

Gemcitabin und Paclitaxel als Second-Line-Therapie beim fortgeschrittenen oder metastasierten Urothel-Karzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Su-In Park
aus Bonn

2012

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Erstgutachter: Frau Professor Dr. R. Siener
Zweitgutachter: Herr Professor Dr. I. Schmidt-Wolf

Tag der Mündlichen Prüfung: 14.06.2012

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. S. C. Müller

Für meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung	10
1.1 Epidemiologie	10
1.2 Pathologie	11
1.2.1 Histologie	11
1.2.2 Staging	11
1.2.3 Grading	13
1.3 Diagnostik	15
1.4 Therapie des nicht-muskelinvasiven Karzinoms (pTa-pT1)	16
1.5 Therapie des muskelinvasiven Karzinoms >pT1	17
1.6 Cisplatin-haltige Chemotherapie	18
1.7 Grundlagen zu Gemcitabin und Paclitaxel	19
1.7.1 Gemcitabin (Gemzar®)	19
1.7.2 Paclitaxel (Taxol®)	21
1.8 Klinische Daten zu Gemcitabin und Paclitaxel	25
1.8.1 Gemcitabin	25
1.8.2 Paclitaxel	26
1.8.3 Gemcitabin-Paclitaxel-Kombination	27
1.9 Zielsetzung der Studie	31
2 Material und Methoden	32
2.1 Patientenkriterien	32
2.1.1 Einschlusskriterien	32
2.1.2 Ausschlusskriterien	33
2.2 Prüfmaterial	34
2.2.1 Gemcitabin (Gemzar®)	34
2.2.2 Paclitaxel (Taxol®)	34
2.3 Studientherapie	35
2.3.1 Behandlungsarme	35
2.3.2 Dosis und Verabreichungsart	35
2.3.3 Dosisanpassung	35

2.3.4	Studienende/Studienabbruch	36
2.4	Begleittherapie	37
2.5	Wirksamkeit und Sicherheit	37
2.5.1	Beurteilung von objektiver Remissionsrate/Bildgebung	38
2.5.2	Beurteilung der Toxizität	39
2.5.3	Beurteilung der Lebensqualität	40
2.6	Methodik der Datenanalyse	42
2.6.1	Eignung für die Analyse	42
2.6.2	Disposition der Patienten	42
2.6.3	Patientenmerkmale	42
2.6.4	Wirksamkeitsanalyse	42
2.7	Good Clinical Practice, Einwilligungserklärung, Ethikkommission	43
2.7.1	Good Clinical Practice	43
2.7.2	Einwilligungserklärung	43
2.7.3	Ethikkommission	44
3	Ergebnisse	45
3.1	Patientenmerkmale	45
3.1.1	Patientenalter	47
3.1.2	Primäre Tumorlokalisierung und Metastasenlokalisationen	47
3.1.3	Vortherapie	49
3.1.4	Zyklenanzahl	51
3.2	Toxizität	52
3.3	Wirksamkeit	55
3.4	Überleben	56
3.4.1	Gesamtüberleben	56
3.4.2	Progressionsfreies Überleben	57
3.5	Prognosefaktoren	59
3.5.1	Ansprechen auf die First-Line-Chemotherapie	59
3.5.2	Modalität und Zusammensetzung der First-Line-Therapie	59
3.5.3	Lokalisation der Metastasen	60
3.6	Lebensqualität	64

3.6.1	Vergleich zwischen den Behandlungsarmen	65
3.6.2	Veränderung im Laufe der Studie	67
4	Diskussion.....	69
4.1	Analyse der Prognosefaktoren.....	74
4.1.1	Metastasenlokalisierung	74
4.1.2	Ansprechen auf die First-Line-Therapie.....	76
4.2	Analyse der Lebensqualität.....	79
4.3	Schlussfolgerung	82
5	Zusammenfassung	83
6	Anhang	85
7	Literaturverzeichnis.....	87
	Danksagung.....	108

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Advanced Bladder Cancer (Fortgeschrittener Blasenkrebs)
AJCC	American Joint Committee of Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUA	American Urological Association
AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BSC	Best Supportive Care
BTA	Bladder Tumor Antigene (Tumormarker)
CISCA	Cisplatin, Cyclophosphamid, Adriamycin (Zytostatika-Kombination)
CR	Complete Remission (Komplettremission)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
dCTP	Deoxycytidintriphosphat
dFdC	2',2'-Difluorodeoxycytidin (Gemcitabin)
dFdCMP, dFdCDP, dFdCTP	2',2'-Difluorodeoxycytidin-mono/di/tri-phosphat
dFdU	2',2'-Difluorodeoxyuridin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
GC	Gemcitabin, Cisplatin (Zytostatika-Kombination)
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor (Wachstumsfaktor)
GP	Gemcitabin, Paclitaxel (Zytostatika-Kombination)
HSR	Hypersensitivitätsreaktion
IARC	International Agency for Research on Cancer

ISUP	International Society of Urological Pathology
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LK	Lymphknoten
LQ	Lebensqualität
MC	Methotrexat, Cisplatin (Zytostatika-Kombination)
MRT	Magnetresonanztomographie
M-VAC	Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin (Zytostatika-Kombination)
M-VEC	Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin, Cisplatin (Zytostatika-Kombination)
NMP-22	Nuclear Matrix Protein 22 (Tumormarker)
NYHA	New York Heart Association
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberlebenszeit)
PD	Progressive Disease (progrediente Erkrankung)
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreie Überlebenszeit)
PR	Partial Remission (partielle Remission)
PT	Prothrombinzeit
PUNLMP	Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAE	Serious Adverse Events
SCLC	Small Cell Lung Carcinoma (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SLD	Summe der längsten Durchmesser
TUR-B	Transurethrale Resektion der Blase
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (International Union against Cancer)
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Blasenkarzinom ist nach dem Prostata-Karzinom der zweithäufigste maligne Tumor des Urogenitaltrakts vor dem Nierenzell-Karzinom, bei Männern ist es der vierthäufigste maligne Tumor [Jemal et al., 2010].

In Europa lag die Inzidenz des Blasenkarzinoms im Jahre 2008 bei geschätzten 139.500 Fällen, verteilt auf 109.700 Männer und 29.800 Frauen. Dies stellt bei Männern 6,3% aller Krebserkrankungen und 4,0% aller tumorbedingten Todesfälle dar, bei Frauen jeweils 2,0% und 1,7% [Ferlay et al., 2010].

In Deutschland lag 2008 die Inzidenz des Blasenkarzinoms für Männer bei ca. 16.900 Fällen, die Mortalität bei etwa 3.400 Fällen, bei Frauen lag die Inzidenz bei etwa 6.000 und die Mortalität bei etwa 1.800 Fällen [Ferlay et al., 2010].

Der Häufigkeitsgipfel des Blasenkarzinoms liegt für Frauen und Männer zwischen dem 70. und 75. Lebensjahr, wobei Männer dreimal häufiger erkranken als Frauen, Frauen sich bei der Erstdiagnose allerdings häufiger mit fortgeschrittenem Tumorstadium vorstellen.

Die beiden wichtigsten Risikofaktoren sind das Zigarettenrauchen und die berufliche Exposition gegenüber karzinogenen aromatischen Aminen wie β -Naphthylamin, Benzidin und 4-Aminobiphenyl beispielsweise in der Farbstoff-, Gummi- und Textilindustrie [Claude et al., 1986; IARC, 2004; Swanson, 1988; Wynder et al., 1963]. Auch eine Infektion des Harntraktes, insbesondere beschrieben bei Infektionen mit *Schistosoma haematobium*, kann über eine chronische, mechanische Reizung und von den Erregern gebildeten Nitrosaminen zur Entstehung eines Blasenkarzinoms führen [IARC, 1994; Kantor et al., 1984; La Vecchia et al., 1991]. Eine weitere, mögliche Ursache für die Entstehung eines Blasenkarzinoms ist iatrogen bedingt. Durch die Anwendung alkylierender Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid oder nach Radiotherapie steigt das Risiko der Entstehung eines Zweittumors in der Harnblase signifikant an [Chaturvedi et al., 2007; Kaldor et al., 1995].

1.2 Pathologie

1.2.1 Histologie

Etwa 95% der diagnostizierten Blasenkarzinome sind Urothel-Karzinome, also vom Übergangsepithel ausgehende Tumoren, 2% Plattenepithelkarzinome und 1% Adenokarzinome [Eble et al., 2004]. Bei Erstdiagnose handelt es sich in 70-80% der Fälle um oberflächliche Tumoren, beschränkt auf die Mucosa und Submucosa (pTa und pT1). Bis zu 30% der Fälle zeigen bereits bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Tumorstadium (lokal \geq pT2 oder metastasiert) [Bales et al., 1996; Gallagher et al., 2008; Raghavan et al., 1990].

1.2.2 Staging

Die Tumorausbreitung wird nach der TNM-Klassifikation der UICC (Union for International Cancer Control) von 2009 beurteilt (s. Tab. 1) [Sobin et al., 2009]. Dabei wird zwischen der klinischen (TNM) und pathologischen (pTNM) Klassifikation unterschieden. Regionäre Lymphknoten sind hierbei die Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Arteriae iliacaе communes. Zur Bestimmung des pathologischen Lymphknotenstatus (pN) ist die histologische Untersuchung von mindestens 8 regionären Lymphknoten vonnöten. Der Nachweis von Fernmetastasen erfolgt histologisch oder zytologisch.

Primärtumor (T):	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Ta	nicht-invasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ („flat tumor“)
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
T2b	Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (extravesikaler Tumor)
T4	Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina oder Becken- oder Bauchwand
T4a	Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina
T4b	Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand
Regionäre Lymphknoten (N):	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen(n) in solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale LK)
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale LK)
N3	Metastase(n) in Lymphknoten an Arteriae iliacaе communes
Fernmetastasen (M):	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. : TNM-Klassifikation der UICC [Sobin et al., 2009]

1.2.3 Grading

Die Tumordifferenzierung erfolgt nach der Einteilung von AJCC (American Joint Commission of Cancer) und UICC (s. Tab. 2) [Wittekind et al., 2005].

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßiger differenziert
G3/4	Schlecht differenziert/undifferenziert

Tab. : Histopathologische Tumordifferenzierung

2004 wurde von der WHO (World Health Organization) eine Empfehlung hinsichtlich der Einteilung von urothelialen Läsionen veröffentlicht [Eble et al., 2004], übereinstimmend mit der Klassifikation von 1998 der WHO in Zusammenarbeit mit der ISUP (International Society of Urological Pathologists), die neben der vereinfachten Einteilung der Urothelkarzinome in „low-grade“ und „high-grade“ auch die präneoplastischen Stadien berücksichtigt [Epstein et al., 1998] (s. Tab. 3).

<ul style="list-style-type: none"> • normal
<ul style="list-style-type: none"> • Hyperplasie <ul style="list-style-type: none"> • flache Hyperplasie • papilläre Hyperplasie
<ul style="list-style-type: none"> • Flache Läsion mit Atypien <ul style="list-style-type: none"> • reaktive (inflammatorische) Atypie • Atypie von unbekannter Signifikanz • Dysplasie • Carcinoma in situ
<ul style="list-style-type: none"> • Papilläre, urotheliale Neoplasien <ul style="list-style-type: none"> • Papillom • invertiertes Papillom • Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrigem malignem Potenzial (PUNLMP) • Nicht-invasives papilläres Karzinom, niedriggradig • Nicht-invasives papilläres Karzinom, hochgradig
<ul style="list-style-type: none"> • Invasive, urotheliale Neoplasien <ul style="list-style-type: none"> • niedriggradig • hochgradig

Tab. : WHO-Klassifikation urothelialer Läsionen [Eble et al., 2004]

1.3 Diagnostik

Das Hauptsymptom des Blasenkarzinoms ist die schmerzlose Hämaturie. Auch irritative Miktionsbeschwerden wie Dysurie und Pollakisurie zeigen sich häufig. Flankenschmerz als Zeichen einer Harnleiterobstruktion oder palpable Tumormassen bei der körperlichen Untersuchung zeigen sich besonders in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung.

Die Zystoskopie, je nach Befund kombiniert mit fraktionierter Gewebeentnahme zur histopathologischen Beurteilung, und die Urinzytologie stehen zu Beginn der Diagnostik, dabei kann die Detektion von flachen urothelialen Läsionen mittels der Fluoreszenz-Zystoskopie, auch Photodynamische Diagnostik genannt, verbessert werden [Kriegmair et al., 1994; Zaak et al., 2005]. Die Sonographie von Harnblase und Nieren und das Ausscheidungsurogramm zur Darstellung der Harnleiter können diese Untersuchungen ergänzen. Tumormarker wie NMP-22 (Nuclear Matrix Protein 22), BTA (Bladder Tumor Antigene) oder die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und die Mikrosatellitenanalyse zur Erkennung von chromosomalen Anomalien zeigten bisher gute Ergebnisse, können aber die vorher genannten Methoden bisher nicht ersetzen [Van Rhijn et al., 2005].

Bei auffälligem oder unklarem Befund schließt sich eine Transurethrale Resektion der Blase (TUR-B) mit Abtragung des sichtbaren Tumors inklusive der Muskulatur am Tumorgrund an. Dies hat bei oberflächlichen Tumoren therapeutische Bedeutung und ermöglicht eine genaue pathologische Begutachtung. Bei oberflächlichen Tumoren im Stadium pTa-pT1 ist keine weitere Ausbreitungsdiagnostik vonnöten, wohl aber eine obligate Nachresektion bei hochgradigen nicht-invasiven Läsionen, bei pT1-Tumoren oder bei inkompletter Entfernung des Tumors 2-6 Wochen nach dem ersten Eingriff [Babjuk et al., 2008].

Zur weiteren Diagnostik bei fortgeschrittenen Tumorstadien >pT1 werden die Abdomen-Sonographie, die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT), Röntgen-Thorax und die Skelettszintigraphie zur genauen Beurteilung von lokalem Tumorwachstum und Metastasierung angewandt [Babjuk et al., 2008].

1.4 Therapie des nicht-muskelinvasiven Karzinoms (pTa-pT1)

Die Standardtherapie des oberflächlichen Karzinoms ist die TUR-B (s. Kapitel 1.3). Auch wenn diese bei frühen Stadien des Karzinoms als kurativ angesehen werden kann, besteht bei einigen Fällen ein hohes Risiko für ein Rezidiv oder Progress der Erkrankung. Sylvester et al. [2006] erstellten nach der Analyse von 2.596 Patienten mit oberflächlichem Blasenkarzinom Risiko-Scores für die Entstehung von Rezidiven oder Progress der Erkrankung nach initialer Therapie. Demnach waren sechs Faktoren entscheidend für die Entstehung von Rezidiv, bzw. Progress: Anzahl der Tumoren, Tumorgröße, vorherige Rezidivrate, T-Stadium der TNM-Klassifikation, Vorhandensein eines Carcinoma in situ und das Grading. So können sowohl für Rezidiv als auch Progress 3 Risikogruppen ermittelt werden (niedriges, mittleres und hohes Risiko). Für die Patientengruppe mit dem höchsten Risiko besteht demnach eine 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv von bis zu 61%, für eine Progression der Erkrankung zum muskelinvasiven Wachstum eine 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit von bis zu 17%.

Bei Patienten mit einem niedrigen Risiko für Rezidiv oder Progress wird eine einmalige adjuvante Instillationstherapie mittels Chemotherapeutika wie Mitomycin C oder Epirubicin empfohlen. So zeigten Sylvester et al. [2004] in einer Meta-Analyse von 7 randomisierten Studien mit insgesamt 1.476 Patienten, dass eine unmittelbar an die TUR-B anschließende einmalige Instillation eines Chemotherapeutikums das Risiko für ein Rezidiv signifikant verringerte. Allerdings zeigte eine weitere Meta-Analyse, dass eine intravesikale Chemotherapie zwar das Risiko eines Rezidivs verringerte, aber keinen Einfluss auf eine Progression der Erkrankung hatte [Pawinski et al., 1996]. Bei einem höheren Risiko einer Progression sollte eine intravesikale Immuntherapie mittels Bacillus Calmette-Guérin (BCG) als Erhaltungstherapie erfolgen, da dies das Risiko signifikant verringert [Sylvester et al., 2002]. Nach fehlgeschlagener BCG-Therapie sollte eine zeitnahe radikale Zystektomie erwogen werden [Herr und Sogani, 2001; Solsona et al., 2000].

1.5 Therapie des muskelinvasiven Karzinoms >pT1

Die Standardtherapie für das muskelinvasive Harnblasenkarzinom Stadium T2-4a, N0-Nx, M0 ist die radikale Zystektomie. Die radikale Zystektomie umfasst neben der pelvinen Lymphadenektomie beim Mann die Entfernung von Harnblase, Prostata und Samenblasen, obligat ist die Urethrektomie bei positivem Harnröhrenabsetzungsrand oder Tumorbefall der prostatistischen Urethra. Der Versuch der Potenzerhaltung ist hierbei fakultativ. Bei der Frau werden in Abhängigkeit vom Tumorwachstum Blase, Uterus, beide Adnexen (bei jüngeren Patienten kann eine Adnexe belassen werden), Vaginaldach und Urethra mit tumorfreiem Absetzungsrand operativ entfernt [Frohneberg, 2007; Stenzl et al., 2009].

Die perioperative Mortalitätsrate der radikalen Zystektomie liegt bei $\leq 2\%$ [Pagano et al., 1991; Quek et al., 2006], Rezidiv oder Progress treten in etwa der Hälfte der Fälle auf [Lehmann et al., 2006; Madersbacher et al., 2003].

Alternativ zur radikalen Zystektomie kann bei kleinen, solitären Tumoren mit erhaltener Blasenfunktion, dringendem Wunsch nach Organerhalt oder bei primärer Inoperabilität eine Radiotherapie im Rahmen einer in der Regel multimodalen Therapie zusätzlich zu TUR-B oder partieller Zystektomie und Chemotherapie durchgeführt werden [Roedel et al., 2002; Shipley et al., 1997]. Nachfolgend sind lebenslange Verlaufskontrollen erforderlich zur Überprüfung der Blasenfunktion und zur Erkennung von Tumorrezidiven. Bei inkomplettem Tumoransprechen, Auftreten von Rezidiven oder persistierenden Blasenfunktionsstörungen sollte bei Operabilität eine „Salvage-Zystektomie“ durchgeführt werden [Bales et al., 1996; Milosevic et al., 2007].

Der Stellenwert einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie ist nach wie vor unklar. Mehrere Metaanalysen beschäftigten sich mit der Effektivität einer perioperativen Chemotherapie. Dabei ergab sich für die Cisplatin-haltige, neoadjuvante Chemotherapie bei Patienten mit einem WHO Performance-Status < 2 und adäquater Nierenfunktion ein moderater Überlebensvorteil [Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration, 2005b; Winquist et al., 2004]. Die adjuvante Chemotherapie sollte nach wie vor nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen, da sich in bisherigen Studien kein ausreichender Nachweis eines Vorteils der routinemäßigen Anwendung einer adjuvanten

Therapie ergeben hat [ABC Meta-Analysis Collaboration, 2005a; Dimopoulos und Mouloupoulos, 1998; Sylvester und Sternberg, 2000].

1.6 Cisplatin-haltige Chemotherapie

Bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Karzinom wird in erster Linie systemisch behandelt, dabei hat sich die Chemosensitivität des Urothel-Karzinoms in vielen Studien bestätigt. Als klassische Einzelsubstanzen sind hier insbesondere Cisplatin und Methotrexat zu nennen, die in Phase-II-Studien Gesamtansprechraten (ORR, entspricht Komplettremission CR plus partielle Remission PR) von 21% (Spannweite 12-40%) für Cisplatin und 30% (Spannweite 23-63%) für Methotrexat zeigten [Kollmannsberger et al., 2002; Yagoda, 1987], so dass zur Steigerung der Effektivität Kombinationstherapien mit diesen Substanzen getestet wurden. So zeigte eine Studie von Sternberg et al. [1989] die Effektivität einer Kombinationstherapie bestehend aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (M-VAC) mit ORR von 72%, davon CR bei 36% der Patienten, und einer medianen Gesamtüberlebenszeit (OS) von 13,3 Monaten. In zwei großen, randomisierten Studien wurde die Effektivität von M-VAC mit anderen Cisplatin-haltigen Therapien verglichen. Die Studie von Loehrer et al. [1992] zeigte im Vergleich zwischen M-VAC und Cisplatin allein eine signifikant bessere Wirksamkeit der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie hinsichtlich ORR (39% vs. 12%, $p=0,0001$) und medianer OS (12,5 Monate vs. 8,2 Monate, $p=0,0002$). Auch der Vergleich zwischen M-VAC und CISCA (Cisplatin, Cyclophosphamid und Adriamycin) [Logothesis et al., 1990] fiel zugunsten von M-VAC aus mit ORR von 65% vs. 46% und einer medianen OS von 48,4 Wochen vs. 36,1 Wochen. Allerdings traten unter M-VAC-Therapie auch schwerwiegende Toxizitäten auf, insbesondere Mukositiden, die durch Erschwerung der Nahrungsaufnahme auch zu Gewichtsabnahme und zusätzlicher Schwäche führen konnten, Knochenmarksuppression und damit verbundener Sepsis. Therapiebedingte Todesfälle traten in 3-4% der Fälle auf [Loehrer et al., 1992; Sternberg et al., 1989], das Langzeitüberleben lag bei <20% [Bajorin et al., 1999; Saxman et al., 1997].

Zur Verbesserung des Sicherheitsprofils und zur Erhöhung der tatsächlich verabreichten Dosis wurde M-VAC in Kombination mit dem Wachstumsfaktor G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor) als Hochdosistherapie untersucht (HD-M-VAC) [Sternberg et al., 2001]. Hierbei zeigte sich zwar ein signifikanter Vorteil für die Hochdosis-Therapie hinsichtlich progressionsfreier Überlebenszeit (PFS) (HD-M-VAC 9,1 Monate, M-VAC 8,2 Monate, $p=0,037$) und Komplettremissionsrate (25% vs. 11%, $p=0,006$), allerdings nicht bei der Gesamtüberlebenszeit (HD-M-VAC 15,5 Monate, M-VAC 14,1 Monate) und nur ein grenzwertig signifikanter Vorteil im 5-Jahresüberleben (21,8% vs. 13,5%, $p=0,042$) [Sternberg et al., 2001 & 2006].

