



Uitkomsten in de dagelijkse praktijk van eerstelijns-chemotherapie voor niet-resectabel stadium III en IV urothelcarcinoom van de blaas

Daan J. Reesink · Ewoudt M. W. van de Garde · Paul B. van der Nat · Maartje Los · Simon Horenblas · Harm H. E. van Melick · Santeon MIBC-studiegroep

Geaccepteerd op: 14 februari 2024

© The Author(s) 2024

Samenvatting Dit onderzoek evalueert de kloof tussen de werkzaamheid (*efficacy*) van palliatieve eerstelijns (1L) chemotherapiebehandeling (CTx) voor urothelcarcinoom van de blaas in klinische onderzoeken en de effectiviteit (*effectiveness*) in de dagelijkse praktijk (*efficacy-effectiveness gap (EE gap)*). Van zeven Nederlandse opleidingsziekenhuizen werden alle patiënten geïncludeerd die tussen 2008 en 2016 werden gediagnosticeerd met niet-resectabel stadium III (cT2-4aN1-3M0) en IV (cT4b en/of cM1)-ziekte en die 1L-CTx ondergingen. De mediane algehele overleving (mOS) van gemcitabine + cisplatine (GemCis)-patiënten was 10,4 maanden (95%-BI 7,9–13,0), wat

korter is vergeleken met de klinische onderzoeken (bereik mOS: 12,7–14,3 maanden), ondanks vergelijkbare klinische kenmerken. Een EE gap lijkt te bestaan. De mOS van gemcitabine + carboplatine (GemCarbo)-patiënten was 9,3 maanden (95%-BI 7,5–11,1). GemCarbo-patiënten hadden slechtere prognostische kenmerken (hogere leeftijd, verminderde nierfunctie en een slechtere performance status (alle *p*-waarden <0,001) vergeleken met GemCis-patiënten, maar de overleving verschilde niet significant in een multivariabele regressieanalyse (HR 0,90 (95%-BI 0,55–1,47), *p*-waarde = 0,674).

Digitaal aanvullende content De online versie van dit artikel (<https://doi.org/10.1007/s13629-024-00425-5>) bevat aanvullend materiaal, toegankelijk voor daartoe geautoriseerde gebruikers.

D. J. Reesink (✉) · dr. H. H. E. van Melick
afdeling Urologie, St. Antonius Ziekenhuis
Utrecht/Nieuwegein, Utrecht/Nieuwegein, Nederland
d.reesink@antoniuziekenhuis.nl

dr. E. M. W. van de Garde
afdeling Klinische Farmacie, St. Antonius Ziekenhuis
Utrecht/Nieuwegein, Utrecht/Nieuwegein, Nederland
Divisie Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacology,
Utrecht Universiteit, Utrecht, Nederland

prof.dr. P. B. van der Nat
Divisie Waardegedreven Verbeteren, St. Antonius Ziekenhuis
Utrecht/Nieuwegein, Utrecht/Nieuwegein, Nederland
Divisie Waardegedreven Zorg (IQ Healthcare), Radboudumc
Nijmegen, Nijmegen, Nederland

dr. M. Los
afdeling Oncologie, St. Antonius Ziekenhuis
Utrecht/Nieuwegein, Utrecht/Nieuwegein, Nederland

prof.dr. S. Horenblas
afdeling Urologie, Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL), Amsterdam, Nederland

Trefwoorden blaaskanker · efficacy-effectiveness gap · metastase · eerstelijnschemotherapie · dagelijkse-praktijkuitkomsten

Real-world outcomes of first-line chemotherapy for unresectable stage III and IV bladder cancer

Abstract The aim of this study was to evaluate the disparity between the efficacy observed in clinical trials and effectiveness in real-world practice (*efficacy-effectiveness gap (EE gap)*) in palliative first-line (1L) chemotherapy treatment (CTx) for urothelial carcinoma of the bladder. From seven Dutch teaching hospitals, all patients diagnosed with unresectable stage III (cT2-4aN1-3M0) and IV (cT4b and/or cM1) disease, who received 1L-CTx between 2008 and 2016, were captured. Median overall survival (mOS) of gemcitabine + cisplatin (GemCis)-patients was 10.4 months (95%-CI 7.9–13.0), which was shorter compared to clinical trial findings (range mOS: 12.7–14.3 months) despite comparable clinical characteristics. An EE gap seems present. The mOS of gemcitabine + carboplatin (GemCarbo)-patients was 9.3 months (95%-CI 7.5–11.1). GemCarbo patients had worse prognostic characteristics (higher age, impaired re-



nal function and worse performance status (all p -values <0.001) compared to GemCis patients, but survival was not statistically significant different in a multivariable regression analysis (HR 0.90 (95%-CI 0.55–1.47), p -value = 0.674).

Keywords Bladder cancer · Efficacy-effectiveness gap · Metastatic · First-line chemotherapy · Real-world outcomes

Introductie

Bij veel maligniteiten bestaat er een discrepantie tussen de oncologische uitkomsten van een interventie in klinische onderzoeken (werkzaamheid – *efficacy*) en de uitkomsten in de dagelijkse praktijk (effectiviteit – *effectiveness*), een fenomeen dat de *efficacy-effectiveness gap (EE gap)* wordt genoemd [1]. Efficacy wordt gedefinieerd als de prestatie van een behandeling onder ideale, gecontroleerde omstandigheden in een selectieve populatie, bijvoorbeeld in de vorm van een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT). Effectiviteit is de prestatie van de interventie in de ongecontroleerde dagelijkse praktijk, in een ongeselecteerde, heterogene populatie [1]. Waarschijnlijk is een EE gap het gevolg van het feit dat patiënten in de dagelijkse praktijk verschillen van degenen die zijn geïncludeerd in de RCT's. Hoewel RCT's de gouden standaard blijven om de werkzaamheid vast te stellen en richtlijnen op te baseren, hebben klinici ook uitkomsten nodig, om zowel de effectiviteit van een behandeling in de dagelijkse praktijk te toetsen als een behandeling aan te kunnen bevelen aan patiënten die buiten de kenmerken van de RCT-populatie vallen.

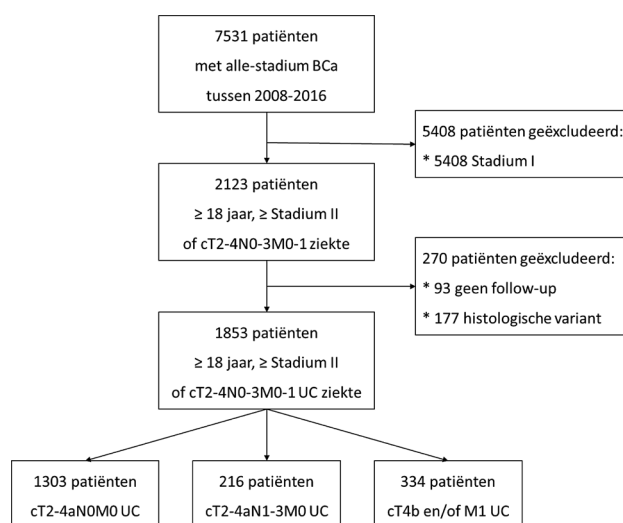
Of er een EE gap aanwezig is bij eerstelijns (1L) chemotherapie (CTx) voor urotheelcarcinoom van de blaas is niet bekend. Het doel van het huidige onderzoek was om de Nederlandse oncologische uitkomsten te beschrijven bij patiënten met niet-resectabel stadium III en IV blaascarcinoom (BCa) die 1L-CTx ontvangen, en vervolgens deze dagelijkse-praktijkuitkomsten te vergelijken met klinische onderzoeken.

