

Urologe 2015 · 54:716–720
 DOI 10.1007/s00120-015-3825-0
 Online publiziert: 12. Mai 2015
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

S. Schmidt¹ · F. Kunath^{1,2} · N. Kroeger^{1,3}

¹ UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin

² Urologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen

³ Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsmedizin Greifswald



Immuntherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

Originalpublikation

Coppin C, Porzolt F, Awa A et al (2005) Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev 1:CD001425

Übersetzung

von S. Schmidt und F. Kunath

Hintergrund

Der Verlauf des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist sehr variabel und reicht von Spontanremission bis hin zur Krankheitsprogression nach erfolgter Chemotherapie. Die Immuntherapie verspricht bessere Resultate, doch beruhen die Ergebnisse auf nicht kontrollierten Studien sowie auf randomisierten Studien, die in der Patientenanzahl und Studienpower limitiert sind.

Ziele

Vergleich der Immuntherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hinsichtlich:

- Hochdosis-Interleukin-2 versus andere Optionen und
- Interferon- α versus andere Optionen.

Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben nach einem Jahr. Die Tumoremision war der wichtigste sekundäre Endpunkt.

Suchmethodik

Eine systematische Suche in CENTRAL, MEDLINE und EMBASE wurde für den Zeitraum von 1966 bis Ende 2005 durchgeführt. Die Kongresse der *American Urologic Association*, der *American Society of Clinical Oncology*, ECCO – *the European Cancer Conference*, und der *European Society of Medical Oncology* wurden per Hand für den Zeitraum von 1995 bis 2005 durchsucht.

Auswahlkriterien

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien, die Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom auswählten (oder nach diesen stratifizierten), solche, die ein immuntherapeutisches Mittel in wenigstens einem Studienarm eingeschlossen hatten, und Studien, die über Tumorremission oder Überleben berichteten. Achtundfünfzig Studien mit insgesamt 6880 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und alle bis auf eine berichteten über Remission. Siebenunddreißig von diesen Studien berichteten den Endpunkt Überleben nach einem Jahr.

Datensammlung und Analyse

Zwei Review-Autoren evaluierten jeden Artikel anhand eines prospektiv erstellten Protokolls. Als wichtigste Vergleiche wurden dichotome Endpunkte für Remission (partielle und vollständige) und Tod nach

einem Jahr verwendet. Hazard-Ratios für das Überleben wurden auch für den Vergleich von Interferon- α versus Kontrollgruppe verwendet.

Hauptergebnisse

Die kombinierten Daten für eine Vielzahl von Immuntherapien zeigten eine Gesamtwahrscheinlichkeit von teilweiser oder vollständiger Remission von 12,4% im Vergleich zu 2,4% im Nicht-Immuntherapie-Kontrollarm. Achtundzwanzig Prozent der Remissionen wurden als komplett angesehen (Daten aus 51 Studien). Die mittlere Überlebenszeit betrug durchschnittlich 13 Monate (Bereich 6 bis 28 Monate). Der Unterschied in der Remissionsrate zwischen den Studienarmen korrelierte kaum mit dem Unterschied in der mittleren Überlebenszeit, sodass die Remissionsrate kein guter Surrogat- oder intermediärer Endpunkt für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom darstellt. Wir konnten keine veröffentlichten randomisierten Studien finden, die den Vergleich Hochdosis-Interleukin-2 versus einer Nicht-Immuntherapie-Kontrollgruppe oder Hochdosis-Interleukin-2 versus Interferon- α untersuchten und das Gesamtüberleben berichteten. Hochdosis-Interleukin-2 verbesserte nicht das Gesamtüberleben im Vergleich zur gleichen Therapie mit nur einem Zehntel der Dosis oder zur subkutanen Zytokin-The-

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

Hier steht eine Anzeige.



