

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-085 Durvalumab

Stand: Juli 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Durvalumab

[zur neoadjuvanten und anschließend nach radikaler Zystektomie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: • Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2022
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab L01XC28 Imfinzi	<u>Anwendungsgebiet:</u> Durvalumab in Kombination mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie nach radikaler Zystektomie ist zur Behandlung von Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC) angezeigt.
Zytotoxische Chemotherapien	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms
Doxorubicin L01DB01 generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Methotrexat L01BA01 generisch	Methotrexat medac 25 mg/ml wird angewendet bei: - Harnblasenkarzinomen - in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin wird angewendet bei: lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms in Kombination mit Cisplatin.
Monoklonale Antikörper	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Nivolumab
L01FF01
Opdivo

Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-085 (Beratung nach § 35a SGB V)

Durvalumab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	40
Referenzen	43

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AC	Adjuvant Chemotherapy
CI	Confidence Interval
CM	Cisplatin und Methotrexat
CMV	Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin
CPS	Combined Positive Score
CT	Computed Tomography
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gemcitabin und Cisplatin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Gy	Gray (Einheit für ionisierende Strahlung)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MIBC	Muscle-invasive Bladder Cancer
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin
MVEC	Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin
NAC	Neoadjuvant Chemotherapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
RC	Radical Cystectomy
RCT	Randomized Controlled Trial
RT	Radiotherapy
SCC	Squamous Cell Carcinoma
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UC	Urothelial Carcinoma
UTUC	Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Neoadjuvante und adjuvante Behandlung nach radikaler Zystektomie des muskelinvasiven Blasenkrebs (MIBC).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Harnblasenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 05.02.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1374 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Nachträglich wurde am 08.04.2025 die aktualisierte S3 Leitlinie zum Harnblasenkarzinom vom Leitlinienprogramm Onkologie identifiziert.

Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Boutaleb I et al., 2024 [1].

Perioperative chemotherapy and immunotherapy to optimize cystectomy outcomes in the curative intent of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The aim of this study was to perform a systematic literature review and meta-analysis to evaluate the effect of chemotherapy and/or immunotherapy in the neoadjuvant and/or adjuvant setting in patients with non-metastatic muscle-invasive bladder cancer.

Methodik

Population:

- patients with non-metastatic muscle-invasive bladder cancer

Intervention:

- chemotherapy and/or immunotherapy, in the neoadjuvant and/or adjuvant setting

Komparator:

- cystectomy alone or comparison of protocols

Endpunkte:

- overall survival
- progression-free survival
- relapse-free survival
- pathological downstaging
- metastasis-free survival

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature review was conducted by two independent authors (IB and GM) using the PubMed, Scopus, and clinicaltrials.gov databases
- search between 1994 and 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB2 für RCT
- Keine Qualitätsbewertung für Beobachtungsstudien

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 26 studies: 24 prospective (92%), 1 retrospective (4%), and 1 observational (4%).

- 7 studies focused on neoadjuvant chemotherapy (NAC) (27%), eight on adjuvant chemotherapy (31%), nine on neoadjuvant immunotherapy (35%), and two on adjuvant immunotherapy (7%).

Charakteristika und Qualität der Studien:

Neoadjuvante Chemotherapy (Table 1):

Author and year	Region, Country	Study type	Number of included patients (n)	Chemotherapy protocols	Objectives	Results	Risk of bias (Rob2)	Ref.
Sengeløv et al., 2002	Denmark	Randomized clinical trial, DAVECA 8901	33 patients 17 in the NAC arm 16 in the cystectomy-alone arm	3 cycles of 100 mg/m ² of cisplatin and 250 mg/m ² of methotrexate	To compare the results on overall survival and progression-free survival	Increase in median survival (82.5 months in the NAC arm vs. 45.8 months in the control arm, $P = 0.76$) No significant difference in the 5-year overall survival (64% vs. 46%) or progression-free survival (41% vs. 36%)	Some concerns	[19]
Sherif et al., 2002	Sweden, Finland and Norway	Multicenter randomized clinical trial NCT2	319 patients 155 in the NAC arm 154 in the cystectomy-alone arm	3 cycles of 21 days of cisplatin 100 mg/m ² and methotrexate 250 mg/m ²	To compare the results on overall survival and evaluate tumor downstaging	No significant difference in overall survival (53% vs. 46%) HR 0.8 (0.6–1.1), $P = 0.24$ Significant difference in the rate of pathological complete response (pCR) with pT0 stage (26% vs. 11%, $P = 0.001$)	Low	[20]
Grossman et al., 2003	United-States	Multicenter randomized clinical trial	317 patients 153 in the M-VAC arm 154 in the cystectomy-alone arm	3 cycles of 28 days Methotrexate 30 mg/m ² D1–15–22 Vinblastine 3 mg/m ² D2–15–22 Doxorubicine 30 mg/m ² and cisplatin 70 mg/m ² D2	To assess overall survival, 5-year survival, and tumor downstaging	Increase in overall survival (77 months in the NAC arm vs. 46 months, $P = 0.06$) and an improvement in 5-year survival (57% vs. 43%) The NAC also favored tumor downstaging, with a higher percentage of pT0 stage post-cystectomy (38% vs. 15%)	Low	[21]
International collaboration of trialists, 2011	International	Multicenter randomized clinical Trial	428 patients 216 in the CMV arm 212 in the cystectomy-alone arm	3 cycles of 21 days Methotrexate 30 mg/m ² D1–8 Vinblastine 4 mg/m ² D1–8 Cisplatin 100 mg/m ² D2	To evaluate the 10-year overall survival and the risk of progression	16% reduction in the risk of mortality (HR: 0.84, 95% CI: 0.72–0.99, $P = 0.037$) No significant difference in the risk of progression (40% in the CMV arm vs. 39% in the control group, HR: 0.96, 95% CI: 0.80–1.15, $P = 0.632$)	Low	[22]
Kitamura et al., 2014	Japan	Randomized clinical trial	130 patients 64 in the M-VAC arm 66 in the cystectomy-alone arm	2 cycles of 28 days Methotrexate 30 mg/m ² D1–15–22 Vinblastine 3 mg/m ² D2–15–22 Doxorubicine 30 mg/m ² D2 Cisplatin 70 mg/m ² D2	To assess the 5-year overall survival and progression-free survival	No significant difference in overall survival at 5 years between the two groups (72.3% vs. 62.4), HR: 0.65 (95% CI: 0.19–2.18, $P = 0.07$) Improvement in progression-free survival (67.9% vs. 56.4% in the control group)	Low	[23]
Zargar et al., 2015	United-States, Canada and Europe	Comparative multicenter retrospective study	935 patients 602 in the GC arm 183 MVAC 144 other protocol	–	To evaluate the complete pathological responses (pCR) and partial pathological responses (pPR), as well as the overall survival	No significant difference in either pathological complete response (pCR) rates (23.9% for GC vs. 25.1% for MVAC) or partial pathological response (pPR) rates (43.7% for GC vs. 44.8% for MVAC), $P = 0.2$ No significant difference in overall survival, HR: 1.25 (95% CI 0.80–1.93)	–	[24]
Pfister et al., 2022	France	Phase 3 multicenter randomized clinical trial	437 patients in the neo-adjuvant setting 218 in the dd-MVAC arm 219 in the GC arm	6 cycles every 2 weeks of dd-MVAC: MTX 30 mg/m ² (D1) Vinblastine 3 mg/m ² , doxorubicine 30 mg/m ² , cisplatin 70 mg/m ² (D2) 4 cycles every 3 weeks of GC: gemcitabine D1–8 1.250 mg/m ² , cisplatin 70 mg/m ² D1	To compare the progression-free survival at 3 years and evaluate the complete pathological response	dd-MVAC resulted in an increased progression-free survival at 3 years compared to GC, with a PFS of 66% vs. 56%, HR: 0.70 (95% CI: 0.51–0.96), $P = 0.025$ Higher rate of pathological complete response in the dd-MVAC arm (42% vs. 36%) Overall survival will be analyzed after 5 years of follow-up	Low	[25]

Adjuvante Chemotherapie (Table 2):

Author and year	Region, Country	Study type	Number of included patients (n)	Chemotherapy protocols	Objectives	Results	Risk of bias (Rob2)	Ref.	
Studer et al., 1994	Switzerland	Randomized clinical trial	77 patients 40 in the cystectomy-alone arm 37 in the AC arm	3 cycles of 90 mg/m ² of cisplatin alone	To evaluate overall survival	No significant difference between the two arms in the 5-year overall survival rate (54% vs. 57% in the AC group, <i>P</i> = 0.65)	High	[26]	
Stöckle et al., 1995	Germany	Randomized clinical trial	49 patients 23 in the cystectomy-alone arm 26 in the AC arm	3 cycles of M-VAC: methotrexate 30 mg/m ² , vinblastine 3 mg/m ² , cisplatin 70 mg/m ² and doxorubicine 30 mg/m ² or M-VEC (epirubicine 45 mg/m ²)	To evaluate progression-free survival	Significant difference (87% progression in the cystectomy-alone arm vs. 42%, <i>P</i> = 0.0005)	Some concerns	[27]	
Lehmann et al., 2006	Germany	–	49 patients 23 in the cystectomy-alone arm 26 in the AC arm	–	Long-term results of Stöckle et al's study To assess 10-years progression-free survival, overall survival and tumor-free survival	Progression-free survival of 13% in the cystectomy arm vs. 43.7% (HR: 2.84 (1.46–5.54), <i>P</i> = 0.002) Overall survival of 17.4% vs. 26.9% (HR: 1.75 (0.95–3.23), <i>P</i> = 0.069) Disease-free survival of 17.4% vs. 41.7% (HR: 2.52 (1.28–4.99), <i>P</i> = 0.007)	–	[28]	
Freiha et al., 1996	United-States	Randomized clinical trial	50 patients 25 in the cystectomy-alone arm 25 in the AC arm	4 cycles of 21 days with cisplatin (100 mg/m ²), methotrexate (30 mg/m ²) and vinblastine (4 mg/m ²)	To evaluate progression-free survival and risk of recurrence	Improvement in progression-free survival (33% in the cystectomy arm vs. 52%, <i>P</i> = 0.01) Decreased risk of recurrence in the CMV arm by 48% vs. 20%	Low	[29]	
Cognetti et al., 2012	Italy	Multicenter randomized clinical trial	194 patients 102 in the immediate AC arm 92 in the delayed AC arm	4 cycles of 28 days of gemcitabine (1000 mg/m ²) and cisplatin 70 mg/m ² 2 subgroups: One receiving cisplatin on D2 and the other on D15	To evaluate 5-year overall survival and disease-free survival	No significant difference in overall survival at 5 years (43.4% in the immediate GC arm vs. 53.7%) HR: 1.29 (0.84–1.99) <i>P</i> = 0.24 No difference in disease-free survival at 5 years (37.2% vs. 42.3%) HR: 1.08 (0.73–1.59) <i>P</i> = 0.7 No difference based on the timing of cisplatin administration	Low	[30]	
	Sternberg et al., 2014	Europe and Canada	Multicenter randomized clinical trial	284 patients 141 in the immediate AC arm 143 in the delayed AC arm	4 cycles for arm A, 6 cycles for arm B 3 different protocols: M-VAC, high-dose M-VAC and GC	To evaluate 5-year overall survival and progression-free survival	No significant difference in overall survival at 5 years (53.6% in the immediate CT arm vs. 47.7%, HR: 0.78 (0.56–1.08); <i>P</i> = 0.13) Significant difference in progression-free survival (47.6% vs. 31.8%, HR: 0.54, (0.4–0.73), <i>P</i> < 0.0001)	Low	[31]
	Galsky et al., 2016	United-States	Observational study	5653 patients, of whom 23% received adjuvant chemotherapy	–	Improvement in overall survival at 5 years for adjuvant CT (37% vs. 29.1%) HR: 0.70 (0.64–0.76), <i>P</i> < 0.001 Data support the use of adjuvant CT, especially in patients who did NOT receive NAC.	–	[32]	
	Zhegalik et al., 2020	Byelorussia	Randomized clinical trial	100 patients 53 in the immediate AC arm 47 in the delayed AC arm	2 cycles of 28 days of cisplatin 75 mg/m ² and gemcitabine 1000 mg/m ²	To compare overall survival, cancer-specific survival and disease-free survival	No significant difference in overall survival at 5 years (35% vs. 27%, HR: 0.7 (0.45–1.11), <i>P</i> = 0.13) No significant difference in cancer-specific survival (42% vs. 37%, HR: 0.84 (0.50–1.41), <i>P</i> = 0.51) No significant difference in disease-free survival (43% vs. 36%, HR: 0.77 (0.46–1.28), <i>P</i> = 0.31)	Some concerns	[33]

Adjuvante Immunotherapie

Author and year	Region, country	Study type	Number of included patients (n)	Immunotherapy protocols	Objectives	Results	Risk of bias (Rob2)	Ref.
Bellmunt et al., 2021	International	Multicenter, open-label, randomized clinical trial	809 patients 406 in the atezolizumab arm 403 in the cystectomy-alone arm	Atezolizumab 1200 mg every 3 weeks, for 16 cycles or up to 1 year	To evaluate disease-free survival and overall survival	Disease-free survival at 18 months is 51% in the atezolizumab arm vs. 49%, HR: 0.89 (0.74–1.08), $P = 0.24$. Overall survival at 1 year is 88% vs. 81%, and at 18 months is 79% vs. 73%, HR 0.85 (0.66–1.09) No evidence of efficacy of atezolizumab in the adjuvant setting	Low	[42]
Bajorin et al., 2021	International	Multicenter, double-blind, randomized clinical trial	709 patients 353 in the nivolumab arm 356 in the placebo arm	Nivolumab 240 mg every 2 weeks until 1 year or recurrence	To evaluate disease-free survival and metastasis-free survival	Improvement in disease-free survival at 1 year (62.8% in the nivolumab arm vs. 46.6%) HR: 0.70 (0.55–0.90), $P < 0.001$ Metastasis-free survival of 40.5 months vs. 29.5 months. Results even more pronounced in patients with PD-L1 > 1%	Low	[43]

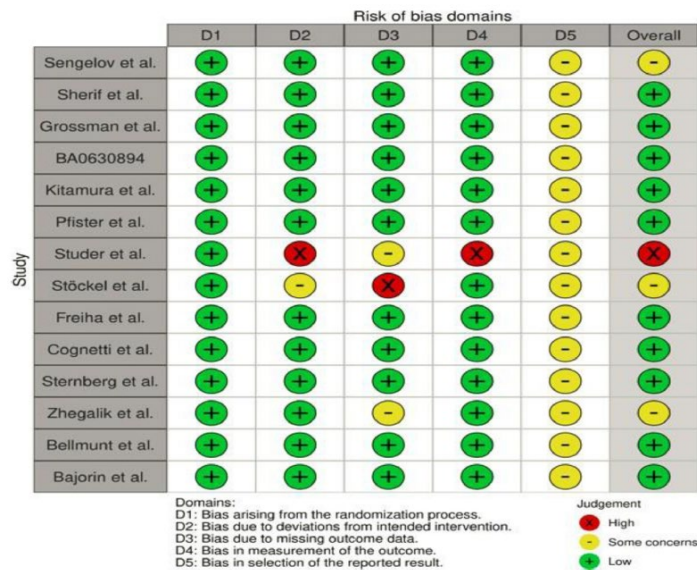


Fig. 3. Traffic light plots for the individual risk of bias in each included study.

