metastases from the prospective randomized multicenter phase III study (AUO AB 05/95) comparing cisplatin and methotrexate (CM) versus methotrexate, vinblastine, epirubicin and cisplatin (MVEC) was determined and discussed. The primary aim of the study was to investigate effectiveness of chemotherapy in terms of progression-free survival and the spectrum of side effects of the CM and MVEC chemotherapy. The study population included a total of 327 patients; the node-positive subgroup, which was examined in this dissertation consisted of 185 participants. These patients were followed up in autumn 2020 for a total of 25 years after cystectomy and adjuvant chemotherapy. The median progression-free survival of the patients treated with cisplatin and methotrexate was 23.2 months. Patients treated with MVEC chemotherapy had a median Progression-free survival of 22.5 months, with a hazard ratio of 0.953 (95% CI: 0.684-1.327) and a p-value of 0.774. The evaluation of overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS) and time to progression (TTP) of both therapy arms yielded similar results, so that the therapeutic effectiveness of the two therapeutic approaches occurred to be equivalent. However, the log-rank test did not reveal any significant results in any of the end-of-survival times. In contrast to the primary evaluation of the 2005 study data, a log-rank test for equivalence was not possible when analyzing the current follow-up data, so that only a significance test for a difference in survival could be carried out. In this context, the insignificant results for the non-different or equivalent survival data were to be expected. In terms of toxicity, significantly fewer leukocytopenias (WHO grade 3/4) and a lower rate of alopecia was observed in patients receiving CM therapy. In addition, as part of a multivariate analysis the number of platelets was classified as an independent prognostic factor for progression-free survival. Our analysis revealed that patients with preoperatively higher platelet counts had a significantly longer progression-free survival. Overall, the current data supports the perception of 2005 that CM can be considered as an equal effective and better tolerated alternative to the M-VEC therapy, which at that time represented the therapy standard for treatment of invasive bladder cancer.

2. Einleitung

Das Harnblasenkarzinom ist mit rund 30.000 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr der zweithäufigste Tumor im Fachgebiet der urologischen Onkologie. Das mittlere Erkrankungsalter liegt laut Robert-Koch-Institut zwischen dem 73. und 77. Lebensjahr (Robert-Koch Institut, 2021). Durch den demographischen Wandel innerhalb der deutschen Bevölkerung ist anzunehmen, dass in Zukunft die Inzidenz ansteigt (AWMF-Leitlinie 2020) und damit die Relevanz dieser Thematik zunimmt. Die Standardtherapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ist die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie. Eine cisplatinbasierte, adjuvante bzw. neoadjuvante Chemotherapie ist ebenfalls laut Leitlinie empfohlen, sofern der Allgemeinzustand (EGOC 0-1) des Patienten und eine ausreichende Nierenfunktion das zulässt.

Eine kurative Alternative zur Zystektomie bei muskelinvasivem Blasentumor stellt die transurethrale Resektion des Tumors mit anschließender simultaner Radiochemotherapie dar. Insbesondere Patienten mit muskelinvasivem aber lokal begrenzten Tumoren, welche sich nicht für eine Zystektomie eignen oder explizit eine blasenerhaltene Therapie wünschen, kommen für diese Therapiealternative in Frage. Die Chemotherapie, die als „Radiosensitizer“ dient, also die Sensibilität des Tumorgewebes auf die Bestrahlung erhöht, sollte aus einem Cisplatin-basierten Zytostatikaregime oder einer Kombination aus Mitomycin C und 5-Fluoruracil bestehen (AWMF-Leitlinie 2020). Es ist dabei wichtig, spätestens drei Monate nach Abschluss der Radiotherapie das Therapieansprechen per Zystoskopie und gleichzeitiger Probenbiopsie zu kontrollieren. Sofern keine histologische Komplettremission des Tumorgewebes durch die Radiochemotherapie erreicht werden konnte, sollte bei den betroffenen Patienten eine Salvage-Zystektomie durchgeführt werden, also eine sekundäre Entfernung der Harnblase.

In dieser Arbeit sollen die Langzeitverläufe von Patienten mit einem lokal lymphogen metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase untersucht und beschrieben werden, die im Rahmen einer klinischen Studie der AUO/DKG (AUO AB 05/95) nach radikaler Zystektomie adjuvant systemisch chemotherapiert wurden.

2.1. Das Harnblasenkarzinom

2.1.1. Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom steht an elfter Stelle der weltweit am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen. Bei dem männlichen Geschlecht ist es sogar die siebthäufigste Tumorerkrankung. Die weltweite altersstandardisierte Inzidenz (pro 100.000 Personen/Jahr) beträgt für Männer 9,0 und für Frauen 2,2. In der Europäischen Union liegt die altersstandardisierte Inzidenz für das männliche Geschlecht bei 19,1 und für das weibliche Geschlecht bei 4,0 ((Witjes et al. 2021), EAU-Leitlinie 2020). Durch den demographischen Wandel innerhalb der deutschen Bevölkerung ist anzunehmen, dass in Zukunft die Inzidenz ansteigt (AWMF-Leitlinie 2020).

Die weltweite altersstandardisierte Mortalität lag im Jahr 2012 bei 3,2 für Männer und bei 0,9 für Frauen (Ferlay et al. 2013). Dabei unterscheiden sich Inzidenz und Mortalität regional aufgrund unterschiedlicher Möglichkeiten bezüglich Diagnose- und Therapieverfahren sowie Lebenserwartung. Schätzungsweise 75 % der Blasenkarzinome sind auf die Mukosa begrenzt, also im pTa bzw. pT1 Stadium oder Carcinoma in situ (EAU-Leitlinie 2020). Bei Erkrankten, welche jünger als 40 Jahre sind, ist der Anteil dieser Karzinome sogar noch höher (Compérat et al. 2015). Patienten und Patientinnen mit Harnblasenkrebs im pTa, pT1 oder Carcinoma in Situ Stadium haben auch ein statistisch höheres Langzeitüberleben und ein geringeres Risiko bezüglich krankheitsspezifischer Mortalität im Vergleich zu der Gruppe mit muskelinvasivem pT2-pT4 Tumorstadium (EAU-Leitlinie 2020).

In Deutschland erkrankten im Jahre 2018 laut Robert Koch Institut circa 18.270 Personen an einem invasiven Harnblasenkarzinom, circa 25 % davon waren Frauen.

Das mittlere Erkrankungsalter für ein invasives Blasenkarzinom in Deutschland liegt für Frauen bei 76 Jahren und bei Männern bei 75 Lebensjahren. Die standardisierte Neuerkrankungsrate je 100.000 Personen beträgt bei Männern 19,7 und bei Frauen 5,5; und die altersstandardisierte Sterberate je 100.000 Personen beträgt bei Männern 5,1 und bei Frauen 1,7. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Männern bei 44% und bei Frauen bei 37%, jedoch hängt dies wahrscheinlich mit einer günstigeren Verteilung der Tumorstadien (36% versus 24% UICC Stadium 1) zu Gunsten der Männer zusammen (Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert-Koch Institut, 2021).

2.1.2. Risikofaktoren

Mehrere Faktoren stehen im Verdacht, bei der Entstehung des Harnblasentumors eine ursächliche Rolle zu spielen. Primär sind das Rauchen und die berufliche Exposition durch kanzerogene Stoffe als wichtigste Risikofaktoren zu nennen. Tabak verursacht 50-60 % der Blasentumore bei Männern und 20-30% bei Frauen (Freedman et al., 2011).

Die Dauer des Rauchens und die Menge an Tabak pro Tag korreliert direkt mit der Inzidenz (EAU-Leitlinie 2020). Das Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, ist laut der Amerikanischen Gesellschaft für Urologie bei aktiven Rauchern um den Faktor 4 erhöht ((Chang et al. 2017), AUA-Leitlinie 2017).

Für ehemalige Rauchern ist das Risiko noch um den Faktor 2 vergrößert. Passivrauchen kann ebenso das Risiko erhöhen (AUA-Leitlinie 2017)

Die beruflich-bedingte Intoxikation mit aromatischen Aminen, wie zum Beispiel Benzidine und 2-Naphtylamin, ist ebenfalls als wichtiger Risikofaktor einzuordnen. Obwohl die Exposition gegenüber diesen Substanzen abgenommen hat, ist die Latenzzeit zwischen Exposition und Krebsentstehung so lang, dass berufsbedingte Karzinome immer noch in der klinischen Gegenwart registriert werden (AWMF-Leitlinie 2020, Robert Koch Institut 2021). Zu diesen Berufsgruppen gehören vor allem

Mitarbeiter aus der Chemie-, Leder- und Farbenindustrie, Bergbau, Busfahrer – um nur die wichtigsten zu nennen (Reulen et al., 2008). Deshalb sollte bei jedem Patienten auch eine Berufsanamnese durchgeführt werden. Darüber hinaus kann das Harnblasenkarzinom auch durch Berufsgenossenschaftliche Unfallversicherungen als Berufskrankheit eingestuft werden (AWMF-Leitlinie 2020).

Die parasitäre Infektion durch die Gattung *Schistosoma*, auch bekannt als Bilharziose, stellt einen weiteren Risikofaktor für die Karzinogenese dar, insbesondere für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms der Harnblase (Gouda et al. 2007). Zudem gibt es Hinweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen einer fettreichen, obstarmen Ernährung und der Genese des Blasenkarzinoms (Steinmaus, Nuñez, and Smith 2000). Es wurde auch festgestellt, dass von einer lokalen Bestrahlung des kleinen Beckens u.a. bei einem Zervixkarzinom eine erhöhte Gefahr für Zweitmalignome im Harntrakt ausgehen (Chaturvedi et al. 2007). Auch bestimmte Medikamente, wie Cyclophosphamid und Pioglitazon, sowie eine genetische Prädisposition werden zu den Risikofaktoren gezählt (Robert Koch-Institut, 2019, (An et al., 2015)).

2.1.3. Histopathologie

Über 90 Prozent der Harnblasentumore sind Urothelkarzinome. Die genaue WHO Klassifikation ist in der folgenden Tabelle dargestellt, generell werden invasive und nicht-invasive Tumore unterschieden (Humphrey et al. 2016).

Circa 5 Prozent der Tumore sind Plattenepithelkarzinome. Diese sind häufig assoziiert mit einer Bilharziose oder einer länger andauernden Irritation der Blase durch beispielsweise einen Katheter und der damit verbundenen Entzündung (AWMF-Leitlinie 2020).

Lediglich 2 Prozent gehören zu der Gruppe der Adenokarzinome und weniger als 1 Prozent sind entweder Lymphome, Sarkome, Paragangliome oder Melanome (AWMF-Leitlinie 2020).

Tabelle 1: WHO Klassifikation - Tumor des Urothels

Tumorart	ICD-Schlüssel
Invasives Urothelkarzinom	
Nested, einschließlich großzellig nested Mikrozystisch	8120/3
Mikropapillär	8131/3
Lymphoepitheliom-artig	8082/3
Plasmazytoid / Siegelringzellig / Diffus Sakromatoid	8122/3
Riesenzellig	8031/3
Gering differenziert Lipid-reich Klarzellig	8020/3
Nicht-invasive urotheliale Läsionen	
Urotheliales Carcinoma in situ	8120/2
Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, niedriggradig (low grade)	8130/2
Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, hochgradig (high grade)	8130/2
Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potential	8130/1
Urotheliales Papillom	8120/0
Invertiertes urotheliales Papillom Urotheliale Proliferation mit unklarem malignem Potential Urotheliale Dysplasie	8121/0

2.2. Klinik und Diagnostik

2.2.1. Symptome

Das häufigste Symptom einer Harnblasenkarzinomerkrankung ist die schmerzlose Makrohämaturie. Von allen Patienten mit einem Blasen-Tumor weisen 68-97,5 Prozent zumindest einmal sichtbares Blut im Urin auf. Zusätzlich sind die Dysurie, Pollakisurie sowie eine Drangsymptomatik als irritative Symptome vor allem bei invasiven Karzinomen bekannt. Außerdem können weitere unspezifische Symptome wie abdominelle Schmerzen, Leukozytose, Obstipation und erhöhte Entzündungsparameter auftreten (AWMF-Leitlinie 2020).

Aufgrund dieser Symptome kann die mikroskopische Analyse des Urins, zum Beispiel mit Hilfe von Teststreifen oder auch durch einfache Nativmikroskopie, bei der Diagnostik von Urothelkarzinomen behilflich sein.

Bei der Urinzytologie untersucht man gefärbte Urinausstriche auf die Anwesenheit maligner Zellen, welche sich von dem urothelialen Tumor lösen und deshalb im Urin nachweisbar sein können. Die Sensitivität der Urinzytologie für high grade Urothelkarzinome und exophytische Läsionen ist sehr

hoch, jedoch niedriger für low grade Karzinome und endophytische Läsionen (AWMF-Leitlinie 2020).

2.2.2. Diagnostik

Wenn sich durch die oben genannten Symptome die Anzeichen für ein Harnblasenkarzinom verdichten, sollte zuerst eine Sonographie durchgeführt werden, um gegebenenfalls eine Raumforderung innerhalb der Harnblase aufzudecken bzw. Harnstauungsniere in Folge eines fortgeschrittenen Tumors auszuschließen. Gleichzeitig kann per Sonographie der Grund für eine Hämaturie - zum Beispiel eine Urolithiasis oder ein von den Nieren ausgehender Tumor - untersucht werden.

Als genereller Standard in der Primärdiagnostik des Blasenkarzinoms gilt die Weißlichtzystoskopie. Alternativ kann auch eine Fluoreszenzbasierte Zystoskopie erfolgen, welche eine höhere Sensitivität für ein Carcinoma in situ und kleinere papilläre Tumore aufweist. Sofern sich während der Zystoskopie Hinweise auf ein Karzinom ergeben, muss eine transurethrale Resektion mit anschließender pathologischer Untersuchung erfolgen, wobei dann das T-Stadium im Rahmen der TNM-Klassifikation kategorisiert werden sollte (AWMF-Leitlinie 2020).

Die weiterführende Diagnostik hängt von der Invasivität des Karzinoms ab, die durch das T-Stadium klassifiziert wird. Grundsätzlich unterscheidet man nicht-muskelinvasive Karzinome (pTis, pTa, pT1) und muskelinvasive Karzinome (\geq pT2).

Bei Erstbefund eines nichtmuskelinvasiven Tumors ist keine weitere radiologische Diagnostik des oberen Harntraktes außer einer Ultraschalluntersuchung indiziert. Die Ausnahme bilden high-grade und multiple Tumore sowie Tumore, die im *Trigonum vesicae* lokalisiert sind. Diese sollten mittels CT-Urographie, Kontrastmittel MRT oder Ausscheidungsurogramm weiter untersucht werden, da eine höhere Inzidenz von Malignomen im oberen Harntrakt besteht.

Um beim muskelinvasiven Karzinom eine optimale Therapie festzulegen, ist eine weiterführende Bildgebung unabdingbar. Es kommt bei Fortschreiten des Tumors oft zu Metastasen in den Lymphknoten des kleinen Beckens oder hämatogenen Metastasen in viszerale Organen wie Leber oder Lunge. Deshalb gilt ein CT des Rumpfes (Abdomen und Thorax) als Standardverfahren. Anstatt der mehrphasigen CT-Aufnahmen kann auch ein MRT mit Kontrastmittel und eine MR-Urographie durchgeführt werden. Eine Knochenszintigraphie zum Ausschluss von Knochenmetastasen ist jedoch nur bei speziellen Beschwerden wie Knochenschmerzen oder einem Anstieg der alkalischen Phosphatase indiziert. Bisher gibt es auch keine Evidenz, dass ein signifikanter Zusatznutzen einer PET-CT gegenüber einer normalen Computertomographie besteht (AWMF-Leitlinie 2020).

Um sicher zwischen einem low und high grade Karzinom zu unterscheiden oder den urothelialen Ursprung einer Metastase nachzuweisen, kann auch eine Immunhistochemie durchgeführt werden. Dabei werden bestimmte molekulare Tumormarker wie CK20, p63, p53 oder Ki-67 auf der Zelloberfläche markiert und das Tumorgewebe kann so differenzierter histologisch evaluiert werden. Außerdem kann die Immunhistochemie die Diagnose bei unklarer Primärtumordifferenzierung sichern (AWMF-Leitlinie 2020).

2.2.3. Tumorstaging

Jedes Karzinom sollte anhand der TNM Klassifikation der „Union internationale contre le cancer“ eingeordnet werden. Das T steht für Tumor und beschreibt die Größe, bzw. die Invasionstiefe des Primärtumors.

Tabelle 2: TNM Klassifikation, T-Stadium

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht gewertet werden
T0	Kein Nachweis vom Primärtumor
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in Situ „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in Muscularis Propria ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in Muskularis propria ein (äussere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand

Das N steht für Nodal, also beschreibt den potentiellen Befall von regionären Lymphknoten.

Tabelle 3: TNM- Klassifikation, N-Stadium

N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliacele oder präsakrale Lymphknoten)
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens(hypogastrische,Obturator-,externe iliacele oder präsakrale Lymphknoten)
N3	Metastase(n) der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis

Das M steht für Metastasen, dokumentiert also die Anwesenheit von Fernmetasten.

Tabelle 4: Tabelle 4 TNM Klassifikation, M-Stadium

M	Fernmetasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Metastasen in nicht regionären Lymphknoten
M1b	Andere Fernmetastasen

Zusätzlich können die Tumore auch noch anhand ihrer TNM- Klassifikation in verschiedene Stadien wie folgt eingeteilt werden.

Tabelle 5: Tumorstadien nach UICC

Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3a, T3b, T4a T1, T2, T3, T4a	N0	M0
		N1	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Stadium IVA	T4b Jedes T	Jedes N	M0
		Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

Zusätzlich kann noch der Grad der zellulären Differenzierung im Rahmen eines sogenannten Gradings bestimmt werden. Die WHO unterscheidet seit 2004 nur noch zwischen high und low grade Karzinomen. Im deutschsprachigen Raum wird die Zelldifferenzierung darüber hinaus in pathologische Stadien gelegentlich weiterhin von G1 bis G3 eingeteilt, wobei im G1 Stadium die

Tumorzellen noch weitgehend gut differenziert sind, während beim G3 Stadium schon eine starke zelluläre Anaplasie besteht. Ausschlaggebend ist dabei immer der Teil des Gewebes, welcher am schlechtesten differenziert ist, unabhängig von dessen Anteil am Gesamttumorgewebe (Lindemann-Docter & Knüchel-Clarke, 2008).

2.3. Therapie

2.3.1. Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Als Standardtherapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms gilt die radikale Zystektomie mit bilateraler Lymphadenektomie (AWMF-Leitlinie 2020). Allerdings liegt, trotz modernster Operationsverfahren, die 5-Jahres krankheitsspezifische Überlebensrate auf alle pathologischen Stadien bezogen bei maximal 66 % (Shariat et al., 2006).

Bei weiblichen Patienten umfasst die Operation die Entfernung des Uterus, der Adnexen und die distalen Ureteren, und in Abhängigkeit der Tumorlokalisation auch die vordere Vaginalwand. Bei prämenopausalen Patientinnen kann auf die Entfernung der Adnexe verzichtet werden. Wenn es sich um einen unifokalen, nicht Blasenwand überschreitenden Tumor handelt, kann auf die Entfernung der vorderen Vaginalwand verzichtet werden, um zum Beispiel die Gefahr einer postoperativen sexuellen Dysfunktion zu verringern, jedoch gibt es bisher keine eindeutige wissenschaftliche Evidenz für diesen Nutzen.

Bei Männern wiederum wird die Prostata, die Vesicae seminalis, der proximale Ductus deferens sowie die distalen Ureteren entfernt. Zusätzlich soll bei den Patienten während der Operation eine Schnellschnittuntersuchung des Absetzungsrandes von der Urethra und den Ureteren erfolgen, da Urothelkarzinome häufig multifokal auftreten und, falls Tumorzellen in der (prostatistischen) Harnröhre nachweisbar sind, auch eine Urethrektomie indiziert ist. Die radikale Zystektomie kann konventionell per Laparatomie, laparoskopisch oder roboterassistiert durchgeführt werden. Das minimal invasive Verfahren wird immer wieder gegen die offene Operation in Studien abgewogen, bisher konnte aber noch keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden. Die Patienten sollten aber über die unterschiedlichen Operationsverfahren und deren Vor- und Nachteile informiert werden (EAU-Leitlinie 2020, AWMF Leitlinie 2020).

2.3.2. Harnableitung

Im Rahmen der radikalen Zystektomie ist eine Harnableitung erforderlich, um den sicheren Abfluss des Urins aus dem Körper zu gewährleisten. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen **kontinenten** und **inkontinenten** Harnableitungsverfahren.

Zu den inkontinenten Verfahren gehört die Ureterokutaneostomie auch Harnleiterfisteln genannt, bei welchen die Harnleiter in die Bauchwand eingenäht werden und der Harn dann in einem Beutelsystem

aufgefangen werden kann. Da es aber häufig zu Stenosen an der Implantationsstelle der Haut kommt, ist eine ständige Schienung des Harnweges nötig (AWMF-Leitlinie 2020).

Als Goldstandard der inkontinenten Harnableitung gilt daher die Herstellung eines sogenannten Conduits v.a. mittels Dünndarmsegment (selten Dickdarm). Besonders populär ist die Verwendung eines Teils des Ileums, welches mit den Enden der Harnleiter verbunden wird und auch über ein Stoma mit einem Beutelsystem an der Bauchdecke verbunden wird (AWMF-Leitlinie 2020).

Die älteste Form der kontinenten Harnableitung ist die Ureterosigmoidostomie. Bei diesem Verfahren wird eine Anastomose zwischen den Ureteren und dem Colon sigmoideum geschaffen, sodass der Urin in Form einer Kloakenbildung dann mitsamt der Fäzes transrektal ausgeschieden werden kann (AWMF-Leitlinie 2020). Diese Form der Ableitung wird heute wegen verschiedenster möglicher Komplikationen und Nebenwirkungen nur noch selten gewählt.

Eine Alternative ist der sogenannte katheterisierbare Pouch. Dabei wird eine Art Harnreservoir aus einem Teil des Darmes geformt und über einen Ventilmechanismus in der Nähe des Umbilicus in der Haut vernäht. Der Urin kann dann mehrmals täglich mithilfe eines Katheters abgeführt werden (AWMF-Leitlinie 2020).

Der Einsatz eines orthotopen Harnblasenersatzes, auch als Neoblase bekannt, kommt der Funktion der ursprünglichen Harnblase am nächsten. Dabei wird wieder ein Reservoir aus einem Dünndarmsegment so konstruiert, dass es mit dem Harnleiter und der Harnröhre verbunden ist und der Harn sich anschließend nicht zurückstauen kann. Voraussetzungen für diesen Eingriff sind tumorfreie Absetzungsråder der Urethra und der Ureteren. Zudem sind chronische entzündliche Darmerkrankungen, ein bestrahlter Darm, Belastungsinkontinenz und eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <35-40 ml/min) potentielle Kontraindikationen (AWMF-Leitlinie 2020).

2.3.3. Neoadjuvante/ Adjuvante Chemotherapie

Die Durchführung einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie als Teil der primären Therapie des invasiven Harnblasenkarzinoms verbessert signifikant das Überleben der Patienten gegenüber der alleinigen Zystektomie (Burdett 2022), deshalb sollte jeder Patient über die unterschiedlichen Möglichkeiten der perioperativen Chemotherapie aufgeklärt werden. Die genaue Therapie sollte interdisziplinär zum Beispiel in einem Tumorboard erörtert werden und bei Therapiebeginn abgestimmt sein. Bisher gibt es aber noch keine Studie, die eine neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie direkt miteinander verglichen hat. Die Leitlinienkommission schätzt die Evidenz der Studienlage sowohl für den neoadjuvanten als auch adjuvanten Therapieansatz als „moderat“ ein.

Eine neoadjuvante Chemotherapie wird unabhängig vom Lymphknotenstatus nach Erstdiagnose eines invasiven Blasen Tumors verabreicht, umfasst meistens 3-4 Zyklen und sollte aus einer cisplatinbasierten Kombinationstherapie bestehen. Nach zwei erfolgten Zyklen sollte ein bildgebendes Restaging erfolgen, um einen Progress unter Therapie zu erkennen.

Das Standardregime der adjuvanten Chemotherapie sollte ebenfalls cisplatinbasiert sein und wird insbesondere bei Tumoren, welche mindestens das pT3 Stadium erreicht haben und/oder nodal positiv sind, in Erwägung gezogen.

Das klassische Therapieschema der Erstlinienchemotherapie besteht entweder aus einer Kombination von Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin/Doxorubicin, Cisplatin (MVAC) oder seit dem Jahr 2000 aus einer Kombination von Gemcitabin und Cisplatin (GC) (AWMF-Leitlinie 2020).

Bereits im Jahr 1985 konnte anhand an eines Patientenkollektives von 25 Personen die Effektivität des MVAC Medikamentenregimes in Bezug auf Tumorregression bei fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinom-Patienten belegt werden (C. N. Sternberg et al., 1985).

Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit der MVAC Kombination im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie gegenüber einer 3-Fach Kombination mit Cisplatin, Cyclophosphamid und Adriamycin (CisCA) verglichen (Logothetis et al. 1990). Dabei wurde eine deutliche Überlegenheit des MVAC Regimes hinsichtlich Ansprechverhalten und Überlebenszeit festgestellt.

Im Jahr 1992 wurde das M-VAC Therapieschema auch mit der Cisplatin-Monotherapie bei der Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Urothelkarzinoms verglichen und dabei ein signifikant längeres progressionsfreie Überleben (10,0 Monate versus 4,3 Monate) sowie längeres Gesamtüberleben (12,5 versus 8,2 Monate) der M-VEC Gruppe gegenüber der Monotherapie Gruppe festgestellt (Loehrer et al. n.d.). Allerdings war in dieser Studie bereits augenscheinlich, wie hämatotoxisch die konventionelle M-VAC Therapie wirkt und so zu einer ausgeprägten Granulozytopenie, Thrombopenie und u.a. auch Mukositis führen kann.

Zu Beginn der 2000er Jahre konnte die klassische M-VAC Therapie durch die High-Dose M-VAC Therapieform optimiert werden. Dabei werden die Abstände der Therapiezyklen von 4 auf 2 Wochen verkürzt, die Dosis von Cisplatin und Doxorubicin verdoppelt, bei gleichzeitiger Reduktion der Dosis von Methotrexat und Vinblastin. Zusätzlich wird die Therapie durch die Gabe von G-CSF (Granulozyten- Kolonie stimulierender Faktor) unterstützt, um der hämatotoxischen Wirkung der Zytostatitika entgegenzuwirken. Dieser Therapieansatz zeigte zwar keinen signifikanten Überlebensvorteil, aber eine Reduktion der Toxizität, bei gleichzeitiger minimaler Verbesserung des

medianen progressionsfreien Überlebens (9,1 Monate versus 8,2 Monate) des HD-MVAC Studienarmes gegenüber des klassischen M-VAC Schemas ((Sternberg et al. 2001)).

Die kardiotoxische Wirkung des Zytostatikums Adriamycin als Teil des M-VAC Therapieschemas ist bekannt. Deshalb wurde in weiten Teilen Europas Epirubicin statt Adriamycin im Rahmen einer entsprechenden **M-VEC** Therapie verwendet. Epirubicin stammt ebenfalls aus der Gruppe der Anthracycline und ist chemisch ein Stereoisomer des Doxorubicins (Paul Launchbury and Habboubi 1993).

Im Jahr 2000- bzw. durch das längere Follow-up im Jahr 2005- konnte von der Maase ein deutlich geringeres Nebenwirkungsprofil der Gemcitabin/Cisplatin Kombinationstherapie gegenüber dem ursprünglichen MVAC Regime bei fortgeschritten metastasierten Patienten belegen. Das mediane Gesamtüberleben war vergleichbar bei beiden Studiengruppen mit leichtem Vorteil zu Gunsten des M-VAC Studienarmes (14.8 versus 13.8 Monate). Jedoch war die Rate der septischen Komplikationen wie febrile Neutropenie (14% vs. 2%), neutropenische Sepsis (12% vs 1%) sowie Alopezie (55% vs. 11%) und Mukositis (22% vs 11%) bei MVAC Patienten ungleich höher (Von Der Maase et al. 2005).

In drei randomisierten Phase-2-Studien wurden jeweils cisplatinbasierte Medikamentenregime mit Carboplatinkombinationen bei Patienten mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Harnblasenkarzinom verglichen.

In allen stellte sich aber die carboplatinbasierende Therapie als deutlich weniger wirksam, besonders bezogen auf das Gesamtüberleben der Patienten (Bellmunt et al. 1997; Dogliotti et al. 2007; Petrioli et al. 1996).

Voraussetzungen für die cisplatinbasierte Erstlinienchemotherapie sind ein guter Allgemeinzustand des Patienten (ECOG Performance Status 0-1), eine ausreichende Nierenfunktion (GFR 60) und keine weiteren Komorbiditäten, wie Hörverlust oder periphere Neuropathien. Sofern ein guter Allgemeinzustand des Patienten gegeben ist, aber die anderen Kriterien nicht erfüllt werden können, kann auf eine Kombination aus Gemcitabin und Carboplatin zurückgegriffen werden (AWMF Leitlinie 2020).

De Santis verglich eine Gemcitabin/Carboplatin Therapie mit einer Methotrexat, Carboplatin und Vinblastin (M-CAVI) Kombination für Patienten, die für eine cisplatinbasierte Therapie aufgrund niedriger GFR und/oder Performance Status 2 nicht in Frage kamen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens, aber die Inzidenz von schwerer akuter Toxizität (Tod, schwere Thrombopenie mit Blutung, Grad 3 und 4 Nierentoxizität, febrile Neutropenie und Mukositis) war bei den M-CAVI Patienten höher (De Santis et al. 2009).

Deshalb gilt die Gemcitabin/Carboplatin als Therapiemöglichkeit für Cisplatin-ungeeignete Personen, auch nicht "fitte" Patienten genannt. Jedoch gibt es bis dato noch keine definierte Standardtherapie für Cisplatin-unfitte Patienten (AWMF-Leitlinie 2020)

Mittlerweile können auch beim fortgeschrittenen/metastasiertem Harnblasenkarzinom Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Atezolizumab oder Pembrolizumab eingesetzt werden, wenn Patienten ungeeignet für eine cisplatinbasierte Chemotherapie sind und ein PD-L1 positiver Status besteht. Für den adjuvanten bzw. neo-adjuvanten Ansatz gibt es aber noch keine Leitlinien basierte Indikation (AWMF-Leitlinie 2020).

