

Übersicht der Therapiemöglichkeiten – operative Massnahmen

Moderne Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (Teil 1)

Das Harnblasenkarzinom (BC) ist eine heterogene Erkrankung mit hoher Rezidivrate. Weltweit ist das BC das neunt häufigste Malignom überhaupt (1). In der Schweiz muss laut dem Nationalen Institut für Krebs epidemiologie (NICER) mit rund 1000 Neuerkrankungen pro Jahr gerechnet werden.



Le carcinome de la vessie (CV) est une maladie hétérogène avec un taux élevé de récurrence. Dans le monde entier, le CV est le neuvième malignome le plus fréquent (1). En Suisse, selon l'Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer (NICER) 1000 nouveaux cas de maladie sont diagnostiqués par an.

Das Erkrankungsrisiko liegt bei Männern rund dreimal höher als bei Frauen. Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines BC stellt der Nikotinabusus dar (2–6-fach erhöhtes Risiko), wobei Ausmass und Dauer des Nikotinkonsums zusätzlich das Risiko drastisch erhöhen können. Insbesondere bei schmerzloser Makrohämaturie muss ein Karzinom entlang der ableitenden Harnwege ausgeschlossen werden. Rund 85% der Patienten mit einem BC zeigen dieses Kardinalsymptom. Das Risiko eines Urothelkarzinoms liegt dann altersabhängig bei rund 25%, bei Vorliegen einer Mikrohämaturie bei rund 5%. Vor allem auch irritative Miktionsbeschwerden wie Dysurie, Dranghaftigkeit und Pollakiskurie können auf ein BC hinweisen und müssen daher in der erweiterten Differenzialdiagnose berücksichtigt werden. Die Abklärung umfasst eine flexible Zystoskopie zur Beurteilung des unteren Harntraktes mit Exfoliationszytologie, sowie eine 3-Phasen-Computertomographie für den oberen Harntrakt.

Die definitive Diagnose eines BC wird durch die muskeltiefe transurethrale Resektion der Blase (TUR-B) gestellt. Unterschieden wird das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom (NMIBC), das etwa 75% der Fälle ausmacht und auf die Schleimhaut und die dar-



PD Dr. med. Alexander Müller
Zürich



Dr. med. Axel Mischo
Zürich

untergelegene Submukosa beschränkte Tumoren (Stadien Ta, Tis, T1) einschliesst, vom muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (MIBC, etwa 25% der Fälle), welches die Detrusormuskulatur der Harnblase infiltriert. Das Tumorstadium wird aufgrund der Infiltration in das angrenzende Gewebe definiert. (Abb. 1) Der oberflächliche Tumor (pTa) kann dann über die Lamina propria in die Submukosa (pT1), die Tunica muscularis propria (pT2) und anschliessend in das perivesikale Fettgewebe (pT3) einwachsen. Die Infiltration der Nachbarorgane bzw. der Beckenstrukturen wird als pT4-Tumor eingeordnet (Abb. 1). Mit grösserer Infiltrationstiefe steigt dabei das Risiko für Lymphknotenmetastasen. Neben der Tumorgrosse sind sowohl die Anzahl der Karzinome (Multifokalität) als auch die lichtmikroskopische Entdifferenzierung (Grading) prognostisch relevant. Alle MIBC werden als „high grade“ klassifiziert. Die Standardtherapie des lokalisierten MIBC ist die chirurgische Entfernung der Harnblase in Form der radikalen Zystektomie (RZ).

Radikale Zystektomie

Im Fall eines diagnostizierten Urothelkarzinoms der Harnblase ist der Umfang der Therapie von der Infiltrationstiefe des Karzinoms abhängig. Rund 25–30% der BC sind bereits bei Diagnosestellung muskelinvasiv (mind. pT2). In dieser Konstellation (T2-T4a, N0-Nx, M0) wird die radikale Zystektomie (RZ) mit erweiterter Lymphadenektomie in kurativer Absicht als Goldstandard angesehen. Auch bei Therapieversagen bei T1-Tumoren oder jungen Patienten mit entsprechend hoher Risikokonstellation kann die RZ frühzeitig angeboten werden, um das Überleben zu sichern (z.B. ausgeprägte Zellentdifferenzierung bei suburothelialer Infiltration und konkomittierendem Carcinoma in situ, sog. "pT1G3 plus CIS", multifokale Tumoren und schnell rekurrende Hochrisiko-