1.7 Grundlagen zu Gemcitabin und Paclitaxel

1.7.1 Gemcitabin (Gemzar®)

1.7.1.1 Eigenschaften/Wirkungen

Gemcitabin (2',2'-Difluorodeoxycytidin, dFdC) ist ein Deoxycytidin-Analogon, das durch Einbau in die DNA die weitere DNA-Synthese hemmt [Chubb et al., 1987; Grindey et al., 1986; Hertel et al., 1990], RNA und Proteinsynthese werden dabei nur wenig beeinflusst [Huang et al., 1991]. dFdC wird zunächst durch die Deoxycytidin-Kinase zu dFdC-Monophosphat (dFdCMP) phosphoryliert, anschließend durch weitere Kinasen zu den aktiven Di- (dFdCDP) und Triphosphat-Nukleotiden (dFdCTP) [Gandhi und Plunkett, 1990; Heinemann et al., 1988]. dFdCTP konkurriert mit dem natürlich vorkommenden Deoxycytidintriphosphat (dCTP) um den Einbau in die DNA [Huang et al., 1991]. Dies wird durch verschiedene Mechanismen, als „Selbstpotenzierung“ bezeichnet, begünstigt. Zum Einen dadurch, dass dFdCDP die Ribonukleotid-Reduktase und somit die Synthese von weiteren Deoxynukleotiden, insbesondere des dCTP, hemmt [Heinemann et al., 1990; Huang et al., 1991; Plunkett et al., 1989]. Diese Abnahme des dCTP-Pools führt über einen Feedback-Mechanismus zu vermehrter Aktivität der Deoxycytidin-Kinase und damit zu vermehrter Phosphorylierung von dFdC [Gandhi und Plunkett, 1990; Huang et al., 1991;

Plunkett et al., 1989]. Zum Anderen dadurch, dass auch die Elimination von dFdCMP durch die Deoxycytidin-Monophosphat-Deaminase [Plunkett et al., 1989] durch die sinkenden Spiegel von dCTP negativ beeinflusst wird, was zu einer weiteren Wirkungsverstärkung von dFdC führt [Heinemann et al., 1992]. Zuletzt inhibiert dFdCTP selbst die CTP-Synthetase direkt und damit die Synthese von CTP [Heinemann et al., 1995]. Nach Einbau von dFdCMP in die DNA wird durch DNA-Polymerasen ein weiteres, unverändertes Nukleotid hinzugefügt, danach jedoch bricht die DNA-Synthese ab. Exonukleasen werden durch diesen sogenannten maskierten Kettenabbruch an der Reparatur des DNA-Strangs gehindert, was letztendlich zum programmierten Zelltod führt [Huang et al., 1991; Huang und Plunkett, 1995]. Dabei zeigt Gemcitabin eine zellphasenspezifische Wirkungsweise, indem es wie beschrieben Zellen während der DNA-Synthese (S-Phase) angreift und den Übergang von der G1- in die S-Phase blockiert [Chubb et al., 1987; Grindey et al., 1986].

1.7.1.2 Pharmakokinetik

Nach einer intravenösen Verabreichung von 1000mg/m² Gemcitabin über 30 Minuten ergaben sich im Plasma Spitzenkonzentrationen von 10-40mg/l bei einer extrazellulären, terminalen Halbwertszeit von etwa 30 Minuten [Noble und Goa, 1997]. Die systemische Clearance ist abhängig von Alter und Geschlecht und liegt bei etwa 90l/h/m² (Spannweite 40-130l/h/m²). Die Plasmaproteinbindung ist minimal. Gemcitabin wird extrazellulär von der Cytidin-Desaminase in Leber, Niere, Blut und weiteren Geweben zum inaktiven 2',2'-Difluorodeoxyuridin (dFdU) metabolisiert [Abbruzzese et al., 1991; Heinemann et al., 1992; Plunkett et al., 1989]. Dieser Hauptmetabolit kann in Plasma und Urin nachgewiesen werden [Abbruzzese et al., 1991]. Intrazellulär wird Gemcitabin zu Mono-, Di- und Triphosphaten (dFdCMP, dFdCDP, dFdCTP) metabolisiert, diese Metaboliten wurden bisher weder im Plasma noch im Urin nachgewiesen. 92-98% des verabreichten Gemcitabins werden innerhalb einer Woche ausgeschieden, zu 99% erfolgt die Elimination über den Urin, dabei handelt es sich in <10% um unverändertes Gemcitabin.

1.7.1.3 Toxizität

Gemcitabin gilt als relativ gut verträgliches Chemotherapeutikum, wie eine Metaanalyse von 790 Patienten aus 18 Studien, die Gemcitabin als Monotherapie einmal wöchentlich für 3 Wochen mit Aussetzen in der 4. Woche in einer Dosis von 800 bis 1250 mg/m² applizierten, zeigte [Green, 1996].

Dabei traten an hämatologischen Toxizitäten Anämien WHO-Grad III und IV in 6,4% und 0,9% der Fälle auf, Neutropenien WHO-Grad III und IV in 18,7% und 5,7% und Thrombozytopenien WHO-Grad III und IV in lediglich 3,7% und 1,0% der Fälle auf [Green, 1996].

Nicht-hämatologische Toxizitäten zeigten sich selten problematisch. Vorübergehende Erhöhungen der Lebertransaminasen der WHO-Grade III und IV traten in 9,2% (Alanin-Aminotransferase ALT) und 7,1% (Aspartat-Aminotransferase AST) auf, Erhöhungen der alkalischen Phosphatase (AP) WHO-Grad III und IV in 6,6% der Fälle und Erhöhungen des Bilirubins Schweregrade III und IV nach WHO traten insgesamt bei 1,5% der Patienten auf. Renale Toxizitäten wie Erhöhung des Serum-Kreatinins, Hämaturie oder Proteinurie traten insgesamt in weniger als 2% aller Fälle auf [Green, 1996].

An symptomatischen Toxizitäten WHO-Grade III und IV traten am häufigsten Übelkeit und Erbrechen mit 20,7% (erhoben von 439 der 790 Patienten der Metaanalyse) auf, wobei hier auch die prophylaktische Gabe von Antiemetika bereits zur Einstufung WHO-Grad III führte [Green, 1996].

Sonstige Toxizitäten wie grippeähnliche Symptome (19,6% der 790 Patienten) und periphere Ödeme (28,4%) waren nicht sicher auf die Gemcitabin-Gabe zurückzuführen und führten in der Regel nicht zum Therapieabbruch [Green, 1996].

1.7.2 Paclitaxel (Taxol®)

1.7.2.1 Eigenschaften/Wirkungen

Paclitaxel ist ein Naturstoff, der aus der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnen werden kann. Da nach vollständigem Abschälen der Rinde die Bäume zugrunde

gehen und der Paclitaxelgehalt vergleichsweise sehr gering ist, wurden alternative Quellen gesucht. In den 1990er Jahren gelang es, Paclitaxel in semisynthetischer Herstellung aus nachwachsenden Teilen anderer Eibenarten zu gewinnen. Parallel wurde die Herstellung mittels Pflanzenzellfermentation entwickelt, die seit 2002 die Totalsynthese von Paclitaxel ermöglicht. Dabei werden Pflanzenzellen einer geeigneten Eibenart in Suspension kultiviert und vermehrt, bis aus der entstehenden Biomasse schließlich der Wirkstoff Paclitaxel gewonnen werden kann.

1971 veröffentlichten Wani et al. [1971] die chemische Struktur des Wirkstoffes Taxol und berichteten von dessen antitumoröser Aktivität in verschiedenen experimentellen Tumormodellen. 1979 beschrieben Schiff et al. erstmals den Wirkmechanismus von Taxol, indem es die Funktion der Mikrotubuli während des Zellzyklus beeinträchtigt.

Mikrotubuli sind Bestandteile des Zytoskeletts, die unter anderem während der Zellteilung als Bestandteil des Spindelapparates eine unentbehrliche Rolle spielen. Dabei bilden die aus α - und β -Tubulin-Dimeren aufgebauten Mikrotubuli dynamische Zellstrukturen, die einem ständigen Auf- und Abbau unterliegen. Taxol bindet kovalent an die Untereinheit β -Tubulin in einem stöchiometrischen Verhältnis von annähernd 1:1, verschiebt das Gleichgewicht zwischen Mikrotubuli und Tubulin-Dimeren zugunsten der Mikrotubuli, senkt die zur Formierung von Mikrotubuli nötige kritische Konzentration an Tubulin [Manfredi et al., 1982; Parness und Horwitz, 1981; Rao et al., 1995] und stabilisiert diese selbst gegen Kälte, Ca^{2+} -Ionen oder Mitosehemmer wie beispielsweise Colchicin oder Vinca-Alkaloide wie Vincristin und Vinblastin, Inhibitoren der Polymerisation *in vitro* [De Brabander et al., 1981; Schiff et al., 1979; Schiff und Horwitz, 1980]. Zusätzlich bilden sich im Zytoplasma einzelne, nicht auflösbare Bündel von Mikrotubuli [Manfredi et al., 1982]. Durch diese Vorgänge ist es der Zelle nicht möglich, einen funktionsfähigen Spindelapparat aufzubauen, so dass der Zellzyklus stark verlängert oder in der G2/M-Phase ganz unterbrochen wird [Schiff und Horwitz, 1980].

1.7.2.2 *Pharmakokinetik*

Die Verteilung von Paclitaxel im menschlichen Organismus ist noch nicht vollständig geklärt. Gianni et al. [1995] zeigten bei Dosierungen von 135-225mg/m² und Infusionszeiten von 3, bzw. 24h einen dosisabhängigen, nicht-linearen Anstieg der Plasmakonzentration und vermuteten saturierbare Eliminationssysteme, allerdings wurden Hinweise gefunden, dass die nicht-lineare Pharmakokinetik durch das Lösungsmittel Cremophor® EL erklärt werden kann [Sparreboom et al., 1996; van Tellingen et al., 1999]. Trotz einer hohen Plasmaproteinbindung von >95% beträgt die initiale Halbwertszeit $t_{1/2\alpha}$ nur etwa 30 Minuten, die terminale Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$ einige Stunden [Wiernik et al., 1987]. Die durchschnittliche systemische Clearance lag nach 3-24stündigen Infusionen bei Dosierungen von 15-275mg/m² bei etwa 8-24l/h/m² [Lam et al., 1997; Spencer und Faulds, 1994]. Der Anteil an renal unverändert ausgeschiedenem Wirkstoff lag bei <10% [Wiernik et al., 1987]. Nachdem bereits Monsarrat et al. [1990] 6 α -Hydroxypaclitaxel als einen der Hauptmetaboliten im menschlichen Organismus identifiziert hatten, isolierten Harris et al. [1994] 6 α -Hydroxypaclitaxel sowohl aus Plasma als auch in größeren Mengen aus Galleflüssigkeit. Für die Metabolisierung ist hauptsächlich das Cytochrom P450-System der Leber verantwortlich, so dass theoretisch Hemmstoffe dieses Systems wie beispielsweise Makrolide (Antibiotika) oder SSRIs (Antidepressiva) den Abbau von Paclitaxel beeinträchtigen können.

1.7.2.3 *Toxizität*

Die dosislimitierende Toxizität in Zusammenhang mit Paclitaxel ist die Neutropenie, weitere sehr häufige Toxizitäten bestehen in peripheren Neuropathien und universeller Alopezie. Rowinsky et al. [1993] fassten die bis dato beobachteten Toxizitäten aus mehreren Studien zusammen. Es zeigte sich, dass das Auftreten von schwerwiegenden Neutropenien seltener war bei kürzerer Infusionsdauer [Eisenhauer et al., 1994; Huizing et al., 1993], diese Knochenmarkssuppression in der Regel nicht kumulativ war bei wiederholter Paclitaxel-Gabe und reversibel. Dabei schien die Ausprägung der Neutropenie in

Zusammenhang mit dem Überschreiten einer gewissen Schwellenkonzentration (0,05-0,1 μ mol/l) von Paclitaxel im Plasma zu stehen [Gianni et al., 1995; Huizing et al., 1993]. In einer Studie von Sarosy et al. [1992] wurden schwerwiegende Neutropenien durch die Gabe von G-CSF weitgehend verhindert, die dosislimitierende Toxizität war in dieser Studie die periphere Neuropathie.

Sensorische Neuropathien in Form von Taubheitsgefühlen und Parästhesien besonders der distalen Extremitäten erwiesen sich als kumulativ unabhängig von der Dosierung und bildeten sich in der Regel nach Absetzen von Paclitaxel im Laufe von einigen Monaten wieder zurück [Rowinsky et al., 1993]. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von sensorischen Neuropathien stieg deutlich an bei vorheriger neurotoxischer Medikation (z.B. durch Cisplatin oder Vinca-Alkaloide) wie auch bei Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Alkoholismus. Auch motorische Neuropathien, die meist asymptomatisch blieben, ließen sich mittels Nervenleitungsmessungen nachweisen.

Besonders zu Beginn der Phase-I-Studien in den 1980er Jahren waren Hypersensitivitätsreaktionen (HSR) nach Applikation von Paclitaxel eine der schwerwiegendsten Komplikationen. Dabei ist nach wie vor unklar, ob die HSR, bestehend aus Dyspnoe, Bronchospasmus, Urtikaria und Hypotension, auf Paclitaxel oder das Lösungsmittel Cremophor® EL zurückzuführen waren. Da diese HSR auch bei der ersten Gabe von Paclitaxel ohne vorherige Sensibilisierung auftraten, wurde vermutet, dass dem eine direkte Freisetzung von Histamin oder anderen vasoaktiven Substanzen zugrunde lag. Durch die Anwendung prophylaktischer antiallergischer Prämedikation in Form von Antihistaminika und Glukokortikoiden konnte das Auftreten von HSR drastisch reduziert werden, dennoch empfahl sich eine kontinuierliche Überwachung der Patienten auch zur Detektion von Herzrhythmusstörungen, die in Form von meist asymptomatischen Bradykardien in der Regel nicht zum Abbruch der Therapie führten [Weiss et al., 1990; Rowinsky et al., 1993].

Bei nahezu allen Patienten bei Dosierungen von über 135mg/m² trat eine universelle Alopezie auf. Typisch hierbei war der plötzliche Verlust der gesamten Körper- und

Kopfbehaarung. Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen bestanden meist nur kurz und waren selten schwerwiegend [Rowinsky et al., 1993].

1.8 Klinische Daten zu Gemcitabin und Paclitaxel

1.8.1 Gemcitabin

Gemcitabin erreichte in mehreren Phase-II Studien eine signifikante Einzelaktivität in der Therapie des metastasierten Urothel-Karzinoms. Moore et al. [1997] zeigten bei einem Patientenkollektiv von chemo-naiven Patienten (n=37) ORR von 24,3% und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 8 Monaten, Stadler et al. [1997] (n=39) berichteten über ORR von 28% und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von etwa 13 Monaten. In einer kleineren Studie (n=25) von Castagneto et al. [2004] wurden ORR von 45,5% erreicht bei einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 8 Monaten. Alle drei Studien berichteten von einem guten Nebenwirkungsprofil unter Gemcitabin mit insgesamt 6 Episoden (4x Neutropenie, 1x Übelkeit, Erbrechen, 1x respiratorisch) von Grad-IV-Toxizitäten bei allen 101 Patienten. Auch bei Patienten mit Cisplatin-vorbehandeltem, metastasiertem Urothel-Karzinom zeigte Gemcitabin ein gutes Wirkungsprofil. Akaza et al. [2007], Albers et al. [2002] und Lorusso et al. [1998] zeigten ORR von 11-25% bei einem medianen OS von 5-12,6 Monaten.

In der Kombinationstherapie wurde Gemcitabin in Phase-II Studien insbesondere mit Cisplatin (GC) untersucht, nachdem diese Kombination bereits beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom gute Ergebnisse erzielt hatte. Eine Studie von Moore et al. [1999] ergab bei chemo-naiven Patienten eine ORR von 57,1% mit einer Komplettremissionsrate von 21% und ein medianes Gesamtüberleben von 13,2 Monaten, Kaufman et al. [2000] wiederum zeigten eine ORR von 41% (CR 22%) bei einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 14,3 Monaten. Aufgrund der guten Ergebnisse wurde die Wirksamkeit von Gemcitabin/Cisplatin schließlich auch in einer Phase-III Studie mit dem M-VAC-Schema verglichen. Van der Maase et al. [2000] zeigten vergleichbare Ansprechraten (M-VAC 45,7%, GC 49,4%) und Überlebenszeiten (OS: M-VAC 14,8 Monate, GC 13,8 Monate; PFS

jeweils 7,4 Monate) bei einem besseren Nebenwirkungsprofil für GC, so dass aufgrund dieser Daten trotz fehlender Äquivalenzstudien GC als Alternative zu M-VAC als First-Line-Therapie beim metastasierten Urothel-Karzinom gilt. Das 5-Jahres-Überleben lag dennoch lediglich bei 13% für GC und 15,3% für M-VAC [van der Maase et al., 2005].

1.8.2 Paclitaxel

Roth et al. [1994] zeigten in einer Phase-II Studie bei 26 chemo-naiven Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothel-Karzinom ORR von 42%, davon in 27% Komplettremissionen, bei einem medianen OS von 8,4 Monaten. Auch Yang et al. [2000] konnten bei einem kleinen Patientenkollektiv von 13 chemo-naiven Patienten ORR von 30,8% bei einem medianen OS von 9 Monaten erreichen, dabei unterschieden sich ORR und OS nicht signifikant bei den 7 der 13 Patienten mit Niereninsuffizienz (Serumkreatinin-Werten $\geq 1,5$ mg/dl). Nach diesen erfolgversprechenden Daten konnten weitere Phase-II Studien bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Urothel-Karzinom diese Ergebnisse zwar nicht erreichen, die ORR sanken auf bis zu 10% bei einem OS von etwa 7 Monaten [Joly et al., 2009; Papamichael et al., 1997; Vaughn et al., 2002], allerdings bestätigte sich das gute Sicherheitsprofil von Paclitaxel insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Kombinationstherapien mit Paclitaxel und Cisplatin hatten bereits beim metastasierten Ovarialkarzinom signifikante Aktivität bewiesen [McGuire et al., 1996], so dass unter anderem diese Kombination auch beim metastasierten Urothel-Karzinom untersucht wurde. So konnten bei chemo-naiven Patienten ORR von 50-72% und eine mediane OS von 10,6-20 Monaten gezeigt werden [Bajorin et al., 2000; Burch et al., 2000; Dreicer et al., 2000; Murphy et al., 1996]. Als Second-Line-Therapie erzielte die Kombinationstherapie mit Paclitaxel und Cisplatin ORR von 36% bei einem medianen OS von 10,3 Monaten [Uhm et al., 2007].

1.8.3 Gemcitabin-Paclitaxel-Kombination

Bis zu 50% der Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothel-Karzinom sind ungeeignet für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie aufgrund von Nierenfunktionseinschränkungen [Dash et al., 2005], schlechtem Allgemeinzustand oder anderen Erkrankungen, die häufig mit fortgeschrittenem Lebensalter einhergehen (Atherosklerose, Diabetes mellitus etc.) [Carreca und Balducci, 2009], zusätzlich zu den Patienten, deren Tumorerkrankung nach Cisplatin-haltiger Chemotherapie rezidiert ist, so dass effektive Kombinationstherapien auch ohne Cisplatin gesucht werden.

Aufgrund der gezeigten Wirksamkeit und dem guten Sicherheitsprofil von Gemcitabin und Paclitaxel sowohl als Einzelsubstanzen als auch in Kombinationstherapien wurde auch die Kombination bestehend aus Gemcitabin und Paclitaxel (GP) verschiedentlich untersucht. Rothenberg et al. [1998] konnten in einer Phase-I-Studie bei Patienten mit therapierefraktären, soliden Tumoren nachweisen, dass die Kombination aus Gemcitabin und Paclitaxel mit einem guten Sicherheitsprofil alle 2 Wochen verabreicht werden konnte und empfahlen auf Grund dieser Daten Gemcitabin-Dosen von bis zu 3000mg/m² und Paclitaxel-Dosen von bis zu 175mg/m² für folgende Phase-II Studien. Fleming et al. [2000] untersuchten bei einem ähnlichen Patientenkollektiv die Wirksamkeit eines 21-Tage-Zyklus und empfahlen die Applikation von Gemcitabin in einer Dosis von bis zu 900mg/m² an den Tagen 1 und 8, und Paclitaxel in einer Dosis von 150mg/m² an Tag 1. *In vitro* Untersuchungen von Jensen et al. [1997] bei SCLC-Zelllinien (Small Cell Lung Carcinoma) und von Albers et al. [2000] bei humanen Blasenkarzinom-Zelllinien zeigten dabei einen synergistischen Effekt der beiden Chemotherapeutika mit der höchsten Wirksamkeit bei einer zeitversetzten Gabe von Paclitaxel nach Gemcitabin.

Es folgten mehrere Studien zur Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Paclitaxel beim metastasierten Urothel-Karzinom. Dabei wurden unterschiedliche Therapieschemata, Dosierungen und verschiedene Patientenkollektive untersucht (s. Tab. 4).

Autoren	Patienten (n)	Zyklus- dauer (Wochen)	Gemcitabin pro Zyklus (mg/m ²)	Paclitaxel pro Zyklus (mg/m ²)	primär induktive VTh ^(a) (n)	Cisplatin- haltige VTh ^(a) (n)
Parameswaran et al., 2001	24	4	3 x 1000	3 x 110	0	n.a. ^(b)
Li et al., 2005	36	4	3 x 1000	3 x 110	0	3
Calabrò et al., 2009	54	2	1 x 2500	1 x 150	0	n.a. ^(b)
Sternberg et al., 2001	41	2	1 x 2500- 3000	1 x 150	15	40
Meluch et al., 2001	54	3	3 x 1000	1 x 200	10	13
Guardino und Srinivas, 2002	11	4	2 x 1000	2 x 110	11	n.a. ^(b)
Kaufman et al., 2004	56	4	2 x 3000	2 x 150	6	6
Fechner et al., 2006	30	3 (A) vs. 2 (B)	A: 2 x 1000 vs. B: 1 x 1250	A: 1 x 175 vs. B: 1 x 120	10	30
Takahashi et al., 2006	23	2	1 x 2500	1 x 150	14	17
Matsumoto et al., 2007	10	3	3 x 1000	1 x 200	10	10
Kanai et al., 2007	20	2	1 x 2500	1 x 150	20	20
Suyama et al., 2009	30	4	3 x 1000	1 x 180	30	30

(a) Vortherapie (b) nicht angegeben

Tab. : Übersicht über Gemcitabin-Paclitaxel-Therapien beim fortgeschrittenen, metastasierten Urothel-Karzinom

Autor	ORR	CR	mediane Gesamtüberlebenszeit in Monaten	mediane progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten
Parameswaran et al., 2001	61%	39%	n.a. ^(a)	n.a. ^(a)
Li et al., 2005	69%	42%	15,8	n.a. ^(a)
Calabrò et al., 2009	37%	9%	13,2	5,8
Sternberg et al., 2001	60%	28%	14,4	6,4
Meluch et al., 2001	54%	7%	14,4	n.a. ^(a)
Guardino und Srinivas, 2002	54%	18%	7,0	n.a. ^(a)
Kaufman et al., 2004	40%	9%	11,8	n.a. ^(a)
Fechner et al., 2006	44%	30%	A: 13 vs. B: 9; Median gesamt: 13	A: 11, B: 6; Median gesamt: 8,5
Takahashi et al., 2006	30%	0%	12,1	4,0
Matsumoto et al., 2007	70%	20%	10,3	4,1
Kanai et al., 2007	30%	5%	11,5	4,5
Suyama et al., 2009	33%	3%	11,3	n.a. ^(a)

(a) nicht angegeben

Tab. : Übersicht über ORR, CR und mediane Überlebenszeiten bei Gemcitabin-Paclitaxel-Kombinationstherapien

Die am häufigsten angewandten Therapieschemata waren die 2-wöchentliche und die 3-wöchentliche Zyklusdauer bei Dosierungen von 1000-3000mg/m² für Gemcitabin und 110-200mg/m² für Paclitaxel. Die Ansprechraten variierten zwischen 30%-70%, die Gesamtüberlebenszeiten erreichten 7,0 – 15,8 Monate (s. Tab. 5).