rapie. Basierend auf den Ergebnissen von Subgruppenanalysen könnte sie aber das Überleben der Patienten verbessern, die eine schlechte Prognose haben. Die Ergebnisse von vier Studien (644 Patienten) legen nahe, dass Interferon- α besser ist als die Kontrolltherapie (Odds-Ratio für Tod nach einem Jahr 0,56, 95%-Konfidenzintervall von 0,40 bis 0,77). Nach Verwendung des Verfahrens nach Parmar 1998* war das gepoolte Hazard-Ratio für Tod 0,74 (95%-Konfidenzintervall von 0,63 bis 0,88). Andererseits konnte laut einer aktuellen Studie, welche derzeit nur als Meeting-Abstract vorliegt, kein Vorteil für Interferon- α bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärer Prognose gefunden werden. Die optimale Dosis und Dauer von Interferon- α verbleibt unklar. Die Zugabe einer Vielzahl von Wirkungsverstärkern, einschließlich niedriger Dosen von intravenösem oder subkutanem Interleukin-2, konnte die Überlebensrate im Vergleich zu Interferon- α allein nicht verbessern. Zwei randomisierte Studien haben die Rolle von Nephrektomie vor der Interferon- α -Therapie in sehr ausgewählten Patientenpopulationen mit Metastasen zur Zeit der Diagnose und mit minimalen Symptomen untersucht. Trotz minimaler Verbesserung der Remissionswahrscheinlichkeit haben beide Studien mit vorausgegangener Nephrektomie ein verbessertes medianes Überleben gegenüber Interferon- α allein in dieser ausgewählten Population gezeigt.

Schlussfolgerung der Autoren

Interferon- α bietet im Vergleich zu anderen gängigen Anwendungen einen geringfügigeren Überlebensvorteil. Bei sonst gesunden Patienten mit Metastasen und mit minimalen Symptomen zum Zeitpunkt der Diagnose bietet die Nephrektomie gefolgt von Interferon- α die beste Überlebensstrategie. Die Notwendigkeit für eine wirksamere und spezifischere Therapie dieser Erkrankung ist offensichtlich.

Kommentar

von N. Kroeger

Das Nierenzellkarzinom hat eine Inzidenz von ca. 15.000 neu diagnostizierten

Patienten pro Jahr in Deutschland [1]. Von diesen Patienten sind bis zu einem Drittel primär oder sekundär metastasiert [2]. Therapien mit Interferon- α (INF- α) und Interleukin-2 (IL-2) waren bis zur Zulassung der „targeted therapies“ im Jahr 2007 die einzigen verfügbaren medikamentösen Behandlungsoptionen für das metastasierte Nierenzellkarzinom [3]. „Targeted therapies“ haben das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in allen Risikogruppen etwa verdoppelt [4, 5].

Trotzdem sind „targeted therapies“ nicht kurativ und letztlich entwickeln nahezu alle Patienten eine Therapieresistenz [3]. Anders verhält es sich mit INF- α und IL-2, die zwar nur in einem begrenzten Patientenkollektiv wirksam sind, aber als einzige medikamentöse Therapieformen lang anhaltende komplette Remissionen des metastasierten Nierenzellkarzinoms induzieren können. Der genaue Wirkmechanismus beider Substanzen konnte abschließend nie geklärt werden [6]. Beide Substanzen führen aber zu einer unspezifischen Aktivierung des Immunsystems. Neue grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse über immunologische Regulationsmechanismen haben zur Entwicklung einer Generation von Immuntherapeutika geführt, die zielgerichtet in die Regulation des Immunsystems eingreifen. Dies wird erreicht, indem u. a. Rezeptoren gehemmt werden, die zytotoxische T-Lymphozyten daran hindern, Tumoren zu attackieren. Erste Studienergebnisse mit Inhibitoren des „programmed death“ (PD-1-)Rezeptors haben objektive Ansprechraten von bis zu 20% in z. T. vielfach mit VEGF- und mTOR-Inhibitoren vorbehandelten Patienten gezeigt [7, 8]. Der Abschluss der entsprechenden Phase-III-Studien wird in naher Zukunft erwartet.

„Targeted therapies“ haben unspezifische Immuntherapien im klinischen Alltag nahezu verdrängt. Vor dem Hintergrund der derzeit rasanten Entwicklungen im Bereich neuer Immuntherapien soll die vorliegende Arbeit von Coppin et al. [6] hier diskutiert werden. Dieses Review aus dem Jahr 2005 ist als eine Bilanz der vorhandenen Evidenz zur Therapie mit INF- α und IL-2 am Ende einer Ära von zwei Jahrzehnten Immuntherapie zu

verstehen [6]. Die Autoren untersuchten zwei Fragestellungen: a) ob Hochdosis-IL-2 zu einem Überlebensvorteil gegenüber anderen Behandlungsoptionen führt und b) ob INF- α zu einem Überlebensvorteil gegenüber anderen Behandlungsoptionen führt [6]. Die Autoren identifizierten in ihrer Literatursuche insgesamt 83 Studien, von denen 58 in das Review eingeschlossen wurden.