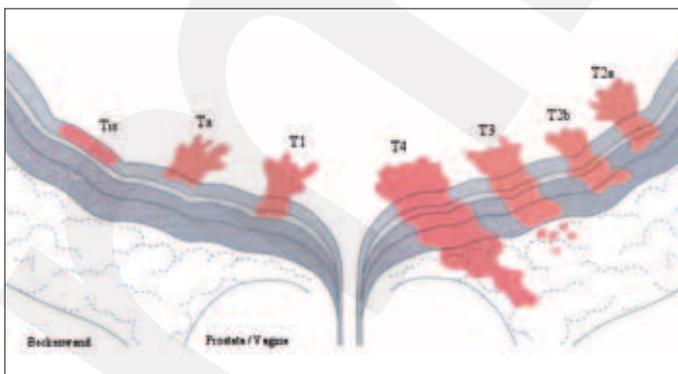


Abb. 1: Tumorstadium je nach Gewebeeinfiltrationstiefe

tumoren). Grundsätzlich sollte die RZ innerhalb von drei Monaten durchgeführt werden, da sonst aufgrund von Mikrometastasen, die im Staging noch nicht sichtbar sind, das Risiko für die extravesikale Ausbreitung von 52% auf 81% ansteigt und damit auch die krankheits-spezifische Mortalität entsprechend erhöht (2). Neben der Entfernung der Harnblase und der Lymphknoten beinhaltet die RZ bei Männern die Entfernung der Prostata, der Samenblasen und der distalen Ureteren und bei der Frau Teile der vorderen Vaginalwand, des Uterus sowie ebenfalls der distalen Ureteren. Je nach Verfügbarkeit kann dabei der Absetzungsrand der Ureteren intraoperativ im Schnellschnitt histologisch auf Tumordinfiltration untersucht werden. Die Rezidivrate im oberen Harntrakt nach RZ liegt zwischen 1.5 und 17% nach einer medianen Zeit von 8 bis 69 Monaten. Die Entfernung der kompletten Urethra ist je nach Tumorausdehnung und Aggressivität ebenfalls erforderlich. Eine Tumordinfiltration der Resektionsränder wird insgesamt bei rund 5.6% (0–26%) beschrieben. Letzteres hängt vom lokalen Tumorstadium ab und liegt für pT2 Tumoren bei 1–1.5%, für pT3 Tumoren bei bis zu 25% und für T4 Tumoren bei bis 39% (3). Weitläufig stellt die offen durchgeführte RZ den Standardzugang dar, wobei eine wachsende, in der Literatur beschriebene, Evidenz zeigt, dass auch die laparoskopisch Roboter-assistierte RZ mit erweiterter Lymphadenektomie sowohl onkologisch als auch funktionell vergleichbar zu sein scheint (4). Im Rahmen der Beratung des Patienten ist es wichtig, auch über mögliche Komplikationen und Folgen aufzuklären. Zu den Frühkomplikationen zählen die Darmparalyse bis hin zum Ileus, der aufsteigende Harnwegsinfekt wie auch Wundinfektionen (5). Hinsichtlich zu erwartender Komplikationen nach 90 Tagen konnte eine prospektive randomisierte Studie, die das offene mit dem laparoskopisch Roboter-assistierten Verfahren verglich, 66% versus 62% Komplikationen der Clavien Kategorie 2–5 dokumentieren (6). Der Blutverlust war bei der laparoskopischen Zystektomie signifikant geringer, wobei die Operationszeit länger war als bei der offenen Herangehensweise. In einer aktuellen Übersichtsarbeit über postoperative Komplikationen nach Roboter-assistierter laparoskopischer radikaler Zystektomie konnten nach 30 Tagen 44% (range 26–78%) und nach 90 Tagen rund 59% (range 30–77%) dokumentiert werden. Neunzig Tage nach Zystektomie traten milde Komplikationen Grad 1–2 mit 54% (range 15–79%) am häufigsten auf und schwere Komplikationen \geq Grad 3 lagen bei 15% (range 4–29%), welche auch eine Reoperationsrate von 14% enthielt (7). Die Mortalitätsrate betrug nach 30 Tagen 1.6% und nach 90 Tagen 3%. Das Alter des Patienten, „Body-Mass-Index (BMI)“, Nierenfunktion, Komorbiditäten sowie das Tumorstadium stellen hier unabhängige Prädiktoren der 90-Tage-Morbidität und Mortalität dar (8).