Studienergebnisse:

Neoadjuvant chemotherapy (NAC)

Of the seven included trials (Table 1), six were randomized clinical trials using cisplatin-based chemotherapy. Five trials had a control arm with cystectomy alone [15–19], and one trial compared gemcitabine cisplatin (G/C) with dose-dense methotrexate-vinblastine-doxorubicincisplatin (ddMVAC) [20]. The remaining trial was retrospective and compared G/C, MVAC, and other chemotherapy protocols [21].

The first two selected clinical trials [15,16] used cisplatin in combination with methotrexate and showed no significant difference in overall survival (OS). The study by Sherif et al. reported significant pathological downstaging with a pathological complete response (pCR) rate of 26% in the NAC arm [16]. Another study by Kitamura et al. using 2 cycles of MVAC did not show any significant difference in 5-year OS, which was 72.3% in the MVAC arm and 62.4% for cystectomy alone, but an improvement in median progression-free survival, 67.9% and 56.4%, respectively [19].

The first positive results of NAC were reported by Grossman et al. [17]. This 2003 study (n = 317) reported a significant difference in 5-year OS, which was 57% in the MVAC-based NAC arm versus 43% in the cystectomy alone arm, with median overall survival of 77 versus 46 months, respectively. The BA0630894 trial enrolled 428 patients and evaluated the CMV protocol after 10 years of follow-up. A 16% reduction in the risk of death in favor of NAC was reported, but there was no significant difference in progression-free survival [18]. The most recent study by Pfister et al. in 2022, compared the effect of 4 cycles of G/C versus 6 cycles of dd-MVAC [20]. Three-year PFS was improved in the dd-MVAC arm to 66% compared to 56% for G/C. In accordance, time to death due to bladder cancer was increased in the dd- MVAC group but no evidence of improved overall survival was found with dd-MVAC versus G/C treatment after five years of follow-up [20].

Finally, the G/C-MVAC comparison was also performed in a retrospective study by Zargar et al. to evaluate pathological downstaging [21] and no significant difference was found (pCR of 23.9% vs. 25.1% and pPR of 43.7% vs. 44.8%).

Adjuvant chemotherapy (AC)

Eight studies evaluating AC were included (Table 2).

Studer et al. used cisplatin monotherapy in 37 out of 77 patients to assess 5-year OS and found no significant results, with a 5-year OS of 57% for AC and 54% for cystectomy alone [22]. Stöckle et al. evaluated the use of 3 cycles of MVAC on PFS and demonstrated progression in 87% of patients without AC compared to 42% with AC [23]. The long-term results of this study were presented by Lehmann et al., with an assessment of 10-year OS and tumor-free survival, which were 26.9% and 41.7% for AC, and 17.4% and 17.4% for cystectomy alone [25].

The study by Freiha et al. evaluated PFS and the recurrence-free survival in 49 patients who received 4 cycles of MVC, and showed an increase in PFS and a decrease in the recurrence-free survival in the AC arm, with rates of 52% and 48%, respectively [24]. Some studies also compared the effect of immediate versus deferred AC. The first study using G/C was conducted by Cognetti et al. and evaluated 5-year OS and disease-free survival and showed no significant difference, with a lower response in the immediate G/C postsurgery arm (43.4% and 37.2%, respectively) compared to the deferred arm (53.7% and 42.3%, respectively) [26]. The same results were observed in the studies by Sternberg et al. [27] and Zhegalik et al. [28] with 284 and 100 patients, respectively, showing no significant difference in 5-year OS.

However, the study by Sternberg showed an improvement in PFS with immediate chemotherapy (47.6% vs. 31.8%), especially in patients without nodal involvement. The observational study by Galsky et al. in 2016 included 5653 patients, 23% of whom received AC [29], and showed an improvement in 5-year OS to 37% in the AC arm compared to 29.1% for cystectomy alone.

Adjuvant immunotherapy

Bajorin et al. (CheckMate 274) evaluated diseasefree survival and risk of metastasis in 709 patients after radical cystectomy, of whom 353 received nivolumab as adjuvant therapy [44]. A significant difference was observed, with a 1-year DFS of 62.8% in the nivolumab arm compared to 46.6%, and a longer metastasis-free survival of 40.5 months compared to 29.5 months. The positive results of the study were even higher in patients with PD-L1 expression > 1%. Overall survival data are pending.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review and meta-analysis confirm the known positive impact of platinum-based chemotherapy in the perioperative setting on improving survival in patients with muscle-invasive bladder cancer. Studies using immunotherapy and targeted therapies show encouraging results; however, more data are needed before these therapeutic approaches can be fully integrated into our daily practice.

Kommentare zum Review

In dem SR wurden sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Therapien eingeschlossen. Für die Chemotherapien wurde auch die qualitative Analyse der nicht zugelassenen Therapien (z.B. MVAC) extrahiert. Auf eine Extraktion der quantitative Analyse NAC bzw. AC vs Zystektomie für zugelassene und nicht zugelassene Therapieoptionen gemeinsam wurde dagegen verzichtet. Für die Immunotherapien wurden nur Ergebnisse zu zugelassene Therapieoptionen extrahiert.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), 2025 [3,4].

Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 3.0

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: gültig bis März 2030.

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche nach qualitativ hochwertigen LL im März 2021 in Medline via Pubmed, Guidelines International Network (G-I-N), UK National Health Service Evidence und Webseiten einzelner fachübergreifender und fachspezifischer Organisationen
- Der Suchzeitraum lag zwischen Mai 2012 und März 2021, um an den letzten Suchzeitraum der alten Leitlinienversion anzuknüpfen.
- Die Suchen für die de novo-Recherchen zu den palliativen und perioperativen Fragestellungen wurden am 14.09.2021 mit einem Suchzeitraum von 01.01.2021-14.09.2021 durchgeführt. Eingeschlossen wurden klinische Studien, RCTs, systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und multizentrische Kohortenstudien in englischer und deutscher Sprache. Die Suchen erfolgten in der Cochrane Library und in MEDLINE via Ovid

LoE/GoR

Tabelle 6: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN 1999-2012 [7]

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Tabelle 7: Verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 8: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

Die Kapitel 5 (Diagnostik), 9 (perioperative Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms), 11 (Rehabilitation, Lebensqualität, Psychosozial Aspekte und Palliativmedizin) sowie 12 (Nachsorge) wurden überarbeitet.

8 Leitlinien wurden berücksichtigt, die in der Domäne 3 des AGREE-II Instruments („Genauigkeit der Leitlinienentwicklung“) einen Wert von mindestens 0,5 Punkten erreichten.

Empfehlungen

9 Perioperative Systemtherapie

9.1 Perioperative Systemtherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq T2$) sollen über die Möglichkeiten, Chancen und Risiken einer neoadjuvanten und / oder adjuvanten Systemtherapie unter Berücksichtigung ihrer individuellen Situation aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

9.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq T2$) soll das Therapiekonzept multidisziplinär in einer Tumorkonferenz vor Therapiebeginn festgelegt werden.	
	Starker Konsens	

9.3	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei folgenden Patienten soll nach radikaler Zystektomie das weitere postoperative Therapiekonzept multidisziplinär in einer Tumorkonferenz festgelegt werden: • $\geq pT3a$ und/oder $pN+$ und/oder $R1$ nach alleiniger radikaler Zystektomie, • $\geq ypT2$ und/oder $ypN+$ und/oder $R1$ nach radikaler Zystektomie mit vorangegangener Chemotherapie.	
	Starker Konsens	

9.2 Prädiktive Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit einer perioperativen Systemtherapie

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Eine Bestimmung prädiktiver Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie sollte in der klinischen Routine nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2++	[913] , [914] , [915] , [916] , [917] , [918]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zum aktuellen Zeitpunkt können keine klinischen oder molekularen Marker identifiziert werden, die es im klinischen Alltag zuverlässig ermöglichen, diejenigen Patienten zu ermitteln, die von einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie profitieren. Ebenso stehen keine entsprechenden Marker zur Verfügung,

die ein Versagen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie mit ausreichender Sicherheit vorhersagen. [...]

PD-L1-Status im Kontext der perioperativen Immuntherapie

Mit der Option einer adjuvanten Immuncheckpoint-Inhibitorthherapie stellt sich aktuell erstmalig die Frage, ob es auch in diesem Kontext der perioperativen Immuntherapie prädiktive Faktoren gibt. Zur Beantwortung dieser Frage wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, die 2 randomisierte Phase III Studien einschließlich einer post-hoc-Analyse [921], [922], [923] sowie eine systematische Übersichtsarbeit [919] identifizieren konnte.

Prädiktive Marker bei der neoadjuvanten Immuntherapie

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine ausreichende Evidenz für den Einsatz einer neoadjuvanten Immuntherapie vor radikaler Zystektomie, auch wenn wie zuvor bereits beschrieben, hypothesengenerierende Untersuchungen vorliegen sowie entsprechende klinische Studien durchgeführt werden (siehe Kapitel ***). Entsprechend wenig Daten gibt es daher auch bezüglich möglicher Prädiktoren für das Ansprechen einer neoadjuvanten Immuntherapie. Die wesentlichen Befunde werden aktuell, wie auch zur neoadjuvanten Chemotherapie, in der bereits vorgestellten Arbeit von Laukhtina et al. zusammengefasst [919]. Neben der PD-L1-Expression selbst werden aktuell die Tumor-Mutationslast (tumor mutational burden, TMB) sowie die molekularen Subtypen als prädiktive Faktoren untersucht.

Die beiden randomisierten Phase III Studien (CheckMate 274, IMVigor010) werden ausführlich im Kapitel 9.6 besprochen, daher wird hier nur nochmals auf die wesentlichen Befunde zur Frage der Prädiktion eines Therapieansprechens eingegangen [921], [922].

In der CheckMate-274 Studie wurde in einer explorativen Subgruppenanalyse das Therapieansprechen bei Patienten mit „negativer“ PD-L1-Expression (n=419) und „positiver“ PD-L1-Expression (n=280) untersucht. Gemessen wurde die PD-L1-Expression als prozentualer Anteil der PD-L1 positiven Tumorzellen an der Gesamtzahl der Tumor-zellen (entspricht dem tumor proportion score [TPS]). Bei einer PD-L1-Expression in $\geq 1\%$ der Tumorzellen wurde der Tumor als PD-L1-positiv angesehen.

Bei Patienten mit „negativer“ PD-L1-Expression betrug die nicht-stratifizierte DFS -Hazard-Ratio-Schätzung 0,82 (95% CI: 0,63 - 1,06), bei „positiven“ Patienten dagegen 0,56 (95% CI: 0,40 – 0,80). Dies könnte auf einen fehlenden Nutzen der adjuvanten Nivolumab-Therapie bei PD-L1-negativen Patienten hinweisen. Basierend auf dieser Subgruppenanalyse hat die EMA eine Zulassungseinschränkung beschlossen (Patienten müssen eine PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ der Tumorzellen aufweisen), während die FDA eine all-comer -Zulassung erteilt hat.

In der negativen IMVigor010-Studie [Bellmunt, J et al. 2021] dagegen hatte der PD-L1-Status keinen Einfluss auf das DFS. Die Patienten wurden hier entsprechend ihres IC scores in PD-L1-„negative“ (IC 0-1) und „positive“ (IC 2-3) Patienten eingeteilt. Allerdings zeigte sich in dieser Studie in einer post-hoc Analyse ein interessanter Befund bezüglich eines neuen blut-basierten Biomarkers. In der ebenfalls prospektiv erhobenen explorativen ctDNA-Analyse zeigte sich, dass ctDNA positive Patienten ein statistisch signifikant erhöhtes Rezidivrisiko im Vergleich zu ctDNA negativen Patienten (Beobachtungsarm DFS HR 6,3 (95% CI 4,45–8,92); $p < 0,0001$) hatten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ctDNA positive Patienten durch Gabe von Atezolizumab ein statistisch signifikant verringertes Rezidivrisiko im Vergleich zur ctDNA positiven Beobachtungsgruppe hatten (HR 0,58 (95% CI 0,43–0,79); $p = 0,0024$; medianes DFS: 5,9 versus 4,4 Monate), während die Atezolizumab-Gabe bei ctDNA negativen Patienten keinen Vorteil aufwies. Aktuell werden diese Befunde in einer klinischen Phase-III-Studie validiert

9.3 Neoadjuvante Chemotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (T2-T4a N0 M0), die für eine cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, soll eine neoadjuvante cisplatin-basierte Kombinationstherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	[924]	
	Starker Konsens	

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Eine neoadjuvante Chemotherapie soll 3-4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie beinhalten.	
Level of Evidence 1++	[925]	
	Starker Konsens	

9.7	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 1++	Bei geeigneten Patienten kann eine Chemotherapie mit sechs Zyklen ddMVAC durchgeführt werden.	
	[926] , [927] , [928] , [929]	
	Starker Konsens	

9.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei der neoadjuvanten Chemotherapie soll alle 2 Zyklen ein bildgebendes Restaging erfolgen, um eine Progression auszuschließen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 9.5. bis 9.8.