Generell galt die Gemcitabin-Paclitaxel-Therapie als gut verträglich, dabei war Myelosuppression insbesondere Neutropenie die am häufigsten auftretende Toxizität. Diese war in der Regel gut beherrschbar und führte nur selten zu weiteren Komplikationen oder Hospitalisationen. An nicht-hämatologischen Toxizitäten wurden vor allem Alopezie, periphere Neuropathie und pulmonale Komplikationen beobachtet, wobei letztere deutlich häufiger bei den 4-Wochen-Regimes mit kumulativen Dosen von 3000mg/m² Gemcitabin und 330mg/m² Paclitaxel auftraten mit damit verbundenen Todesfällen in 4-6% [Li et al., 2005; Parameswaran et al., 2001]. In den übrigen Studien lag die Rate der therapiebedingten Todesfälle bei durchschnittlich <1%.

In einer Phase-II-Studie von Sternberg et al., beschrieben in einem Abstract der American Urological Association (AUA) 2000, mit einer Gemcitabin-Paclitaxel-Kombinationstherapie bis zur Tumorprogression zeigte sich als vorläufiges Ergebnis eine progressionsfreie Überlebenszeit von 19,1 Monaten. Bei dieser Erhaltungstherapie wurde mit Hilfe von G-CSF eine mediane Zyklenanzahl von 7 Zyklen erreicht (Spannweite 1-14). In der abschließenden Veröffentlichung allerdings betrug das mediane progressionsfreie Überleben 6,4 Monate mit einer medianen Anzahl von 6 Zyklen (Spannweite 2-14) [Sternberg et al., 2001]. Die vorliegende Studie wurde vor der abschließenden Veröffentlichung basierend auf den vorläufigen Ergebnissen begonnen [Sternberg et al., 2000]. Fechner et al. [2006] zeigten in einer Phase-II-Studie mit 30 Patienten die Überlegenheit der 3-wöchentlichen (Behandlungsarm A) gegenüber der 2-wöchentlichen (Behandlungsarm B) Applikation von GP bei Patienten mit metastasiertem Urothel-Karzinom mit signifikant höheren Komplettremissionsraten in Arm A bei vergleichbaren Toxizitäten.

1.9 Zielsetzung der Studie

In dieser Studie sollte geprüft werden, ob die protrahierte Applikation von Gemcitabin und Paclitaxel als Kombinationstherapie der temporären Applikation überlegen ist. Das Primärziel war die Untersuchung der Gesamtüberlebenszeit, definiert als Zeitraum zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Zeitpunkt des krankheitsbedingten Todes.

Sekundärziele waren die Untersuchung von progressionsfreier Überlebenszeit, definiert als Zeitraum zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Auftreten einer Progression, objektiver Remissionsrate, Toxizität der Chemotherapie und die Bewertung der Lebensqualität der Patienten unter der Chemotherapie.

Es handelt sich um eine randomisierte, offene Phase-III Studie mit Gemcitabin und Paclitaxel als Kombinationstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothel-Karzinom, das nach First-Line-Therapie rezidierte oder sich weiterhin im Progress befand.

Geeignete Patienten, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, wurden mittels einfacher Randomisierung über die Studienzentrale der Universität Bonn rekrutiert.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkriterien

2.1.1 Einschlusskriterien

Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie folgende Kriterien erfüllten:

- Histologisch bestätigtes Urothel-Karzinom der Urethra, der Harnblase, des Ureters oder des Nierenbeckens. Der Tumor sollte in kurativer Hinsicht inoperabel sein.
- Vorliegen eines rezidierten oder progredienten Urothel-Karzinoms
 - nach radikaler Zystektomie/Nephroureterektomie und adjuvanter oder neoadjuvanter cisplatinhaltiger Chemotherapie,
 - nach primärer cisplatinhaltiger Chemotherapie (mit und ohne operativen Eingriff),
 - nach Zystektomie/Nephroureterektomie (R₂-Resektion) und „konsolidierender“ cisplatinhaltiger Chemotherapie.
- Vorherige Radiotherapie nach cisplatinhaltiger Chemotherapie war erlaubt, wenn danach weiterer Progress dokumentiert war.
- Keine tumorspezifische Therapie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Rekrutierung.
- Karnofsky-Index von mindestens 60%.
- Radiologisch nachweisbare, in mindestens einer Dimension messbare Tumoraläsion.
- Eine geschätzte Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen.
- Patienten-Compliance und geographische Nähe, um adäquates Follow-Up zu ermöglichen.
- Vorhandensein einer ausreichenden Knochenmarksreserve (Leukozytenzahl $\geq 3000/\mu\text{l}$, Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$, Hämoglobin $\geq 8\text{g/dl}$).
- Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten.

- Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren. Bei weiblichen Patienten vor der Menopause musste eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten.

- Vorliegen einer aktiven Infektion (nach Einschätzung des Prüfarztes).
- Unzureichende Leberfunktion (Bilirubin $\geq 1,5x$ über der Norm); Verlängerung der Prothrombinzeit (PT) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) um mehr als das 2-fache gegenüber der Norm; Erhöhung der Transaminasen (ALT, AST) um mehr als das 3-fache über der Norm (bei Patienten mit bekannter Lebermetastasierung können die Transaminasen auch bis um das 5-fache über der Norm erhöht sein).
- Unzureichende Nierenfunktion (Serum-Kreatinin $>2x$ über der Norm).
- Kardiale Erkrankungen mit atrialen oder ventrikulären Arrhythmien und/oder Herzinsuffizienz vom Schweregrad NYHA \geq III, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor Rekrutierung.
- Vorliegen einer Polyneuropathie $>$ Grad I nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).
- Vorherige allergische Reaktionen auf Cremophor-haltige Medikamente (z.B. Teniposid oder Ciclosporin).
- Applikation anderer chemotherapeutischer Medikamente, Immuno- oder Hormontherapie während der Studie.
- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung (Therapiestudie).

2.2 Prüfmateriale

2.2.1 Gemcitabin (Gemzar®)

Gemcitabin (Gemzar®) wird im Handel von Eli Lilly als lyophilisiertes Pulver in Stechampullen zu 200mg und 1g als Hydrochloridsalz unter Zusatz von Mannitol und Natriumacetat-Trihydrat bereitgestellt. Zur Rekonstitution werden zu den Stechampullen à 200mg mind. 5ml 0,9%iger Natriumchloridlösung, zu den Stechampullen à 1g dementsprechend mind. 25ml 0,9%iger Natriumchloridlösung zugefügt, so dass eine Lösung mit einer Gemcitabin-Konzentration von bis zu 38mg/ml, idealerweise 10mg/ml entsteht. Da keine Konservierungsmittel enthalten sind, sollte sie unmittelbar nach Zubereitung verwendet werden, kann aber bei Raumtemperatur (15-25°C) bis zu 24h gelagert werden. Die Applikation erfolgt intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten, im Falle eines Extravasats muss die Infusion sofort gestoppt und an anderer Stelle weitergeführt werden, lokale Gewebeschäden wurden bisher nicht beobachtet.

2.2.2 Paclitaxel (Taxol®)

Paclitaxel (Taxol®) von Bristol-Myers-Squibb ist als Infusionskonzentrat in Stechampullen zu 30mg/5ml, 100mg/16,7ml und 300mg/50ml unter Zusatz des Lösungsmittels Cremophor EL (polyoxyethyliertem Rhizinusöl) und Ethanol erhältlich. Vor der Infusion muss das Konzentrat mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung auf eine Konzentration von 0,3-1,2mg/ml verdünnt werden. Die gebrauchsfertige Lösung ist 14 Tage bei Raumtemperatur (15-25°C) und 7 Tage gekühlt auf 2-8°C physikalisch und chemisch stabil, sollte aber unmittelbar nach Zubereitung oder bei Lagerung bei 2-8°C bis maximal 24h nach Herstellung der Lösung verwendet werden, um Kontamination zu vermeiden. Da der enthaltene Hilfsstoff Cremophor EL zu einer Auswaschung des Weichmachers DEHP [Di-(2-ethylhexyl)phthalat] aus dem in medizinischen Geräten und Instrumenten enthaltenen PVC führen kann, sollte die Infusion über PVC-freie Systeme erfolgen.

2.3 Studientherapie

2.3.1 Behandlungsarme

Patienten in Behandlungsarm A erhielten bis zu 6 Zyklen der Studientherapie, bei dokumentiertem Progress vor Ablauf der 6 Zyklen galt die Studie als beendet (temporäre Applikation).

Patienten in Behandlungsarm B wurden mit demselben Therapieschema wie in Arm A behandelt bis zum dokumentierten Progress (protrahierte Applikation).

2.3.2 Dosis und Verabreichungsart

Die Studientherapie wurde in dreiwöchentlichem Abstand in folgender Form verabreicht: Gemcitabin wurde an Tag 1 und Tag 8 intravenös über 30 Minuten in einer Dosierung von 1000mg/m² Körperoberfläche (KOF), Paclitaxel an Tag1 in einer Dosierung von 175 mg/m² KOF über 3 Stunden intravenös unmittelbar nach der Gemcitabin-Infusion verabreicht. 10 mg Dexamethason und 2 mg Clemastin wurden als Kurzinfusion 30 Minuten vor der Gemcitabin-Infusion an Tag 1 appliziert.

2.3.3 Dosisanpassung

Dosisanpassungen während der Studientherapie wurden nach folgenden Richtlinien ausgeführt:

Absolute Granulozytenzahl (x 10 ⁹ /L)	Gesamtleukozyten (x 10 ⁹ /L)	Thrombozyten (x 10 ⁹ /L)	Prozent der Gesamtdosis
> 1.0	>2.0	>50	100
<1.0	<2.0	<50	Aussetzen

Tab. : Hämatologische Toxizität

Grad	Prozent der Gesamtdosis
bis Grad II (und Grad III Übelkeit/Erbrechen, Alopezie)	100
Grad III (außer Übelkeit/Erbrechen, Alopezie)	Aussetzen
Grad IV	Aussetzen

Tab. : Nicht-Hämatologische Toxizität

Toxizitäten wurden nach den CTCAE-Kriterien des National Cancer Institute Version 3.0 beurteilt.

Zur Beurteilung dienten bei hämatologischen Toxizitäten wöchentliche Laboruntersuchungen, bei nicht-hämatologischen Toxizitäten die klinische Untersuchung der Patienten. Im Falle eines notwendigen Aussetzens der Studientherapie wurde der nächstfolgende Zyklus in Behandlungsarm A um bis zu 2 Wochen, in Behandlungsarm B um bis zu 4 Wochen verschoben. Danach wurde der Patient mit einer um 50% reduzierten Dosis weiterbehandelt. Bei einer Verschiebung um mehr als die angegebenen Zeiträume wurde der Patient außerhalb der Studie weiterbehandelt.

2.3.4 Studienende/Studienabbruch

Die Teilnahme an der Studie galt in folgenden Fällen als beendet:

- Radiologisch und/oder klinisch nachgewiesenem Krankheitsprogress.
- Falls der behandelnde Arzt der Ansicht war, dass der Patient von einem Therapiewechsel mehr profitierte, nach Rücksprache mit dem Studienleiter.
- Auf Wunsch des Patienten.
- Wenn durch die Prüfsubstanz inakzeptable Toxizitäten auftraten (im Ermessen des behandelnden Arztes).

- Falls während des Verlaufs der Studie neue Erkenntnisse zur Second-Line-Therapie des metastasierten Urothel-Karzinoms vorlägen, die ein Fortsetzen der Studie ethisch nicht vertretbar erscheinen ließen.
- Falls eine Schwangerschaft auftrat.

2.4 Begleittherapie

Während der Studie war die Applikation anderer chemotherapeutischer Medikamente, Immuno- oder Hormontherapien (außer Kontrazeptiva und Steroide, bspw. im Rahmen der Schmerztherapie oder als Antiemetika) nicht erlaubt.

Bei Zunahme von Schmerzen ohne Anzeichen eines Krankheitsprogresses konnte eine lokale palliative Radiotherapie durchgeführt werden, ohne dass der Patient aus der Studie ausgeschlossen wurde. Allerdings musste die ausgeprägte strahlensensibilisierende Wirkung von Gemcitabin berücksichtigt werden, so dass in diesem Fall dringend Rücksprache mit der Studienzentrale und dem zuständigen pharmazeutischen Unternehmen gehalten werden musste. Zur Beurteilung des Ansprechens galt der bestrahlte Bezirk fortan als nicht messbare Läsion. Anämien (Hämoglobin < 9,5g/dl) wurden adäquat therapiert (z.B. mittels Transfusionen), bei langanhaltender Knochenmarksdepression konnten Wachstumsfaktoren (z.B. G-CSF) verabreicht werden.

2.5 Wirksamkeit und Sicherheit

Innerhalb einer Woche vor Beginn der Studie und vor jedem Therapiezyklus wurde jeder Patient mittels folgender Maßnahmen beurteilt:

- Messung von Körpergröße und Körpergewicht
- Medizinische Anamnese, körperliche Untersuchung und Beurteilung des Karnofsky-Index durch den zuständigen Prüfarzt
- Beurteilung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogen

2.5.1 Beurteilung von objektiver Remissionsrate/Bildgebung

Innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studie und nach jedem 2. verabreichten Zyklus wurde jeder Patient einer der folgenden radiologischen Untersuchungen zur Tumormessung unterzogen:

- Computertomogramm
- Kernspintomogramm
- Radionuklidscintigramm
- Ultraschall

Es musste gemäß der Einschlusskriterien mindestens eine, in mindestens einer Dimension messbare, histologisch bestätigte Tumorerkrankung vorliegen, deren größter Durchmesser mindestens 20mm bei Messung mittels konventioneller Techniken (Röntgen, Ultraschall) oder mindestens 10mm gemessen mittels CT oder MRT im größten Durchmesser betrug. Dabei galten Geweberkrankungen beispielsweise in zuvor bestrahlten Bezirken, Aszites, Pleuraergüsse und Knochenmetastasen als nicht messbar hinsichtlich ihrer Größenausdehnung. Klinisch fassbare Tumorerkrankungen wie bspw. Hautmetastasen oder palpable Lymphknoten galten als messbar, wenn sie oberflächlich lagen, dabei wurde eine Fotodokumentation empfohlen. Die Summe der längsten Durchmesser (SLD) der sogenannten Ziel-Erkrankungen galt als Referenz für alle folgenden Untersuchungen.

Dieselben zur Beurteilung des ursprünglichen Krankheitsstatus genutzten Bewertungsmethoden sollten sowohl vor Beginn der Studie als auch im Verlauf verwendet werden.

Zur Beurteilung wurden die Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) wie folgt angewandt:

Komplette Remission (CR): Verschwinden aller Ziel-Läsionen, Bestätigung anhand einer Kontrolle im Abstand von mind. 4 Wochen.

Partielle Remission (PR): Mindestens 30%-iger Rückgang der SLD der Ziel- Läsionen, als Referenz die gemessene SLD vor Beginn der Therapie; Bestätigung anhand einer Kontrolle im Abstand von mind. 4 Wochen.

Progression der Erkrankung (PD): Mindestens 20%-ige Zunahme der SLD der Ziel-Läsionen, als Referenz die kleinste gemessene SLD seit Beginn der Studientherapie, bzw. eine oder mehr neu aufgetretene Läsionen

Stabile Erkrankung (SD): Weder 30%-ige Abnahme noch eine 20%-ige Zunahme der SLD, als Referenz die kleinste gemessene SLD seit Beginn der Studientherapie; Bestätigung anhand einer Kontrolle im Abstand von mind. 6 Wochen.

Die Dauer der partiellen, bzw. kompletten Remission war definiert als Zeitraum ab dokumentiertem Beginn der Remission bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine erneute Krankheitsprogression erstmalig dokumentiert wurde.

2.5.2 Beurteilung der Toxizität

Innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studie erfolgten bei jedem Patienten klinische Laboruntersuchungen nach Standardmethodik durch die zuständigen Prüfzentren mit Erfassung folgender Daten:

- Großes Blutbild: Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Neutrophile
- Blutchemie: Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff, Gesamtprotein, alkalische Phosphatase (AP), Transaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase (LDH)
- Urinstatus

Während der Therapie wurden die Patienten wie folgt beurteilt:

- Großes Blutbild
- Blutchemie

- Toxizitätsbeurteilung anhand der CTCAE-Kriterien am Ende jedes Zyklus (es wurde der jeweils schwerste aufgetretene Zustand pro Zyklus dokumentiert).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events, SAE), die während der Therapie oder im Zeitraum von 30 Tagen nach Ende des letzten Therapiezyklus auftraten, mussten innerhalb von 24 Stunden der Studienzentrale, den beteiligten pharmazeutischen Unternehmen, der zuständigen Ethikkommission und der Bundesoberbehörde gemeldet werden. Diese SAEs sind definiert als Ereignisse, die zu (verlängerter) stationärer Aufnahme, zu dauernder Arbeits- oder Erwerbsunfähigkeit oder kongenitalen Anomalien führen, wie auch lebensbedrohliche Ereignisse oder solche, die zum Tode des Patienten führen.

2.5.3 Beurteilung der Lebensqualität

Die Lebensqualität (LQ) wurde anhand des validierten Fragebogens QLQ C-30 v3.0 (Quality of Life Questionnaire-Core, 30 Items) der EORTC beurteilt [Aaronson et al., 1993]. Dieser Fragebogen sollte vor Beginn jedes Zyklus durch den Patienten selbst ausgefüllt werden.

Zur Auswertung der Fragebögen wurde das EORTC QLQ-C30 Scoring Manual herangezogen [Fayers et al., 2001].

Dieser Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, wobei die Fragen 1-28 einen Wert von 1-4 annehmen können (1 entspricht „überhaupt nicht“, 4 entspricht „sehr“), die Fragen 29 und 30 einen Wert von 1-7 (1 entspricht „sehr schlecht“, 7 entspricht „ausgezeichnet“). Diese werden in der Auswertung in folgende drei Untergruppen zusammengefasst: globaler Gesundheitsstatus (Fragen 29 und 30), funktionsbezogene Lebensqualität (Fragen 1-7 und Fragen 20-27) und symptombezogene Lebensqualität (Fragen 8-19 und Frage 28).

Der globale Gesundheitsstatus beschreibt hierbei den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der vorausgegangenen Woche allgemein, die funktionsbezogene Lebensqualität gibt die Einschätzung des Patienten wieder, seine bisherigen Aufgaben und Tätigkeitsbereiche körperlich, emotional und kognitiv noch erfüllen zu können und die

symptomsbezogene Lebensqualität bezieht sich auf die Ausprägung verschiedener Symptome wie Schwäche, Schlaflosigkeit oder Schmerzen.

Zunächst wurden die Mittelwerte der einzelnen Untergruppen, die sogenannten Rohwerte, berechnet, diese wiederum in lineare Werte einer Skala von 0 - 100 transformiert. Hierbei entsprach 0 dem schlechtesten Zustand eines Patienten, 100 dem besten Zustand.

Zuletzt wurden zur Berechnung der gesamten Lebensqualität die drei Untergruppen entsprechend gewichtet und gemittelt.

Bei fehlenden Angaben einzelner Fragen einer Untergruppe wurde angenommen, dass diese fehlenden Werte dem Mittelwert der vorhandenen Angaben entsprechen, so lange mindestens die Hälfte der Einzelfragen beantwortet wurden [Fayers et al., 2001].

Bei der Untersuchung der Änderung der Lebensqualität im Verlauf der Studientherapie konnten nur die Patienten berücksichtigt werden, die mehr als einen Therapiezyklus erhalten hatten. Neben der Analyse auf statistische Signifikanz wurden die Ergebnisse hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz betrachtet. Hier wurde eine Änderung der einzelnen Werte um 5-10 Punkte als „klein“ mit einer möglichen klinischen Relevanz bewertet, eine Änderung um 10-20 Punkte als „moderat“ mit einer wahrscheinlichen klinischen Relevanz und eine Änderung um mehr als 20 Punkte als „groß“ mit einer eindeutigen klinischen Relevanz bewertet [King, 2001; Osoba et al., 1998].

2.6 Methodik der Datenanalyse

2.6.1 Eignung für die Analyse

Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden für die Auswertung der Toxizitäten (Safety Analysable Population), des Ansprechens (Efficacy Analysable Population) und der Lebensqualität berücksichtigt.

2.6.2 Disposition der Patienten

Die Patientendisposition wird unter Verwendung von Häufigkeitstabellen beschrieben anhand von:

- Ein- und Ausschlusskriterien
- vorzeitigem Studienabbruch und
- Protokollverletzungen.

2.6.3 Patientenmerkmale

Die Patienten werden nach folgenden Kriterien beschrieben:

- demographische Patientenangaben
- Baseline-Merkmale der Erkrankung
- Vortherapien.

Weitere Merkmale werden, falls erforderlich, aufgeführt.

2.6.4 Wirksamkeitsanalyse

Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurden die jeweiligen Überlebenskurven (Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreie Überlebenszeit) erstellt und anhand des Log-Rank-Tests auf signifikante Differenz untersucht. Um den Einfluss von prognostischen

Faktoren (Kovariaten) zu ermitteln, wurde eine multivariate Analyse (Cox-Regression) durchgeführt.

Die Berechnung der ORR erfolgte nach folgender Formel:

$$\text{ORR} = (\text{Anzahl der Responder (CR + PR)} / \text{Anzahl der für die Wirksamkeitsanalyse geeigneten Patienten}) * 100$$

Zur Analyse der Lebensqualität wurden die mittleren Scores (insgesamt und ausgewählte Untergruppen) als auch Veränderungen der Scores gegenüber der Ausgangslage berechnet und summarisch dargestellt.

Zur Darstellung eines Zusammenhangs zwischen zwei kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde allgemein als statistisch signifikant gewertet.

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Statistical Package for the Social Sciences 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) und des Statistical Analysis System 9.0 (SAS Inc., Cary, NC) durchgeführt.

2.7 Good Clinical Practice, Einwilligungserklärung, Ethikkommission

2.7.1 Good Clinical Practice

Die Durchführung dieser klinischen Studie wurde gemäß den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki und den Grundsätzen der Good Clinical Practice durchgeführt, je nachdem, welches der beiden Dokumente den größeren Schutz für den Patienten bietet. Die Studie wurde bei den zuständigen Überwachungsbehörden angezeigt.

