



# Adjuvante Chemotherapie bei muskelinvasivem Blasenkarzinom (individuelle Patientendaten)

## Originalpublikation

Vale CL, Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD006018.

## Übersetzung

Von S. Schmidt

## Hintergrund

Trotz einer Reihe von randomisierten kontrollierten Studien besteht weiterhin Unklarheit darüber, ob adjuvante Chemotherapie das Überleben bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs verbessert.

## Ziel

Ziel dieses Reviews war es, die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie beim muskelinvasiven Blasenkrebs zu bewerten. Wir erstellten ein systematisches Review mit Metaanalyse basierend auf aktualisierten individuellen Patientendaten aus allen verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien. Wir untersuchten die lokale Therapie zusammen mit adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur gleichen lokalen Therapie alleine.

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation

## Suchmethodik

Die Suche in MEDLINE und CANCERLIT wurde ergänzt durch Informationen aus Registern und Handsuchen in Kongressbeiträgen sowie durch Gespräche mit für dieses Thema relevanten Studienleitern und Organisationen. Die Suchen wurden bis September 2004 regelmäßig aktualisiert.

## Auswahlkriterien

Wir schlossen randomisierte Studien (RCT) ein, welche Patienten mit histologisch gesichertem Nachweis eines muskelinvasiven Transitionalzellkarzinoms der Harnblase (z. B. klinisches Stadium T2–T4a) mit oder ohne lokaler adjuvanter Chemotherapie behandelten.

## Datensammlung und Analyse

Wir sammelten, validierten und reanalysierten Daten von allen randomisierten Patienten aus allen verfügbaren randomisierten Studien, insgesamt 491 Patienten aus 6 RCT. Für alle Endpunkte berechneten wir gepoolte Hazard Ratios (HR) mittels des Fixed-effect-Modells. Um die mögliche Auswirkung des Studiendesigns auf den Behandlungseffekt festzustellen, haben wir a priori Studien nach Designaspekten gruppiert und analysiert. Für den primären Endpunkt Überleben verwendeten wir eine stratifizierte Log-rank-Analyse, um jegliche Effektdifferenzen in vordefinierten Patientensubgruppen zu untersuchen.

## Hauptergebnisse

Die Analysen basieren auf 491 Patienten aus 6 RCT, welche 90 % der Patienten, die in Chemotherapiestudien mit Cisplatin-basierter Kombination randomisiert wurden und 66 % der Patienten aus allen relevanten Studien repräsentieren. Die Power dieser Metaanalyse ist eindeutig begrenzt. Die Gesamt-HR für das Überleben von 0,75 (95 %-Konfidenzintervall: 0,60–0,96;  $p = 0,019$ ) deutet auf eine 25%ige relative Reduktion des Todesrisikos für die Chemotherapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe hin. Die Cox-Regression deutet darauf hin, dass kleine Ungleichgewichte in den Patienteneigenschaften nicht die Ergebnisse zugunsten der Chemotherapie verzerren. Allerdings ist die Auswirkung von Studien, die frühzeitig beendet wurden, für Patienten, die nicht die zugeleitete Behandlung oder keine Salvagechemotherapie erhielten, weniger klar.

## Schlussfolgerung der Autoren

Diese Metaanalyse basierend auf individuellen Patientendaten liefert die derzeit beste verfügbare Evidenz zur Rolle der adjuvanten Chemotherapie für Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs. Derzeit ist die Evidenz jedoch unzureichend, um zuverlässige Behandlungsentscheidungen zu treffen. Diese Ergebnisse unterstreichen die dringende Notwendigkeit für weitere Forschung zum Einsatz der adjuvanten Chemotherapie. Die Ergebnisse von entsprechend großen ran-

domisierten Studien, wie die laufende EORTC-30994-Studie, sind erforderlich, bevor endgültige Schlussfolgerungen gezogen werden können.