Lymphadenektomie

Die Lymphadenektomie nimmt neben der RZ eine Schlüsselrolle ein. Rund 25–30% zeigen trotz eines unauffälligen Stagings histologisch bereits eine lymphogene Metastasierung zum Zeitpunkt der RZ (9, 10). Damit nimmt die Lymphadenektomie zum einen eine wichtige Rolle für das adäquate Staging ein, zum anderen ist das Überleben des Patienten direkt an die Anzahl entnommener Lymphknoten gekoppelt (11). Auch bei nodal-positivem Befund können die RZ und die extendierte Lymphadenektomie für eine gewisse, aber signifikante Anzahl von Patienten vorteilhaft sein, besonders wenn der Tumor noch auf die Harnblase begrenzt zu sein scheint. Bei der Lymphadenektomie sollten mindestens neun

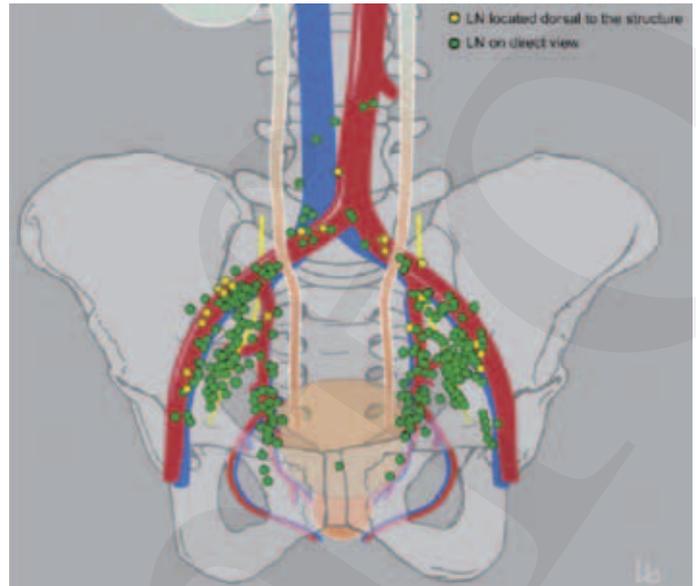


Abb. 2: Verteilung der Lymphknotenmetastasen (nach Markierung mit Technetium Tc99m)



Abb. 3: Ileum conduit mit typischer Anordnung des Stoma über dem Hautniveau. Nach Auflage einer Stomaplatte wird ein Urinsack angehängt, welcher regelmässig geleert werden muss

TAB. 1 Überlebensraten nach Zystektomie		
Überleben nach Zystektomie	5 Jahre	10 Jahre
Organ-begrenzter Tumor (pT2), pN0 X	RFS 62–83% DSS 79% OS 62–68%	DSS 73% OS 49%
Nicht-Organ-begrenzter Tumor (pT3, pT4), pN0	RFS 53–62% DSS 37% OS 30–49%	RFS 45–61% DSS 33% OS 23%
pN+ – Tumoren	RFS 21–35% DSS 32% PFS 29% OS 25%	RFS 15–34% DSS 28% PFS 20% OS 21%

RFS: Rezidiv-freies Überleben; DSS: Krankheits-spezifisches Überleben; PFS: Progressions-freies Überleben; OS: Gesamtüberleben; pN0: histologisch keine Lymphknotenbefall; pN+: histologisch Lymphknotenbefall