Methode

Onderzoeksoepzet, patiëntenpopulatie en gegevensverzameling

De patiënten van dit onderzoek werden geïdentificeerd met behulp van de Nederlands Kankerregistratie (NKR). De onderzoeksperiode besloeg 2008 tot 2016, met een follow-up tot juli 2020. Patiënten met kanker in de bovenste urinewegen werden geëxcludeerd. Een inclusiestroomdiagram is te vinden in fig. 1.

In totaal konden 7.531 patiënten met BCa in alle stadia worden geëxtraheerd. Van deze patiënten waren er 2.123 (28,2%) ouder dan 18 jaar met spierinvasief BCa (MIBC) en/of gemetastaseerd BCa (mBC)



Figuur 1 Consort flowchart van het patiëntencohort, geëxtraheerd uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR)-database. (BCa blaascarcinoom, UC urotheelcarcinoom)

(dat wil zeggen \geq stadium II of cT2-4N0-3M0-1-ziekte). Voor deze selectie werden individuele patiëntgegevens gecontroleerd en aangevuld door middel van handmatige controle van medische dossiers. Geëxcludeerd werden 93 patiënten (4,4%) vanwege niet-opvraagbare gegevens en 177 patiënten (8,3%) vanwege een non-urotheel histologische variant.

Om aan te sluiten bij het onderzoeksontwerp van de meest invloedrijke fase-III-onderzoeken naar CTx voor gevorderd BCa [2, 3] werden twee groepen overwogen voor de 1L-CTx-analyses. De eerste groep bestond uit patiënten met primaire \geq cT2N0M0-ziekte die salvage CTx (sCTx) ondergingen voor recidief ziekte na radicale cystectomie (RC). Van de 1.853 geïncludeerde patiënten ondergingen er 864 een RC. Vervolgens hadden 408 patiënten (47,2%) recidief ziekte (mediaan follow-up tijd na RC 73,1 maanden (95%-BI 69,8–76,4)). De tweede groep betrof patiënten die primaire CTx (pCTx) ondergingen voor niet-resectabel stadium III (cT2-4aN1-3M0) en IV (cT4b en/of cM1)-ziekte. In totaal hadden 550 patiënten cT2-4aN1-3M0 of cT4b en/of cM1 BCa, onder wie er 427 (77,6%) als niet-resectabel werden beschouwd (105/216 patiënten met cT2-4aN1-3M0 en 322/334 patiënten met cT4b en/of cM1-ziekte). De 408 patiënten met recidief ziekte na RC en de 427 patiënten met niet-resectabel stadium III- en IV-ziekte vormen samen de onderzoekspopulatie.

Dit retrospectieve onderzoek werd uitgevoerd binnen het Santeon-netwerk. Het onderzoeksprotocol werd beoordeeld door de lokale onderzoekscommissie van het St. Antonius Ziekenhuis (W17.087) en is goedgekeurd door de lokale toetsing van alle ziekenhuizen. Het onderzoek werd uitgevoerd in overeenstemming met de Good Clinical Practice-richtlijnen en de Verklaring van Helsinki.

Behandelingsplanning

De EAU-richtlijnen werden gevolgd [4]. De patiënten kregen cisplatine en gemcitabine: cisplatine 70 mg/m² en gemcitabine 1.000–1.250 mg/m² op dag 1, en gemcitabine 1.000 mg/m² op dag 8, in een cyclus van 21 dagen (GemCis). Voor cisplatine-ongeschikte patiënten: area under the curve (AUC)-5 carboplatine en gemcitabine 1.000–1.250 mg/m² op dag 1, en dezelfde dosis gemcitabine op dag 8, ook in een cyclus van 21 dagen (GemCarbo). Voor beide opties is zes het maximum aantal cycli. Cisplatine-ongeschikt zijn patiënten met een creatinineklaring (CrKl) <60 mL/min, een Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) >1 en/of een graad ≥2 audiometrisch gehoorverlies of New-York Heart Association (NYHA) klasse III hartfalen [5]. Ons onderzoek gebruikte enkel de criteria CrKl en ECOG PS, omdat alleen deze gegevens beschikbaar waren.

Covariabelen en definities

Tijdens de onderzoeksjaren werd het tumorstadium geclassificeerd volgens het zevende TNM-classificatiesysteem [6]. De stadia werden omgezet naar het achtste TNM-classificatiesysteem, waarbij N1 en N2-3 nu respectievelijk als stadium III-A en III-B-ziekte worden geclassificeerd.

De performance status (PS) van de patiënten werd gerapporteerd in ECOG PS-klassen. De Karnofsky-performance-scores (KPS) werden vertaald volgens Ma et al. [7]. De evaluatie van de respons op CTx werd verricht volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-criteria v1.1 [8]. *Best-supportive care* werd gedefinieerd als passende palliatieve zorg zonder andere antineoplastische therapieën.

Uitkomsten en definities

De primaire uitkomst van het onderzoek was de algehele overleving (*overall survival* (OS)), berekend als de tijd tussen de datum van de start van de behandeling en de datum van overlijden. Een tweede berekening werd uitgevoerd met de datum van recidief ziekte (om sCTx-patiënten te vergelijken met degenen die salvage radiotherapie (RTx) of *best-supportive care* (BSC) ondergingen) of met de datum van de diagnose (om pCTx-patiënten te vergelijken met degenen die primaire RTx of BSC ondergingen).

Secundaire uitkomsten waren dosisverlagingen (ontvangen van een dosis <80% van de oorspronkelijke dosis), dosisvertragingen (vertraging van de volgende behandelcyclus van >7 dagen), gewijzigde behandelingen (switch van GemCis naar GemCarbo), vroegtijdige beëindiging (het niet ontvangen van het volledige aantal geplande cycli) en klinische respons (respons aan het einde van de behandeling). Als patiënten van cisplatine naar carboplatine overstapten, werden ze als cisplatinepatiënten berekend.

Referentiegegevens

Een niet-systematische PubMed-zoekopdracht werd uitgevoerd om alle gerapporteerde gerandomiseerde klinische onderzoeken te identificeren die GemCis, GemCarbo of beide als onderzoeksarmen onderzochten. Uit deze publicaties werden gegevens geëxtraheerd over alle relevante kenmerken en resultaten.

Statistische analyses

Continue data worden weergegeven met behulp van het gemiddelde (± standaarddeviatie (sd)), of de mediaan met interkwartielafstand (IQR) in geval van een scheve verdeling, en vergeleken met t-toetsen. Categorische gegevens worden weergegeven als frequenties met percentage en vergeleken met behulp van de chi-kwadraattoets. De EE gap werd berekend door de mediane overleving uit dit onderzoek te delen door de gemiddelde mediane overleving gerapporteerd in RCT's.

De Kaplan-Meier-methode met 95%-betrouwbaarheidsintervallen werd gebruikt om de overleving te bepalen, met de log-ranktest. Kaplan-Meier-curves werden geproduceerd met behulp van R (versie 4.0.2, R Core Team). Er werd een Cox proportional-hazards model opgesteld om de relatieve effectiviteit (uitgedrukt als OS) van GemCis versus GemCarbo te onderzoeken, waarbij rekening werd gehouden met alle beschikbare kenmerken van de patiënten. Alle gerapporteerde *p*-waarden waren tweezijdig en een *p*-waarde van <0,05 werd als statistisch significant beschouwd.

De statistische analyses werden uitgevoerd met SPSS (versie 24.0, IBM). Er werden geen multipliciteitsaanpassingen gedaan.

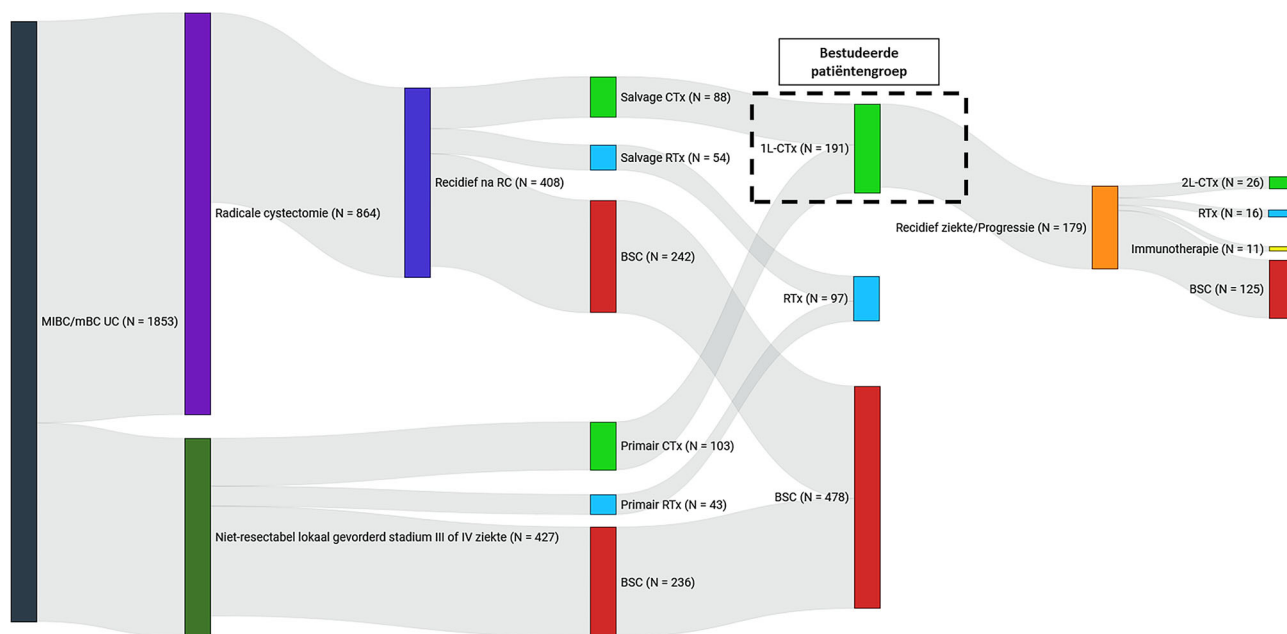
Resultaten

Patiëntkenmerken

Een Sankey-diagram met de behandelpatronen voor alle patiënten gediagnosticeerd met MIBC/mBC is te zien in fig. 2.

Van de in totaal 408 patiënten met recidief ziekte na RC ondergingen 88 patiënten (21,6%) sCTx, 54 patiënten (13,2%) salvage (palliatieve) lokale RTx en 242 patiënten (59,3%) BSC. Van de in totaal 427 patiënten met niet-resectabel stadium III en IV BCa ondergingen 103 patiënten (24,1%) pCTx, waarbij 31,4% (*n*=33/105) cT2-4aN1-3M0 en 21,7% (*n*=70/322) cT4b en/of cM1. Overige behandelingen betroffen (palliatieve) primaire lokale RTx bij 43 patiënten (10,1%) en BSC bij 236 patiënten (55,3%). Het combineren van deze groepen resulteerde in een totale steekproefomvang van 191 patiënten voor de analyses van uitkomsten voor 1L-CTx-patiënten. De mediane follow-up was 75,8 maanden (95%-BI 68,7–82,8).

De gemiddelde leeftijd bij de diagnose voor 1L-CTx was 65,2 jaar (±8,0). De mOS voor alle soorten



Figuur 2 Sankey-diagram van de behandelingspatronen voor de analyse van patiënten met spierinvasieve blaaskanker (*MIBC*) of uitgezaaide blaaskanker (*mBC*) (urotheelcarcinoom). Dit onderzoek richtte zich op 1) patiënten met \geq cT2N0M0-ziekte behandeld met een radicale cystectomie (*RC*) en salvage chemotherapie (*CTx*) voor recidief ziekte, en 2) patiënten met niet-operabele stadium III (cT2-4aN1-3M0)- en IV

(cT4b en/of cM1)-ziekte behandeld met primaire CTx. De frequentie van eerstelijns (1L)-CTx (alle typen), palliatieve RTx en BSC wordt beschreven. (Niet alle behandelingen worden getoond. *MIBC* spierinvasief blaascarcinoom, *mBC* gemetastaseerd blaascarcinoom, *UC* urotheelcarcinoom, *RC* radicale cystectomie, *CTx* chemotherapie, *RTx* radiotherapie, *BSC* best-supportive care, *1L* eerstelijns, *2L* tweedelijns)

1L-CTx was 10,0 maanden (95%-BI 8,5–11,4). Vrouwelijke patiënten ondergingen minder vaak 1L-CTx, vergeleken met mannelijke patiënten in een vergelijkbaar ziektestadium (17,4% versus 28,0%, respectievelijk, p -waarde=0,009). Ter vergelijking: de gemiddelde leeftijd voor RTx- en BSC-patiënten was respectievelijk 70,9 jaar (\pm 11,3) en 73,0 jaar (\pm 10,5) (p -waarde <0,001), en de mOS van RTx- en BSC-patiënten was respectievelijk 8,0 maanden (95%-BI 5,8–10,2) en 2,0 maanden (95%-BI 1,8–2,3; p -waarde <0,001).

Vergelijking van 1L-CTx oncologische uitkomsten met de literatuur

Van alle 191 patiënten die 1L-CTx ondergingen, werden 88 (46,1%) behandeld met GemCis en 92 (48,2%) met GemCarbo (tab. 1). De oncologische uitkomsten van dit onderzoek werden vergeleken met die van de zes belangrijkste prospectieve gerandomiseerde klinische onderzoeken naar GemCis en/of GemCarbo (tab. 2; [2, 3, 9–14]).

De mOS van 1L-CTx met GemCis in dit onderzoek was 10,4 maanden (95%-BI 7,9–13,0), terwijl de mOS in klinische onderzoeken varieert van 12,7–14,3 maanden (gemiddeld 13,5 maanden). De 6, 12, 24 en 48 maanden-OS was respectievelijk 70%, 44%, 24% en 12%, terwijl deze in het onderzoek van Von der Maase et al. 82%, 58%, 25% en 16% was. Van alle patiënten die met GemCis werden behandeld, was 26,1% vrouwelijk (14,5–21,2% in de RCT's), was de

gemiddelde leeftijd 63,1 jaar (\pm 8,0) (60,5–67,0 jaar in de RCT's), had 89,3% een CrKl van 60–99 mL/min (100% in de RCT's), had 96,4% een ECOG PS van 0–1 (82,5–100% in de RCT's), en werd 64,8% van de patiënten behandeld in de pCTx-setting (62,1–80,4% in de RCT's). Het mediane aantal chemotherapiecycli was 5 (4–6 in de RCT's), 66,3% werd behandeld met \geq 4 cycli, bij 24,4% trad dosisverlaging op (37,0–75,5% in de RCT's) en 55,7% beëindigde de behandeling vroegtijdig (37,0–50,0% in de RCT's). Het algehele responspercentage was 44,3%, met 12,7% klinisch complete respons (kCR) en 31,6% klinisch partiële respons (kPR) (41,3–65,8% algemeen responspercentage, waarvan 12,2–21,7% kCR en 19,6–46,3% kPR in de RCT's).

In dit onderzoek was de mOS voor 1L-CTx met GemCarbo 9,3 maanden (95%-BI 7,5–11,1), terwijl in de RCT's de mOS varieerde van 9,3–16,3 maanden. De 6, 12, 24 en 48 maanden-OS was respectievelijk 71%, 40%, 15% en 9%. Van alle patiënten die met GemCarbo werden behandeld, was 14,1% vrouwelijk (12,7–24,4% in de RCT's), was de gemiddelde leeftijd 67,8 jaar (\pm 8,0) (67,0–70,0 jaar in de RCT's), had 44,3% een CrKl van 60–99 mL/min (verschillend in de RCT's), had 40,0% een ECOG PS van 0–1 (55,5–86,7% in de RCT's) en werd 44,6% van de patiënten behandeld in de pCTx-setting (60,0% in de RCT's). Het mediane aantal chemotherapiecycli was 4 (4–6 in de RCT's), 59,4% werd behandeld met \geq 4 cycli (43,2–53,3% in de RCT's), bij 29,5% trad dosisverlaging op (72,9%

Tabel 1 Basiskenmerken en oncologische uitkomsten van patiënten die eerstelijnschemotherapie (1L-CTx) ondergingen voor niet-resectabel stadium-III (cT2-4aN1-3M0) en IV (cT4b en/of cM1) urotheel carcinoom van de blaas

	alle typen chemotherapie		gemcitabine + cisplatine		gemcitabine + carboplatine		p-waarde*
	(n= 191)		(n= 88)		(n= 92)		
vrouwelijke sekse, aantal (%)	39	(20,4)	23	(26,1)	13	(14,1)	0,044
leeftijd bij diagnose, gemiddelde (sd)	65,2	(± 8,0)	63,1	(± 7,5)	67,8	(± 8,0)	<0,001
leeftijd bij diagnose, jaren, aantal (%)							0,002
– < 65	96	(50,3)	54	(61,4)	33	(35,9)	
– 65–69	38	(19,9)	16	(18,2)	20	(21,7)	
– 70–74	33	(17,3)	14	(15,9)	19	(20,7)	
– 75–79	18	(9,4)	3	(3,4)	15	(16,3)	
– 80–84	6	(3,1)	1	(1,1)	5	(5,4)	
– 85+	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
creatinineklaring (CrKl), mL/min, aantal (%)							<0,001
– 60–99	120	(66,7)	75	(89,3)	39	(44,3)	
– 50–59	43	(23,9)	7	(8,3)	34	(38,6)	
– 30–49	17	(9,4)	2	(2,4)	15	(17,0)	
– onbekend	11	–	4	–	4	–	
ECOG PS, aantal (%)							<0,001
– 0–1	117	(70,5)	81	(96,4)	30	(40,0)	
– 2	48	(28,9)	2	(2,4)	45	(60,0)	
– 3	1	(0,6)	1	(1,2)	0	(0,0)	
– onbekend	25	–	4	–	17		
setting chemotherapie, aantal (%)							0,007
– salvage chemotherapie (sCTx)	88	(46,1)	31	(35,2)	51	(55,4)	
– primaire chemotherapie (pCTx)	103	(53,9)	57	(64,8)	41	(44,6)	
hoeveelheid chemotherapiecycli, mediaan (IQR)	4,0	(3,0–6,0)	5,0	(3,0–6,0)	4,0	(3,0–6,0)	0,679
behandeld met ≥ 4 cycli, aantal (%)	113	(64,6)	53	(66,3)	41	(59,4)	
dosisreductie, aantal (%)	46	(26,4)	19	(24,4)	26	(29,5)	0,453
switch van cisplatine naar carboplatine, aantal (%)	–	–	8	(9,5)	–	–	–
vroegtijdige beëindiging, aantal (%)	92	(53,5)	44	(55,7)	46	(54,1)	0,839
klinische beste respons, aantal (%)							0,733
– complete respons (kCR)	18	(10,3)	10	(12,7)	8	(9,2)	
– partiële respons (kPR)	56	(32,0)	25	(31,6)	28	(32,2)	
– stabiele ziekte	17	(9,7)	7	(8,9)	9	(10,3)	
– progressieve ziekte	84	(48,0)	37	(46,8)	42	(48,3)	
– onbekend	16	–	9	–	5	–	
CTCAE-complicaties, aantal (%)							0,743
– graad 3	74	(43,0)	35	(50,7)	36	(45,6)	
– graad 4	22	(12,8)	10	(14,5)	12	(15,2)	
– graad 5	4	(2,3)	2	(2,9)	2	(2,5)	
OS vanaf start chemotherapie, mediaan maanden (95%-BI)	10,0	(8,5–11,4)	10,4	(7,9–13,0)	9,3	(7,5–11,1)	0,184
OS vanaf diagnose (recidief), mediaan maanden (95%-BI)	12,1	(10,8–13,5)	12,7	(9,9–15,4)	11,8	(9,0–14,7)	0,291
opeenvolgende systemische therapie, aantal (%)	38	(21,1)	16	(19,5)	19	(21,8)	0,772

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, PS performance score, CTCAE common terminology criteria for adverse events, OS algehele survival, sd standaarddeviatie, 95%-BI 95%-betrouwbaarheidsinterval
 *De p-waarde is berekend over het verschil tussen gemcitabine + cisplatine en gemcitabine + carboplatine

in de RCT's) en 54,1% beëindigde de behandeling vroegtijdig (21,0–46,7% in de RCT's). Het algehele responspercentage was 41,4%, met 9,2% kCR en 32,2% kPR (38,4–56,4% algemeen responspercentage, waarvan 2,6–11,7% kCR en 26,7–53,8% kPR in de RCT's).

Uitkomsten voor de afzonderlijke analyses voor sCTx en pCTx zijn te vinden in supplementtabel 1 en 2 in de digitaal aanvullende content.

Tabel 2 Literatuur van klinische trials over de overlevingsuitkomsten van patiënten die eerstelijnschemotherapie (1L-CTX) ondergingen in de vorm van gemcitabine + cisplatine of gemcitabine + carboplatine

	GemCis					GemCarbo				
	Kaufman (2000) [16]	Von der Maase (2000 & 2005) [3, 4]	Dogliotti (2007) [5]	Bellmunt (2012) [8]	Bamias (2006) [17]	Dogliotti (2007) [5]	Bamias (2006) [17]	Dogliotti (2007) [5]	Desantis (2009 & 2012) [6, 7]	
onderzoeksjaren	N.G.	1996-1998	2000-2002	2001-2004	2002-2003	2000-2002	2002-2003	2000-2002	2001-2005	
fase onderzoek	fase II	fase III	fase II	fase III	non-RCT, fase II	fase II	non-RCT, fase II	fase II	fase II/III	
geïnccludeerde stadia ^a	stadium III-IV	stadium II-IV lokaal gevorderd (cT4bN[any] of cT1any/N2-3 of cM1)	lokaal gevorderd (stadium III cT3b-T4a of stadium IV cT4b) of gemetastaseerd (cT1any/N2-3 of M1), niet geschikt voor RC)	stadium III-IV lokaal gevorderd (cT4bN[any] of cT1any/N2-3 of cM1)	recidief ziekte na RC of inoperabel lokaal gevorderd of gemetastaseerd	stadium III-IV lokaal gevorderd (cT3b-T4a of cT4bN[any] of cT1any/N2-3 of cM1, niet geschikt voor RC)	stadium III-IV lokaal gevorderd (cT3b-T4a of cT4bN[any] of cT1any/N2-3 of cM1, niet geschikt voor RC)	stadium III-IV lokaal gevorderd (cT3b-T4a of cT4bN[any] of cT1any/N2-3 of cM1)	(cT3-4 niet-resectabel of N1-3 of cM1)	
follow-upduur	tot overlijden of lost to follow-up	> 60 maanden	mediaan = 7,2 maanden	> 36 maanden	mediaan (range) = 18,4 maanden (0,2-21,3)	mediaan = 6,9 maanden	mediaan (range) = 18,4 maanden (0,2-21,3)	mediaan = 6,9 maanden	mediaan = 54 maanden	
patiënten, aantal (%)	46	203	55	314	60	55	60	55	119	
vrouwelijke sekse, aantal (%)	8 (17,4)	43 (21,2)	8 (14,5)	59 (19,0)	11 (18,3)	7 (12,7)	11 (18,3)	7 (12,7)	29 (24,4)	
leeftijd bij diagnose, gemiddelde, jaren	60,5	63,0	67,0	61,0	69,0	67,0	69,0	67,0	70,0	
ziekestadium, aantal (%)	lokaal = 13 (28,3)	cM0 = 60 (29,5)	stadium III (cT3b-T4a) = 5 (9,1)	cM0 = 38 (12,1)	locoregionaal = 29 (48,3)	stadium III (cT3b-T4a) = 5 (9,1)	locoregionaal = 29 (48,3)	stadium III (cT3b-T4a) = 5 (9,1)	cM0 = 18 (20,5)	
	cM1-3 = 13 (28,3)	cM1 = 141 (69,5)	stadium III-B (cN2-3) of VI (cT4b) = 50 (90,1) ^c	cM1 = 276 (87,9)	gemetastaseerd = 31 (51,7)	stadium III-B of VI (cT4b) = 50 (90,1)	gemetastaseerd = 31 (51,7)	stadium III-B of VI (cT4b) = 50 (90,1)	cM1 = 68 (77,3)	
	beide = 5 (10,9)	cMx = 2 (1,0)							cMx = 2 (2,3)	
	cM1 = 15 (32,6)	≥ 60 = 203 (100)	≥ 60 = 55 (100)	≥ 60 = 314 (100)	≥ 50 = 47 (78,3)	≥ 60 = 55 (100)	≥ 50 = 47 (78,3)	≥ 60 = 55 (100)	mediaan (range) 50 (31-128) ^d	
CrKI, mL/min, aantal (%)	≥ 60 = 46 (100)	≥ 60 = 203 (100)	≥ 60 = 55 (100)	≥ 60 = 314 (100)	≥ 50 = 47 (78,3)	≥ 60 = 55 (100)	≥ 50 = 47 (78,3)	≥ 60 = 55 (100)	mediaan (range) 50 (31-128) ^d	
ECOG PS, aantal (%)										
- 0	12 (26,1)	165 (82,5)	29 (52,7)	171 (54,5)	52 (86,7)	23 (41,8)	52 (86,7)	23 (41,8)	20 (16,8)	
- 1	28 (60,8)		23 (41,8)	143 (45,5)		24 (43,6)		24 (43,6)	46 (38,7)	
- 2	6 (13,1)	38 (17,5)	3 (5,5)	0 (0)	8 (13,3)	8 (14,6)	8 (13,3)	8 (14,6)	53 (44,5)	
setting CTX, No (%)										
- salvage CTX	9 (19,6)	77 (37,9)	N.G.	N.G.	24 (40,0)	N.G.	24 (40,0)	N.G.	N.G.	
- primaire CTX	37 (80,4)	126 (62,1)	N.G.	N.G.	36 (60,0)	N.G.	36 (60,0)	N.G.	N.G.	
chemotherapiecycli	N.G.	mediaan = 6	mediaan (range) = 4 (1-6)	≥ 4 = 230 (75,4%)	mediaan (range) = 6 (1-9) ≥ 6 = 32 (53,3%)	mediaan (range) = 4 (1-6)	mediaan (range) = 6 (1-9) ≥ 6 = 32 (53,3%)	mediaan (range) = 4 (1-6)	mediaan (range) = 4 (1-23) ≥ 6 = 51 (43,2%)	
dosisreductie, aantal (%)	N.G.	(37,0)	N.G.	231 (75,7)	N.G.	N.G.	N.G.	N.G.	86 (72,9)	
vroegtijdige beëindiging, aantal (%)	23 (50,0)	N.G.	25 (45,4)	113 (37,0)	28 (46,7)	25 (45,4)	28 (46,7)	25 (45,4)	25 (21,0)	

Tabel 2 (Vervolg)

	GemCis			GemCarbo			Desantis (2009 & 2012) [6, 7]
	Kaufman (2000) [16]	Von der Maase (2000 & 2005) [3, 4]	Dogliotti (2007) [5]	Bellmunt (2012) [8]	Barnias (2006) [17]	Dogliotti (2007) [5]	
Klinische respons, aantal (%)							
– complete respons (kCR)	10/46 (21,7)	20/164 (12,2)	8/41 (19,5)	35/281 (12,5)	7/60 (11,7)	1/39 (2,6)	4/106 (3,8)
– partiële respons (kPR)	9/46 (19,6)	61/164 (37,2)	19/41 (46,3)	102/281 (36,3)	16/60 (26,7)	21/39 (53,8)	45/106 (42,5)
– stabiele ziekte (kSZ)	18/46 (39,1)	55/164 (33,5)	12/41 (29,3)	97/281 (34,5)	15/60 (25,0)	14/39 (35,9)	39/106 (36,8)
– progressieve ziekte (kPZ)	9/46 (19,6)	28/164 (17,1) ^b	2/41 (4,9)	47/281 (16,7)	10 + 11/60 (16,7)	3/39 (7,7)	18/106 (17,0)
– onbekend	0 (-)	N.G.	14 (-)	33 (-)	0 (-)	16 (-)	13 (-)
CTCAE-complicaties, aantal (%)							
– graad 5	N.G.	(1,0)	1 (1,8)	7 (2,2)	3 (5,0)	0 (0,0)	2 (1,7)
OS, mediaan maanden (95%*BI)	14,3 (9,7–21,3)	14,0 (12,3–15,5)	12,8 (-)	12,7 (11,0–14,4)	16,3 (12,0–20,6)	9,8 (-)	9,3 (-)

1L eerste lijn, CTx chemotherapie, GemCis gemcitabine + cisplatine, GemCarbo gemcitabine + carboplatine, RCT randomized controlled trial, CrK/creatinineklaring, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, PS performance score, CTCAE common terminology criteria for adverse events, OS algehele survival, RC radicale cystectomie, 95%-BI 95%-betrouwbaarheidsinterval, N.G. niet genoemd

^aWanneer de zevende TNM-classificatie wordt gebruikt, werd dit gelijktijdig naar de achtste TNM-classificatie

^bHet percentage werd gebaseerd op andere percentages

^cHet onderzoek rapporteerde geen percentage van patiënten met gemetastaseerde ziekte (cT[any]N2-3 of M1)

^dHet onderzoek includeerde alleen patiënten met een slechte creatinineklaring (< 60 mL/min)

Vergelijking van GemCis versus GemCarbo

De kenmerken van 1L-GemCis- en GemCarbo-patiënten zijn te vinden in tab. 1. De GemCarbo-patiënten hadden slechtere kenmerken bij aanvang van de behandeling in vergelijking met GemCis-patiënten (leeftijd, CrKl en ECOG PS (alle *p*-waarden < 0,001)). Tussen GemCis- en GemCarbo-patiënten was er geen verschil in frequentie van dosisverlaging (24,4 % versus 29,5 %, *p*-waarde = 0,453), vroegtijdige beëindiging (55,7 % versus 54,1 %, *p*-waarde = 0,839) of klinisch beste respons (*p*-waarde = 0,733). Graad ≥ 3-complicaties kwamen even vaak voor bij GemCis- als bij GemCarbo-patiënten (respectievelijk 68,1 % en 63,3 %, *p*-waarde = 0,743).

De mOS tussen 1L-GemCis- en GemCarbo-patiënten verschilde niet significant (*p*-waarde = 0,184). Kaplan-Meier-OS-curves voor GemCis- versus GemCarbo-patiënten en 1L-CTx- versus RTx- versus BSC-patiënten zijn te zien in fig. 3a, b. Kaplan-Meier-curves voor de afzonderlijke analyses voor sCTx en pCTx zijn te vinden in supplementfiguur 1 en 2 (zie de digitaal aanvullende content).

Cox-regressieanalyses

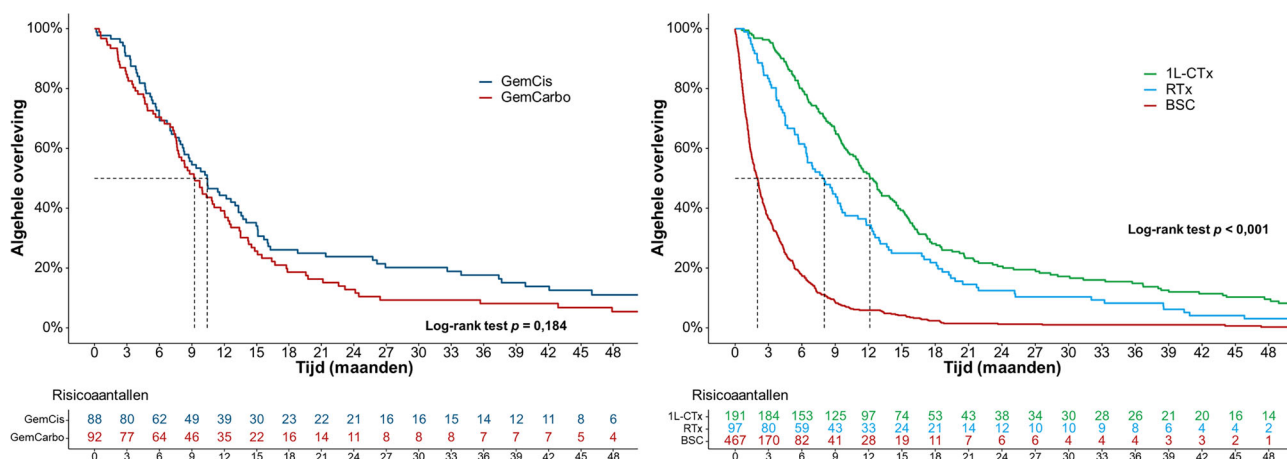
De Cox proportional-hazards regressieanalyse wordt getoond in tab. 3. In de univariabele analyse hing alleen een ECOG PS van 0–1 versus > 1 samen met een verbeterde overleving. In multivariabele analyses was de behandeling met GemCis niet gerelateerd aan een verhoogde overleving, na correctie voor leeftijd, CrKl en ECOG PS (HR 0,90 (95 %-BI 0,55–1,47), *p*-waarde = 0,674).

Discussie

Dit retrospectieve, observationele, multicentrische cohortonderzoek beschrijft de oncologische uitkomsten van patiënten die palliatieve 1L-CTx ondergaan voor urotheelcarcinoom van de blaas. Het doel van dit onderzoek was om de effectiviteit van 1L-CTx in de dagelijkse praktijk te evalueren en te vergelijken met die in klinische onderzoeken, om de mogelijke aanwezigheid van een *efficacy-effectiveness gap* (EE gap) te onderzoeken [1].

De efficacy-effectiveness gap

De overleving van patiënten behandeld met GemCis in dit onderzoek was inferieur aan de werkzaamheid gerapporteerd in RCT's, wat wijst op een mogelijke EE gap. De EE gap voor 1L-GemCis-behandeling bedroeg 77%. Suggesties voor oorzaken van een EE gap zijn eerder beschreven [15]. Een mogelijke verklaring is dat patiënten die in de dagelijkse praktijk met BCa worden gediagnosticeerd en behandeld, verschillen van de sterk geselecteerde patiënten in RCT's (volgens strikte inclusie- en exclusiecriteria). De ba-



Figuur 3 a, b Kaplan-Meier-analyse van de algehele overleving van patiënten die eerstelijnschemotherapie (1L-CTx) ondergingen voor urotheelcarcinoom van de blaas. **a** beschrijft het verschil tussen 1L gemcitabine+ cisplatine (GemCis) en gemcitabine+ carboplatine (GemCarbo) (10,4 maanden (95 %-BI 7,9–13,0) versus 9,3 maanden (95 %-BI 7,5–11,1), respectievelijk), en **b** het verschil tussen 1L-CTx (alle types),

palliatieve radiotherapie (RTx) en best-supportive care (BSC) (10,0 maanden (95 %-BI 8,5–11,4) versus 8,0 maanden (95 %-BI 5,8–10,2) versus 2,0 maanden (95 %-BI 1,8–2,3) respectievelijk)*. (*Overleving van **b** werd berekend vanaf de datum van recidief na radicale cystectomie of de datum van diagnose en de datum van overlijden)

siskenmerken in het huidige onderzoek waren echter vergelijkbaar met die van patiënten in de RCT's [2, 3, 9, 12, 13]. Er waren enkele patiënten ($n=19$) die als cisplatine-ongeschikt werden beschouwd en toch behandeld werden met GemCis. Zelfs wanneer deze patiënten werden uitgesloten van analyse, nam de algehele overleving slechts licht toe (van 10,4 maanden naar 11,4 maanden) en leek er nog steeds een EE gap aanwezig te zijn (84% effectiviteit). Andere onbekende, niet-gemeten basiskkenmerken, diagnostische verschillen of behandelingsvariabelen moeten verantwoordelijk zijn voor de verminderde effectiviteit van GemCis in de dagelijkse praktijk.

Een andere mogelijke verklaring voor een EE gap kan de houding zijn die de arts en de patiënt tegenover de behandeling hebben [15]. Vergeleken met klinische onderzoeken werd in dit onderzoek de behandeling vaker vroegtijdig beëindigd. Daarentegen kwamen dosisverlagingen minder vaak voor. Vroegtijdige beëindiging kan worden veroorzaakt door sepsis over het klinische voordeel van de behandeling voor de patiënt. Tegelijkertijd zou het gedrag van artsen in de dagelijkse praktijk kunnen verschillen van dat van artsen

in klinische trials, waarbij de arts in de dagelijkse praktijk de patiënt op een andere manier ondersteunende behandelingen aanbiedt, zoals hydratatieregimes en ondersteuning bij misselijkheid en braken [15]. Mogelijk werd de behandeling in het huidige onderzoek vroegtijdig beëindigd wanneer er complicaties optraden, waarbij de patiënt en de arts niet probeerden door te gaan met een dosisverlaging. Als gevolg hiervan vertoonden patiënten minder vaak een kCR en kPR dan patiënten in klinische trials, en werden de overlevingsuitkomsten korter. Het volhouden van de behandeling ondanks complicaties kan dus bijdragen aan betere oncologische uitkomsten, wat een deel van de waargenomen EE gap kan verklaren.

Anders dan bij patiënten behandeld met GemCis was de overleving van GemCarbo-patiënten meer in overeenstemming met de uitkomsten van klinische onderzoeken. De algehele overleving na 1L-GemCarbo varieert wel sterk in klinische onderzoeken [9–11, 14]. Het onderzoek van DeSantis et al., dat het beste ontwerp en power heeft, liet een vergelijkbare overleving zien als het huidige onderzoek. Ook hier geldt dat hoewel de basiskkenmerken van de patiën-

Tabel 3 Univariabele en multivariabele Cox proportional-hazards-analyse voor 180 patiënten die eerstelijnschemotherapie (1L-CTx) ondergingen voor niet-resectabel stadium-III en IV (cT2-4aN1-3M0) en IV (cT4b en/of cM1) urotheel carcinoom van de blaas, voor de associatie tussen patiëntfactoren en algehele overleving

	univariabele HR (95 %-BI)	p-waarde	multivariabele HR (95 %-BI)	p-waarde
chemotherapietype (GemCis* versus GemCarbo)	1,23 (0,91–1,68)	0,185	0,90 (0,55–1,47)	0,674
leeftijd	0,99 (0,97–1,00)	0,256	0,98 (0,96–0,99)	0,043
creatinineklaring (CrKl) (≥ 60 mL/min* versus < 60)	1,31 (0,94–1,82)	0,111	1,47 (0,97–2,21)	0,067
ECOG PS (0–1* versus > 1)	1,65 (1,16–2,35)	0,006	1,69 (1,04–2,75)	0,035
setting chemotherapie (sCTx* versus pCTx)	1,08 (0,79–1,47)	0,641		

GemCis gemcitabine + cisplatine, GemCarbo gemcitabine + carboplatine, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, PS performance score, sCTx salvage chemotherapie, pCTx primaire chemotherapie, HR hazardratio, 95 %-BI 95 %-betrouwbaarheidsinterval
Groepen gemarkeerd met * fungeren als de referentiecategorie in geval van categorische variabelen

ten overeenkwamen met die in de drie prospectieve gerandomiseerde klinische onderzoeken, dosisverlagingen minder vaak voorkwamen, het aantal behandelingscycli lager was en vroegtijdige beëindiging meer voorkwam dan in de literatuur. Dit resulteerde echter in mindere mate tot slechtere overlevingsuitkomsten vergeleken met de klinische trials, zoals werd gezien bij GemCis-behandeling. De grote variatie in overlevingsuitkomsten na 1L-GemCarbo-behandeling rechtvaardigt verder onderzoek naar overleving in zowel vergelijkende klinische trials als in een echte-wereldsetting.

Het (afwezige) verschil in overleving tussen GemCis- en GemCarbo-patiënten

Vanwege de lagere dan verwachte overleving bij GemCis-patiënten was er in het huidige onderzoek geen verschil in overleving met GemCarbo-patiënten, ook al hadden die laatsten slechtere prognostische basiskenmerken. Ook andere oncologische uitkomsten, zoals het voltooien van de behandeling, responspercentages en toxiciteit, waren vergelijkbaar. De EAU-richtlijnen stellen dat carboplatine niet gelijk is aan cisplatine en het mag dus niet als alternatief of als standaard worden beschouwd [4]. Dit punt in de richtlijn is gebaseerd op vier fase II-III-onderzoeken die bij op carboplatine gebaseerde behandelregimes een lagere KCR en kortere overlevingsuitkomsten lieten zien dan op cisplatine gebaseerde regimes [16]. Van deze vier onderzoeken onderzocht alleen Dogliotti et al. GemCis versus GemCarbo [9]. Dat onderzoek vertoonde echter grote tekortkomingen, zoals een kleine steekproefgrootte (55 patiënten in beide armen) met een beperkte statistische kracht, en een korte mediane follow-upduur van slechts zeven maanden, waarbij de GemCis-arm nooit 50% overleden bereikte. Het is niet bekend waarom gegevens over langdurige follow-up nooit zijn gepubliceerd.

De vraag is of er voldoende bewijs is om te stellen dat GemCarbo inferieur is aan GemCis. Het debat over cisplatine versus carboplatine beperkt zich namelijk niet tot BCa alleen. Bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC) liet een fase III-onderzoek naar 1L-GemCarbo- versus GemCis-behandeling ook geen overlevingsinferioriteit van GemCarbo ten opzichte van GemCis zien [17]. Ook een meta-analyse van twaalf RCT's naar 1L carboplatine- en cisplatine-gebaseerde CTx voor NSCLC toonde geen verschil in overleving aan, ondanks een licht voordeel in het objectieve responspercentage voor cisplatine [18]. Het is niet ondenkbaar dat het gebrek aan een relevant verschil in effectiviteit ook geldt voor BCa, maar het is onwaarschijnlijk dat er in de toekomst nog een gerandomiseerd onderzoek naar dit onderwerp zal worden uitgevoerd.

Het percentage behandelde patiënten is van belang

In dit onderzoek is het percentage patiënten dat 1L-CTx onderging lager dan in andere onderzoeken. Een onderzoek van Flannery et al. uit de VS naar cN1-3, cT4b en cM1-patiënten liet zien dat 34% van de patiënten primaire palliatieve 1L-CTx onderging. Dit was al lager in vergelijking met eerdere Amerikaanse onderzoeken, waarbij dit varieerde van 52% tot 76% [19]. In de populatie van dit onderzoek onderging slechts 24% van de patiënten palliatieve 1L-CTx. Dit percentage verschilt voor de twee subgroepen waaruit deze patiëntengroep bestaat. Patiënten met cT2-4aN1-3M0-ziekte hebben nog steeds een aanzienlijke kans op genezing. Dit komt tot uiting in de behandelpatronen in onze onderzoeksgroep. Bij 51% van deze patiënten werd een curatieve RC uitgevoerd. Slechts 15% van alle of 31% van de niet-resectabele cT2-4aN1-3M0-ziekte ondergingen palliatieve 1L-CTx. Curatie is bij cT4b- en/of cM1-ziektestadium moeilijk tot niet te bereiken. In de huidige onderzoekspopulatie onderging 22% van deze patiënten palliatieve 1L-CTx, en 60% BSC. Voor de patiënten met cT2-4aN1-3M0-ziekte kan worden geconcludeerd dat het lage gebruik van palliatieve 1L-CTx te wijten is aan het feit dat een aanzienlijk deel van de groep nog curatief wordt behandeld. Voor het cT4b- en/of cM1-ziektestadium lijkt het erop dat patiënten afzien van levensverlengende behandeling wanneer genezing niet mogelijk is. De helft van deze laatste groep is ouder dan 75 jaar. Deze aanzienlijke verschillen in behandelingspatronen moeten in perspectief worden geplaatst bij het interpreteren van de oncologische uitkomsten.

Echte-werelduitkomsten in de toekomst

Na de studiejaren van dit onderzoek werden nieuwe behandelingen geïntroduceerd met immuuncheckpoint-inhibitoren, zoals *programmed death-ligand 1* (PD-L1) en *programmed death 1* (PD-1). Immunotherapie is op dit moment in de tweedelijnssetting (2L) aangeraden met pembrolizumab na falen van 1L-CTx, en als 1L-behandeling met pembrolizumab of atezolizumab in geval van hoge PD-L1-expressie en platinumongeschiktheid [4]. Tevens is het gebruik van avelumab-onderhoudsbehandeling aangeraden bij het halen van ten minste stabiele ziekte na GemCis of GemCarbo volgens de richtlijnen. Deze behandelingen gaan wel gepaard met een hoge financiële last voor de gezondheidszorg. Ook voor deze behandelingen zou het interessant zijn om uit te zoeken wat de effectiviteit is in de dagelijkse praktijk en of kosteneffectiviteit behaald wordt.

Sterke punten en beperkingen

Sterke punten van dit onderzoek zijn de transparante selectie van de onderzoekspopulatie uit een onges-

lecteerde basispopulatie van alle incidentele BCa-diagnoses over een periode van negen jaar. De medische dossiers van alle patiënten werden handmatig gecontroleerd, wat resulteerde in gedetailleerde gegevens over behandelingspatronen en uitkomsten. Bovendien heeft het onderzoek een minimale follow-up van vier jaar, wat resulteerde in slechts enkele gecensureerde patiënten in de overlevingsanalyses. Dit onderzoek is relevant omdat patiënten door hun arts worden voorgelicht over hun prognose op basis van de oncologische uitkomsten die in klinische onderzoeken gerapporteerd zijn. Zoals het huidige onderzoek laat zien, zijn de overleving, behandelingsverdraagzaamheid, klinische respons en toxiciteitsuitkomsten in de dagelijkse praktijk minder gunstig. Met gegevens uit dit onderzoek kunnen patiënten beter worden voorgelicht over de daadwerkelijk verwachte uitkomsten, die overeenkomen met hun kenmerken.

Het onderzoek heeft echter ook verschillende beperkingen. Verschillende potentiële versturende basiskarakteristieken konden niet worden opgenomen in vergelijkende analyses vanwege het ontbreken van uniforme rapportage, zoals comorbide aandoeningen, laboratoriumwaarden en rookstatus. Ten slotte belemmert het lage totale aantal patiënten ($n=191$) een beoordeling van verschillende subgroepen.

Conclusie

Dit onderzoek laat zien dat er een verschil is tussen de uitkomsten in de klinische trial en die in de dagelijkse praktijk van 1L-GemCis-behandeling van blaascarcinoom en dat de *efficacy-effectiveness gap* (EE gap) 77% bedraagt, ook al hebben de patiënten vergelijkbare basissenmerken als die in klinische onderzoeken. De behandeling werd vaker vroegtijdig beëindigd en de dosis werd minder vaak verlaagd dan in klinische onderzoeken, wat erop wijst dat de behandeling bij nadelige gebeurtenissen wordt stopgezet. Patiënten die met 1L-GemCis worden behandeld, vertoonden dezelfde overleving als patiënten behandeld met GemCarbo, ook al hadden de GemCarbo-patiënten slechtere prognostische basissenmerken.

Dankbetuiging De auteurs bedanken het registratieteam van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) voor het verzamelen van gegevens voor de Nederlands Kankerregistratie, en het IKNL-personeel voor wetenschappelijk advies. Dank gaat ook uit naar Roche Nederland bv voor financiering van het onderzoeksproject.

Financiering Dit onderzoek werd gesponsord door Roche Nederland bv.

Leden van de Santeon MIBC-studiegroep D.H. Biesma, P.E.F. Stijns, J. Lavalaye, P.C. de Bruin, B.J.M. Peters, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht/Nieuwegein, Utrecht/Nieuwegein, Nederland; D.M. Somford, M. Berends, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ), Nijmegen, Nederland; R. Richardson, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven, Nederland; G. Van Andel, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG), Amsterdam, Nederland; O.S. Klaver, B.C.M. Haberkorn, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam,

Nederland; J.M. Van Rooijen, Martini Ziekenhuis, Groningen, Nederland; R.A. Korthorst, Medisch Spectrum Twente (MST), Enschede, Nederland; R.P. Meijer, J.R.N. Van der Voort Van Zyp, Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU), Utrecht, Nederland

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Literatuur

1. Pfail JL, Small AC, Cumarasamy S, Galsky MD. Real world outcomes of patients with bladder cancer: effectiveness versus efficacy of modern treatment paradigms. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35:597–612.
2. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000;18:3068–77.
3. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:4602–8.
4. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2021;79:82–104.
5. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011;12:211–4.
6. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of malignant tumours.* 7e druk. New York: Wiley-Blackwell; 2010.
7. Ma C, Bandukwala S, Burman D, Bryson J, Seccareccia D, Banerjee S, et al. Interconversion of three measures of performance status: an empirical analysis. *Eur J Cancer.* 2010;46:3175–83.
8. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228–47.
9. Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol.* 2007;52:134–41.
10. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/

- vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30:191–9.
11. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer 'unfit' for cisplatin-based chemotherapy: phase II-results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2009;27:5634–9.
 12. Bellmunt J, Von Der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC intergroup study 30987. *J Clin Oncol.* 2012;30:1107–13.
 13. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, Levine EG, Murphy B, Aisner J, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:1921–7.
 14. Bamias A, Mouloupoulos LA, Koutras A, Aravantinos G, Fountzilas G, Pectasides D, et al. The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer.* 2006;106:297–303.
 15. Nordon C, Karcher H, Groenwold RHH, Ankarfeldt MZ, Pichler F, Chevrou-Severac H, et al. The 'efficacy-effectiveness gap': historical background and current conceptualization. *Value Health.* 2016;19:75–81.
 16. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, Bellmunt J, Roth BJ, Petrioli R, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2012;23:406–10.
 17. Ferry D, Billingham L, Jarrett H, Dunlop D, Woll PJ, Nicolson M, et al. Carboplatin versus two doses of cisplatin in combination with gemcitabine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from a British Thoracic Oncology Group randomised phase III trial. *Eur J Cancer.* 2017;83:302–12.
 18. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyl S, Varol N, Ebner T, Goring SM. Lung cancer efficacy and safety of first-line carboplatin- versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2019;135:196–204.
 19. Flannery K, Cao X, He J, Zhong Y, Shah AY, Kamat AM. Survival rates and health care costs for patients with advanced bladder cancer treated and untreated with chemotherapy. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16:e909–e17.

Daan J. Reesink, aios urologie

dr. Ewoudt M.W. van de Garde, ziekenhuisapotheker

prof.dr. Paul B. van der Nat, hoogleraar Waardegedreven zorg

dr. Maartje Los, internist-oncoloog

prof.dr. Simon Horenblas, hoogleraar Urologie

dr. Harm H.E. van Melick, uroloog