Bezüglich des Vergleiches mit IL-2 konnten die Autoren zeigen, dass keine randomisierte kontrollierte Studie vorlag, die Hochdosis-IL-2 mit einem nicht immunologischen Medikament verglich. Die Zulassung von IL-2 basierte allein auf einer Phase-II-Studie, die von kompletten Remissionen unter der Therapie mit Hochdosis-IL-2 berichtete [6, 9, 10]. Zwei abgeschlossene Studien verglichen die Wirksamkeit von Hochdosis-IL-2 zu niedrig dosiertem IL-2 [11, 12]. Obwohl McDermott et al. [11] aufgrund eines besseren Therapieansprechens (23,2% versus 9,9%) in Hochdosis-IL-2 versus Niedrigdosis-IL-2 behandelten Patienten von einer Überlegenheit der Hochdosis-IL-2 Therapie sprechen, konnte diese Studie, wie auch die zweite diskutierte Studie von Yang et al. [12], keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Patientengruppen belegen. In beiden Studien wird aber von einer kleinen Patientengruppe (etwa 7%) berichtet, die unter der Hochdosis-IL-2-Therapie eine komplette Remission hatten. Diese Rate war in beiden Studien höher unter Hochdosis-IL-2 als unter Niedrigdosis-IL-2. In Bezug auf das Gesamtüberleben müssen beide Behandlungsstrategien als äquivalent angesehen werden [6]. Die Behandlung mit Niedrigdosis-IL-2 führte in beiden Studien zu einer ausgeprägten Reduktion der toxischen Nebenwirkungen [11, 12]. Daher wurde in den meisten Zentren außerhalb der USA vorwiegend Niedrigdosis-IL-2 im klinischen Alltag verwendet.

In Bezug auf INF- α konnten 4 Studien (644 Patienten) in eine Metaanalyse einbezogen werden, welche die Wirksamkeit von INF- α mit einer nicht immunologisch aktiven Substanz verglichen [13, 14, 15, 16]. INF- α zeigte bei dieser Auswertung eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 44% nach einem Jahr (Odds-Ratio 0,56; 95%-Konfidenzintervall von 0,40 bis 0,77) und

um 36% nach 2 Jahren (Hazard-Ratio 0,74; 95%-Konfidenzintervall von 0,63 bis 0,88). Eine zusätzliche Studie von Negrier et al. [17] schloss ausschließlich Patienten mit einem intermediären Risikoprofil ein. In dieser Studie kam es mit INF- α -Therapie nur selten zu Remissionen. Das Gesamtüberleben in der Behandlungsgruppe versus Vergleichsgruppe war nicht unterscheidbar [6, 17]. Folglich scheint gerade die Patientengruppe mit einem niedrigen Risikoprofil für immunologische Therapien besonders geeignet zu sein. Das Gesamtergebnis der oben genannten Metaanalyse änderte sich jedoch auch nach Einschluss der Studie von Negrier et al. nicht (Hazard-Ratio für Mortalität nach einem Jahr von 0,62; $p=0,003$).

Weiterhin untersuchten Coppin et al. [6], ob zusätzliche Substanzen den therapeutischen Effekt von IL-2 oder INF- α verstärken können. Dies konnte mit Ausnahme von hoch dosiertem Vitamin A in Kombination mit IL-2 nicht belegt werden. Interessant erscheint hierbei, dass auch der Zusatz von 5-Fluoruracil keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erbringt [18]. 5-Fluoruracil wurde in vielen deutschen Zentren zusätzlich zur INF- α -Therapie verabreicht. Weiterhin konnte nicht gezeigt werden, dass IL-2 besser als INF- α oder vice versa ist. Auch hier ergab sich nach Aussagen des vorliegenden Reviews kein Unterschied [6]. Insgesamt wird die Therapie mit INF- α als sehr sicher eingeschätzt, da keine therapiebedingten Todesfälle berichtet wurden [6]. Dennoch treten bei einer Vielzahl von Patienten schwere Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) auf, die bei INF- α jedoch seltener vorkommen als bei der Therapie mit Niedrigdosis-IL-2 [6]. Hochdosis-IL-2 ist demgegenüber so toxisch, dass es nur unter intensivmedizinischer Überwachung verabreicht werden kann [6].

Beurteilung der methodischen Qualität

Die vorliegende Arbeit wurde entsprechend der im Jahr 2005 gültigen Cochrane-Methodik für systematische Übersichtsarbeiten angefertigt. Die Literatursuche war umfassend; die Autoren bezogen an mehreren Stellen auch bis dato nur als Kongressbeiträge erschienene Studien mit

in ihre Auswertungen ein. Die methodische Qualität der einbezogenen Studien war insgesamt sehr heterogen. Die meisten Studien berichteten die Randomisierungsmethode nicht und keine der Studien wurde verblindet durchgeführt. Ebenso wurde die Statistik zum Großteil nicht entsprechend der zu erwartenden wissenschaftlichen Standards berichtet. So wurden z. B. nur in 3 Studien die Hazard-Ratios mit Konfidenzintervallen berichtet und log rank p -Werte wurden tendenziell eher in Studien mit einem positiven Ergebnis wiedergegeben. Diese lückenhafte und selektive Berichterstattung mindert die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien und somit auch die Aussagekraft der vorliegenden Metaanalyse von Coppin et al.

Am deutlichsten wird die Limitation der Aussagekraft am Beispiel des IL-2. Dessen Wirksamkeit basiert aufgrund fehlender randomisierter klinischer Studien nur auf einem indirekten Nachweis aus dem Vergleich IL-2 versus INF- α . So wird auch die Remissionsrate, die als Rechtfertigung für die IL-2-Therapie immer wieder herangezogen wird, von Coppin et al. sehr kritisch hinterfragt, weil sie zum einen sehr niedrig ist und zum anderen sehr heterogen berichtet wird. Diese kritische Auseinandersetzung spricht für die Qualität des vorliegenden Reviews. Methodisch gut geplante und ausgeführte randomisierte klinische Studien sind daher notwendig, um die wissenschaftliche Evidenz über die Wirksamkeit von IL-2 weiter zu belegen.

Die vorliegende Arbeit schloss die Literatur des Zeitraums von 1995 bis 2005 ein. In den Jahren nach Erscheinen dieser Arbeit sind eine Vielzahl weiterer kleiner Studien zum Thema INF- α und IL-2 publiziert worden. Hiervon soll eine Studie an dieser Stelle erwähnt werden. Nachdem eine Phase-II-Studie der Rosenberg-Gruppe des National Cancer Institutes den therapeutischen Nutzen des Antikörpers Bevacizumab im Nierenzellkarzinom belegen konnte, wurde in der Phase-III-Studie Bevacizumab + INF- α versus INF- α + Placebo getestet [19, 20]. Hervorzuheben ist, dass die INF- α + Placebo-Gruppe a) kein signifikant schlechteres Gesamtüberleben hatte, b) mit 21,3 Monaten ein weitaus längeres Gesamtüberleben be-

richtet wurde als in dem vorliegenden Cochrane-Review (median 13 Monate), und c) erneut einige wenige Patienten (2% im INF- α + Placebo-Arm) eine komplette Remission hatten. Aus immunologischer Sicht stellen diese Ergebnisse erneut die prinzipielle Wirksamkeit des INF- α unter Beweis.

Ein Review-Update ist aus zwei Gründen dringend notwendig. Zum einen sind seit der Publikation des Reviews mittlerweile 10 Jahre vergangen und die Evidenzanalyse sollte die neu erschienenen Studien in die Ergebnisse mit einschließen. Zum anderen hat sich der methodische Standard der Interventionsreviews verändert. Weitere Endpunkte wie Lebensqualität und Nebenwirkungen sollten standardmäßig untersucht werden. Standard-*risk-of-bias*-Instrumente sollte verwendet werden, genauso wie die Bewertung der vorliegenden Gesamtevidenz für die wichtigsten Endpunkte mittels der GRADE-Methodik. Die Darstellung dieser Ergebnisse sollte in der sogenannten „*summary of findings table*“ erfolgen.