2.4. Eigene Fragestellung/ Zielsetzung der Arbeit

Die cisplatinbasierte Chemotherapie gilt aktuell immer noch als Standard in der adjuvanten Systemtherapie des lokal fortgeschrittenen Blasenkarzinoms nach radikaler Zystektomie. Dabei hat sich die ausgeprägte Toxizität der Medikamentenkombination aus Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin (M-VEC) als relevanter Nachteil erwiesen.

In der vorliegenden prospektiv randomisierten Studie wurde daher eine 2-fach-Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin und Methotrexat mit der in den 1990er Jahren gängigen 4-fach Therapie M-VEC im adjuvanten Behandlungsansatz für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom der Blase (pT3a-4a und/oder pN1, TNM 1997) verglichen. Unter der Annahme einer reduzierten Nebenwirkungsrate im CM-Arm wurde hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens auf eine äquivalente therapeutische Wirkung getestet. Es handelte sich somit um eine Äquieffizienzstudie mit einer kalkulierten Fallzahl von 160 Patienten in jedem Arm (Lehmann et al., 2005).

Entsprechend wurde als primäres Studienziel die Zeit bis zum Progress der Erkrankung festgesetzt, als sekundäres Ziel wurde die Erfassung der Toxizitätsrate nach WHO Kriterien sowie die Gesamt- und tumorspezifische Überlebenszeit analysiert.

Gegenstand der vorliegenden Dissertation ist die Untersuchung des Langzeitverlaufs von Patienten mit nodal positivem Harnblasenkarzinom aus der AUO-Studie AB 05/95 mit einer Beobachtungszeit von mittlerweile bis zu 25 Jahren nach Zystektomie. Dabei werden die Überlebenszeit-Endpunkte Gesamtüberleben, Tumorspezifisches Überleben, Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zum Progress in den beiden randomisierten Gruppen verglichen und Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil der Chemotherapie-Kombinationen gegenübergestellt. Die Gesamtstudienpopulation umfasste 327 Patienten, in dieser Arbeit wird über die Subgruppe, bestehend aus 185 Patienten mit regionärem Lymphknoten-positivem Blasenkarzinom, berichtet.

3. Material und Methodik (oder Beobachtungsgut)

3.1. Patienten

In dem Zeitraum zwischen 1994 und 2001 wurden insgesamt 335 Patienten mit einem muskelinvasiven und/oder lymphogen metastasierten Harnblasenkarzinom aus 35 urologisch-chirurgischen Zentren in ganz Deutschland rekrutiert. Um in die Studie erfolgreich eingeschleust werden zu können, sollten die Patienten nach erfolgter radikaler Zystektomie einen Tumor im pT3a, pT3b, pT4a Stadium (TNM-Klassifikation 1997) und/oder histologisch gesicherten positiven Befall der pelvinen Lymphknoten nachweisen. Die vollständige pelvine Lymphadenektomie im Rahmen der Zystektomie galt auch als Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie. Dabei sollte die Entfernung der Lymphknoten mindestens bis zur Bifurkation der *Arteria iliaca communis* reichen. Falls diese nicht durchführbar war, sollte je ein lateral des Gefäßes befindlicher Lymphknoten entfernt und diese, wie alle anderen perioperativ entnommen Lymphknoten, histopathologisch untersucht werden.

Die komplette mikro- und makroskopische Entfernung des Tumors (R0-Resektion) sowie der histologische Befund eines Urothelkarzinoms mit oder ohne Anteile eines Adeno- bzw. Plattenepithelkarzinoms galten als weitere Bedingungen für die Teilnahme an der Studie. Der Nachweis eines inzidentellen Prostatakarzinoms galt nicht als Ausschlusskriterium, aber schwerwiegende kardiale Erkrankungen wie Herzinsuffizienzen im NYHA Stadium III oder IV sowie Herzvitien und schwere koronare Herzerkrankungen. Ebenfalls durfte die radikale Zystektomie zum Zeitpunkt des Chemotherapiebeginns nicht länger als 4 Monate zurückliegen.

Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind in der folgenden Tabelle gegenübergestellt.

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenalter < 70 Jahre	Patientenalter > 70 Jahre
Karnofsky-Index $\geq 80\%$	Karnofsky-Index < 80%
Kreatininclearance ≥ 70 ml/min oder Serumkreatinin < 1,3 mg/dl	Kreatininclearance < 70 ml/min oder Serumkreatinin $\geq 1,3$ mg/dl
Leukozyten $\geq 3,0$ /nl Thrombozyten ≥ 150 /nl	Leukozyten < 3,0/nl Thrombozyten < 150/nl
SGOT < 60 U/l; Bilirubin < 1,5 mg/dl	SGOT ≥ 60 U/l; Bilirubin $\geq 1,5$ mg/dl

3.2. Studiendesign

Die Patienten, welche die genannten Kriterien erfüllten, wurden nach erfolgter Zystektomie und Einholung ihres schriftlichen Einverständnisses mittels Randomisierung einem der beiden Studienarme zugeteilt. In Studienarm A erhielten die Patienten die Zweifach-Zytostatika-Kombination aus Cisplatin

und Methotrexat, in Studienarm B die Vierfach-Kombination aus Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin. Beide Therapieformen wurden als adjuvante Behandlung appliziert.

Genauere Informationen zur verabreichten Chemotherapie-Dosis und der darunter beobachteten Toxizität bzw. Nebenwirkungen nach WHO Kriterien und dem weiteren klinischen Verlauf der Patienten stammen von den jeweils behandelnden urologischen Abteilungen, den weiterbehandelnden Fach- und Hausärzten und den Patienten selbst.

Nach Abschluss der Chemotherapie wurden die Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen durch die genannten Institutionen auch nachbeobachtet. Diese Nachsorge umfasste die gründliche körperliche Untersuchung des Patienten, eine Röntgen-Thorax-Aufnahme, eine Sonographie des Abdomens sowie eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Beckens und des Retroperitoneums. Zusätzlich erfolgte die laborchemische Bestimmung des Serumkreatinins, um die Nierenfunktion des Patienten zu beurteilen. Weitere Diagnostik war nur bei weiteren Symptomen wie z.B. Knochenschmerzen oder neurologischen Auffälligkeiten indiziert.

Die Kontrolluntersuchungen erfolgten in den ersten beiden Jahren vierteljährlich, danach halbjährlich und nach 5 Jahren noch einmal pro Jahr. Zur Dokumentation der Untersuchungsbefunde wurden standardisierte Bögen, sogenannte Case-Report Forms (CRF) verwendet. Die erhobenen Daten wurden dann der Studienzentrale in Kiel bzw. Homburg/Saar schriftlich mitgeteilt und dort ab 1997 in einer Microsoft Access-Datenbank (Microsoft Office Access 2003) dokumentiert und verarbeitet.

Als primärer Endpunkt der statistischen Auswertung der Studie wurde die Zeit bis zum erstmaligen Nachweis eines eventuellen Tumorprogresses festgelegt. Als Tumorprogress gilt der Befund einer oder mehrerer bösartiger Raumforderungen im Blasenlager, in den Knochen oder in parenchymatösen Organen oder auch anderen Lymphknotenregionen, welche nicht anhand typischer histologischer, klinischer oder laborchemischer (z.B.: spezifische Tumormarker) Erscheinungsformen als blasenkarzinomunabhängige Zweitkarzinome identifiziert werden können. Oder vereinfacht ausgedrückt: Jede Raumforderung wurde als Progress gewertet, bis ein nicht-urothelialer Ursprung des Gewebes nachgewiesen werden konnte. Unabhängig vom histologischen Typ des Tumorgewebes, scheidet jeder Patient mit einem Zweitkarzinom aus der weiteren Beobachtung der Studie aus, gilt aber bis zum erstmaligen Auftreten des Zweitkarzinoms als progressionsfrei.

Im Jahr 2020 wurde im Rahmen dieser Dissertation ein Follow-up der nodal-positiven Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen durchgeführt, die nach der Erstpublikation der Ergebnisse 2005 noch gelebt haben. Das Ziel war es, das Gesamtüberleben, das tumorspezifische Überleben und progressionsfreie Überleben sowie die Zeit bis zum Progress in den beiden randomisierten Patientengruppen zu untersuchen. Dafür wurden zunächst die Patienten postalisch mit der Bitte kontaktiert, anhand eines beiliegenden standardisierten Fragebogens Auskunft über einen eventuellen Progress zu geben und die Informationen zurück an die Studienzentrale zu übermitteln (Fragebogen

siehe Anhang). Zu Patienten, von denen noch aktuelle Telefonnummern vorlagen, wurde versucht, telefonisch Kontakt aufzunehmen. Zudem war es auch Angehörigen von bereits verstorbenen Patienten möglich, Informationen bezüglich des klinischen Verlaufs und der Todesumstände zu geben. Des Weiteren wurden die Haus- und Fachärzte der Patienten konsultiert, die per Post und telefonisch nicht zu erreichen waren. Als letztes Mittel wurden die jeweiligen Einwohnermeldeämter kontaktiert, um zumindest den Todeszeitpunkt der Studienteilnehmer und Teilnehmerinnen zu dokumentieren. Die erhobenen Daten wurden ebenfalls in einer Microsoft-Office-Datenbank erfasst und gespeichert.

3.3. Pharmaka

Folgende Chemotherapeutika wurden in beiden Patientengruppen verwendet.

Cisplatin

Die Platinverbindung gehört zu der Gruppe der Alkylanzien und bewirkt die Bildung abnormer Basenpaare, Strangbrüche sowie eine Quervernetzung (Cross-linking) einzelner DNA-Stränge. Dadurch wird die Mitose bzw. die Replikation der DNA gehemmt. Cisplatin kann im Darm, Niere und Leber akkumulieren und wird hauptsächlich über den Urin eliminiert. Die Gabe erfolgt streng intravenös, eine Prähydratation war auch notwendig (“Kurzlehrbuch. Pharmakologie und Toxikologie,” 2019). Die potentiellen Nebenwirkungen laut Prüfungsprotokoll sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 7: Nebenwirkungen Cisplatin

Nebenwirkungen	
Hämatologisch	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Gastrointestinal	Anorexie, Übelkeit, Erbrechen
Elektrolythaushalt	Hypocalcämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie
Neurologisch	Ototoxizität
Renal	Nephrotoxizität, Tubulusfunktionsstörungen (30%) Irreversible Tubulusnekrose
Dermatologisch	Alopezie
Selten	Anaphylaktoide Reaktionen

Methotrexat

Methotrexat gehört zu der Gruppe der Folsäureantagonisten. Es hemmt kompetitiv die Dihydrofolsäurereductase und somit auch die De-Novo-Synthese von Nukleotiden. Darüber hinaus bewirkt Methotrexat die Akkumulation von Glutamatmolekülen zu Methotrexatpolyglutamat, welches den zytotoxischen Effekt steigert. Als Antidot bei Methotrexatintoxikation oder Hypersensitivität kann Calciumfolinat eingesetzt werden. Laut Prüfungsprotokoll sollte die Applikation ebenfalls intravenös erfolgen.

Die Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 8: Nebenwirkungen Methotrexat

Nebenwirkungen	
Hämatologisch	Leukopenie, Thrombozytopenie
Gastrointestinal	Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Mukositis, Diarrhoe
Neurologisch	Kopfschmerz, Schwindel
Renal	Nierenversagen (dosisabhängig)
Hepatisch	Hepatotoxizität
Dermatologisch	Flush, Juckreiz, Urtikaria, Follikulitis, Vaskulitis, Photosensibilität, Depigmentierung oder Hyperpigmentierung, Alopezie
Selten	Fieber, Schüttelfrost, Osteoporose, pulmonale Reaktion (Fibrose)

Vinblastin

Vinblastin gehört zu der Gruppe der Vincalkaloide. Dies sind Mitosehemmstoffe und wirken zellzyklusspezifisch, insbesondere in der M-Phase, indem sie die Polymerisation der Tubulinunterheiten zu Mikrotubuli hemmen.

Damit ist die Ausbildung des Spindelapparates nicht möglich und die Zellteilung wird verhindert. Vinblastin wird über die Niere und über die Galle ausgeschieden. Die Applikation wird intravenös durchgeführt.

Die potentiellen Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 9: Nebenwirkungen Vinblastin

Nebenwirkungen	
Hämatologisch	Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Gastrointestinal	Erbrechen, Mukositis, Ileus
Neurologisch	Neurotoxizität, z.T. irreversibel
Dermatologisch	Alopezie, reversibel

Epirubicin

Epirubicinhydrochlorid ist ein 4'Epimer des Doxorubicinhydrochlorid und gehört zu der Gruppe der Anthrazykline. Aufgrund ihrer molekularen Struktur können sie sich zwischen den Basenpaaren der DNA-Stränge positionieren und so die Transkription und Replikation inhibieren. Epirubicin wird vorwiegend hepatisch metabolisiert und biliär eliminiert. Die Gabe erfolgt streng intravenös.

Die Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle dargestellt ("Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie," 2019).

Tabelle 10: Nebenwirkungen Epirubicin

Nebenwirkungen	
Hämatologisch	Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hyperurikämie
Gastrointestinal	Anorexie, Übelkeit, Erbrechen
Renal	Rotfärbung des Urins ohne Krankheitswert
Hepatisch	Leberschäden
Kardial	Kardiale Toxizität
Dermatologisch	Alopezie
Selten	Anaphylaktoide Reaktionen, Fieber

3.4. Therapieschema CM versus M-VEC

Die Gabe der beiden Chemotherapie-Kombinationen erfolgte nach bestimmten Vorgaben sowie an vorab festgelegten Behandlungsterminen. Sowohl bei der CM als auch bei der M-VEC Patientengruppe wurden jeweils 3 Therapiezyklen durchgeführt. Die Dauer eines Chemotherapiezyklus betrug bei dem M-VEC Studienarm 4 Wochen, bzw. 28 Tage. Für den CM Studienarm hingegen war ein Zeitraum von 3 Wochen bzw. 21 Tagen pro Chemotherapiezyklus vorgegeben. Die genau zu verabreichende Dosis an Chemotherapeutika wurde für jeden Patienten individuell anhand der Körperoberfläche berechnet (mg/qm KOF = mg pro Quadratmeter Körperoberfläche). Der genaue zeitliche Ablauf der beiden Therapieformen ist in der folgenden Tabelle 11 aufgezeigt.

Tabelle 11: Therapieschema Zytostatikagabe

M-VEC		3 x 4 Wochen														
	(mg/qm KOF)	Tag	1	2	8	15	22	29	30	36	43	50	57	58	71	78
Methotrexat	270		30			30	30	30			30	30	30		30	30
Vinblastin	27			3		3	3		3		3	3		3	3	3
Epirubicin	135			45					45					45		
Cisplatin	210			70					70					70		
CM		3 x 3 Wochen														
Cisplatin	210		70				70				70					
Methotrexat	240				40	40		40		40		40	40			

Aus der Tabelle lässt sich ebenfalls schlussfolgern, dass die verabreichte kumulative Cisplatindosis bei beiden Therapiearmen identisch war, aber die Methotrexatdosis im M-VEC Arm um 30 mg/qmKOF (240 vs 270 mg/qmKOF) höher lag.

3.5. Dosisanpassung

Aufgrund der bekannten starken Nebenwirkungen der verabreichten Chemotherapie-Kombinationen wurden vorab bestimmte hämatologische und organspezifische Grenzwerte festgelegt, um eine Anpassung der Dosis unter Therapie zu ermöglichen.

Bei Patienten des CM Studienarmes wurde auf die Gabe von Methotrexat verzichtet, wenn die Leukozytenwerte auf unter 2,5/nl und/oder Thrombozyten auf unter 100/nl fielen. Die Gabe von Methotrexat wurde nicht aufgeschoben und nicht zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt. Wenn eine stark eingeschränkte Nierenfunktion vorlag, welche als Kreatinin Clearance < 70 ml/min definiert war, so wurde die verabreichte Menge von Methotrexat und Cisplatin um 50% der Solldosis reduziert. Sofern sogar eine Kreatinin-Clearance von unter 50 ml/min vorlag, wurde weder Cisplatin noch Methotrexat gegeben. Wenn am Ende des Therapiezyklus die Leukozyten- und Thrombozytenwerte nicht mindestens 3/nl bzw. 100/nl betragen, wurde der Beginn des nächstfolgenden Therapiezyklus verschoben, bis sich das Knochenmark anhand der daran gekoppelten Blutwerte regeneriert hatte.

Für Patienten aus dem M-VEC Studienarm galten ähnliche Grenzwerte. Bei Leukozytenwerten unter 2,5/nl und/oder Thrombozytenwerten unter 100/nl wurde auf die Gabe von Methotrexat und Vinblastin ohne Aufschub verzichtet. Die Dosismodifikationen aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion waren identisch zu denen des CM Patientengruppe. Bei einer Kreatinin-Clearance von unter 70 ml/min wurde die verabreichte Dosis von Cisplatin und Methotrexat um 50% reduziert und bei einer Clearance von unter 50 ml/min wurde gar kein Cisplatin und Methotrexat gegeben.

Eine Reduzierung der Vinblastin- und Epirubicindosis um 50% erfolgte, wenn der Bilirubinplasmaspiegel 1,5 mg/dl und der SGOT Wert 60 U/l überschritt. Falls die leberfunktionsspezifischen Blutwerte Bilirubin und SGOT sogar die 3,0 mg/dl bzw. 180 U/l Grenze übertrafen, erfolgte keine Gabe von Epirubicin und Vinblastin.

Für die M-VEC Patienten musste zum Ende eines Therapiezyklus ebenfalls die Thrombozytenzahl mindestens 100/nl und Leukozytenzahl mindestens 2,5 pro nl betragen, sonst konnte der folgende Chemotherapiezyklus nicht begonnen werden.

3.6. GM-CSF

Den hämatotoxischen Nebenwirkungen durch die Myelodepression verursachenden Chemotherapeutika konnte durch die additive Gabe von GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) entgegengewirkt werden.

Indikationen für den Einsatz von GM-CSF waren das Auftreten von leukozytopenischem Fieber (Gesamtleukozyten $< 1/nl$ und Temperatur $> 38,4$ Grad), leukozytopenisch bedingtem Ausfall der Gaben von Methotrexat bzw. Methotrexat und Vinblastin sowie die bereits beschriebene Therapieverzögerung wegen nicht ausreichender Knochenmarksregeneration.

GM-CSF sollte frühestens 24 Stunden nach letzter Chemotherapiegabe bzw. bis 24 Stunden vor der nächsten Chemotherapiegabe verabreicht werden.

Ab einem Patientengewicht von 70 kg betrug die Dosierung 480 $\mu g/Tag$. Für Patienten, die weniger als 70 kg wogen, war eine Dosis von 300 $\mu g/Tag$ indiziert. Die Applikation erfolgte subcutan und wurde vor jedem weiteren Therapiezyklus durchgeführt.

3.7. Erfassung der Nebenwirkungen

Die im Rahmen der Zytostatikatherapie beobachteten Komplikationen bzw. Nebenwirkungen wurden dokumentiert und anhand von WHO Kriterien in verschiedene Schweregrade von 0-4 eingeteilt. Die genaue Klassifizierung der WHO zur Bestimmung der Toxizität chemischer Substanzen ist in den folgenden Tabellen 12 und 13 aufgezeigt. Nach Vorgaben des Studienprotokolls sollten alle WHO Grad 4 Nebenwirkungen sowie alle tumorunabhängigen Todesfälle, bei denen eine kausaler oder koinzidenzieller Zusammenhang vermutet wird, umgehend mittels eines separaten Formulars an die Studienzentrale gemeldet werden.

Die Nebenwirkungen wurden in den folgenden anatomischen Regionen dokumentiert:

- Hämatopoese / Blutungen
- Gastrointestinal
- Renal
- Pulmonal
- Kardiologisch (Rhythmusstörungen / Funktion / Perikarditis),
- Neurologisch (peripheres Nervensystem / Bewusstsein),
- Allgemein (Schmerzen, Fieber, Allergie, Hautreaktionen, Haarausfall, Infektionen, Obstipation)

Tabelle 12: WHO Toxizität Teil 1

WHO Tox	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hämoglobin	>=110g/L >=6,8mmol/L	95-109 g/L 5,6-6,7 mmol/L	80-94 g/L 4,95-5,8 mmol/L	65-79 g/L 4,0-4,9 mmol/L	< 65g/L <4,0mmol/L
Leukozyten	>=4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
Granulozyten	>=2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Thrombozyten	>=100	75-99	50-74	25-49	<25
Blutung	fehlt	Petechien	Leichter Blutverlust	Starker Blutverlust	
Bilirubin	<=1.25	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
Transaminasen AST/ALT	<=1.25	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
Alkalische Phosphatase	<=1.25	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
Harnstoff	<=1.25	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
Kreatinin	<=1.25	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
Proteinurie	keine	<3g/l	<3-10 g/L	>10 g/L	Nephrotisches Syndrom
Hämaturie	fehlt	mikroskopisch	stark	Stark mit Gerinsel	Obstruktive Uropathie
Oral	fehlt	Wundsein/ Erythem	Erythem,Ulzera; Kann feste Speisen verzehren	Ulzera, kann nur flüssiges zu sich nehmen	Orale Alimentation unmöglich
Übelkeit/ Erbrechen	fehlt	Übelkeit	Vorübergehendes Erbrechen	Therapiebedürftiges Erbrechen	Therapie- refraktäres Erbrechen

Tabelle 13: WHO Toxizität Teil 2

WHO Tox	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Diarrhoe	fehlt	Vorübergehend <2 Tage	Tolerabel	Intolerabel therapiebedürftig	Hämorrhagische Dehydrierung
Pulmonal	fehlt	Leichte Symptome	Belastungs- dyspnoe	Ruhedyspnoe	Strenge Bettruhe erforderlich
Arzneimittelfieber	fehlt	Fieber < 38,0 Celsius	Fieber 38-40	Fieber >40	Fieber mit Blutdruckabfall
Allergie	fehlt		Bronchospasmus keine parentale Therapie nötig	Bronchospasmus Parentale Therapie nötig	Anaphylaxie
Haut	fehlt	Erythem	Trockene Abschilferung, Bläschenbildung	Feuchte Desquamation Ulzeration	Exfoliative Dermatitis Nekrose erfordert chirurgische Intervention
Haar	fehlt	Minimaler Haarausfall	Mäßige fleckige Alopezie	Komplette Alopezie, reversibel	Irreversible Alopezie
Infektion	fehlt	Leichte Infektion	Mäßige Infektion	Schwere Infektion	Schwere Infektion mit Blutdruckabfall
Herzrhythmus	fehlt	Sinustachykardie	Unifokale PVC	Multifokale PVC	Kammertachykardie
Herzfunktion	fehlt	Asymptomatisch, jedoch abnormale kardiale Zeichen	Transitorische symptomatische Funktionsstörung Keine Therapie erforderlich	Symptomatische Funktionsstörung Auf Therapie ansprechend	Symptomatische therapierefraktäre Funktionsstörung
Perikarditis	fehlt	Asymptomatischer Erguss	Symptomatisch; Keine Punktion erforderlich	Tamponade; Punktion erforderlich	Tamponade; Operation erforderlich
Bewusstsein	fehlt	Vorübergehende Lethargie	Somnolenz <50 % des Wachseins	Somnolenz >50 % des Wachseins	Koma
Peripher	fehlt	Parästhesien und/oder abgeschwächte Sehenreflexe	Starke Parästhesien Und/oder leichtes Schwindelgefühl	Intolerable Parästhesien und/oder deutlicher motorischer Ausfall	Paralyse
Obstipation	fehlt	leicht	Mäßig	Geblähter Bauch	Geblähter Bauch und Erbrechen
Schmerz	fehlt	leicht	mäßig	schwer	therapierefraktär

3.8. Statistische Auswertung

Primärer Endpunkt der Studie war der statistische Vergleich des progressionsfreien Überlebens nach adjuvanter Chemotherapie unter Annahme der therapeutischen Effektivitätsäquivalenz zwischen der 2-fach CM Kombination und der 4-fach M-VEC Kombination. Als sekundäres Studienziel galt der Vergleich der Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen nach WHO Kriterien sowie weiterer Überlebenszeit-Endpunkte in den beiden Studienarmen.

In dieser Dissertation wird explizit auf das Überleben der nodal positiven Patienten eingegangen, dafür wurde ein Log-Rank-Test zur Auswertung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven durchgeführt. Bei der Auswertung der aktuellen Follow-up Daten konnte mittels des Log-rank Tests jedoch nur die einseitige Überlegenheit der MVEC gegenüber der CM Therapie untersucht werden. Im ursprünglichen Studienprotokoll, bzw. bei der primären Auswertung, konnte ein Test auf Äquivalenz durchgeführt werden. Im Studienprotokoll wurde das progressionsfreie Überleben als äquivalent angesehen, wenn die CM Überlebenskurve zu keinem Zeitpunkt mehr als 15% unter der M-VEC Kurve verläuft. Weiterhin war festgelegt, dass die Trennschärfe/Power des Tests mindestens 80 % betragen soll. Als Signifikanzniveau wurde die in der biomedizinischen Wissenschaft übliche 5% Schwelle festgesetzt. Zum Vergleich der Nebenwirkungen wurde der Fisher-Exact-Test (Vierfelder-Test) angewendet.

Die Statistische Auswertung erfolgte computergestützt mit Hilfe des Programms BIAS (Biometrische Analyse von Stichproben. Version 11.12 © 1989-2020 epsilon-Verlag), welches vom Institut für Biometrie und Statistik der Goethe-Universität Frankfurt am Main entwickelt wurde.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv Gesamtstudie

In einem Zeitraum von über sechs Jahren zwischen Januar 1994 und September 2000 wurden insgesamt 335 Patienten aus 40 urologisch-onkologischen Zentren aufgrund eines organüberschreitenden bzw. lokoregionär-lymphogen metastasierten Harnblasenkarzinoms nach radikaler Zystektomie für die Studie (AUO AB 05/95) randomisiert.

Von den ursprünglich 335 registrierten Patienten mussten 8 Personen aus unterschiedlichen Gründen (Zweitmalignom, Alter des Patienten, eingeschränkte Nierenfunktion, Entwicklung von Metastasen oder Rückzug der Einverständniserklärung) nachträglich vor Beginn der Chemotherapie aus der Studie ausgeschlossen werden. Von den verbleibenden 327 Patienten waren 257 (78,6 %) männlichen und 70 weiblichen (21,4 %) Geschlechts.

Zum Zeitpunkt der Operation betrug das durchschnittliche Alter aller Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen im Median 60,5 Jahre (35 - 70,9 Jahre).

Der Zeitraum zwischen radikaler Zystektomie und Beginn der Chemotherapie betrug im Median 56 Tage in beiden Studienarmen.

Im gesamten M-VEC Studienarm befanden sich 164 Patienten. Die Patientengruppe, die mit Cisplatin/Methotrexat behandelt wurde, umfasste insgesamt 163 Patienten.

Zum Zeitpunkt der Publikation, bzw. zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung (03/2003), betrug die mediane Nachbeobachtungszeit der Gesamtstudienpopulation 42 Monate.

Bei 56,6 Prozent, bzw. 185, der insgesamt 327 Studienteilnehmer stellte sich ein histologisch lymphknotenpositiver Befund heraus (Lehmann et al. 2005).

Im weiteren Verlauf dieser Dissertation werden die Ergebnisse dieser 185 Patienten mit pathologisch nachgewiesenem Lymphknotenbefall, insbesondere die Ergebnisse aus dem Follow-up 2020/21, dargestellt.

Die Aufarbeitung der Ergebnisse der Lymphknoten-negativen Patienten zum Zeitpunkt der Publikation war einer anderen Doktorarbeit von Frau Dr. med. Urte Fischer vorbehalten (Fischer-Nürnberg 2006).

4.2. Demographische Daten der nodal positive Subgruppe

Die Subgruppe mit nodalpositivem Befund umfasste insgesamt 185 der 327 Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen. Von den 185 befanden sich 92 Patienten im CM Studienarm und 93 im M-VEC Studienarm. Über die ganze Subgruppe hinweg stellten die Patienten mit einem Tumor im pT3 Stadium den größten Anteil mit 54,1 Prozent dar. Die genaue Verteilung der einzelnen Tumorstadien,

inklusive deren Anteil in den beiden Therapiearmen, ist in der Tabelle 14 dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Zystektomie betrug das mediane Lebensalter in der CM Gruppe 60,2 Jahre und in der M-VEC Gruppe 60,4 Jahre.

Der Großteil mit über 50 Prozent der Studienpopulation wurde von Patienten zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr gebildet. Die genaue Altersstruktur ist in folgendem Diagramm nochmals graphisch dargestellt.

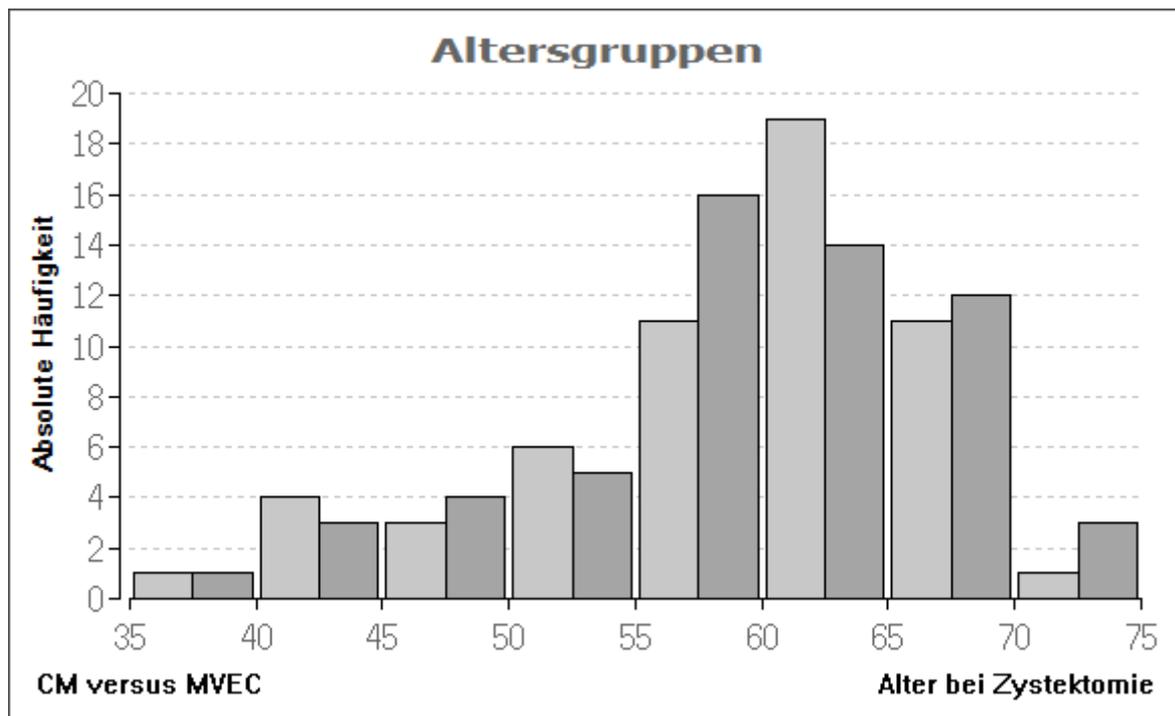


Abbildung 1: Verteilung der Altersgruppen in Schritten von 5 Jahresintervallen für CM (hellgrau) und M-VEC (dunkelgrau)

Der überwiegende Teil der Studienpopulation war männlich. In der nodalpositiven CM Gruppe waren 26 (28,3 %) Frauen und 66 Männer (71,7 %) vertreten. In dem Lymphknoten positiven M-VEC Studienarm waren sogar 78 (83,9 %) Personen männlichen und lediglich 15 (16,1 %) weiblichen Geschlechts. Die Geschlechterverteilung ist in dem folgenden Balkendiagramm nochmal anschaulich dargestellt.