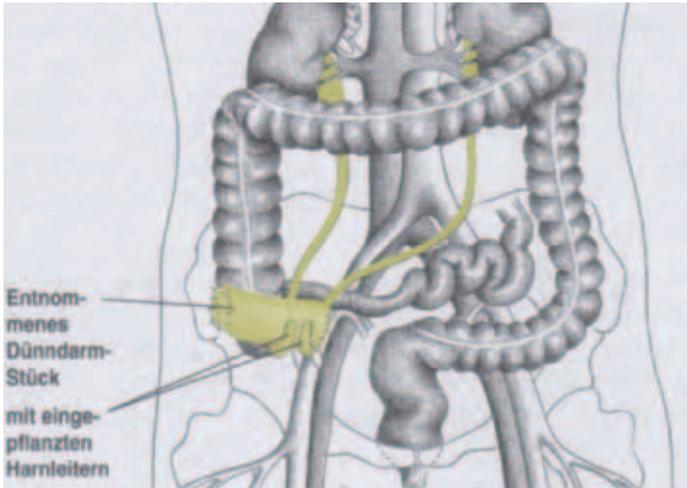


Abb. 4: Schematische Darstellung eines Ileum conduit



Abb. 5: Angeklebter Urinbeutel

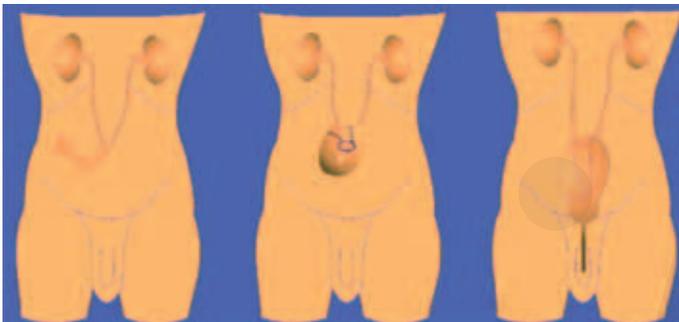


Abb. 6: Verschiedene Möglichkeiten der Harnableitung. Ileum-Conduit als „nasse“ inkontinente Harnableitung, kontinenter heterotoper Dünndarpouch mit katheterisierbarem Zugang über den Nabel (Dünndarm: Monti, Appendix: Mitroffanov), orthotope Neoblase wobei das Dünndarmreservoir wieder an die Harnröhre angeschlossen wird

Lymphknoten (LK) entnommen werden. Über 90% der befallenen LK befinden sich distal bzw. kaudal der Ureterkreuzung über die Aa. iliacae communes (10) (Abb. 2). Klinisch relevante Metastasen sind jedoch auch über dieser anatomische Begrenzung hinaus nicht unüblich (12). Die „extendede Lymphadenektomie“ beinhaltet folgende LK-Pakete: kranial bis zur Aortenbifurkation, lateral bis zum Nervus genitofemoralis, kaudal bis zur A. circumflexa iliaca profunda. Auch die LK im Bereich des Promontoriums, präsakral sowie hypogastrisch werden hier entnommen (13).

Tabelle 1 zeigt die verschiedenen Überlebenschancen nach fünf und zehn Jahren.

Harnableitung

Nach Durchführung der RZ stellt sich die Frage nach der adäquaten Harnableitung. Diese Frage sollte individuell mit dem betroffenen Patienten erörtert werden, denn sowohl das medizinische Tumorausmass, Komorbiditäten und das Alter als auch Lebensqualität und Akzeptanz des äusseren Erscheinungsbildes haben Einfluss auf die richtige Wahl.

Über Komplikationen im Zusammenhang mit der RZ wurde bereits hinreichend berichtet. Jedoch sollte bedacht werden, dass Langzeitkomplikationen durch die Rekonstruktion der Harnableitung bedingt sein können. Verschiedenste Bereiche des Gastroin-

testinaltrakts wurden in der Vergangenheit für die Rekonstruktion der Harnableitung genutzt. Grundsätzlich gibt es zwei permanente Harnableitungsverfahren. Die Anlage eines Niederdrucksystems mit „nassen“ Stoma beinhaltet die direkte Ureter-Haut-Fistel oder vorzugsweise die Anlage eines Ileum-Conduits. Auf der anderen Seite kann eine kontinente Harnableitung einerseits heterotop (modifizierte Ureterosigmoideostomie oder vorzugsweise katheterisierbarer Pouch) andererseits orthotop (T-Pouch oder vorzugsweise eine Ersatzblase nach Studer) erwogen werden.