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zum Themenkomplex der neoadjuvanten Therapie erfolgte eine Leitlinienadaptation der EAU Leitlinie „Muscle-invasive and metastatic bladder cancer“) aus dem Jahr 2023 [251]. Weiterhin wurde die für die Version V1.0 der S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom durchgeführte systematische De Novo Literaturrecherche mit einer Metaanalyse zur Beantwortung der Schlüsselfragen herangezogen[Leitlinienprogramm Onkologie [930], [931].

Metaanalyse 2016

Im Rahmen der Leitlinienerstellung 2016 wurde zur Untersuchung der Schlüsselfragen zur neoadjuvanten Chemotherapie eine systematische De Novo Literaturrecherche mit einer Subgruppenanalyse durchgeführt [930], [931]. Da diese umfassende Untersuchung der Leitliniengruppe nicht als englische Volltextpublikation vorliegt und somit nicht in die EAU -Leitlinie einfließen konnte, sollen an dieser Stelle die Ergebnisse kurz zusammengefasst werden.

In dieser Analyse wurden Studien mit 3135 Patienten, die bis 2014 im Rahmen von insgesamt 12 auswertbaren Studien mit neoadjuvanten Therapien behandelt wurden, eingeschlossen [843], [932], [933], [444], [934], [935], [936], [937], [938], [939], [940], [941], [942], [943]. Zur Wirksamkeit lagen für die Endpunkte „Gesamt mortalität“ und „progressionsfreies Überleben“ bzw. „Rezidiv“ gepoolte Ergebnisse aus Meta-Analysen vor. Zu subgruppenspezifischen Unterschieden lagen Ergebnisse aus Interaktionstests vor. Zu tumorassoziierter Mortalität lagen nur Ergebnisse aus einer Studie vor und zur Toxizität wurden die Daten nur sehr unvollständig berichtet: Sie wurden daher deskriptiv abgehandelt.

Es zeigte sich, dass eine neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie vor Zystektomie zu einer relativen Reduktion der Gesamt mortalität von 14 % (95 % KI 2-25 %) während einer medianen Nachsorgezeit von 6,4 Jahren führte, d. h. von 1000 behandelten PatientInnen würden während dieser Zeit 54 (95 % KI 7-103) PatientInnen weniger versterben. Somit hätte jeder 18. Patient (number needed to treat (NNT) = 18) von der Behandlung in Bezug auf das Gesamtüberleben profitiert. Bezüglich des absoluten Progressionsrisikos konnte eine Verbesserung von 22 % (95 % KI 0,71-0,86) gezeigt werden, dies entspricht einer NNT von 13. Die Qualität der Evidenz nach GRADE (d. h. Vertrauen in die Studienergebnisse) wurde mit „moderat“ bewertet. Eine bevorzugte Kombination von Chemotherapeutika konnte nicht identifiziert werden, eine Behandlung mit 3-4 Zyklen war die übliche Behandlung in den Studien. Belastbare Daten konnten nur für Kombinationstherapien mit Cisplatin identifiziert werden, also nur für Patienten mit guter Nierenfunktion (GFR > 60 ml/min/1,73 qmKO) und mit gutem All-gemeinzustand (ECOG 0-1).

9.4 Adjuvante Chemotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.9	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (pT3-pT4 und/oder pN1-3, cM0), die für eine cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind und keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, soll eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1++	[930], [924]	
	Starker Konsens	
9.10	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Die adjuvante Kombinationschemotherapie (3-4 Zyklen) nach Zystektomie soll cisplatinbasiert sein. Eine adjuvante Chemotherapie soll 4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie beinhalten.	
Level of Evidence 1++	[931]	
	Starker Konsens	

9.11	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Patienten mit einem invasiven Resttumor ($\geq$ ypT2 ypN+), welche eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 9.9 bis 9.10

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zum Themenkomplex der adjuvanten Therapie erfolgte eine Leitlinienadaptation der EAU-Leitlinie „Muscle-invasive and metastatic bladder cancer) aus dem Jahr 2021 [924]. Zusätzlich wurde eine ergänzende Literatur-recherche für den Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum 14.09.2021 sowie eine Update-Leitlinienrecherche für den Zeitraum 09/2021 – 01/2024 durchgeführt. Weiterhin wurde die für die Version V1.0 der S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom durchgeführte systematische De Novo Literaturrecherche mit einer Metaanalyse zur Beantwortung der Schlüsselfragen herangezogen [930], [967].

Metaanalyse 2016

Im Rahmen der Leitlinienerstellung 2016 wurde zur Untersuchung der Schlüsselfragen zur adjuvanten Chemotherapie eine systematische De Novo Literaturrecherche mit einer Subgruppenanalyse durchgeführt [930]. Da diese umfassende Untersuchung der Leitliniengruppe nicht als englische Volltextpublikation vorliegt und somit nicht in die EAU einfließen konnte, sollen an dieser Stelle die Ergebnisse kurz zusammengefasst werden.

In dieser Analyse wurden Studien mit insgesamt 1229 Patienten, die bis 2014 im Rahmen von insgesamt 10 auswertbaren Studien mit adjuvanten Chemotherapien nach radikaler Zystektomie behandelt wurden, eingeschlossen. 9 dieser Studien wurden 2013 in eine Metaanalyse eingeschlossen [930], deren Daten reanalysiert wurden. Diese Ergebnisse wurden im Weiteren um eine 2014 erschienene Studien [930] ergänzt und erneut analysiert.

Es zeigte sich, dass eine adjuvante Kombinations-Chemotherapie zu einer relativen Reduktion der Gesamtmortalität von 26% (95% CI 1-45%) während einer medianen Nachsorgezeit von 2,5 bis 5,75 Jahren führt, d. h. von 1000 PatientInnen würden während dieser Zeit 101 (95% CI 4-188) PatientInnen weniger versterben. Somit profitiert jeder 9. Patient (number needed to treat (NNT) = 9) von der Behandlung in Bezug auf das Gesamtüberleben. Die Qualität der Evidenz nach GRADE (d.h. Vertrauen in die Studienergebnisse) zur adjuvanten Therapie in Bezug auf die Gesamtmortalität wird mit „moderat“ bewertet. Es gibt keine bevorzugte Kombination von Chemotherapeutika und die Zahl der Zyklen ist nicht festgelegt. Wichtig ist hingegen eine Kombination mit Cisplatin, sodass für eine adjuvante Chemotherapie nur Patienten mit guter Nierenfunktion (GFR > 60 ml/min/1,73 qmKO) und mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) infrage kommen.

Hintergrund 9.11.

Bezüglich der Frage, ob Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren, wenn bereits eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt worden ist, liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine Daten randomisiert prospektiver Studien, sondern lediglich aus retrospektiven Untersuchungen mit z. T. divergierenden Resultaten vor [968], [969]. Um eine zusammenfassende Analyse dieser retrospektiven Daten haben sich in jüngster Vergangenheit zwei systematische Übersichtsarbeiten inkl. Metaanalysen bemüht [970], [971].

In der Arbeit von Cai et al. [971] konnten 6 retrospektive Kohortenstudien mit insgesamt 4346 Patienten eingeschlossen werden. In alle Studien waren lediglich Patienten mit einem residuellen pT3/pT4 und/oder pN+ Befund nach neoadjuvanter Chemotherapie eingeschlossen worden. In der Arbeit von Krajewski et al. [970] konnten ebenfalls 6 retrospektive Kohortenstudien mit insgesamt 3096 Patienten eingeschlossen werden. Auch hier waren in allen Studien lediglich Patienten mit einem residuellen pT3/pT4 und/oder pN+ Befund nach neoadjuvanter Chemotherapie eingeschlossen worden. In diese Untersuchung sind die gleichen Arbeiten wie in die o.g. Untersuchung von Cai et al. eingegangen. Für das Gesamtüberleben sowie das tumorspezifische Überleben zeigte sich in den Metaanalysen zwar ein Vorteil für eine adjuvante Chemotherapie bei diesen Patienten, dass rezidivfreie Überleben wurde hingegen nicht beeinflusst. In der Studie von Krajewski et al. wurde außerdem eine Subgruppenanalyse der lymphonodal positiven Patienten durchgeführt. Für diese Patienten-gruppe konnte kein Vorteil für eine adjuvante Chemotherapie gezeigt werden.

Zwar lassen diese Hypothesen-generierenden retrospektiven Untersuchungen bei ausgewählten Patienten, die nach einer neoadjuvanten Chemotherapie noch einen residuellen Tumorbefund aufweisen,

einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des Tumor-spezifischen Überlebens vermuten. Allerdings ist ein solcher Vorteil weder durch prospektive Untersuchungen belegt noch ist es klar, welche Patienten genau für einen solchen Ansatz infrage kommen. Unklar ist insbesondere auch, wie die Gruppe der ypT2 pN0 Patienten zu betrachten ist. Vor dem Hintergrund positiver Daten mit einem hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad für den Einsatz einer adjuvanten Immun-therapie in diesem Behandlungssetting kann eine adjuvante Chemotherapie nach vorangegangener neoadjuvanter Chemotherapie daher nicht empfohlen werden.

9.5 Neoadjuvante Immuntherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.12	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Der Stellenwert einer neoadjuvanten Immuntherapie (Mono- und Kombinations-therapie) ist beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom aufgrund fehlender Ergebnisse randomisierter Studien unklar.	
	Starker Konsens	

9.6 Adjuvante Immuntherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom soll nach radikaler Zys-tekтомie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tu-morzellen eine PD-L1 Expression $\geq 1\%$ (TPS) aufweisen und - wenn bei Patienten mit neoadjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie ein Tu-mor mit dem Tumorstadium ypT2-pT4 und/oder ypN1-3 cM0 vorliegt oder - wenn bei Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie ein Tumor mit dem Tu-morstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und diese Patienten nicht für eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie geeignet sind.	
Level of Evidence 1-	[921]	
	Starker Konsens	
9.14	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom sollte nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression $\geq 1\%$ (TPS) aufweisen, ohne neoadjuvante Che-motherapie ein Blasentumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und trotz Eignung eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie abge-lehnt wird	
	Konsens	

Hintergrund zu 9.13 bis 9.14

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zum Themenkomplex der perioperativen Immuntherapie erfolgte eine Leitlinienadaptation der EAU Guideline „Muscle-invasive and metastatic bladder cancer) aus dem Jahr 2021 [924]. Zusätzlich wurde eine ergänzende Literaturrecherche für den Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum

14.09.2021 durchgeführt. Außerdem gab es eine Update-Leitlinien-Recherche für den Zeitraum 09/2021 und 01/2024.

Mit der Frage nach der Bedeutung einer adjuvanten Immuntherapie nach radikaler Zystektomie liegen aktuell Daten zweier randomisierter Phase-III Studien (CheckMate 274, IMVigor010) vor.

In der randomisierten Phase-III Studie CheckMate 274 [921] wurden 709 Patienten eingeschlossen. Es wurden 2 unterschiedliche Patientengruppen untersucht: In der ersten Gruppe wurden Blasen-tumorpatienten eingeschlossen, die keine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Die Patienten hatten entweder keine Cisplatin-Eignung oder eine neoadjuvante Chemotherapie wurde von den Pati-enten abgelehnt. Nach Zystektomie zeigte sich ein postoperatives Tumorstadium mit pT3-pT4a und/oder pN+. Die zweite Patientengruppe hatte eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten, allerdings zeigte das postoperative Tumorstadium nach radikaler Zystektomie weiterhin einen residuellen Tumorbefund mit ypT2-ypT4a und/oder ypN+ aufweisen. Nach einer 1:1 Randomisierung wurden 353 Patienten mit Nivolumab (240 mg, 14-tägige Gabe, bis zu 1 Jahr) behandelt und 356 Patienten erhielten eine Placeboinfusion. Die beiden primären Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben bei allen Patienten, die randomisiert wurden (intention-to-treat-Population, ITT), und bei den Patienten mit einer PD-L1-Expression im Tumor von TPS 1 % oder mehr. Hinsichtlich der klinischen Charakteristika waren beide Gruppen ausgeglichen, der Anteil der Patienten mit Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes betrug in beiden Kohorten jeweils 21 %. Jeweils 40 % der Patienten wiesen eine PD-L1-Expression im Tumor ≥ 1 % auf. Insgesamt hatten 43,1 % und 43,5 % der Patienten eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeit von 20,9 (0,1 – 48,3) Monaten zeigte sich in der ITT-Population ein signifikanter Vorteil für die Gabe von Nivolumab. Verglichen mit der Placebo-Gruppe wurde das krankheitsfreie Überleben um 10 Monate verlängert (Nivolumab: 20,8 [95 % KI, 16,5 - 27,6] Monate, Placebo: 10,8 [95 % KI 8,3 – 13,9] Monate, HR 0,7 [98,72 % KI 0,57-0,86], $P < 0,001$). Bei den Patienten mit einer PD-L1-Expression im Tumor ≥ 1 % zeigte sich dieser Vorteil ebenfalls (HR 0,55 [98,72 % KI, 0,35 to 0,85], $P < 0,001$), das mediane krankheitsfreie Überleben für die Nivolumab-Gruppe ist hier noch nicht erreicht. Somit hat die Studie Ihren primären Endpunkt erreicht. Allerdings fehlen noch Daten zum Gesamtüberleben. Bei fehlendem Nachweis eines Überlebens-vorteils mit einer adjuvanten Nivolumab Therapie, muss dann eine ausführliche Diskussion mit dem Patienten zur individuellen Entscheidung erfolgen.

Therapiebezogenen Nebenwirkungen $\geq$ CTCAE Grad 3 wurden bei 17,9 % in der Nivolumab und 7,2 % in der Placebo-Gruppe beobachtet, therapiebedingte Todesfälle traten bei 2 Patienten (Darmperforation, Pneumonitis) in der Nivolumab-Gruppe auf. In Bezug auf die Lebensqualität, die mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen erfasst wurde, fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich einer Verschlechterung der Lebensqualität.

In einer explorativen Subgruppenanalyse bei Patienten mit einer negativen PD-L1-Ex-pression ($n=414$), definiert als TPS von <1 % auf den Tumorzellen, betrug die nicht-stratifizierte DFS-Hazard-Ratio-Schätzung 0,83 (95 % KI, 0,64 - 1,08). Dies könnte einen fehlenden Nutzen einer adjuvanten Nivolumab-Therapie bei dieser Patientengruppe hinweisen. Basierend auf dieser Subgruppenanalyse hat die EMA eine Zulassungseinschränkung beschlossen: Es dürfen nur Patienten mit einer positiven PD-L1-Expression von $\geq$ TPS 1 % eine adjuvante Nivolumab-Therapie erhalten. Hingegen hat die FDA eine Zulassung für alle Blasen-tumorpatienten unabhängig vom PDL1 Status erteilt.