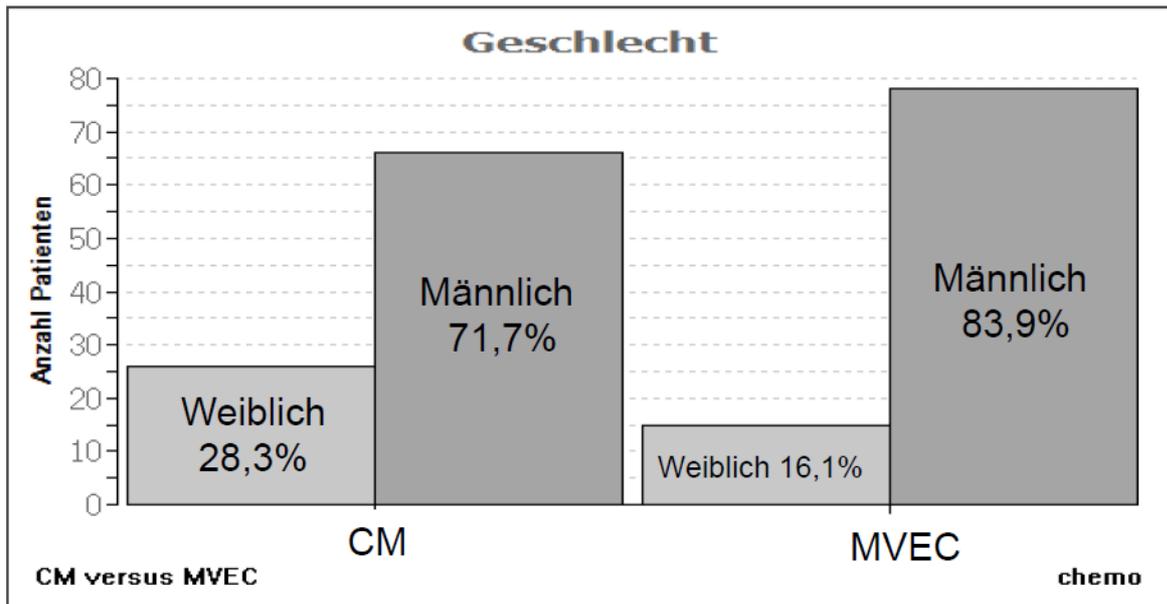


Abbildung 2: Verteilung der Geschlechter für CM (links) und M-VEC (rechts)

Tabelle 14: Demographische Daten von 185 Patienten im pN+ Stadium

	CM (n=92)	M-VEC (n=93)	gesamt (n=185)
T-Stadium			
pT1 pN+	6 (6,5%)	3 (3,2 %)	9 (4,9%)
pT2 pN+	14 (15,2 %)	29 (31,2 %)	43 (23,2 %)
pT3 pN+	56 (60,9 %)	44 (47,1 %)	100 (54,1%)
pT4a pN+	15 (16,3 %)	16 (17,20 %)	31 (16,8 %)
pTIS pN+	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	2 (1,1 %)
Alter			
<50	10 (10,9 %)	12 (12,9 %)	22 (11,9 %)
50-59	35 (38,0%)	32 (34,4 %)	67 (36,2%)
60-70	47 (51,1%)	49 (52,7 %)	96 (51,9 %)
Median	60,2 (38-70)	60,4 (35-70)	60,2 (35-70)
Geschlecht			
Männlich	66 (71,7 %)	78 (83,9 %)	144 (77,8 %)
Weiblich	26 (28,3 %)	15 (16,1 %)	41 (22,2%)
Lk Status			
pN lymphangiosis	1 (1,1%)	0 (0)	1 (0,5%)
pN1	36 (39,1%)	35 (37,6%)	71 (38,4 %)
pN2	55 (59,8%)	58 (62,4 %)	113 (61,1 %)
„Range“ befallener Lk	1-12	1-17	1-17
Median befallener Lk	2	2	2

Im CM Studienarm befanden sich 36 Patienten im pN1 Stadium, also dem Befall eines solitären Lymphknotens im kleinen Becken. 55 Patienten wiesen Tumore im pN2 Stadium auf, bzw. mit einem Befall multipler Lymphknoten im kleinen Becken (siehe TNM Klassifikation). Lediglich bei einem Patienten zeigte sich eine Lymphangiosis carcinomatosa.

35 der insgesamt 93 Patienten im M-VEC Studienarm waren im pN1 Stadium. 58 Patienten wiesen einen Tumor im pN2 Stadium auf. Die Häufigkeit der tumorpositiven Lymphknoten ist in der folgenden Abbildung Nr.3 dargestellt. Über beide Therapiearme hinweg wurden bei den meisten Patienten zwei positive Lymphknoten diagnostiziert. Wichtig ist zu erwähnen, dass nur die Anzahl der tumorpositiven Lymphknoten dokumentiert wurde, aber nicht die anatomische Position und die Anzahl der insgesamt operativ entfernten Lymphknoten. Das Thema der Bestimmung einer Lymphknotendichte („lymphnode density“), also dem Verhältnis zwischen Anzahl der Tumorpositiven Lymphknoten zu entfernten Lymphknoten, kam erst ab Mitte der 1990er Jahre in der anglo-amerikanischen Literatur auf und wurde bei Konzeption des Studienprotokolls der hier beschriebenen Studie Mitte der 1990er Jahre noch nicht berücksichtigt. Daher liegen hierfür keine Daten vor.

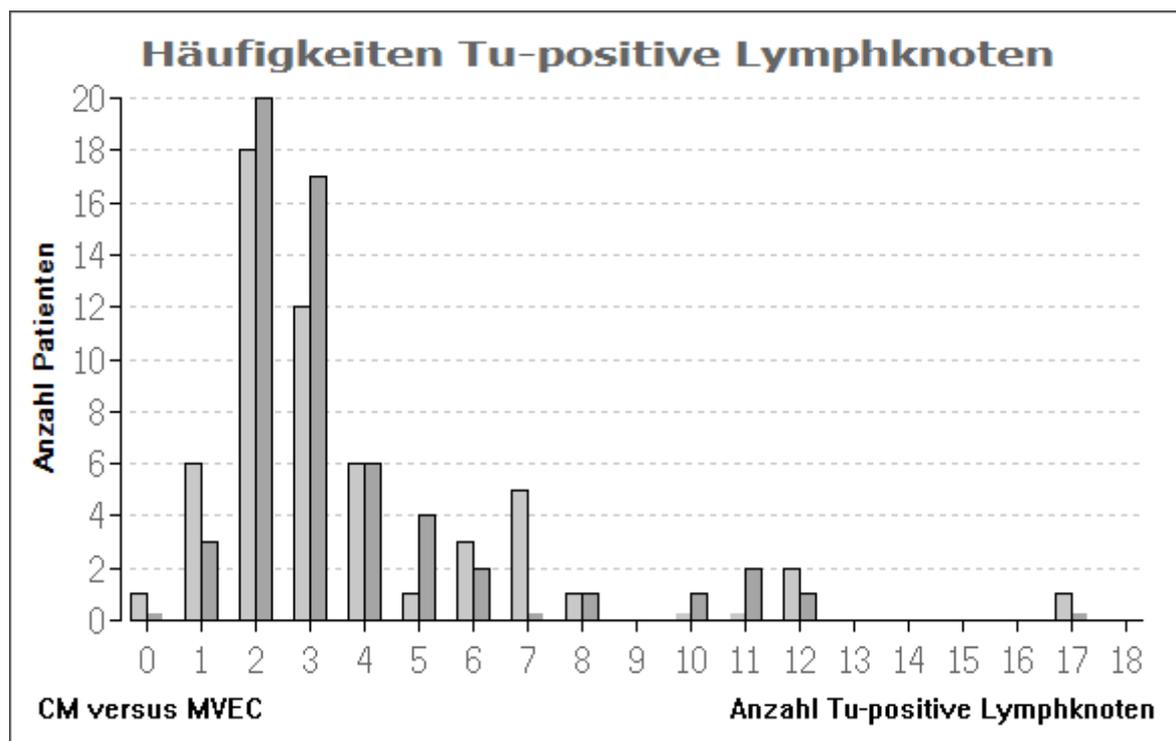


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Anzahl Tumor-positiver Lymphknoten CM (hellgrau) und M-VEC (Dunkelgrau)

4.3. Behandlung

Alle 185 Patienten mit Lymphknoten-positiven Befund wurden für eine adjuvante Chemotherapie aufgeklärt und nach Einverständnis 92 Patienten für den CM Studienarm und 93 Patienten für den M-

VEC Studienarm randomisiert.

Von dem 92 Patienten im CM Therapiearm erhielten 66 (71,7%) planmäßig die 3 Zyklen Zytostatika, 9 Patienten (9,8 %) nur 2 Zyklen. Sieben (7,6%) Personen konnte lediglich 1 Zyklus Chemotherapie verabreicht werden. Aus bereits erwähnten, unterschiedlichen Gründen (zum Beispiel Zweitmalignom) erhielten 10 (10,9 %) Patienten keine Chemotherapie. In Summe wurden 223 Zyklen nach dem CM Schema verabreicht.

In dem M-VEC Studienarm bekamen 67 (72,0%) Patienten wie geplant 3 Zyklen nach dem M-VEC Schema, 10 (10,8 %) Patienten erhielten lediglich 2 Zyklen und 10 (10,8 %) Patienten erhielten auch nur 1 Zyklus. Sechs (6,5%) Patienten erhielten keinen einzigen Zyklus Zytostatika. In Summe wurden 231 Zyklen nach dem M-VEC Schema verabreicht. Die Einzelheiten sind in der folgenden Tabelle nochmals präsentiert.

Unabhängig von der genau verabreichten Chemotherapiedosis wurden alle Patienten entsprechend dem Protokoll nachbeobachtet und im Sinne einer „Intention-to -treat“ analysiert.

Tabelle 15: Anzahl der Chemotherapiezyklen

	CM	M-VEC	Gesamt
N Patienten	92	93	185
Patienten mit Chemotherapie	82 (89,1 %)	87 (93,6 %)	169 (91,4 %)
3 Zyklen	66 (71,7 %)	67 (72,0%)	133 (71,9 %)
Nur 2 Zyklen	9 (9,8 %)	10 (10,8 %)	19 (10,3 %)
Nur 1 Zyklus	7 (7,6 %)	10 (10,8%)	17 (9,2 %)
Patienten ohne adj. Chemotherapie	10 (10,9%)	6 (6,5%)	16 (8,6 %)
Anzahl verabreichter Zyklen	223	231	454

4.4. Toxizität

Bei der Auswertung der Toxizität beider Therapieregime dominierten die hämatologischen Nebenwirkungen. Die Rate an Leukopenien WHO Grad 3/4 war in der MVEC Patientengruppe signifikant höher als in der CM-Gruppe. Über dreimal so viele MVEC Patienten erlitten im Vergleich zu den CM Behandelten, einen manifesten Mangel an weißen Blutkörperchen (8,8% versus 26,2%). Zusätzlich wurde die Alopezie Grad 3/4 signifikant häufiger bei den MVEC Patienten registriert (19,1% vs. 1,8%). Bei den übrigen hämatologischen und nicht- hämatologischen Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die nicht-hämatologischen Kriterien, wie zum Beispiel neurologische Nebenwirkungen, traten generell selten oder gar nicht auf.

Tabelle 16: Auswertung der Toxizität Teil 1

Gruppe	CM		MVEC		Fisher-Test zweiseitig p-Wert	Fisher-Test einseitig p-Wert
	0/ Pat. Gesamt	1 oder 2/ Pat. Gesamt	0/ Pat. Gesamt	1 oder 2/ Pat. Gesamt		
Allergie	60/60 100%	0/60 0%	60/60 100%	0/60 0%	-	-
Fieber	54/69 78,3%	14/69 20,3%	48/62 77,4%	13/62 21,0%	1,000	0,547
Haare	33/59 56,0%	25/59 42,4%	20/63 31,8%	29/63 46,0%	0,718	0,411
Haut	53/59 89,8%	5/59 8,5%	57/61 93,4%	3/61 4,9%	0,487	0,340
Herz	58/59 98,3%	1/59 1,7%	56/60 93,3%	4/60 6,7%	0,364	0,187
Hämatopoese	21/69 30,4%	43/69 62,3%	13/75 17,33%	38/75 50,7%	0,181	0,107
Leukozyten/nl	30/80 37,5%	43/80 53,8%	15/84 17,9%	48/84 57,1%	0,754	0,90
Hb g/dl	22/55 57,1%	27/55 49,1%	28/65 43,1%	33/65 50,8%	1,000	0,500
Thrombozyten/nl	60/79 76,0%	15/79 19,0%	73/84 86,9%	9/84 10,7%	0,184	0,102
Infektionen	47/63	14/63	52/64	8/64	0,166	0,112
Lunge	57/59	1/59	54/60	5/60	0,207	0,107
Magen						
Darm	29/71	32/71	24/73	42/73	0,182	0,092
Leber						
Nervensystem	51/59	8/59	52/62	9/62	1,000	0,544
Niere, Blase	44/67	23/67	44/65	21/65	0,855	0,476
Schmerz	51	8	58/62	3/62	0,126	0,097

Tabelle 17: Auswertung der Toxizität Teil 2

Gruppe	CM			MVEC			Fisher-Test zweiseitig p-Wert	Fisher-Test einseitig p-Wert
	3/ Pat. Gesamt	4/ Pat. Gesamt	3+4/ Pat. Gesamt	3/ Pat. Gesamt	4/ Pat. Gesamt	3+4/ Pat. Gesamt		
Allergie	0/60 0%	0/60 0%	0/60 0%	0/60 3,3%	0/60 3,3%	0/60 3,3%	-	-
Fieber	1/69 1,5%	0/69 0%	1/69 1,5%	1/62 1,6%	0/62 0%	1/62 1,6%	1,000	0,724
Haare	1/59 1,7%	0/59 0%	1/59 1,7%	12/63 19,05%	0/63 0%	12/63 19,05%	0,0005	0,004
Haut	0/59 0%	1/59 1,7%	1/59 1,7%	1/61 1,6%	0/61 0%	1/61 1,6%	1,000	0,744
Herz	0/59 0%	0/59 0%	0/59 0%	0/60 0%	0/60 0%	0/60 0%	-	-
Hämatopoese	3/69 4,4%	2/69 2,9%	5/69 7,3%	20/75 26,7%	3/75 4%	23/75 30,7%	0,0003	0,0002
Leukozyten/nl	6/80 7,5%	1/80 1,3%	7/80 8,8%	21/84 25%	1/84 1,2%	22/84 26,2%	0,007	0,005
Hb g/dl	3/55 5,5%	3/55 5,5%	6/55 10,9%	7/65 10,8%	2/65 3,1%	9/65 13,9%	0,783	0,420
Thrombozyten/nl	2/79 2,5%	2/79 2,5%	4/79 5,1%	1/84 1,2%	1/84 1,2%	2/84 2,4%	0,432	0,312
Infektionen	1/63 1,6%	1/63 1,6%	2/63 3,2 %	3/64 4,7%	1/64 1,6%	4/64 6,3%	0,680	0,347
Lunge	0/59 0%	1/59 1,7%	1/59 1,7%	1/60 1,7%	0/60 0%	1/60 1,7%	1,000	0,512
Magen Darm Leber	7/71 9,9%	10/71 14,1%	17/71 23,9%	5/73 6,9%	1/73 1,4%	6/73 8,2%	0,448	0,282
Nervensystem	0/59 0%	0/59 0%	0/59 0%	1/62 1,6%	0/62 0%	1/62 1,6%	1,000	0,512
Niere, Blase	0/67 0%	0/67 0%	0/67 0%	0/65 0%	0/65 0%	0/65 0%	-	-
Schmerz	2/61 3,3%	0/61 0%	2/61 3,3%	1/62 1,6%	0/62 0%	1/62 1,6%	0,618	0,494

4.5. Überlebenszeitanalyse

Im folgendem Teil werden die Daten zum Gesamtüberleben (OS = overall survival), zum Tumorspezifischen Überleben (CSS: Cancer specific survival), zum Zeit bis zum Progress (TTP: Time-to-Progression) und zum Progressionsfreien Überleben (PFS: Progressionsfreie Überleben) vorgestellt.

4.5.1. Gesamtüberleben

Bei der Analyse des Gesamtüberlebens (OS: Overall Survival) wird das Überleben der Patienten unabhängig von der Todesursache untersucht.

In der CM Gruppe betrug die mediane Überlebenszeit 33,2 Monate (95%-KI = 25,7- 40,8). Das Ergebnis in der M-VEC Gruppe war im Vergleich sehr ähnlich, mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 33,1 Monate (95%-KI = 19,2- 47,0).

Die Hazard ratio unabhängig von der Todesursache lag in der CM-Gruppe verglichen mit der M-VEC – Gruppe bei 0,92 (95% KI 0,66- 1,28), mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,61$.

Die Überlebensraten nach Kaplan Meier Schätzung ist in der folgenden Tabelle und per Abbildung dargestellt, so betrug die Überlebensrate nach 20 Jahren im CM Arm 18,7 % und 14,8 % im M-VEC Studienarm. Nach 25 Jahren stand im M-VEC Studienarm kein Patient mehr unter Beobachtung.

Tabelle 18: Daten zum Gesamtüberleben

Gesamt-Überleben	CM (n=92)		M-VEC (n=93)	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	33,2		33,1	
p-Wert (log-rank Test), Hazard Ratio	p= 0,61; HR 0,92(95% KI 0,66-1, 28)			
	Überlebens-Wahrscheinlichkeit [% (95% KI)]	Standard-abweichung [± SE %]	Überlebens-Wahrscheinlichkeit [% (95% KI)]	Standard-abweichung [± SE %]
Nach 5 Jahren	39,2 % (24,0- 54,4)	± 5,4 %	31,4 % (15,5-47,3)	± 5,3 %
Nach 10 Jahren	28,6 % (12,0- 45,1)	± 5,2 %	29,7 % (13,3- 46,0)	± 5,2 %
Nach 15 Jahren	20,8 % (1,8- 39,8)	± 5,1 %	23,3 % (4,5-42,1)	± 5,3 %
Nach 20 Jahren	18,70 % (0-38,5)	± 4,96 %	14,8 % (0-36,9%)	± 4,8 %
Nach 25 Jahren	3,74 % (0-41,3)	± 3,3 %	Kein Patient mehr unter Beobachtung	

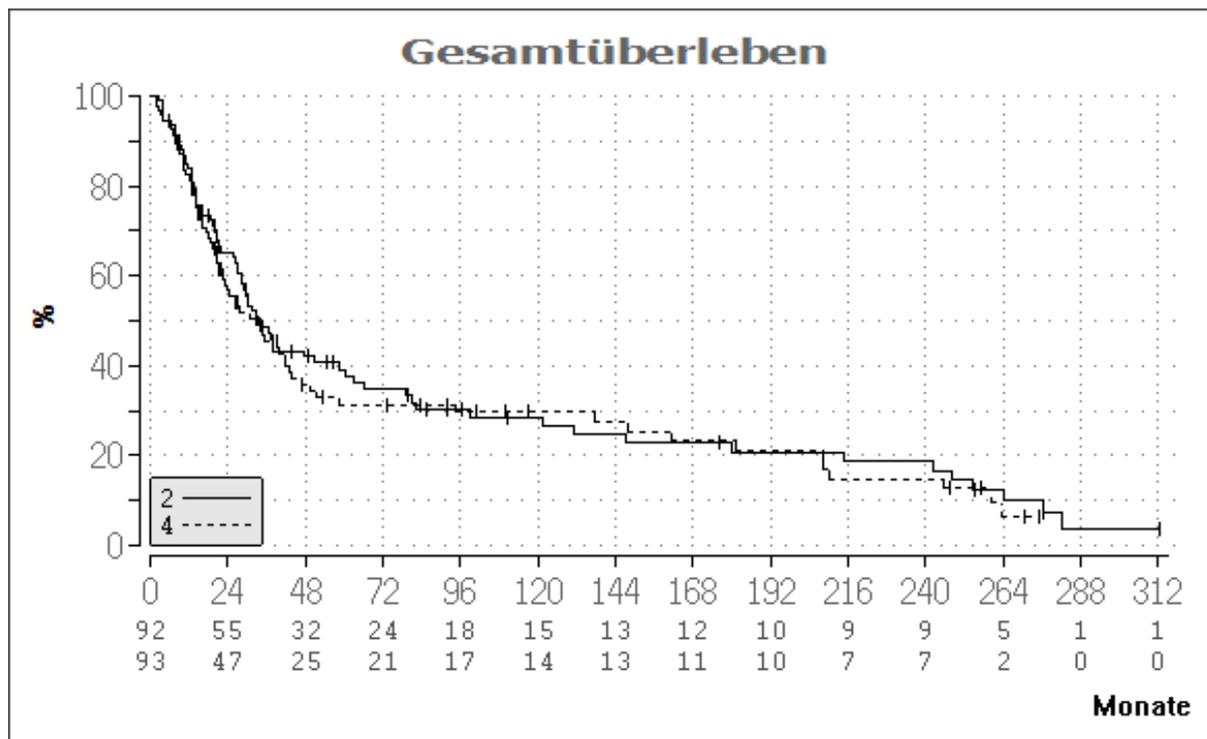


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben (2=CM und 4= MVEC)

HR 0,92(95% KI 0,66-1, 28), $p= 0,61$

4.5.2. Tumorspezifisches Überleben

Beim Tumorspezifischen Überleben (CSS: Cancer specific survival) wird das Ereignis des tumorbedingten Todes der Patienten untersucht. Die nicht tumorbedingt verstorbenen Patienten, sowie Patienten, die möglicherweise noch leben, aber aus anderen Gründen aus der Nachbeobachtung ausgeschieden sind, werden dabei zensiert dargestellt (senkrechte Striche auf den Kurven).

Die mediane Zeit bis zum tumorbedingten Tod lag bei 50,6 Monate in der CM- Gruppe und 43,7 Monate in der M-VEC-Gruppe.

Die Hazard- Ratio für den tumorbedingten Tod in der CM- Gruppe verglichen mit der M-VEC- Gruppe betrug 0,8714.

Die 20- Jahre tumorspezifische Überlebensrate betrug 45,5 Prozent in der CM-Gruppe und 41,9 Prozent in der M-VEC-Gruppe (Tabelle 19, Abbildung 5).

Die Überlebensrate war in beiden Studienarmen ab circa 6-7 Jahren postoperativ stabil, dies ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass ab einem bestimmten Zeitpunkt die Gefahr eines Tumorrezidiv-bedingten Todes sehr niedrig ist und die Patienten eher anderen Todesursachen erliegen.

Tabelle 19: Daten zum Tumorspezifischen Überleben

Tumorspezifisches Überleben	CM		M-VEC	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	50,6		43,7	
p-Wert (log-rank Test), Hazard Ratio	0,87 (95% KI: 0,57-1,33), p=0,523			
	Überlebens- Wahrscheinlichkeit [% (95% KI)]	Standard- abweichung [± SE %]	Überlebens- Wahrscheinlichkeit [% (95% KI)]	Standard- abweichung [± SE %]
Nach 5 Jahren	49,9 % (33,9-65,8)	± 5,8 %	44,4% (27,7-61,1)	± 5,9 %
Nach 10 Jahren	45,5 % (28,5-62,6)	± 6,1 %	41,9 % (24,3-59,45)	± 6,1 %
Nach 15 Jahren	45,5 % (28,5-62,6)	± 6,1 %	41,9 % (24,3-59,5)	± 6,1 %
Nach 20 Jahren	45,5 % (28,5-62,6)	± 6,1 %	41,9 % (24,3-59,5)	± 6,1 %
Nach 25 Jahren	45,5 % (28,5-62,6)	± 6,1 %	Kein Patient mehr unter Beobachtung	

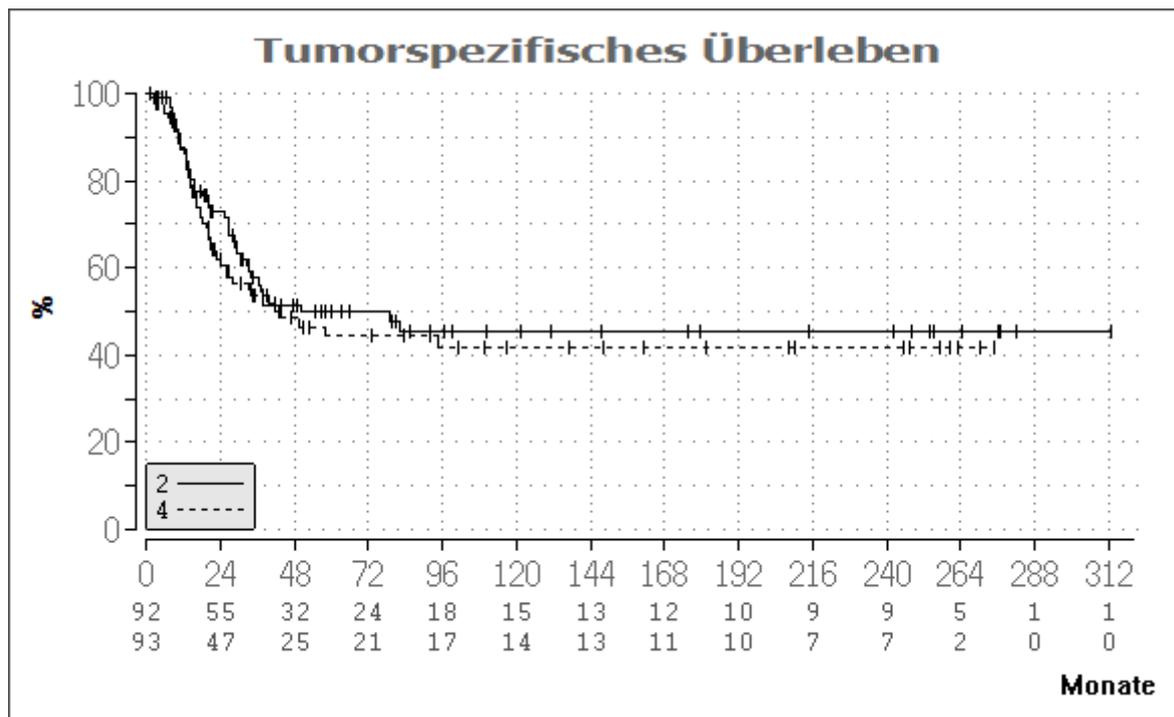


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für das Tumor-spezifische Überleben (2=CM und 4= MVEC)

HR: 0,87 (95% KI: 0,57-1,33), $p=0,523$

4.5.3. Zeit bis zum Progress/Time to Progression (TTP)

Bei der Zeit bis zum Progress (TTP: Time-to-Progression) untersucht man die Zeitdauer bis zum Auftreten eines Progresses bzw. Rezidivs. Patienten, die tumor-unabhängig verstorben sind, werden zensiert, weil das Ereignis Progression/Rezidiv nicht eingetreten ist.

In der CM- Gruppe betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Progress 37,1 Monate, in der M-VEC-Gruppe 28,8 Monate.

Die Hazard Ratio für die Krankheitsprogression in der CM- Gruppe, verglichen mit der M-VEC- Gruppe wurde mit 0,93 (95% KI: 0,62- 1,40), $p=0,733$ berechnet.

Die Rate der progressionsfreien Patienten nach TTP-Berechnung ist nach wenigen Jahren in beiden Therapiearmen sehr stabil und beträgt auch nach knapp 20 Jahren noch über 40 Prozent. Diese Berechnung ist zwar korrekt in ihrer statistischen Aussage, aber möglicherweise für eine generelle Prognose realitätsfern, da ein Großteil der Studienpopulation an nicht-tumorbedingten Ursachen verstarb und somit nicht mehr unter Beobachtung standen, d.h. zensiert wurden.