2.7.2 Einwilligungserklärung

Die Einwilligungserklärung diente dazu, dem Patienten vor Aufnahme in diese Studie in ihm verständlicher Weise Nutzen und Risiko dieser klinischen Studie darzulegen. Diese Erklärung musste eine Passage darüber enthalten, dass der Patient über Nutzen und Risiko aufgeklärt war, jederzeit aus dieser Studie ausscheiden konnte und dass diese

Erklärung freiwillig unterzeichnet wurde. Der Prüfarzt war dazu verpflichtet, vor jeglicher protokollspezifischer Maßnahme diese unterzeichnete Einwilligungserklärung von jedem Patienten, bzw. dessen gesetzlichen Vertreter, einzuholen.

2.7.3 Ethikkommission

Die Durchführung dieser klinischen Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission gemäß Studienprotokoll und Einwilligungserklärung befürwortet. Die einzelnen Prüfzentren konnten sich durch lokale Ethikkommissionen beraten lassen. Die Studie sollte im Verlauf von der zuständigen Ethikkommission überwacht und in periodischen Abständen geprüft werden, dabei unterlagen Studienleiter und Prüfarzte der Informationspflicht.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenmerkmale

Zwischen November 2001 und November 2005 wurden 102 Patienten aus 30 deutschen Zentren (s. Anhang) randomisiert, um entweder die temporäre Applikation von GP (Behandlungsarm A, n= 51) oder die protrahierte Therapie (Behandlungsarm B, n=51) zu erhalten.

6 Patienten wurden aufgrund von Verletzung der Einschlusskriterien (jeweils 1 Patient mit Carboplatin- statt Cisplatin-haltiger Vortherapie in beiden Behandlungsarmen), fehlender Therapiedokumentation (Arm A: 1 Patient, Arm B: 2 Patienten) und Kontaktverlust vor Therapiebeginn (1 Patient in Arm A) aus der abschließenden Auswertung ausgeschlossen. Von den jeweils 48 Patienten in jedem Behandlungsarm (Intention-to-treat-Population, ITT, n=96) konnten 15 Patienten (Arm A: 8, Arm B: 7) nicht hinsichtlich ihres Ansprechens auf die Studientherapie beurteilt werden. 4 Patienten (Arm A: 1, Arm B: 3) erhielten weitere tumorspezifische Therapien vor Progression ihrer Erkrankung, 4 Patienten (jeweils 2 Patienten) verstarben noch vor Therapiebeginn und 6 Patienten (Arm A: 4, Arm B: 2) brachen die Studie aufgrund aufgetretener Toxizitäten während, bzw. nach dem 1. Therapiezyklus ab. 1 Patient aus Behandlungsarm A erhielt statt der Studientherapie eine Radiotherapie nach Absprache des zuständigen Prüfarztes mit der Studienzentrale (s. Abb. 1). Die Follow-Ups der noch lebenden Patienten wurden November 2010 aktualisiert.

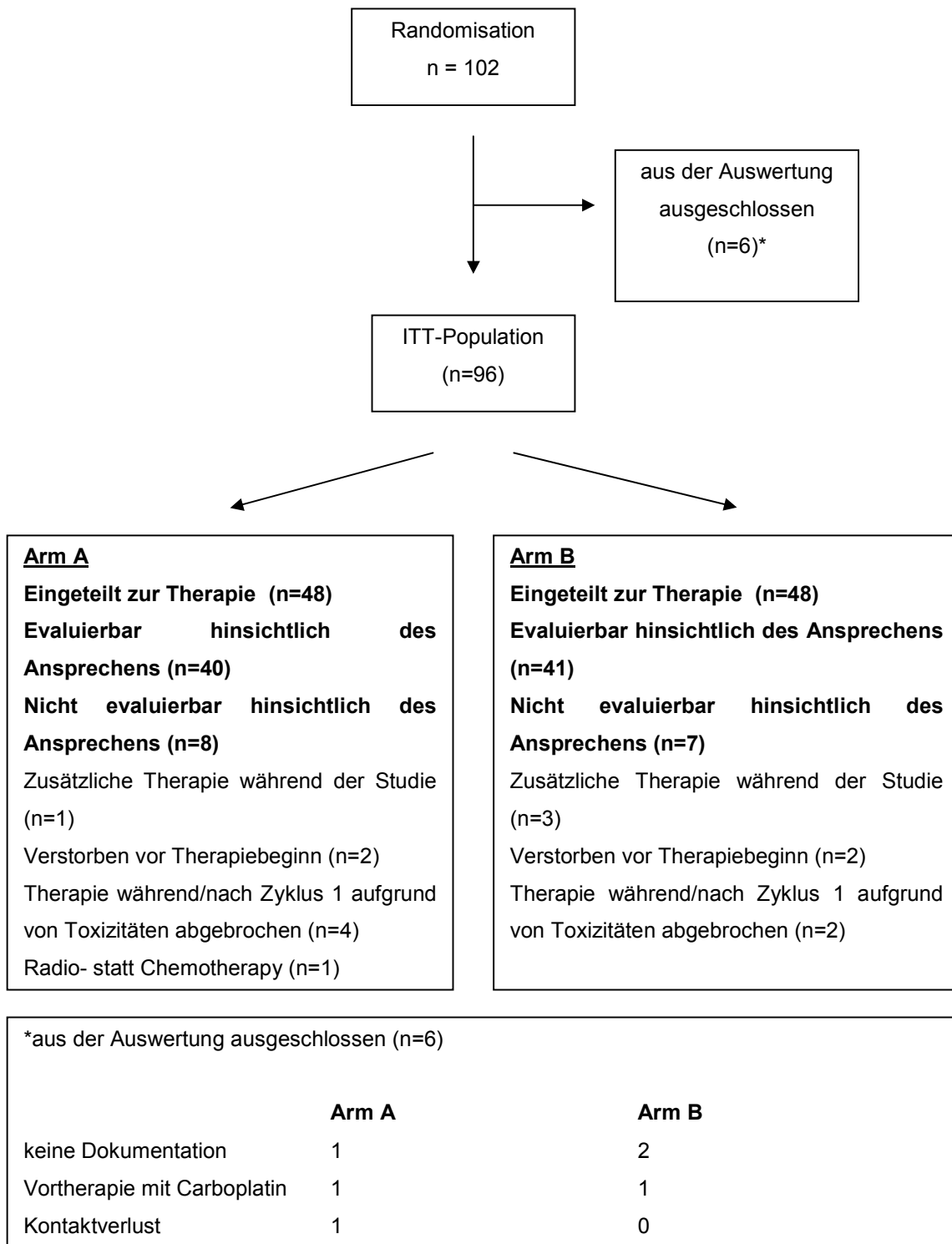


Abb. : Flussdiagramm

3.1.1 Patientenalter

Das mediane Alter der Patienten in Behandlungsarm A lag bei 63,9 Jahren (Spannweite 42,8-80,6 Jahre), in Behandlungsarm B bei 65,1 Jahren (Spannweite 42,8-79,4 Jahre).

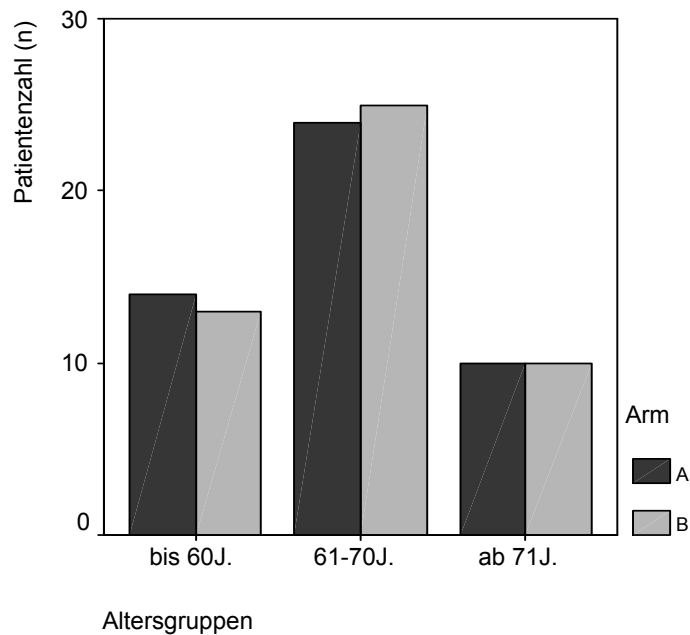


Abb. : Verteilung der Altersgruppen

3.1.2 Primäre Tumorlokalisation und Metastasenlokalisationen

Bei 36 Patienten in Arm A und 40 Patienten in Arm B befand sich der Tumor primär in der Harnblase, bei 2 Patienten in Arm A befand sich der Tumor primär in der Harnblase und zusätzlich im oberen Harntrakt (Ureter, bzw. Nierenbecken). Bei jeweils 6 Patienten aus beiden Behandlungsarmen fand sich der Tumor im Nierenbecken, bei 3 Patienten aus Arm A und 2 Patienten aus Arm B im Ureter und bei einem Patient aus Arm A in der Urethra.

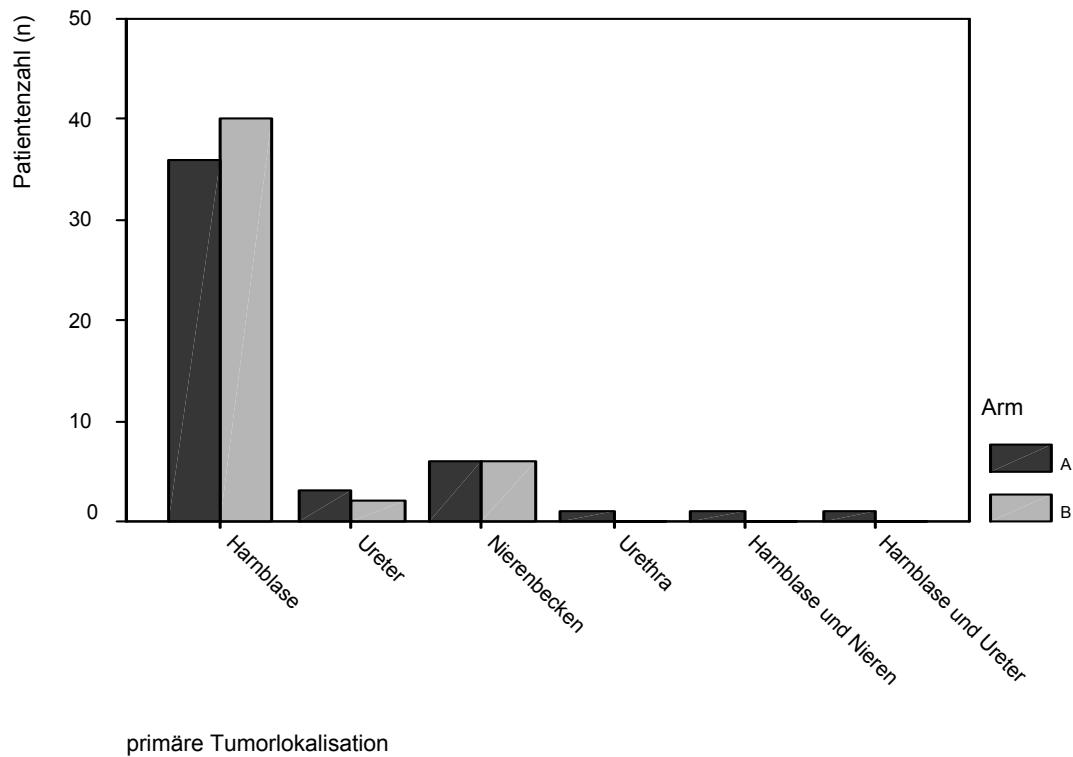


Abb. : Primäre Tumorlokalisation

Die größten Untergruppen der Patienten hinsichtlich der Metastasenlokalisation bildeten die Patienten, die nur Lymphknotenmetastasen (Arm A: 12 Patienten, Arm B: 15 Patienten), und diejenigen, die hepatische und/oder ossäre Metastasen aufwiesen (Arm A: 20 Patienten, Arm B: 14 Patienten). Die übrigen Patienten teilten sich in solche auf, die zum Zeitpunkt der Randomisation neben der lokal fortgeschrittenen Tumorerkrankung keine Fernmetastasierung aufwiesen, und solche, deren Metastasen sich an unterschiedlichen Lokalisationen zeigten, wie beispielsweise Lunge oder Haut, unter Umständen kombiniert mit Lymphknotenmetastasen.

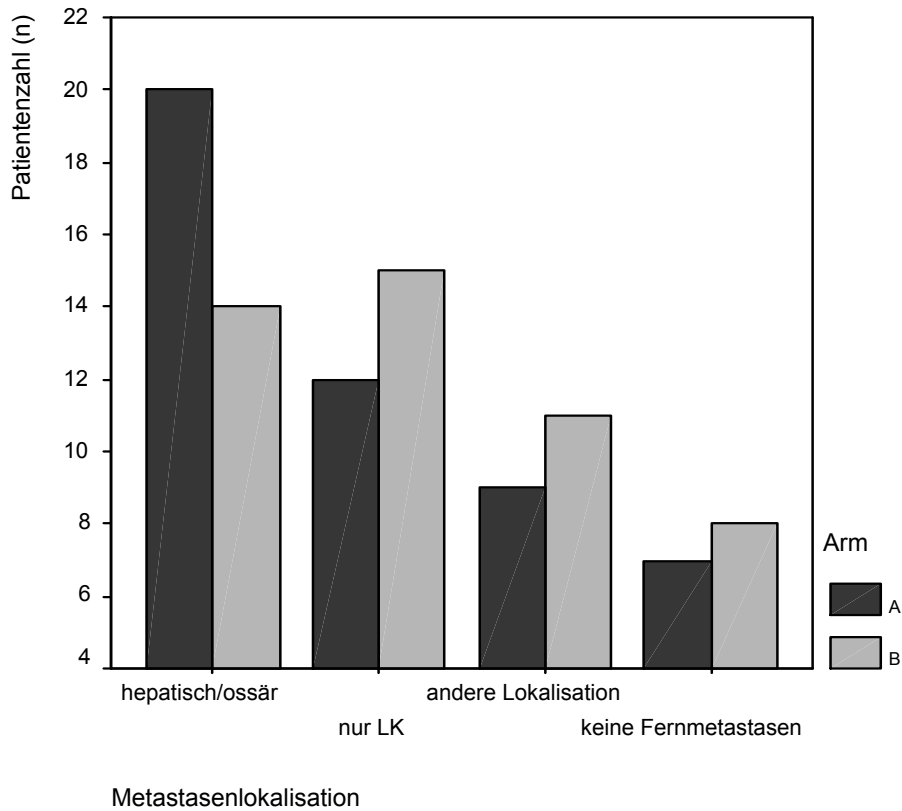


Abb. : Metastasenlokalisationen

3.1.3 Vortherapie

Ein großer Teil der Patienten erhielt die First-Line-Therapie primär induktiv (Arm A: 30 Patienten, Arm B: 20 Patienten). 17 Patienten in Arm A und 25 Patienten in Arm B wurden mittels adjuvanter Chemotherapie nach erfolgter Operation behandelt. Eine neoadjuvante Chemotherapie hatten 1 Patient aus Arm A und 3 Patienten aus Arm B erhalten.

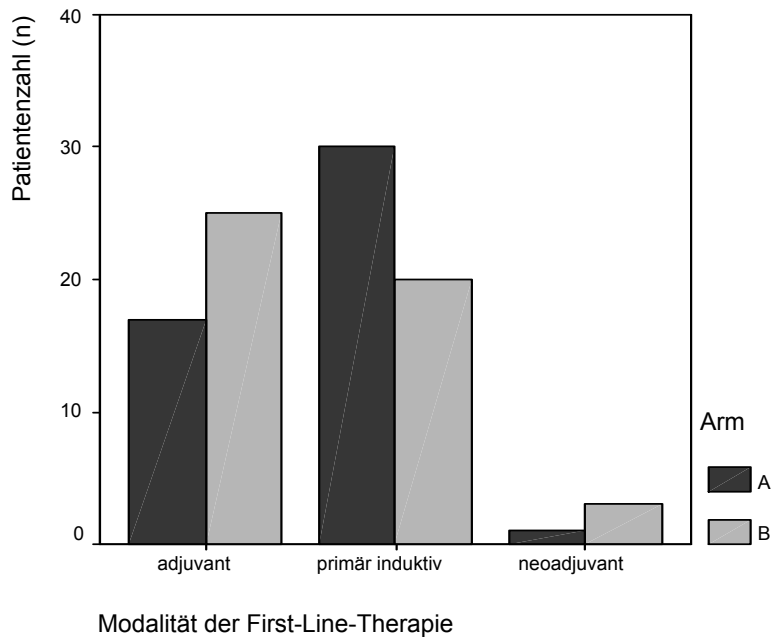


Abb. : Modalität der First-Line-Therapie

32 Patienten aus Arm A hatten im Rahmen der Vortherapie bereits Gemcitabin erhalten, sowie 25 Patienten aus Arm B.

Vortherapie	Arm A	Arm B
GC	29	24
GC/Paclitaxel	2	0
GC/Amifostin	1	1
Cisplatin mono	0	2
MVAC/MVEC/MC	16	21

Tab. : Regime der First-Line-Chemotherapien

3.1.4 Zyklenanzahl

Die mediane Zyklenanzahl betrug in Arm A 3 Zyklen (Spannweite 0-6 Zyklen) und 4 Zyklen in Arm B (Spannweite 0-17 Zyklen).

Insgesamt 5 der 96 Patienten erhielten keine Dosis der Studientherapie. Ein Patient aus Arm A erhielt nach Rücksprache statt der Studientherapie eine Radiotherapie, jeweils 2 Patienten aus beiden Behandlungsarmen verstarben vor Beginn der Studientherapie.

6 Patienten erhielten lediglich Tag 1 des 1. Zyklus':

- 1 Patient aus Arm A und 2 Patienten aus Arm B mussten die Studie aufgrund einer Progression ihrer Erkrankung abbrechen.
- Jeweils 1 Patient aus jedem Behandlungsarm musste die Studie aufgrund von aufgetretenen Toxizitäten abbrechen. Eine abschließende Tumormessung erfolgte nicht.
- 1 Patient aus Arm A musste die Studie aufgrund einer Gemcitabin-Unverträglichkeit abbrechen und erhielt ohne abschließende Tumormessung eine Folgetherapie vor dokumentierter Krankheitsprogression.

15 Patienten erhielten lediglich einen kompletten Zyklus:

- jeweils 4 Patienten aus jedem Behandlungsarm mussten die Studie nach einem Zyklus aufgrund einer Progression ihrer Erkrankung abbrechen.
- 3 Patienten aus Arm A und 1 Patient aus Arm B mussten die Studie nach einem Zyklus wegen aufgetretener Toxizitäten ohne abschließende Tumormessung abbrechen.
- 2 Patienten aus Arm B mussten die Studie aufgrund einer Paclitaxel-Unverträglichkeit abbrechen und erhielten ohne abschließende Tumormessung vor Krankheitsprogress eine Folgetherapie.

- 1 Patient aus Arm B brach die Studie nach einem erhaltenen Zyklus auf eigenen Wunsch ab und erhielt ohne abschließende Tumormessung eine Folgetherapie.

Damit ergaben sich 15 Patienten, die für das Tumoransprechen nicht beurteilbar waren (s. Tab. 9).

Begründung	Arm A	Arm B
Verstorben vor Studienbeginn	2	2
Radiotherapie statt Studientherapie	1	0
< 2 Zyklen erhalten aufgrund von Toxizität (keine Tumormessung)	4	2
< 2 Zyklen erhalten (keine Tumormessung) + Folgetherapie vor PD	1	3

Tab. : Ausschluss aus Wirksamkeitsanalyse

3.2 Toxizität

Patienten mit mindestens einer Dosis der GP-Therapie waren auswertbar für die Toxizität, eine vollständige Dokumentation vorausgesetzt. Ein signifikanter Unterschied in den beiden Therapiearmen zeigte sich lediglich die Anämie betreffend. 22,2% der Patienten in Arm B entwickelten eine Anämie Grad III und 4,4% eine Anämie Grad IV im Vergleich zu 4,4% und 2,2% in Arm A ($p=0,011$). Zwei Patienten aus Arm B starben aufgrund von therapiebedingter Toxizität, einer der beiden nach Entwicklung einer Sepsis bei Neutropenie, der andere durch eine therapiebedingte Lungenfibrose.

Toxizität CTCAE Grad IV	Arm A		Arm B	
	aufgetretene / dokumentierte Fälle	in Prozent	aufgetretene / dokumentierte Fälle	in Prozent
Hämatologische Toxizitäten				
Anämie	1/45	2,2	2/45	4,4
Leukopenie	2/45	4,4	1/44	2,3
Neutropenie	2/32	6,3	2/33	6,1
Thrombozytopenie	1/45	2,2	1/43	2,3
Nicht- hämatologische Toxizitäten				
Blutung	1/44	2,3	1/43	2,3
Dyspnoe	-	-	1/43	2,3
Ileus	-	-	1/46	2,2
Infektion	1/44	2,3	-	-
kardiale Funktionsstörung	-	-	1/43	2,3
Krampfanfall	1/45	2,2	-	-
Mukositis	-	-	1/42	2,4
Neuropathie	-	-	1/43	2,3
Schmerz	1/43	2,3	1/43	2,3

Tab. : Toxizitäten CTCAE-Grad IV

Toxizität CTCAE Grad III	Arm A		Arm B	
	aufgetretene / dokumentierte Fälle	in Prozent	aufgetretene / dokumentierte Fälle	in Prozent
Hämatologische Toxizitäten				
Anämie	2/45	4,4	10/45	22,2
Leukopenie	8/45	17,8	7/44	16,0
Neutropenie	6/32	18,8	6/33	18,2
Thrombozytopenie	3/45	6,7	3/44	6,8
Nicht- Hämatologische Toxizitäten				
ALT-Erhöhung	2/43	4,7	1/45	2,2
AST-Erhöhung	2/43	4,7	-	-
AP-Erhöhung	1/42	2,4	1/40	2,5
Bilirubin	-	-	1/38	2,6
Blutung	1/44	2,3	1/43	2,3
Diarrhoe	2/44	4,5	2/43	4,7
Dyspnoe	-	-	2/43	4,7
Fatigue	-	-	1/46	2,2
Herzrhythmusstörung	-	-	1/33	3,0
Hypotension (kardiovaskulär)	1/45	2,2	-	-
Infektion	2/44	4,5	5/41	12,2
kardiale Funktionsstörung	-	-	2/43	4,7
Kreatinin	-	-	1/45	2,2
Mukositis	-	-	1/42	2,4
Neuropathie	1/42	2,4	1/43	2,3
periphere Ödeme	1/43	2,3	2/43	4,7

Toxizität CTCAE	Arm A		Arm B	
Proteinurie	1/42	2,4	-	-
Schmerz	4/43	9,3	7/43	16,3
Somnolenz	-	-	1/43	2,3
Synkope	-	-	1/46	2,2
Thrombose, Embolie	1/44	2,3	-	-
Übelkeit, Erbrechen	3/44	6,8	2/42	4,8

Tab. : Toxizitäten CTCAE-Grad III

3.3 Wirksamkeit

Im Vergleich des Tumoransprechens zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die objektiven Remissionsraten betrugen 37,5% in Arm A und 41,5% in Arm B ($p=0,715$).