Ureter-Haut-Fistel

Die direkte Ausleitung des Harnleiters über die Haut ist die einfachste Form einer kutanen Ableitung. Dabei können beide Harnleiter separat über die Haut ausgeleitet werden oder nach intrakorporaler End-zu-Seit-Verknüpfung der beiden Harnleiter nur ein Ende ausgeleitet werden. Dennoch bleibt diese Art der Ableitung sehr wenigen Ausnahmen vorbehalten, da die Stenoserate auf Hautniveau und Infektionen häufiger sind als bei einem Ileum Conduit.

Ileum Conduit

Die Anlage eines Ileum Conduit ist eine weltweit anerkannte und etablierte Methode einer sogenannten „nassen“ Harnableitung, welche das ständige Tragen eines Stomabeutels erforderlich macht. (Abb. 3). Hierfür wird rund 25 cm von der Ileozökalklappe entfernt ein etwa 12 bis 20 cm langes Ileumsegment isoliert. Die Harnleiter werden entweder gemeinsam (Wallace-Platte) oder jeweils separat im oralen Teil dieses Segmentes eingenäht (Abb. 4 und Abb. 6). Das aborale Ende des Ileumsegments wird nach Durchzug der Faszie evertierend an der Haut fixiert. Hierdurch kann der Urin ungehindert, allerdings auch inkontinent, in den Urinbeutel abtropfen. Kontraindikationen stellen chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie Vorbestrahlungen des Dünndarms dar. Frühkomplikationen werden in 20 bis 56% der Fälle beschrieben und beinhalten mechanischen oder paralytischen Ileus, Fistelbildung, Anastomosenleckage, Wundinfektionen, Wunddehiszenz, Pyelonephritis. Die Komplikationen des Conduits nehmen mit der Zeit linear zu und bestehen aus Stomasteno- se (3–19%), Ureterstenose (14%), Störungen der Nierenfunktion (30%), febriler Harnwegsinfekt (23%) und Urolithiasis (14%) (5).

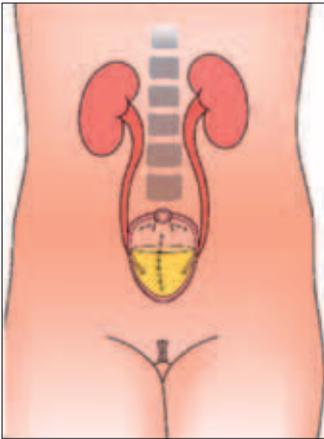


Abb. 7: Schematische Darstellung eines heterotopen Pouches (z.B. Mitrofanoff-Stoma)

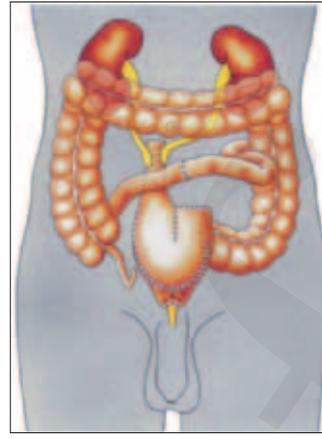
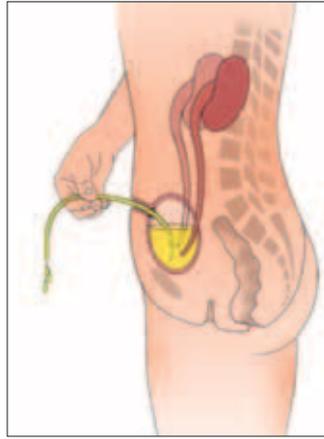


Abb. 8: Situation nach Blasenerersatz: Von aussen nicht sichtbar – Wasserlassen wie vor der Erkrankung

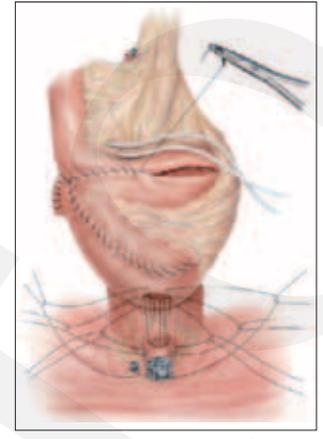


Abb. 9: Die Verbindung zur Harnröhre wird hergestellt

(Studer UE et al. Orthotopic ileal neobladder. BJU Int 2004;93(1):183-93)

Heterotoper Pouch (Kock-, Main-, Indiana-Pouch)

Prinzipiell wird aus Darm ein grosslumiges Niederdruckreservoir (Pouch) angelegt, das über ein kontinentes Stoma durch Einmalkatheterisierung regelmässig entleert wird (Abb. 7). Es dürfen dabei Kontinenzraten von rund 90% erwartet werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bereits eine geringradige Leckage des Urostomas aus einem kontinenten ein inkontinentes Stoma mit allen Konsequenzen der Stomaversorgung (Beutelsysteme) macht (Abb. 5).

Orthotoper Pouch

Im Falle einer Ileum-Neoblase analog Studer wird aus einem entsprechenden Dünndarmsegment ein Urinreservoir gebildet und direkt wieder an die Harnröhre (orthotop) angeschlossen (Abb. 6). Voraussetzung ist hier, dass kein Tumor im Bereich des Trigonum vesicae vorliegt und beim Mann die Biopsien in der prostatistischen Urethra („parakolikular“) ohne Malignität sind. Insbesondere für jüngere Patienten kommt diese Harnableitung in Betracht. Da kein äusserliches Stoma vorhanden ist, erhöht dies durch die ungestörte Körperwahrnehmung die Akzeptanz dieser Ableitung. Allerdings ist aufgrund des Mangels einer Detrusorfunktion der Neoblase aus Dünndarm eine „getimete“ Miktion nach der Uhrzeit notwendig, welche durch Triggern z.B. Beklopfen der Harnblase von aussen oder durch Bauchdruck (Crede-Manöver) ausgelöst wird. Je nach Ausmass der Restharmenge ist auch ein intermittierender Selbstkatheterismus indiziert. Metabolische Veränderungen können einerseits durch den Verlust eines funktionstüchtigen Abschnitts des Gastrointestinaltrakts sowie durch den Kontakt des Urins mit dem Urinreservoir entstehen. Eine Resektion von weniger als 60 cm Ileum, wie in der Regel vorgenommen, wird als unproblematisch für ein Malabsorptionssyndrom angesehen. Bei Verlust von 60–100 cm Ileum kann es zu Cholesterinabfall kommen und bei mehr als 100 cm Ileumverlust zu Gallensäure- und Fettmalabsorption mit Steatorrhö und verringerter Resorption fettlöslicher Vitamine. Der Kontakt des Ileums mit dem Urin kann Elektrolytverschiebungen mit Ausbildung einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose bedingen. Dabei wird vermehrt Ammoniumchlorid aus dem Urin über den Ileum pouch rückresorbiert und Natriumbicarbonat vermehrt sekretiert. Bei kontinenten permanenten Harnableitungen, wie der ilealen Ersatzblase analog Studer, tritt eine solche Azidose bei bis zu 50% der Patienten auf. Aus diesem Grund ist die Kontrolle des Blut-pHs mit base excess regelmässig indiziert. Eine

Korrektur findet mit Natriumbicarbonat-Tabletten statt. Zudem ist in den ersten Wochen und Monaten auf eine Obstruktion der Neoblase durch vermehrte Schleimbildung zu achten bis sich die Darmschleimhaut metaplastisch an das neue Milieu adaptiert hat.