Tabelle 20: Rate der Zeit bis zum Progress nach Kaplan-Meier

Zeit bis zum Progress	CM		M-VEC	
Mediane Zeit bis zur Progression (Monate)	37,1		28,8	
p-Wert (log-rank Test), Hazard Ratio	0,931 (95% KI: 0,617- 1,404), p=0,733			
	Progressionsfreie-Wahrscheinlichkeit [% (95% KI)]	Standard-abweichung [± SE %]	Progressionsfreie-Wahrscheinlichkeit [% (95% KI)]	Standard-abweichung [± SE %]
Nach 5 Jahren	47,3% (31,7-62,8)	± 5,7 %	44,5% (29,2-59,8)	± 5,5%
Nach 10 Jahren	45,4% (29,5-61,3)	±5,8%	44,52% (29,2-59,8)	± 5,5%
Nach 15 Jahren	45,4% (29,5-61,3)	±5,8%	44,5% (29,2-59,8)	± 5,5%
Nach 20 Jahren	45,4% (29,5-61,3)	±5,8%	44,5% (29,2-59,8)	± 5,5%
Nach 25 Jahren	45,4% (29,5-61,3)	±5,8%	Kein Patient mehr unter Beobachtung	

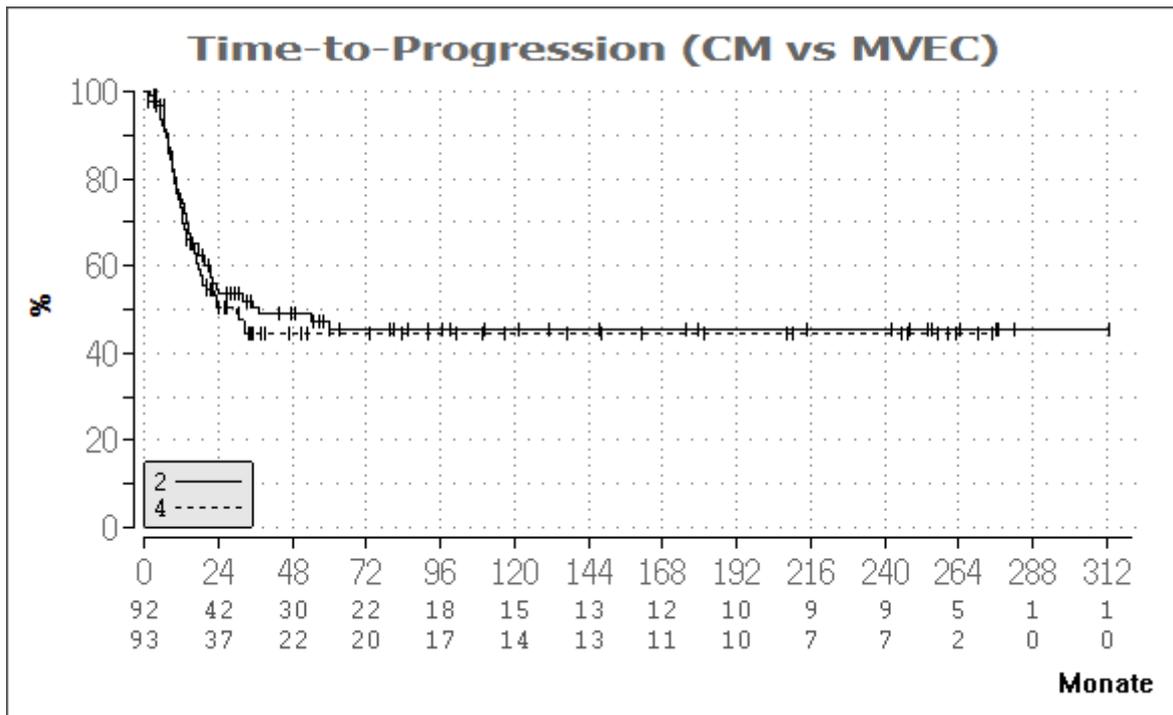


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zum Progress (2=CM und 4= MVEC)

HR:0,931 (95% KI: 0,617- 1,404), p=0,733

4.5.4. Progressionsfreies Überleben/ Progression-free-Survival (PFS)

Das progressionsfreie Überleben (PFS) unterscheidet sich vom TTP, indem die nicht-tumorbedingt verstorbenen Patienten als Ereignis bewertet wurden und somit nicht zensiert wurden. Das heißt, es kommt auch zu einem Absinken der Kurve, wenn ein Patient aus anderen Gründen verstorben ist und somit aus der Nachbeobachtung ausscheidet. Dadurch erscheint diese Berechnung im Vergleich zum TTP näher an der Überlebensrealität, weil sowohl die Progressentwicklung als auch das generelle Überleben berücksichtigt wird.

Bei der Analyse für diesen Endpunkt betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Progress 23,2 Monate in CM Arm, und 22,5 Monate im M-VEC Arm.

Die Hazard-Ratio für die Krankheitsprogression in der CM Gruppe, verglichen mit der M-VEC- Gruppe wurde mit 0,95 (95% KI: 0,68-1,33) und einem Wert von p=0,776 dokumentiert.

Tabelle 21: Rate des Progressionsfreien Überlebens nach Kaplan-Meier

Progressionsfreie Überleben	CM		M-VEC	
Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	23,2		22,5	
p-Wert (log-rank Test), Hazard Ratio	0,95 (95% KI: 0,68-1,32) p=0,774			
	Überlebens-Wahrscheinlichkeit [% (95% KI)]	Standard-abweichung [± SE %]	Überlebens-Wahrscheinlichkeit [% (95% KI)]	Standard-abweichung [± SE %]
Nach 5 Jahren	36,9 % (21,9-52,0)	±5,3 %	32,1 % (16,5-47,7)	±5,2 %
Nach 10 Jahren	29,1 % (12,9-45,4)	±5,2 %	32,1 % (16,5-47,7)	±5,2 %
Nach 15 Jahren	21,2 % (02,2-40,1)	±5,1 %	25,2 % (6,5-43,9)	±5,4 %
Nach 20 Jahren	19,1 % (0-38,9)	±5,0 %	16,0 % (0-38,9)	±5,0%
Nach 25 Jahren	3,8 % (0-42,1)	±3,3 %	Kein Patient mehr unter Beobachtung	

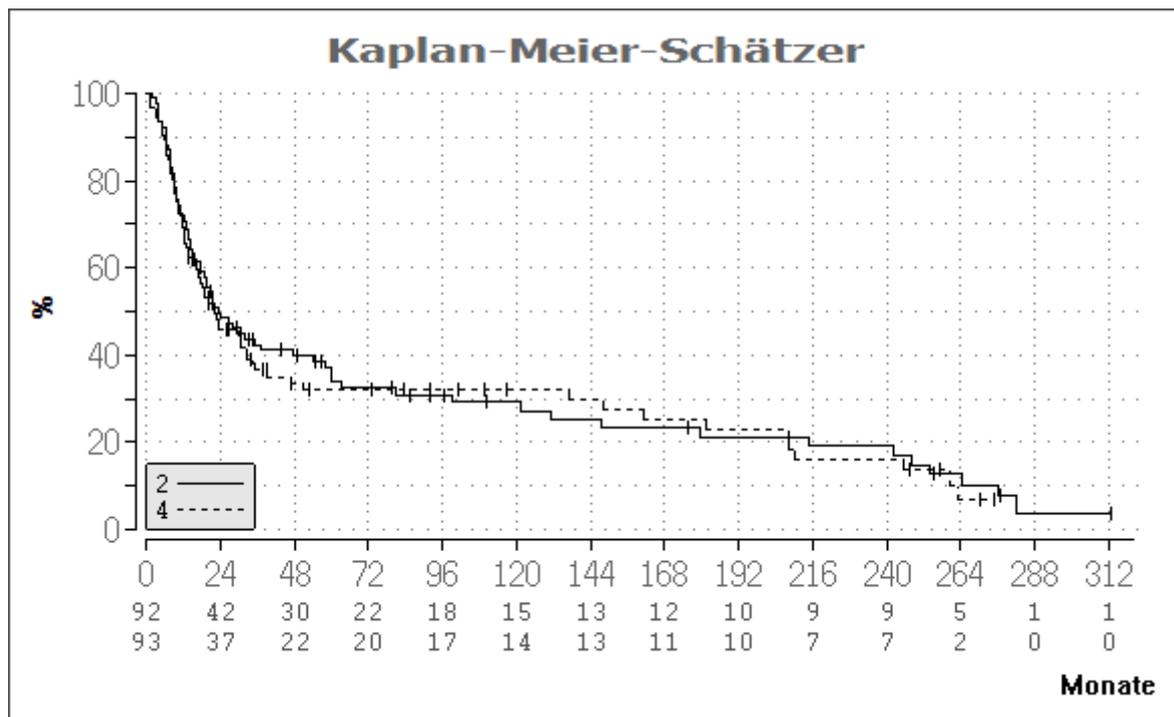


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für das Progressionsfreie Überleben

HR: 0,95 (95% KI: 0,68-1,32) $p=0,774$

4.6. Univariate Analyse mittels ROC Analyse für kontinuierliche Variablen

Mit der ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) wird eine Grenzwertoptimierungskurve erstellt, um die bestmögliche Trennschärfe einer kontinuierlichen Variablen zu untersuchen. Die ROC-Analyse ist typischerweise hilfreich für den Vergleich verschiedener diagnostischer Tests, kann aber auch für die Dichotomisierung einer Stichprobe mit kontinuierlichen Variablen im Hinblick auf Unterschiede in der Überlebenszeitanalyse eingesetzt werden

Als Ergebnis der ROC Analyse ergibt sich jeweils ein cut-off Wert für die verschiedenen kontinuierlichen Variablen, bei dem am ehesten ein Unterschied im Vergleich der jeweiligen Überlebenszeit-Endpunkte (OS, CSS TTP, PFS) zu erwarten ist.

Ein möglicherweise signifikanter Unterschied ist dann zu erwarten, wenn die Fehlklassifikationsrate in der ROC-Analyse unter 50% liegt (je niedriger desto eher).

Für alle vorliegenden kontinuierlichen Variablen der Studienpopulation wurde eine ROC-Analyse durchgeführt und die Studienpopulation dann anhand des resultierenden Cut-Off Wertes dichotomisiert. Daraufhin wurde das Überleben der beiden gebildeten Gruppen graphisch mit einer Kaplan Meier Kurve sowie rechnerisch mit einem log-rank Test verglichen. Die Cut-Off Werte der ROC Kurven sowie Hazard Ratios mit den 95%igen Konfidenzintervallen und dazugehörigen p-Werten sind in den folgenden Tabellen angegeben. Die signifikanten Ergebnisse sind in den Tabellen fett markiert

Weiterhin werden exemplarisch einige ausgesuchte ROC-Kurven und Kaplan-Meier Kurven dargestellt (in der Tabelle sind diese entsprechend nochmal per Abb. gekennzeichnet).

Für die Variable Geschlecht kann kein Cut-off Wert angegeben, da es sich um eine nominalskalierte Variable handelt. In der folgenden Abbildung ist einmal exemplarisch die ROC Kurve für die Variable Thrombozyten hinsichtlich des Tumorspezifischen Überlebens dargestellt. Anhand des resultierenden Cut-off Wertes, in diesem Fall 414.000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut, wurde das Überleben der Studienpopulation erst dichotomisiert und anschließend analysiert.

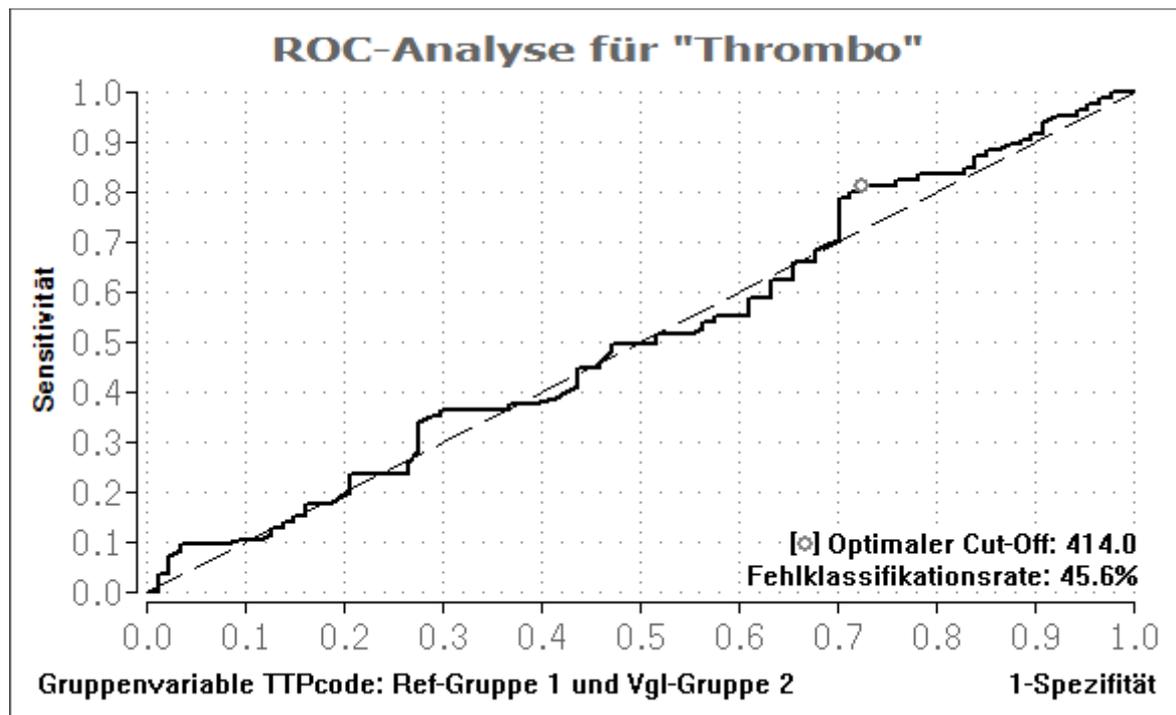


Abbildung 8: Exemplarische ROC Kurve Thrombozyten

Tabelle 22: ROC Analyse Gesamtüberleben

Gesamtüberleben (overall survival)	ROC cut-off Wert (Rate der Fehlklassifikation)	ROC AUC*, 95% KI: DeLong-Test	HR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht n=185	ist bereits ein dichotomes Merkmal		Frauen: 1,374 (0,935-2,020)	0,106
Alter zum Zeitpunkt der Zystektomie n=185	56,2 (36,1%)	0,618 [0,524-0,712] p=0,014	>56,2: 1,3314 (0,9056-1,9575)	0,146
Hb [g/dl] n=101	13,85 (38,4%)	0,5804 [0,454-0,706] p=0,211	>13,85: 1,2903 (0,783-2,128)	0,318
Leukozyten [/nl] n=171	8,48 (42,2%)	0,579 [0,479-0,679] p=0,120	< 8,48: 1,170 (0,801-1,711)	0,416
Thrombozyten [/µl] n=172	414.000 (41,2%)	0,551 [0,445-0,657] p=0,343	< 414.000: 1,839 (1,188-2,847)	0,006
Kreatinin Clearance [ml/min] n=162	91,65 (44,5%)	0,522 [0,426-0,618] p=0,652	< 91,65: 1,045 (0,731-1,495)	0,809
Serumkreatinin [mg/dl] n=148	1,065 (43,4%)	0,514 [0,413-0,615] p=0,785	> 1,065: 1,276 (0,795-2,048)	0,314
SGOT [U/l] n=140	8,75 (44,8%)	0,552 [0,441-0,662] p=0,360	>8,75: 1,091 (0,703-1,694)	0,698
Bilirubin [mg/dl] n=134	0,375 (38,8%)	0,607 [0,500-0,715] p=0,051	>0,375 1,004 (0,679-1,484)	0,985
Gesamtzahl der eingebrachten Studienpatienten für das jeweilige Zentrum n=185	>17 (41,1%)	0,564 [0,474-0,654] p=0,163	>17: 1,330 (0,954-1,855)	0,092
Anzahl befallener Lymphknoten n=184	>2 (38,0%)	0,582 [0,498-0,666] p=0,055	>2: 1,787 (1,281-2,494)	0,001
Anzahl der Chemo- Therapiezyklen n=185	>2 (43,9%)	0,564 [0,495-0,632] p=0,068	>2: 1,615 (1,131-2,306)	0,008
T-Stadium n=185	>pT2 (43,4%)	0,580 [0,490-0,670] p=0,081	>pT2: 1,422 (0,975-2,073)	0,068

Tabelle 23: ROC Analyse Tumorspezifisches Überleben

Tumorspezifisches Überleben (Cancer specific survival)	ROC cut-off Wert (Rate der Fehlklassifikation)	ROC AUC*, 95% KI: DeLong-Test	HR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht n=185	ist bereits ein dichotomes Merkmal		Frauen: 1,732 (1,088-2,759)	0,021 (Abb.)
Alter zum Zeitpunkt der Zystektomie n=185	62,5 Jahre (41,7%)	0,561 [0,478-0,645] p=0,151	<62,5: 1,5257 (0,956-2,436)	0,077
Hb [g/dl] n=101	12,85 (41,3%)	0,569 [0,456-0,682] p=0,232	>12,85: 1,6201 (0,945-2,777)	0,079
Leukozyten [/nl] n=171	6,075 (45,5%)	0,513 [0,426-0,601] p=0,763	<6,075: 1,317 (0,813-2,134)	0,264
Thrombozyten [/µl] n=172	409.000 (44,7%)	0,510 [0,423-0,597] p=0,823	<409.000: 1,791 (1,030-3,115)	0,040
Kreatinin Clearance [ml/min] n=162	126,0 (44,8%)	0,511 [0,419-0,603] p=0,809	<126,0 1,702 (0,985-2,941)	0,05
Serumkreatinin [mg/dl] n=148	0,855 (44,8%)	0,555 [0,463-0,647] p=0,241972	<0,855: 1,341 (0,832-2,162)	0,228
SGOT [U/l] n=140	9,5 (46,1%)	0,535 [0,439-0,631] p=0,473	>9,5 1,128 (0,689-1,847)	0,632
Bilirubin [mg/dl] n=134	0,295 (45,6%)	0,508 [0,409-0,606] p=0,880	>0,295: 1,50 (0,838-2,696)	0,171
Gesamtzahl der eingebrachten Studienpatienten für das jeweilige Zentrum n=185	>17 (44,3%)	0,563 [0,481-0,646] p=0,133	>17: 1,3312 (0,8732-2,029)	0,184
Anzahl befallener Lymphknoten n=184	>2 (39,9%)	0,611 [0,533-0,691] p=0,006	>2: 1,978 (1,304-2,999)	0,001 (Abb.)
Anzahl der Chemo-Therapiezyklen n=185	>2	0,532 [0,465-0,598] p=0,347	<2: 1,698 (1,082-2,663)	0,021
T-Stadium n=185	>pT2 (43,8%)	0,578 [0,503-0,652] p=0,042	>pT2: 1,632 (0,995-2,679)	0,052 (Abb.)

Tabelle 24: ROC Analyse Zeit bis zum Progress

Zeit bis zum Progress (Time to Progression)	ROC cut-off Wert (Rate der Fehlklassifikation)	ROC AUC*, 95% KI: DeLong-Test:	HR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht n=185	ist bereits ein dichotomes Merkmal		Frauen: 1,525 (0,95-2,422)	0,074
Alter zum Zeitpunkt der Zystektomie n=185	62,465 (44,1%)	0,545 [0,462-0,630] p=0,287	<62,5: 1,289: (0,826-2,001)	0,417
Hb [g/dl] n=101	12,85 (40,8%)	0,567 [0,454-0,680] p=0,243	>12,85: 1,607 (0,947-2,727)	0,079
Leukozyten [nl] n=171	6,745 (45,7%)	0,525 [0,438-0,612] p=0,576	<6,745: 1,383 (0,888-2,153)	0,152
Thrombozyten [µl] n=172	414.000 (45,6%)	0,511 [0,424-0,598] p=0,803	<414.000: 1,661 (0,970-2,845)	0,064
Kreatinin Clearance [ml/min] n=162	77,5 (46,3%)	0,501 [0,410-0,591] p=0,992	<77,5: 1,214 (0,747-1,971)	0,433
Serumkreatinin [mg/dl] n=148	0,855 (44,8%)	0,544 [0,452-0,636] p=0,346	<0,855: 1,442 (0,907-2,293)	0,122
SGOT [U/l] n=140	8,75 (46,0%)	0,543 [0,447-0,638] p=0,382	>8,75: 1,282 (0,752-2,186)	0,361
Bilirubin [mg/dl] n=134	0,96 (45,0%)	0,512 [0,413-0,611] p=0,806	<0,96 1,623 (0,851-3,094)	0,141
Gesamtzahl der eingebrauchten Studienpatienten für das jeweilige Zentrum n=185	>17 (43,4%)	0,572 [0,490-0,655] p=0,085	>17: 1,454 (0,966-2,188)	0,073
Anzahl befallener Lymphknoten n=184	>2 (41,5%)	0,594 [0,516-0,673] p=0,018	>2: 1,792 (1,191-2,695)	0,005 (Abb.)
Anzahl der Chemo- Therapiezyklen n=185	>2 (49,2%)	0,506 [0,439-0,572] p=0,868	<2: 1,433 (0,911-2,252)	0,119
T-Stadium n=185	>pT2 (45,1%)	0,555 [0,479-0,630] p=0,155	>pT2: 1,557 (0,956-2,505)	0,068

Tabelle 25: ROC Analyse Progressionsfreie Überleben

Progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival)	ROC cut-off Wert (Rate der Fehlklassifikation)	ROC AUC*, 95% KI; DeLong-Test*	HR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht n=185	ist bereits ein dichotomes Merkmal		Frauen: 1,309 (0,891-1,925)	0,170
Alter zum Zeitpunkt der Zystektomie n=185	56,205 (36,9%)	0,614 [0,520-0,708] p=0,017	>56,205: 1,293 (0,883-1,893)	0,188
Hb [g/dl] n=101	13,85 (38,4%)	0,580 [0,454-0,706] p=0,211	>13,85: 1,320 (0,801-2,176)	0,276
Leukozyten [/nl] n=171	8,48 (43,1%)	0,565 [0,465- 0,665] p=0,202	<8,48: 1,232 (0,846-1,793)	0,277
Thrombozyten [/µl] n=172	414.000 (42,2%)	0,537 [0,431-0,643] p=0,491	<414.000: 1,799 (1,170-2,766)	0,007
Kreatinin Clearance [ml/min] n=162	91,65 (43,5%)	0,528 [0,430-0,625] p=0,578	< 91,65: 1,119 (0,784-1,598)	0,536
Serumkreatinin [mg/dl] n=148	1,065 (43,6%)	0,520 [0,418-0,622] p=0,706	>1,065: 1,280 (0,800-2,055)	0,306
SGOT [U/l] n=140	8,75 (44,2%)	0,567 [0,457-0,677] p=0,234	>8,75: 1,170 (0,755-1,815)	0,483
Bilirubin [mg/dl] n=134	0,375 (39,3%)	0,606 [0,496-0,715] p=0,059	> 0,375: 1,180 (0,848-1,851)	0,472
Gesamtzahl der eingebrachten Studienpatienten für das jeweilige Zentrum n=185	>17 (41,6%)	0,552 (0,462-0,642) p=0,257	> 17: 1,372 (0,986-1,911)	0,061 (Abb.)
Anzahl befallener Lymphknoten n=184	>2 (38,4%)	0,584 [0,500-0,669] p=0,050	>2: 1,699 (1,218-2,371)	0,002 (Abb.)
Anzahl der Chemo-Therapiezyklen n=185	>2 (44,1%)	0,560 [0,491-0,630] p=0,086	<2: 1,542 (1,080-2,202)	0,017 (Abb.)
T-Stadium n=185	>pT2 (42,9%)	0,581 [0,490-0,673] p=0,082	>pT2: 1,434 (0,984- 2,09)	0,061 (Abb.)

*AUC = Area under the curve

*p-Wert nach DeLong-Test, analog zum Konfidenzintervall

4.6.1. Lymphogene Metastasierung

Im folgenden Teil der Dissertation ist das Überleben der Patienten, in Abhängigkeit der lymphogenen Metastasierung, graphisch dargestellt. Wie bereits oben erwähnt wurde mit Hilfe der ROC Analyse für die kontinuierliche Variable ein Cut-off Wert ermittelt und anhand dieses Werts die Variable dichotom analysiert. Dabei konnte man feststellen, dass Patienten mit maximal zwei tumorbefallenen Lymphknoten, hinsichtlich aller vier gemessener Überlebenszeitpunkte gegenüber den Patienten mit mehr als zwei positiven Lymphknoten einen signifikanten Überlebensvorteil aufwiesen (siehe Tabellen 22-24). Die Hazard-Ratio in Bezug auf das Progressionsfreie Überleben betrug 0,6 (95% KI: 0,4-0,8), bei einem Signifikanzwert von $p=0,002$.

Die Hazard-Ratio hinsichtlich des Tumorspezifischen Überlebens lag bei 0,5 (95% KI: 0,3-0,8), bei einem Signifikanzwert von $p=0,002$. Zusätzlich zum PFS und CSS ist die TTP mit einer Hazard-Ratio von 0,56 (95% KI: 0,37-0,84), $p=0,005$ auch graphisch nochmals dargestellt.

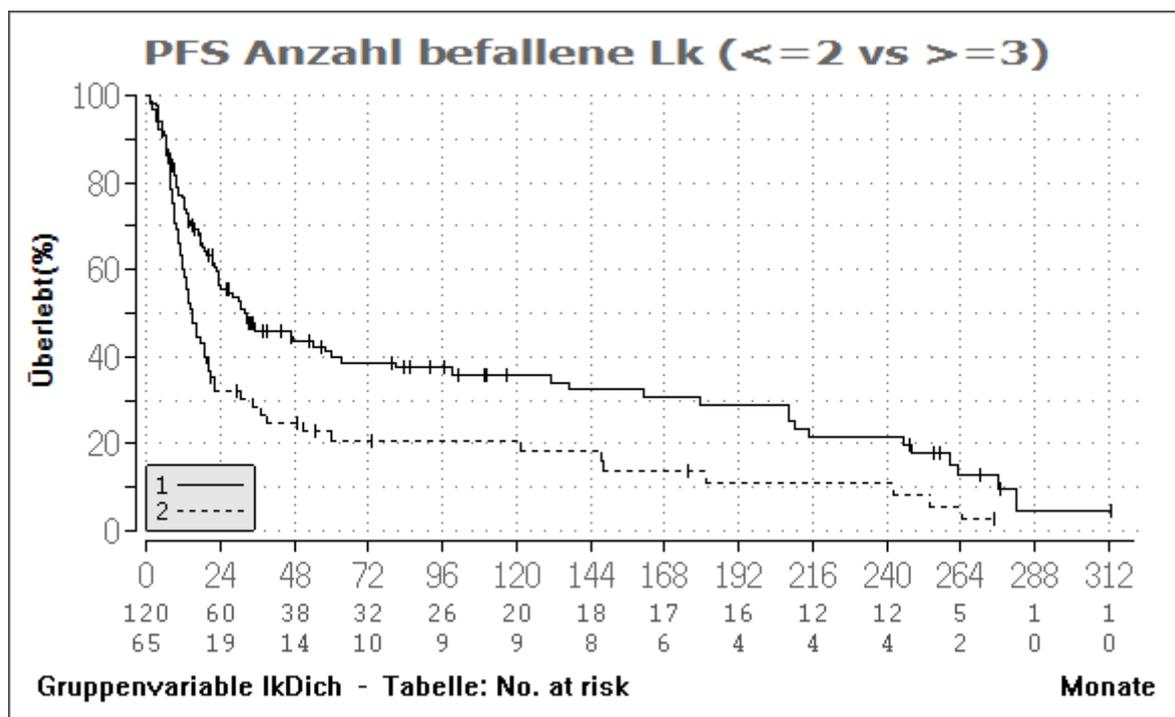


Abbildung 9: Analyse des progressionsfreien Überlebens abhängig von der Anzahl Tumor-positiver Lymphknoten

HR 1:2 = 0,6 (95% KI: 0,4-0,8), $p=0,002$

1: Patienten mit maximal 1 bis 2 positive Lymphknoten

2: Patienten mit 3 oder mehr positiven Lymphknoten (>2)

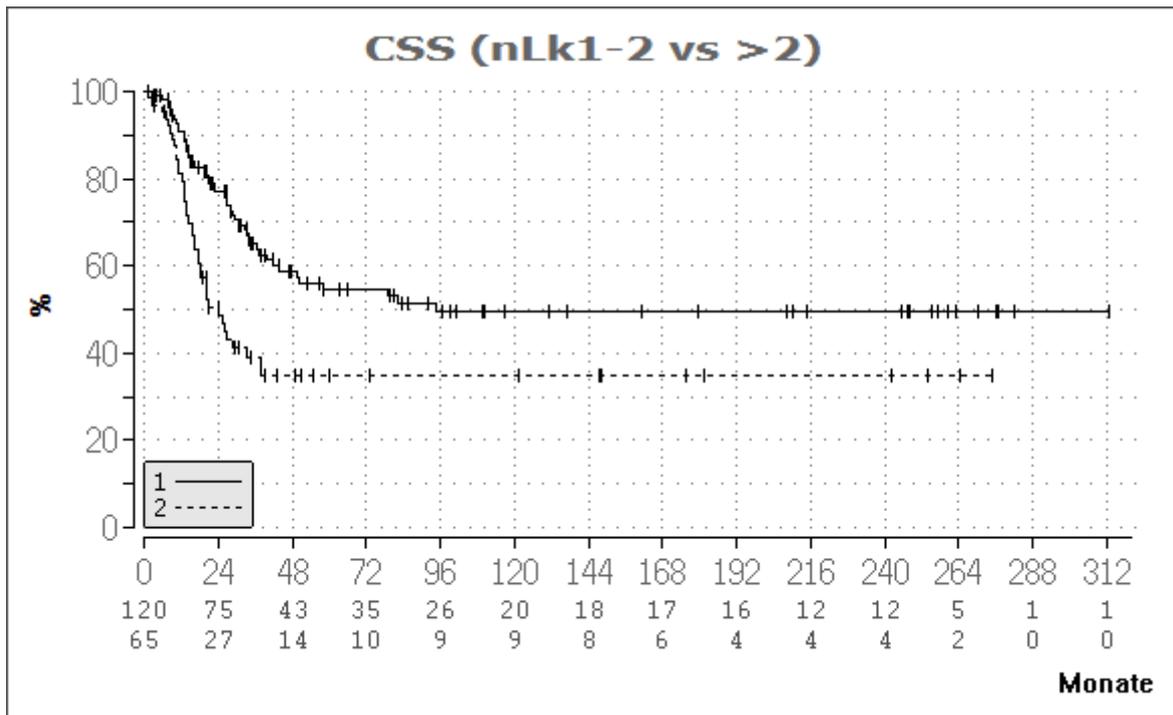


Abbildung 10: Analyse des Tumorspezifischen Überlebens (CSS= cancer specific survival) abhängig von der Anzahl Tumor-positiver Lymphknoten

HR 1:2 = 0,5 (95% KI: 0,3-0,8), p=0,002.

1: Patienten mit maximal 1 bis 2 positive Lymphknoten

2: Patienten mit 3 oder mehr positiven Lymphknoten (>2)

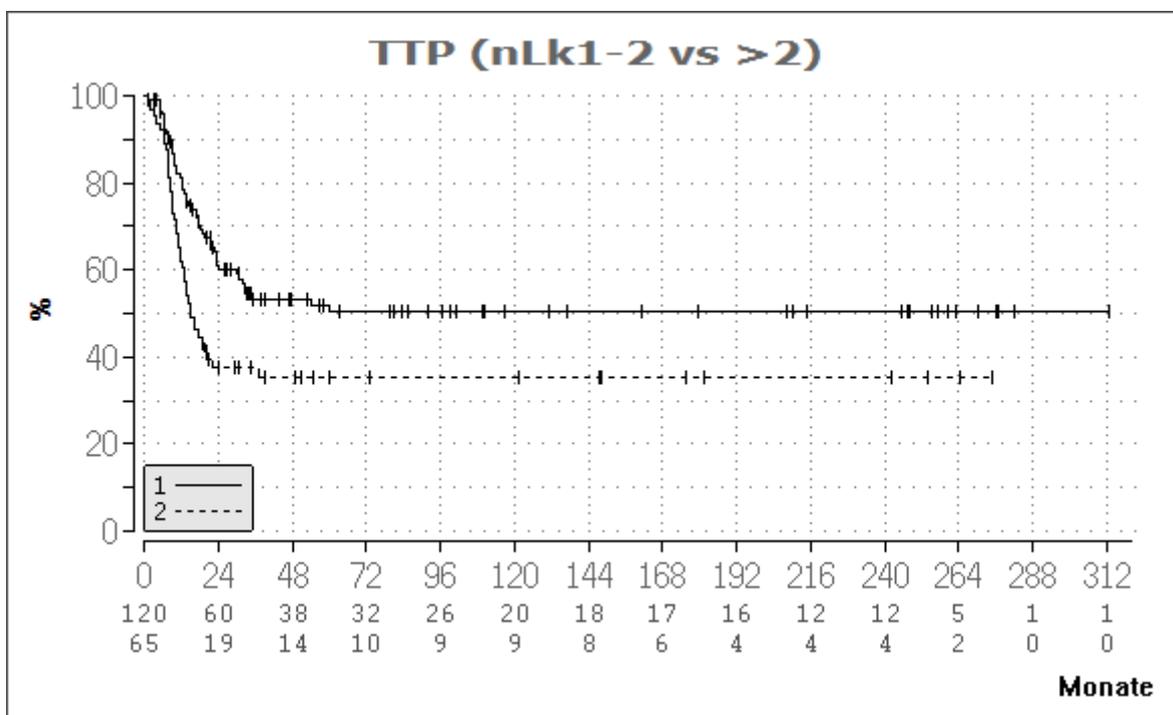


Abbildung 11: Analyse der Zeit bis zum Progress abhängig von der Anzahl Tumor-positiver Lymphknoten

HR 1:2=0,56 (95% KI: 0,37-0,84), p=0,005

1: Patienten mit maximal 1 bis 2 positive Lymphknoten

2: Patienten mit 3 oder mehr positiven Lymphknoten (>2)

Im Gegensatz zu den vorherigen Darstellungen ist nachfolgend nicht das Überleben abhängig von der Anzahl der betroffenen Lymphknoten dargestellt, sondern abhängig vom pN1 bzw. pN2 Tumorstadien nach der damaligen TNM Klassifikation. Alle gemessene Überlebensendpunkte (PFS, TTP, CSS und OS) der pN1 Patienten waren signifikant besser gegenüber denen der pN2 Patienten (siehe Tabelle).

Tabelle 26: Überlebensendpunkte pN1 versus pN2 Patienten

pN1 versus pN2	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
PFS	0,65 (0,46-0,92)	0,015
TTP	0,56 (0,36-0,88)	0,012
CSS	0,51 (0,32-0,81)	0,005
OS	0,63 (0,45-0,89)	0,008

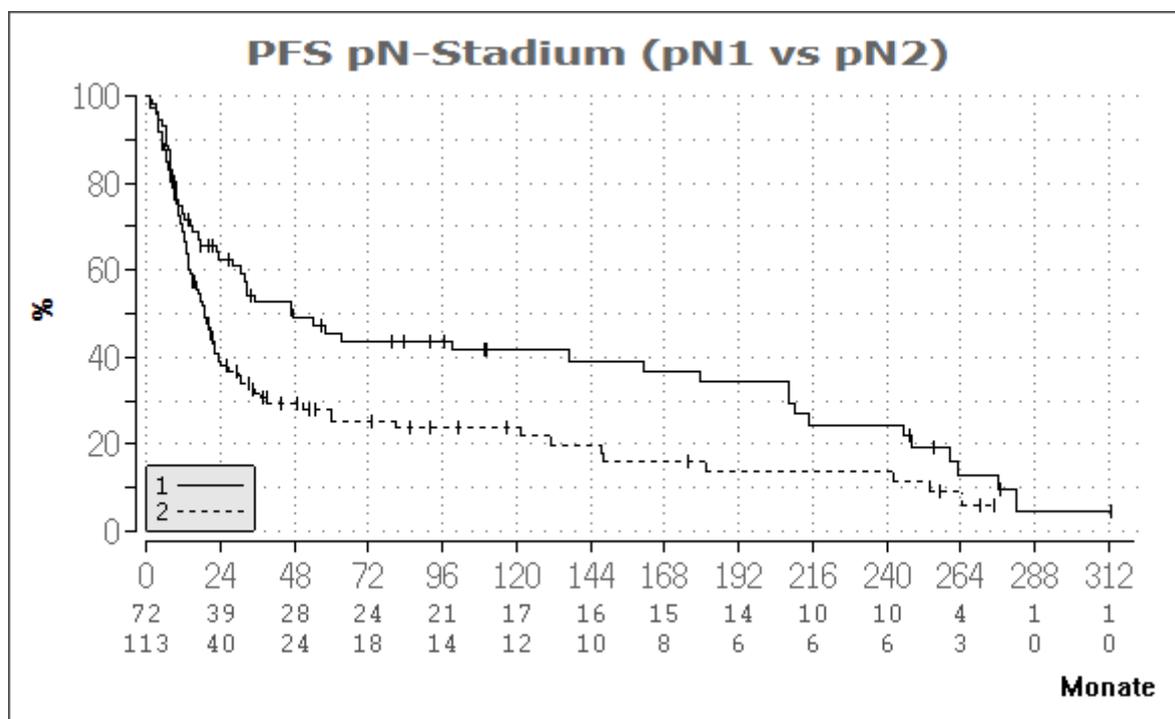


Abbildung 12: Progressionsfreie Überleben abhängig vom pN1 bzw. pN2 Stadium

HR pN1:pN2=0,65 (0,46-0,92), p=0,015

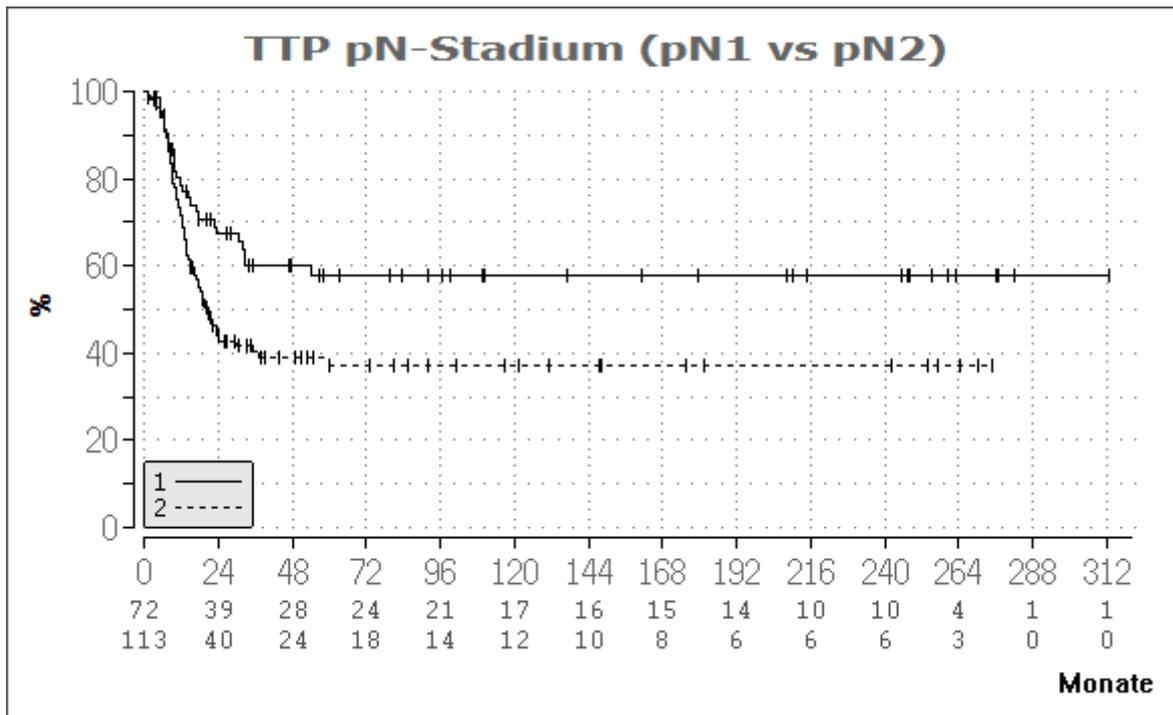


Abbildung 13: Zeit bis zum Progress abhängig vom pN1 bzw. pN2 Stadium

HR pN1:pN2=0,56 (0,36-0,88), p=0,012

4.6.2. T-Stadium

In den folgenden Abbildungen ist das unterschiedliche Überleben der Patienten abhängig vom genauen Stadium des Primärtumors (pT1-pT4) dargestellt. Auffallend ist hier, dass nur die Hazard Ratios der pT1 Patienten gegenüber den pT3 Patienten das Signifikanzniveau von $<0,05$ sowohl für das OS, das PFS sowie für die TTP erreichten. Die Studienpopulation bestand überwiegend aus Patienten mit Blasenkrebs im pT3 Stadium, weswegen wohl nur die Auswertung mit dieser Subgruppe signifikante Werte zuließ und die anderen Subgruppen schlicht zu klein waren, um untereinander statistisch signifikante Werte ermitteln zu können.

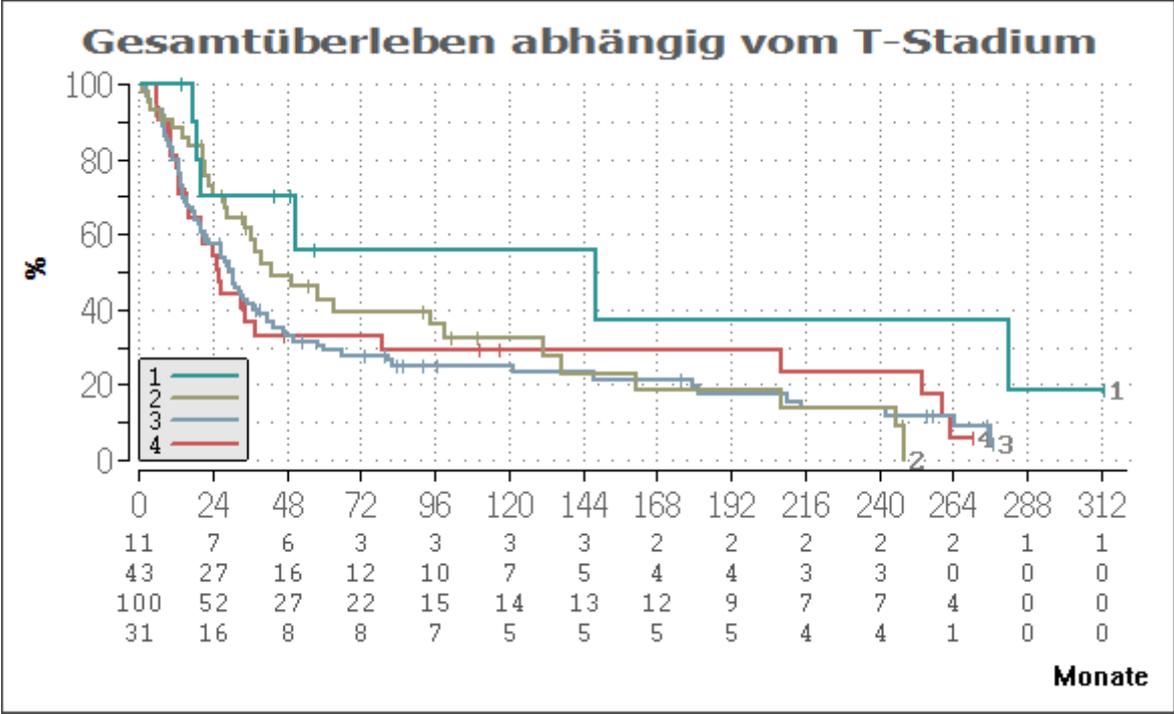


Abbildung 14: Analyse des Gesamtüberlebens abhängig vom T-Stadium

- 1: pT1
- 2: pT2
- 3: pT3
- 4: pT4

Tabelle 27: Hazard Ratios des Gesamtüberleben abhängig vom T Stadium

T-Stadium (Anzahl Patienten)	HR (95% KI)	p-Wert
pT1: pT2 (11:43)	0,53 (0,22-1,25)	0,15
pT1: pT3 (11:100)	0,43 (0,19- 0,97)	0,04
pT1: pT4 (11:31)	0,45 (0,19-1,08)	0,07
pT2: pT3 (43:100)	0,803 (0,53-1,22)	0,31
pT2: pT4 (43:31)	0,94 (0,55-1,59)	0,81
pT4: pT3 (31:100)	0,99 (0,63-1,56)	0,98

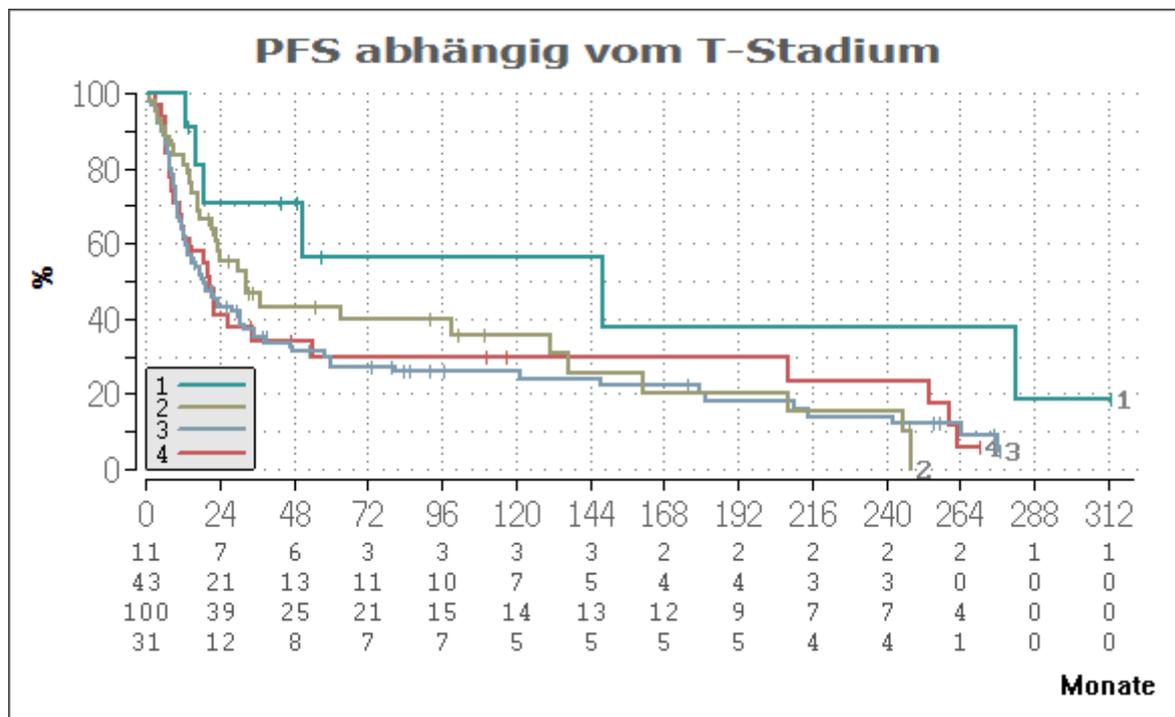


Abbildung 15: Analyse des progressionsfreien Überlebens abhängig vom T-Stadium

- 1: pT1
- 2: pT2
- 3: pT3
- 4: pT4

Tabelle 28: Hazard Ratios Progressionsfreie Überleben abhängig vom T-Stadium

T-Stadium (Anzahl Patienten)	HR (95% KI)	p-Wert
pT1: pT2 (11:43)	0,497 (0,21-1,17)	0,111
pT1: pT3 (11:100)	0,41 (0,18-0,91)	0,029
pT1: pT4 (11:31)	0,43 (0,18-1,03)	0,059
pT2: pT3 (43:100)	0,81 (0,53-1,22)	0,310
pT2: pT4 (43:31)	0,96 (0,57-1,65)	0,903
pT4: pT3 (31:100)	0,96 (0,61-1,50)	0,848

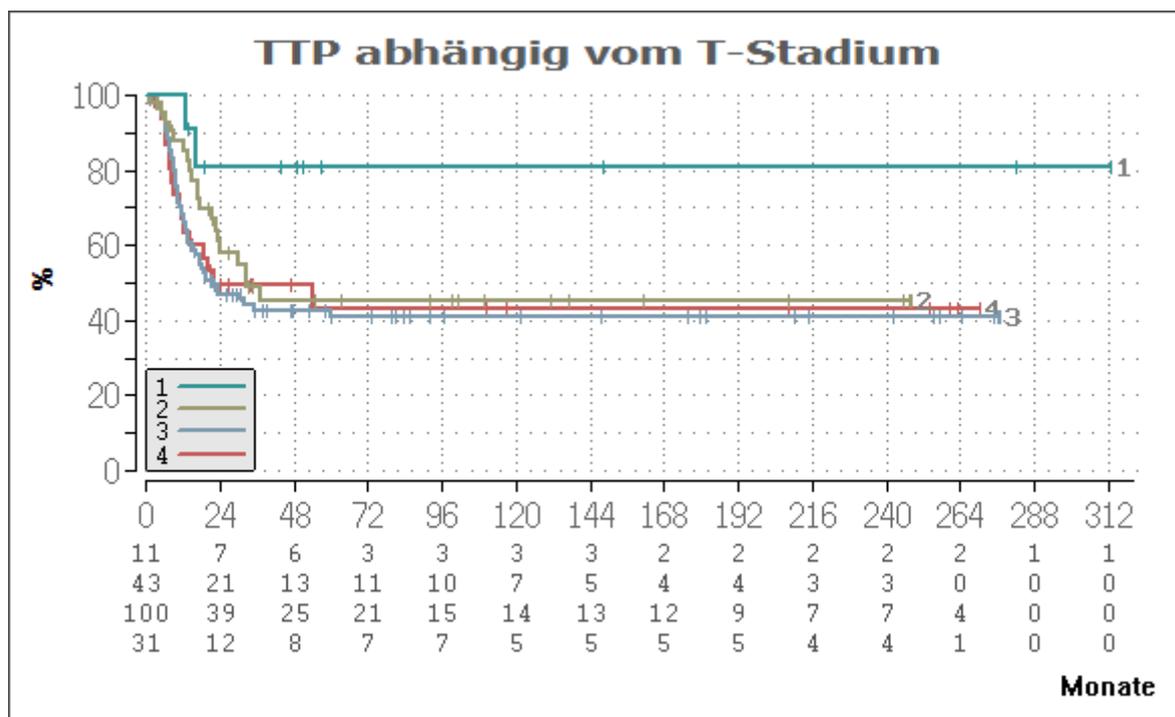


Abbildung 16: Zeit bis zum Progress abhängig vom T-Stadium

- 1: pT1
- 2: pT2
- 3: pT3
- 4: pT4

Tabelle 29: Hazard Ratios Zeit bis zum Progress abhängig vom T-Stadium

T-Stadium (Anzahl Patienten)	HR (95% KI)	p-Wert
pT1: pT2 (11:43)	0,317 (0,080-1,254)	0,101
pT1: pT3 (11:100)	0,245 (0,067-0,902)	0,034
pT1: pT4 (11:31)	0,270 (0,069-1,062)	0,061
pT2: pT3 (43:100)	0,755 (0,452-1,260)	0,282
pT2: pT4 (43:31)	0,798 (0,414-1,537)	0,500
pT4: pT3 (31:100)	0,948 (0,542-1,659)	0,852

Anhand der Kaplan-Meier Kurven (Abbildung 17,18) schienen die Patienten mit organbegrenztem Tumor (pT1-pT2 Stadium) gegenüber den Patienten mit organüberschreitendem Tumor (pT3-pT4) einen klaren Überlebensvorteil gerade zu Beginn des Beobachtungszeitraums zu haben. Jedoch erwies sich die Hazard-Ratio, sowohl für das PFS (0,697 (95% KI:0,478-1,017)) als auch für das CSS (0,61 (95% KI:0,37-1,001), mit einem p-Wert von 0,061 bzw. 0,052 als knapp nicht signifikant.

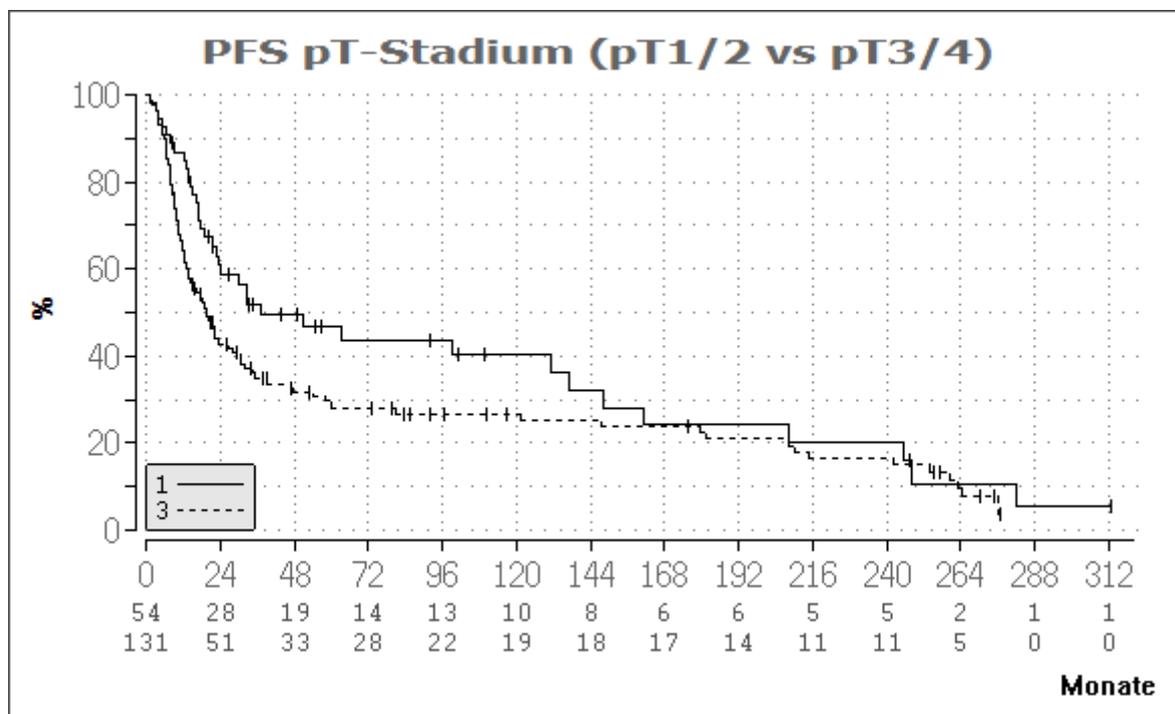


Abbildung 17: Analyse des progressionsfreien Überlebens abhängig von der Tumor-Organinfiltration

1: Patienten mit organbegrenztem Tumor (T1-T2)
 3: Patienten mit organüberschreitendem Tumor (T3-T4)
 HR: 0,697 (95% KI:0,478-1,017), p-Wert 0,061

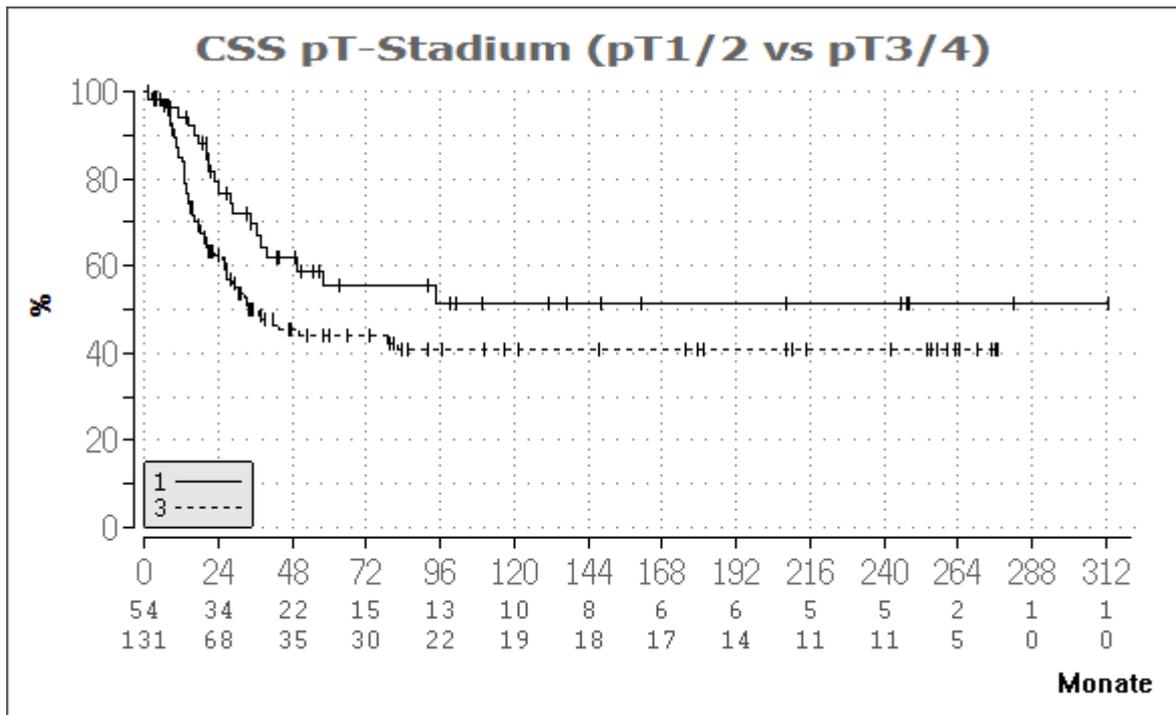


Abbildung 18: Analyse des Tumorspezifischen Überlebens abhängig von der Tumor-Organinfiltration

2: Patienten mit organbegrenztem Tumor (T1-T2)

3: Patienten mit organüberschreitendem Tumor (T3-T4)

HR: 0,61 (95% KI:0,37-1,001), p-Wert=0,052

4.6.3. Geschlecht

Bei der Analyse des Tumorspezifischen Überlebens ergab sich ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den männlichen und weiblichen Studienteilnehmern. Für Frauen betrug die Hazard Ratio 1,459 (95% KI: 1,088-2,759) bei einem p-Wert von 0,021.

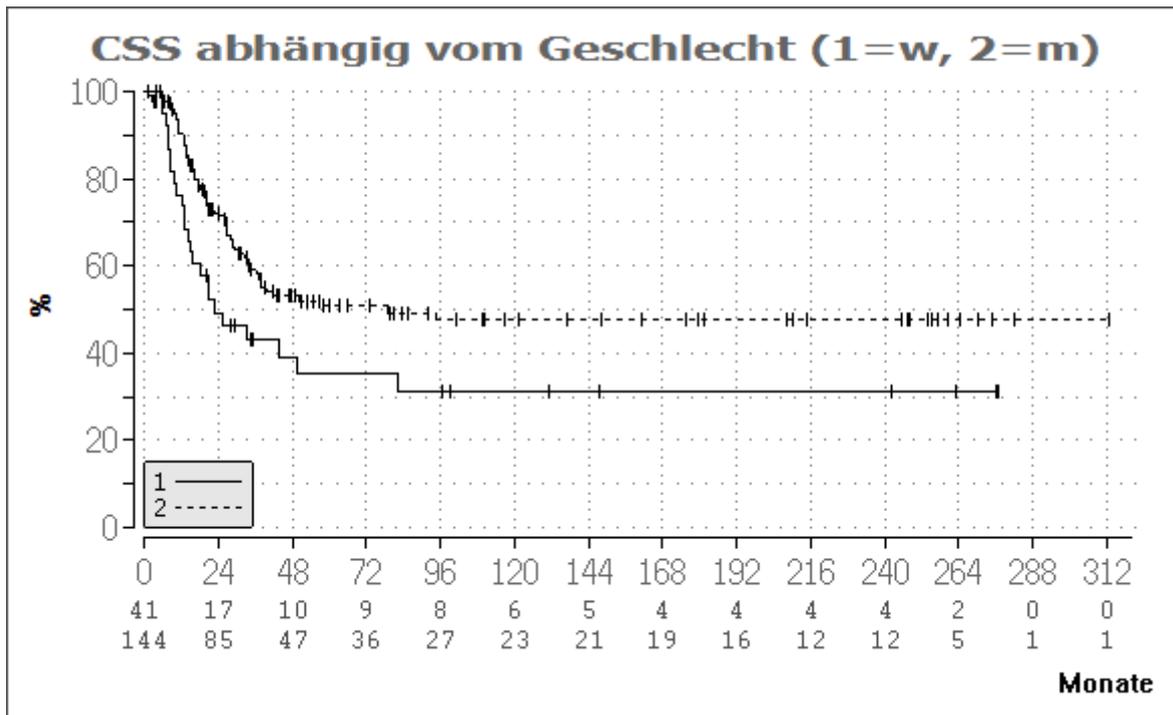


Abbildung 19: Tumorspezifisches Überleben abhängig vom Geschlecht

HR 1:2: 1,459 (95% KI: 1,088-2,759); p-Wert=0,021

4.6.4. Anzahl Chemotherapiezyklen

Patienten, die mehr als 2 Zyklen der Chemotherapie bekommen hatten, hatten hinsichtlich des OS, CSS und des PFS signifikant bessere Überlebenschance. Die Berechnung der Hazard Ratio (PFS) für Patienten mit mehr als 2 Zyklen ergab einen Wert von 0,649 (95% KI: 0,454-0,926), bei einem Signifikanzniveau von 0,017.

Des Weiteren ist analog zu den Überlebenskurven abhängig von den T-Stadien auch das Überleben abhängig von der genauen Anzahl der Chemotherapiegabe (Keine Chemotherapie bis 3fach Gabe) in den Abbildungen 21 und 22 dargestellt. Hier ergab ebenfalls nur die vollständige Gabe (3 Zyklen) gegenüber der einmaligen Gabe eine signifikante Überlegenheit.

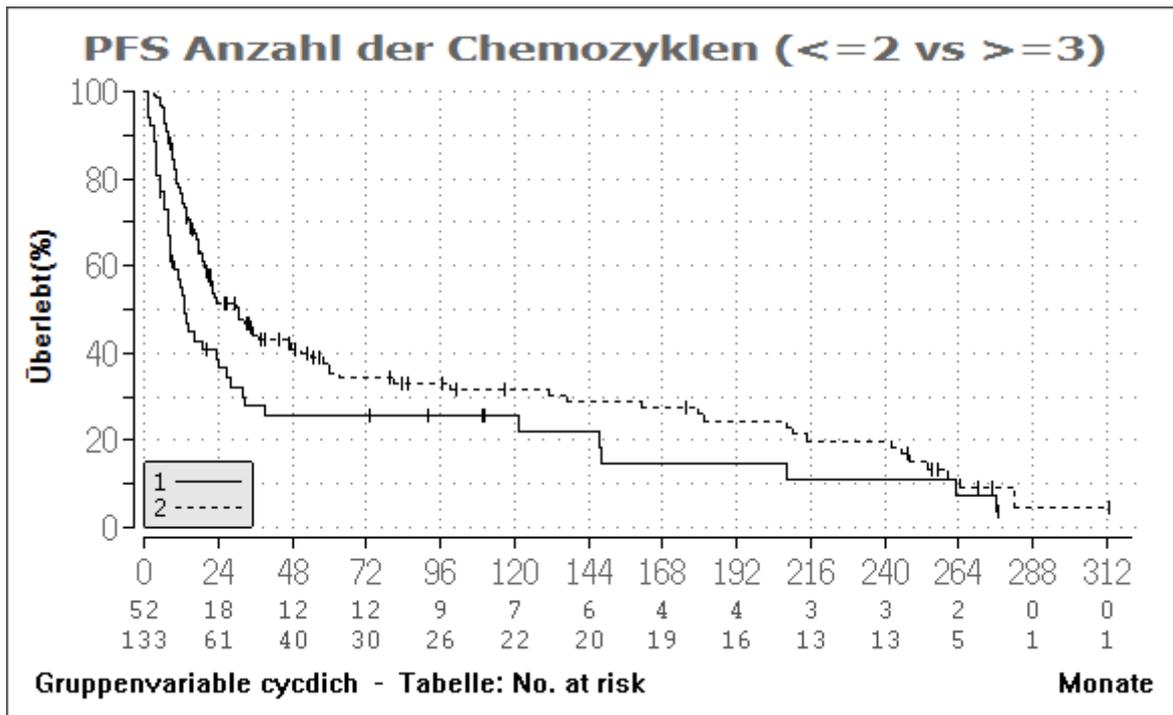


Abbildung 20: Progressionsfreie Überleben abhängig von der Anzahl der Chemotherapiezyklen (2 versus 3 Zyklen)

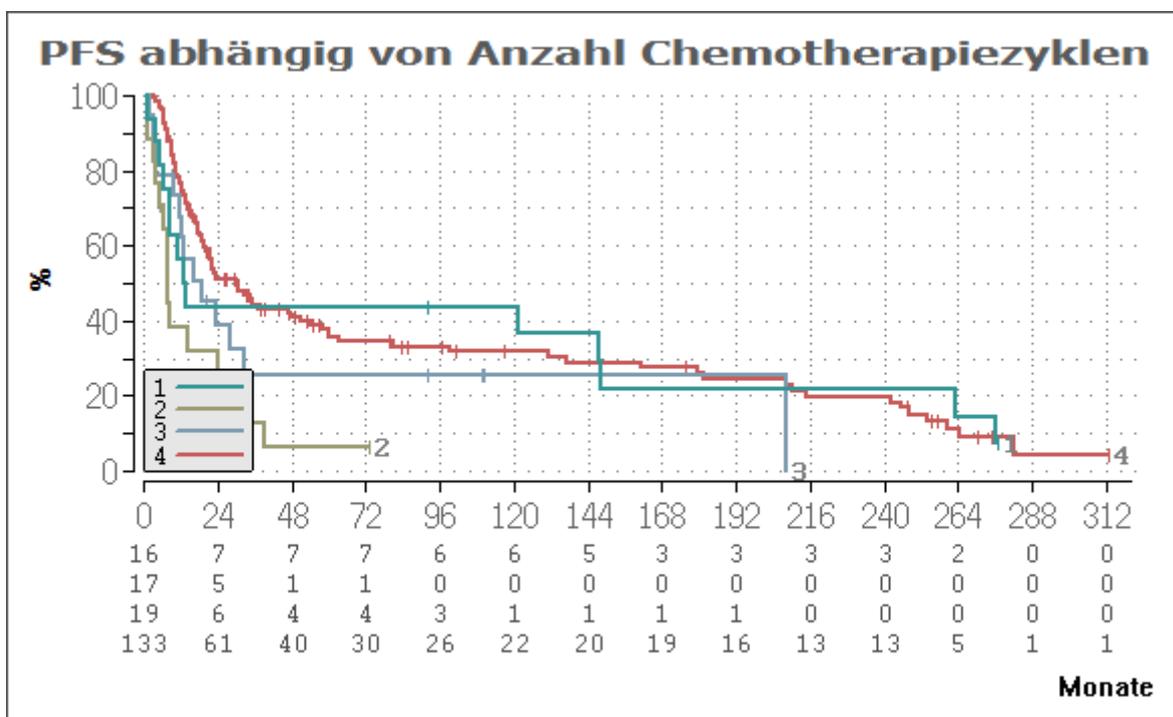


Abbildung 21: Progressionsfreie Überleben abhängig von der Anzahl der Chemotherapiezyklen

- 1: Kein Zyklus (0) Chemotherapie
- 2: 1 Zyklus Chemotherapie
- 3: 2 Zyklen Chemotherapie
- 4: 3 Zyklen Chemotherapie

Tabelle 30: Hazard Ratios Progressionsfreie Überleben abhängig von der Anzahl der Chemotherapiezyklen

Anzahl Chemozyklen (Anzahl Patienten)	HR (95% KI)	p-Wert
0:1 (16:17)	0,5085 (0,249-1,039)	0,063
0:2 (16:19)	0,820 (0,391-1,717)	0,598
3:0 (133:16)	0,9333 (0,533-1,634)	0,809
2:1 (19:17)	0,563 (0,275-1,156)	0,117
3:1 (133:17)	0,3476 (0,207-0,584)	0,0001
3:2 (133:19)	0,6775 (0,388-1,182)	0,171

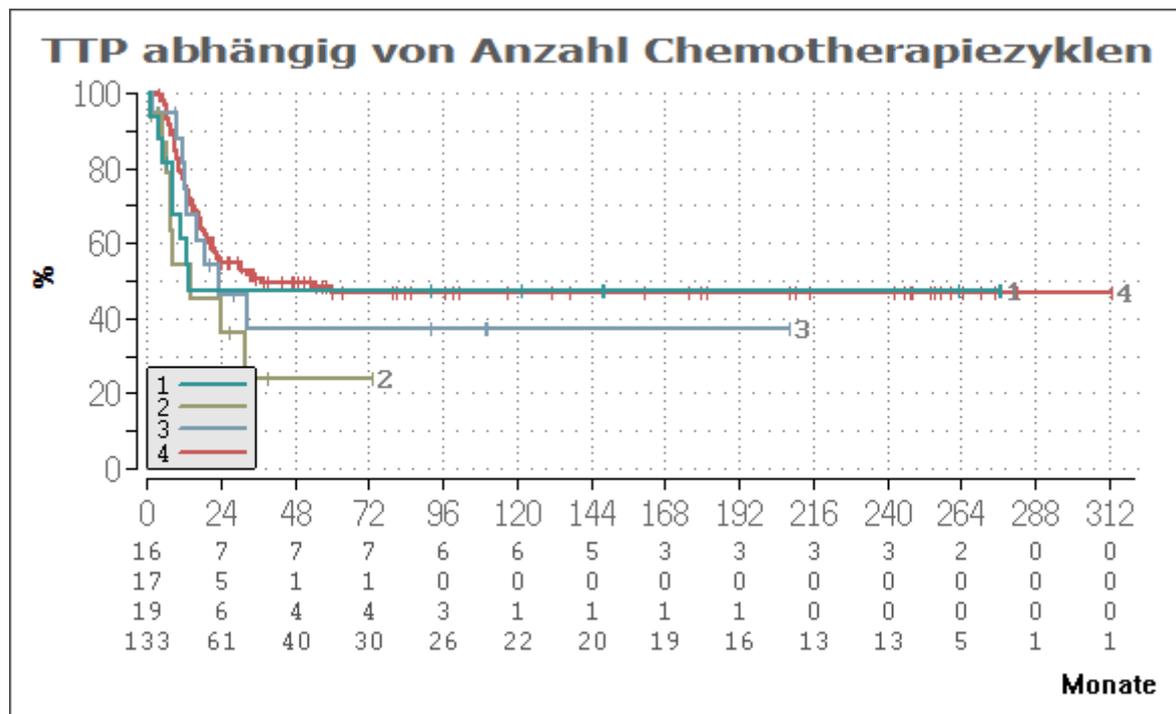


Abbildung 22: Zeit bis zum Progress abhängig von der Anzahl der Chemotherapiezyklen

1: Kein Zyklus (0) Chemotherapie

2: 1 Zyklus Chemotherapie

3: 2 Zyklen Chemotherapie

4: 3 Zyklen Chemotherapie

Tabelle 31: Hazard Ratios der Zeit bis zum Progress abhängig von der Anzahl der Chemotherapiezyklen

Anzahl Chemozyklen (Anzahl Patienten)	HR (95% KI)	p-Wert
2:1 (19:17)	0,610 (0,244-1,522)	0,289
3:1 (133:17)	0,4713 (0,239-0,931)	0,030
3:2 (133:19)	0,8165 (0,407-1,638)	0,568

4.6.5 Anzahl operierter Patienten pro Zentrum

Interessanterweise schienen Patienten, welche in kleineren Zentren operiert wurden bzw. in Zentren, die weniger als 17 Patienten in die Studie eingebracht hatten, tendenziell besser überlebt zu haben. Jedoch konnte in keiner der 4 Überlebenszeitanalysen die Signifikanzschwelle von 0,05 erreicht werden. Man kann in diesem Fall auch ein Selektionsbias vermuten, dass Patienten mit eher niedrigerem Tumorstadium eher in kleineren Zentren waren und Patienten mit höhergradigeren und komplexeren Tumoren eher in größeren Einrichtungen und sich daher der beobachtete Unterschied ergibt. Folgend ist graphisch das PFS dargestellt, die Hazard Ratio der Zentren mit weniger als 18 Patienten gegenüber denen mit mehr als 17 Patienten betrug 0,729 (95% KI:0,523-1,015), bei einem p-Wert von 0,061.

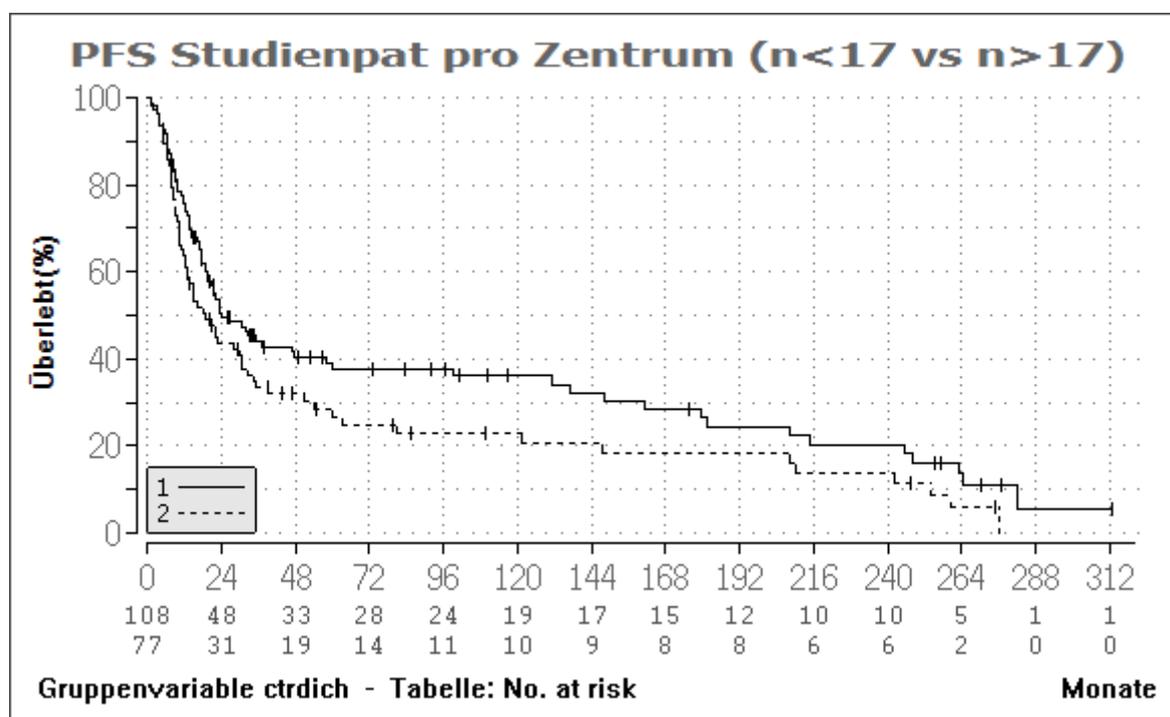


Abbildung 23: Analyse des progressionsfreien Überlebens abhängig von der Anzahl der Patienten pro Zentrum

4.7. Multivariate Analyse von Variablen

Im folgenden Abschnitt wurde der Einfluss von verschiedenen Variablen auf das Überleben der Patienten mittels der Cox-Regression untersucht. Der Unterschied und somit der Vorteil der multivariaten Analyse besteht darin, dass im Gegensatz zur univariaten Analyse mehrere Variablen zugleich untersucht werden können. Darüber hinaus können auch noch Abhängigkeitsstrukturen zwischen den einzelnen Variablen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests erkannt werden.

Im Fokus standen dabei folgende Variablen: Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation, T-Stadium, Tumorpositive Lymphknoten, Chemotherapie regime (CM oder MVEC), Geschlecht, Anzahl der Chemotherapiezyklen und Anzahl der Patienten pro Zentrum. Für die multivariate Analyse des PFS wurde zusätzlich die Anzahl der Thrombozyten berücksichtigt. Alle genannten Variablen wurden für die 4 Überlebensendpunkte multivariat analysiert und die Variablen, welche dabei ein signifikant unabhängigen Einflussfaktor ergaben, sind im folgenden Teil dargestellt.

4.7.1. Progressionsfreie Überleben PFS

Für das Progressionsfreie Überleben erwies sich nur die Anzahl der Thrombozyten und die Anzahl der positiven Lymphknoten als signifikant unabhängige Einflussgröße, die anderen untersuchten Variablen zeigten keinen relevanten Einfluss. Der positive Wert des Koeffizienten (beta) in Bezug auf die Lymphknoten bedeutet, dass diese beiden Variablen positiv korrelieren mit dem Auftreten einer Progression, d.h., dass mit zunehmender Anzahl positiver Lymphknoten bzw. zunehmendem T-Stadium eine Progression/Rezidiv wahrscheinlicher wird. Ein negativer Koeffizient, wie bei der Variable Thrombozyten, reduziert dagegen das Risiko einer Progression/Rezidiv pro Schritt. Die Hazard Ratio, auch relatives Risiko genannt, beschreibt die Risikoveränderung in Abhängigkeit des Ausmaßes der beschriebenen Variable. So bedeutet eine Hazard Ratio von 1,07 für die Lymphknoten, dass mit steigender Anzahl der tumorpositiven Lymphknoten das Risiko für ein Progress jeweils um den Faktor 1,07 bzw. um 7 Prozent steigt.

Wichtig ist auch nochmal auf die Unterschiede zur dichotomen Analyse im vorherigen Abschnitt hinzuweisen, dort wurde nur das Überleben zwischen 2 Gruppen (1-2 positive Lymphknoten versus >2 positive Lymphknoten) untersucht, bei dieser multivariaten Analyse hingegen wurde der Einfluss mehrerer Variablen untersucht und die Hazard-Ratio hinsichtlich des Anstiegs der Variable um je eine Einheit dargestellt. Thrombozyten und Anzahl positiver Lymphknoten flossen in dieser Analyse somit als kontinuierliche Variable ein.

Tabelle 32: Multivariate Analyse des Progressionsfreie Überlebens

PFS Variable	Koeffizient (beta)	Standard-abweichung [± SE]	Chi²	P Wert	Hazard- Ratio (95% KI)
Tumorpositive Lymphknoten	0,071	0,029	5,739	0,017	1,073 (1,013- 1,137)
Thrombozyten	-0,002	0,001	4,32	0,038	0,998 (0,997- 0,999)

4.7.2. Zeit bis zum Progress

Bei der Analyse der Zeit bis zum Progress ergab nur die Anzahl der tumorbefallenen der Lymphknoten sowie das T-Stadium eine unabhängige signifikante Einflussgröße. Die Hazard Ratio der tumorpositiven Lymphknoten betrug 1,085 (1,017-1,157), für das T-Stadium lag die Hazard Ratio bei 1,312 (1,009-1,706)

Tabelle 33: Multivariate Analyse der Zeit bis zum Progress

TTP Variable	Koeffizient (beta)	Standard-abweichung [± SE]	Chi²	P Wert	Hazard- Ratio (95% KI)
Tumorpositive Lymphknoten	0,081	0,033	6,019	0,014	1,085 (1,017-1,157)
T-Stadium	0,272	0,134	4,116	0,042	1,312 (1,009-1,706)

4.7.3. Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte die multivariate Analyse ein ähnliches Bild. Lediglich die Variablen tumorbefallene Lymphknoten und das T-Stadium erreichten einen p-Wert unter dem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$. Die Hazard Ratio der tumorpositiven Lymphknoten betrug 1,10 (95% KI: 1,04-1,16), für das T-Stadium lag die Hazard Ratio bei 1,24 (95% KI: 1,01-1,54).

Tabelle 34: Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

OS Variable	Koeffizient (beta)	Standard-abweichung [± SE]	Chi ²	P-Wert	Hazard- Ratio (95% KI)
Tumorpositive Lymphknoten	0,094	0,03	10,26	0,0014	1,10 (1,04-1,16)
T-Stadium	0,218	0,11	4,10	0,043	1,24 (1,01-1,54)

4.7.4. Tumorspezifisches Überleben

Bei der multivariaten Analyse des Tumorspezifischen Überlebens ergab zusätzlich die Variable Geschlecht neben dem T-Stadium und den Lymphknoten ein signifikantes Ergebnis. Dabei betrug der Koeffizient beta mit -0,59 einen negativen Wert, insofern war die Wahrscheinlichkeit für männliche Patienten, tumorspezifisch zu überleben, im Vergleich zu den weiblichen Patientinnen signifikant höher, und zwar um 44 Prozent (HR:0,56, KI: (0,35-0,90)). Der Geschlechtsunterschied hinsichtlich des Tumorspezifischen Überlebens wurde schon im Rahmen der univariaten Analyse festgestellt und dort bereits unter dem Punkt 4.6.3. graphisch dargestellt. Durch die multivariate Analyse kann das weibliche Geschlecht darüber hinaus noch als unabhängiger Risikofaktor gewertet werden.

Die Hazard Ratio in Bezug auf die tumorpositiven Lymphknoten betrug 1,12 (95% KI:1,05-1,20), für das T-Stadium lag die Hazard Ratio bei 1,40 (95% KI:1,05 -1,85).

Tabelle 35: Multivariate Analyse des Tumorspezifischen Überlebens

CSS Variable	Koeffizient (beta)	Standard-abweichung [± SE]	Chi ²	P Wert	Hazard- Ratio (95% KI)
Tumorpositive Lymphknoten	0,11	0,03	10,92	0,001	1,12 (1,05-1,20)
T-Stadium	0,33	0,14	5,35	0,021	1,40 (1,05 -1,85)
Geschlecht	-0,59	0,243	5,86	0,015	0,56 (0,35-0,90)

5. Diskussion

Mit dieser Arbeit wurde das Langzeitüberleben von 185 Patienten mit lokoregionärer Lymphknotenmetastasierung bei Blasenkarzinomerkrankung aus einer randomisierten prospektiven Phase 3 Studie der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO AB 05/95) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) über einen Zeitraum von mehr als 25 Jahren untersucht.

Die Studienhypothese, dass eine adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie mit der 2-fach Kombination CM gegenüber der 4-fach Kombination M-VEC auch über eine längere Zeit hinweg einen gleichwertigen therapeutischen Effekt erzielt, bei einer gleichzeitig signifikant geringeren Rate an hämatotoxischen Nebenwirkungen der CM Patienten, zeigt sich durch die beschriebenen Ergebnisse bestätigt.

Die Ergebnisse der Langzeitbeobachtung bestärken die Erkenntnisse, die schon 2005 hinsichtlich des Progressionsfreien Überlebens der Gesamtstudienpopulation bzw. der lymphknotenpositiven Subgruppe gewonnen wurden: In der Publikation von Lehmann et al. ist das mediane Progressionsfreie Überleben der nodal-positiven Patienten mit 36,2 Monate bei der CM Gruppe und 32,4 Monate bei der M-VEC Gruppe angegeben, welches der in dieser Arbeit berechneten TTP (time-to-progression = Zeit bis zum Progress) entspricht. Die aktuelle Langzeituntersuchung ergab nun für die CM Patienten ein medianes TTP von 37,1 Monaten und 28,8 Monaten für die M-VEC Patienten. Mutmaßlich ist der Vergleich des Progressionsfreien Überlebens (PFS) aussagekräftiger und realitätsnäher, da dort neben dem Ereignis Progression bzw. Rezidiv ebenfalls das Ereignis des Versterbens an anderen Ursachen als der Blasenkarzinomerkrankung berücksichtigt wird. Diese Art der Analyse des PFS wurde aber in der damaligen Publikation nicht durchgeführt.

Die Hazard Ratio hinsichtlich des PFS von CM gegenüber M-VEC war damals mit 0,947 (90% KI: 0,673-1,333) und einem Signifikanzniveau von $p=0,126$ angegeben. Die Berechnung der TTP aus dem jetzigen Follow-up ergab mit einer Hazard Ratio von 0,931 nahezu identische Werte mit einem P-Wert von 0,720.

Gleiches gilt für das Gesamtüberleben sowie das Progressionsfreie und das Tumorspezifische Überleben: Auch hier erscheint nach den Verläufen der Überlebenskurven und medianen Zahlen die CM Therapie als mindestens gleichwertig, jedoch ergab die Auswertung des log-rank Tests auf einen Überlebensunterschied hier ebenfalls kein signifikantes Ergebnis.

Die Ergebnisse des Log-rank Tests sind auch vor dem Hintergrund der statistischen Auswertung einer Äquieffizienzstudie speziell zu bewerten. Für die in dieser Dissertation behandelten Ergebnisse der Langzeituntersuchung wurde lediglich ein log rank Test auf einen Überlebensunterschied durchgeführt. Es gilt hier formal der Grundsatz der Statistik, dass eine nicht signifikante Unter- oder Überlegenheit nicht zwangsläufig einer Äquivalenz bzw. Äquieffektivität entspricht.

In der Abbildung 24 ist der Vergleich zwischen den Daten hinsichtlich des Progressionsfreien Überlebens aus der Publikation 2005 und denen aus der Follow-up Untersuchung 2020 (TTP) dargestellt. Dabei stellt die rot markierte Kurve die aktuellen Daten dar, welche die Therapiegruppen

CM und MVEC zusammen umfasst. Die Überlebenskurven verlaufen nahezu kongruent zueinander, wodurch der Eindruck der Therapieäquivalenz aus 2005 auch über die Nachbeobachtung von über 20 Jahren zu gelten scheint.

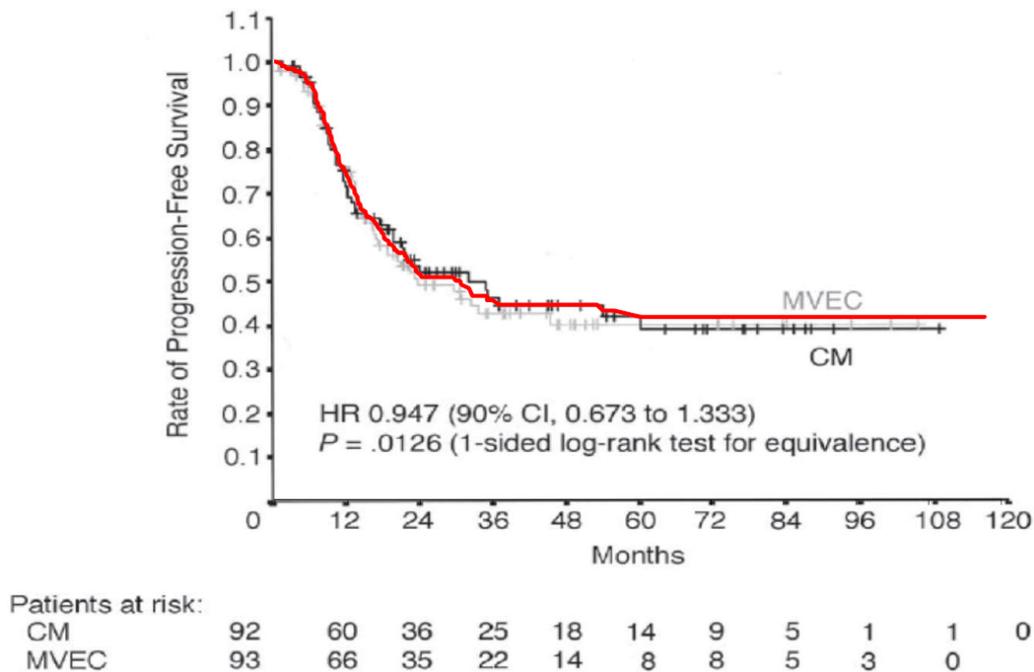


Abbildung 24: Vergleich der aktualisierten Daten aus der AUO AB 05/05 Studie mit der Publikation aus 2005 (Lehmann et al. 2005)

Rote Kurve: Aktuelle Daten der CM und MVEC Gruppe kumuliert

Die aktuelle Auswertung der Nebenwirkungen der beiden Zytostatikaregime zeigte eine signifikante niedrigere Rate an Alopezien und Hämatoxizität (Leukopenien) zu Gunsten der CM Patienten. Dies deckt sich mit der Erkenntnis aus der Publikation 2005, bei welcher ebenfalls der Zytostatika induzierte Haarausfall sowie die Leukopenien als signifikant häufigere Nebenwirkung der MVEC Therapie festgestellt wurde. Im Unterschied zu dieser Arbeit lag bei der damaligen Auswertung bekanntlich die Gesamtstudienpopulation aus nodalpositiven und den nodalnegativen Patientendaten vor.

Eine grundsätzliche Untersuchung der Überlegenheit der adjuvanten Therapie nach Zystektomie gegenüber der alleinigen Zystektomie war nicht Gegenstand dieser Studie, da bereits Vorläuferstudien dieses nahegelegt haben.

Eine der ersten Studien von Skinner in den 1980er Jahren wies auf die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Zystektomie hin, insbesondere in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten bei Tumorbefall der lokoregionären Lymphknoten. Jedoch wurden die Erkenntnisse von Skinner mehr als Hinweis, aber nicht als Beweis für die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie bewertet, da das Chemotherapieregime während des Studienzeitraums verändert wurde (Skinner et al. 1991). Wichtig zu erwähnen ist, dass sowohl die Studie von Skinner als auch die von Stöckle aus dem Jahr 1992 (Stöckle et al. 1992), welche ebenfalls die adjuvante Therapie mit MVAC/M-

VEC versus alleinige Operation untersuchte, aufgrund des überwältigenden Überlebensvorteil von bis zu 50 Prozent Differenz gegenüber der Zystektomie-Kontrollgruppe vorzeitig beendet wurde.

Bei einer späteren Untersuchung von Freiha wurde für Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom die adjuvante Kombination aus Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin gegen eine Kontrollgruppe, welche zystektomiert und nur bei Tumorprogression chemotherapiert wurde, getestet. Dabei wurde zwar ein signifikant verlängertes PFS der adjuvant mit CMV behandelten Patienten festgestellt, aber kein verbessertes Gesamtüberleben. Auch diese Studie wurde vorzeitig beendet, da die Evidenz für die Überlegenheit des adjuvanten Ansatzes ebenfalls als deutlich gegeben erschien. Die Aussagekraft dieser Studie war ebenfalls, aufgrund der geringen Studienpopulation von lediglich 50 Patienten, limitiert (Freiha, Reese, and Torti 1996).

Alle genannten Studien konnten die Effizienz der adjuvanten Therapie belegen, im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit wurde jedoch in keiner der Studien die nodal-positiven und nodal-negativen Subgruppen separat analysiert. Außerdem wurden keine genauen Analysen zur Toxizität bzw. Nebenwirkungen der verabreichten Chemotherapeutika durchgeführt bzw. veröffentlicht.

Die hämatotoxische Wirkung von M-VEC bzw. MVAC wurde durch die Studie von Sternberg 1989 gezeigt, die in über 50 % der Fälle eine klinisch relevante knochenmarksdepressive Wirkung (Grad III und IV) bei palliativer Indikation feststellte (Sternberg et al. 1989).

Auch Loehrer stellte bei seiner Untersuchung zu MVAC die hämatotoxischen Wirkungen der Therapie fest sowie darüber hinaus eine Medikamenten induzierte Mortalität. Die therapeutische Wirkung von MVAC überwog aber deutlich die Wirkung der Cisplatinmonotherapie, welche damals als Alternative untersucht wurde. Die bereits in den 1990er Jahren bekannten hämatotoxischen Komplikationen der MVEC Therapie konnten nochmals durch die Ergebnisse dieser Arbeit belegt werden.

Die Ergebnisse von Sternberg sowie von Stoter, der die Wirksamkeit der CM Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom beschrieb, waren unter anderem Anlass für die Durchführung der in dieser Dissertation behandelten Studie (Stoter et al. 1987).

Trotzdem hatte sich der M-VEC Ansatz in den 1990er sowie Anfang der 2000er Jahre als Erstlinientherapie in der fortgeschritten metastasierten Situation sowohl gegen die Cisplatin-Monotherapie (Loehrer et al.) als auch gegen die Kombination aus Cisplatin, Adriamycin und Cyclophosphamid (Logothetis et al. 1990) durchgesetzt.

Erst durch die Ergebnisse der Studiengruppe um von der Maase wurde im Jahr 2000 MVAC bzw. MVEC als Therapiestandard des fortgeschrittenem Blasenkarzinoms von der Kombination Cisplatin und Gemcitabin abgelöst (Von der Maase et al. 2000).

Von der Maase et al. konnte ein ähnliches Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben zwischen

den M-VAC und den GC Patienten bei einer gleichzeitig deutlich geringeren Rate an septischen Komplikationen der GC Therapie feststellen. Interessanterweise konnte weder die ursprüngliche Studienhypothese hinsichtlich einer Therapieüberlegenheit von GC noch eine Therapieäquivalenz in dieser bis dahin größten Studie zu dieser Entität formal durch entsprechende Signifikanzwert bestätigt werden. Dies ist im Vergleich zu den Ergebnissen in dieser Arbeit bemerkenswert, da auch nicht-signifikante und somit inkonklusive Ergebnisse, wie am Beispiel der von der Maase Studie gesehen, entsprechende Relevanz besitzen können und gegebenenfalls zu einem kompletten Wechsel des Therapiestandards führen.

Auf der anderen Seite gibt es auch Hinweise aus der Literatur, die die Überlegenheit hinsichtlich eines relevanten Überlebensvorteils der adjuvanten Therapie gegenüber der alleinigen Zystektomie in Frage stellen. Studer untersuchte in einer prospektiv randomisierten Studie das Überleben von Patienten mit invasiven, aber nicht metastasierten Harnblasentumoren (M0) nach alleiniger Zystektomie gegen eine adjuvante Cisplatin-Monotherapie und konnte dabei keinen signifikanten Überlebensunterschied feststellen. Jedoch waren in der Studie überwiegend nodal-negative Patienten mit lediglich pT2 Tumorstadium eingeschlossen (Studer et al. 1994). Somit sind die Erkenntnisse von Studer nur schwer mit den vorherig diskutierten Studien und den Ergebnissen aus dieser Arbeit vergleichbar, da diese eher eine Studienpopulation mit lokal deutlich fortgeschrittenerem Blasenkarzinom untersuchten. Jedoch kann sich der Eindruck unter der Berücksichtigung der Publikation von Hautmann et al. verfestigen, dass eher lymphknotenpositive Tumorkontingenzen im Vergleich zu den nodal-negativen Patienten von einer additiven Chemotherapie profitieren. Hautmann untersuchte das Überleben von über 1000 Patienten, bei denen nur eine Zystektomie samt pelviner Lymphadenektomie durchgeführt wurde und die keine neoadjuvante oder adjuvante Therapie erhielten. Dabei erreichten die nodal-negativen Patienten im pT3 Stadium eine 10-Jahres-Rezidivfreie-Überlebensrate hinsichtlich des TTP von über 50 Prozent; bei den nodal-positiven Patienten (pTX, pN+) betrug das Überleben analog dazu lediglich 16,6 Prozent. Diese Ergebnisse belegen natürlich keinesfalls den additiven Effekt einer Chemotherapie, aber es zeigt, dass Patienten mit ähnlichem Primärtumorstadium, aber positivem Nodalstatus im Vergleich zu den nodal-negativen Patienten signifikant schlechter überleben, wenn beide nur eine Zystektomie ohne perioperative Systemtherapie erhalten.

In die Abbildung 25 sind die Daten hinsichtlich der Zeit bis zum Progress aus dieser Dissertation in die Überlebenskurve aus der Publikation von Hautmann projiziert. Ein direkter Vergleich ist unter Berücksichtigung des Will-Rogers Phänomens (Erklärung siehe unten) nicht zulässig, wurde hier aber trotzdem graphisch dargestellt, um das Überleben der nodalpositiven Studienteilnehmer einzuordnen. Dabei wirkt das Überleben der Patienten, die eine adjuvante Therapie bekommen haben (AUO-95), deutlich besser, als das der Patienten (Hautmann), die lediglich zystektomiert wurden. Die rote Kurve entspricht der hier vorgelegten TTP-Auswertung der adjuvant behandelten pN+ Patienten (42% Überlebensrate nach 15 Jahren) im Vergleich zu der nicht adjuvant behandelten pN+ Gruppe aus der Serie von Hautmann (14,6% Überlebensrate nach 15 Jahren).

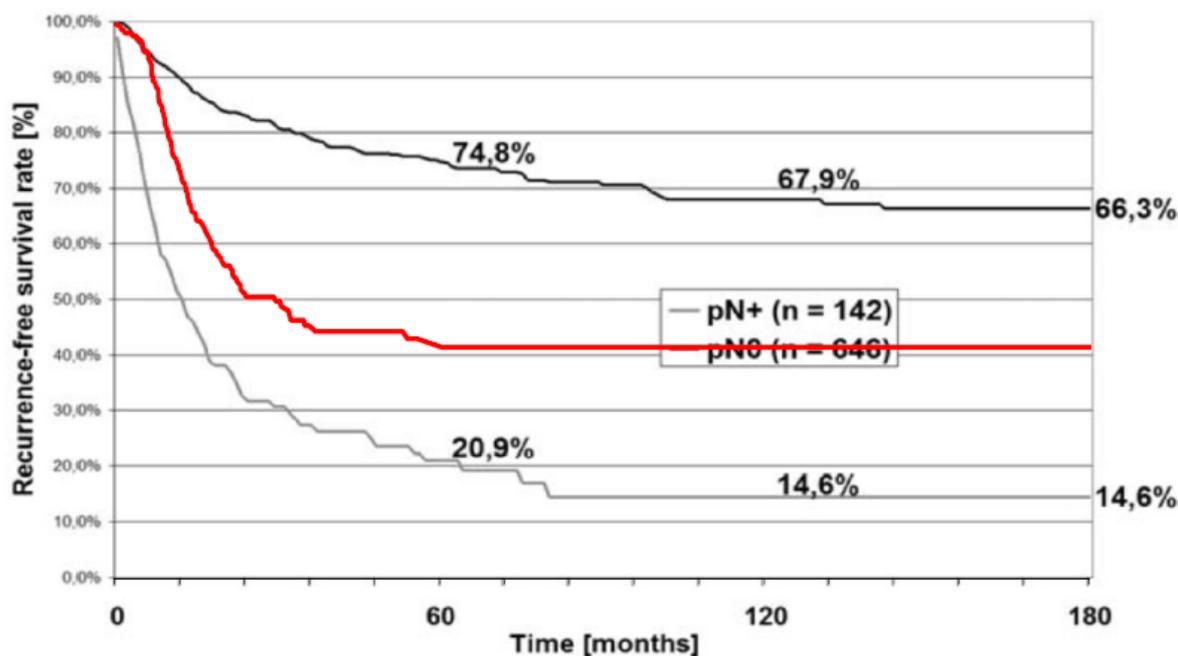


Abbildung 25: Vergleich der Daten aus der AUO AB 05/95 Studie mit (Hautmann et al. 2006)

Schwarze Kurve: pN0 Zystektomie-Monotherapie Hautmann

Rote Kurve: pN+ adjuvante Chemotherapie AUO-AB 95

Graue Kurve: pN+ Zystektomie-Monotherapie Hautmann

Ähnlich zur Studie von Hautmann ist der Studienaufbau von Stein 2001, welcher ebenfalls das Überleben von Patienten nach Zystektomie mitsamt pelviner Lymphadenektomie untersuchte, mit dem Unterschied, dass bei Steins Studienkollektiv ein Teil der Patienten adjuvant bestrahlt oder chemotherapiert wurde (Stein et al. 2001). Auch an dieser Stelle sind die nodal-positiven AUO-Studiendaten aus dieser Arbeit vergleichend mittels der roten Linie in die Überlebenskurven (PFS und OS) projiziert. Dabei erscheint das Überleben der Patienten aus dieser Arbeit wiederum besser, im Vergleich zu der nodal-positiven Subgruppe aus Steins Studie. Der Vergleich zwischen den Daten dient aber wieder mehr der Illustration, eine evidente Aussage daraus abzuleiten ist nicht nur aufgrund des Will-Rogers-Phänomen problematisch, sondern auch wegen der nicht gegebenen Äquivalenz bzw. Standardisierung der Patientencharakteristika zwischen den Untersuchungen.

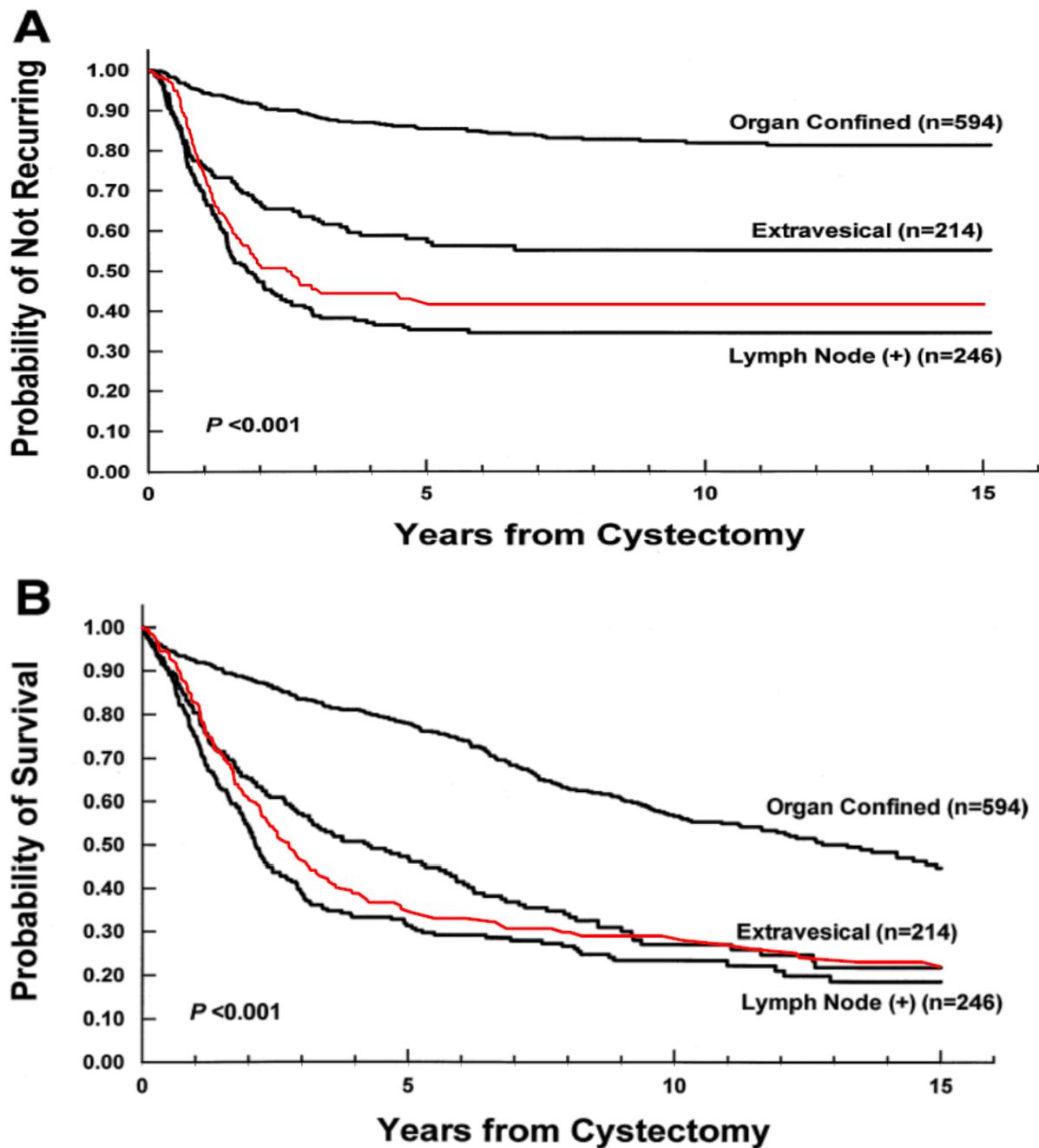


Abbildung 26: Abbildung A (PFS) und B (OS): Vergleich der Daten aus der AUO AB 05/05 Studie mit (Stein et al. 2001)

Rote Kurve: pN+ adjuvant Chemotherapie AUO-AB 95

In den letzten 15 Jahren ist die neoadjuvante Therapieansatz bei der Behandlung des invasiven Harnblasenkarzinoms zunehmend bevorzugt worden. Dies ergab sich unter anderem durch eine Metanalyse in 2004, welche einen signifikanten 5-Jahres Überlebensvorteil von 5 Prozent für cisplatinbasierte neoadjuvant behandelte Patienten deklarierte (Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration 2004).

Aber auch die Effektivität der adjuvanten Chemotherapie konnte sehr aktuell durch eine Meta-Analyse

belegt werden (Burdett 2022). Generell birgt der adjuvante Therapieansatz den Vorteil, dass eine verzögerte definitive Therapie durch Operation durch eine in der Hälfte der Fälle nicht wirksame neoadjuvante Therapie vermieden werden kann. Weiterhin gelingt mit dem adjuvanten Ansatz ein frühzeitiges exaktes histopathologisches Staging, welches wiederum eine selektivere, dem Tumorstadium angepasste Chemotherapieindikation ermöglicht. Dies ist insbesondere für Patienten mit beeinträchtigtem Allgemeinzustand von Relevanz.

Die aktuelle Meta-Analyse von 2021 basiert auf insgesamt 10 randomisierten kontrollierten Studien zur adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie mit Individualdaten von 1183 Patienten und zeigte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) von 6 Prozent, bzw. sogar von 9 Prozent, wenn die Auswertung des Gesamtüberlebens an das Alter, Geschlecht und das TNM Stadium der Patienten adjustiert war.

Außerdem kann die adjuvante Therapie das progressionsfreie (PFS) und metastasenfrem Überleben signifikant, um 11 Prozent (HR=0.71, 95%CI=0.60-0.83, p=0.000019) bzw. 8 Prozent (HR=0.79, 95%CI=0.65-0.95, p=0.014) verbessern.

Bei der Auswertung des Gesamtüberlebens in der Metaanalyse waren 6 Studien von den insgesamt 10 analysierten Studien inkludiert, welche die adjuvante Therapie gegen die alleinige Zystektomie untersuchten, z.B. auch die bereits erwähnten Studien von Skinner (Skinner et al. 1991) und Stöckle (Stöckle et al. 1992) sowie auch die Untersuchung von Studer (Studer et al. 1994), die bekanntlich ursprünglich konträre Ergebnisse feststellte. Die übrigen 4 Studien verglichen den adjuvanten Therapieansatz gegenüber der alleinigen Zystektomie und einer Chemotherapie für Patienten, die im späteren Verlauf einen Progress entwickelten.

Die EORTC 30944 Studie, welche zu den vorherig genannten 4 Studien gezählt wird, untersuchte den unmittelbaren Beginn gegen den verzögerten Beginn der Chemotherapie nach Zystektomie und konnte dabei hinsichtlich des Gesamtüberlebens keinen signifikanten Vorteil der sofortigen Chemotherapeutikagabe nach Zystektomie feststellen (Sternberg et al. 2015).

Auch in dieser Abbildung sind die nodalpositiven Patientendaten aus der vorliegenden Arbeit trotz der bekannten Problematik mittels der roten Kurve illustriert. Bei dem Vergleich zwischen den Studien zeigt sich das Überleben der nodal-positiven Patienten, unabhängig vom Zeitpunkt der Chemotherapiegabe, relativ ähnlich.

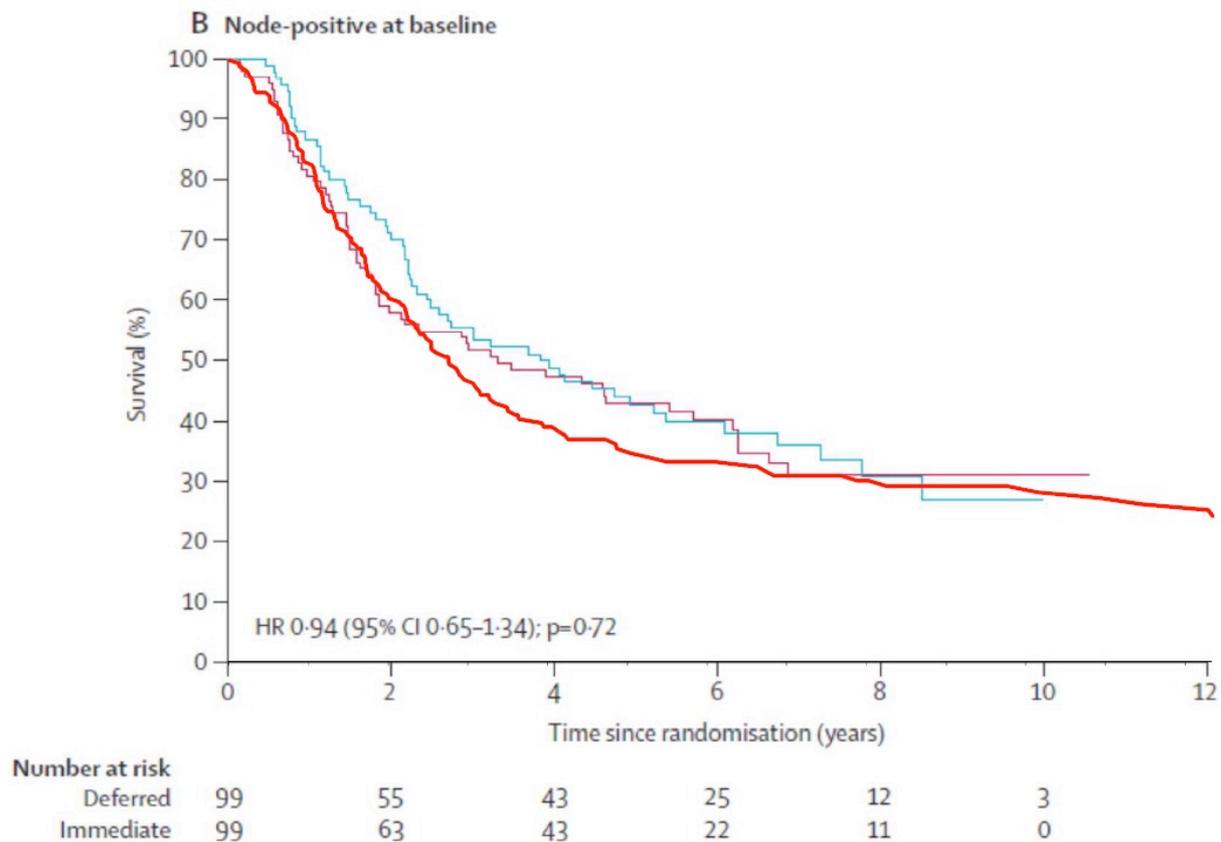


Abbildung 27: Vergleich der Daten aus der AUO AB 05/05 Studie mit (Sternberg et al. 2015)

Blaue Kurve: sofortiger Beginn der Chemotherapie (immediate) pN+ Sternberg
 Lila Kurve: verzögerter Beginn der Chemotherapie (deferred) pN+ Sternberg
 Rote Kurve: pN+ adjuvant Chemotherapie AUO-AB 95

In der Metaanalyse hingegen konnte keine Evidenz dafür gefunden werden, dass der Effekt der Chemotherapie sich abhängig vom Alter, Geschlecht, T oder N- Stadium des Patienten unterscheidet. Bei der Analyse in dieser Arbeit wurde ein signifikant besseres Überleben für die Patienten festgestellt, die maximal zwei tumorbefallene Lymphknoten aufwiesen, gegenüber denen mit mehr als 2 positiven Lymphknoten. Man kann dadurch aber nicht auf eine höhere Effektivität der Chemotherapie bei geringerem Lymphknotenbefall schließen, da es keinen Studienarm gibt, der keine Chemotherapie bekam. Vice Versa gilt dies auch für den beobachteten nicht signifikanten Überlebensunterschied zwischen dem organbegrenztem (pT1-pT2) und dem organüberschreitenden Tumor (pT3-pT4).

Die multivariate Analyse sowie die univariate Analyse dieser Arbeit zeigte zudem das weibliche Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für das CSS. Diese Beobachtung erscheint im Vergleich zu anderen Daten aus der Literatur ungewöhnlich. Das Robert-Koch Institut gab für Frauen im Vergleich zu Männern hingegen eine geringere Gesamt-Mortalität an, was strenggenommen aber nicht mit dem Endpunkt CSS vergleichbar ist.

Außerdem zeigte die multivariate Analyse in unserer Arbeit, dass die Anzahl der Thrombozyten einen signifikanten Einfluss auf das Progressionsfreie Überleben (PFS) haben. Höhere Thrombozytenzahlen

schiene der Entwicklung eines Progresses somit eher entgegenzuwirken.

Diese Erkenntnis erscheint ungewöhnlich, da die bisherige Literatur unter anderem durch eine Publikation von Todenhöfer eher Hinweise dafür gibt, dass sich eine entzündungsbedingte Thrombozytose eher negativ auf das Überleben der Patienten auswirkt (Gakis, Todenhöfer, and Stenzl 2011). Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kam auch eine andere Metaanalyse, welche die Prognosefaktoren hinsichtlich des Harnblasenkarzinoms untersuchte und dabei ein erhöhtes Thrombozyten/Lymphozyten Verhältnis im Rahmen einer inflammatorischen Reaktion mit einem signifikant schlechteren PFS assoziierte (Zhang et al. 2020).

Die aktuelle Metaanalyse zur adjuvanten Chemotherapie konnte die Effekte der einzelnen Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, TNM etc.) ebenfalls im Rahmen einer multivariaten Analyse durch Cox-Regressionsmodelle genauer untersuchen, aber durch die umfassenden Primärdaten aus beispielsweise Studien mit nonadjuvanten Therapiearmen lagen eine größere Datengrundlage sowie andere Möglichkeiten für die statistische Auswertung vor.

Insgesamt sind die Ergebnisse aus der Metaanalyse, basierend auf individuellen Patienten-Datensätzen, mit höherer Validität und somit größerer Aussagekraft zu bewerten, als die aus den einzelnen erwähnten Studien und die Ergebnisse aus dieser Arbeit.

Eine generelle Aussage zur Überlegenheit des adjuvanten gegenüber dem neoadjuvanten Therapieansatz erübrigt sich aber mangels eines direkten Vergleichs.

Eine Verbesserung des neo- bzw. adjuvanten Therapiekonzeptes ließe sich dann erreichen, wenn sich vor Einleitung einer systemischen Chemotherapie deren Wirksamkeit durch molekulare Untersuchungen des Tumorgewebes aus diagnostischen TURB-Präparaten vorhersagen ließe, womit eine Latenz von 3-4 Monaten bis zur definitiven Therapie mit potentiell Fortschreiten der Erkrankung vermieden werden kann. Entsprechende Hinweise gibt es unter anderem durch eine Untersuchung von Hoffmann, welcher das Ausmaß der Genexpression von MDR1 (response modifiers multidrug resistance gene 1) und excision repair cross-complementing 1 (ERCC1) als unabhängigen Risikofaktor für das progressionsfreie Überleben feststellte (Hoffmann et al. 2010). Die Biopsien für die molekulare Auswertung des Tumorgewebes in der Arbeit von Hoffmann stammten im Übrigen von insgesamt 108 Patienten aus der AUO-AB 05/95 Studie.

Bei der Auswertung der vorliegenden Studie war lediglich die Anzahl befallener Lymphknoten bekannt, nicht aber die Anzahl und Region der insgesamt perioperativ entnommenen Lymphknoten. Dies ist damit zu erklären, dass die Erhebung der „Lymphnode density“ erst zu einem späteren Zeitpunkt zu Beginn der 2000er Jahre durch die Publikationen von Harry Herr und John P. Stein populärer wurde (Herr 2007; Stein et al. 2003). Die „Lymph node density“ zu Deutsch „Lymphknoten Dichte“ beschreibt den Quotienten aus der Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten und der Anzahl der insgesamt entnommenen Lymphknoten. Dabei stellte Stein zum einen fest, dass Patienten mit einer Lymphknoten-

Dichte größer als 20% signifikant schlechter überleben als Patienten mit einer Dichte kleiner als 20 Prozent. Weiterhin zeigte sich, dass Patienten, bei denen insgesamt mehr als 15 Lymphknoten entfernt wurden, signifikant besser überleben. Des Weiteren wurde im Rahmen der multivariaten Analyse die „lymph node density“ als unabhängiger Risikofaktor für das Rezidivfreie- und das Gesamtüberleben gewertet. Die multivariate Analyse in dieser Arbeit wertete die Anzahl tumorbefallener Lymphknoten ebenfalls als unabhängigen Risikofaktor für alle 4 Überlebenszeiten. Ein Vergleich zur Studie von Stein ist mit den hier vorgelegten Daten wie beschrieben nicht möglich, da die Anzahl der entnommenen Lymphknoten nicht erhoben wurde.

Die Studie von Leissner et al. konnte die Beobachtung unterstützen, dass eine Lymphadenektomie von mindestens 16 Lymphknoten die postoperative Lebenserwartung deutlich verbessert (Leissner et al. 2000). Daher scheint ein therapeutischer Vorteil der Lymphknotenentfernung zu bestehen, aber wie ausgedehnt genau diese erfolgen sollte, wurde durch eine weitere randomisierte Studie der AUO Studiengruppe thematisiert.

Die Frage nach der ausgedehnten regionären Lymphadenektomie gegenüber einer limitierten Lymphadenektomie im kleinen Becken bei einer Zystektomie wegen eines invasiven Urothelkarzinoms der Harnblase wurde ab 2006 mit der randomisierten Phase-3 Studie (LEA) in Deutschland untersucht. In der Publikation von Gschwend aus dem Jahr 2019 zeigte sich, dass eine extensive gegenüber einer limitierten Lymphadenektomie einen positiven Trend, aber keinen signifikanten therapeutischen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben sowie das Tumorspezifische und Progressionsfreie Überleben besitzt (Gschwend et al. 2019). Bei der limitierten Lymphadenektomie wurden dabei die Obturator- und iliaca interna und externa Lymphknoten und im Median insgesamt 19 Lymphknoten entfernt, bei der extensiven Lymphadenektomie dagegen wurden die Lymphknoten bis zur A. mesenterica inferior entfernt und im Median insgesamt 31 Lymphknoten entnommen. Der Vergleich zwischen den einzelnen Studien wird dadurch erschwert, dass die Autoren die Begriffe „extensiv“ und „limitiert“ teils unterschiedlich auslegen. In der Publikation von Leissner beispielsweise wird die Entfernung von mehr als 16 Lymphknoten bereits als extensive Lymphadenektomie tituiert. Weiterhin muss diskutiert werden, ob es mit zunehmendem Alter zu einer Lymphknoteninvolution kommt und sich somit weniger Lymphknoten finden, je älter der Patient ist. Dieser mögliche Zusammenhang ist letztlich nicht abschließend geklärt.

Jedoch erscheint der Auszug aus der AWMF-Leitlinie, dass eine suffiziente Lymphadenektomie 10- 16 Lymphknoten umfasst, als immer noch evident, obwohl die Ergebnisse der LEA-Studie zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie noch nicht vorlagen.

Ein direkter Vergleich unserer Daten mit der LEA-Studie ergab ein überraschendes Bild (siehe Abbildung 29 und 30). Grundsätzlich wäre ein Vergleich von ausschließlich Lk-positiven Patienten

aus beiden Studien, aufgrund des Will- Rogers-Phänomens in der Medizin nicht zulässig, bei dem es zu einer Stadien-Verschiebung durch Veränderung der Staging-Methode (ausgedehntere Lymphadenektomie) kommt. (Feinstein, Sosin, and Wells 1985)

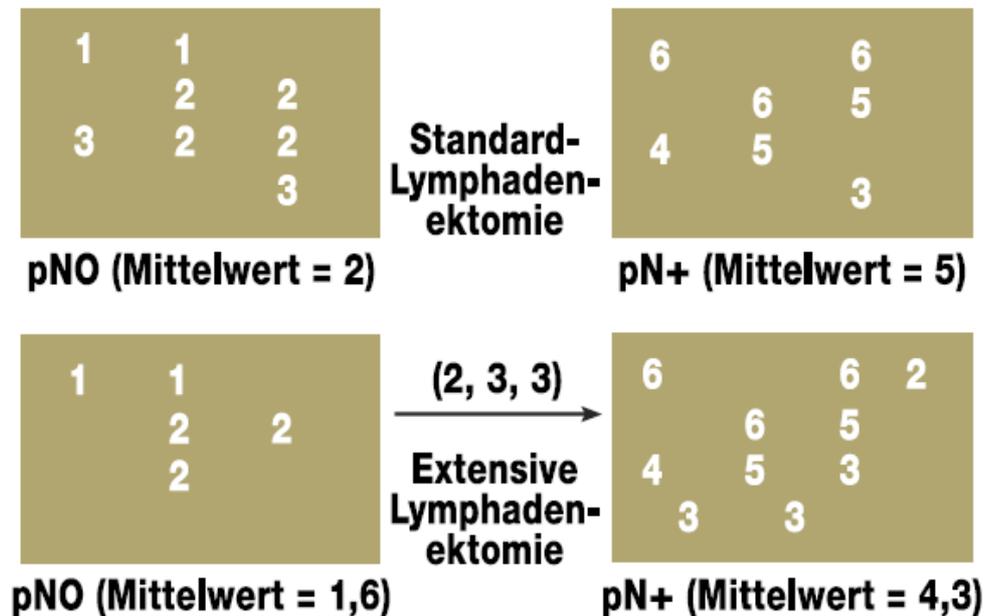


Abbildung 28: Erläuterung des Will-Rogers-Phänomen (Michael Stöckle, Jan Lehmann and Jürgen E. Gschwend, Thomas Otto 2007)

Die Prognose individueller Patienten nach Zystektomie ist beispielsweise durch eine Skala von 1 bis 6 repräsentiert. Dabei entspricht „1“ einer sehr guten und „6“ einer sehr schlechten Prognose. Die durchschnittliche Prognose der Patienten ohne Lymphknotenbefall (pN0) und derjenigen mit Lymphknotenbefall (pN+) verbessert sich möglicherweise durch die ausgedehntere Lymphadenektomie im Rahmen der Zystektomie aufgrund einer Verschiebung des Tumorstadiums einiger Patienten von pN0 nach pN1, ohne dass sich dabei notwendigerweise die individuelle Prognose des einzelnen Patienten verbessert (pN0: Mittelwert 1,6 vs 2,0; pN+: Mittelwert 4,3 vs 5,0).

Dadurch ist es unzulässig, die Untergruppen pN0 und pN+ aus verschiedenen Studien miteinander zu vergleichen, insbesondere wenn unterschiedliche Techniken und Umfang der Lymphadenektomie angewandt wurden. Lediglich der Vergleich von Gesamtkollektiven, also pN0 gemeinsam mit pN+, wäre in diesem Fall zulässig.

Somit wäre aufgrund einer Stadienverschiebung bei diesem eigentlich unzulässigem Vergleich ein günstigeres Überleben für die LEA-Patienten zu erwarten gewesen, aber das Gegenteil ist der Fall. Erklärung hierfür können sein, ein signifikant höheres Alter der Patienten in der LEA Studie (Median=68 (40-78) Jahre versus 60 Jahre (35-70), $p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test), sowie die Tatsache, dass nur 40 von 100 Patienten mit pN+ Stadium eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test).

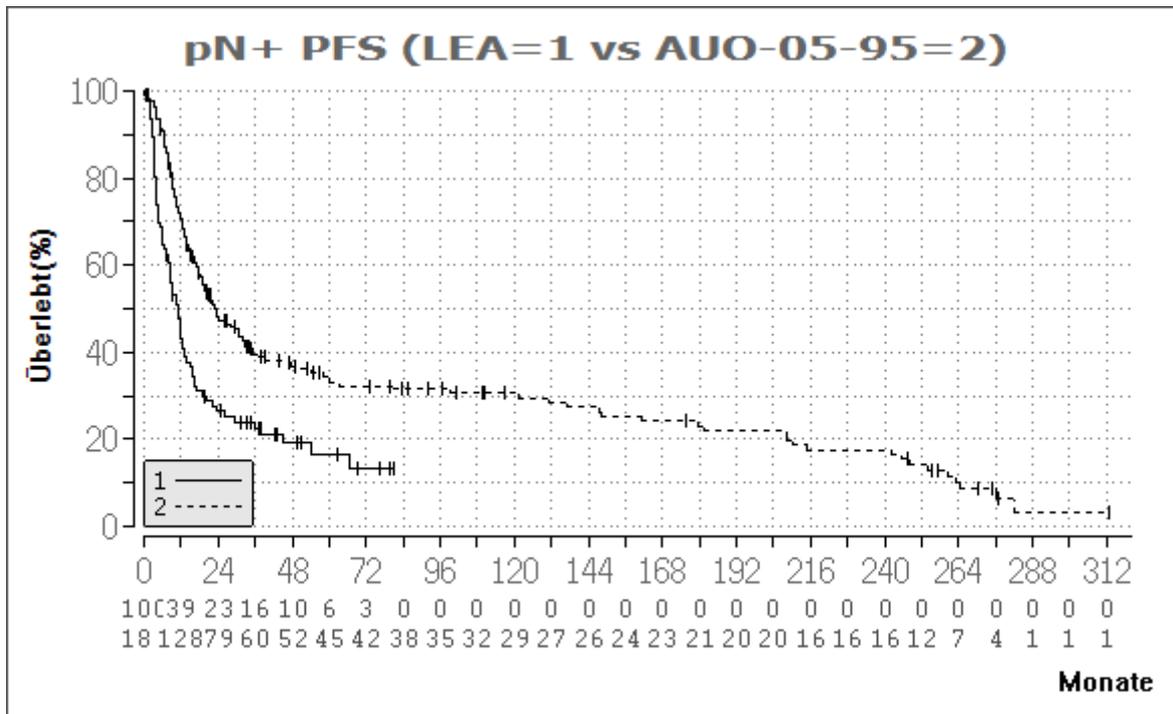


Abbildung 29: Vergleich des PFS von pN+ Patienten aus der LEA Studie (Kurve 1) mit den pN+ Patienten aus AUO AB 05/95 Studie (Kurve 2)

In der Abbildung 29 ist das Progressionsfreie Überleben von 100 pN+ Patienten aus der LEA Studie (Gschwend et al. 2019) mit den 185 pN+ Patienten aus dieser Arbeit dargestellt mit hochsignifikantem Unterschied zu Gunsten der AUO AB 05/95 Studie (OS, CSS und TTP sind ebenfalls deutlich signifikant im Unterschied mit Vorteil für die AUO AB 05/95 Studie).

In der Abbildung 30 hingegen ist der Vergleich des Progressionsfreien Überlebens von 49 pN+ Patienten mit nur 1 oder 2 Tumor-positiven Lymphknoten aus der LEA Studie (Gschwend et al. 2019) mit entsprechenden 118 pN+ Patienten aus dieser Arbeit dargestellt und auch hier konnte man einen hochsignifikantem Unterschied zu Gunsten der AUO AB 05/95 Studie feststellen. Die TTP zeigt ebenfalls einen signifikanten Unterschied zugunsten der AUO AB 05/95 Studie. OS und CSS sind nicht signifikant unterschiedlich bei relativ geringer Fallzahl.

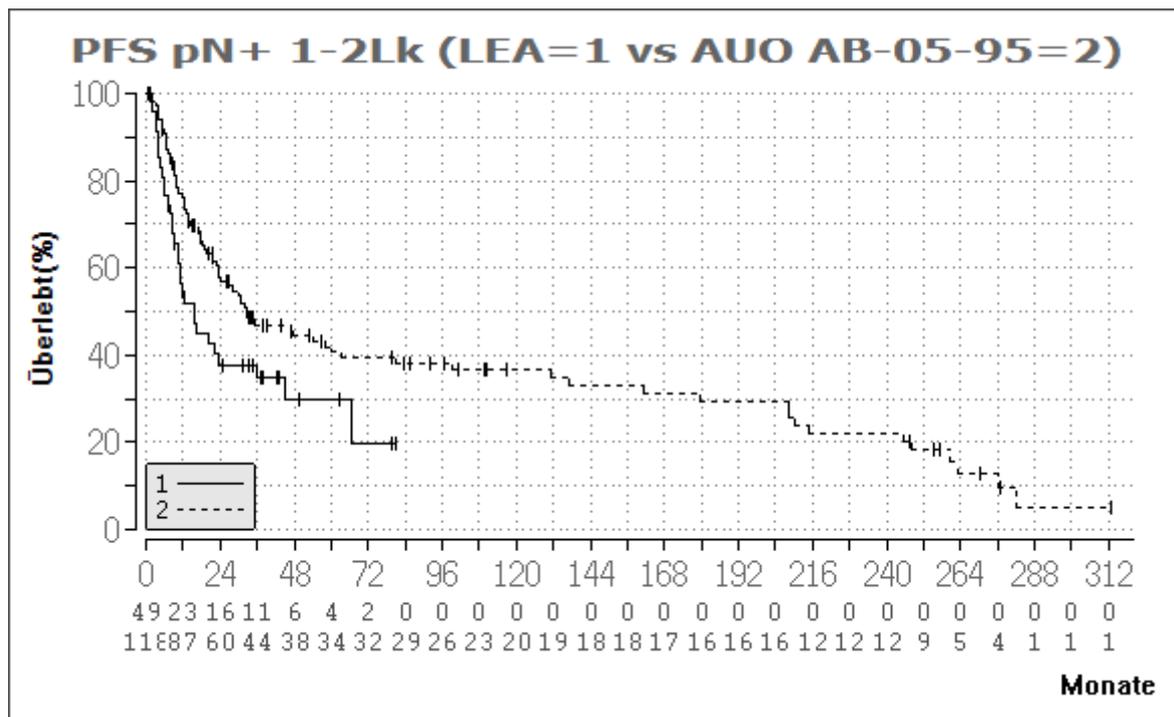


Abbildung 30: Vergleich des PFS von pN+ Patienten mit nur 1 oder 2 Tumor-positiven Lymphknoten aus der LEA Studie (Kurve 2) (Gschwend et al. 2019) mit entsprechenden pN+ Patienten AUO AB 05/95 Studie (Kurve 1)

Abschließend kann man feststellen, dass die Therapie aus Cisplatin plus Methotrexat eine gleichwertige Alternative zur MVEC Therapie auch über einen langen Beobachtungszeitraum darstellte. Ein Vergleich zu dem ab 2000 bestehenden Therapiestandard Gemcitabin/Cisplatin für das fortgeschrittene metastasierte Urothelkarzinom ist nicht möglich, da diese Kombination in adjuvanten bzw. neo-adjuvanten randomisierten Studien nie formal durchgeführt wurde.

In den letzten 10 Jahren hat es rasante Entwicklungen in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms gegeben. Ein besonders öffentlichkeitswirksames Zeichen dieser Entwicklung war unter anderem die Verleihung des Medizinnobelpreises im Jahr 2018 an James P. Allison (USA) und Tasuku Honjo (Japan) für ihre Entdeckungen in der Krebsbehandlung durch Inhibition der negativen Immunregulation.

Für das fortgeschrittene Urothelkarzinom sind bei dieser Entwicklung bereits Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab und Avelumab zugelassen. Letzteres Medikament wurde erst im Januar 2021 zugelassen als Mono-Erhaltungstherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind. Es zeigte sich hier ein um >7 Monate signifikant verbessertes medianes Gesamtüberleben (21,4 versus 14,3 Monate) gegenüber der Kontrollgruppe unabhängig vom PD-L1 Status (Powles et al. 2020). Ebenfalls konnte kürzlich die Wirksamkeit des Nivolumab bei der adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Karzinoms eindrucksvoll belegt werden (Bajorin et al. 2021). Dabei betrug das

Progressionsfreie Überleben der Nivolumab Gruppe im Median 20,8 Monate (95%KI:16,5-27,6), in der Placebogruppe dagegen nur 10,8 Monate (95% KI: 8,3-13.9).

Inwiefern Vertreter der neuen Substanzklasse immunologischer Checkpoint-Inhibitoren neben der adjuvanten Behandlung auch Einzug in die neoadjuvanten Therapieschemata beim invasiven Urothelkarzinom der Harnblase halten, bleibt den Ergebnissen aktuell laufender klinischer Studien vorbehalten.

Für die Zukunft ist zu erwarten, dass durch präzisere molekulare Diagnostik (personalisierte Medizin), Verbesserung des „Timings“ der perioperativen systemischen Therapie (adjuvant versus neo-adjuvant) und angepasste operative Techniken (extended versus limited Lymphadenektomie) sowie Weiterentwicklungen der bildgebenden Verfahren eine Verbesserung des Überlebens wie auch der Lebensqualität für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Blasenkarzinom zu erzielen ist.

6. Literaturverzeichnis

- Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. 2004. “Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration. Neo-Adjuvant Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer.” *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1).
- Bajorin, Dean F., J. Alfred Witjes, Jürgen E. Gschwend, Michael Schenker, Begoña P. Valderrama, Yoshihiko Tomita, Aristotelis Bamias, Thierry Lebret, Shahrokh F. Shariat, Se Hoon Park, Dingwei Ye, Mads Agerbaek, Deborah Enting, Ray McDermott, Pablo Gajate, Avivit Peer, Matthew I. Milowsky, Alexander Nosov, João Jr Neif Antonio, Krzysztof Tupikowski, Laurence Toms, Bruce S. Fischer, Anila Qureshi, Sandra Collette, Keziban Unsal-Kacmaz, Edward Broughton, Dimitrios Zardavas, Henry B. Koon, and Matthew D. Galsky. 2021. “Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma.” *The New England Journal of Medicine* 384(22):2102–14. doi: 10.1056/NEJMoa2034442.
- Bellmunt, Joaquim, Antoni Ribas, Natalia Eres, Joan Albanell, Concepción Almanza, Begoña Bermejo, Luis Alfonso Solé, and José Baselga. 1997. “Carboplatin-Based versus Cisplatin-Based Chemotherapy in the Treatment of Surgically Incurable Advanced Bladder Carcinoma.” *Cancer*. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19971115)80:10<1966::AID-CNCR14>3.0.CO;2-W.
- Burdett, Sarah et al. 2022. “Adjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials.” *European Urology* 81(1):50–61. doi: 10.1016/j.eururo.2021.09.028.
- Chang, Sam S., Bernard H. Bochner, Roger Chou, Robert Dreicer, Ashish M. Kamat, Seth P. Lerner, Yair Lotan, Joshua J. Meeks, Jeff M. Michalski, Todd M. Morgan, Diane Z. Quale, Jonathan E. Rosenberg, Anthony L. Zietman, and Jeffrey M. Holzbeierlein. 2017. “Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline.” *The Journal of Urology* 198(3):552–59. doi: 10.1016/j.juro.2017.04.086.
- Chaturvedi, Anil K., Eric A. Engels, Ethel S. Gilbert, Bingshu E. Chen, Hans Storm, Charles F. Lynch, Per Hall, Froydis Langmark, Eero Pukkala, Magnus Kaijser, Michael Andersson, Sophie D. Fosså, Heikki Joensuu, John D. Boice, Ruth A. Kleinerman, and Lois B. Travis. 2007. “Second Cancers among 104,760 Survivors of Cervical Cancer: Evaluation of Long-Term Risk.” *Journal of the National Cancer Institute*. doi: 10.1093/jnci/djm201.
- Compérat, Eva, Stéphane Larré, Morgan Roupret, Yann Neuzillet, Géraldine Pignot, Hervé Quintens, Nadine Houéde, Catherine Roy, Xavier Durand, Justine Varinot, Dimitri Vordos, Mathieu Rouanne, Mohammed Adnan Bakhri, Priscilla Bertrand, Stéphane Calin Jeglinski, Olivier Cussenot, Michel Soulié, and Christian Pfister. 2015. “Clinicopathological Characteristics of Urothelial Bladder Cancer in Patients Less than 40 Years Old.” *Virchows Archiv*. doi: 10.1007/s00428-015-1739-2.
- Dogliotti, Luigi, Giacomo Carteni, Salvatore Siena, Oscar Bertetto, Andrea Martoni, Aldo Bono, Dino Amadori, Haluk Onat, and Luca Marini. 2007. “Gemcitabine plus Cisplatin versus Gemcitabine plus Carboplatin as First-Line Chemotherapy in Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium: Results of a Randomized Phase 2 Trial.” *European Urology*. doi: 10.1016/j.eururo.2006.12.029.
- Feinstein, A. R., D. M. Sosin, and C. K. Wells. 1985. “The Will Rogers Phenomenon. Stage Migration and New Diagnostic Techniques as a Source of Misleading Statistics for Survival in Cancer.” *The New England Journal of Medicine* 312(25):1604–8. doi: 10.1056/NEJM198506203122504.
- Ferlay, J., E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, S. Rosso, J. W. W. Coebergh, H. Comber, D. Forman, and F. Bray. 2013. “Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries in 2012.” *European Journal of Cancer*. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
- Fischer-Nürnberg, Urte. 2006. “Langzeituntersuchung Zur Wirksamkeit Und Verträglichkeit Der Adjuvanten Polychemotherapien M-VEC Und Cisplatin-Methotrexat Bei Der Behandlung Des Lokal Fortgeschrittenen, Nichtmetastasierten Blasenkarzinom.” Kiel, Univ., Diss., 2006.
- Freiha, F., J. Reese, and F. M. Torti. 1996. “A Randomized Trial of Radical Cystectomy versus Radical Cystectomy plus Cisplatin, Vinblastine and Methotrexate Chemotherapy for Muscle Invasive Bladder Cancer.” *The Journal of Urology* 155(2):495–500.
- Gakis, Georgios, Tilman Todenhöfer, and Arnulf Stenzl. 2011. “The Prognostic Value of

- Hematological and Systemic Inflammatory Disorders in Invasive Bladder Cancer.” *Current Opinion in Urology* 21(5):428–33. doi: 10.1097/MOU.0b013e32834966fa.
- Gouda, Iman, Nadia Mokhtar, Dalia Bilal, Tarek El-Bolkainy, and Nabil M. El-Bolkainy. 2007. “Bilharziasis and Bladder Cancer: A Time Trend Analysis of 9843 Patients.” *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*.
- Gschwend, Jürgen E., Matthias M. Heck, Jan Lehmann, Herbert Rübber, Peter Albers, Johannes M. Wolff, Detlef Frohneberg, Patrick de Geeter, Axel Heidenreich, Tilman Kälble, Michael Stöckle, Thomas Schnöller, Arnulf Stenzl, Markus Müller, Michael Truss, Stephan Roth, Uwe Bernd Liehr, Joachim Leißner, Thomas Bregenzer, and Margitta Retz. 2019. “Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial(Figure Presented).” *European Urology* 75(4). doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.047.
- Hautmann, Richard E., Jürgen E. Gschwend, Robert C. de Petriconi, Martina Kron, and Bjoern G. Volkmer. 2006. “Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Results of a Surgery Only Series in the Neobladder Era.” *The Journal of Urology* 176(2):482–86. doi: 10.1016/j.juro.2006.03.038.
- Herr, Harry W. 2007. “The Concept of Lymph Node Density-Is It Ready for Clinical Practice?” *Journal of Urology* 177(4). doi: 10.1016/j.juro.2006.11.094.
- Hoffmann, Andreas-Claudius, Peter Wild, Christina Leicht, Simone Bertz, Kathleen D. Danenberg, Peter V Danenberg, Robert Stöhr, Michael Stöckle, Jan Lehmann, Martin Schuler, and Arndt Hartmann. 2010. “MDR1 and ERCC1 Expression Predict Outcome of Patients with Locally Advanced Bladder Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy.” *Neoplasia (New York, N.Y.)* 12(8):628–36. doi: 10.1593/neo.10402.
- Humphrey, Peter A., Holger Moch, Antonio L. Cubilla, Thomas M. Ulbright, and Victor E. Reuter. 2016. “The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours.” *European Urology*. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
- Lehmann, Jan, Margitta Retz, Christina Wiemers, Joachim Beck, Joachim Thüroff, Christoph Weining, Peter Albers, Detlef Frohneberg, Tanja Becker, Peter Jörg Funke, Peter Walz, Sigrun Langbein, Frank Reiher, Matthias Schiller, Kurt Miller, Stephan Roth, Tilman Kälble, Donald Sternberg, Stefan Wellek, and Michael Stöckle. 2005. “Adjuvant Cisplatin plus Methotrexate versus Methotrexate, Vinblastine, Epirubicin, and Cisplatin in Locally Advanced Bladder Cancer: Results of a Randomized, Multicenter, Phase III Trial (AUO-AB 05/95).” *Journal of Clinical Oncology*. doi: 10.1200/JCO.2005.11.094.
- Leissner, J., R. Hohenfellner, J. W. Thüroff, and H. K. Wolf. 2000. “Lymphadenectomy in Patients with Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder; Significance for Staging and Prognosis.” *BJU International* 85(7). doi: 10.1046/j.1464-410X.2000.00614.x.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL
- Loehrer, Patrick J., Lawrence H. Einhorn, Paul J. Elson, E. David Crawford, Philip Kuebler, Ian Tannock, Derek Raghavan, Robin Stuart-Harris, Michael F. Sarosdy, Bruce A. Lowe, Brent Blumenstein, and Donald Trump. n.d. “A Randomized Comparison of Cisplatin Alone or in Combination with Methotrexate, Vinblastine, and Doxorubicin in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma: A Cooperative Group Study.” *Journal of Clinical Oncology*. doi: 10.1200/JCO.1992.10.7.1066.
- Logothetis, C. J., F. H. Dexeus, L. Finn, A. Sella, R. J. Amato, A. G. Ayala, and R. G. Kilbourn. 1990. “A Prospective Randomized Trial Comparing MVAC and CISCA Chemotherapy for Patients with Metastatic Urothelial Tumors.” *Journal of Clinical Oncology*. doi: 10.1200/JCO.1990.8.6.1050.
- Von der Maase, H., S. W. Hansen, J. T. Roberts, L. Dogliotti, T. Oliver, M. J. Moore, I. Bodrogi, P. Albers, A. Knuth, C. M. Lippert, P. Kerbrat, P. Sanchez Rovira, P. Wersall, S. P. Cleall, D. F. Roychowdhury, I. Tomlin, C. M. Visseren-Grul, and P. F. Conte. 2000. “Gemcitabine and Cisplatin versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study.” *Journal of Clinical Oncology* 18(17). doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068.

- Von Der Maase, Hans, Lisa Sengelov, James T. Roberts, Sergio Ricci, Luigi Dogliotti, T. Oliver, Malcolm J. Moore, Annamaria Zimmermann, and Michael Arning. 2005. "Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine plus Cisplatin, with Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, plus Cisplatin in Patients with Bladder Cancer." *Journal of Clinical Oncology*. doi: 10.1200/JCO.2005.07.757.
- Michael Stöckle, Jan Lehmann, Susanne Krege, and Herbert Rübber Jürgen E. Gschwend, Thomas Otto. 2007. "Therapie Und Prognose Des Lymphogen Metastasierten Harnblasenkarzinoms." *Deutsches Ärzteblatt*.
- Paul Launchbury, A., and Nassir Habboubi. 1993. "Epirubicin and Doxorubicin: A Comparison of Their Characteristics, Therapeutic Activity and Toxicity." *Cancer Treatment Reviews*. doi: 10.1016/0305-7372(93)90036-Q.
- Petrioli, Roberto, Bruno Frediani, Antonio Manganelli, Gabriele Barbanti, Bruno De Capua, Albertina De Lauretis, Franco Salvestrini, Sergio Mondillo, and Guido Francini. 1996. "Comparison between a Cisplatin-Containing Regimen and a Carboplatin-Containing Regimen for Recurrent or Metastatic Bladder Cancer Patients: A Randomized Phase II Study." *Cancer*.
- Powles, Thomas, Se Hoon Park, Eric Voog, Claudia Caserta, Begoña P. Valderrama, Howard Gurney, Haralabos Kalofonos, Siniša Radulović, Wim Demey, Anders Ullén, Yohann Loriot, Srikala S. Sridhar, Norihiko Tsuchiya, Evgeny Kopyltsov, Cora N. Sternberg, Joaquim Bellmunt, Jeanny B. Aragon-Ching, Daniel P. Petrylak, Robert Laliberte, Jing Wang, Bo Huang, Craig Davis, Camilla Fowst, Nuno Costa, John A. Blake-Haskins, Alessandra di Pietro, and Petros Grivas. 2020. "Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma." *The New England Journal of Medicine* 383(13):1218–30. doi: 10.1056/NEJMoa2002788.
- Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. Krebs in Deutschland für 2018
- De Santis, Maria, Joaquim Bellmunt, Graham Mead, Martijn J. Kerst, Michael Leahy, Pablo Maroto, Iwona Skoneczna, Sandrine Marraud, Ronald De Wit, and Richard Sylvester. 2009. "Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients with Advanced Urothelial Cancer 'Unfit' for Cisplatin-Based Chemotherapy: Phase II - Results of EORTC Study 30986." *Journal of Clinical Oncology*. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4924.
- Skinner, D. G., J. R. Daniels, C. A. Russell, G. Lieskovsky, S. D. Boyd, P. Nichols, W. Kern, J. Sakamoto, M. Krailo, and S. Groshen. 1991. "The Role of Adjuvant Chemotherapy Following Cystectomy for Invasive Bladder Cancer: A Prospective Comparative Trial." *Journal of Urology* 145(3). doi: 10.1016/s0022-5347(17)38368-4.
- Stein, J. P., G. Lieskovsky, R. Cote, S. Groshen, A. C. Feng, S. Boyd, E. Skinner, B. Bochner, D. Thangathurai, M. Mikhail, D. Raghavan, and D. G. Skinner. 2001. "Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients." *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 19(3):666–75. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.
- Stein, John P., Jie Cai, Susan Groshen, and Donald G. Skinner. 2003. "Risk Factors for Patients with Pelvic Lymph Node Metastases Following Radical Cystectomy with En Bloc Pelvic Lymphadenectomy: The Concept of Lymph Node Density." *Journal of Urology* 170(1). doi: 10.1097/01.ju.0000072422.69286.0e.
- Steinmaus, Craig M., Sandra Nuñez, and Allan H. Smith. 2000. "Diet and Bladder Cancer: A Meta-Analysis of Six Dietary Variables." *American Journal of Epidemiology*. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010264.
- Sternberg, C. N., A. Yagoda, H. I. Scher, R. C. Watson, N. Geller, H. W. Herr, M. J. Morse, P. C. Sogani, E. D. Vaughan, and N. Bander. 1989. "Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin for Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium. Efficacy and Patterns of Response and Relapse." *Cancer* 64(12):2448–58. doi: 10.1002/1097-0142(19891215)64:12<2448::aid-cnrcr2820641209>3.0.co;2-7.
- Sternberg, Cora N., P. H. M. De Mulder, J. H. Schornagel, C. Théodore, S. D. Fossa, A. T. Van Oosterom, F. Witjes, M. Spina, C. J. Van Groeningen, C. De Balincourt, and L. Collette. 2001. "Randomized Phase III Trial of High-Dose-Intensity Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (MVAC) Chemotherapy and Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor versus Classic MVAC in Advanced Urothelial Tract Tumors: European

- Organ.” *Journal of Clinical Oncology*. doi: 10.1200/JCO.2001.19.10.2638.
- Sternberg, Cora N., Iwona Skoneczna, J. M. Kerst, Peter Albers, Sophie D. Fossa, Mads Agerbaek, Herlinde Dumez, Maria de Santis, Christine Théodore, Michael G. Leahy, John D. Chester, Antony Verbaeys, Gedské Daugaard, Lori Wood, J. Alfred Witjes, Ronald de Wit, Lionel Geoffrois, Lisa Sengelov, George Thalmann, Danielle Charpentier, Frédéric Rolland, Laurent Mignot, Santhanam Sundar, Paul Symonds, John Graham, Florence Joly, Sandrine Marreaud, Laurence Collette, and Richard Sylvester. 2015. “Immediate versus Deferred Chemotherapy after Radical Cystectomy in Patients with PT3-PT4 or N+ M0 Urothelial Carcinoma of the Bladder (EORTC 30994): An Intergroup, Open-Label, Randomised Phase 3 Trial.” *The Lancet Oncology* 16(1). doi: 10.1016/S1470-2045(14)71160-X.
- Stöckle, M., W. Meyenburg, S. Wellek, G. Voges, U. Gertenbach, J. W. Thüroff, C. Huber, and R. Hohenfellner. 1992. “Advanced Bladder Cancer (Stages PT3b, PT4a, PN1 and PN2): Improved Survival after Radical Cystectomy and 3 Adjuvant Cycles of Chemotherapy. Results of a Controlled Prospective Study.” *The Journal of Urology* 148(2 Pt 1):302–7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36578-3.
- Stoter, G., T. A. W. Splinter, J. A. Child, S. D. Fosså, L. Denis, A. T. van Oosterom, M. de Pauw, and R. Sylvester. 1987. “Combination Chemotherapy with Cisplatin and Methotrexate in Advanced Transitional Cell Cancer of the Bladder.” *Journal of Urology* 137(4). doi: 10.1016/S0022-5347(17)44168-1.
- Studer, U. E., M. Bacchi, C. Biedermann, P. Jaeger, R. Kraft, L. Mazzucchelli, R. Markwalder, E. Senn, and R. W. Sonntag. 1994. “Adjuvant Cisplatin Chemotherapy Following Cystectomy for Bladder Cancer: Results of a Prospective Randomized Trial.” *The Journal of Urology* 152(1):81–84. doi: 10.1016/s0022-5347(17)32822-7.
- Witjes, J. Alfred, Harman Max Bruins, Richard Cathomas, Eva M. Compérat, Nigel C. Cowan, Georgios Gakis, Virginia Hernández, Estefania Linares Espinós, Anja Lorch, Yann Neuzillet, Mathieu Rouanne, George N. Thalmann, Erik Veskimäe, Maria J. Ribal, and Antoine G. van der Heijden. 2021. “European Association of Urology Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines.” *European Urology* 79(1):82–104. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.055.
- Zhang, Lianghao, Longqing Li, Junxiao Liu, Jiange Wang, Yafeng Fan, Biao Dong, Zhaowei Zhu, and Xuepei Zhang. 2020. “Meta-Analysis of Multiple Hematological Biomarkers as Prognostic Predictors of Survival in Bladder Cancer.” *Medicine* 99(30):e20920. doi: 10.1097/MD.0000000000020920.

7. Publication/ Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Zuerst will ich mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. Lehmann und Herrn Prof. Dr. Stöckle bedanken, die mir die Möglichkeit und das Vertrauen gegeben haben, diese Arbeit durchzuführen.

Einen großen Dank auch an alle beteiligten Personen und Zentren der AUO AB 95 Studie, für die Erhebung und Weiterleitung der Primärdaten, ohne die die Auswertung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Herrn PD Dr. Jan Lehmann danke ich besonders für die Themenstellung und die hervorragende Betreuung. Die stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft stellten eine große Unterstützung dar. Auch aufgrund der persönlichen Bindung gebührt hier mein herauszustellender Dank.

Mein besonderer Dank gilt auch meinen Großeltern, Ursula und Bernhard Rech und meinen Eltern, Susanne und Markus Kuther, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widmen möchte.

8. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

9. Anhang

Formular: Langzeit Follow-up

der AUO-Studie AB 05/95

Adjuvante Chemotherapie des Blasenkarzinoms nach radikaler Zystektomie

Prospektiv randomisierte multizentrische Phase 3 Studie

Cisplatin und Methotrexat versus

Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin

Patientenname: _____ Datum der Erhebung |_|_|/|_|_|/|_|_|

(Reporter: _____ Tel.-Nr. |_|_|_|_|_|_| / |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|)

Hatte der/die Patient/in seit der operativen Blasenentfernung (Zystektomie) einen
Progress (Fortschreiten des Karzinoms)? ja nein

Falls ja, Datum: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|

Lokalisation/Ort des Progresses:	Lokal im Becken	Fern-Lymphknoten
	Fern-Lunge	Fern-Leber
	Fern-Knochen	Fern-Nebenniere
	Andere _____	

Ist der/die Patient/in inzwischen verstorben? ja nein

Falls ja, wann verstorben, Datum: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|

Ursache: Blasentumor Andere Ursachen _____

Falls nein: Letzter persönlicher Kontakt am |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|

Ort, Datum

Unterschrift Reporter/Patient/in