Response	Arm A	Arm B
	n=40	n=41
CR	5 (12,5%)	6 (14,6%)
PR	10 (25,0%)	11 (26,8%)
SD	8 (20,0%)	10 (24,4%)
PD	17 (42,5%)	14 (34,4%)
CR + PR	15 (37,5%)	17 (41,5%)
SD + PD	25 (62,5%)	24 (58,5%)

Tab. : Remissionsraten

3.4 Überleben

3.4.1 Gesamtüberleben

Die mediane Gesamtüberlebenszeit unterschied sich in den beiden Behandlungsarmen nicht signifikant. Sie betrug in Arm A 7,8 [95% KI: 4,2-11,4] Monate und in Arm B 8,0 [95% KI: 4,9-11,1] Monate ($p=0,772$) (s. Abb. 6).

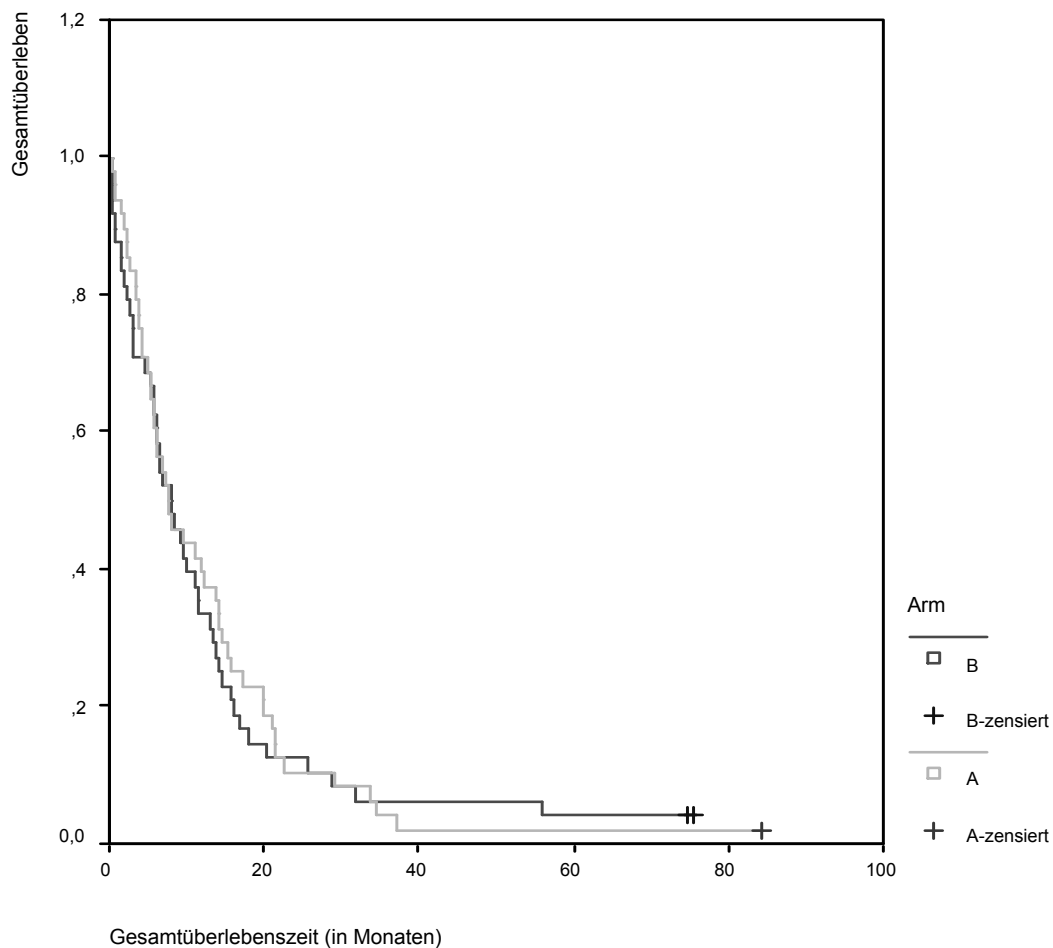


Abb. : Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben

3 Patienten (3,1%) waren im November 2010 noch am Leben (Arm A: 1, Arm B: 2). Der Patient aus Arm A zeigte eine Gesamtüberlebenszeit von 84,2 Monaten ohne Tumorrezidiv, einer der Patienten aus Arm B eine Gesamtüberlebenszeit von 75,5 Monaten ohne Tumorrezidiv. Der zweite Patient aus Arm B mit einer Gesamtüberlebenszeit von 74,9 Monaten erlitt einen Tumorprogress nach 2,7 Monaten nach Therapiebeginn und erhielt anschließend eine Third-Line-Chemotherapie mit begleitender Radiatio der paraaortalen Lymphknotenmetastasen.

3.4.2 Progressionsfreies Überleben

Auch in der progressionsfreien Überlebenszeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Sie betrug in Arm A 4,0 [95% KI: 0-8,0] Monate und in Arm B 3,1 [95% KI: 1,9-4,2] Monate ($p=0,488$) (s. Abb. 7).

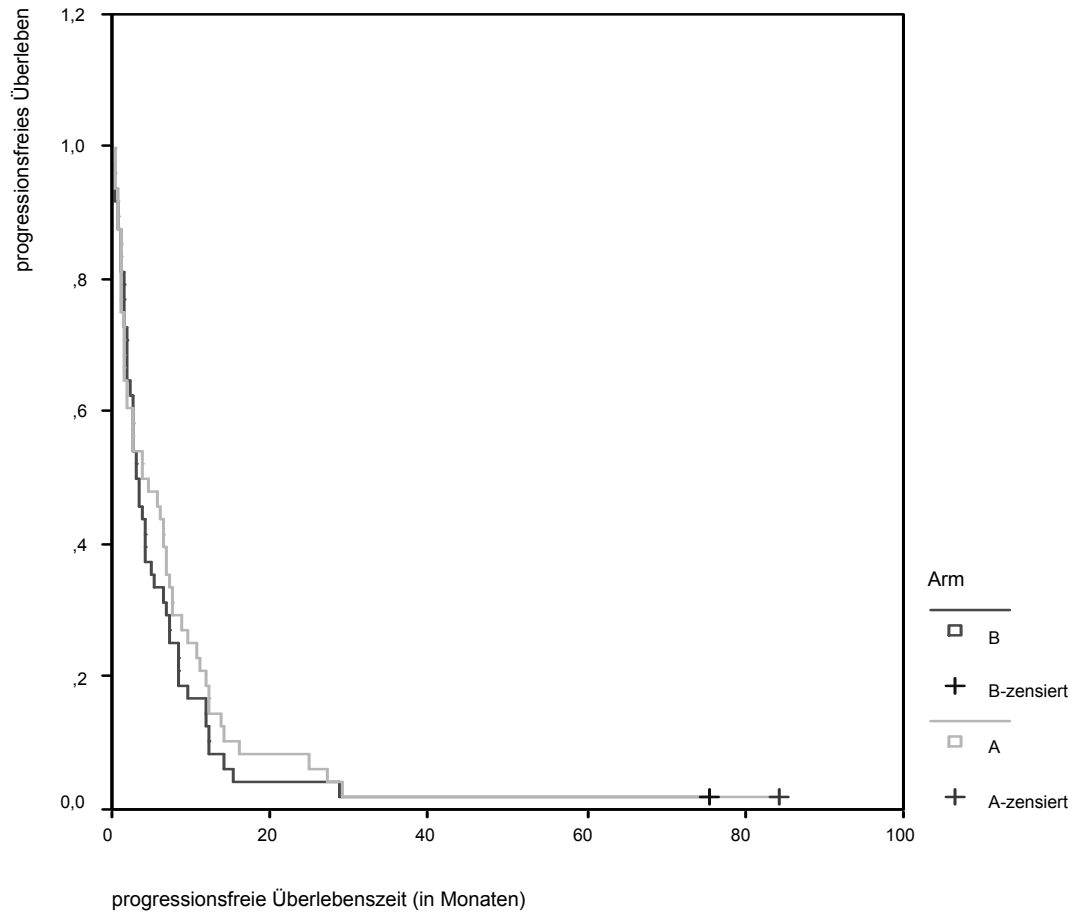


Abb. : Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben

3.5 Prognosefaktoren

Da sich die beiden Behandlungsarme weder in ihren Patientenmerkmalen, der verabreichten Anzahl an Zyklen noch im Ergebnis (Gesamtüberlebenszeit, progressionsfreie Überlebenszeit und Response) signifikant unterschieden, wurden alle Patienten (n=96) hinsichtlich der Prognosefaktoren gemeinsam analysiert.

3.5.1 Ansprechen auf die First-Line-Chemotherapie

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Remissionsdauer nach First-Line-Therapie und der Remissionsdauer nach GP. Die Cox-Regressions-Analyse zeigte, dass Patienten, die mindestens 18 Monate keinen Progress nach cisplatinhaltiger First-Line-Therapie aufwiesen, am ehesten von der Second-Line-Therapie profitierten (p=0,026, Hazard Ratio 0,552).

3.5.2 Modalität und Zusammensetzung der First-Line-Therapie

50 der 96 Patienten erhielten ihre First-Line-Therapie primär induktiv, 42 Patienten adjuvant nach erfolgtem operativen Eingriff und 4 Patienten neoadjuvant vor geplantem Eingriff.

Patienten nach vorhergehender (neo)adjuvanter Chemotherapie zeigten keinen signifikanten Unterschied in der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit (3,7 [95% KI: 2,2-5,1] Monate, 7,8 [95% KI: 5,4-10,2] Monate) im Vergleich zu Patienten nach First-Line-Therapie bei metastasiertem Urothel-Karzinom (2,7 [95% KI: 0,2-5,2] Monate, p=0,383; 7,8 [95% KI: 4,4–11,3] Monate, p=0,402).

Auch bei Patienten, die mit Gemcitabin vorbehandelt wurden (3,1 [95% KI: 1,7–4,4] und 8,0 [95% KI: 6,1–10,0] Monate), zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu den Patienten, deren Vortherapie kein Gemcitabin enthielt (4,2 [95% KI: 2,2–6,1] (p=0,229) und 7,8 [95% KI: 0,9–14,8] Monate (p=0,068)).

3.5.3 Lokalisation der Metastasen

Es zeigten sich signifikante Unterschiede sowohl in progressionsfreier Überlebenszeit, Gesamtüberleben als auch objektiver Remissionsrate abhängig von der Lokalisation der Metastasen.

3.5.3.1 Lymphknotenmetastasen

27 der insgesamt 96 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Studie lediglich Lymphknotenmetastasen und zeigten eine objektive Remissionsrate von 58,3%. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 7,4 [95% KI: 4,6–10,2] Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit 13,8 [95% KI: 13,0–14,6] Monate.

Patienten mit zusätzlichen Metastasen oder Tumorwachstum an anderen Lokalisationen (n=69) zeigten eine objektive Remissionsrate von lediglich 31,6%, mediane progressionsfreie Überlebenszeit und mediane Gesamtüberlebenszeit betragen 2,8 [95% KI: 1,7–3,9] und 6,5 [95% KI: 5,3–7,7] Monate. Die Unterschiede waren hierbei statistisch signifikant ($p=0,025$, $p=0,002$, $p<0,001$).

	nur LK-Metastasen (n = 27)	andere oder zusätzliche Metastasen (n = 69)	p-Wert
ORR	58,3%	31,6%	0,025
medianes PFS	7,4 [95% KI: 4,6-10,2] Monate	2,8 [95% KI: 1,7– 3,9] Monate	0,002
medianes OS	13,8 [95% KI: 13,0– 14,6] Monate	6,5 [95% KI: 5,3– 7,7] Monate	<0,001

Tab. : Vergleich Lymphknoten (LK)-Metastasen vs. andere Metastasen-Lokalisationen

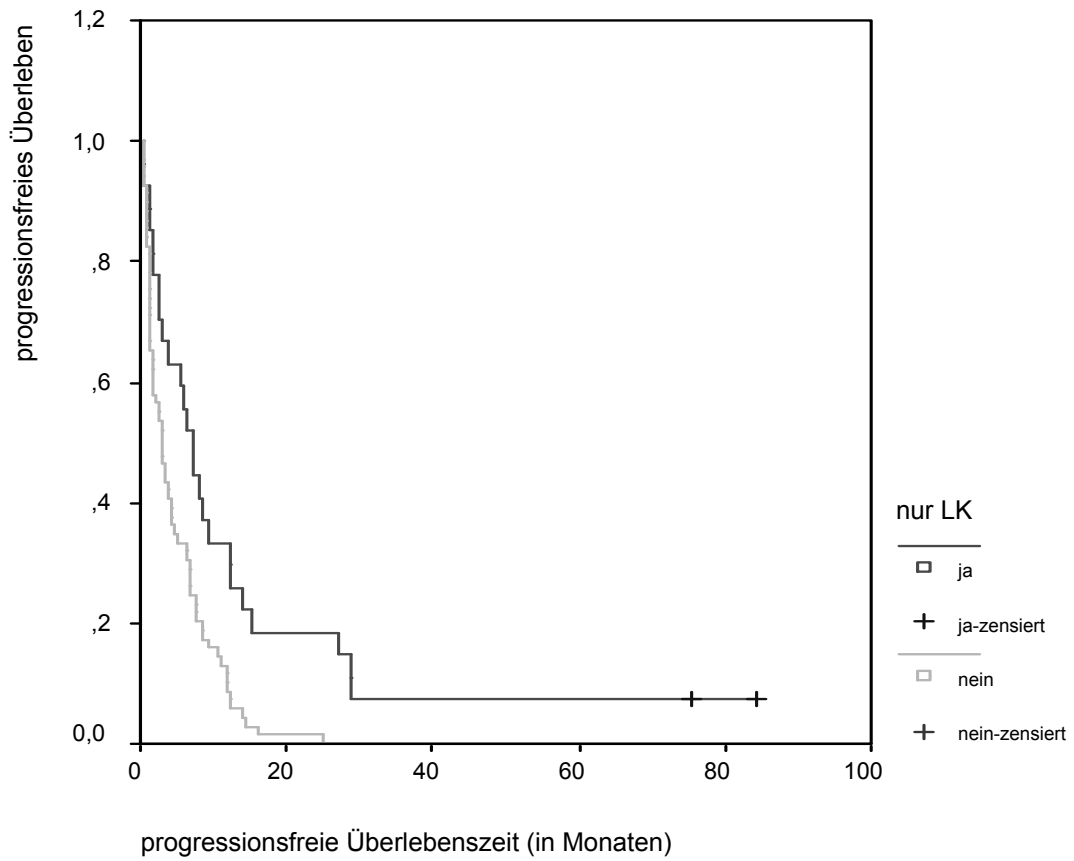


Abb. : Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Vorhandensein von nur LK-Metastasen vs. andere Lokalisationen

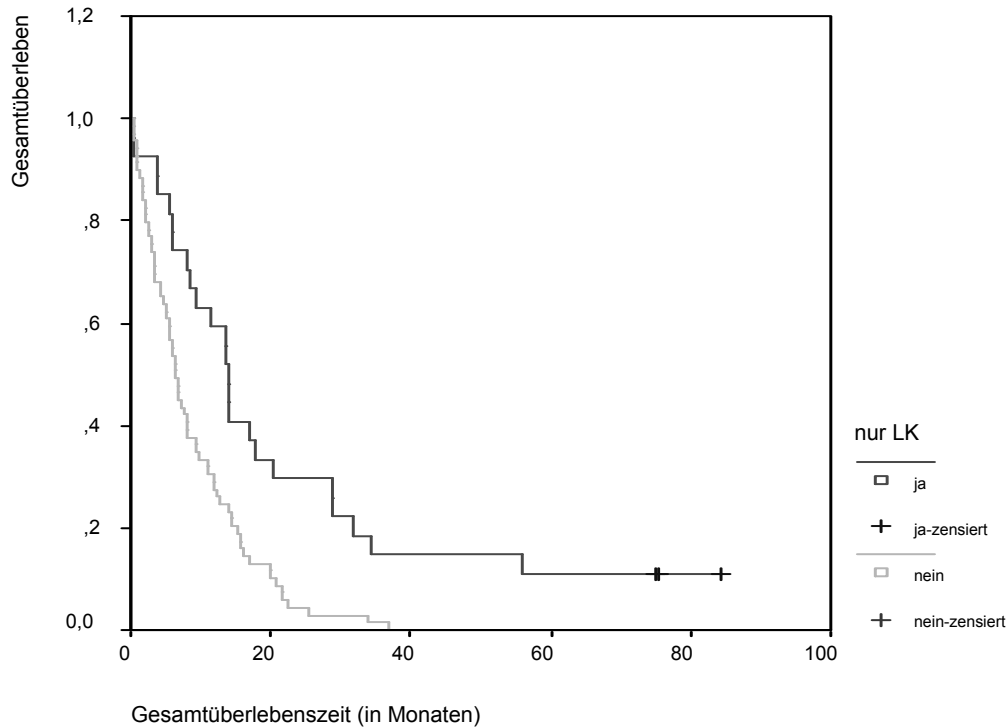


Abb. : Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Vorhandensein von nur LK-Metastasen vs. andere Lokalisationen

3.5.3.2 Hepatische und/oder ossäre Metastasen

Das Vorhandensein von hepatischen und/oder ossären Metastasen erwies sich als sehr ungünstig. Die objektive Remissionsrate betrug hier nur 26,7%, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 1,8 [95% KI: 1,0–2,7] Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit 5,7 [95% KI: 4,5–6,9] Monate im Vergleich zu objektiven Remissionsraten von 47,1%, einer progressionsfreien Überlebenszeit von 5,7 [95% KI: 3,2–8,3] Monaten und einer Gesamtüberlebenszeit von 11,5 [95% KI: 7,5–15,6] Monaten bei Patienten ohne hepatische oder ossäre Metastasen ($p=0,070$, $p<0,001$, $p<0,001$).

	hepatische und/oder ossäre Metastasen (n = 34)	keine hepatischen oder ossären Metastasen (n = 62)	p-Wert
ORR	26,7%	47,1%	0,070
medianes PFS	1,8 [95% KI: 1,0–2,7] Monate	5,7 [95% KI: 3,2–8,3] Monate	< 0,001
medianes OS	5,7 [95% KI: 4,5–6,9] Monate	11,5 [95% KI: 7,5– 15,6] Monate	< 0,001

Tab. : Vergleich hepatische/ossäre Metastasen vs. andere Metastasen-Lokalisationen

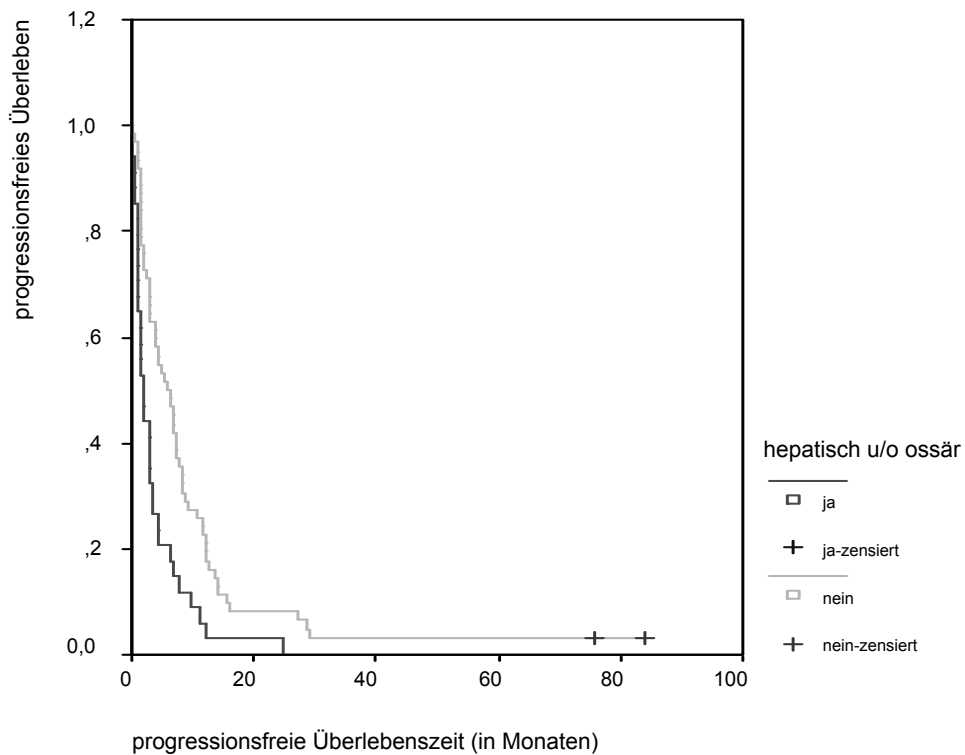


Abb. : Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Vorhandensein von hepatischen und/oder ossären Metastasen vs. andere Lokalisationen

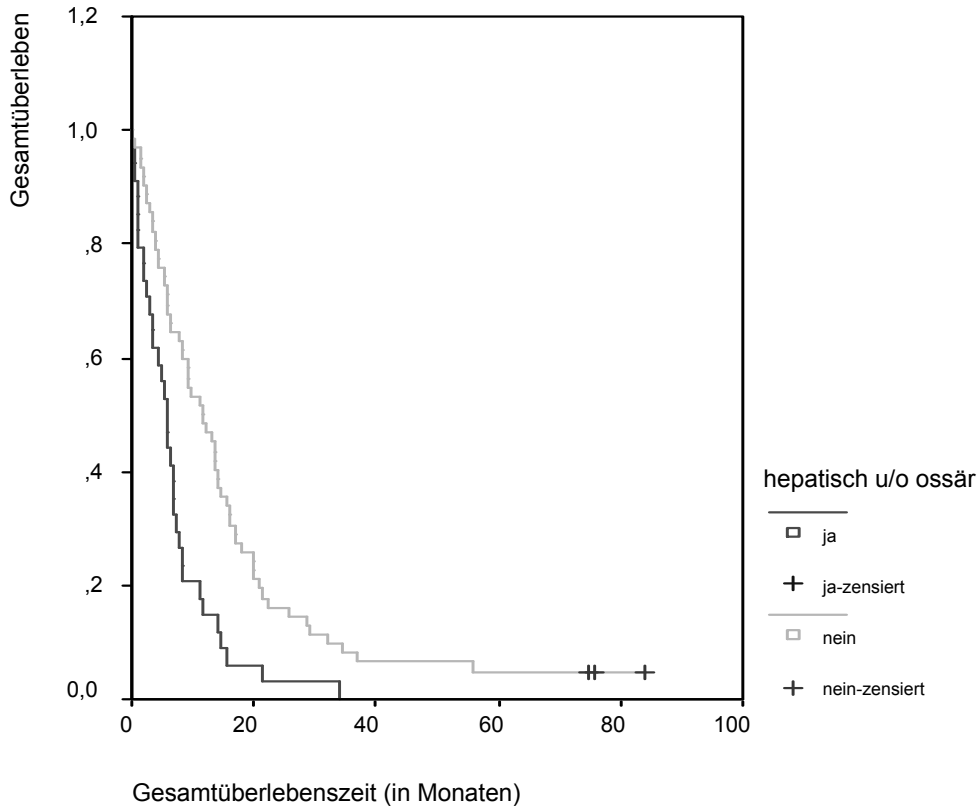


Abb. : Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Vorhandensein von hepatischen und/oder ossären Metastasen vs. andere Lokalisationen

3.6 Lebensqualität

Zu Beginn der Studie füllten insgesamt 70 der insgesamt 96 Patienten (72,9%) den EORTC-Fragebogen zur Lebensqualität aus (Arm A: 36, Arm B: 34). 26 der 96 Patienten erhielten weniger als 2 Therapiezyklen und füllten somit den Fragebogen nur einmalig zu Beginn der Studie aus, diese verteilten sich gleichmäßig auf beide Behandlungsarme (Arm A: 13, Arm B: 13).

Von den 70 Patienten, die mehr als einen Therapiezyklus erhielten, füllten 44 Patienten den Fragebogen sowohl vor dem ersten als auch dem jeweils letzten verabreichten

Therapiezyklus aus (62,9%; Arm A: 23, Arm B: 21). Die mediane Anzahl der Zyklen lag in beiden Behandlungsarmen bei 4 Zyklen (Spannweite Arm A: 2-6, Arm B: 2-12). Bei diesem Patientenkollektiv war es möglich, eventuelle Veränderungen der Lebensqualität im Laufe der Studie zu untersuchen.

3.6.1 Vergleich zwischen den Behandlungsarmen

Die Untersuchung der Lebensqualität erfolgte sowohl in den drei definierten Untergruppen (globaler Gesundheitsstatus, funktions- und symptombezogene Lebensqualität) als auch in einer Zusammenfassung derselben. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen gezeigt werden, weder zu Beginn noch zum Ende der Studientherapie (s. Abb. 12-15).

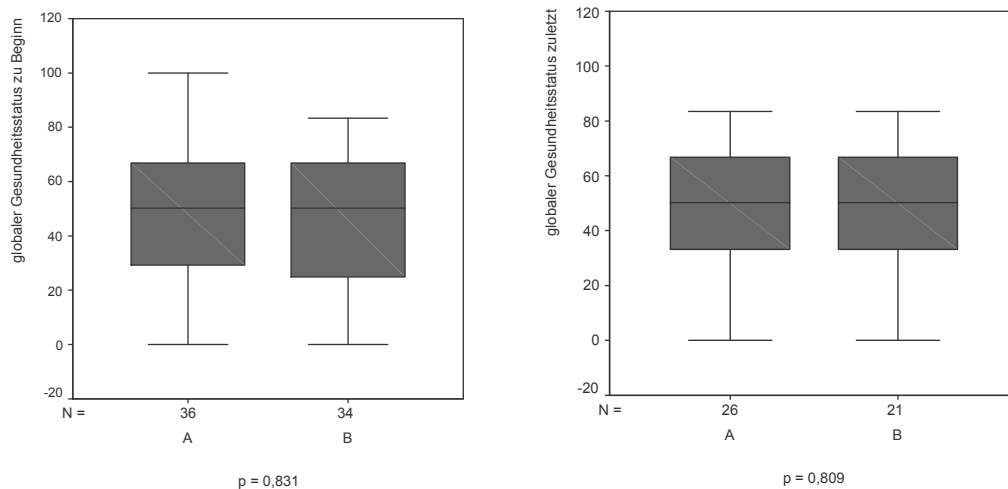


Abb. : Globaler Gesundheitsstatus zu Beginn und Ende der Studie im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen

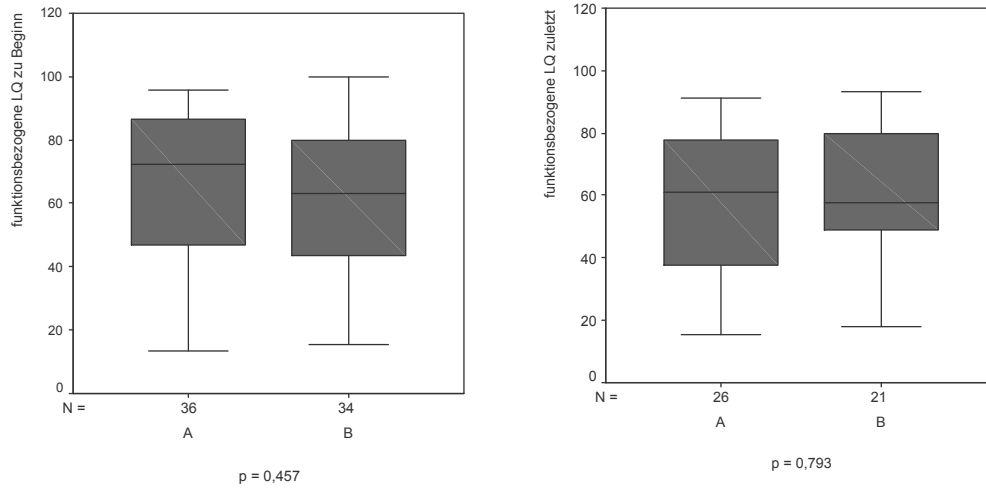


Abb. : Funktionsbezogene Lebensqualität zu Beginn und Ende der Studie im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen

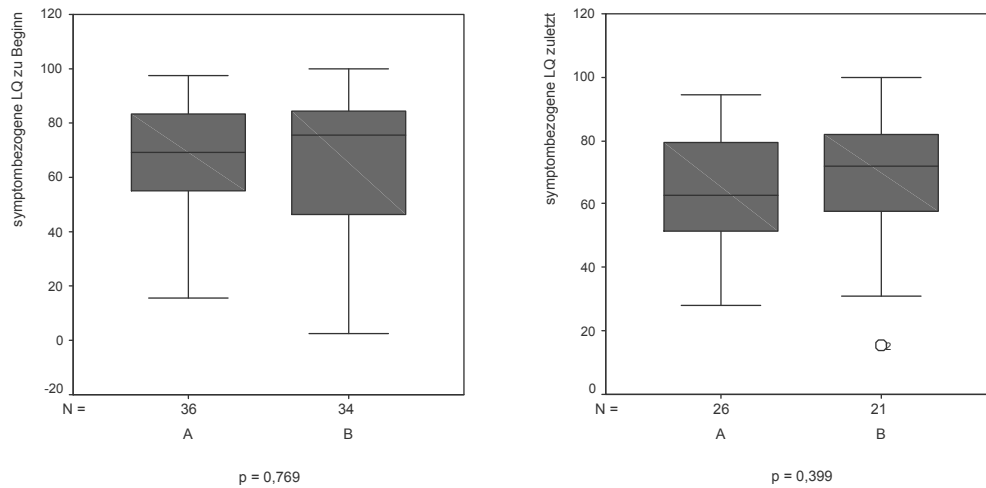


Abb. : Symptombezogene Lebensqualität zu Beginn und Ende der Studie im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen

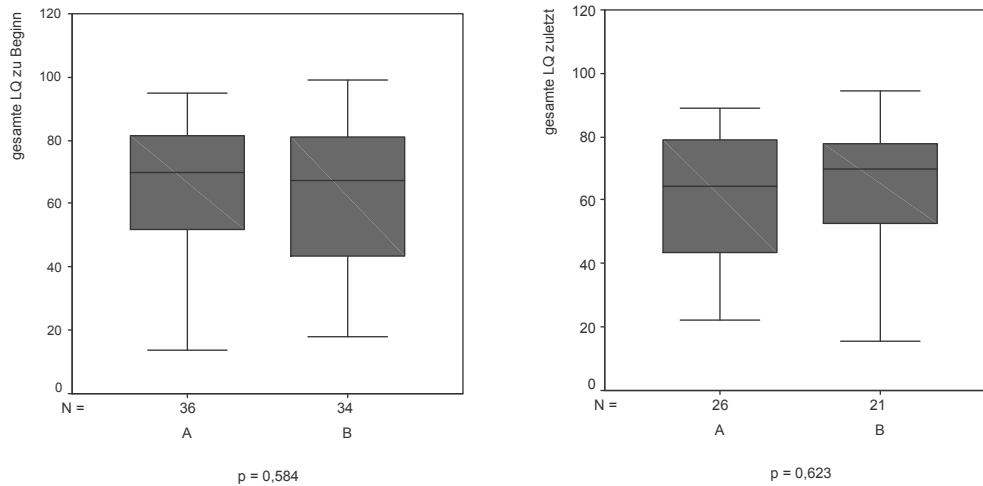


Abb. : Gesamte Lebensqualität (3 Untergruppen zusammengefasst) zu Beginn und Ende der Studie im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen

3.6.2 Veränderung im Laufe der Studie

Auch die Untersuchung der Änderung der Lebensqualität im Verlauf der Studientherapie zeigte statistisch gesehen keine signifikanten Unterschiede, wobei die relativ große Streubreite beachtet werden muss (s. Tab. 15).

Allerdings zeigte sich, dass Patienten aus Arm A durchschnittlich höhere Ausgangswerte zu Beginn der Studie aufwiesen mit einer Differenz von 5-10 Punkten der Scores im Vergleich zu Patienten aus Arm B. Zum Ende der Studie hatten sich sämtliche Scores angeglichen mit Differenzen von <5 Punkten zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dies bedeutet für Arm A eine Verschlechterung der Scores „gesamte LQ“, „funktionsbezogener LQ“ und „symptombezogener LQ“ um etwa 10 Punkte und einer Verschlechterung des „globalen Gesundheitsstatus“ um etwa 6 Punkte, Patienten aus Arm B zeigten insgesamt lediglich geringe Veränderungen von <5 Punkten.

		Arm A (n=23)		Arm B (n=21)		Differenz	p-Wert
		M (A)	SD (A)	M (B)	SD (B)	Δ M	
gesamte LQ	M (Beginn)	71,5	19,5	64,2	23,9	7,3	0,276
	M (Ende)	61,1	22,3	63,0	20,6	1,9	0,771
Differenz	Δ M	10,4		1,2			
p-Wert		0,181		0,334			
globaler Gesundheitsstatus	M (Beginn)	56,5	26,5	50,0	25,8	6,5	0,413
	M (Ende)	50,0	24,7	48,0	23,3	2,0	0,786
Differenz	Δ M	6,5		2,0			
p-Wert		0,897		0,787			
funktionsbezogene LQ	M (Beginn)	71,3	21,9	64,2	23,6	7,1	0,309
	M (Ende)	59,8	25,1	60,0	22,0	0,2	0,968
Differenz	Δ M	11,5		4,2			
p-Wert		0,190		0,563			
symptombezogene LQ	M (Beginn)	73,9	18,1	66,4	26,5	7,5	0,273
	M (Ende)	64,4	21,0	68,8	21,9	4,4	0,503
Differenz	Δ M	9,5		2,4			
p-Wert		0,400		0,187			

Tab. : Übersicht über Scores der Lebensqualität-Untergruppen nach Behandlungsarmen (angegeben die jeweiligen Mittelwerte, M, und Standardabweichungen, SD)

4 Diskussion

Die empfohlene First-Line-Therapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothel-Karzinoms besteht aktuell in einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie, wie die Kombinationstherapien MVAC und GC. Eine Standardtherapie für die Patienten, deren First-Line-Therapie allerdings gescheitert ist oder die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie aus verschiedenen Gründen ungeeignet sind, hat sich noch nicht etabliert. In dieser Phase-III-Studie wurde die Effektivität einer protrahierten Applikation von Gemcitabin und Paclitaxel in der Second-Line-Therapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothel-Karzinoms mit der temporären Applikation verglichen. In den letzten Jahren wurden bereits mehrere Studien zu Therapieoptionen des fortgeschrittenen, metastasierten Urothel-Karzinoms durchgeführt, im Besonderen auch Kombinationstherapien mit Gemcitabin und Paclitaxel. Diese Studien zeigten Gesamtüberlebenszeiten im Bereich von 7,0-15,8 Monaten, progressionsfreie Überlebenszeiten von 4,0-8,5 Monaten und objektive Ansprechraten von 30-70% (s. Tab. 5, Kapitel 1.8.3).

Die Variabilität dieser Ergebnisse spiegelt sich auch in den einzelnen Studiendesigns wider. Die Studien variierten unter anderem in Zyklusdauer (2-4 Wochen), Patientenselektion (keine systemische Vortherapie, perioperative Vortherapie oder Vortherapie bei bereits fortgeschrittener Erkrankung), Dosierung (Einzeldosen von Gemcitabin 1000-3000mg/m², Paclitaxel 110-200mg/m² mit unterschiedlichen kumulativen Dosierungen) und Tumorausbreitung (Anzahl der Tumorlokalisationen, Metastasenlokalisation).

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Behandlungsarmen, die Gesamtüberlebenszeit (Arm A: 7,8, Arm B: 8,0 Monate) und die progressionsfreie Überlebenszeit (Arm A: 4,0 Monate, Arm B: 3,1 Monate) lagen im Vergleich zu den vorhergehenden Studien im unteren Bereich der angegebenen Überlebenszeiten.

Sternberg et al. [2001] beispielsweise zeigten eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 14,4 Monaten, eine progressionsfreie Überlebenszeit von 6,4 Monaten und objektive Ansprechraten von 60%. Alle Patienten dieser Studie waren bereits vortherapiert: 40 der 41 Patienten erhielten im Rahmen der Vortherapie eine Cisplatin-haltige Chemotherapie (MVAC: 39, Paclitaxel/Doxorubicin/Cisplatin: 1), der verbleibende Patient erhielt MVAC mit Carboplatin statt Cisplatin aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion. 38% dieser Patienten hatten diese Vortherapie bei metastasierter Erkrankung erhalten im Vergleich zu 52% in unserer Studie. Auch wurden relativ wenige Patienten mit hepatischer (7%) oder ossärer (10%) Metastasierung eingeschlossen. Nach Sternberg et al. [2001] war ein Ansprechen auf diese Second-Line-Therapie wahrscheinlicher bei einer geringeren Anzahl von messbaren Tumorlokalisationen. Der Anteil der Patienten, die mehr als eine messbare Tumorlokalisation aufwiesen, betrug in der Studie von Sternberg et al. [2001] 49%, in unserer Studie lag der Anteil dieser Patienten bei etwa 63%, was möglicherweise ebenso Einfluss auf die Überlebenszeiten hatte. Ein weiterer Aspekt betrifft die deutlich höhere kumulativ verabreichte Dosis von Gemcitabin und Paclitaxel durch höhere Einzeldosen von Gemcitabin (G: 2500-3000 mg/m², P: 150mg/m²) bei einer 2-wöchentlichen Zyklusdauer und einer medianen Anzahl von 6 Zyklen.

Die Studie von Meluch et al. [2001] zeigte eine Gesamtüberlebenszeit von ebenfalls 14,4 Monaten für alle Patienten und eine progressionsfreie Überlebenszeit von 9,0 Monaten für Patienten mit objektiver Response. Hier hatten 39 der insgesamt 54 Patienten (72%) zuvor keine tumorspezifische Chemotherapie erhalten, von den 15 vortherapierten Patienten (28%) hatten 10 eine Chemotherapie bei metastasierter Erkrankung erhalten. Auch hier wurde eine höhere kumulative Dosis von Gemcitabin (3x1000 mg/m²) und Paclitaxel (1x200 mg/m²) pro Zyklus verabreicht, die Zyklusdauer betrug jeweils 3 Wochen bei einer im Median verabreichten Anzahl von 4 Zyklen. Zu diesem Therapieschema festzuhalten ist die hier tatsächlich verabreichte Dosis an Paclitaxel und Gemcitabin im Verlauf der Studie. Nachdem die erste Dosis bei Zyklusbeginn noch bei 94% (P) und 95% (G) der geplanten Dosierung lag, sank die Rate für Gemcitabin an den folgenden Tagen 8 und 15 auf 82%,

bzw. 61% der geplanten Dosierung, in den überwiegenden Fällen aufgrund von Knochenmarkssuppression.

Matsumoto et al. [2007] untersuchten ein Patientenkollektiv von 10 Patienten, die bereits bei metastasierter Erkrankung vortherapiert waren, mit einem identischen Therapieschema wie Meluch et al. [2001] (G: $3 \times 1000 \text{mg/m}^2$, P: $1 \times 200 \text{mg/m}^2$) und berichteten von einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 10,3 Monaten bei einem objektiven Ansprechen bei 7 der 10 Patienten. Auch hier musste die Gemcitabin-Dosis im Verlauf angepasst werden, mit verabreichten Gemcitabin-Dosen von 54% und 71% der geplanten Dosierung an den Tagen 8 und 15.

Fechner et al. [2006] berichteten in ihrer Studie von einer Gesamtüberlebenszeit von 13 Monaten und einer progressionsfreien Überlebenszeit von 8,5 Monaten. Hier wurden insgesamt 30 Patienten entweder 2- oder 3-wöchentlich mit Gemcitabin und Paclitaxel behandelt ohne einen signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten in den beiden Untergruppen. Allerdings waren hier nur bei 20% der Patienten hepatische oder ossäre Metastasen vorhanden im Gegensatz zu 35% in unserer Studie und ein deutlich geringerer Anteil der Patienten war bei bereits metastasierter Erkrankung vortherapiert (37%).

In der vorliegenden Studie unterschied sich die mediane Anzahl an Zyklen nicht in den beiden Behandlungsarmen (Arm A: 3 Zyklen, Arm B: 4 Zyklen), damit lag die durchschnittliche Dauer der Studientherapie bei 9, bzw. 12 Wochen.

Vergleichbare Zahlen zeigten auch andere Studien. Meluch et al. [2001] erreichten ebenso wie Matsumoto et al. [2007] eine mediane Zyklenanzahl von 4 bei einer ebenfalls 3-wöchentlichen Zyklendauer. Sternberg et al. [2001] berichteten von einer medianen Anzahl von 6 Therapiezyklen bei einem 2-wöchentlichen Rhythmus. Eine deutlich längere Therapiedauer erreichten Kaufman et al. [2004] bei einer medianen Anzahl von 5 Zyklen bei einer definierten Zyklendauer von 4 Wochen (Applikation von 3000mg/m^2 Gemcitabin und 150mg/m^2 Paclitaxel alle 2 Wochen), allerdings mussten im Laufe der Studie aufgrund von Toxizitäten einige Dosisveränderungen vorgenommen werden, wie beispielsweise Dosisreduktionen bei 30 der 56 Patienten und Ausfälle einzelner Dosen bei 14 Patienten.

Im Vergleich mussten in unserer Studie bei 2x1000mg/m² Gemcitabin und 1x175mg/m² Paclitaxel bei einer Zyklendauer von 3 Wochen im Verlauf der Studie Dosisreduktionen bei 6 der 96 Patienten vorgenommen werden, bei 5 Patienten fiel jeweils ein Therapietag aus, bei 1 Patienten fielen insgesamt 2 Therapietage aus.

Es ist anhand dieser unterschiedlichen Studien schwierig festzustellen, welches dieser Therapieschemata das optimale für die Behandlung des Urothel-Karzinoms darstellt. Neben unterschiedlicher Dosierung und Zyklendauer ist insbesondere die Patientenauswahl ein Bereich, der sehr starker Variabilität unterliegt. So gibt es verschiedene Prognose- oder Risikofaktoren, die Einfluss auf die Wirksamkeit einer Therapie nehmen können (siehe unten).

In der vorliegenden Studie mussten 11 Patienten aufgrund von rapider Krankheitsprogression die Behandlung während oder nach dem ersten verabreichten Zyklus abbrechen (11,5%), 4 Patienten starben sogar noch vor Beginn der Studientherapie (4,2%). Auch in anderen Studien zeigte sich eine frühe Abbruchrate von Patienten. In der Studie von Meluch et al. [2001] beispielsweise erhielten 6 von 54 Patienten (11%) weniger als zwei Therapiezyklen aufgrund von rapider Tumorprogression (2 Patienten) und Toxizität (4 Patienten). Calabrò et al. [2009] berichteten ebenfalls von 6 ihrer 54 Patienten (11%), die weniger als 2 Zyklen erhielten, 4 Patienten aufgrund von früher Krankheitsprogression und 2 Patienten aufgrund von Toxizitäten. In dieser Studie waren alle 54 Patienten zuvor lediglich (neo-)adjuvant vortherapiert.

Bellmunt et al. [2009] zeigten die generell schlechte Prognose der Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothel-Karzinom, indem sie die Wirksamkeit von Vinflunin, einem Vinca-Alkaloid, plus Best Supportive Care (BSC) (Studiengruppe) im Vergleich zu BSC allein (Kontrollgruppe) darstellten. In der ITT-Population (n=370) zeigte sich für die objektiven Remissionsrate (8,6% vs. 0,0%, p=0,006), Krankheitsstabilisierung (41,1% vs. 24,8%, p=0,002) und mediane progressionsfreie Überlebenszeit (3,0 vs. 1,5 Monate, p=0,001) eine signifikante Überlegenheit für die Therapie mit BSC plus Vinflunin.

Für das mediane Gesamtüberleben zeigte sich in der ITT-Population kein signifikanter Unterschied mit 6,9 Monaten in der Studiengruppe und 4,6 Monaten in der Kontrollgruppe. Nach Ausschluss von 13 Patienten aus der ITT-Population (n=370) aufgrund von Verletzung der Einschlusskriterien (kein histologisch bestätigtes Urothel-Karzinom, lediglich perioperative Vortherapie oder kein dokumentierter Progress nach Vortherapie) zeigte sich auch hier ein signifikanter Überlebensvorteil für Vinflunin plus BSC mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 6,9 Monaten gegenüber von 4,3 Monaten bei Patienten, die BSC allein erhielten (p=0,040). Diese 357 evaluierbaren Patienten waren alle mit einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung vortherapiert worden [Bellmunt et al., 2009].

Neben einem therapiebedingten Todesfall traten als schwerwiegende Toxizitäten am häufigsten reversible Knochenmarkssuppressionen in Form von Neutropenien und Anämien auf [Bellmunt et al., 2009].

Neben einer Analyse der Lebensqualität (s. Kapitel 4.2) wurde auch die klinische Symptomatik der Patienten unter Vinflunin untersucht durch die Bestimmung von Performance-Status und Gewicht, die Einschätzung von tumorbedingten Schmerzen anhand von benötigter Schmerzmedikation und der Häufigkeit von angewandter palliativer Bestrahlung. Es ergab sich, dass Patienten aus dem Studienarm (Vinflunin + BSC) keine Verschlechterung dieser Kriterien zeigten. Patienten im Kontrollarm wiederum hatten bereits 6 Monate nach Studienbeginn signifikant häufiger eine palliative Bestrahlung (24% vs. 4%) in Anspruch nehmen müssen [Bellmunt et al., 2009].

Anhand dieser Ergebnisse ist Vinflunin in die Empfehlungen der EAU-Richtlinien für die Second-Line-Therapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothel-Karzinoms aufgenommen worden und damit das bisher einzige Chemotherapeutikum, das evidenzbasiert als Second-Line-Therapie nach Cisplatin-haltiger Vortherapie in Europa zugelassen ist [Stenzl et al., 2009].

4.1 Analyse der Prognosefaktoren

4.1.1 Metastasenlokalisation

In der vorliegenden Studie ergab die Analyse von Ansprechraten und Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation signifikante Unterschiede. Patienten mit ausschließlichem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (n=27) zeigten signifikant längere Überlebenszeiten und höhere Ansprechraten als Patienten mit Metastasen an zusätzlichen Lokalisationen (n=69). So betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 13,8 Monate im Vergleich zu 6,5 Monaten ($p=0,001$) und die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 7,4 Monate im Vergleich zu 2,8 Monaten. Die objektiven Ansprechraten lagen bei 58,3%, bzw. 31,6% ($p=0,025$).

Patienten mit hepatischen und ossären Metastasen (n=34) zeigten lediglich eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit und eine Gesamtüberlebenszeit von 1,8, bzw. 5,7 Monaten im Vergleich zu 5,7 ($p<0,001$) und 11,5 Monaten ($p<0,001$) bei Patienten ohne hepatische oder ossäre Metastasierung. Die Ansprechraten waren ebenso signifikant niedriger in dieser Untergruppe mit 26,7% im Vergleich zu 47,1% ($p=0,070$).

Die günstigere Prognose von Patienten, die vor der Therapie nur Lymphknotenmetastasen aufwiesen, wurde bereits in anderen Studien gezeigt. Sternberg et al. [2001] unterteilten diese Patientengruppe in solche mit retroperitonealen, oberflächlichen, bzw. mediastinalen Lymphknoten mit Ansprechraten von jeweils 60%, 67% und 71% im Vergleich zu Patienten mit Lungenmetastasen (38%) oder Lebermetastasen (33%).

Fechner et al. [2006] konnten eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 14 Monaten bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen zeigen, während Patienten mit ossären und hepatischen Metastasen lediglich eine Gesamtüberlebenszeit von 5, bzw. 4 Monaten aufwiesen.

Auch in der Studie von Li et al. [2005] konnte eine gute ORR bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen von 93% im Vergleich zu 52,4% bei Patienten mit viszeraler Metastasierung beobachtet werden, was zu einem signifikanten Vorteil in der Gesamtüberlebenszeit führte (20 Monate vs. 9,8 Monate). In dieser Studie wurden 36

Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothel-Karzinom mit Gemcitabin und Paclitaxel als First-Line-Therapie untersucht mit einem Gesamtansprechen von 69,4% und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 15,8 Monaten [Li et al., 2005].

Die Bedeutung von viszerale Metastasen (pulmonal, hepatisch, ossär) war neben einem Karnofsky-Status < 80% bereits als Risikofaktor für die First-Line-Therapie beim metastasierten Urothel-Karzinom von Bajorin et al [1999] beschrieben worden. Bei der Untersuchung eines Patientenkollektivs von 203 Patienten, die in insgesamt 5 Studien mit MVAC bei fortgeschrittenem, metastasiertem Urothel-Karzinom behandelt worden waren ergaben sich so 3 Subgruppen mit a) keinem Risikofaktor, b) einem der beiden Risikofaktoren und c) beiden Risikofaktoren. Anhand dessen ergaben sich für die mediane Gesamtüberlebenszeit und das 5-Jahresüberleben jeweils für a) 33 Monate und 33%, für b) 13 Monate und 11% und für c) 9 Monate und 0% [Bajorin et al., 1999].

Basierend auf diesen Ergebnissen untersuchten auch Sternberg et al. [2001] den Einfluss dieser Risikofaktoren auf Ansprechen und Überlebenszeiten. Es ergaben sich für die 3 genannten Subgruppen Ansprechraten von 85%, 53% und 38% und mediane Überlebenszeiten von 16 Monaten (Spannweite 2-39 Monate), 7 Monaten (2-43 Monate) und 9 Monaten (2-18). In der Studie von Sternberg et al. [2001] hatten 38% der Patienten ihre vorhergehende Therapie bei bereits metastasierter Erkrankung erhalten im Gegensatz zu dem von Bajorin et al. [1999] untersuchten Patientenkollektiv, das ausschließlich aus Patienten bestand, die erstmalig aufgrund von metastasierter Erkrankung behandelt wurden. Daher stellte sich die Frage, in wieweit diese ermittelten Prognosefaktoren der First-Line-Therapie auf die Second-Line-Therapie übertragen werden können.

Bellmunt et al. [2010] untersuchten schließlich anhand ihrer Phase-III Studie mit Vinflunin und BSC [Bellmunt et al., 2009] ebenfalls mögliche Prognosefaktoren im Rahmen der Second-Line-Therapie. In dieser Studie waren alle evaluierbaren Patienten im Vorfeld mit einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung behandelt worden. Es ergaben sich 3 Risikofaktoren, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeiten hatten: ECOG Performance-Status ≥ 1 , das

Vorhandensein von hepatischen Metastasen und als dritten Risikofaktor einen Hämoglobin-Wert von $< 10\text{g/dl}$. In Anlehnung an Bajorin et al. [1999] entstanden so 4 Subgruppen mit jeweils a) 0, b) 1, c) 2 oder d) allen 3 Risikofaktoren. Nach der Kaplan-Meier-Methode ergaben sich mediane Gesamtüberlebenszeiten von a) 14,2 Monaten, b) 7,3 Monaten, c) 3,8 Monaten und d) 1,7 Monaten ($p < 0,0001$). Diese Ergebnisse geben wichtige Anhaltspunkte für die zukünftige Patientenauswahl weiterer Studien, bzw. für die Abwägung von Therapieoptionen bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren.

4.1.2 Ansprechen auf die First-Line-Therapie

Patienten, deren Ansprechen auf die First-Line-Therapie mindestens 18 Monate andauerte, schienen in dieser Studie am ehesten von der Second-Line-Therapie mit GP zu profitieren. Das Ansprechen auf die Second-Line-Therapie war aber unabhängig vom Ansprechen auf die First-Line-Therapie oder auch davon, ob der Tumorprogress nach adjuvanter oder primär induktiver Chemotherapie erfolgte, was dafür spricht, dass Patienten mit radikaler Zystektomie und anschließender adjuvanter Chemotherapie keine von vornherein günstigere Ausgangslage haben als die Patienten, deren Erkrankung bereits zum Zeitpunkt der Vortherapie fortgeschritten oder metastasiert war. Es hatte ebenso keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit von GP, wenn Gemcitabin im Rahmen der Vortherapie bereits angewendet worden war.

Es gibt wenige veröffentlichte Daten, die sich mit der Wirksamkeit der Second-Line-Therapie in Bezug auf ein Ansprechen auf die First-Line-Therapie befassen, mit teils unterschiedlichen Ergebnissen.

Suyama et al. [2009] untersuchten die Wirksamkeit von Gemcitabin und Paclitaxel bei 33 Patienten, deren Cisplatin-haltige Vortherapie ausschließlich bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung erfolgt war. In Abhängigkeit von der Effektivität der First-Line-Therapie ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 7,2 Monaten bei Patienten, die ≤ 3 Zyklen der First-Line-Therapie erhalten hatten, im Vergleich zu 12,6 Monaten bei Patienten, die > 3 Zyklen erhalten hatten. Alle Patienten zeigten nach First-Line-Therapie eine

Tumorprogression. Bedingt durch die geringe Patientenanzahl in dieser Studie war der Unterschied nicht signifikant.

Kanai et al. [2008] schlossen in ihre Studie ebenfalls nur Patienten ein, die nach First-Line-Therapie mit MVAC beim fortgeschrittenen, metastasierten Urothel-Karzinom weiteren Tumorprogress zeigten. Die objektive Remissionsrate lag für alle Patienten bei 30%, das mediane Gesamtüberleben bei 11,5 Monaten. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Ansprechen auf die First-Line-Therapie mit M-VAC und der Second-Line-Therapie mit GP, allerdings nahmen an dieser Studie lediglich 20 Patienten teil.

Culine et al. [2006] untersuchten die Wirksamkeit von Vinflunin in der Second-Line-Therapie bei 51 Cisplatin-vorbehandelten Patienten und berichteten von einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 6,6 Monaten bei einer objektiven Remissionsrate von 18%. Bei der Untersuchung der Wirksamkeit der Second-Line-Therapie in Abhängigkeit von der First-Line-Therapie ergaben sich Ansprechraten von 22% bei Patienten, deren Ansprechen auf die First-Line-Therapie länger als 3 Monate andauert hatte, im Vergleich zu 11% bei Patienten, deren Tumorprogress innerhalb von 3 Monaten nach First-Line-Therapie stattfand. Auch hier zeigte sich kein Vorteil für die Patienten, deren Vortherapie (neo-) adjuvant durchgeführt wurde, im Vergleich zu den Patienten, deren Vortherapie bei metastasierter Erkrankung erfolgt war. Nur einer der 17 Patienten (6%), die eine (neo-) adjuvante Vortherapie erhalten hatten, zeigte ein positives Ansprechen (partielle Remission) auf die Second-Line-Therapie, von den 34 Patienten, die zuvor bei metastasierter Erkrankung behandelt worden waren, waren es 8 Patienten (24%) mit partieller Remission.

Fechner et al. [2006] berichteten von längeren Überlebenszeiten bei den 19 Patienten nach adjuvanter (PFS: 8,5 und OS: 15,0 Monate) im Vergleich zu den 11 Patienten mit primär induktiver (PFS: 8,0 und OS: 10,4 Monate) Chemotherapie, allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant.

Auch Sternberg et al. [2001] berichteten von einem signifikanten Unterschied in Überlebenszeiten und Ansprechen in Abhängigkeit von der Modalität der First-Line-Therapie. 20 von 25 Patienten (80%) mit vorheriger adjuvanter Therapie zeigten Komplett-

oder Teilremissionen nach GP bei einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 12 Monaten im Vergleich zu 4 von 15 Patienten (27%) mit vorheriger primär induktiver Therapie bei einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 8 Monaten. Auch waren bei den Patienten, die adjuvant vortherapiert waren, im Median 13 Monate (Spannweite 1-90 Monate) verstrichen seit der Cisplatin-haltigen Vortherapie, bei den Patienten, die zuvor bereits primär induktiv behandelt worden waren, lag der mediane Zeitabstand bei lediglich 4 Monaten (Spannweite 0,5-52 Monate).

Im Gegensatz zu diesen genannten Ergebnissen konnten andere Studiengruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit der Second-Line-Therapie abhängig von der First-Line-Therapie feststellen.

Sweeney et al. [2006] untersuchten die Effektivität von Pemetrexed, einem Folsäure-Analogon, in der Therapie des metastasierten Urothel-Karzinoms. 18 der 47 Patienten (38%) hatten zuvor eine perioperative Chemotherapie erhalten, 29 der 47 Patienten (62%) eine primär induktive Chemotherapie. Beide Untergruppen zeigten ähnliche Ansprechraten (27,8% vs. 27,6%) und Gesamtüberlebenszeiten (10,0 vs. 9,2 Monate).

In der Studie von Kouno et al. [2007] wurde die Kombinationstherapie Paclitaxel-Carboplatin bei insgesamt 31 Patienten untersucht, die zuvor MVAC erhalten hatten, 22 der 31 Patienten (71%) bei metastasierter Erkrankung, die übrigen 9 Patienten (29%) perioperativ. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Untergruppen mit medianen Gesamtüberlebenszeiten von 12,4 (perioperativ) und 7,9 (primär induktiv) Monaten, medianen progressionsfreien Überlebenszeiten von 1,6 und 4,3 Monaten und objektiven Remissionsraten von 22% und 36%. Auch das progressionsfreie Intervall zwischen First- und Second-Line-Therapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeiten: bei einem progressionsfreien Intervall von <6 Monaten lagen mediane progressionsfreie Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit bei 3,7, bzw. 7,9 Monaten, bei einem progressionsfreien Intervall von ≥6 Monaten bei 3,3, bzw. 12,4 Monaten.

Aufgrund der begrenzten Datenlage und der unterschiedlichen Ergebnisse in den vorliegenden Daten ist es nicht möglich, eine definitive Aussage hinsichtlich der

Einflussnahme der First-Line-Therapie auf die Second-Line-Therapie zu treffen. Einerseits ist es nachvollziehbar, dass eine Tumorerkrankung, die bereits im Vorfeld erfolgreich und längerfristig therapiert worden ist, auch nach Progress oder Rezidiv mittels weiterer Therapien erfolgversprechend behandelt werden kann, und dass eine adjuvante Vortherapie eine günstigere Ausgangslage darstellt als eine Vortherapie bei bereits fortgeschrittener Erkrankung. Andererseits hängt die Wirksamkeit der Second-Line-Therapie ebenso wie die der First-Line-Therapie von mehreren Aspekten wie den zuvor genannten Prognosefaktoren ab, so dass weitere Untersuchungen nötig sind, um den Stellenwert der Vortherapie als prognostischen Faktor eindeutig bewerten zu können.

4.2 Analyse der Lebensqualität

Die Bewertung der Lebensqualität gewinnt in onkologischen Studien immer mehr an Bedeutung, insbesondere angesichts einer Therapiesituation, in der eine Heilung nur in Ausnahmefällen möglich ist. So sollte neben objektiven Kriterien wie Überlebenszeiten und Response-Raten auch die subjektive Einschätzung des Patienten hinsichtlich seiner Lebensqualität für die Therapieentscheidung berücksichtigt werden. In einer Studie von Osoba et al. [1999] konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Mitoxantron plus Prednison im Vergleich zu Prednison allein bei Patienten mit symptomatischem, hormonrefraktärem Prostata-Karzinom zwar keine Verlängerung der Überlebenszeiten bewirkte [Tannock et al., 1996], allerdings aber eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität.

Aktuell gibt es noch sehr wenige veröffentlichte Daten, die sich mit der Beurteilung der Lebensqualität bei klinischen Studien des Urothel-Karzinoms anhand des validierten EORTC-Fragebogens [Aaronson et al., 1993] beschäftigen.

Die Auswertung der Lebensqualität in der Studie von Bellmunt et al. [2009] ergab, dass die Chemotherapie mit Vinflunin (n=253) zu keiner signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität führte im Vergleich zu den Patienten (n=117), die mittels BSC versorgt wurden (p=0,66). Zusätzlich zeigte sich eine positive Tendenz im Bereich des globalen

Gesundheitsstatus' im Studienarm, während Patienten im Kontrollarm eine kontinuierliche Abnahme der Werte zeigten.

In der vorliegenden Studie konnten keine aussagekräftigen Schlüsse aus der Untersuchung der Lebensqualität gezogen werden. Das hier untersuchte Patientenkollektiv verteilte sich gleichmäßig auf beide Therapiearme. Weder im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen noch im Verlauf der Therapie konnte eine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität festgestellt werden. Es war zu beobachten, dass Patienten aus Arm A zu Beginn der Studie durchschnittlich etwas höhere Ausgangsscores aufwiesen, diese sich aber im Laufe der Therapie den Werten der Patienten aus Arm B angleichen. Daraus folgte insgesamt eine Veränderung der Lebensqualität der Patienten aus Arm A von etwa 10 Punkten, also in einem Bereich, der nur wahrscheinlich eine klinische Relevanz besitzt [King, 2001; Osoba et al., 1998].

Dabei muss auch berücksichtigt werden, dass zu Beginn der Studie lediglich 70 von insgesamt 96 Fragebögen (72,9%) ausgefüllt wurden. Zum Ende der Studientherapie blieben insgesamt 44 von 70 Patienten (62,9%), die mehr als einen Zyklus erhielten und sowohl vor dem ersten als auch vor dem letzten Zyklus einen Fragebogen ausfüllten, also für den Verlauf beurteilbar waren. Die Gründe für die Unvollständigkeit der Daten ist nicht dokumentiert.

Die relativ große Streubreite der Daten zeigt wiederum die großen interindividuellen Unterschiede des Patientenkollektivs in dieser Krankheitssituation aber auch in der subjektiven Verarbeitung derselben, die ebenso eine direkte Vergleichbarkeit, sowohl zwischen verschiedenen Patienten als auch im Krankheitsverlauf eines einzelnen Patienten, einschränken. So beschrieben beispielsweise in einer Studie von Kagawa-Singer [1993] 33 der 50 Patienten sich selbst als gesund und die übrigen 17 Patienten als weitgehend gesund, obwohl 75% der Patienten zum Zeitpunkt des Interviews aufgrund von fortgeschrittener, metastasierter Tumorerkrankung therapiert wurden. Eine Studie von Andrykowski et al. [1993] zeigte eine positive Anpassung der Wahrnehmung bei Probanden

nach der Diagnose einer Krebserkrankung, die schließlich vergleichbar war mit der von gesunden Probanden und auch Bach und Tilton [1994] konnten zeigen, dass die persönlich eingeschätzte Zufriedenheit von beatmungspflichtigen Probanden bei traumatischer Tetraplegie nicht signifikant schlechter war als die der Kontrollgruppe.

Ein wichtiger Begriff in diesem Zusammenhang ist die sogenannte „Response Shift“ [Breetvelt und van Dam, 1991; Schwartz und Sprangers, 1999; Sprangers und Schwartz, 1999]. Die Response Shift beschreibt die Änderung interner Standards wie auch eine Änderung des persönlichen Wertesystems und eine Neudefinition der eigenen Gesundheit, was zu einer veränderten Selbsteinschätzung führt [Schwartz und Sprangers, 1999], so dass sich trotz deutlichen Krankheitsfortschritts die subjektive Bewertung der Lebensqualität nicht oder nicht in gleichem Maße verschlechtert. Dabei existieren verschiedene Einflussgrößen wie persönliche Erwartungen, Religiosität oder sozialer Rückhalt, die eine Rolle dabei spielen, mit welchen Mechanismen es dem Einzelnen möglich ist, verschiedene Konflikte zu bewältigen [Sprangers und Schwartz, 1999].

Im Rahmen dieser veränderten (Selbst-)Einschätzung ist es ebenso möglich, dass Patienten rückblickend eine andere Einschätzung ihrer Lebensqualität zu einem früheren Zeitpunkt zeigen, als die zum damaligen Zeitpunkt tatsächlich erhobene Einschätzung. Dies kann als Anhaltspunkt für das Ausmaß oder die Richtung von Response Shift dienen [Breetvelt und van Dam, 1991], birgt in sich aber die Problematik, Vergangenes ausreichend zu erinnern und wiederzugeben.

Aufgrund dieser Schwierigkeiten, die Wahrnehmung des individuellen Patienten von sich und seiner Erkrankung und eine Änderung derselben im Laufe der Erkrankung objektiv zu erfassen, bleibt in der Analyse der Lebensqualität ein Bereich, der noch nicht vollständig geklärt ist. Fest steht, dass sie bei der Beurteilung von Therapieoptionen eines Patienten insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien einer Erkrankung von großer Bedeutung ist.

4.3 Schlussfolgerung

Diese Studie konnte keine Überlegenheit einer protrahierten Therapie mit Gemcitabin und Paclitaxel gegenüber einer auf 6 Zyklen begrenzten Therapie für Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothel-Karzinom aufzeigen. Bei einer medianen Zyklenanzahl von 3 Zyklen in Behandlungsarm A (temporär) und 4 Zyklen in Behandlungsarm B (protrahiert) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, weder in der Gesamtüberlebenszeit, der progressionsfreien Überlebenszeit noch in den Ansprechraten.

Die Untersuchung von Toxizität und Lebensqualität konnte für beide Behandlungsarme aufzeigen, dass die Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Paclitaxel im 3-wöchentlichen Schema generell gut verträglich war und zu keiner signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten führte.

Unter Berücksichtigung von Faktoren wie Lokalisation von Metastasen und tumorspezifischer Vortherapien zeigte sich, dass eine ausschließliche Lymphknotenmetastasierung und ein längeres Ansprechen auf eine Cisplatin-haltige Vortherapie zu signifikant längeren Überlebenszeiten und höheren Ansprechraten führte, so dass eine genauere Analyse von weiteren Prognosefaktoren sinnvoll erscheint, um das Patientenkollektiv zu erfassen, das am ehesten von einer Second-Line-Therapie mit Gemcitabin und Paclitaxel profitiert.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die Überlegenheit einer protrahierten GP-Therapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothel-Karzinoms nach gescheiterter Cisplatin-haltiger Vortherapie im Vergleich zu der temporären GP-Therapie zu untersuchen. Dabei stellte die Gesamtüberlebenszeit das Primärziel der Studie dar, progressionsfreie Überlebenszeit, objektive Remissionsrate und die Bewertung von Toxizität und Lebensqualität waren Sekundärziele.

Zwischen 2001 und 2005 wurden 102 Patienten aus 30 verschiedenen deutschen Zentren für diese Studie randomisiert, 96 dieser Patienten wurden hinsichtlich der Studienziele analysiert, wobei sich in jedem der beiden Behandlungsarme jeweils 48 Patienten befanden.

Bei einer medianen Zyklanzahl von 3 Zyklen in Behandlungsarm A (temporäre Applikation) und 4 Zyklen in Behandlungsarm B (protrahierte Applikation) betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit in Arm A 7,8 Monate und unterschied sich damit nicht signifikant von Arm B mit 8,0 Monaten. Auch in der medianen progressionsfreien Überlebenszeit (A: 4,0 Monate, B: 3,1 Monate) und in der objektiven Remissionsrate (A: 37,5% mit CR in 12,5%, B: 41,5% mit CR in 14,6%) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Behandlungsarmen.

Im Laufe der Studie traten 2 therapiebedingte Todesfälle in Behandlungsarm B auf. Ein Patient verstarb nach dem ersten Zyklus durch neutropenische Sepsis, der zweite Patient entwickelte eine Lungenfibrose und verstarb nach dem vierten verabreichten Zyklus.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei den aufgetretenen Grad III/IV-Toxizitäten lediglich bei der Anämie (A: 4,4% und 2,2%, B: 22,2% und 4,4%), weitere häufig auftretenden Toxizitäten waren ebenfalls hämatologisch mit Neutropenien Grad III/IV in 25% der Fälle in Arm A und in 24% der Fälle in Arm B und Thrombozytopenien Grad III/IV in etwa 7% der Fälle in beiden Behandlungsarmen. Generell waren die Toxizitäten vorübergehend und gut beherrschbar.

So war es im Rahmen dieser Phase-III-Studie nicht möglich zu zeigen, dass die protrahierte Therapie mit Gemcitabin und Paclitaxel bei einer hier erreichten medianen Anzahl von 4 Zyklen einer temporären Therapie überlegen ist. Nach der Analyse von Prognosefaktoren scheinen weder Modalität noch Behandlungsregime der Vortherapie ausschlaggebend für die Wirksamkeit von GP zu sein. Eine Untergruppe von Patienten mit günstigen Prognosefaktoren wie das ausschließliche Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und einem relativ langen Ansprechen auf die First-Line-Therapie profitieren möglicherweise am ehesten von einer Second-Line-Therapie mit Gemcitabin und Paclitaxel.