Wichtig zu bemerken ist weiterhin, dass insbesondere Patienten, bei denen eine neo-adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie durchgeführt worden ist, von einer adjuvanten Nivolumab-Gabe zu profitieren scheinen. Während für diese Patienten das Risiko eines Rezidivs und/oder Tod signifikant verringert (-48%) werden konnte (HR 0,52 [95 % KI 0,38-0,71]), war dies bei Patienten ohne vorangegangene neoadjuvante Chemotherapie nicht der Fall (HR 0,92 [95 % KI 0,69-1,21]). Daher sollte bei Cisplatin-geeigneten Patienten trotz der Möglichkeit einer adjuvanten Immuntherapie, wenn immer möglich, eine neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie durchgeführt werden. Auch bietet diese Studie keine Grundlage dafür, bei Patienten die Cisplatin-geeignet sind, bei denen, aus welchen Gründen auch immer, keine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt worden ist und die nach radikaler Zystektomie einen pT3-pT4a und oder pN+ Befund aufweisen, auf eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie zugunsten einer adjuvanten Immuntherapie zu verzichten.

Dieser Einschränkung trägt auch die Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG-Verfahrens des Gemeinsamen Bundesausschuss Rechnung. In seinem Beschluss vom 20. Oktober 2022 [441233 et al. 2022] (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5661/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_BAnz.pdf) erläutert der G-BA, dass bei der Bewertung des Zusatznutzens einer adjuvanten Nivolumab-Therapie in Bezug zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zwischen zwei Patientengruppen unterschieden werden muss. Bei „Erwachsene [...], die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind“, ist die ZVT eine platin-basierte Chemotherapie. Da eine solche im Vergleichsarm der CheckMate-274 nicht eingesetzt wurde, ist nach Ansicht des G-BA kein Zusatznutzen für die adjuvante Nivolumab-Gabe belegt. Bei „Erwachsene [...], die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung

erhalten haben“ ist die ZVT ein beobachtendes Abwarten entsprechend dem Vergleichsarm der CheckMate-274-Studie. Hier sieht der G-BA Anhaltspunkte für einen „nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen“.

In der randomisierten Phase-III Studie IMVigor010 [993] wurden 809 Patienten eingeschlossen. Die Einschlusskriterien waren mit denen der CheckMate-214-Studie vergleichbar. Patienten, die keine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten (Cisplatin-ungeeignete Patienten, Ablehnung einer perioperativen Chemo-therapie) mussten nach Zystektomie einen residuellen Tumorbefund im pathologischen Stadium pT3-pT4a oder pN+ aufweisen. Patienten, bei denen eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erfolgt war, mussten einen residuellen Tumorbefund im pathologischen Stadium ypT2-ypT4a oder ypN+ aufweisen. Nach einer 1:1 Randomisierung wurden 406 Patienten mit Atezolizumab (1200 mg, dreiwöchentliche Gabe, 16 Zyklen oder bis zu 1 Jahr) behandelt, 403 Patienten erhielten keine Therapie und wurden entsprechend dem Nachsorgeschema beobachtet. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS) in der intention-to-treat-Population. Hinsichtlich der klinischen Charakteristika waren beide Gruppen ausgeglichen, der Anteil der Patienten mit Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes betrug in beiden Kohorten jeweils 7 % und 6 %. Insgesamt hatten 48 % und 47 % der Patienten eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21,9 (IQR 13,2-29,8) Monaten zeigte sich in der ITT-Population lediglich ein numerischer, nicht aber ein statistisch signifikanter Vorteil für die Gabe von Atezolizumab verglichen mit der Kontroll-Gruppe (Atezolizumab: 19,4 (95 % KI 15,9–24,8) Monate, Kontrollgruppe: 16,6 (95 % KI 11,2–24,8) Monate, HR: 0,89 [95 % KI 0,74–1,08]; p=0,24). Der primäre Endpunkt DFS wurde nicht erreicht und die Studie ist damit negativ. Bezüglich weiterer sekundärer Endpunkte wurde sowohl das Gesamtüberleben als auch das Überleben zu verschiedenen vordefinierten Zeitpunkten (nach 12 und 18 Monaten) untersucht. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) waren in der Atezolizumab-Gruppe häufiger (Atezolizumab: 122/390 (31%), Kontrollgruppe: 71/397 (18%)), Therapie-bezogene SAEs wurden ausschließlich in der Atezolizumab-Gruppe (11% vs. <1%) beobachtet. Ein Patient in der Atezolizumab-Gruppe starb aufgrund eines therapiebedingten ARDS.

9.7 Perioperative Radiotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.15	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 2a	Der Stellenwert einer perioperativen Radiotherapie bei einem operativ behandelbaren, lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht belegt und wird in Studien untersucht.	
	[994], [995]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.15

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zum Themenkomplex der neoadjuvanten Therapie erfolgte eine Leitlinienadaptation der EAU-Leitlinie „Muscle-invasive and metastatic bladder cancer“) aus dem Jahr 2021 [924]. Zusätzlich wurde eine ergänzende Literaturrecherche für den Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum 14.09.2021 durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass sich die Evidenzlage insbesondere zur adjuvanten Radiotherapie im Vergleich zu vorherigen Leitlinienversion geändert hat und die Empfehlungen somit angepasst werden musste.

Neoadjuvante Radiotherapie

Die systematische Literaturrecherche der EAU konnte bezüglich der Frage nach einer neoadjuvanten Radiotherapie sechs randomisierte Studien [996], [997], [998], [999], [1000], [1001] sowie eine Metaanalyse, die die älteren 5 Studien zusammenfasst [1002] als relevant identifizieren. In der Metaanalyse zeigte sich zwar ein Unterschied im 5-Jahresüberleben (OR: 0,71, 95% CI: 0,48–1,06) zugunsten einer neoadjuvanten Radiotherapie. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass dieser Unterschied wesentlich durch die größte der randomisierten Studien beeinflusst ist, die aus mehreren Gründen einen inhärenten Bias birgt. Nur bei einem kleinen Teil der Patienten wurde eine begleitende Chemotherapie durchgeführt, mehr als die Hälfte der ursprünglichen Patienten wurde von der Effektivitätsanalyse ausgeschlossen, da sie nicht protokollkonform behandelt werden konnten. Wird diese Studie aus der Metaanalyse ausgeschlossen, zeigt sich kein Vorteil für eine neoadjuvante Radiotherapie mehr (OR: 0,94 (95% CI: 0,57–1,55)). Auch die Ergebnisse der neuere Studie [1001] tragen nicht zu einer Verbesserung der Evidenzlage bei. Zum einen wurden in dieser Arbeit Patienten verglichen, die entweder einer neoadjuvanten oder einer adjuvanten Radiotherapie zugeführt wurden, zum anderen waren die Hälfte der Patienten an einem Plattenepithelkarzinom der Harnblase erkrankt, ein Unterschied zwischen

den beiden Behandlungsarmen fand sich für keinen der relevanten Endpunkte. Konsistent über die meisten Studien hinweg scheint lediglich zu sein, dass durch eine präoperative Radiotherapie ein downstaging erreicht werden kann [996], [999], [1000], [1001]. Die ergänzende eigene Literaturrecherche konnte eine für die Fragestellung relevante Publikation identifizieren [1003]. In der retrospektiven Multicenter Studie wurden von 5517 eingeschlossenen Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom 195 mit einer neoadjuvanten Radiotherapie behandelt. Untersucht wurde die Häufigkeit eines vollständigen pathologischen Downstaging ($\leq$ ypT1N0) und das OS bei Patienten mit cT2 versus cT3-4aN0M0 Urothelkarzinom der Harnblase nach radikaler Zystektomie mit oder ohne neoadjuvante Chemo- oder Strahlentherapie. Ein Einfluss der neoadjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden. Adjuvante Radiotherapie Bezüglich der Fragestellung nach einer adjuvanten Radiotherapie konnte die EAU Leitliniengruppe eine aktuellere Phase II Studie [994] sowie eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit [995] als relevant identifizieren. In der Phase II Studie von Zaghoul und Mitarbeitern wurden Patienten mit mindestens einem Risikobefund ($\geq$ pT3b, grade 3, oder pN+) nach radikaler Zystektomie eingeschlossen. Nach Randomisation wurden 75 Patienten mit einer adjuvanten Chemo-therapie (Gemcitabin/Cisplatin, q4w) und einer adjuvanten Radiotherapie (2x1,5 Gy/Tag, 3 Wochen, max. 45Gy) behandelt, 45 Patienten alleine mit einer adjuvanten Chemotherapie. 53% der Patienten waren an einem Urothelkarzinom, die übrigen an einem Plattenepithelkarzinom der Harnblase erkrankt. Für die lokale Tumorkontrolle gemessen am lokales rezidivfreies Überleben nach 2 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Radiotherapie (96% vs. 69% [HR, 0,08; 95% CI, 0,02-0,39; $P < .01$]). Auch in Bezug auf das tumorspezifische sowie das Gesamtüberleben scheint die Radiotherapie im Vorteil zu sein, allerdings waren die Unterschiede im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie nicht signifikant (DFS: HR, 0,53; 95% CI, 0,27-1,06; $P = 0,07$; OS: HR, 0,61; 95% CI, 0,33-1,11; $P = 0,11$). Nur wenige Patienten (7%) waren von relevanten (CTCAE $\geq$ Grad 3) gastrointestinalen Toxizitäten betroffen. Die systematische Übersichtsarbeit konnte 14 Studien zur adjuvanten Radiotherapie bei Harnblasenkarzinompatienten identifizieren. Für eine Metaanalyse war die Daten-grundlage der identifizierten Studien zu heterogen. Die Autoren kommen zum Schluss, dass für eine klare Empfehlung in jedem Fall weitere prospektive Studie erforderlich sind, dass bei ausgewählten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor eine adjuvante Radiotherapie wahrscheinlich sinnvoll ist. In der eigenen ergänzenden Literaturrecherche konnten weiterhin zwei retrospektive Untersuchungen der National Cancer Data Base identifiziert werden [1004], [1005], die die Empfehlung der EAU zu einer möglichen Radiotherapie bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko unterstützen. In der Arbeit von Bateni et al. wurden Patienten mit und ohne adjuvante Radiotherapie verglichen, die nach einer radikalen Zystektomie ungünstige pathologische Risikofaktoren aufwiesen (pT3/pT4 und/oder positive Schnittränder). Während sich im Gesamtüberleben insgesamt kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen zeigte, profitierten Patienten mit positiven Schnitträndern hinsichtlich des Gesamtüberlebens von einer adjuvanten Radiotherapie (Hazard ratio 0.73; $p=0,047$). Eine Analyse potentieller Nebenwirkungen einer adjuvanten Radiotherapie wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt. Fischer-Valuck et al. untersuchten ein vergleichbares Patientenkollektiv. Zusätzlich zum direkten Vergleich der gesamten Patientenkohorten mit und ohne adjuvante Radiotherapie (kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens) wurde in dieser Arbeit ein Vergleich nach propensity-score matching der beiden Patientengruppen durchgeführt. Hier zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten einer adjuvanten Radiotherapie (medianes OS 19,8 Monate (95% CI, 18,0-21,6) vs. 16,9 Monaten (95% CI, 15,6-18,1, $p = 0,030$). Insbesondere In Urothelkarzinom-Patienten mit einem pT4-Befund, pN+-Befund und/oder positiven Schnitträndern profitierten hinsichtlich des Gesamtüberlebens von einer adjuvanten Radiotherapie. Auch in dieser Arbeit wurde keine Analyse potentieller Nebenwirkungen der adjuvanten Radiotherapie durchgeführt.

Referenzen:

921. Bajorin D, Witjes J, Gschwend J, Schenker M, Valderrama B, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2102-2114. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077643/>
924. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer, EAU Annual Congress 2021. 2021
925. Wang Y, Song Y, Qin C, Zhang C, Du Y, Xu T. Three versus four cycles of neoadjuvant chemo-therapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2023;55(2):2281654. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37963224/>
926. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet On-col.* 2024;25(2):255-264. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38142702/>
927. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):2013-2022. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/35254888/>

928. Flaig T, Tangen C, Daneshmand S, Alva A, Lerner S, Lucia M, et al. A Randomized Phase II Study of Coexpression Extrapolation (COXEN) with Neoadjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer (SWOG S1314; NCT02177695). Clin Cancer Res. 2021;27(9):2435-2441. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/33568346/>
929. Liu T, Jiang G. A systematic review and meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer between ddMVAC and GC regimen. Urol Oncol. 2022;40(5):195.e19-195.e25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34949512/>
930. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom. Langversion 1.0. 2016
931. Mählknecht PN. Subgruppeneffekte der Wirksamkeit und Sicherheit von organerhaltenden, adjuvanten und neoadjuvanten Therapien des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase - Systematische Übersichtsarbeit und Subgruppenanalyse. 2014
994. Zaghloul M, Christodouleas J, Smith A, Abdallah A, William H, Khaled H, et al. Adjuvant Sand-wich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. JAMA Surg. 2018;153(1):e174591. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29188298/>
995. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Karakiewicz P, Seebacher V, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. Urol Oncol. 2019;37(10):659-671. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255542/>

Chang SS et al., 2024 [2].