PD Dr. med. Alexander Müller
Dr. med. Marco Randazzo

Klinik für Urologie, Frauenklinikstrasse 10
alex.mueller@usz.ch

Prof. Dr. med. Jörg Beyer
Dr. med. Axel Mischo

Klinik für Onkologie, Rämistrasse 100
Universitätsspital Zürich, 8091 Zürich
axel.mischo@usz.ch

Take-Home Message

- ◆ Die chirurgische Therapie in Form einer radikalen Zystektomie mit erweiterter Lymphadenektomie (RZ) gilt auch heute als Goldstandard des lokal begrenzten Muskel-invasivem Harnblasenkarzinoms
- ◆ Die extensierte Lymphadenektomie von mindestens zehn Lymphknoten scheint einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben.

Messages à retenir

- ◆ La thérapie chirurgicale en forme d'une cystectomie radicale avec lymphadénectomie élargie (CR) représente actuellement la norme en cas de carcinome de la vessie local musculo-invasif
- ◆ La lymphadénectomie étendue d'au moins d'au moins dix ganglions lymphatiques semble d'influencer positivement la survie globale

Literatur:

1. Siegel R et al. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians* 2014;64(1):9-29
2. Chang SS et al. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1085-7
3. Yuh B et al. Variable Recurrence Patterns After Cystectomy in Bladder Cancer: Can the Robot Be Blamed? *Eur Urol* 2015 Apr 18. pii: S0302-2838(15)00311-5
4. Yuh B et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015;67(3):402-22
5. Nieuwenhuijzen JA et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53(4):834-42; discussion 42-4
6. Wilson TG et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2015;67(3):363-75
7. Novara G et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015;67(3):376-401
8. Isbarn H et al. A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2009;182(1):70-7
9. Madersbacher S et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21(4):690-6
10. Roth B et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol* 2010;57(2):205-11
11. Herr HW et al. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002;167(3):1295-8
12. Dorin RP et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. *Eur Urol* 2011;60(5):946-52
13. Stein JP et al. Lymphadenectomy for invasive bladder cancer. II. technical aspects and prognostic factors. *BJU Int* 2006;97(2):232-7
14. Sternberg CN et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985;133(3):403-7
15. Loehrer PJ et al. 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(7):1066-73
16. Sternberg CN et al. 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 for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2638-46
17. Sternberg CN et al. 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(1):50-4
18. von der Maase H et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068-77
19. von der Maase H et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602-8
20. Dreicer R et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004;100(8):1639-45
21. Petrioli R et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer* 1996;77(2):344-51
22. Dogliotti L et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007;52(1):134-41
23. Bellmunt J et al. 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(27):4454-61
24. International Collaboration of Trialists: Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2171-7
25. Grossman HB et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(9):859-66
26. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):202-5; discussion 205-6
27. Winquist E et al. Genitourinary Cancer Disease Site Group CCOPIE-bCPGI. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):561-9
28. Herchenhorn D et al. Phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and cisplatin in patients with resectable bladder carcinoma. *Int Braz J Urol* 2007;33(5):630-8; discussion 8
29. Galsky MD et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2015 Apr 14. doi: 10.1002/cncr.29387
30. Donat SM et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009;55(1):177-85
31. chultz PK et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. *J Clin Oncol* 1994;12(7):1394-401
32. Studer UE et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152(1):81-4
33. Skinner DG et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145(3):459-64; discussion 64-7
34. Stockle M et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153(1):47-52
35. Cognetti F et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23(3):695-700
36. Sternberg CN et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):76-86
37. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis C. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):189-99; discussion 99-201
38. Leow JJ et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66(1):42-54
39. Raghavan D et al. Adjuvant chemotherapy for bladder cancer—why does level 1 evidence not support it? *Ann Oncol* 2014;25(10):1930-4
40. Sternberg CN, Sylvester R. Thoughts on a systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2014;66(1):55-6
41. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315-22
42. Carneiro BA, Meeks JJ, Kuzel TM, Scaranti M, Abdulkadir SA, Giles FJ. Emerging therapeutic targets in bladder cancer. *Cancer Treat Rev* 2015;41(2):170-8
43. Kim JW et al. Emerging immunotherapies for bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2015;27(3):191-200
44. Powles T et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515(7528):558-62