6 Anhang

Teilnehmende Zentren (Anzahl der rekrutierten Patienten in Klammern)

Universitätsklinik Bonn (20),
Klinikum Kassel GmbH (18),
Charité Berlin, CBF (8),
Universitätsklinik Homburg (6),
Vincenz Hospital Datteln (5),
Universitätsklinik Köln (5),
Klinikum Langen/Debstedt (4),
St. Josefs Hospital Krefeld (4),
Universitätsklinik Hannover MHH (3),
Universitätsklinik Tübingen (3),
St. Josefs Hospital Dortmund (2),
Klinikum Bad Hersfeld (2),
Krankenhaus Nordwest Frankfurt (2),
Universitätsklinik Marburg (2),
Klinikum Offenbach (2),
Universitätsklinik Rostock (2),
Klinikum Bayreuth (1)
Klinikum Berlin-Neukölln (1)
Klinikum Bruchsal (1)
Klinikum Demmin (1)
Diakonissenkrankenhaus Dresden (1)
Klinikum Golzheim Düsseldorf (1)
Städtisches Klinikum Fulda (1)
St. Elisabeth-Krankenhaus Köln (1)
St. Elisabeth-Krankenhaus Leipzig (1)

Klinikum Ludwigshafen (1)

St. Elisabeth Hospital Neuwied (1)

Diakonie Krankenhaus Schwäbisch-Hall (1)

Urologische Praxis, Stuttgart (1)

Klinikum Velbert (1)

7 Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-376

Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, Gravel D, Adams T, Nowak B, Mineishi S, Tarassoff P, Satterlee W, Raber MN, Plunkett W. A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of Gemcitabine. *J Clin Oncol* 1991; 9: 491-498

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005a; 48: 189-199

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005b; 48: 202-205

Akaza H, Naito S, Usami M, Miki T, Miyanaga N, Taniai H. Efficacy and safety of Gemcitabine monotherapy in patients with transitional cell carcinoma after Cisplatin-containing therapy: a Japanese experience. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 201-206

Albers P, Perabo F, Lindner H, Schmidt D, Steiner G, Müller S. Simultaneous and sequential combination schedules of Gemcitabine and Paclitaxel in human bladder cancer cell lines. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 1389

Albers P, Siener R, Härtle M, Fallahi M, Haeutle D, Perabo FGE, Steiner G, Blatter J, Müller SC. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in Cisplatin-refractory transitional cell carcinoma – prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie* 2002; 25: 47-52

Andrykowski MA, Brady MJ, Hunt JW. Positive psychosocial adjustment in potential bone marrow transplant recipients: cancer as a psychosocial transition. *Psychooncology* 1993; 2: 261-276

Babjuk M, Oosterlinck Q, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008; 54: 303-314

Bach JR, Tilton MC. Life satisfaction and well-being measures in ventilator assisted individuals with traumatic tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 626-632

Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3173-3181

Bajorin DF, McCaffrey JA, Dodd PM, Hilton S, Mazumdar M, Kelly WK, Herr H, Scher HI, Icasiano E, Higgins G. Ifosfamide, Paclitaxel and Cisplatin for patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Cancer* 2000; 88: 1671-1678

Bales GT, Kim H, Steinberg GD. Surgical therapy for locally advanced bladder cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 605-613

Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, Schutz FAB, Salhi Y, Winquist E, Culine S, van der Maase H, Vaughn DJ, Rosenberg JE. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1850-1855

Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurlteloup P, Winquist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, van der Maase H. Phase III trial of Vinflunine plus Best Supportive Care compared with Best Supportive Care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454-4461

Breetvelt IS, van Dam FS. Underreporting by cancer patients: the case of response shift. *Soc Sci Med* 1991; 32: 981-987

Burch PA, Richardson RL, Cha SS, Sargent DJ, Pitot HC IV, Kaur JS, Camoriano JK. Phase II study of Paclitaxel and Cisplatin for advanced urothelial cancer. *J Urol* 2000; 164: 1538-1542

Calabrò F, Lorusso V, Rosati G, Manzione L, Frassinetti L, Sava T, Di Paula ED, Alonso S, Sternberg CN. Gemcitabine and Paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 2652-2659

Carreca I, Balducci L. Cancer chemotherapy in the older cancer patient. *Urol Oncol* 2009; 27: 633-642

Castagneto B, Zai S, Marengo D, Bertetto O, Repetto L, Scaltridi L, Mencoboni M, Ferraris V, Botta M. Single-agent Gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the Comprehensive Geriatric Assessment. *Oncology* 2004; 67: 27-32

Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, Hall P, Langmark F, Pukkala E, Kaijser M, Andersson M, Fossa SD, Joensuu H, Boice JD, Kleinermann RA, Travis LB. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1634-1643

Chubb S, Heinemann V, Novotny L, Hertel L, Nowak B, Mineishi S, Grindey GB, Plunkett W. Metabolism and action of 2',2'-difluorodeoxycytidine (dFdC) in human leukemia cells. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1987; 28: 324

Claude J, Kunze E, Frentzel-Beyme R, Paczkowski K, Schneider J, Schubert H. Life-style and occupational risk factors in cancer of the lower urinary tract. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 578-589

Culine S, Théodore C, de Santis M, Bui B, Demkow T, Lorenz J, Rolland F, Delgado FM, Longerey B, James N. A phase II study of Vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer* 2006; 94: 1395-1401

Dash A, Koppie T, Vora K, Bochner B, Galsky MD. The impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings; 23: 4586

De Brabander M, Geuens G, Nuydens R, Willebrords R, De Mey J. Taxol induces the assembly of free microtubules in living cells and blocks the organizing capacity of the centrosomes and kinetochores. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 5608-5612

Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA. Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive carcinoma of the urinary bladder. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1601-1612

Dreicer R, Manola J, Roth BJ, Cohen MB, Hatfield AK, Wilding G. Phase II study of Cisplatin and Paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1058-1061

Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, Eds. World Health Organization classifications of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press: Lyon 2004

Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, Gianni L, Myles J, van der Burg MEL, Kerr I, Vermorken JB, Buser K, Colombo N, Bacon M, Santabárbara P, Onetto N, Winograd B, Canetta R. European-Canadian randomized trial of Paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2654-2666

Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435-1448

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. On behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001

Fechner G, Siener R, Reimann M, Kobalz L, Albers P. Randomized phase II trial of Gemcitabine and Paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO trial AB 20/99). *Int J Clin Pract* 2006; 60: 27-31

Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010 ; 46: 765-781

Fleming DR, Glisson SD, Bhupalam L, Michelson G, Goldsmith G, LaRocca RV. Phase I study of Paclitaxel and day 1/day 8 Gemcitabine in patients with solid malignancies. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 349-352

Frohneberg D. Muskelinvasives Harnblasenkarzinom. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: 868-872

Gallagher DJ, Milowsky MI, Bajorin DF. Advanced bladder cancer: status of first-line chemotherapy and the search for active agents in the second-line setting. *Cancer* 2008; 113: 1284-1293

Gandhi V, Plunkett W. Modulatory activity of 2',2'-difluorodeoxycytidine on the phosphorylation and cytotoxicity of arabinosyl nucleosides. *Cancer Res* 1990; 50: 3675-3680

Gianni L, Kearns CM, Giani A, Capri G, Viganó L, Locatelli A, Bonadonna G, Egorin MJ. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of Paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans. *J Clin Oncol* 1995; 13: 180-190

Green MR. Gemcitabine safety overview. *Semin Oncol* 1996; 23: 32-35

Grindey GB, Boder GB, Hertel LW, Kroin JS, Poore GA, Rinzel SM, Todd GC. Antitumor activity of 2',2'-difluorodeoxycytidine (LY188011). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1986; 27: 296

Guardino AE, Srinivas S. Gemcitabine and Paclitaxel as second line chemotherapy for advanced urothelial malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 2413

Harris JW, Katki A, Anderson LW, Chmurny GN, Paukstelis JV, Collins JM. Isolation, structural determination, and biological activity of 6 α -hydroxytaxol, the principal human metabolite of Taxol. *J Med Chem* 1994; 37: 706-709

Heinemann V, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Comparison of the cellular pharmacokinetics and toxicity of 2',2'-difluorodeoxycytidine and 1- β -D-Arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res* 1988; 48: 4024-4031

Heinemann V, Schulz L, Issels RD, Plunkett W. Gemcitabine: a modulator of intracellular nucleotide and deoxynucleotide metabolism. *Semin Oncol* 1995; 22: 11-18

Heinemann V, Xu YZ, Chubb S, Sen A, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Inhibition of ribonucleotide reduction in CCRF-CEM cells by 2',2'-difluorodeoxycytidine. *Mol Pharmacol* 1990; 38: 567-572

Heinemann V, Xu YZ, Chubb S, Sen A, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Cellular elimination of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate: a mechanism of self-potential. *Cancer Res* 1992; 52: 533-539

Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001; 166: 1296-1299

Hertel LW, Boder GB, Kroin JS, Rinzel SM, Poore GA, Todd GC, Grindey GB. Evaluation of the antitumor activity of Gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine). *Cancer Res* 1990; 50: 4417-4422

Huang P, Chubb S, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Action of 2',2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991; 51: 6110-6117

Huang P, Plunkett W. Induction of apoptosis by Gemcitabine. *Semin Oncol* 1995; 22: 19-25

Huizing MT, Keung AC, Rosing H, van der Kuy V, ten Bokkel Huinink WW, Mandjes IM, Dubbelmann AC, Pinedo HM, Beijnen JH. Pharmacokinetics of Paclitaxel and metabolites in a randomized comparative study in platinum-pretreated ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2127-2135

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004; 83: 1-1438

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241

Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300

Jensen PB, Holm B, Sorensen M, Christensen IJ, Sehested M. In vitro cross-resistance and collateral sensitivity in seven resistant small-cell lung cancer cell lines: preclinical identification of suitable drug partners to Taxotere, Taxol, Topotecan and Gemcitabin. *Br J Cancer* 1997; 75: 869-877

Joly F, Houédé N, Noal S, Chevreau C, Priou F, Chinet-Charrot P, Rolland F, Fléchon A, Henry-Amar M, Culine S. Do patients with advanced urothelial carcinoma benefit from weekly Paclitaxel chemotherapy? A GETUG phase II study. *Clin Genitourin Cancer* 2009; 7: 28-33

Kagawa-Singer M. Redefining health: living with cancer. *Soc Sci Med* 1993; 37: 295-304

Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pederson D, Prior P, Neal F, Karjalainen S, Bell J, Choi W, Koch M, Band P, Pompe-Kirn V, Garton C, Staneczek W, Zarán B, Stovall M, Boffetta P. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995; 63: 1-6

Kanai K, Kikuchi E, Ohigashi T, Miyajima A, Nakagawa K, Nakashima J, Oya M. Gemcitabine and Paclitaxel chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in patients who have received prior Cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 510-514

Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 510-515

Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel TM, Todd MB, Oh WK, Smith MR, Ye Z, Nicol SJ, Stadler WM. A multi-institutional phase II trial of Gemcitabine plus Paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol* 2004; 22: 393-397

Kaufman DS, Raghavan D, Carducci M, Glenn Levine E, Murphy B, Aisner J, Kuzel T, Nicol S, Oh W, Stadler W. Phase II trial of Gemcitabine plus Cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1921-1927

King MT. Cohen confirmed? Empirical effect sizes for the QLQ-C30. *Qual Life Res* 2001; 10: 278

Kollmannsberger C, Albers P, Bokemeyer C. Chemotherapie des metastasierten Blasenkarzinoms. *Onkologe* 2002; 8: 950-961

Kouno T, Ando M, Yonemori K, Matsumoto K, Shimizu C, Katsumata N, Komiyama M, Okajima E, Matsuoka N, Fujimoto H, Fujiwara Y. Weekly Paclitaxel and Carboplatin against advanced transitional cell cancer after failure of a platinum-based regimen. *Eur Urol* 2007; 52: 1115-1122

Kriegmair M, Baumgartner R, Knüchel R, Steinbach P, Ehsan A, Lumper W, Hofstädter F, Hofstetter A. Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *Urology* 1994; 44: 836-841

La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Savoldelli R, Franceschi S. Genital and urinary tract diseases and bladder cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 629-631

Lam YW, Chan CYJ, Kuhn JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the taxanes. *J Oncol Pharm Practice* 1997; 3: 76-93

Lehmann J, Franzaring L, Thüroff J, Wellek S, Stöckle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int* 2006; 97: 42-47

Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, Ansari R, Fox E, Fisch MJ, Einhorn LH, Sweeney CJ. Weekly Paclitaxel and Gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1185-1191

Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA, Blumenstein B, Trump 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. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1066-1073

Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1050-1055

Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, Luporini G, Gridelli C, Frassinetti GL, Oliva C, Pacini M, De Lena M. A phase II study of Gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. *Eur J Cancer* 1998 ; 34: 1208-1212

Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer ES. Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogenous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 690-696

Manfredi JJ, Parness J, Horwitz SB. Taxol binds to cellular microtubules. *J Cell Biol* 1982; 94: 688-696

Matsumoto K, Irie A, Satoh T, Okazaki M, Iwamura M, Baba S. Gemcitabine and Paclitaxel chemotherapy as a second-line treatment for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Int J Urol* 2007; 14: 1000-1004

McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and Cisplatin versus Paclitaxel and Cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group). *Semin Oncol* 1996; 23: 40-47

Meluch AA, Greco FA, Burris HA III, O'Rourke T, Ortega G, Steis RG, Morrissey LH, Johnson V, Hainsworth JD. Paclitaxel and Gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3018-3024

Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, Rödel C, Schoenberg M, Shipley W. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007; 69: 80-92

Monsarrat B, Mariel E, Cros S, Garès M, Guénard D, Guéritte-Voegelein F, Wright M. Taxol metabolism. Isolation and identification of the three major metabolites of Taxol in rat bile. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 895-901

Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, Huan S, Murray N. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3441-3445

Moore MJ, Winkquist EW, Murray N, Tannock IF, Huan S, Bennett K, Walsh W, Seymour L. Gemcitabine plus Cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2876-2881

Murphy BA, Johnson DR, Smith J, Koch M, DeVore R, Blanke C, Johnson DH. Phase II trial of Paclitaxel (P) and Cisplatin (C) for metastatic or locally unresectable urothelial cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 617

Noble S, Goa KL. Gemcitabine. A review of its pharmacology and clinical potential in non-small cell lung cancer and pancreatic cancer. *Drugs* 1997; 54: 447-472

Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139-144

Osoba D, Tannock IF, Ernst S, Neville AJ. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with Prednisone alone or Mitoxantrone and Prednisone. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1654-1663

Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, Garbeglio A. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor nodes and metastasis classification. *J Urol* 1991; 145: 45-50

Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, Johnson PW, Waxman J. Phase II study of Paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer* 1997; 75: 606-607

Parameswaran R, Fisch MJ, Ansari RH, Fox EP, Sweeney CJ, Einhorn LH. A Hoosier Oncology Group phase II study of weekly Paclitaxel and Gemcitabine in advanced transitional cell (TCC) carcinoma of the bladder. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 798

Parness J, Horwitz SB. Taxol binds to polymerized tubulin in vitro. *J Cell Biol* 1981; 91: 479-487

Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffoux C, van der Meijden A, Parmar MKB, Bijns L. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1996; 156: 1934-1940

Plunkett W, Gandhi V, Chubb S, Nowak B, Heinemann V, Mineishi S, Sen A, Hertel LW, Grindey GB. 2',2'-difluorodeoxycytidine metabolism and mechanism of action in human leukemia cells. *Nucleosides Nucleotides* 1989; 8: 775-785

Quek ML, Stein JP, Daneshmand S, Miranda G, Thangathurai D, Roffey P, Skinner EC, Lieskovsky G, Skinner DG. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. *J Urol* 2006; 175: 886-890

Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, Russell PJ, Richie JP. Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1129-1138

Rao S, Orr GA, Chaudhary AG, Kingston DGI, Horwitz SB. Characterization of the Taxol binding site on the microtubule. 2-(m-Azidobenzoyl)taxol photolabels a peptide (amino acids 217-231) of β -tubulin. *J Biol Chem* 1995; 270: 20235-20238

Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061-3071

Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, Neuberg D, Johnson DH, Smith JL, Hudes GR, Schultz SM, Loehrer PJ. Significant activity of Paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2264-2270

Rothenberg ML, Sharma A, Weiss GR, Villalona-Calero MA, Eckhardt JR, Aylesworth C, Kraynak MA, Rinaldi DA, Rodriguez GI, Burris HA III, Eckhardt SG, Stephens CD, Forral K, Nicol SJ, Von Hoff DD. Phase I trial of Paclitaxel and Gemcitabine administered every two weeks in patients with refractory solid tumors. *Ann Oncol* 1998; 9: 733-738

Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with Paclitaxel (Taxol®). *Semin Oncol* 1993; 20: 1-15

Sarosy G, Kohn E, Stone DA, Rothenberg M, Jacob J, Adamo DO, Ognibene FP, Cunnion RE, Reed E. Phase I study of Taxol and Granulocyte Colony-Stimulating Factor in patients with refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1165-1170

Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, Loehrer PJ, Trump D. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of Cisplatin alone or in combination with Methotrexate, Vinblastine, and Doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2564-2569

Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly *in vitro* by Taxol. *Nature* 1979; 277: 665-667

Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 1561-1565

Schwartz CE, Sprangers MAG. Methodological approaches for assessing response shift in longitudinal health-related quality-of-life research. *Soc Sci Med* 1999; 48: 1531-1548

Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, Althausen AF, Heney NM. Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 937-943

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Eds. International Union against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009

Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000; 164: 685-689

Sparreboom A, van Tellingen O, Nooijen J, Beijnen JH. Nonlinear pharmacokinetics of Paclitaxel in mice results from the pharmaceutical vehicle Cremophor EL. *Cancer Res* 1996; 56: 2112-2115

Spencer CM, Faulds D. Paclitaxel. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of cancer. *Drugs* 1994; 48: 794-847

Sprangers MA, Schwartz CE. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med* 1999; 48: 1507-1515

Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent Gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3394-3398

Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 815-825

Sternberg CN, Calabrò F, Pizzocaro G, Marini L, Schnetzer S, Sella A. Chemotherapy with an every-2-week regimen of Gemcitabine and Paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior Cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001; 92: 2993-2998

Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes F, Spina M, van Groeningen CJ, de Balincourt C, Collette L. 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 Organization of Research and Treatment of Cancer protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2638-2646

Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes JA, Spina M, van Groeningen CJ, Duclos B, Roberts JT, de Balincourt C, Collette L. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006 ; 42: 50-54

Sternberg CN, Sella A, Calabrò F, Pizzocaro G, Marini L. Second-line chemotherapy with every 2-week Gemcitabine and Paclitaxel in previously treated patients with transitional cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 236

Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Darracott Vaughan E, Bander N, Weiselberg L, Rosado K, Smart T, Lin SY, Penenberg D, Fair WR, Whitmore WF jr. Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989; 64: 2448-2458

Suyama T, Ueda T, Fukasawa S, Imamura Y, Nakamura K, Miyasaka K, Sazuka T, Egoshi KI, Nihei N, Hamano M, Ichikawa T, Maruoka M. Combination of Gemcitabine and Paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 244-250

Swanson GM. Cancer prevention in the workplace and natural environment. A review of etiology, research design, and methods of risk reduction. *Cancer* 1988; 62: 1725-1746

Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, Vaughn DJ, Arning M, Curiel RE, Obasaju CK, Wang Y, Nicol SJ, Kaufman DS. Phase II study of Pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3451-3457

Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden APM. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171: 2186-2190

Sylvester RJ, Sternberg CN. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol* 2000; 11: 851-856

Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168: 1964-1970

Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, Newling DWW, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466-477

Takahashi T, Higashi S, Nishiyama H, Segawa T, Nakamura E, Kinoshita H, Itoh N, Yamamoto S, Kamoto T, Habuchi T, Ogawa O. Biweekly Paclitaxel and Gemcitabine for patients with advanced urothelial cancer ineligible for Cisplatin-based regimen. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 104-108

Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CML, Murphy KC. Chemotherapy with Mitoxantrone plus Prednisone or Prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756-1764

Uhm JE, Lim HY, Kim WS, Choi HY, Lee HM, Park BB, Park K, Kang WK. Paclitaxel with Cisplatin as salvage treatment for patients with previously treated advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Neoplasia* 2007; 9: 18-22

van der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. Gemcitabine and Cisplatin versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 17: 3068-3077

van der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M. Long-term survival results of a randomized trial comparing Gemcitabine plus Cisplatin, with Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, plus Cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4602-4608

van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005; 47: 736-748

van Tellingen O, Huizing MT, Panday VR, Schellens JHM, Nooijen WJ, Beijnen JH. Cremophor EL causes (pseudo-) non-linear pharmacokinetics of Paclitaxel in patients. *Br J Cancer* 1999; 81: 330-335

Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly Paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 937-940

Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of Taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971; 93: 2325-2327

Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, Baker JR jr, Van Echo DA, Von Hoff DD, Leyland-Jones B. Hypersensitivity reactions from Taxol. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1263-1268

Wiernik PH, Schwartz EL, Straumann JJ, Dutcher JP, Lipton RB, Paietta E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of Taxol. *Cancer Res* 1987; 47(9): 2486-2493

Winqvist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004; 171: 561-569

Wittekind C, Hutter R, Greene FL, Klimpfinger M, Sobin LH, Eds. *TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM Classification of Malignant Tumours*, 5th Edition. Oxford: Wiley-Blackwell, 2005

Wynder EL, Onderdonk J, Mantel N. An epidemiological investigation of cancer of the bladder. *Cancer* 1963; 16: 1388-1407

Yagoda A. Chemotherapy of urothelial tract tumors. *Cancer* 1987; 60: 574-585

Yang MH, Yen CC, Chang YH, Hsieh RK, Liu JH, Chiou TJ, Fan FS, Lin ATL, Huang WJS, Wang WS, Chen KK, Chen PM. Single agent Paclitaxel as a first-line therapy in advanced urothelial carcinoma: its efficacy and safety in patients even with pretreatment renal insufficiency. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 547-552

Zaak D, Karl A, Knüchel R, Stepp H, Hartmann A, Reich O, Bachmann A, Siebels M, Popken G, Stief C. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int* 2005; 96: 217-222

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Frau Prof. Dr. oec. troph. R. Siener für das Angebot und die Vergabe dieses Themas sowie für ihre kompetente, persönliche Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

An dieser Stelle möchte ich ebenso Herrn Prof. Dr. med. P. Albers danken, dass er diese interessante Studie ermöglicht hat.

Ausdrücklicher Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. rer. nat. R. Fimmers für die Beratung und Unterstützung bei der Auswertung dieser Studie.