American Urological Association (AUA)/ American Society of Clinical Oncology (ASCO)/ American Society for Radiation Oncology (ASTRO)/ Society of Urologic Oncology (SUO)
Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline (2017, amended 2020, 2024)

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft nicht zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Last systematic review in November 2023

LoE

TABLE 1: Strength of Evidence Definitions

AUA Strength of Evidence Category	GRADE Certainty Rating	Definition
A	High	• Very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
B	Moderate	• Moderately confident in the effect estimate • The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
C	Low	• Confidence in the effect estimate is limited • The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
	Very Low	• Very little confidence in the effect estimate • The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

GoR

TABLE 2: AUA Nomenclature Linking Statement Type to Level of Certainty, Magnitude of Benefit or Risk/Burdens, and Body of Evidence Strength

Evidence Grade	Evidence Strength A (High Certainty)	Evidence Strength B (Moderate Certainty)	Evidence Strength C (Low Certainty)
Strong Recommendation (Net benefit or harm substantial)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence (rarely used to support a Strong Recommendation)
Moderate Recommendation (Net benefit or harm moderate)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Conditional Recommendation (Net benefit or harm comparable to other options)	-Benefits = Risks/Burdens -Best action depends on individual patient circumstances -Future Research is unlikely to change confidence	-Benefits = Risks/Burdens -Best action appears to depend on individual patient circumstances -Better evidence could change confidence	-Balance between Benefits & Risks/Burdens unclear -Net benefit (or net harm) comparable to other options -Alternative strategies may be equally reasonable -Better evidence likely to change confidence
Clinical Principle	a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature		
Expert Opinion	a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there may or may not be evidence in the medical literature		

Empfehlungen

Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy

6. Utilizing a multidisciplinary approach, clinicians should offer cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy (NAC) to eligible radical cystectomy patients prior to cystectomy. (Strong Recommendation; Evidence Level: Grade B)

The Panel advocates cisplatin-based chemotherapy prior to radical cystectomy based predominantly on two large phase III randomized trials that evaluated the effects of NAC versus no NAC on mortality. The largest trial (n=976) tested neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) or no NAC prior to radical cystectomy, radiation therapy, or both.⁹¹ This trial demonstrated a decreased risk of cancer-specific mortality for the combined approach (NAC followed by cystectomy) versus cystectomy or radiation therapy alone, or both without NAC. After an initial reported median follow up of four years, the difference was not statistically significant (HR: 0.85; 95% CI: 0.71 to 1.02), but longer follow up (median 8 years)⁹² of this study reported NAC led to a significantly decreased risk of cancer-specific mortality (HR: 0.74; 95% CI: 0.57 to 0.96) in the subgroup of patients who underwent radical cystectomy (n=428). There was also a 16% reduction in cancer-specific mortality in those patients who received three cycles of CMV before radical cystectomy or

radiation therapy. This led to an increase in 3-year cancer-specific survival from 50-56%, an increase in 10-year survival from 30-36%, and a median survival advantage of 7 months (from 37 to 44 months). Another trial⁹³ (n=307) of neoadjuvant methotrexate, vinblastine, Adriamycin, and cisplatin (MVAC) plus radical cystectomy with regional lymphadenectomy was associated with a decreased risk of all-cause mortality (59% versus 65%; HR: 0.75; 95% CI: 0.57 to 1.00) and bladder cancer mortality (35% versus 50%; HR: 0.60; 95% CI: 0.41 to 0.82) versus cystectomy plus lymphadenectomy without NAC after a median of 8.7 years follow up. Neoadjuvant MVAC was also associated with longer median duration of survival (77 versus 46 months, p=0.05). Several other trials were unable to show significant differences in survival; however, many of them used regimens that are no longer used in clinical practice.⁹⁴⁻⁹⁷ Several non-randomized single arm phase II clinical trials have evaluated dose-intensified (dose-dense) regimens of MVAC and gemcitabine and cisplatin (GC), and have reported significant clinical activity.^{98, 99} These regimens have been evaluated in the metastatic setting and found to have similar activity with comparable or decreased toxicity.¹⁰⁰⁻¹⁰²

- **There are no validated predictive factors or clinical characteristics (including age) associated with an increased or decreased probability of response and benefit using neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy**
- **The best regimen and duration for cisplatin-based NAC remains undefined.**

Although there are ongoing prospective randomized trials, such as the VESPER trial, there are no definitive data suggesting that one regimen is superior to another at this time (GC versus ddMVAC).¹⁰⁷

The optimal duration of NAC remains undefined. Most studies have evaluated three to four cycles of preoperative chemotherapy over about three months, although several smaller studies have tested shortened intensified regimens using six to eight weeks of chemotherapy.^{98, 99} There have been no randomized trials comparing outcomes between different durations of therapy. A recent large retrospective study did demonstrate that those patients who did not receive cisplatin-based chemotherapy or fewer than 3 cycles of chemotherapy had worse outcomes.¹⁰⁸

- **The decision regarding eligibility for cisplatin-based NAC should be based on comorbidities and PS, including cardiac status and presence of peripheral neuropathy, hearing loss, and renal dysfunction.**

Cisplatin eligibility is a major determinant of candidacy for NAC. Toxicities of cisplatin, including nephrotoxicity, diminished cardiac function, neurotoxicity, and hearing loss, preclude 30-50% of MIBC patients from safe receipt of cisplatin-based chemotherapy.¹⁰⁹ In addition, reduced PS (World Health Organization or Eastern Cooperative Oncology Group PS ≥ 2 or Karnofsky PS of $\leq 60-70\%$) is associated with increased toxic effects of cisplatin. Baseline renal dysfunction with an estimated or calculated creatinine clearance $< 60\text{ml/min}$ is generally felt to preclude patients from cisplatin-based chemotherapy, although selected patients may be treated by using split-dosing of cisplatin and aggressive hydration. New York Heart Association Class III-IV heart failure (marked or severe limitation in activity) is felt to be exclusionary due to the volume of intravenous fluid required for safe cisplatin administration. Hearing loss at baseline consisting of a decrease of $>25\text{ dB}$ in at least one ear at two contiguous frequencies (CTCAE v4.0 grade 2 hearing loss) is also considered a contraindication, as cisplatin may lead to an additional 20 dB loss in patients, resulting in severe hearing loss. Cisplatin-induced peripheral neuropathy is increased in patients with pre-existing sensory neuropathy and may preclude treatment.

7. Clinicians should not prescribe carboplatin-based NAC for clinically resectable stage cT2-T4aNO bladder cancer. Patients ineligible for cisplatin-based NAC should proceed to definitive locoregional therapy or clinical trial. (Expert Opinion)

There is insufficient data to recommend non-cisplatin-based regimens as either NAC or adjuvant chemotherapy (AC) for MIBC. Although some suggestive cohort and clinical trial data exist,¹¹⁰ there is no high level evidence that carboplatin-based regimens lead to increased survival in this setting for MIBC. Downstaging rates in these series appear lower than with cisplatin-based chemotherapy, and comparative data is lacking with either radical cystectomy alone or neoadjuvant cisplatin-based combinations. In the metastatic setting, carboplatin-based combinations are felt to be inferior based on the results of small randomized trials.^{111, 112}

8. Clinicians should perform radical cystectomy as soon as possible following a patient's completion of and recovery from NAC (ideally within 12 weeks unless medically inadvisable). (Expert Opinion)

9. Patients who have not received cisplatin-based NAC and have pT3-4 and/or N+ disease at cystectomy should be offered adjuvant cisplatin-based chemotherapy or adjuvant immunotherapy. Patients who have received cisplatin-based chemotherapy and have pT2-4 and/or N+ at cystectomy should be offered adjuvant immunotherapy. (Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C)

No single randomized clinical trial has demonstrated a significant improvement in overall survival with adjuvant chemotherapy (AC). Four trials reported AC with an associated decreased risk of mortality versus no AC, but no trial reported a statistically significant benefit.¹¹⁵⁻¹¹⁸ One trial (n=50) found no difference between adjuvant CMV versus no AC in 5-year survival (52% versus 32%; RR: 0.71; 95% CI: 0.43 to 1.15).¹¹⁵ There was also no difference in the subgroup of patients (n=15) found to be node-negative (71% versus 25%; RR: 0.38; 95% CI: 0.11 to 1.31). Another trial (n=183) found no difference between adjuvant cisplatin and gemcitabine versus no AC in 5-year survival among all patients (43% versus 54%, p=0.24) or in the subgroup of node-negative patients (65% versus 73%, p=0.65).¹¹⁶ One trial (n=83) found no difference between adjuvant cisplatin and methotrexate versus no AC in survival among node-negative patients after a median follow up of 69 months (49% versus 38%).¹¹⁸

The largest trial randomized 284 patients to either immediate adjuvant cisplatin-based combination chemotherapy with either MVAC, dose intensified MVAC, or GC versus treatment at relapse.¹¹⁹ This trial did not demonstrate a significant improvement in overall survival with immediate versus deferred treatment (adjusted HR: 0.78; 95% CI: 0.56 to 1.08; p=0.13). However, immediate treatment did prolong progression-free survival by an estimated 1.12 years (HR: 0.54; 95% CI: 0.4 to 0.73; p<0.0001).

All of the AC trials were terminated early, and therefore are underpowered to provide sufficient evidence to state definitively the benefit of AC in MIBC. However, meta-analyses have suggested a possible benefit, albeit based on data of variable quality.^{120, 121} Thus, the Panel advocates that cisplatin-eligible patients with high-risk pathologic features who do not receive NAC be offered adjuvant therapy following radical cystectomy on the basis of a multi-disciplinary consultation with a thorough informed consent. In patients who are non-cisplatin-eligible, consideration of referral to clinical trials is reasonable.

In 2021, the CheckMate274 trial, which used adjuvant nivolumab administered to patients with high-risk disease after cystectomy, was published.¹²² This randomized phase III trial allowed patients who had received neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy and had ypT2-ypT4 and/or N+ disease or no NAC and had pT3-pT4 and/or N+ disease to receive nivolumab every 2 weeks for 1 year. The study found that patients who received adjuvant nivolumab had a significantly improved disease-free survival. Based on this, the recommendation is for patients with high-risk features after cystectomy, with or without NAC, to receive adjuvant nivolumab. Retrospective analysis of the data suggests that the greatest benefit for adjuvant treatment is when it is initiated within 90 days of cystectomy. However, some benefit was still seen even after 90 days post cystectomy.

In contrast, the IMvigor010 trial which examined the use of adjuvant atezolizumab in a similar population to the CheckMate274 trial failed to demonstrate a statistically significant improvement in disease free survival (DFS).¹²³ Therefore, this drug has not been recommended for adjuvant use.

The AMBASSADOR trial using adjuvant pembrolizumab has reported that it met its endpoint for improvement in DFS, however, the published results and additional endpoints are still pending at this time.¹²⁴

Radical Cystectomy

10. Clinicians should offer radical cystectomy with bilateral pelvic lymphadenectomy for surgically eligible patients with resectable non-metastatic (M0) muscle-invasive bladder cancer. (Strong Recommendation; Evidence Level: Grade B)

For non-metastatic MIBC, radical cystectomy combined with NAC is the standard of treatment.¹²⁵

11. When performing a standard radical cystectomy with curative intent, clinicians should remove the bladder, prostate, and seminal vesicles in males; clinicians should remove the bladder in females and should consider removal of adjacent reproductive organs based on individual disease characteristics and need to obtain negative margins. Organ sparing

procedures in females should be considered based on disease location and characteristics on an individual basis. (Clinical Principle)

12. Clinicians should discuss and consider sexual function preserving procedures for patients with organ-confined disease and absence of bladder neck, urethra, and prostate (male) involvement. (Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C)

Referenzen

115. Freiha, F., Reese, J. and Torti, F. M.: A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996, 155:495.
116. Cognetti, F., Ruggeri, E. M., Felici, A. 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, 23:695.
117. Skinner, D. G., Daniels, J. R., Russell, C. A. et al: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. J Urol 1991, 145:459.
118. Bono, A. V., Benvenuti, C., Reali, L. et al: Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian uro-oncologic cooperative group. Prog Clin Biol Res 1989, 303:533.
119. Sternberg, C. N., Skoneczna, I., Kerst, J. M. 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, 16:76.
120. Leow, J. J., Martin-Doyle, W., Rajagopal, P. S. et al: Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 2014, 66:42.
121. 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, 48:189.
122. Bajorin, D. F., Witjes, J. A., Gschwend, J. E. et al: Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021, 384:2102.
123. Bellmunt, J., Hussain, M., Gschwend, J. E. et al: Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (imvigor010): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021, 22:525.
124. Apolo, A. B., Ballman, K. V., Sonpavde, G. P. et al: Ambassador alliance a031501: Phase iii randomized adjuvant study of pembrolizumab in muscle-invasive and locally advanced urothelial carcinoma (miuc) vs observation. Journal of Clinical Oncology 2024, 42:LBA531.
125. Witjes, J. A., Compérat, E., Cowan, N. C. et al: Eau guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2013 guidelines. Eur Urol 2014, 65:778.

Witjes JA et al., 2024 [5].

European Association of Urology (EAU)

Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Konsensusprozesse nicht beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft nicht zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- limited update of the 2023 publication

- A broad and comprehensive literature search, covering all sections of the MIBC Guideline was performed. Databases searched included Medline, EMBASE, and the Cochrane Libraries, covering a time frame between the 1st of May 2022 and 1st May 2023.

LoE

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

GoR

- Strong recommendations typically indicate a high degree of evidence quality and/or a favourable balance of benefit to harm and patient preference.
- Weak recommendations typically indicate availability of lower quality evidence, and/or equivocal balance between benefit and harm, and uncertainty or variability of patient preference.

Empfehlungen

7.1 Neoadjuvant therapy

Summary of evidence	LE
Neoadjuvant cisplatin-containing combination chemotherapy improves OS (8% at five years).	1a
Neoadjuvant treatment may have a major impact on OS in patients who achieve ypT0 or ≤ ypT2.	2a
Currently immunotherapy with checkpoint inhibitors as monotherapy, or in different combinations with or without chemotherapy, is being tested in phase II and III trials. Initial results are promising.	-
There are still no reliable tools available to select patients who have a higher probability of benefitting from NAC. In the future, genetic markers in a personalised medicine setting might facilitate the selection of patients for NAC and differentiate responders from non-responders.	-

Recommendations	Strength rating
If eligible for cisplatin-based chemotherapy, offer neoadjuvant cisplatin-based combination chemotherapy to patients with muscle-invasive bladder cancer (T2-T4a, cN0 M0).	Strong
Do not offer NAC to patients who are ineligible for cisplatin-based combination chemotherapy.	Strong
Only offer neoadjuvant immunotherapy to patients within a clinical trial setting.	Strong

Hintergrund

7.1.2 Role of cisplatin-based chemotherapy

There are theoretical advantages and disadvantages of administering chemotherapy before planned definitive surgery to patients with resectable muscle-invasive cN0M0 UC of the bladder:

- Chemotherapy is delivered at the earliest time-point, when the burden of micrometastatic disease is expected to be low.
- Potential reflection of in vivo chemosensitivity.