## Kommentar

Von D. Wilborn und S. Schmidt

Man mag sich fragen, warum wir in unserer Rubrik „Evidenzbasierte Medizin“ ein Review von 2006 kommentieren, wo wir uns gleichwohl bemühen, Ihnen ein aktuelles Review zu präsentieren. Das Jahr 2006 liegt immerhin bereits 10 Jahre zurück. Für die schnelle Informationsentwicklung bedeutet das schon eine halbe Ewigkeit! Die Gründe hierfür liegen diesmal in der speziellen Methodik, welche die Autoren anwenden: Eine Metaanalyse, welche auf individuellen Patientendaten basiert. Diese besondere und immer noch seltene Form der Evidenzsynthese war der ausschlaggebende Grund, dieses Review zu wählen. In unserer Sektion „Evidenzbasierte Medizin“ in *Der Urologe* präsentieren wir ein solches Review zum ersten Mal.

Das Harnblasenkarzinom ist eine der komplexesten Tumorerkrankungen der urologischen Onkologie. Es betrifft Frauen wie Männer weltweit, obwohl der Tumor 3- bis 4-mal häufiger bei Männern auftritt [1]. Unter Männern in den USA und Europa ist es die vierthäufigste diagnostizierte Krebserkrankung, mit weltweit 430.000 neuen Fällen in 2012 [2, 3]. Krebsregisterdaten zeigen für Deutschland eine altersstandardisierte Inzidenz von >15,6 pro 100.000 für Männer und >3,5 pro 100.000 für Frauen [3]. Aufgrund des weiter zunehmenden Anteils älterer Menschen in der Bevölkerung wird die Zahl der Neuerkrankungen voraussichtlich weiter leicht ansteigen [4]. Erstaunlich ist, dass Europa im internationalen Vergleich weltweit die höchsten Inzidenzraten an Blasenkrebs aufzeigt [3].

Das vorliegende systematische Cochrane Review von Vale und der „Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration“ stammt zwar aus dem Jahr 2006 [5], doch ist die Thematik heute immer noch von größter Bedeutung angesichts der hohen epidemiologischen Kennzahlen und assoziierten Therapie- sowie ge-

sellschaftlichen Kosten. Vor allem aber ist diese Arbeit methodisch hoch spannend. So gibt es wenige Cochrane Reviews wie auch andere systematische Übersichtsarbeiten, deren metaanalytischen Ergebnisse auf IPD statt auf aggregierten Studiendaten basieren.

Die Autoren des Reviews untersuchen die klinisch relevante Forschungsfrage, ob die Wirksamkeit der adjuvant verabreichten Chemotherapie in Kombination mit der lokalen Standardbehandlung (alleinige Zystektomie, alleinige Strahlentherapie als auch die Kombination aus präoperativer Strahlentherapie und Zystektomie) im Vergleich zur alleinigen lokalen Standardbehandlung ohne adjuvante Chemotherapie belegt ist. Wie bei der „Cochrane Urology Group“ üblich, wurden nur Daten aus randomisierten Studien in die Analyse eingeschlossen.

Es wurden Patienten mit einem histologisch gesicherten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (klinisches Stadium T2–T4a) berücksichtigt. Um die Vergleichbarkeit der Daten herzustellen, war gefordert, dass in beiden Kontrollarmen der jeweiligen Studien die gleiche lokale Standardtherapie verabreicht worden war. Das bedeutet, der einzige Unterschied bestand aus dem Zusatz der adjuvanten Chemotherapie in der Interventionsgruppe. Die untersuchten Endpunkte waren das Gesamtüberleben, gesamtes krankheitsfreies und lokales krankheitsfreies Überleben, sowie metastasenfreies Überleben.

Die systematische Suche zur Identifizierung aller erforderlichen Informationen für die Metaanalyse fand wie in Cochrane Reviews üblich statt. Zusätzlich wurden die Studienleiter der identifizierten RCT nach ihrer Kenntnis über zusätzlich relevante Studien zu diesem Thema befragt, um so publizierte wie unpublizierte Daten zu erhalten. Die systematische Suche schloss alle Veröffentlichungen bis September 2004 ein.

Das ist ein Hauptkritikpunkt dieses Reviews: Mittlerweile sind seit Publikation dieses Reviews 10 Jahre vergangen – und es gibt kein Update. Ein solches Update wäre jedoch wünschenswert, da Cochrane für sich beansprucht, aktuelle und bestverfügbare Evidenz zu generieren und zu transportieren – nur steht

dieser Anspruch in der Realität wie so häufig auch hier im Gegensatz zu den verfügbaren Ressourcen. Auch für die Anwendbarkeit der Ergebnisse aus heutiger Sicht bedeutet das Publikationsalter des Reviews durchaus eine Einschränkung hinsichtlich der klinischen Relevanz bzw. Vergleichbarkeit. Denn die Daten dieses Reviews basieren auf Studiendaten, welche hauptsächlich in den 1980-er Jahren erhoben worden sind. Nun, 20–30 Jahre später, haben sich neue diagnostische Methoden wie auch Änderungen der therapeutischen Behandlung ergeben, welche die Vergleichbarkeit der heutigen Patienten- und Behandlungscharakteristika von der damaligen Situation einschränkt.

Metaanalysen von individuellen Patientendaten (IPD) sind eine besondere Form in der systematischen Zusammenfassung von Information. Anstatt aggregierte (zusammengefassten) Daten aus Studienpublikationen zu extrahieren, werden die „reinen“ (ursprünglichen) Forschungsdaten direkt von den Forschern, die ihre Studiendaten zur Reanalyse beisteuern, angefragt. Diese Daten gehen dann in die metaanalytische Berechnung des Reviews ein – und eben nicht die von den Forschern und Statistikern der jeweiligen Studien bereinigten Daten.

IPD-Metaanalysen sind immer noch rar – und in der Regel eher nicht in Cochrane Reviews zu finden. Als Gründe hierfür ist zum einen die vorauszusetzende Grundmotivation der Studienleiter der Primärstudien zu nennen, die ihre unverfälschten Studiendaten herausgeben müssen. Hierin kann natürlich auch ein Bias entstehen – Studiendaten, welche eher von Unvollständigkeit oder von mittelmäßiger Qualität zeugen, dürften hier weniger selten auf Zustimmung zur Herausgabe treffen, als qualitativ besser durchgeführte Studien (was auch immer der Grund für die Datensorgfalt sein mag). Zum anderen dauern IPD-Metaanalysen gewöhnlich länger und sind kostenintensiver als eine systematische Übersichtsarbeit, welche auf publizierten aggregierten Daten basiert.

Für die Erstellung der Datenbank des vorliegenden Reviews führten die Autoren eine Reihe von Kontrollen durch, z. B. der Check nach fehlenden Werten,

Datengültigkeit und Konsistenz über die Variablen hinweg. Die Randomisierungsqualität wurde durch die Suche nach ungewöhnlichen Mustern in der Datenbank beurteilt. Dies waren Maßnahmen, die im Sinne der Risk-of-bias-Bewertung durchgeführt wurden.

Von den insgesamt neun nach Revisi-on der Einschlusskriterien identifizierten Studien konnten für 3 dieser Studien keine Daten zugänglich gemacht werden. Die anderen 6 Studien randomisierten insgesamt 498 Patienten. Von 5 Patienten fehlten dennoch die Daten, sodass die Metaanalyse schlussendlich auf 491 Patientendaten beruht, was wiederum 90 % aller randomisierten Patienten aus allen Cisplatin-basierten Chemotherapie-Studien einschließt.

Zusätzlich kommt hinzu, dass die vorliegenden Daten zu den Behandlungsergebnissen auf sehr viel weniger Patienten basieren als ursprünglich geplant (und damit auch als ursprünglich gewertet): 4 dieser 6 Studien sind frühzeitig gestoppt worden. Gründe hierfür lagen für 3 Studien an Zwischenanalysen, die entweder einen signifikanten Vorteil für oder gegen die Interventionstherapie zeigten, sodass aus ethischen Gründen diese Studien vorzeitig beendet wurden. In der 4. Studie war die unzureichende Patientenakquise der Grund für das vorzeitige Stoppen.

Insgesamt basieren die Daten dieser Metaanalyse auf Patienten, welche im Mittel 62 Jahre alt waren (23 bis 85 Jahre), hauptsächlich pT3, Grad-3-Tumoren hatten und im Mittel ein Follow-up der Überlebensdaten von 5,2 Jahren hatten (0,1 bis 14,8 Jahre). Bei den eingeschlossenen Studien fallen folgende Unterschiede im Hinblick auf die Interventionen auf: In allen Studien bestand die Intervention aus einer Cisplatin-basierten Chemotherapie; in einer Studie nur Cisplatin, in den anderen Studien, Cisplatin-basierte Kombinationen mit Methotrexate, Vinblastin und Cyclophosphamid oder entweder Doxorubicin oder Epirubicin. Die Cisplatin-Dosierung reichte von 90 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus für 2 Zyklen bis 100 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus für 4 Zyklen alle 3 bis 4 Wochen. Die lokale Therapie war in allen Studien die radikale Zystektomie.

Die Gesamtergebnisse für das Überleben deuteten auf eine 25%ige relative Reduktion des Mortalitätsrisikos für die Chemotherapie- im Vergleich zur Kontrollgruppe hin. In absoluten Zahlen bedeutet das eine Verbesserung des Überlebens um 9 % für die adjuvante Chemotherapiegruppe nach 3 Jahren. Die Konfidenzintervalle sind jedoch breit, sodass die Effektschätzung unpräzise ist. Der Test auf statistische oder klinische Heterogenität bleibt negativ. Diese Ergebnisse beruhen alleinig auf 400 Patientendaten und 238 Todesfällen („events“). Das sind die wissenschaftlichen Informationen, wie sie bis zum Jahr 2004 vorlagen. In der Realität werden im klinischen Alltag viele Tausende Patienten weltweit mit adjuvanter Therapie zusätzlich zur radikalen Zystektomie behandelt.

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zum Blasenkarzinom [6] heißt es, dass „Bei Patienten mit einem organ-überschreitenden Harnblasenkarzinom ( $\geq$ pT3) und/oder pN+ eine multidisziplinäre Abstimmung zur weiteren Therapieplanung erfolgen soll. [Expertenkonsens]“. Und weiter: „Die adjuvante Kombinationschemotherapie (3–4 Zyklen) nach Zystektomie soll cisplatinbasiert sein.“ Diese Soll-Empfehlung wurde von der Leitliniengruppe mit moderater Qualität der Evidenz nach GRADE angegeben. Im Hintergrundtext erläutern jedoch die Autoren, dass die Anzahl der Chemotherapiezyklen bisher nicht in randomisierten Studien geprüft worden ist.

Die Leitlinienautoren haben die aktuelle Evidenz zum Thema adjuvante Chemotherapie aufgearbeitet. Die neuen Ergebnisse beruhen auf einer systematischen Suche nach relevanten Quellen bis 2013. Nach diesen neueren Ergebnissen führt die adjuvante Kombinationschemotherapie zu einer relativen Reduktion der Gesamtmortalität von insgesamt 26 % in einer mittleren Nachsorgezeit von 2,5 bis 5,75 Jahren. Somit profitiert jeder 9. Blasenkarzinompatient von der Behandlung. Dieses Ergebnis unterscheidet sich damit kaum von den Daten von 2004 aus diesem Cochrane Review. Daher könnte man sich zur Interpretation verleiten lassen, dass die Datenlage und somit die vorliegenden Ergebnisse stabil

sind. Es muss aber vielmehr konstatiert werden, dass es keine wirklich neuen und zusätzlichen Studien zu diesem Thema gegeben hat und die Datenbasis bis heute einfach limitiert und sehr dünn ist.

In der Leitlinie wird allerdings auch die immer noch offene Frage erwähnt, ob eine bestimmte Kombination von Chemotherapeutika bevorzugt werden kann. Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es lediglich Hinweise darauf, dass die Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie wirksamer ist als die rein Cisplatin-basierte. Im klinischen Alltag ist diese jedoch ausschließlich für Patienten mit guter Nierenfunktion (GFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>KO) und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) zu empfehlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2016).

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass IPD-Metaanalysen die Qualität der Daten und die Art der durchgeführten Analysen verbessern können und zuverlässigere Ergebnisse liefern [7]. Aus diesem Grund werden sie als „Goldstandard“ einer systematischen Überprüfung angesehen [8]. Tatsächlich haben IPD-Metaanalysen endgültige Antworten auf klinische Fragen geliefert, die möglicherweise nicht aus aggregierten Daten hätten entstehen können [9]. Allerdings sind IPD-Metaanalysen nur so gut wie die vorhandenen Studien. Wenn also die Datenlage aus RCT mangelhaft ist, weil sie methodisch oder klinisch limitiert sind, also auf kleinen Patientenkollektiven basieren oder klinisch heterogen sind, können auch IPD-Metaanalysen hier keine Abhilfe schaffen.

So kann man nur nachdrücklich empfehlen, was auch die Schlussfolgerung von Sternberg et al. ist, die die neuen Ergebnisse der EORTC-30994-Studie präsentieren [10]: Eine aktualisierte IPD-Metaanalyse und Biomarkerforschung sind erforderlich, um das Potential für den Überlebensvorteil in Untergruppen von Patienten weiter zu erforschen. Ihre Aussage bezieht sich zwar auf den Studienvergleich „unmittelbare versus verzögerte Chemotherapie nach radikaler Zystektomie“, doch kann diese Empfehlung auch für die Forschungsfrage adjuvante Chemotherapie vs. keine Chemotherapie nach radikaler Zystektomie gelten,

in der die Datenlage genauso prekär ist. Im nächsten Schritt wäre dann die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt der adjuvanten Chemotherapie zu klären. Welcher Ansatz sich in der täglichen Praxis durchsetzen wird, bleibt zu untersuchen. Vielmehr sollten sich Kliniker in der Patientenbehandlung bewusst sein, wie limitiert die aktuelle Datenlage zu diesem Thema ist.

### Korrespondenzadresse

**Dr. S. Schmidt**

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie  
Nestorstr. 8–9 (1. Hof), 10709 Berlin, Deutschland  
schmidt@dgu.de

**Danksagung.** UroEvidence dankt Ingrid Töws und Katharina Kunzweiler (beide Cochrane Deutschland) für die Durchsicht und Kommentare zu dieser Übersetzung.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** D. Wilborn und S. Schmidt geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht. Beide sind Mitglied von UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH (2010) The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int* 105(3):300–308
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 49(6):1374–1403
3. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F (2016) Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* 71(1):96–108. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.010
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2012) Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. RKI, Berlin
5. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2006) Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *Cochrane Database Syst Rev*. doi:10.1002/14651858.cd006018
6. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2016) Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, AWMF-Registrierungsnum-

mer 03 2/0380L. [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_Harnblasenkarzinom\\_Langversion\\_1.1.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_1.1.pdf). Zugegriffen: 1.12.2016

7. Stewart LA, Tierney JF (2002) To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval Health Prof* 25(1):76–97
8. Chalmers I (1993) The Cochrane collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann N Y Acad Sci* 703:156–163 (discussion 163–165)
9. Cochrane Methods (2016) IPD meta-analysis. <http://methods.cochrane.org/ipdma/about-ipd-meta-analyses>. Zugegriffen: 1.12.2016
10. 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 (2015) Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16(1):76–86

1. Newgreen D, Bosman B, Hollestein-Havelaar A, Dahler E, Besuyen R, Sawyer W, Bolduc S, Rittig S. Solifenacin in Children and Adolescents with Overactive Bladder: Results of a Phase 3 Randomised Clinical Trial. *Eur Urol*. 2016 Sep 28. pii: S0302-2838(16)30573-5.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis:

— Ist das neu?:

2. Malde S, Nambiar AK, Umbach R, Lam TB, Bach T, Bachmann A, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Madersbacher S, Mamoulakis C, Tikkinen KA, Gravas S; European Association of Urology Non-neurogenic Male LUTS Guidelines Panel. Systematic Review of the Performance of Noninvasive Tests in Diagnosing Bladder Outlet Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol*. 2016 Sep 26. pii: S0302-2838(16)30661-3.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis:

— Ist das neu?:

\*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)