Fazit für die Praxis

„Targeted therapies“ konnten bisher keine kurativen Erfolge bei der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms erzielen. Demgegenüber haben ca. 2–7% metastasierte Nierenzellkarzinompatienten mit Immuntherapien eine kurative Behandlungsoption. Eine neue Generation von Immuntherapien wird voraussichtlich in den kommenden Jahren die bisherige Therapie ergänzen. Das vorliegende Review hat gezeigt, dass die Wirksamkeit von INF- α für das Nierenzellkarzinom wissenschaftlich belegbar ist. Hierbei treten jedoch häufig schwere Nebenwirkungen auf. Die Therapie mit INF- α führt bei jungen Patienten mit gutem „*performance status*“ und niedriger Metastasenlast zur signifikanten Senkung des Mortalitätsrisikos. Auch der Einsatz von unspezifischen Immuntherapien kann daher bei den oben genannten Patienten weiterhin in Erwägung gezogen werden.

Korrespondenzadresse

Dr. S. Schmidt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie
Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin
schmidt@dgu.de

Dr. N. Kroeger

Klinik und Poliklinik für Urologie,
Universitätsmedizin Greifswald
F.Sauerbruch Str., 17475 Greifswald
kroegern@uni-greifswald.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Schmidt, F. Kunath und N. Kröger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Krebs in Deutschland 2009/2010 2013: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F__blob%3DpublicationFile. Epub 9
2. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT et al (2005) Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 174(2):466–472 (discussion 72; quiz 801). Epub 2005/07/12
3. Escudier B (2012) Emerging immunotherapies for renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 23(Suppl 8):viii35–viii40
4. Heng DY, Xie W, Regan MM et al (2013) External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 14(2):141–148
5. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J et al (1999) Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 17(8):2530–2540
6. Coppin C, Porzolt F, Awa A et al (2005) Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001425
7. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF et al (2014) Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. Epub JCO.2014.59.0703
8. Yang JC, Hughes M, Kammula U et al (2007) Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 30(8):825–830
9. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA et al (1995) Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 13(3):688–696

10. Fyfe GA, Fisher RI, Rosenberg SA et al (1996) Long-term response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 14(8):2410–2411
11. McDermott DF, Regan MM, Clark JI et al (2005) Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 23(1):133–141
12. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM et al (2003) Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 21(16):3127–3132
13. Kriegmair M, Oberneder R, Hofstetter A (1995) Interferon alfa and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 45(5):758–762
14. o A (1999) Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. *Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet* 353(9146):14–17
15. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M et al (1999) Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 17(9):2859–2867
16. Steineck G, Strander H, Carbin BE et al (1990) Recombinant leukocyte interferon alpha-2a and medroxyprogesterone in advanced renal cell carcinoma. A randomized trial. *Acta Oncol* 29(2):155–162
17. Negrier S, Perol D, Ravaud A et al (2005) Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) of intermediate prognosis? Results of the prospective randomized PERCY Quattro trial. *ASCO Meeting Abstracts*. 23(16_suppl):LBA4511
18. Negrier S, Caty A, Lesimple T et al (2000) Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa with or without fluorouracil. *Groupe Francais d'Immunotherapie, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. J Clin Oncol* 18(24):4009–4015
19. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al (2007) Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 370(9605):2103–2111
20. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al (2003) A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 349(5):427–434

1. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, Okoro C, Raskolnikov D, Parnes HL, Linehan WM, Merino MJ, Simon RM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*. 2015 Jan 27;313(4):390-7.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

Relevanz für die Praxis: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Ist das neu?: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

2. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, Dumez H, de Santis M, Théodore C, Leahy MG, Chester JD, Verbaeys A, Daugaard G, Wood L, Witjes JA, de Wit R, Geoffrois L, Sengelov L, Thalmann G, Charpentier D, Rolland F, Mignot L, Sundar S, Symonds P, Graham J, Joly F, Marreaud S, Collette L, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Cancers Group; Groupe d'Etude des Tumeurs Urogénitales; National Cancer Research Institute Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; German Association of Urologic Oncology (AUO). 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 Jan;16(1):76-86.

Schwerpunkt: Oncology – Genitourinary

Relevanz für die Praxis: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Ist das neu?: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)