- Tolerability of chemotherapy and patient compliance are expected to be better pre-cystectomy.
- Patients may respond to NAC and have a favourable pathological response as determined mainly by achieving ypT0, $\leq$ ypT1, ypN0 and negative surgical margins. An analysis to identify the optimal definition of pathological response reported a significantly higher risk of recurrence in patients with ypTaNO or ypT1N0 disease (with or without Tis) at RC and thus proposed that optimal pathological response after NAC be defined as attainment of ypT0N0/ypTisN0 at RC [253].
- Delayed cystectomy might compromise the outcome in patients not sensitive to chemotherapy [254-256]. A comparative survival analysis of patients treated with NAC and RC vs. RC alone based on data from the U.S. National Cancer Database showed that organ-confined disease ($\leq$ pT2) after NAC was associated with decreased risk of death (HR: 0.85, 95% CI: 0.79–0.91) compared to RC alone, whereas $>$ pT2 was associated with increased risk of death (HR: 1.46, 95% CI: 1.34–1.60) [257]. However, there are no prospective trials indicating that delayed surgery due to NAC has a negative impact on survival. In the phase III VESPER trial, comparing gemcitabine/cisplatin (GC) vs. high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicine and cisplatin (HD-MVAC) in the peri-operative setting, approximately 90% of patients proceeded to surgery (with median delay of 48 days for GC and 51 days for dd-MVAC) [258].
- Neoadjuvant chemotherapy does not seem to affect the outcome of surgical morbidity. In a recently reported large multicenter retrospective analysis, NAC did not lead to an increased risk of post-operative complications after RC [259]. In the combined Nordic trials (n = 620), NAC did not have a major adverse effect on the percentage of performable cystectomies. The cystectomy frequency was 86% in the experimental arm and 87% in the control arm with 71% of patients receiving all three chemotherapy cycles [260].
- Clinical staging using bimanual palpation, CT or MRI may result in over- and understaging and have a staging accuracy of only 70% [87]. Overtreatment is a possible negative consequence.
- Gender may have an impact on chemotherapeutic response and oncologic outcomes [261, 262]. Female patients tend to have a better cancer-related response to NAC as compared to male patients.
- Neoadjuvant chemotherapy should only be used in patients eligible for cisplatin-combination chemotherapy; other combinations (or monotherapies) are inferior in metastatic BC and have not been fully tested in a neoadjuvant setting [263-270].

7.1.2.1 Summary of available data

Several phase III RCTs addressed the potential survival benefit of NAC administration [263-267, 271-274]. The main differences in trial designs were the type of chemotherapy (i.e., single-agent cisplatin or combination chemotherapy) and the number of cycles provided. Patients had to be fit for cisplatin. Since these studies differed considerably for patient numbers, patient characteristics (e.g., clinical T-stages included) and the type of definitive treatment offered (cystectomy and/or RT), pooling of results was not possible.

Three meta-analyses were undertaken to establish if NAC prolongs survival [268-270]. In a meta-analysis including updated patient data from 11 randomised trials (n = 3,005), a significant survival benefit was shown in favour of NAC [270]. The most recent meta-analysis included four additional RCTs, and used the updated results from the Nordic I, Nordic II, and BA06 30894 trials including data from 427 new patients and updated information from 1,596 patients. The results of this analysis confirmed the previously published data and showed an 8% absolute improvement in survival at five years with a number needed-to-treat of 12.5 [275].

Only cisplatin-combination chemotherapy with at least one additional chemotherapeutic agent resulted in a meaningful therapeutic benefit [268, 270]; the regimens tested were methotrexate, vinblastine, adriamycin (epirubicin) plus cisplatin (MVA(E)C), cisplatin, methotrexate plus vinblastine (CMV), cisplatin plus methotrexate (CM), cisplatin plus adriamycin and cisplatin plus 5-fluorouracil (5-FU) [276].

The updated analysis of a large phase III RCT [264] with a median follow-up of eight years confirmed previous results and provided additional findings:

- 16% reduction in mortality risk;
- improvement in 10-year survival from 30% to 36% with neoadjuvant CMV;
- benefit with regard to distant metastases;
- the addition of neoadjuvant CMV provided no benefit for locoregional control and locoregional DFS, independent of the definitive treatment.

More modern chemotherapeutic regimens such as GC have shown similar pT0/pT1 rates as methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin in retrospective series and pooled data analyses [276-279]. Modified dd-MVAC was tested in two small single-arm phase II studies demonstrating high rates of pathologic complete remission [280, 281]. Moreover, a large cross-sectional analysis showed higher rates of down-staging and pathological complete response for dd-MVAC [282].

In the GETUG/AFU V05 VESPER RCT of peri-operative chemotherapy, 500 patients were randomised to either 6 cycles of dd-MVAC once every 2 weeks vs. 4 cycles of GC once every 3 weeks prior to surgery (neoadjuvant group) or after surgery (adjuvant group) with a primary endpoint of progression-free survival

(PFS) at 3 years. In 493 patients (437 neoadjuvant and 56 adjuvant), a similar pathologic response rate (ypT0N0) in patients treated with dd-MVAC 42% and GC 36% ($p = 0.2$) was seen. The $< \text{ypT2N0}$ rate was 63% and 50% in the dd-MVAC and GC patients, respectively. Organ-confined response ($< \text{ypT3N0}$) was observed more frequently in the dd-MVAC arm (77% vs. 63%, $p = 0.001$). For all patients in the trial, 3-year PFS was improved in the dd-MVAC arm, but the study did not meet its primary endpoint (3-year rate: 64% vs. 56%, HR: 0.77 [95% CI: 0.57–1.02], $p = 0.066$); nevertheless, the dd-MVAC arm was associated with a significantly longer time to progression (3-year rate: 69% vs. 58%, HR: 0.68 [95% CI: 0.50–0.93], $p = 0.014$). In the neoadjuvant group, PFS at 3 years was significantly higher in the dd-MVAC arm (66% vs. 56%, HR: 0.70 [95% CI: 0.51–0.96], $p = 0.025$). Dose- dense MVAC was associated with more severe asthenia and GI side effects than GC [258, 283]. In a single-center retrospective analysis in patients with MIBC, neoadjuvant accelerated MVAC was safe and efficacious irrespective of age, provided that patients were fit and deemed suitable candidates for cisplatin [284]. Another dose- dense regimen using GC was reported in two small phase II trials [285, 286]. While pathological response rates ($< \text{pT2}$) in the range of 45%–57% were achieved, one trial had to be closed prematurely due to high rates of severe vascular events [285]. This approach is therefore not recommended outside of clinical trials.

As an alternative to the standard dose of cisplatin-based NAC with 70 mg/m² on day 1, split-dose modifications regimens are often used with 35 mg/m² on days 1+8 or days 1+2. In a retrospective analysis the standard schedule was compared to a split-dose schedule in terms of complete and partial pathological response. A lower number of complete and partial response rates was seen in the split-dose group, but these results were not statistically significant [287].

Efforts aimed at improving the efficacy of NAC in MIBC are ongoing. In the double- blind, randomised, placebo-controlled, phase II NEOBLADE trial of neoadjuvant gemcitabine and cisplatin chemotherapy with nintedanib, a small molecule inhibitor that targets tyrosine kinases PDGFR, FGFR-1, and VEGFR-2, or placebo, in locally-advanced MIBC, the addition of nintedanib to chemotherapy was safe but did not improve the rate of pathological complete response [288].

There seem to be differences in the outcomes of patients treated with NAC for primary or secondary MIBC with retrospective data suggesting that patients with primary MIBC have better pathologic response rates to NAC in comparison to patients with secondary MIBC [289]. However, in the absence of prospective data, patients with secondary MIBC should be treated similarly to those presenting with primary MIBC [225].

It is unclear, if patients with non-UC histology will also benefit from NAC. A retrospective analysis demonstrated that patients with neuroendocrine tumours had improved OS and lower rates of non-organ-confined disease when receiving neoadjuvant cisplatin/etoposide chemotherapy. In case of micropapillary differentiation, sarcomatoid differentiation and adenocarcinoma, lower rates of non-organ confined disease were found, but no statistically significant impact on OS. Patients with SCC did not benefit from NAC [290]. A 2019 systematic review showed benefit of NAC for patients with micropapillary-, plasmacytoid-, sarcomatoid-, and mixed variants but especially for patients with neuroendocrine tumours [66]. A U.S. National Cancer Database study evaluating potential associations between receipt of NAC, pathological downstaging and OS for patients with histological subtype MIBC demonstrated that NAC was associated with pathological downstaging for all MIBC histological subtypes (UC; sarcomatoid UC; micropapillary UC; SCC; neuroendocrine carcinoma; and adenocarcinoma), with improved OS for patients with UC, sarcomatoid variant UC and neuroendocrine carcinoma [291].

7.1.4 Role of neoadjuvant immunotherapy and chemo-immunotherapy

Inhibition of PD-1/PD-L1 checkpoint has demonstrated significant benefit in patients with unresectable and metastatic BC in the second-line setting and in platinum-ineligible PD-L1+ patients as first-line treatment using different agents. Checkpoint inhibitors are increasingly tested also in the neoadjuvant setting; either as monotherapy or in combination with chemotherapy or CTLA-4 checkpoint inhibition. Data from two phase II

trials have been presented with encouraging results [241, 242]. The results of PURE-01, a phase II trial using the PD-1 inhibitor pembrolizumab reported a complete pathological remission (pT0) in 42% and pathological response ($< \text{pT2}$) in 54% of patients, whereas in the single-arm phase II trial with atezolizumab a pathologic complete response rate of 31% was reported. In an update to the ABACUS trial using single-agent atezolizumab, two-year DFS and OS were 68% (95% CI: 58–76) and 77% (95% CI: 68–85), respectively with two-year DFS in patients achieving a pathological complete response of 85% (95% CI: 65–94) [302]. In a update of PURE-01, after a median follow-up of 39 months, 36-month EFS and OS were 74% (95% CI: 68–82) and 84% (95% CI: 78–90), respectively with RFS in patients achieving a complete pathologic response of 96% (95% CI: 89–100) [303]. The combination of anti-CTLA4 and anti-PD1 therapy has also been investigated in the neoadjuvant setting. In the NABUCCO study using pre-operative ipilimumab and nivolumab, the pathologic complete response was 46% with 58% having no remaining invasive disease (pT0N0/pTisN0/pTaN0) [304]. In a second study using pre-operative tremelimumab and durvalumab in cisplatin-ineligible patients, the pathological complete response was 37.5% and downstaging to pT1 or less was seen in 58% of patients who completed surgery [305].

Three studies have been published to date investigating the use of neoadjuvant chemo-immunotherapy in patients with MIBC. In a phase II study of gemcitabine plus split-dose cisplatin and pembrolizumab in patients with MIBC, 22 of 39 patients (56% [95% CI: 40–72]) achieved < pT2N0 and 14 of 39 (36% [95% CI: 21–53]) achieved pT0N0 [306]. In a second phase II study evaluating neoadjuvant atezolizumab with gemcitabine and cisplatin; 27 of 39 patients (69%) were < pT2N0 and 16 (41%) pT0N0. No patient with < pT2N0 relapsed and four (11%) with ≥ pT2N0 relapsed with a median follow-up of 16.5 months (range: 7.0–33.7 months) [307]. A third phase II study evaluating NAC with GC plus durvalumab including adjuvant durvalumab with a primary endpoint of EFS demonstrated EFS at 3 years of 73% (95% CI, 59 to 83). Complete pathologic response was achieved in 17 of 52 patients (33%), and 31 (60%) had pathologic response <ypT2 ypN0. Overall survival (OS) was 81% (95% CI, 67 to 89) at 3 years. With the promising pathologic response rates, several larger studies are currently investigating the potential role for neoadjuvant chemo-immunotherapy in patients with MIBC [308].

At present, the results with immunotherapy alone, or in combination with chemotherapy, are promising but not yet approved in routine practice.

7.2 Pre- and post-operative radiotherapy in muscle-invasive bladder cancer

Summary of evidence	LE
No contemporary data exists to support that pre-operative RT for operable MIBC increases survival.	2a
Pre-operative RT for operable MIBC, using a dose of 45–50 Gy in fractions of 1.8–2 Gy, results in down-staging after 4 to 6 weeks.	2
Limited evidence supports the safe use of pre- and post-operative RT in case a neobladder is planned or <i>in situ</i> .	3
Limited high-quality evidence supports the use of pre-operative RT to decrease local recurrence of MIBC after RC.	3
Addition of adjuvant RT to chemotherapy is associated with an improvement in local relapse-free survival following cystectomy for locally-advanced bladder cancer (pT3b–4, or node-positive).	2a
There are no randomised trials showing an effect for local therapy in oligometastatic bladder cancer.	1
Retrospective case series show some survival benefit for the additional of local therapy (to the primary and to sites of metastases) in oligometastatic bladder cancer.	3

Recommendations	Strength rating
Do not offer pre-operative radiotherapy (RT) for operable muscle-invasive bladder cancer since it will only result in down-staging, but will not improve survival.	Strong
Do not offer pre-operative RT when subsequent radical cystectomy (RC) with urinary diversion is planned.	Strong
Consider offering adjuvant RT in addition to chemotherapy following RC, based on pathologic risk (pT3b–4 or positive nodes or positive margins).	Weak
Inform patients with oligometastatic disease about local therapy treatment options. Patients should be carefully selected for treatment and fully informed of the potential benefits and harms of the different treatment modalities as well as the fact that there is no definitive evidence supporting local therapy in oligometastatic disease.	Weak

7.2.1 Post-operative radiotherapy

Given the high rates of local-regional failure after RC in patients with locally-advanced (pT3–4) BC, estimated at ~30%, as well as the high risk of distant failure and poor survival for these patients, there is an interest in adjuvant therapies that address both the risk of local and distant disease. Data on adjuvant RT after RC are limited and further prospective studies are needed, but a more recent phase II trial compared adjuvant sequential chemotherapy and radiation vs. adjuvant chemotherapy alone in 120 patients with locally-advanced disease and negative margins after RC (with one or more risk factors: ≥ pT3b, grade 3, or node-positive), in a study population with 53% UC and 47% SCC. Addition of adjuvant RT to chemotherapy alone was associated with a statistically significant improvement in local relapse-free survival (at 2 years 96% vs. 69% favouring the addition of RT). Disease-free survival and OS also favoured the addition of RT, but those differences were not statistically significant and the study was not powered for those endpoints. Late-grade ≥ 3 GI toxicity in the chemoradiation arm was low (7% of patients) [309].

A 2019 systematic review evaluating the efficacy of adjuvant radiation for BC or UTUC found no clear benefit of adjuvant radiation following radical surgery (e.g., cystectomy), although the combination of adjuvant radiation with chemotherapy may be beneficial in locally-advanced disease [310].

Adjuvant radiation might be considered in patients with pT3/pT4 pN0–2 urothelial BC following RC, although this approach has been evaluated in only a limited number of studies without conclusive data demonstrating improvements in OS. Radiation fields should encompass areas at risk for harbouring residual microscopic disease based on pathologic findings at surgery and may include the cystectomy bed and pelvic LNs. Doses

in the range of 45 to 50.4 Gy may be considered. A phase II trial with 72 patients showed that a dose of 50.4 of radiotherapy Gy can be used with acceptable toxicity and a high rate of local control [311]. A small retrospective study of 25 patients (median age 64 years) evaluated acute and late toxicity of moderate doses of pelvic RT (range, 45–50.4 Gy). After a median follow-up of 10.4 months the authors concluded that orthotopic ileal neobladders can tolerate moderate radiation doses without significant induced morbidity. Most of the acute GI toxicity seen was grade 1, four patients developed acute grade 2 toxicity; three of whom had been treated by NAC [312]. For patients not treated with NAC, it may be reasonable to sandwich adjuvant radiation between cycles of adjuvant chemotherapy. The safety and efficacy of concurrent radiosensitising chemotherapy in the adjuvant setting needs further study.

7.2.2 Pre-operative radiotherapy

To date, six RCTs have been published investigating pre-operative RT, although all are from several decades ago. In the largest trial, pre-operative RT at a dose of 45 Gy was used, resulting in a significant increase in pathological complete response (9% to 34%) in favour of pre-operative RT, which was also a prognostic factor for survival [313]. The OS data were difficult to interpret since chemotherapy was used in a subset of patients only and more than 50% of patients (241/475) did not receive the planned treatment and were excluded

from the final analyses. Two smaller studies using a dose of 20 Gy showed only a small survival advantage in $\geq T3$ tumours [314, 315]. Two other small trials confirmed downstaging after pre-operative RT [316, 317].

In a retrospective analysis of 1,846 evaluable patients, only 34 patients received RT prior to orthotopic neobladder reconstruction. The authors conclude that following pelvic RT, a neobladder is possible in highly selected patients with statistically similar peri-operative complication rates compared to patients who did not receive prior RT. Patient selection, with oncologic factors (positive urethral margins, nodal involvement, and extravascular disease) more commonly than technical factors (adhesions/difficult dissection, bleeding, urethral stricture) influencing conversion from a planned neobladder reconstruction [318].

A meta-analysis of five RCTs showed a difference in 5-year survival (OR: 0.71, 95% CI: 0.48–1.06) in favour of pre-operative RT [319]. However, the meta-analysis was potentially biased by data from the largest trial in which patients were not given the planned treatment. When the largest trial was excluded from the analysis, the OR became 0.94 (95% CI: 0.57–1.55), which was not significant.

A more recent RCT, comparing pre-operative vs. post-operative RT and RC (n = 100), showed comparable OS, DFS and complication rates [320]. Approximately half of these patients had UC, while the other half had SCC. In general, such older data is limited in being able to provide a robust evidence base for modern guideline recommendations.

7.3 Radical surgery and urinary diversion

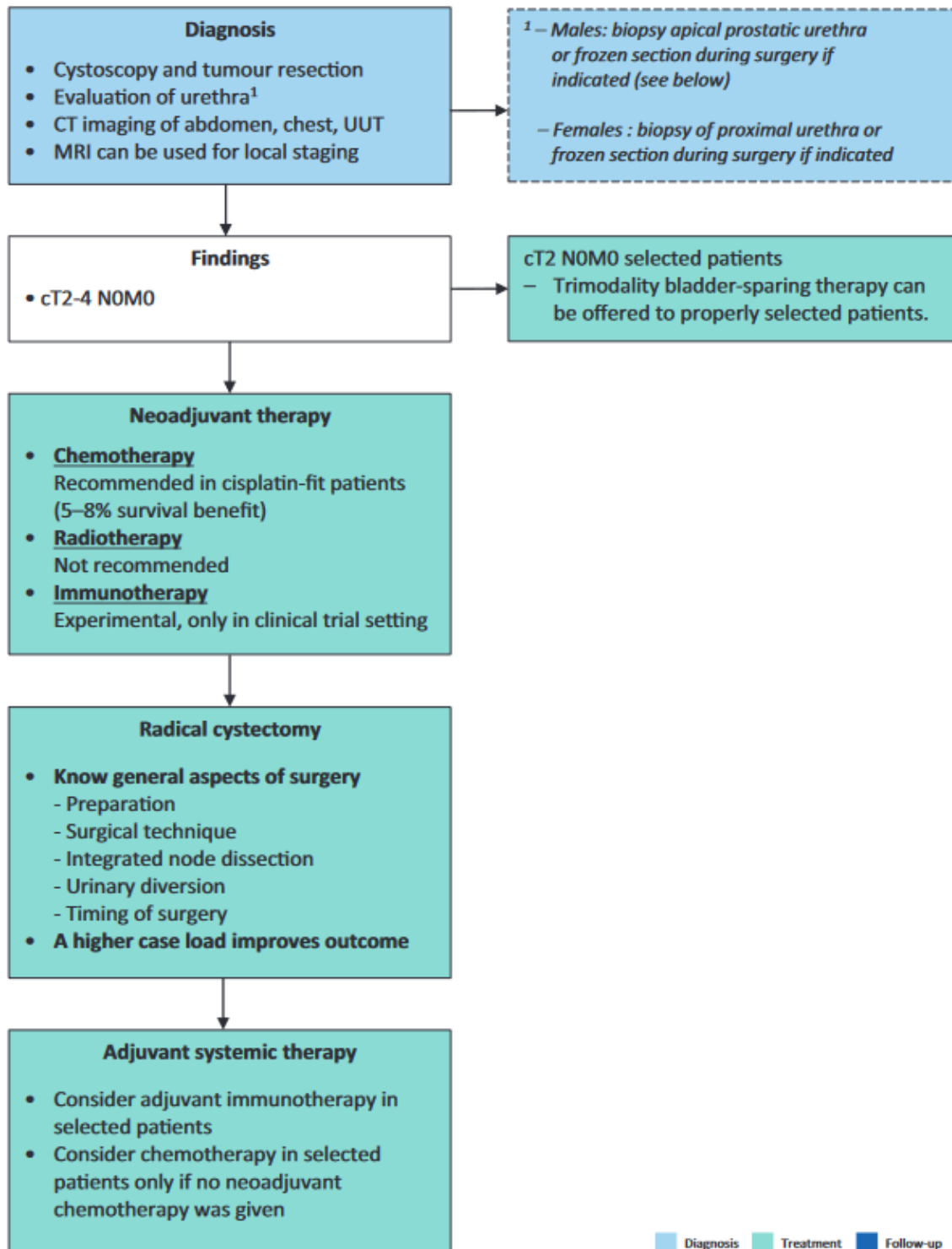
Summary of evidence	LE
Robot-assisted radical cystectomy (RARC) and open radical cystectomy (ORC) provide similar 90-day complication rates, surgical margin rates, median-term oncological outcomes and quality of life outcome.	1a
Operative time is longer for RARC compared to ORC (1 to 1.5 hours), but with less blood loss and possibly shorter length of hospital stay compared to ORC.	1a
Surgeons experience and institutional volume are considered the key factor for outcome of both RARC and ORC, not the technique.	4

Recommendations	Strength rating
Inform the patient of the advantages and disadvantages of open radical cystectomy (ORC) and robot-assisted radical cystectomy (RARC) to allow selection of the proper procedure.	Strong
Select experienced centres, not specific techniques, both for RARC and ORC.	Strong

Summary of evidence	LE
Higher RC hospital volume is associated with lower post-operative mortality rates and higher quality of care.	3
Radical cystectomy includes removal of regional LNs.	3
There are data to support that extended vs. standard LND improves survival after RC.	3
No conclusive evidence exists as to the optimal extent of LND.	2a
Ensuring that patients are well informed about the various urinary diversion options prior to making a decision may help prevent or reduce decision regret, independent of the method of diversion selected.	3
The type of urinary diversion does not affect oncological outcome.	3
The use of extended VTE prophylaxis significantly decreases the incidence of VTE after RC.	3
In patients aged > 80 years with MIBC, cystectomy is an option.	3
Surgical complications of cystectomy and urinary diversion should be reported using a uniform grading system. Currently, the best-adapted grading system for cystectomy is the Clavien Dindo grading system.	2b

Recommendations	Strength rating
Do not delay radical cystectomy (RC) for > 3 months as it increases the risk of progression and cancer-specific mortality, unless the patient receives neoadjuvant chemotherapy.	Strong
Perform at least 10, and preferably > 20, RCs per hospital/per year.	Strong
Before RC, fully inform the patient about the benefits and potential risks of all possible alternatives. The final decision should be based on a balanced discussion between the patient and the surgeon.	Strong
Do not offer an orthotopic bladder substitute diversion to patients who have an invasive tumour in the urethra or at the level of urethral dissection.	Strong
Do not offer pre-operative bowel preparation.	Strong
Employ 'Fast track' measurements to reduce the time to bowel recovery.	Strong
Offer pharmacological VTE prophylaxis, such as low-molecular-weight heparin to RC patients, starting the first day post-surgery, for a period of at least 4 weeks.	Strong
Offer RC to patients with T2–T4a, N0M0 disease or very high-risk non-muscle-invasive bladder cancer.	Strong
Perform a lymph node dissection as an integral part of RC.	Strong

Figure 7.1: Flow chart for the management of T2–T4a N0M0 urothelial bladder cancer



CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; UUT = upper urinary tract.

7.6 Adjuvant therapy

Summary of evidence	LE
Adjuvant cisplatin-based chemotherapy for high-risk patients (pT3, 4 and/or or N+ M0) without neoadjuvant treatment can be associated with improvement in DFS and OS but trials are underpowered to adequately answer this question.	2a
To date, studies of immune checkpoint inhibitors in the adjuvant setting in patients with high-risk MIBC who have or have not received NAC have demonstrated conflicting results with the CheckMate 274 study demonstrating an improvement in DFS with adjuvant nivolumab and the IMvigor 010 study failing to show an improvement in DFS with adjuvant atezolizumab.	1b
Circulating tumour DNA holds promise as both a prognostic and predictive biomarker to guide the use of adjuvant IO for UC in patients who are at a high risk of recurrence and positive for ctDNA treated with adjuvant atezolizumab demonstrating improved outcomes compared with observation.	2b

Recommendations	Strength rating
Offer adjuvant cisplatin-based combination chemotherapy to patients with pT3/4 and/or pN+ disease if no neoadjuvant chemotherapy has been given.	Strong
Offer adjuvant nivolumab to selected patients with pT3/4 and/or pN+ disease not eligible for, or who declined, adjuvant cisplatin-based chemotherapy.	Weak

7.6.1 Role of adjuvant platinum-based chemotherapy

Adjuvant chemotherapy after RC for patients with pT3/4 and/or LN positive (N+) disease without clinically detectable metastases (M0) is still under debate. The general benefits of adjuvant chemotherapy include:

- chemotherapy is administered after accurate pathological staging, therefore, treatment in patients at low risk for micrometastases is avoided;
- no delay in definitive surgical treatment.

The drawbacks of adjuvant chemotherapy are:

- assessment of in vivo chemosensitivity of the tumour is not possible and overtreatment is an unavoidable problem;
- delay of or intolerance to chemotherapy, due to post-operative morbidity [463].

There is limited evidence from adequately conducted and accrued phase III RCTs in favour of the routine use of adjuvant chemotherapy [464-469]. An individual patient data meta-analysis [470] of survival data from six RCTs of adjuvant chemotherapy [471-473] included 491 patients (unpublished data from Otto et al., were included in the analysis). All included trials suffered from significant methodological flaws including small sample size (underpowered), incomplete accrual, use of inadequate statistical methods and design flaws (irrelevant endpoints and failing to address salvage chemotherapy in case of relapse or metastases) [464]. In these trials, three or four cycles of CMV, cisplatin, cyclophosphamide, and adriamycin (CISCA), methotrexate, vinblastine, adriamycin or epirubicin, and cisplatin (MVA(E)C) and cisplatin with methotrexate (CM) were used [474], and one trial used cisplatin monotherapy [475]. The data were not convincing to support an unequivocal recommendation for the use of adjuvant chemotherapy. In 2014, this meta-analysis was updated with an additional three studies [467-469] resulting in the inclusion of 945 patients from nine trials [466]. None of the trials had fully accrued and individual patient data were not used in the analysis [466]. For one trial only an abstract was available at the time of the meta-analysis [468] and none of the included individual trials were significantly positive for OS in favour of adjuvant chemotherapy. In two of the trials more modern chemotherapy regimens were used (gemcitabine/cisplatin and paclitaxel/gemcitabine/cisplatin) [467, 468]. The HR for OS was 0.77 (95% CI: 0.59–0.99, $p = 0.049$) and for DFS 0.66 (95% CI: 0.45–0.91, $p = 0.014$) with a stronger impact on DFS in case of nodal positivity. Recently, a systematic review and meta-analysis of individual patient data from RCTs in patients treated with adjuvant cisplatin-based chemotherapy for MIBC was conducted [476]. In an analysis of 10 RCTs ($n = 1,183$), an OS benefit was demonstrated for cisplatin-based adjuvant chemotherapy (HR: 0.82, 95% CI: 0.70–0.96, $p = 0.02$). This translates into an absolute improvement in survival of 6% at 5 years, from 50% to 56%, and a 9% absolute benefit when adjusted for age, sex, pT stage, and pN category (HR: 0.77, 95% CI: 0.65–0.92, $p = 0.004$). Adjuvant chemotherapy was also shown to improve RFS (HR: 0.71, 95% CI: 0.60–0.83, $p < 0.001$), locoregional RFS (HR: 0.68, 95% CI: 0.55–0.85, $p < 0.001$), and MFS (HR: 0.79, 95% CI: 0.65–0.95, $p = 0.01$), with absolute benefits of 11%, 11%, and 8%, respectively.

A retrospective cohort analysis including 3,974 patients after cystectomy and LND showed an OS benefit in high-risk subgroups (extravesical extension and nodal involvement) (HR: 0.75, CI: 0.62–0.90) [477]. A publication of the largest RCT (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] 30994), although not fully accrued, showed a significant improvement of PFS for immediate, compared with deferred, cisplatin-based chemotherapy (HR: 0.54, 95% CI: 0.4–0.73, $p < 0.0001$), but there was no significant OS benefit [478].

Furthermore, a large observational study including 5,653 patients with pathological T3–4 and/ or pathological node-positive BC, treated between 2003 and 2006 compared the effectiveness of adjuvant chemotherapy vs. observation. Twenty-three percent of patients received adjuvant chemotherapy with a 5-year OS of 37% for the adjuvant arm vs. 29.1% (HR: 0.70, 95% CI: 0.64–0.76) in the observation group [479]. Another large retrospective analysis based on the U.S. National Cancer Database including 15,397 patients with locally-advanced (pT3/4) or LN-positive disease also demonstrated an OS benefit in patients with UC histology [480]. In patients with concomitant histological subtypes, however, no benefit was found. Patients should be informed about potential chemotherapy options before RC and the limited evidence for adjuvant chemotherapy.

7.6.2 Role of adjuvant immunotherapy

To determine the benefit of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors, three phase III RCTs have evaluated checkpoint inhibitor monotherapy with atezolizumab, nivolumab or pembrolizumab in patients with muscle-invasive UC. The CheckMate 274 phase III multi-centre, double-blind, RCT of adjuvant nivolumab vs. placebo for up to 1 year in 709 patients with muscle-invasive UC with a high risk of recurrence (pathological stage pT3, pT4a, or pN+) (neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy was allowed before trial entry) demonstrated a significant improvement in median DFS (20.8 months [95% CI: 16.5–27.6] with nivolumab and 10.8 months [95% CI: 8.3–13.9] with placebo). The percentage of patients who were alive and disease-free at 6 months was 74.9% with nivolumab and 60.3% with placebo (HR for disease recurrence or death, 0.70; 95% CI: 0.55–0.90; $p < 0.001$). Among patients with a PD-L1 expression level of $\geq 1\%$ (tumor cell [TC] score), the percentage of patients was 74.5% and 55.7%, respectively (HR: 0.55; 95% CI: 0.35–0.85; $p < 0.001$) [481]. In an analysis using both PD-L1 TC score and combined positive score (CPS), more patients had CPS ≥ 1 than TC $\geq 1\%$ and patients with CPS ≥ 1 had improved DFS with nivolumab which may have contributed to the benefit seen with adjuvant nivolumab in patients with TC $< 1\%$ and CPS ≥ 1 [482]. There was no clinically meaningful deterioration in health-related quality of life with adjuvant nivolumab compared to placebo [483].

The primary endpoint of DFS was not achieved in a multi-centre RCT of adjuvant atezolizumab vs. observation in patients with ypT2–4a or ypN+ tumours following NAC or pT3–4a or pN+ tumours if no NAC was received (IMvigor010). Median DFS was 19.4 months (95% CI: 15.9–24.8) with atezolizumab and 16.6 months (11.2–24.8) with observation (stratified HR: 0.89, 95% CI: 0.74–1.08, $p = 0.24$) [484]. A similarly designed trial of pembrolizumab in the adjuvant setting has completed accrual with results awaited.

The FDA has approved nivolumab for adjuvant treatment of patients with UC who are at high risk of recurrence after undergoing surgery [485] whereas the EMA has approved adjuvant nivolumab for the treatment of adults with muscle-invasive UC (MIUC) with tumour cell PD-L1 expression $\geq 1\%$, who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of MIUC. A promising report (see Marker section) has suggested a potential role for ctDNA to guide the use of adjuvant IO for UC [486].

Referenzen

66. Veskimäe, E., et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 625.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31601522>
87. Magers, M.J., et al. Clinicopathological characteristics of ypT0N0 urothelial carcinoma following neoadjuvant chemotherapy and cystectomy. *J Clin Pathol*, 2019. 72: 550.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31164444>
225. Pietzak, E.J., et al. Genomic Differences Between “Primary” and “Secondary” Muscle-invasive Bladder Cancer as a Basis for Disparate Outcomes to Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol*, 2019. 75: 231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30290956>
253. Ravi, P., et al. Optimal pathological response after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: results from a global, multicentre collaboration. *BJU Int*, 2021. 128: 607.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33909949>
254. Sanchez-Ortiz, R.F., et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol*, 2003. 169: 110.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478115>

255. Stein, J.P. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol*, 2003. 169: 116. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478116>
256. Boeri, L., et al. Delaying Radical Cystectomy After Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer is Associated with Adverse Survival Outcomes. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 390. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31277775>
257. Pfail, J.L., et al. Survival of Patients with Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder with Residual Disease at Time of Cystectomy: A Comparative Survival Analysis of Treatment Modalities in the National Cancer Database. *Bladder Cancer*, 2020. 6: 265. <https://content.iospress.com/articles/bladder-cancer/blc200303>
258. Pfister, C., et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*, 2021. 79: 214. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32868138>
259. Arora, A., et al. Neoadjuvant chemotherapy does not increase peri-operative morbidity following radical cystectomy. *World J Urol*, 2022. 40: 1697. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35488914>
260. Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*, 2004. 45: 297. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036674>
261. Kimura, S., et al. Impact of Gender on Chemotherapeutic Response and Oncologic Outcomes in Patients Treated With Radical Cystectomy and Perioperative Chemotherapy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: 78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31889669>
262. D'Andrea, D., et al. Impact of sex on response to neoadjuvant chemotherapy in patients with bladder cancer. *Urol Oncol*, 2020. 38: 639 e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32057595>
263. Grossman, H.B., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 859. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
264. International Collaboration of, T., 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: 2171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502557>
265. Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer -- Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol*, 2002. 36: 419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623505>
266. Sengelov, L., et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol*, 2002. 41: 447. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12442921>
267. Shipley, W.U., et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 3576. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817278>
268. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2003. 361: 1927. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801735>
269. Winquist, E., et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2004. 171: 561. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713760>
270. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, C. 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: 202. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939524>
271. Orsatti, M., et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 33: 173. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7642415>
272. Abol-Enein H, E.-M.M., El-Baz M, et al. . Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. . *Br J Urol* 1997. 79 174.
273. Malmstrom, P.U., et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol*, 1996. 155: 1903. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618283>
274. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*, 1999. 354: 533. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470696>
275. Yin, M., et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*, 2016. 21: 708. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27053504>
276. Galsky, M.D., et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*, 2015. 121: 2586. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872978>

277. Yuh, B.E., et al. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2013. 189: 1682.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123547>
278. Lee, F.C., et al. Pathologic Response Rates of Gemcitabine/Cisplatin versus Methotrexate/Vinblastine/Adriamycin/Cisplatin Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle Invasive Urothelial Bladder Cancer. *Adv Urol*, 2013. 2013: 317190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382958>
279. Dash, A., et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*, 2008. 113: 2471.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823036>
280. Choueiri, T.K., et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 1889. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821883>
281. Plimack, E.R., et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 1895.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821881>
282. Peyton, C.C., et al. Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Oncol*, 2018. 4: 1535. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30178038>
283. Pfister, C., et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol*, 2022. 40: 2013.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35254888>
284. Hemenway, G., et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Accelerated Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: A Retrospective Age- stratified Analysis on Safety and Efficacy. *Eur Urol Oncol*, 2023. 6: 431.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35792045>
285. Anari, F., et al. Neoadjuvant Dose-dense Gemcitabine and Cisplatin in Muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Phase 2 Trial. *Eur Urol Oncol*, 2018. 1: 54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30420974>
286. Iyer, G., et al. Multicenter Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant Dose-Dense Gemcitabine Plus Cisplatin in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 1949.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29742009>
287. Osterman, C.K., et al. Efficacy of Split Schedule Versus Conventional Schedule Neoadjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Oncologist*, 2019. 24: 688.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30728277>
288. Hussain, S.A., et al. Addition of nintedanib or placebo to neoadjuvant gemcitabine and cisplatin in locally advanced muscle-invasive bladder cancer (NEOBLADE): a double-blind, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2022. 23: 650. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35421369>
289. D'Andrea, D., et al. The Impact of Primary Versus Secondary Muscle-invasive Bladder Cancer at Diagnosis on the Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol Open Sci*, 2022. 41: 74.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35813257>
290. Vetterlein, M.W., et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer*, 2017. 123: 4346.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743155>
291. Chakiryan, N.H., et al. Pathological Downstaging and Survival Outcomes Associated with Neoadjuvant Chemotherapy for Variant Histology Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*, 2021. 206: 924.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34032503>
309. Zaghloul, M.S., et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg*, 2018. 153: e174591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29188298>
310. Iwata, T., et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol*, 2019. 37: 659.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31255542>
311. Fonteyne, V., et al. Adjuvant Radiotherapy After Radical Cystectomy for Patients with High-risk Muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Multicentric Phase II Trial. *Eur Urol Focus*, 2022. 8: 1238.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34893458>
312. Ballas, L., et al. Tolerance of Orthotopic Ileal Neobladders to Radiotherapy: A Multi-institutional Retrospective Study. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: 711.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28558986>
313. Slack, N.H., et al. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. *J Surg Oncol*, 1977. 9: 393. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/330958>

314. Smith, J.A., Jr., et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol*, 1997. 157: 805. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072571>
315. Ghoneim, M.A., et al. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol*, 1985. 134: 266. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3894693>
316. Anderstrom, C., et al. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol*, 1983. 9: 142. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6861819>
317. Blackard, C.E., et al. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and 3 carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1972. 108: 875. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5082739>
318. Vassantachart, A., et al. Feasibility and Outcomes of Orthotopic Ileal Neobladder Reconstruction Following Pelvic Irradiation. *Urology*, 2021. 148: 198. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32979377>
319. Huncharek, M., et al. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 1998. 18: 1931. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677446>
320. El-Monim, H.A., et al. A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2013. 31: 359. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353794>
463. Donat, S.M., 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: 177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640770>
464. Sylvester, R., et al. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997813>
465. 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: 189. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939530>
466. Leow, J.J., et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*, 2014. 66: 42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018020>
467. 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: 695. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859900>
468. Paz-Ares, L.G., et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2010. 28: LBA4518 http://meeting.ascpubs.org/cgi/content/abstract/28/18_suppl/LBA4518
469. Stadler, W.M., et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 3443. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810677>
470. Powles, T., et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2018. 391: 748. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268948>
471. Freiha, F., et al. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 1996. 155: 495. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558644>
472. 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: 47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966789>
473. Skinner, D.G., et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol*, 1990. 8: 279. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2284533>
474. Lehmann, J., et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol*, 2005. 23: 4963. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939920>
475. Studer, U.E., et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol*, 1994. 152: 81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201695>
476. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaborators, G. Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol*, 2022. 81: 50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34802798>
477. Svatek, R.S., et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 4461. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651056>

478. Sternberg, C.N., 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: 76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25498218>
479. Galsky, M.D., et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 825. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786930>
480. Berg, S., et al. Impact of adjuvant chemotherapy in patients with adverse features and variant histology at radical cystectomy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: Does histologic subtype matter? *Cancer*, 2019. 125: 1449. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620387>
481. Bajorin, D.F., et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2021. 384: 2102. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34077643>
482. Galsky, M.D., et al. Disease-free Survival Analysis for Patients with High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma from the Randomized CheckMate 274 Trial by PD-L1 Combined Positive Score and Tumor Cell Score. *Eur Urol*, 2023. 83: 432. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36868932>
483. Witjes, J.A., et al. Health-related Quality of Life with Adjuvant Nivolumab After Radical Resection for High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma: Results from the Phase 3 CheckMate 274 Trial. *Eur Urol Oncol*, 2022. 5: 553. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35288066>
484. Bellmunt, J., et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 525. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33721560>
485. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves nivolumab for adjuvant treatment of urothelial carcinoma. Access date December 2022. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-adjuvant-treatment-urothelial-carcinoma>
486. Hussain, S.A., et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett*, 2012. 3: 855. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22741006>

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2025)
am 04.02.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees
3	(bladder OR urotheli* OR transitional):ti,ab,kw
4	(tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR cancer*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR (#3 AND #4)
6	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2020 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 04.02.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	urinary bladder neoplasms[mh]
2	carcinoma, transitional cell[mh]
3	bladder[ti] OR urotheli*[ti] OR transitional[ti]
4	tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR cancer*[ti]
5	#1 OR #2 OR (#3 AND #4)
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
164	systematische Reviews
9	"urinary bladder neoplasms/therapy"[mh]
10	"carcinoma, transitional cell/therapy"[mh]
11	urologic*[ti] OR urinary[ti] OR genitourinary[ti] OR urogenital[ti]
12	bladder[tiab] OR urotheli*[tiab] OR transitional[tiab]

#	Suchschritt
13	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
14	treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR radiotherap*[tiab]
15	#3 AND #4 AND #14
16	#11 AND #12 AND #13 AND #14
17	(#12 AND #13 AND #14) NOT medline[sb]
18	#9 OR #10 OR #15 OR #16 OR #17
19	(#18) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
20	(#19) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
21	(#20) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
22	(#21) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
23	(#22) NOT (#8)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 05.02.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Boutaleb I, Mjaess G, Roumeguère T.** Perioperative chemotherapy and immunotherapy to optimize cystectomy outcomes in the curative intent of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Fr J Urol* 2024;34(9):102704.
2. **Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al.** Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline (2017, amended 2020, 2024) [online]. Linthicum (USA): American Urological Association (AUA); 2024. [Zugriff: 05.02.2025]. URL: <https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/2024%20Guidelines/MIBC%20Unabridged%2043024.pdf>.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 08.04.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 08.04.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.
5. **Witjes JA, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Comperat E, Efstathiou JA, et al.** EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2024. [Zugriff: 05.02.2025]. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO