

Langzeitergebnisse der simultanen Radiochemotherapie
mit begleitender Tiefenhyperthermie zum Organerhalt bei high-
risk Harnblasenkarzinomen (Ta, Tis, T1, T2)

Der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades Dr. med.

vorgelegt von
Ricarda Merten

Als Dissertation genehmigt von der
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorsitzender des Promotionsorgans: Prof. Dr. Markus F. Neurath
Gutachter: Prof. Dr. Rainer Fietkau
Gutachter: Prof. Dr. Luitpold Distel

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Januar 2020

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	4
1.1	Hintergrund und Ziele.....	4
1.2	Material und Methoden.....	5
1.3	Auswertung.....	6
1.4	Schlussfolgerung.....	7
2	Einleitung und Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext.....	8
2.1	Epidemiologie.....	8
2.2	Risikofaktoren.....	8
2.2.1	Rauchen.....	8
2.2.2	Karzinogene/ chemische Stoffe.....	9
2.2.2.1	Polyzyklische Kohlenwasserstoffe.....	9
2.2.2.2	Cyclophosphamid.....	9
2.2.3	Chronische Entzündung, z. B. bei Schistosomiasis oder bei Dauerkathetern ..	10
2.2.4	Alter.....	10
2.3	Klassifikation.....	11
2.3.1	Histologie.....	11
2.3.2	Stadieneinteilung.....	11
2.4	Diagnostik.....	12
2.5	Therapieoptionen.....	12
2.5.1	Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom.....	13
2.5.1.1	Therapie.....	13
2.5.2	Muskelinvasives Harnblasenkarzinom.....	13
2.5.2.1	Stellenwert der Systemtherapie.....	13
2.5.2.2	Zystektomie.....	15
2.5.2.3	Organerhaltende Therapie.....	16
2.5.2.4	Postoperative Radiotherapie.....	17
2.6	Leitidee und Ausblick.....	18
3	Publikationsschrift.....	20
4	Abkürzungsverzeichnis.....	30
5	Abbildungsverzeichnis.....	30
6	Literaturverzeichnis.....	31

1 Zusammenfassung

1.1 Hintergrund und Ziele

Krebs ist die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Das Harnblasenkarzinom ist dabei der zweit häufigste urologische Tumor nach dem Prostatakarzinom.

Die Zystektomie wird von den meisten Urologen als Goldstandard in der Behandlung des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms angesehen. Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer harnblasenerhaltenden multimodalen Therapie aus Chemotherapie, Radiotherapie und transurethrale Resektion, die in verschiedenen Zentren gewonnen wurden. Die lokalen Kontrollraten und Überlebensdaten sind bei beiden Verfahren in etwa vergleichbar. Randomisierte Vergleiche zwischen den beiden Therapiekonzepten gibt es nicht.

Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Ergebnisse beider Therapieverfahren je nach Sichtweise unterschiedlich interpretiert und diskutiert werden. Dabei spielen neben den Überlebensraten auch die Toxizitäts- und Lebensqualitätsdaten eine wichtige Rolle. Beispielsweise ist zu beachten, dass bei der radikalen Zystektomie post- und perioperative Komplikationen in bis zu 64% und Sterblichkeitsraten von bis zu 1,5-2,7% beschrieben werden. Vertreter der radikalen Zystektomie weisen demgegenüber auf mögliche Spätfolgen der Radiochemotherapie wie Schrumpfbblasen hin. Hinzu kommt, dass angesichts der stetig steigenden Lebenserwartung, der Zunahme von Begleiterkrankungen und des Auftretens des Harnblasenkarzinoms insbesondere im höheren Lebensalter eine angepasste Therapie immer wichtiger wird.

Ein organerhaltendes multimodales Konzept ist bei vielen Tumorerkrankungen wie zum Beispiel dem Larynxkarzinom und dem Analkarzinom schon lange zur Standardtherapie geworden. Damit der Stellenwert einer funktionserhaltenden Therapie bei muskelinvasivem Harnblasenkarzinom besser beurteilt werden kann, wurden in der jetzigen Untersuchung die Langzeitdaten der multimodalen funktionserhaltenden Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms evaluiert.

1.2 Material und Methoden

Von Mai 1982 bis Januar 2016 wurde bei 664 Patienten eine blasenerhaltende Therapie in der Strahlentherapie des Universitätsklinikums Erlangen durchgeführt. Eine retrospektive Überprüfung dieser Patienten in Bezug auf Tumoreigenschaften zeigte in den letzten Jahren einen deutlichen Rückgang der fortgeschrittenen Tumorstadien T3-4 und wurde daher aus der Auswertung ausgeschlossen. Somit umfasste unsere Analyse ausschließlich Patienten mit high- risk oberflächlichen (Ta, Tis, T1) und muskelinvasiven (T2) Harnblasenkarzinomen.

Insgesamt wurden 369 Patienten mit pT1–pT2- Harnblasenkarzinomen, ohne Fernmetastasierung und Ausschluss von Zweitkarzinomen ausgewertet.

Alle Patienten erhielten eine Strahlentherapie (RT) der Blase und der regionalen Lymphabstromwege mit einer Einzeldosis von 1.8-2.0Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50.4Gy, gefolgt von einer kleinvolumigen Dosisaufsättigung der gesamten Blase mit weiteren 5.4-9.0Gy. Die simultane Radiochemotherapie konnte bei 215 Patienten, eine kombinierte Radiochemotherapie (RCT) mit begleitender Tiefenhyperthermie (HT) bei 79 Patienten und eine alleinige Strahlentherapie (RT) bei 75 Patienten durchgeführt werden.

Die meisten Patienten erhielten eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit 5-Fluorouracil an Tag 1 bis 5 und 29 bis 33 simultan zur Strahlentherapie. Die regionale Tiefenhyperthermie wurde einmal wöchentlich durchgeführt. Die Remission wurde 4-6 Wochen nach unserer Behandlung durch Restaging-TUR-BT neu bewertet.

Zusätzlich zur simultanen Radiochemotherapie führten wir eine regionale Tiefenhyperthermie (RHT) mit dem BSD-2000 3D / PC-Hyperthermie System™ (BSD Medical Corporation, Salt Lake City, UT, USA) unter Verwendung eines 12 Kanal Dipolantenne- Applikator (Modell SigmaEye™) oder eines 4 Kanal Dipolantennen- Applikator (Modell Sigma60™) mit einer Leistung von 90-100MHZ mindestens einmal wöchentlich durch. Zur Hyperthermie erfolgt zeitgleich die intravenöse Chemotherapiegabe und im Anschluss erfolgt in einem Zeitraum von 60min die Bestrahlung.

Die Patienten wurden in Rückenlage, mit den Armen über den Applikator, mit 4 EKG-Elektroden am Thorax und 3 kalibrierten Thermosonden (Blase, Rektum sowie Analfalte) positioniert. Die Blasentemperatur wurde über eine integrierte Thermosonde (Bowman Thermistor) im geblocktem Blasenkatheter gemessen. Während der gesamten Therapie wurde die Herzfunktion sowie Blutdruck und Sauerstoffsättigung durch eine MTA überwacht.

Sämtliche Temperaturen wurden alle 10 s während der gesamten Behandlung und 15 min danach gemessen. Nach Erreichen einer intravesikalen Temperatur von 41.5°C war das Ziel die Hyperthermie für 60 min oder für eine Höchstdauer von 90 min fortzusetzen.

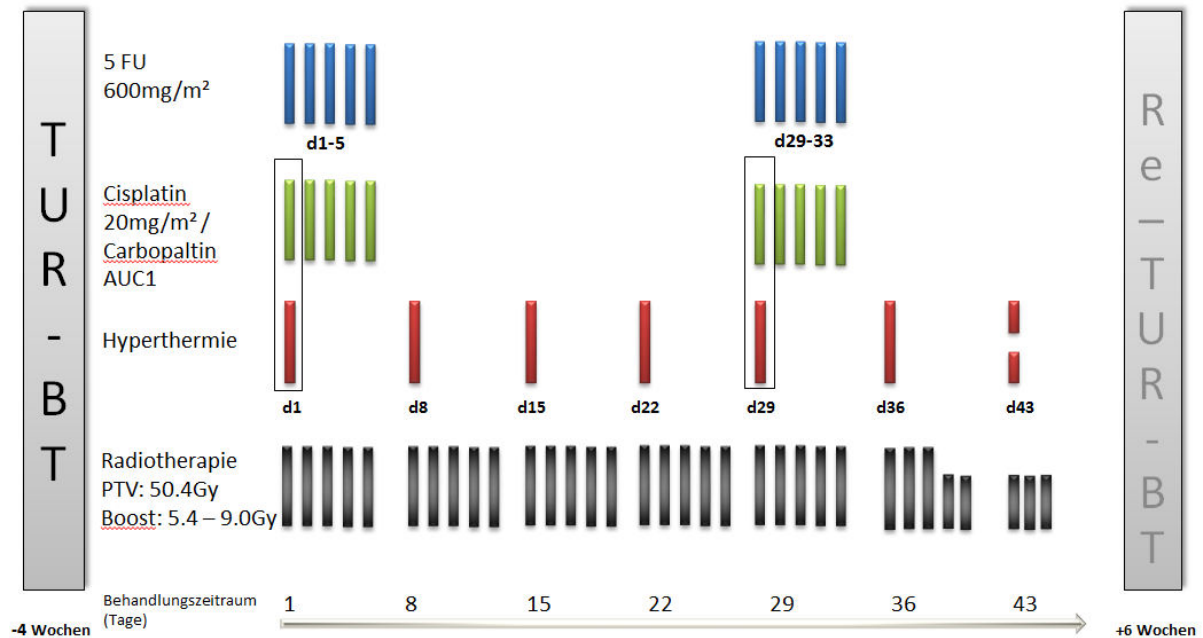


Abbildung 1 Erlanger- Schema der quadrimodalen Therapie (transurethralen Resektion der Blase (TUR- BT), gefolgt von einer Radiochemotherapie (RCT) mit simultaner platinbasierter Chemotherapie und kombinierter regionaler Tiefenhyperthermie (RCT + HT) und anschließender Re-TUR-BT)

Vor Therapiestart erhielten alle Patienten ein Röntgen- Thorax sowie eine Computertomographie des Abdomens und des Beckens.

Patienten mit Fernmetastasen einschließlich Lymphknotenmetastasen oberhalb der Aortenbifurkation, mit Kontraindikationen für die Chemotherapie oder Hyperthermie, sowie Patienten mit bekannten Herzerkrankung (New York Heart Association Grad III und IV), ein Karnofsky-Perfomance- Index > 1, Herzschrittmacher und Metallimplantaten (z.B. Koronarstents, Hüftprothese) wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

1.3 Auswertung

Die Komplettremission (CR) betrug für die gesamte Patientenpopulation 83% (290/351) und für die einzelnen Behandlungsgruppen: alleinige Radiotherapie 68% (45/66), simultane Radiochemotherapie 86% (178/208), Radiochemotherapie mit begleitender

Tiefenhyperthermie 87% (67/77). Die CR wurde durch die simultane RCT im Vergleich zur alleinigen RT (OR 2,32, 95% CI 1,05-5,12, $p=0.037$) deutlich verbessert, die Hinzunahme der Hyperthermie zeigte keine zusätzliche Verbesserung (OR 2.56, 95% KI 0,88-8,00, $p=0,92$). Das Gesamtüberleben (OS) nach der Radiochemotherapie war der alleinigen Bestrahlung überlegen (HR 0,7, 95% KI 0,50-0,99, $p=0,45$). Das 5- Jahres Überleben mittels Kaplan-Meier betrug RCT 64% vs. RT 45%. Die zusätzliche Hyperthermie erhöhte das 5- Jahres Überleben auf 87% (HR 0,32, 95% KI 0,18-0,58, $p=0.0001$). RCT + RHT im Vergleich zur simultanen RCT zeigte eine deutlich besseren Organerhalt (HR 0,13, 95% KI 0,03-0,56, $p=0.006$). Das mediane Follow- Up betrug 71 Monate. Die mediane Anzahl der durchgeführten Hyperthermie-Sitzungen war 5. Die Nebenwirkungen wurden von der regionalen Tiefenhyperthermie im Vergleich zur alleinigen Radiochemotherapie nicht erhöht.

1.4 Schlussfolgerung

Die quadrimodale Therapie, bestehend aus einer ausgedehnten transurethralen Resektion der Blase (TUR- BT), gefolgt von einer Radiochemotherapie (RCT) mit simultaner platinbasierter Chemotherapie und kombinierter regionaler Tiefenhyperthermie (RCT + HT) bei Patienten mit high- risk Harnblasenkarzinomen führt zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle, des Organerhaltes sowie des Gesamtüberlebens.

Die quadrimodale Behandlung war sehr gut verträglich und ist auch im fortgeschrittenen Alter hervorragend durchführbar.

2 Einleitung und Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext

2.1 Epidemiologie

Weltweit ist das Harnblasenkarzinom die 9. häufigste Tumorentität und der zweithäufigste urologische Tumor nach dem Prostatakarzinom.

2012 erkrankten dabei weltweit ca. 429 800 Patienten und etwa 165 100 verstarben an diesem Leiden.

In Deutschland gab es dem Krebsregister des Robert Koch Institut zufolge 2012 allein 11.270 Neuerkrankungen bei Männern und 4.140 bei Frauen. Dabei wurden low- risk (pTa/pTis) Karzinome in der Statistik nicht berücksichtigt, welche aber dennoch aufgrund ihrer hohen Progression- und Rezidivtendenz einen hohen klinischen Stellenwert aufweisen¹. Die altersabhängige Inzidenz ist bei Männern stärker verzeichnet als bei Frauen. Jedoch zeigen Untersuchungen dass Frauen, bedingt durch eine spätere Diagnosestellung, eine schlechtere Prognose aufweisen^{2,3}.

Bei ca. 70% der Patienten zeigt sich im histologischen Befund ein superfiziell wachsender Tumor (pTa/Tis), bei den verbleibenden 30% liegt bereits bei der Erstdiagnose ein muskelinvasives Stadium vor. Parkin et al. berichtete eine Prävalenz innerhalb von 5 Jahren von rund 1 Mio. Menschen⁴.

2.2 Risikofaktoren

Aktuell gibt es eine Vielzahl an verschiedene Risikofaktoren die zur Entstehung des Harnblasenkarzinoms beitragen. Die wichtigsten Risikofaktoren sollen hier kurz hervorgehoben werden:

2.2.1 Rauchen

Rauchen ist weiterhin der wichtigste Risikofaktor für das Harnblasenkarzinom und Ursache bei ca. 31% der männlichen und 14% der weiblichen Todesfälle⁵. Schätzungsweise erkranken Raucher 2-6 mal häufiger als Nicht-Raucher.

Auch heutzutage ist der Tabakkonsum weitverbreitet und geschätzt sind ca. 20% der Erwachsenen Zigarettenraucher.

Die Kanzerogenität liegt in der Zusammensetzung des Tabakrauches. Über die Inhalation werden aromatische Amine sowie β -Naththylamin und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe aufgenommen, welche dann vor allem renal verstoffwechselt werden und somit auf das gesamte harnableitende System wirken können.

Dabei haben die Rauchart, die Dauer des Tabakkonsums sowie die Tabaksorte einen großen Einfluss auf das Karzinomrisiko. Im Vergleich weisen Patienten, die den Rauch tief inhalieren, ein höheres Risiko auf als Patienten, die den Rauch vorrangig im Mund behalten. Des Weiteren konnte nachgewiesen, dass die verschiedenen Tabaksorten unterschiedliche Risikoprofile aufweisen^{6,7}. Die Ursache dafür liegt vor allem daran, dass „schwarze“ Tabaksorten höhere Konzentrationen an N- Nitrosamin und β - Naphthylamin aufweisen als „helle“.

Das relative Risiko an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken stagniert nach Expositionsende und ist nach ca. 15- jährigem Abstinenz wieder ungefähr so groß wie bei der nicht rauchenden Bevölkerungsgruppe.

2.2.2 Karzinogene/ chemische Stoffe

2.2.2.1 Polyzyklische Kohlenwasserstoffe

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe entstehen auf natürlichem Weg oder im Zuge industrieller Verfahren wie z. B. bei Verbrennungsvorgängen von Kohle, Öl, Holz, Müll, Tabak oder anderen organischen Stoffen. Dabei entstehen vorrangig komplexen Gemischen, die aus bis zu Hunderten von Verbindungen bestehen können.

Inzwischen konnten viele verschiedene polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe ermittelt werden, die in Vivo- und in Tierversuchen einen eindeutigen Zusammenhang auf die Mutagenität und Genotoxizität gezeigt haben. Darauf ist besonders in der klinischen Anamnese zu achten, da Harnblasenkarzinome als Berufskrankheit anerkannt sind und betroffenen Patienten ggf. eine Entschädigung zusteht.

2.2.2.2 Cyclophosphamid

In den vergangenen Jahren wurde eine Zunahme der Inzidenz von Harnblasenkarzinomen bei Patienten, die in ihrer Anamnese eine Behandlung mit Cyclophosphamid aufwiesen, beobachtet. Travis et al. konnte eine klare Dosis- Wirkungs- Beziehung bei Patienten mit Non- Hodgkin- Lymphomen nachweisen⁸. Die Studie zeigte ein 2,4fach erhöhtes Risiko bei einer applizierten Gesamtdosis von weniger als 20 g, bei Gesamtdosen von mehr als 50 g stieg das relative Risiko sogar auf das 14,5fache.

2.2.3 Chronische Entzündung, z. B. bei Schistosomiasis oder bei Dauerkathetern

Chronische Entzündungen der Harnblase, Urogenitalinfektionen sowie Steinleiden scheinen aufgrund der mechanischen Irritation das Risiko einer Krebsentstehung zu begünstigen⁹.

Kantor et al. zeigte in seiner Studie, dass männliche Patienten mit 1 bis 2 Harnwegsinfekten in der Anamnese ein relatives Risiko von 1,5 (95% KI 1,3-1,8) und Patienten mit ≥ 3 Harnwegsinfekten ein relatives Risiko von 2,0 (95% KI 1,6-2,6) aufweisen¹⁰. Für Frauen wurden ähnliche Ergebnisse verzeichnet.

Darüber hinaus wies eine Publikation im Jahre 2013 ein erhöhtes Risiko bei querschnittsgelähmten Patienten mit mehrjähriger Harnableitung mittels Dauerkatheter nach¹¹. In der Auswertung wurde jedoch keine Subgruppenanalyse zwischen suprapubischen und Harnröhrenkathetern durchgeführt.

Eine weitere große Bedeutung in der Ätiologie des Blasenkarzinoms spielen Parasiten. In vielen Entwicklungsländern, wie zum Beispiel Afrika, Südamerika und Westasien, ist die chronische Infektion mit *Schistosoma hämatobium* mit einem erhöhten Risiko für Blasenkrebs verbunden.

Dieser Parasit, der vorwiegend durch verunreinigtes Wasser übertragen wird, ist in einigen Teilen Afrikas für ca. 50% und weltweit für etwa 3% der Fälle verantwortlich¹². Hierbei dringt der Parasit in das Gefäßsystem der Harnblase und des Ureters ein und legt dort seine Eier ab. Betroffene Patienten fallen häufig mit Miktionsbeschwerden, Hämaturie und chronischen Entzündungsprozessen auf.

Histologisch weisen diese Karzinome überwiegend einen plattenepithelialen Ursprung auf. Im Vergleich dazu zeigen sich bei einer Rauchergenese dahingegen eher Transitoriazellkarzinome. Neuere Daten zeigen jedoch einem Rückgang der Plattenepithelkarzinome und daraus folgend wieder eine Zunahme der reinen urothelialen Karzinome¹³.

Eine Vielzahl an Studien konnte einen starken Zusammenhang von Harnblasenkarzinomen mit Infektionen, Harnsteinen und Dauerkathetern zeigen, dennoch fehlen bis dato prospektive Studien die diesen Bezug beweisen.

2.2.4 Alter

In den aktuellsten Auswertungen des Robert- Koch- Instituts von 2012 konnte eine alters- sowie geschlechtsabhängige Inzidenz des Harnblasenkarzinoms nachgewiesen werden. In Deutschland ist das Harnblasenkarzinom der 4. häufigste Tumor bei Männern und der 14. häufigste bei Frauen¹. Dabei steigt die Frequenz mit zunehmendem Alter stetig wobei der

Anstieg bei den Männern stärker ist. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei Männern bei ca. 69 Jahren und bei Frauen bei ca. 73 Jahren mit einer deutlichen Geschlechtsverteilung von 3-4:1¹². Vor dem 25. Lebensjahr ist das Blasenkarzinom jedoch eher eine Rarität.

2.3 Klassifikation

2.3.1 Histologie

Harnblasenkarzinome sind histopathologisch sehr heterogen. Größtenteils handelt es sich bei ca. 90% der Harnblasenkarzinome um Urothelkarzinome. Weitaus seltenere Subtypen stellen die Plattenepithelkarzinome (ca. 10%), Adenokarzinome (ca. 2%) sowie undifferenzierte anaplastische Karzinom dar.

2.3.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Primärtumors erfolgt über die TNM- Klassifikation¹⁴. Dabei gehen die anatomische Tumorausbreitung, der pelvine Lymphknotenbefall sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen ein.

T- Ausbreitung Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Nachweis des Primärtumors
Ta	nicht-invasiver papillärer Tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert das subepitheliale Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert die Muskulatur:
T2a	Tumor infiltriert die oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
T2b	Tumor infiltriert die tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert das perivesikuläre Gewebe:
T3a	mikroskopisch
T3b	makroskopisch (extravesikale Masse)
T4	T4 Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: Prostata, Uterus, Vagina, Beckenwand, Bauchwand
T4a	Tumor infiltriert Prostata, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor infiltriert die Beckenwand oder die Bauchwand

N- Regionaler Lymphknotenstatus

NX	regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	keine regionalen Lymphknoten-Metastasen
N1	Metastase in solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrisch, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
N2	Metastase in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrisch, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
N3	Metastasen in Lymphknoten an Aa. iliaca communes

M- Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

2.4 Diagnostik

Die Symptome des Harnblasenkarzinoms können je nach Lage und Ausdehnung des Tumors sehr variieren. Im Vordergrund stehen dabei die schmerzlose Mikro- bzw. Makrohämaturie sowie irritative Miktionsbeschwerden die sich als Pollakisurie, Dysurie, vermehrte Nykturie und/oder wechselnde Urgesymptomatik äußern können. In fortgeschrittenen Tumorstadien können zusätzlich z.B. Flankenschmerzen im Bereich der Nierenbecken auftreten.

Nach der klinischen körperlichen Untersuchung des Patienten, sollte zunächst eine Sonographie der ableitenden Harnwege und der Blase erfolgen. Beim dringenden Verdacht und zum sicheren Karzinomnachweis erfolgt im weiteren Verlauf eine diagnostische Zystoskopie. Im Falle eines negativen Zystoskopieergebnisses ist eine weitere zytologische und histologische Abklärung mittels transurethraler Resektion mit Probebiopsie notwendig. Bei zystoskopischem Verdacht auf ein Carcinoma in situ des Urothels ist zusätzlich eine Urinzytologie obligat. Schlussendlich stellen die Standardzystoskopie und Urinzytologie auch heutzutage den Goldstandard im Nachweis des Harnblasenkarzinoms dar¹⁵.

Je nach pathologischer Stadieneinteilung ist eine nachfolgende Komplettierung des Stagings erforderlich. Beim histologischen Nachweis eines muskel-invasiven Harnblasenkarzinoms (\geq pT2) oder dem klinischem Verdacht auf einen lokal fortgeschrittenen Tumor sollte ein CT-Thorax, Abdomen (CT- Urographie) und ein CT oder MRT des Beckens ergänzt werden.

2.5 Therapieoptionen

Um den Patienten bestmöglich über die verschiedenen Therapieoptionen zu beraten, muss zunächst eine ausführliche Blasenspiegelung mit einer transurethrale Tumorresektion erfolgen, um die histopathologischen Eigenschaften wie Histologie, Grading und Infiltrationstiefe genau zu bestimmen.

Unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des Alters, der Lebenserwartung sowie individueller Lebensqualität des Patienten stehen verschiedenen Therapiemodalitäten wie zum

Beispiel operativen Maßnahmen (TUR- BT, Zystektomie), systemische Therapien (Chemo- und/oder Immuntherapien) und kombinierte Radiochemotherapie zur Auswahl.

2.5.1 Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom

In ca. 75% der Fälle handelt es sich bei der Erstdiagnose um nicht muskelinvasive Karzinome die definitionsgemäß auf die Mukosa oder Submukosa beschränkt sind. Aufgrund ihrer hohen Progression- und Rezidivtendenz sind regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen obligat.

2.5.1.1 Therapie

Zunächst erfolgt bei den NMIBC in der Regel die vollständige transurethrale Resektion. Dabei ist darauf zu achten, dass sie von erfahrenen Urologen so „aggressiv“ wie nötig und „schonend“ wie möglich durchgeführt werden. Eine Nachresektion sollte bei inkompletter TUR-BT, bei vorliegender R1- Situation, fehlendem Nachweis von Muskelgewebe im histologischen Präparat, pT1 Tumoren und bei allen high-risk Karzinomen, ausgeschlossen der Patienten mit primären pTis, erfolgen. Diese sollte spätestens innerhalb der ersten sechs Wochen postoperativ stattgefunden haben.

Im Anschluss werden je nach Risikoprofil die Therapieoptionen ausgewählt. Patienten mit niedrigem Risiko kann eine Chemo-Frühinstillation angeboten werden. Alternativ sollte eine engmaschige Nachkontrolle erfolgen.

Bei einem intermediären oder hohen Risikoprofil sollten einer intravesikalen Chemotherapie durchgeführt werden. Gemäß der Therapieprotokolle wird zunächst eine Induktionschemotherapie mit Mitomycin C oder BCG (Bacillus- Calmette- Guerin) eingeleitet, gefolgt von einer Erhaltungchemotherapie für insgesamt 1-3 Jahre. Bei Ablehnung einer intravesikalen Therapie, Frührezidiven nach BCG- Instillation oder Patienten mit hohem Risiko sollte die Zystektomie oder eine multimodale organerhaltende Therapie mit dem Patienten diskutiert werden.

2.5.2 Muskelinvasives Harnblasenkarzinom

2.5.2.1 Stellenwert der Systemtherapie

Zahlreiche Studien konnten belegen, dass eine systemische Therapie (neoadjuvant und adjuvant) die Prognose beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom verbessert.

Dies resultiert daraus, dass eine weitere Tumorausbreitung von okkulten Zellen frühzeitig effektive behandelt wird und zum anderen nutzt man zusätzlich die radiosensibilisierende

Wirkung von platinhaltigen Derivaten oder 5- Fluorouracil um höheren Komplettremissions- und lokalen Kontrollraten zu erlangen^{16,17}.

Muskel-invasive Harnblasenkarzinome zeichnen sich vor allem durch eine hohe Aggressivität mit dem Potential einer frühen systemischen Metastasierung aus. Daher sollten bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen (>pT3) oder nodal positiven Status (pN+) eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Die Intention ist es, dass immer noch erhöhte Rezidivrisiko nach alleiniger Zystektomie auf ein Minimum zu senken¹⁸. Dabei ist zu beachten, dass es häufiger zu Beckenrezidiven als zu Lokalrezidiven kommt, was zusätzlich für die Notwendigkeit eine Systemtherapie spricht. Verschiedene Studien, konnten vor allem die hohe Wirksamkeit von Cisplatin nachweisen^{19,20}.

2003 konnte die SWOG8710- Studie den klaren Vorteil auch der neoadjuvanten Chemotherapie nachweisen. In dieser Studie wurden Patienten mit muskel-invasivem Harnblasenkarzinom in 2 Gruppen randomisiert. In der einen Gruppe erhielten die Patienten 3 Zyklen MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin), gefolgt von einer radiaklen Zystektomie im Vergleich zum Kontrollarm in der die Patienten direkt einer operativen Therapie mittels Zystektomie zugeführt wurden.

Die Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, zeigten eine signifikant verbesserte komplette Remissionsrate pT0- Rate (38% vs. 15%, $p < 0,001$) und zeigten eine mediane Überlebenszeit von 77 Monaten vs. 46 Monaten im operativen Arm ($p = 0,06$). Trotz der exzellenten Ergebnisse verzeichnete die Studie bei 73% der Patienten Grad3-4 Toxizitäten vor allem im Bereich der Myelosuppression und Neutropenien¹⁹.

Auch eine Meta-Analyse, mit 11 randomisierten Studien, konnte den Vorteil der neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von der Zystektomie im Vergleich zur alleinigen Zystektomie klar bestätigen. Die Analyse konnte eine Verbesserung von 5% des Gesamtüberlebens und 9% des krankheitsfreien Überlebens zeigen²¹.

Aufgrund der hohen Nebenwirkungen unter dem MVAC- Schema wurden neue Kombinationstherapie mit vergleichbarer Wirksamkeit aber deutlich besserer Verträglichkeit untersucht.

Lehmann et al. zeigte in der Adjuvanz, dass die Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin und Methotrexat im 5- Jahres Progressionsfreien- Überleben, Krankheitsspezifischen- sowie Gesamtüberleben nicht signifikant schlechter Ergebnisse aufwies als das MVEC Schema (Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin, Cisplatin), bei jedoch deutlich geringeren Nebenwirkungsprofil²².

Weitere Veröffentlichungen konnten die Erfolge, mit einer Kombination aus GC (Gemcitabin und Cisplatin) bestätigten. Auch die Studie von Maase et al. zeigte bei lokal fortgeschrittener Erkrankung ein vergleichbare Ansprechraten von 49% vs. 46%, ein progressionsfreie Überleben von 7,7 vs. 8,3 Monaten, das mediane Überleben von 14 vs. 15,2 Monaten und eine deutlich geringere Toxizität, insbesondere bei nicht hämatologischen Nebenwirkungen, im Vergleich zu MVAC-Schema²³.

Aus diesen Gründen empfehlen die europäischen Richtlinien seit 2008 vor der Operation eine Cisplatin basierte neoadjuvante Chemotherapie (NAC), vorausgesetzt das keine Kontraindikationen vorliegen^{24,25}.

2.5.2.2 Zystektomie

Zunächst unterscheidet man operativ zwischen der einfachen Zystektomie vs. der radikalen Zystektomie. Bei der einfachen Zystektomie erfolgt die Entfernung der Harnblase ohne nötigen Sicherheitsabstand und ohne Ausräumung der pelvinen Lymphknotenstationen. Beim Eingriff des Mannes kann dabei die Prostata erhalten werden, was wiederum zu sehr guten Kontinenz- und Potenzergebnissen führt. Bei der Frau hingegen können die inneren Geschlechtsorgane geschont werden. Die Indikation zur einfachen Zystektomie sind vor allem interstitielle Zystitiden, chronische Entzündungen mit zum Beispiele Schistosomiasis oder geringer Harnblasenkapazität nach Strahlentherapie.

Bei der radikalen Zystektomie hingegen erfolgt die Entfernung der gesamten Harnblase mit weiten Resektionsrändern sowie eine ausgedehnte pelvine Lymphknotendisektion mit mindestens 10-16 Lymphknoten. Zusätzlich beinhaltet sie beim Mann die Prostatektomie und bei der Frau die Hysterektomie und Ovaryektomie unter Mitnahme der vorderen Scheidenmanschette.

Die primäre OP- Indikation besteht bei Patienten mit muskel-invasiven Harnblasenkarzinomen, endoskopisch nicht beherrschbaren oberflächlichen Karzinomen, gehäuften Rezidiven mit high-grade Differenzierung, bei jungen Patienten mit hohem Risikoprofil sowie beim Vorliegen einer Palliativsituation.

Die radikale Zystektomie mit dazugehöriger pelviner Lymphknotendisektion und Harnableitung ist seit Jahrzehnten die Therapie der Wahl zur Behandlung beim muskel-invasivem Blasenkarzinom (MIBC). Sie stellt ein komplexes operatives Verfahren dar, welches mit einem erheblichen Risiko für erneute Operationen, lange Krankenhausaufenthalte, Langzeitfolgen sowie postoperative Morbidität und Mortalität verbunden ist²⁶. Die Komplikationsraten schwanken je nach Literatur zwischen 19%-92%²⁷⁻²⁹.

Die große Variationsbreite ist am ehesten auf verschiedenen OP- Standards zurückzuführen. Die Operationsletalität der radikalen Zystektomie beträgt hingegen unter 2%³⁰.

Heutzutage ist die radikale Zystektomie ein sicheres Verfahren mit guten Erfolgsraten. Das 5- Jahres Überleben liegt nach erfolgreicher Operation und organbeschränkten Tumorwachstum bei 75-80%³¹.

Madersbacher et al. konnte in seiner Auswertung ein rezidivfreies Überlebens von 73% und eine 5- Jahres Überlebensrate von 62% nach radikaler Zystektomie für alle Tumorstadien demonstrieren^{32,33}. In high- risk Tumorstadien liegt das 5- Jahres Überleben zwischen 65% und 82%^{34,35}. Eine Subgruppenanalyse bei Patienten mit pT2- Harnblasenkarzinom konnte ebenfalls gute Erfolge mit rezidivfreien Überleben von 86% bei LN- negativen vs. 38% bei LN- positiven Patienten verzeichnen. Das 5- Jahres krankheitsspezifische Überleben betrug 85%³⁶.

Trotz der guten Resultate ist dieser Eingriff mit einer enormen Änderung der Lebensgewohnheiten verbunden, was häufig auch mit Einschränkungen in der Lebensqualität zum Beispiel aufgrund von künstliche Harnableitung oder OP- Komplikationen mit Störung im Sexualleben einhergeht.

2.5.2.3 Organerhaltende Therapie

Zunächst wird die Strahlentherapie in kurativer oder palliativer Intention unterschieden.

Die Indikation zur alleinigen Radiotherapie oder kombinierten Radiochemotherapie bei nicht metastasierten, muskelinvasiven Karzinomen wird in den meisten Fällen bei Patienten gestellt, bei denen eine operative Sanierung aufgrund verschiedener Komorbiditäten nicht in Frage kommt.

Seltener werden Patienten mit Frührezidiven, oberflächlichen Karzinomen oder bei expliziten Wunsch nach Organerhalt der Radiotherapie oder Radiochemotherapie zugeführt, obwohl sich die organerhaltende Therapie in vielen verschiedenen Tumorentitäten zu einem wichtigen Standardverfahren etabliert hat.

Einige Auswertungen zeigten nach kombinierter Radiochemotherapie vergleichbare Ergebnisse bei Patienten mit muskelinvasiven Karzinomen (> T2). Eine 2017 veröffentlichte Propensity- Score- Matched- Pair- Analyse von 7322 Patienten mit Harnblasenkarzinom im Stadium II–IV M0, welche mittels mit Zystektomie/Chemotherapie (n=5664) oder definitiver Radio/-chemotherapie (n=1658) behandelt wurden demonstrierte ein vergleichbares Gesamtüberleben nach 5 Jahren: 41.0% vs. 40.1%; p=0,5³⁷.

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor ist der Resektionsstatus nach TUR-BT. Bei einer R0- Situation liegt die 5- Jahres Überlebensrate bei 98%, für R1 bei 72% und für R2 bei 48%³⁸.

2.5.2.4 Postoperative Radiotherapie

Neben dem hohen Risiko für einen frühen systemischen Progress, kommt es bei ca. 30% der Patienten mit einem lokalfortgeschrittenen (>pT3) Harnblasenkarzinom zu einem Beckenrezidiv^{39,40}. Dabei weisen von diesen ca. 30% nur 34% ein reines Lokalrezidiv auf⁴¹⁻⁴³. Daher ist nicht nur die systemische, sondern auch die lokale Therapie entscheidend.

Eine Meta- Analyse konnte bei Patienten mit radikaler Zystektomie gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie eine Verbesserung im Overall- Survival sowie Disease- Free-Survival belegen⁴⁴. Leider waren die Daten der Auswertung nicht homogen, weshalb die Meta- Analyse eine geringe klinische Relevanz hat.

Das 1 und 2- Jahres Gesamtüberleben für Patienten, bei denen nach einer Zystektomie ein Lokalrezidiv aufgetreten ist, liegt nur bei ca. 8% bzw. 3%, mit einem mediane Überleben <4 Monaten⁴⁵. Bei reinen Lymphknotenrezidiven stellt sich die Prognose etwas besser dar, aber mit einem 1 und 2- Jahres Überleben von 42% und 11% auch nicht sehr befriedigend⁴⁵. Vor allem im Hinblick darauf, dass Patienten mit Becken- und Lymphknotenrezidiven oft unter schmerzhaften Lymphödemen, Thrombosen oder anderen Kompressionen leiden³⁹.

Die adjuvante Strahlentherapie hat immer noch keinen festen Stellenwert, aufgrund der begrenzten Datenlage und fehlenden prospektiven Studien. Dennoch konnten viele Studien belegen, dass die adjuvante Radiotherapie das Lokalrezidivrisiko deutlich senkt und das Krankheitsfreiüberleben verbessert⁴⁶.

Eine ältere Arbeit aus dem Jahr 1992 mit 236 Patienten mit pT3a - pT4a Blasenkarzinom zeigte bereits eine deutliche Verbesserung der 5- Jahres krankheitsfreien Überlebens und der lokalen Kontrolle im Vergleich zur alleinigen Operation⁴⁷.

2016 verglich dann eine randomisierte Phase-II-Studie die adjuvante Chemotherapie mit sequentieller Radiotherapie mit der alleinigen adjuvanten Chemotherapie. Bei einem Kollektiv von 120 Patienten mit lokalfortgeschrittenen Blasenkarzinomen (pT3-4 oder N+) konnte im Radiochemotherapie- Arm eine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle (3- Jahres CR von 96% vs. 69%) gezeigt werden. DFS und OS war jedoch ohne Signifikanz. Höhergradige gastrointestinale Spättoxizitäten (Grad ≥ 3) wurden nicht beschrieben⁴⁸.

Der limitierende Faktor der adjuvanten Radiotherapie nach durchgeführter radikaler Zystektomie ist die Angst vor höhergradigen therapieassoziierten Nebenwirkungen aufgrund veralteter Daten aus den 80er Jahren⁴⁹. Aktuelle Analysen belegen jedoch, dass die Risiken

in den letzten Jahrzehnten aufgrund der Verbesserung der Bestrahlungstechniken (3D Planung, konforme oder intensitätsmodulierte Bestrahlung) auf ein Minimum reduziert worden sind⁵⁰.

In ausgewählten Patientengruppen (\geq pT3, pN+, R1) kann die adjuvante Radiotherapie zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle, des Gesamtüberlebens mit einem moderaten Nebenwirkungsprofil beitragen. Dafür sind jedoch weitere Studien notwendig.

2.6 Leitidee und Ausblick

Trotz alternativer Möglichkeiten gilt die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphonodektomie heutzutage immer noch als Therapie der Wahl. Im Gegensatz zur Zystektomie werden im Verhältnis nur ca. 10-30% der Harnblasenkarzinome mit einem multimodalen Therapiekonzept zum Organerhalt behandelt⁵¹⁻⁵³. Der Entscheidungsprozess in Bezug auf die Therapie wird durch die spärliche Datenlage nicht erleichtert.

Bisher wurden nur wenige Studien zu einer kombinierten Behandlungsmethode mit TUR- BT und RT, RCT oder RCT + RHT für die Blasenerhaltung bei Patienten mit invasivem Blasenkarzinomen veröffentlicht. Sauer et al. veröffentlichte bereits 1990 die ersten Daten zum Blasenerhalt und zeigte damit die gute Durchführbarkeit einer Radiotherapie sowie die Verbesserung der CR von 45% auf 76% unter Hinzunahme einer simultanen Chemotherapie⁵⁴.

Die Publikation von Choueiri et al. konnte ebenfalls einen bis zu 5 %igen Überlebensvorteil für die neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie zeigen⁵⁵. Die verbesserten Überlebensdaten bei der kombinierte Anwendung von Chemotherapie und Strahlentherapie beruhen wie bereits beschrieben zum einen auf dem zytotoxischen Effekt bei bereits okkulten Metastasen sowie auf den strahlensensibilisierenden Effekte auf Tumorzellen in der ruhe Phase^{56,57}.

In den folgenden Jahren bestätigte Rödel et al. in verschiedenen retrospektiven Analysen den Stellenwert der multimodalen Therapie zum Blasenerhalt. 2002 zeigte er bei der multivariaten Analyse von 415 Patienten (T1-4) ein 10- Jahres Gesamtüberleben von 50%, 33% und 18% ($p = 0.003$) bezogen auf R0-, R1- und R2- Resektion¹⁶.

Ähnliche Ergebnisse erzielten Autoren wie Mak et al. in seiner Analyse für die blasenerhaltende Therapie mit Langzeitergebnissen von 468 Patienten aus fünf prospektiven, multiinstitutionellen RTOG-Phase-II-Studien und einer Phase-III-Studie mit einem medianen Follow- up von 7,8 Jahren. Er berichtet ein 5- Jahres beziehungsweise 10-

Jahres Gesamtüberleben mit 57% bzw. 37%. In 80% der Fälle konnte ein Blasenerhalt nach 5 Jahren erreicht werden⁵⁸.

Ein weiterer wesentlicher Faktor ist die regionäre Tiefenhyperthermie die seit 2002 standardmäßig in unserem Institut zur simultanen Radiochemotherapie kombiniert wird. Der positive Effekt der Hyperthermie in Bezug auf die erhöhte lokale Kontrolle konnte schon in vielen verschiedenen Tumorentitäten gezeigt werden^{59,60}.

Weiterhin ist zu beachten, dass viele der Publikationen zum Blasenerhalt gleichwertige Ergebnisse in Bezug auf das OS sowie DFS zeigten, obwohl das Patientenkollektiv im Median bei der multimodalen Therapie häufig älter waren als bei der alleinigen Zystektomie. Dies rührt zum Teil daraus, dass eine radikale Zystektomie bei vielen Patienten im höheren Alter mit erhöhten Risiken sowie postoperativen Komplikationen verbunden sind. Auch Kotwal et al. konnte trotz des signifikanten Altersunterschiedes, zu Gunsten der Zystektomie, keinen Unterschied im OS nachweisen⁶¹.

Insgesamt konnten viele Studien sowie große multizentrische Analysen den Vorteil beziehungsweise die Gleichwertigkeit des multimodalen Therapiekonzepts zum Blasenerhalt bestätigen, dass sowohl die ESMO- Leitlinie als auch die NICE- Leitlinie die organerhaltende Therapie als kurativen, gleichwertige Option zur Zystektomie empfehlen^{62,63}. Trotz dessen fehlen aktuell randomisierte Studien zum direkten Vergleich der radikalen Zystektomie mit dem multimodalen organerhaltenden Konzept.

Die Motivation dieser retrospektiven Arbeit war es daher die sichere und effektive Durchführbarkeit des multimodalen Behandlungskonzepts für die Blasenerhaltung aufzuzeigen. Die vorliegenden Ergebnisse konnten hervorragende CR- Raten sowie ein gutes Gesamtüberleben mit akzeptabler Toxizität belegen. Es bietet eine vielversprechende Alternative zu chirurgischen Therapien wie der radikalen Zystektomie. Daher sollte es in Zukunft ein wichtiges Ziel sein, die enge Zusammenarbeit mit den Urologen weiter zu optimieren, um Behandlungen und Therapien zum Wohle der Patienten zu verbessern.

3 Publikationsschrift

Published Ahead of Print on July 10, 2019 as 10.1634/theoncologist.2018-0280.

The
Oncologist®

Genitourinary Cancer

Long-Term Experience of Chemoradiotherapy Combined with Deep Regional Hyperthermia for Organ Preservation in High-Risk Bladder Cancer (Ta, Tis, T1, T2)

RICARDA MERTEN,^{a,†} OLIVER OTT^{b,†} MARLEN HADERLEIN^b, SIMONE BERTZ^b, ARNDT HARTMANN^b, BERND WULLICH^b, BASTIAN KECK,^b REINHARD KÜHN,^c CLAUDIUS MICHAEL RÖDEL^{b,d}, CHRISTIAN WEISS,^e CHRISTINE GALL^{b,f}, WOLFGANG UTER^{b,f}, RAINER FIETKAU^{b,g}

Departments of ^aRadiation Oncology and ^bUrology and Pediatric Urology, Universitätsklinikum Erlangen Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany; ^cDepartment of Urology, Martha Maria Medical Center, Nuremberg, Germany; ^dDepartment of Radiotherapy and Oncology, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Germany; ^eDepartment of Radiation Oncology, Klinikum Darmstadt GmbH, Darmstadt, Germany; ^fDepartment of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology and ^gInstitute of Pathology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

[†]Contributed equally.

Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.

Key Words. Bladder cancer • Radiotherapy • Chemoradiotherapy • Hyperthermia • Bladder preservation

ABSTRACT

Background. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of chemoradiotherapy (RCT) combined with regional deep hyperthermia (RHT) of high-risk bladder cancer after transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT).

Materials and methods. Between 1982 and 2016, 369 patients with pTa, pTis, pT1, and pT2 cN0–1 cM0 bladder cancer were treated with a multimodal treatment after TUR-BT. All patients received radiotherapy (RT) of the bladder and regional lymph nodes. RCT was administered to 215 patients, RCT + RHT was administered to 79 patients, and RT was used in 75 patients. Treatment response was evaluated 4–6 weeks after treatment with TUR-BT.

Results. Complete response (CR) overall was 83% (290/351), and in treatment groups was RT 68% (45/66), RCT 86% (178/208), and RCT + RHT 87% (67/77). CR was significantly improved by concurrent RCT compared with RT (odds ratio

[OR], 2.32; 95% confidence interval [CI], 1.05–5.12; $p = .037$), less influenced by hyperthermia (OR, 2.56; 95% CI, 0.88–8.00; $p = .092$). Overall survival (OS) after RCT was superior to RT (hazard ratio [HR], 0.7; 95% CI, 0.50–0.99; $p = .045$). Five-year OS from unadjusted Kaplan-Meier estimates was RCT 64% versus RT 45%. Additional RHT increased 5-year OS to 87% (HR, 0.32; 95% CI, 0.18–0.58; $p = .0001$). RCT + RHT compared with RCT showed a significantly better bladder-preservation rate (HR, 0.13; 95% CI, 0.03–0.56; $p = .006$). Median follow-up was 71 months. The median number of RHT sessions was five. **Conclusion.** The multimodal treatment consisted of a maximal TUR-BT followed by RT; concomitant platinum-based chemotherapy combined with RHT in patients with high-grade bladder cancer improves local control, bladder-preservation rate, and OS. It offers a promising alternative to surgical therapies like radical cystectomy. *The Oncologist* 2019;24:1–10

Implications for Practice: Radical cystectomy with appropriate lymph node dissection has long represented the standard of care for muscle-invasive bladder cancer in medically fit patients, despite many centers reporting excellent long-term results for bladder preserving strategies. This retrospective analysis compares different therapeutic modalities in bladder-preservation therapy. The results of this study show that multimodal treatment consisting of maximal transurethral resection of bladder tumor followed by radiotherapy, concomitant platinum-based chemotherapy combined with regional deep hyperthermia in patients with Ta, Tis, T1–2 bladder carcinomas improves local control, bladder-preservation rate, and survival. More importantly, these findings offer a promising alternative to surgical therapies like radical cystectomy. The authors hope that, in the future, closer collaboration between urologists and radiotherapists will further improve treatments and therapies for the benefit of patients.

Correspondence: Ricarda Merten, Dr. med., Universitätsklinikum Erlangen, Department of Radiation Oncology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstraße 27, D-91054 Erlangen, Germany. Telephone: 49 9131 8544246; e-mail: ricarda.merten@uk-erlangen.de Received May 9, 2018; accepted for publication February 11, 2019. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0280>
This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

The Oncologist 2019;24:1–10 www.TheOncologist.com

© 2019 The Authors.

The Oncologist published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of AlphaMed Press.

Downloaded from <http://theoncologist.alphamedpress.org/> by guest on August 30, 2019

INTRODUCTION

Bladder cancer is among the most common malignant tumors worldwide and the second leading urological tumor after prostate cancer.

Radical cystectomy with appropriate lymph node dissection has long represented the standard of care for muscle-invasive bladder cancer in medically fit patients, despite many centers reporting excellent long-term results for bladder preserving strategies. Cystectomy is associated with postoperative and perioperative complications of varying severity in up to 64% of patients and mortality rates ranging from 1.5% to 2.7% [1, 2].

Today, a vast amount of clinical experience from single-institution trials as well as prospective clinical trials on primary organ preserving treatment is available [3–6]. Multimodality organ-preservation treatment has become the treatment of choice for many tumor entities [7–9]. Nevertheless, the issue of conservative treatments versus cystectomy for bladder cancer remains controversial. With the improvements in life expectancy combined with the high prevalence of concomitant diseases, and with increasing expectations concerning quality of life, the option of multimodal bladder-conserving therapy is gaining importance.

A major prerequisite for success is a well-established interdisciplinary team that coordinates the multimodal treatment for patients with bladder cancer. At our hospital, we have offered patients of all age groups the option of multimodal bladder-preservation treatment since 1982 [4, 10–14]. In the early days, all patients were treated with radiotherapy alone. The treatment was intensified in the nineties through the addition of concurrent chemotherapy and later through further addition of regional deep hyperthermia after transurethral resection [4, 10, 12]. The aim of this retrospective analysis was to report the effect of different therapeutic modalities on the frequency of bladder-preservation, disease-free survival (DFS), and overall survival.

SUBJECTS, MATERIALS, AND METHODS

Patients

From May 1982 to January 2016, 664 patients underwent bladder-preservation treatment at our department. A retrospective review of these patients with respect to tumor characteristics demonstrated a considerable decrease of advanced tumor stages T3–4 over the last few years. Therefore, the patient population for analysis was reduced to patients with high-risk superficial (Ta, Tis, T1) and muscle-invasive (T2) bladder cancer. Among these, 372 of 664 patients had histologically confirmed pTa, pTis, or pT1–pT2 bladder cancer and no distant metastases or other concomitant malignancy and therefore were included. Three of 372 patients were treated with radiotherapy (RT) + regional deep hyperthermia (RHT) and thus excluded from analysis. In total, 297 of 369 men and 72 of 369 women constitute the analysis set (ratio 4:1; median age, 67 years; range, 32–91). For detailed information about clinical patient characteristics, see Table 1 and Figure 1.

In addition, because of the fact of different prognostic relevance, special attention is given to the groups

non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) and muscle-invasive bladder cancer (MIBC; see supplemental online Figs. 1 and 2).

Exclusion criteria for hyperthermia were metal implants, severe cardiovascular diseases, and a Karnofsky Performance Index >1.

Criteria for Toxicity

Adverse hematologic effects were analyzed according to National Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0 [15]. In addition, the late effects of normal tissue-subjective, objective, management, and analytic (LENT-SOMA) grading system was used to examine non-hematologic toxicity [16].

Treatment

Multimodal treatment starts with transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT), including tumor mapping, with maximal resection of the gross tumor, if feasible. Residual tumor status was assessed through biopsies from all resection margins: R0 was classified as microscopically complete TUR-BT, R1 indicated microscopic residual tumor, and R2 indicated macroscopic residual tumor. TNM category was assigned according to the 1987 edition of the TNM classification by the International Union Against Cancer and has been modified according to the 2010 TNM classification by the American Joint Committee on cancer [17, 18]. All patients had to have a bladder volume >300 ml.

RT was initiated 4–6 weeks after TUR-BT using 15 MV photons from a linear accelerator and three-dimensional conformal treatment planning. A four-field box technique was usually used, and radiotherapy was administered in daily fractions of 1.8 Gy on 5 consecutive days each week. All patients were treated with an empty bladder. Clinical target volume included the whole bladder, the presacral, and the internal iliac lymph nodes. The median dose to the whole bladder and pelvic lymph nodes was 50.4 Gy (range, 16.2–55.8). In case of R0 resection after TUR-BT, the whole bladder received a boost to 55.8 Gy with a 1.5–2.0 cm safety margin in all directions. For R1/2 resection, patients received a 9-Gy boost to the whole bladder to a total dose of 59.4 Gy. Platinum-based chemotherapy was delivered as standard chemotherapy and applied simultaneously in the first and fifth weeks for 5 days each week. In case of mild renal insufficiency, heart disease, or other concurrent diseases, other regimens were used. More detailed information on the chemotherapy regimen is shown in supplemental online Table 1.

Regional deep hyperthermia was performed once weekly with the BSD-2000 3D/PC-Hyperthermia System (BSD Medical Corporation, Salt Lake City, UT). At our hospital, either Sigma Eye or Sigma-60 applicator was used to emit electromagnetic microwave irradiation (90–100 MHz) that surrounds the patient's pelvic region. The minimum planned number of hyperthermia treatments was five applications performed once weekly. Patients were treated while supine with a circular water pillow used to connect the antenna power to the patient. After patient positioning, four calibrated thermometry probes were located in the bladder

© 2019 The Authors.

The Oncologist published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of AlphaMed Press.

The
Oncologist

Downloaded from <http://theoncologist.alphamedpress.org/> by guest on August 30, 2019

Table 1. Patient characteristics (*n* = 369)

Characteristics	RT	RCT	RCT + RHT	<i>p</i> value
Number of patients, <i>n</i> (%)	75 (20)	215 (58)	79 (21)	
Sex, <i>n</i> (%)				.217
Male	55 (74)	177 (82)	65 (82)	
Female	20 (27)	38 (18)	14 (18)	
Age at initial diagnosis, median (range), yr	75 (40–91)	66 (32–87)	67 (38–88)	<.001
Median follow-up (months)	40	80	72	.002
Median follow-up (years)	3	7	6	.011
Recurrent tumor, <i>n</i> (%)				.539
Primary tumor	62 (83)	165 (76)	60 (76)	
Recurrent tumor	13 (17)	49 (23)	19 (24)	
Not reported		1 (1)		
Median numbers of TUR-BT bevor treatment (range)	1 (1–7)	2 (1–20)	2 (1–10)	.042
Histologic subtypes, <i>n</i> (%)				.724
Urothelial carcinoma	70 (93)	204 (95)	76 (96)	
Squamous cell carcinoma		5 (2)	1 (1)	
Urothelial + squamous cell carcinoma	3 (4)	5 (2)		
Others	2 (3)	1 (1)	2 (23)	
Multifocal growth pattern, <i>n</i> (%)				.232
Unifocal	42 (56)	107 (50)	45 (57)	
Multifocal	28 (37)	102 (47)	29 (37)	
Not reported	5 (7)	6 (3)	5 (6)	
Associated carcinoma in situ, <i>n</i> (%)				.190
Cis	12 (16)	61 (28)	22 (28)	
No cis	53 (71)	142 (66)	57 (72)	
Not reported	10 (13)	12 (6)		
Median numbers of RHT (range)			5 (1–10)	
Pathological T-category (initial TUR-BT), <i>n</i> (%)				.004
Ta/Tis	3 (4)	5 (2)	7 (9)	
T1	20 (27)	95 (44)	38 (48)	
T2	52 (69)	115 (54)	34 (43)	
Clinical lymph node classification, <i>n</i> (%)				.301
N0	70 (94)	183 (85)	75 (94)	
N+	1 (1)	10 (5)	2 (3)	
Not reported	4 (5)	22 (10)	2 (3)	
Lymphovascular invasion, <i>n</i> (%)				.296
L0	38 (51)	116 (54)	22 (28)	
L1	24 (32)	53 (25)	10 (13)	
L2	4 (5)	7 (3)		
Not reported	9 (12)	39 (18)	47 (59)	
Grading, <i>n</i> (%)				<.001
G1/2	39 (52)	75 (35)	12 (15)	
G3/4	36 (48)	138 (64)	67 (85)	
Not reported		2 (1)		
Resection margin after initial TUR-BT, <i>n</i> (%)				<.001
R0	25 (34)	91 (42)	50 (63)	
R1	16 (21)	77 (36)	15 (19)	
R2	30 (40)	27 (13)	2 (3)	
Not reported	4 (5)	20 (9)	12 (15)	

Abbreviations: Cis, carcinoma in situ; RCT, chemoradiotherapy; RHT, regional deep hyperthermia; RT, radiotherapy; TUR-BT, transurethral resection of bladder tumor.

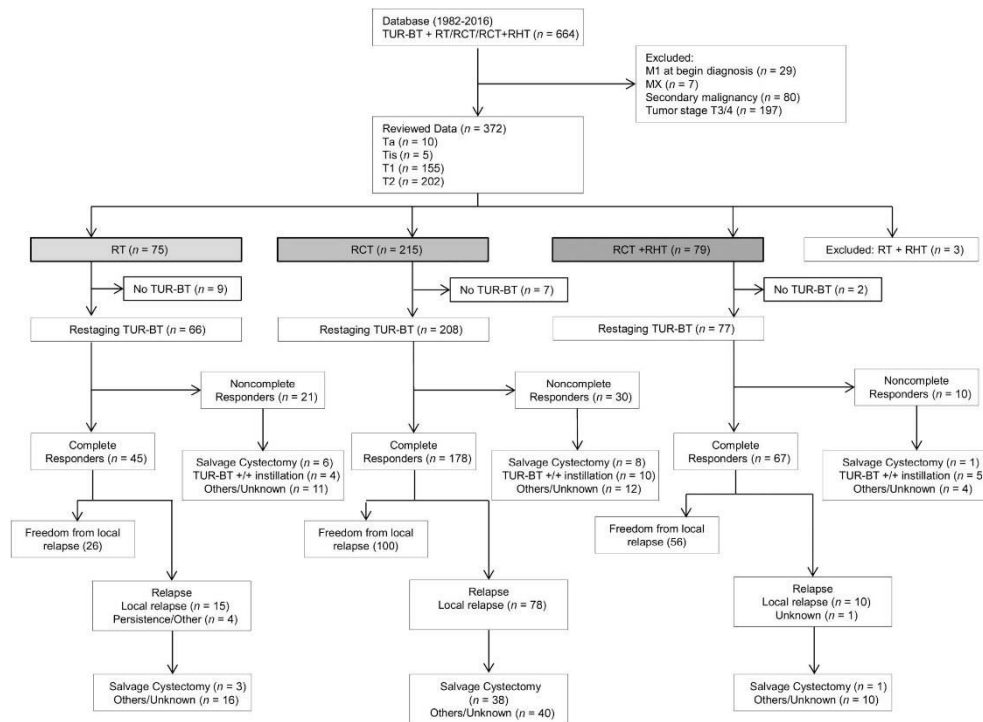


Figure 1. The flowchart of the trial according to the CONSORT statement.

Abbreviations: M, distant metastasis; RCT, chemoradiotherapy; RHT, regional deep hyperthermia; RT, radiotherapy; TUR-BT, transurethral resection of bladder tumor.

cavity, rectum, anal fold, and mouth. Bladder temperature was measured with a thermistor inserted into the bladder via a Foley catheter. Throughout the entire treatment, cardiac function, blood pressure, and oxygen were constantly controlled. Furthermore, patients were requested to make it known if they experienced any unpleasant sensation suggestive of hot spots, such as burning sensations or pain. Adjustments of treatment settings were changes in power output per channel, frequency or phase settings, and placement of additional water boluses. Tolerances for power outputs were increased up to patients' compliance. Intravesical and other temperatures spots were constantly measured every 10 seconds during RHT and for 15 minutes thereafter. Treatment continued for 60 minutes after bladder temperatures reached 41.5°C or for a maximum total duration of 90 minutes, whichever was shortest. With the measured intravesical temperatures, the cumulative equivalent minutes at 43°C were calculated as a value in order to describe the thermal dose applied to the bladder [13, 19, 20]. Radiation started within an interval of 60 minutes after RHT. Cystectomy was undertaken in nonresponder patients after TUR-BT re-evaluation. In case of persistent, extensive associated carcinoma in situ or recurrent tumor, additional treatments, such as re-TUR-BT (one or more) with or without topical chemoinstillation for superficial tumors or salvage cystectomy for muscle-invasive tumors, were initiated.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS v21.0 (SPSS; Chicago, IL) and R 3.3.3. [21].

Differences between continuous data on clinical patient characteristics were analyzed using ANOVA on nonmissing data. The Chi-square test was used to determine statistical significance between categorical data.

The main characteristics available in the data base that are important, or have a potential effect on the outcome, are gender, age (defined as age at time of initial diagnosis), recurrent tumor, multifocal growth pattern, associated carcinoma in situ, histologic grading, tumor stage, lymph node classification, histologic subtypes, and resection margin.

Complete response determined by control TUR-BT 4–6 weeks following completion of therapeutic modality was modeled by logistic regression. Overall survival (OS), DFS, and time to cystectomy were defined from the beginning of our treatment (determined as the date of initial TUR-BT). DFS was defined as the absence of locoregional or distant disease recurrence and death from any cause. All patients with information on CR were considered (n = 351). Patients who did not have a complete response (CR) at control TUR-BT counted as therapy failure and were entered as having an event at time 0. For OS and DFS, we used Cox models stratified by therapeutic modalities. Survival curves are shown for median values of covariates in the whole patient

collective. Hazard ratios (HRs) to quantify the treatment effect are estimated by Cox models adjusted for therapeutic modality. Reported 5- and 10-year rates are taken from Kaplan-Meier estimates. In the multivariable models, the variables grading, tumor stage, and resection status have been included because the patient group has changed considerably over the past years. Further variables were selected for the multivariable logistic regression model for which $p < .1573$ (Akaike criterion) in univariate analysis adjusted for treatment. The multivariable Cox models contain all variables of the logistic model plus those variables for which $p < .1573$ in the respective univariate models stratified by treatment. Patients with missing values were excluded from the respective analyses (50 for logistic regression, 62 for OS, and 50 for DFS).

Because of a lack of sufficient data on performance of cystectomy following RT, especially in the first years of bladder-preservation treatment in Erlangen (1982 to about 1990), the analysis of time to cystectomy was limited to 294 patients treated with chemoradiotherapy (RCT) or RCT + RHT. A total of 240 of 294 patients with nonmissing covariates were included. Time to cystectomy is regarded within a competing risk model, with death as competing endpoint. Hazards are estimated by censoring competing events stratified by therapeutic modality and adjusted for covariates predictive for OS or selected by Akaike criterion. Cumulative incidence curves for the endpoint cystectomy are shown for median covariate values.

Late treatment-related toxicity is evaluated by Chi-square tests for the RCT and RCT + RHT groups only because of the lack of missing blood parameters for patients treated with RT.

RESULTS

Median follow-up of all patients ($n = 369$) was 71 months, with a range from 5–336 months. Median follow-up for patients with high-risk superficial (Ta, Tis, T1) and patients with muscle-invasive (T2) bladder cancer was 81 months and 61 months. All patients were treated with curative intent. The median number of hyperthermia treatments was 5 (range, 1–10). The median interval between the initial TUR-BT and beginning of chemoradiotherapy was 42 days (range, 9–202). The median interval between the end of radiotherapy and control TUR-BT was 46 days (range, 1–289). Median covariate values of the whole patient collective, used for multivariable models, are age = 67 years, tumor = primary, pT-category = T2, clinical lymph node classification = N0, resection status = R1, and histologic grading = G3/4.

Response

Complete response at control TUR-BT was achieved by 290 of 351 patients (83%) which divide into 45/66 (68%), 178/208 (86%), and 67/77 (87%) patients treated with RT, RCT, and RCT + RHT, respectively. Adjusted CR rates predicted for median covariate values result to 72%, 86%, and 87% for RT, RCT, and RCT + RHT. The higher CR rate for RT arises mainly as the prediction is done for a better resection status than seen in the RT group.

In subgroup analysis, complete response at control TUR-BT for patients with high-risk superficial (Ta, Tis, T1) was reached

in 146 of 166 (88%) patients, of whom 19 of 22 (86%) were treated with RT, 87 of 99 (88%) were treated with RCT, and 40 of 45 (89%) patients were treated with RCT + RHT, respectively. For patients with muscle-invasive (T2) bladder cancer, the analysis showed a complete response rate of 78% (144/185). CR was achieved by 26 of 44 (59%), 91 of 109 (84%), and 27 of 32 (84%) patients for RT, RCT, and RCT + RHT.

Additionally, data analysis of complete remission for patients with tumor stage T2, R2 resection showed a CR rate of 38% (9/24), 67% (12/18), and 100% (1/1) for RT, RCT, and RCT + RHT. For patients with tumor stage T2, R1 resection showed a CR rate of 46% (6/13), 80% (36/45), and 70% (7/10) for RT, RCT, and RCT + RHT.

RCT was superior to RT in the multivariate analysis (OR, 2.32; 95% confidence interval [CI], 1.05–5.12; $p = .037$). Additional RHT could not increase the CR rate compared with RCT and was not statistically significant to RT (OR, 2.56; 95% CI, 0.88–8.00; $p = .092$; see Table 2).

In the multivariable logistic regression, R2-resection (OR, 0.24; 95% CI, 0.10–0.55; $p < .0001$) and primary tumor (OR, 0.34; 95% CI, 0.16–0.71; $p = .004$) were significantly associated with CR. The variable grading ($p = .348$) and pT category ($p = .053$) were included in the multivariable model because the patient group had changed considerably over the past years. None of these factors reached statistical significance.

Overall Survival

The 5- and 10-year overall survival for RCT were 64% (95% CI, 58%–71%) and 39% (95% CI, 33%–47%) and for RT were 45% (95% CI, 35%–58%) and 19% (95% CI, 12%–30%); additional hyperthermia further increased the 5- and 10-year OS to 87% (95% CI, 79%–95%) and 60% (95% CI, 47%–77%).

In the subgroup analysis, patients with NMIBC, the 5-year overall survival for RCT was 75% (95% CI, 67%–84%) and for RT was 59% (95% CI, 42%–84%); additional hyperthermia further increased the 5-year OS to 94% (95% CI, 87%–100%). For patients with MIBC, the 5-year overall survival for RCT was 57% (95% CI, 48%–67%) and for RT was 43% (95% CI, 31%–61%); additional hyperthermia further increased the 5-year OS to 77% (95% CI, 63%–94%).

In the multivariate analysis for the whole group, RCT was superior to RT (HR, 0.70; 95% CI, 0.50–0.99; $p = .045$); combined RHT increased OS (HR, 0.32; 95% CI, 0.18–0.58; $p = .0001$) as well (see Table 3). Figure 2 show OS curves adjusted for median patient characteristics stratified by therapeutic modality. Please note that adjustment achieves comparability of treatment effects but affects the curves which thus deviate from 5- and 10-year rates from Kaplan-Meier estimates. Furthermore, HRs and p values in Table 3 for treatment effects are given for an adjusted Cox model and are not stratified by treatment and therefore do not directly correspond to differences in plotted survival curves.

Redefinition of the reference treatment group in multivariate analysis showed a significantly better OS through the addition of hyperthermia to chemoradiotherapy (RCT + RHT vs. RCT: HR, 0.46; 95% CI, 0.27–0.78, $p = .004$).

Disease-Free Survival

Cumulative estimated DFS for RCT (40%; 95% CI, 34%–47% and 24%; 95% CI, 18%–30%) was superior to RT (20%; 95%

Table 2. Analysis of influence in patients and therapy-related parameters on complete response, results of univariate and multivariate logistic regressions

Variable and category	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Treatment				
RCT vs. RT	2.77 (1.44–5.28)	.002	2.32 (1.05–5.12)	.037
RCT + RHT vs. RT	3.13 (1.38–7.52)	.008	2.56 (0.88–8.00)	.092
Gender; female vs. male	1.22 (0.60–2.66)	.597		
Age at diagnosis per yr	0.97 (0.94–1.00)	.030	0.97 (0.94–1.01)	.122
Recurrent tumor vs. primary tumor	0.41 (0.22–0.77)	.005	0.34 (0.16–0.71)	.004
Histologic subtypes; nonurothelial carcinoma vs. urothelial carcinoma	0.75 (0.25–2.77)	.631		
Multifocal vs. unifocal growth pattern	0.75 (0.41–1.36)	.340		
No cis vs. cis	1.18 (0.60–2.25)	.612		
pT category; T2 vs. Ta/Tis/T1	0.95 (0.89–0.99)	.053	0.59 (0.29–1.17)	.134
Clinical lymph node classification; N+ vs. N0	0.55 (0.16–2.59)	.394		
Resection status				
R1 vs. R0	0.57 (0.26–1.22)	.143	0.63 (0.29–1.40)	.255
R2 vs. R0	0.20 (0.09–0.45)	<.001	0.24 (0.10–0.55)	<.001
Histologic grading; G3/4 vs. G1/2	0.74 (0.39–1.37)	.348	0.68 (0.32–1.38)	.297

Abbreviations: CI, confidence interval; cis, associated carcinoma in situ; OR, odds ratio; RCT, chemoradiotherapy; RHT, regional deep hyperthermia; RT, radiotherapy.

Table 3. Analysis of influence in patients and therapy-related parameters to overall survival, results of univariate and multivariate Cox regressions stratified by therapeutic modality (unless otherwise stated)

Variable and category	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Treatment ^a				
RCT vs. RT	0.52 (0.39–0.69)	<.001	0.70 (0.50–0.99)	.045
RCT + RHT vs. RT	0.25 (0.15–0.40)	<.001	0.32 (0.18–0.58)	.0001
Gender; female vs. male	1.17 (0.86–1.06)	.315		
Age at diagnosis per yr	1.05 (1.04–1.06)	<.001	1.05 (1.03–1.06)	<.0001
Recurrent tumor vs. primary tumor	1.35 (1.00–1.81)	.052	1.52 (1.08–2.13)	.017
Histologic subtypes; nonurothelial vs. urothelial carcinoma	0.96 (0.56–1.66)	.89		
Multifocal vs. unifocal growth pattern	1.19 (0.92–1.54)	.19		
No cis vs. cis	1.00 (0.74–1.34)	.98		
pT category; T2 vs. Ta/Tis/T1	1.04 (1.01–1.06)	.004	1.32 (0.99–1.76)	.058
Clinical lymph node classification; N+ vs. N0	2.06 (1.08–3.92)	.027	2.04 (0.97–4.26)	.059
Resection status				
R1 vs. R0	1.55 (1.15–2.08)	.004	1.46 (1.06–2.02)	.022
R2 vs. R0	1.71 (1.19–2.44)	.004	1.32 (0.90–1.93)	.152
Histologic grading; G3/4 vs. G1/2	1.00 (0.77–1.30)	.995	0.86 (0.64–1.16)	.31

^aResults for Cox regression adjusted for therapeutic modality.

Abbreviations: CI, confidence interval; cis, associated carcinoma in situ; HR, hazard ratio; RCT, chemoradiotherapy; RHT, regional deep hyperthermia; RT, radiotherapy.

CI, 12%–32% and 6%; 95% CI, 2%–16%) for 5- and 10-year as well as in multivariate analysis (HR, 0.70; 95% CI, 0.50–0.98; $p = .039$), respectively. Additional hyperthermia further increased the 5- and 10-year DFS to 66% (95% CI, 55%–78%) and 46% (95% CI, 34%–62%) in multivariate analysis (HR, 0.39; 95% CI, 0.24–0.64; $p = .0001$; see supplemental online Fig. S3 and supplemental online Table 2).

In addition to this analysis, DFS for patients with NMIBC for RCT was 46% (95% CI, 37%–57%) and for RT was 14% (95% CI, 5%–39%); additional hyperthermia further increased the 5-year DFS to 70% (95% CI, 57%–86%). For patients with MIBC, the 5-year DFS for RCT was 34% (95% CI, 26%–44%) and for RT was 23% (95% CI, 13%–39%); additional hyperthermia further increased the 5-year DFS to 60% (95% CI, 45%–81%).

© 2019 The Authors.

The Oncologist published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of AlphaMed Press.

The Oncologist

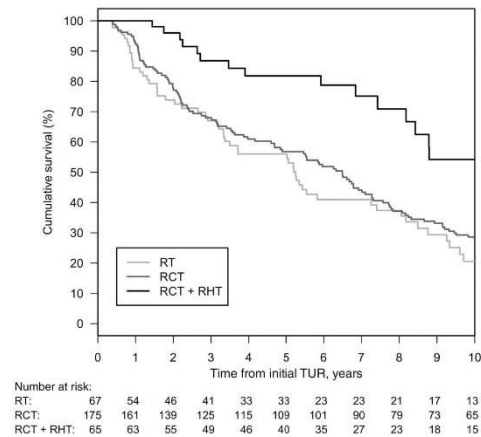


Figure 2. Overall survival adjusted for median patient characteristics stratified by therapeutic modality. Abbreviations: RT, radiotherapy; RCT, chemoradiotherapy; RHT, regional deep hyperthermia; TUR, transurethral resection.

Patients with R1 or R2 resections or recurrent tumors had a significantly higher risk of experiencing an event.

Additionally, tumor stage and grading were included because of the selection strategy after *p* value. In addition, the multivariate analysis with redefined reference treatment showed a significantly longer period of DFS through the addition of hyperthermia to chemoradiotherapy (RCT + RHT vs. RCT: HR, 0.56; 95% CI, 0.37–0.85; *p* = .006). In multivariate analysis, age (*p* < .0001), primary tumor (*p* = .005), and resection status (R2 vs. R0, *p* = .002) were significant predictors for extended DFS.

Cystectomy-Free Survival

Overall, 55 patients who received RCT or RCT + RHT had to be treated with cystectomy following bladder conserving treatment. Most of these cases were due to tumor progression, with very few patients requiring a cystectomy due to therapeutic side effects (in particular bladder shrinking).

Comparing the treatment group RCT + RHT to RCT showed a significantly better 5- and 10-year bladder-preservation rate (96% vs. 82% and 96% vs. 78%, see Fig. 3; Cumulative incidence = 100% bladder-preservation rate); this was also shown in multivariate analysis (HR, 0.13; 95% CI, 0.03–0.56; *p* = .006) compared with RCT.

In the multivariate analysis, only resection status (R2 vs. R0; HR, 2.57; 95% CI, 1.05–6.30; *p* = .039) reached statistical significance with respect to the risk of cystectomy (see Table 4).

Acute Treatment-Related Toxicities

In patients treated with RCT or RCT + RHT, some mild to moderate treatment-related side effects (grades 1–2) were observed. These included transient cystitis, enteritis, and nausea and were managed by symptomatic treatment. Grade 3 acute toxicity occurred as leucopenia in 25% (54/215) for RCT and 11% (9/79) for RCT + RHT and as

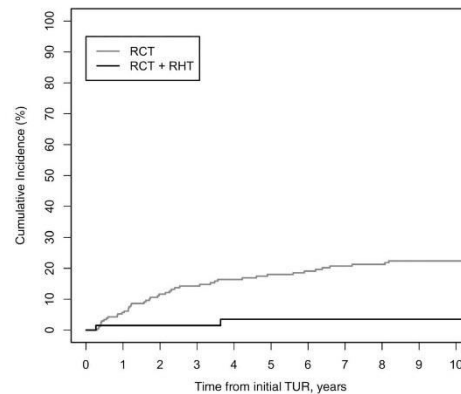


Figure 3. Cumulative incidence for competing event cystectomy in patients after multimodal bladder-preserving treatment, stratified by the two different therapeutic modalities.

Abbreviations: RCT, chemoradiotherapy; RHT, regional deep hyperthermia; RT, radiotherapy; TUR, transurethral resection.

thrombocytopenia in 6% (12/215) for RCT and 3% (2/79) for RCT + RHT. Grade 4 toxicity was especially limited to hematological side effects (i.e., leucopenia) in 2% (5/215) for RCT and 3% (2/79) for RCT + RHT and as thrombocytopenia in 2% (4/215) for RCT and 1% (1/79) for RCT + RHT. Grade 3 bladder toxicities was reported in 6% (13/215) for RCT and 5% (4/79) for RCT + RHT.

A total of 1.3% (1/79) of patients from the RCT + RHT group and 1.8% (4/215) from the RCT group had grade 4 bladder toxicities. Life-threatening bleeding, infections, or treatment-related deaths were not seen (see supplemental online Table 3).

Late Treatment-Related Toxicity

No side effects (grade 0) were seen in 61% (130/215) of patients for RCT and 32% (25/79) for RCT + RHT. Mild dysuria, nocturia, urgency, proctitis, and diarrhea (grade 2) were recorded in 2%–13% for RCT and 2%–22% for RCT + RHT.

In 14 of 215 patients for RCT and 17 of 79 for RCT + RHT, late toxicity was not documented. A total of 1.3% (1/79) of patients from the RCT + RHT group and 2.3% (5/215) from the RCT group underwent cystectomy because of a shrinking bladder. Reduced bladder capacity (100–200 ml) with <2-hour intervals of micturition was seen in 10% (22/215) for RCT and 15% (12/79) for RCT + RHT. Five patients experienced late grade 4 gastrointestinal toxicity and required surgical intervention (see supplemental online Table 4).

DISCUSSION

The present retrospective analysis compares different therapeutic modalities in bladder-preservation therapy, implemented in the 1980s and 1990s in Erlangen [10, 11]. To our knowledge this is the largest investigation comparing various

Table 4. Analysis of influence in patients and therapy-related parameters to cystectomy-free survival, results of univariate and multivariate Cox regressions for hazard of cystectomy stratified by therapeutic modality (unless otherwise stated)

Variables and category	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Treatment; RCT + RHT vs. RCT	0.09 (0.02–0.38)	.001	0.13 ^a (0.03–0.55)	.006
Gender; female vs. male	1.10 (0.55–2.19)	.783		
Age at diagnosis per yr	0.99 (0.97–1.02)	.650	0.99 (0.97–1.02)	.680
Recurrent tumor vs. primary tumor	1.51 (0.83–2.74)	.170	1.53 (0.73–3.19)	.256
Histologic subtypes; nonurothelial vs. urothelial carcinoma	1.72 (0.62–4.78)	.296		
Multifocal vs. unifocal growth pattern	1.29 (0.76–2.20)	.345		
No cis vs. cis	0.80 (0.45–1.42)	.439		
pT category; T2 vs. Ta/Tis/T1	1.86 (1.08–3.22)	.025	1.80 (0.94–3.45)	.076
Clinical lymph node classification; N+ vs. N0	1.07 (0.26–4.41)	.926	0.56 (0.08–4.20)	.574
Resection status				
R1 vs. R0	1.83 (0.97–3.45)	.064	1.77 (0.90–3.49)	.097
R2 vs. R0	3.22 (1.42–7.29)	.005	2.57 (1.05–6.30)	.039
Histologic grading; G3/4 vs. G1/2	1.45 (0.80–2.63)	.224	1.56 (0.78–3.09)	.205

^aResults for Cox regression adjusted for therapeutic modality. This hazard ratio has the reference RCT and is therefore not comparable to the other hazard ratios for disease-free survival and overall survival with reference radiotherapy.

Abbreviations: CI, confidence interval; cis, associated carcinoma in situ; HR, hazard ratio; RCT, chemoradiotherapy; RHT, regional deep hyperthermia.

methods of bladder preservation. Concomitant chemotherapy in addition to radiotherapy significantly improved OS, the rate of CR, and extended DFS in patients with bladder cancer [22].

The current follow-up evaluation of our database was confined to the subgroup of Ta, Tis, and T1–2 bladder carcinomas. Addition of hyperthermia to chemoradiotherapy does not seem to increase CR but leads to a significant reduction in salvage cystectomy, improving OS and DFS.

One of the aims of this retrospective study is to show the historical development of multimodal bladder-preservation therapy. In our multivariate analysis, the complete response for NMIBC versus MIBC was not significantly different but reached borderline significance with $p = .053$. This might be explained by the different complete remission rates for MIBC in the radiotherapy only group and shows the need for concomitant chemotherapy, especially in the group of patient with T2 bladder cancer.

Furthermore, in the RCT and RCT plus HT group, there was no significant difference in complete remission regarding MIBC versus NMIBC, but intensification of treatment (addition of chemotherapy \pm hyperthermia) improved OS and DFS.

Regarding the small number of patients with R2 status who were treated with hyperthermia, data are difficult to interpret between different treatment groups, but we would conclude that tumors in the RCT group were not more advanced because of less aggressive TUR-BTs.

Our analysis intends to contribute to the discussion of when bladder-preservation therapy in high-risk bladder cancer is possible. Cystectomy, with or without neoadjuvant therapy, as well as various bladder-preservation therapies are proven effective for the treatment of bladder cancer [4, 10, 12, 23]. Nevertheless, a direct comparison between bladder-preservation modalities and radical cystectomy is

difficult because of the lack of sufficiently sized randomized studies. For this reason, the use of retrospective data collections such as ours is necessary for comparison between different therapeutic modalities.

Bladder-preservation strategies are often considered to be inferior to cystectomy, and radical cystectomy with pelvic lymphadenectomy is nowadays considered the “gold standard” treatment for muscle-invasive bladder cancer. Recurrence-free survival of 73% and a 5-year survival rate of 62%–68% after radical cystectomy for all tumor stages are described in the literature [24, 25]. In high-risk tumor stages, 5-year OS ranges from 65% to 82% [26, 27]. Also, in a subgroup analysis of pT2 bladder cancer, subsequent recurrence-free survival of 86% in lymph node (LN)-negative versus 38% in LN-positive patients and 5-year cancer-specific survival of 85% versus 60% are demonstrated [28].

According to the literature, only 10%–30% of patients with bladder cancer are treated with a multimodal therapy concept for organ preservation [29–31]. Several meta-analyses summarized data from previous trials of bladder preserving therapy [3, 5, 32]. A recent meta-analysis of combined chemoradiotherapy by Arcangeli et al. reported 78% CR, 28% muscle infiltrating recurrence, and 21% salvage cystectomy in patients with all tumor stages of bladder cancer [32]. The 5-year OS was 56%. These results are in line with our findings for concurrent chemoradiotherapy, but, of note, in our analysis, only Ta, Tis, T1–T2 tumor stages were included.

With the addition of hyperthermia, the 5-year salvage cystectomy rate could be improved by 14%, and the 5-year OS rate was 87% (i.e. higher than in most series with cystectomy). It is well known from the literature that hyperthermia is able to improve the efficacy of radio- and chemotherapy in many different tumor entities [25–27, 33, 34]. Synergy effects also result from the spatial interaction between chemotherapy and

hyperthermia because most cytostatic drugs work better in areas with good blood flow, and hyperthermia is more effective in hypoxic tumor areas [25].

There are only few data available on hyperthermia in patients with bladder cancer [35]. A randomized study by Colombo et al. showed a reduction of local recurrence in a 2-year follow-up in patients with (Ta-T1) high-risk bladder cancer. The recurrence rate was significantly lower in the chemotherapy group with intravesical hyperthermia (17.1%), as compared with the Mitomycin C alone group (57.5%) [36]. This method has not been taken up widely because of a high rate of side effects [37, 38].

Wittlinger et al., in 2009, reported the first data from Erlangen on hyperthermia in combination with chemoradiotherapy. As expected, the high rate of complete remission of 96% could not be maintained [13].

The Dutch Deep HT Group presented a randomized study for radiotherapy and hyperthermia in pelvic tumors, including bladder carcinomas. This trial has shown improved local tumor control without an increase in OS [39]. One explanation for the improved on DFS in our study is that hyperthermia activates the immune system through cell membrane changes [40, 41]. Another aspect is the effective heating of urine without much heat loss.

Evidently, our retrospective analysis has some limitations. As a result, the main risk factors are not homogeneously distributed among treatment groups. For example, more patients with T2 tumor stage were treated with RT, whereas more patients with poorly differentiated bladder cancer G3/4 were treated with RCT or RCT + RHT. Moreover, our analysis includes a time period during which patients did not receive uniform staging and during which combined chemoradiotherapy were not standard procedure. The development of technology in the past years has led to dose escalation, reduction of toxicity because of optimization of patient positioning, and improved protection of normal tissues [42]. Furthermore, research has led to major advances in clinical medicine with the use of new molecular targets and the developments of modern chemotherapy regimens. Finally, we excluded patients with T3–4 tumors from the analysis, because bladder-preserving treatment of patients with this tumor stage has declined significantly in recent years.

RCT with or without combined RHT was well tolerated. However, it should be mentioned that the late side effects for bladder function were assessed retrospectively from patient records. Therefore, micturition disorders or function diagnostics that are not documented cannot be taken into

account, leading to an underestimation of late side effects in this analysis.

The median age of patients with multimodal treatment was higher than that of patients undergoing radical cystectomy alone. However, many publications on bladder preserving therapy have shown similar results with respect to OS and DFS [43]. This is partly due to the fact that radical cystectomy is associated with increased risks and postoperative complications in elderly patients. Therefore, we can confirm that radiotherapy with or without hyperthermia could also be performed in elderly patients and improves the potential to spare the native bladder.

CONCLUSION

The multimodal treatment concept for bladder preservation is a safe and effective therapy with excellent CR rates and overall survival and is associated with acceptable toxicity. It offers a promising alternative to surgical therapies like radical cystectomy. It should therefore be an important objective to closely collaborate with urologists to improve treatments and therapies for the benefit of patients.

ACKNOWLEDGMENTS

The present work was performed in partial fulfillment of the requirements for obtaining the "Dr. med." degree.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception/design: Ricarda Merten, Oliver Ott, Reinhard Kühn, Christian Weiss, Rainer Fietkau

Collection and/or assembly of data: Oliver Ott, Simone Bertz, Arndt Hartmann, Reinhard Kühn, Claus Rödel, Christian Weiss

Data analysis and interpretation: Ricarda Merten, Oliver Ott, Bernd Wullich, Claus Rödel, Christine Gall, Wolfgang Uter, Rainer Fietkau

Manuscript writing: Ricarda Merten, Oliver Ott, Marlen Haderlein, Simone Bertz, Arndt Hartmann, Bernd Wullich, Bastian Keck, Reinhard Kühn, Claus Rödel, Rainer Fietkau

Final approval of manuscript: Ricarda Merten, Oliver Ott, Marlen Haderlein, Simone Bertz, Arndt Hartmann, Bernd Wullich, Bastian Keck, Reinhard Kühn, Claus Rödel, Christian Weiss, Christine Gall, Wolfgang Uter, Rainer Fietkau

DISCLOSURES

Simone Bertz: Roche (H), Merck Sharpe & Dohme (Other-Sponsored PD-L1 Training); **Oliver Ott:** Elekta Rainer Fietkau (H), Merck, AstraZeneca (RF), Novocure (ET), SKB (SAB). The other authors indicated no financial relationships.

(C/A) Consulting/advisory relationship; (RF) Research funding; (E) Employment; (ET) Expert testimony; (H) Honoraria received; (OI) Ownership interests; (IP) Intellectual property rights/inventor/patent holder; (SAB) Scientific advisory board

REFERENCES

- Shabsigh A, Korets R, Vora KC et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55:164–176.
- Donat SM, Shabsigh A, Savage C 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;55:177–186.
- Mak RH, Hunt D, Shipley WU et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: A pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32:3801–3809.
- Krause FS, Walter B, Ott OJ et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 2011;31:985–990.
- Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: The MGH experience. *Eur Urol* 2012;61:705–711.
- Shelan M, Anschuetz L, Schubert AD et al. T1–2 glottic cancer treated with radiotherapy and/or surgery. *Strahlenther Onkol* 2017;193:995–1004.
- Low TH, Yeh D, Zhang T et al. Evaluating organ preservation outcome as treatment endpoint for T1aN0 glottic cancer. *Laryngoscope* 2016;126:1322–1327.
- Russo M, Ovalle V. Radio-chemotherapy in anal cancer: Institutional experience at a large

- radiation oncology center in Chile. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014;19:230–233.
9. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Conside B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report. 1974. *Dis Colon Rectum* 1993;36:709–711.
 10. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A et al. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:687–691.
 11. Seegenschmiedt HM, Karlsson UL, Sauer R et al. Superficial chest wall recurrences of breast cancer: Prognostic treatment factors for combined radiation therapy and hyperthermia. *Radiology* 1989;173:551–558.
 12. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20:3061–3071.
 13. Wittlinger M, Rödel CM, Weiss C et al. Quadrifurcated treatment of high-risk T1 and T2 bladder cancer: Transurethral tumor resection followed by concurrent radiochemotherapy and regional deep hyperthermia. *Radiother Oncol* 2009;93:358–363.
 14. Sikic D, Wach S, Taubert H et al. How octogenarians with bladder cancer are treated in a maximum-care hospital: The real-life experience. *Urol Int* 2017;98:262–267.
 15. Trotti A, Colevas AD, Setser A et al. CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:176–181.
 16. Rubin P, Constine LS, Fajardo LF et al. Overview: Late effects of normal tissues (LENT) scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1041–1042.
 17. Egner JR. *AJCC cancer staging manual*. JAMA 2010;304:1726–1727.
 18. Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B et al. TNM classification of malignant tumors: A new 1987 edition [In German]. *Pathologie* 1987;8:137.
 19. Gerner EW. Thermal dose and time-temperature factors for biological responses to heat shock. *Int J Hyperthermia* 1987;3:319–327.
 20. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;43:33–56.
 21. R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing; 2013.
 22. Rödel C, Weiss C. Organ-sparing multimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer: Can we continue to ignore the evidence? *J Clin Oncol* 2014;32:3787–3788.
 23. Nagao K, Hara T, Nishijima J et al. The efficacy of trimodal chemoradiotherapy with cisplatin as a bladder-preserving strategy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Urol Int* 2017;99:446–452.
 24. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—A homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:690–696.
 25. Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J et al. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: A survey including 1131 patients treated during 1990–2000 in Japan. *Eur Urol* 2004;45:176–181.
 26. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA et al. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994;151:31–35; discussion 35–36.
 27. Pagano F, Bassi P, Galetti TP et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: A clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991;145:45–50.
 28. Gakis G, Schilling D, Renninger M et al. Comparison of the new American Joint Committee on Cancer stratification in node-negative pT2 urothelial carcinoma of the bladder: Analysis of patient outcomes in a contemporary series. *BJU Int* 2011;107:919–923.
 29. Cahn DB, Handorf EA, Ghiraldi EM et al. Contemporary use trends and survival outcomes in patients undergoing radical cystectomy or bladder-preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2017;123:4337–4345.
 30. Cahn DB, Ristau BT, Ghiraldi EM et al. Bladder preservation therapy: A review of the literature and future directions. *Urology* 2016;96:54–61.
 31. Seisen T, Sun M, Lipsitz SR et al. Comparative effectiveness of trimodal therapy versus radical cystectomy for localized muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2017;72:483–487.
 32. Arcangeli G, Arcangeli S, Strigari L. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of bladder-sparing trimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94:105–115.
 33. Oldenburg S, Rasch CRN, van Os R et al. Reirradiation + hyperthermia for recurrent breast cancer en cuirasse. *Strahlenther Onkol* 2017;194:206–214.
 34. Issels RD, Lindner LH, Verweij J et al. Neoadjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: A randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010;11:561–570.
 35. Longo TA, Gopalakrishna A, Tsivian M et al. A systematic review of regional hyperthermia therapy in bladder cancer. *Int J Hyperthermia* 2016;32:381–389.
 36. Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:4270–4276.
 37. Rietbroek RC, Bakker PJ, Schilthuis MS et al. Feasibility, toxicity, and preliminary results of weekly loco-regional hyperthermia and cisplatin in patients with previously irradiated recurrent cervical carcinoma or locally advanced bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:887–893.
 38. Ueda K, Sakagami H, Masui Y et al. Single instillation of hydroxypropylcellulose-doxorubicin as treatment for superficial bladder carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;35(suppl):81–83.
 39. van der Zee J, González González D, van Rhooen GC et al. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: A prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2000;355:1119–1125.
 40. Frey B, Weiss EM, Rubner Y et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int J Hyperthermia* 2012;28:528–542.
 41. Werthmüller N, Frey B, Rückert M et al. Combination of ionising radiation with hyperthermia increases the immunogenic potential of B16-F10 melanoma cells in vitro and in vivo. *Int J Hyperthermia* 2016;32:23–30.
 42. Brunner TB, Nestle U, Adebahr S et al. Simultaneous integrated protection: A new concept for high-precision radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 2016;192:886–894.
 43. Kotwal S, Choudhury A, Johnston C et al. Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:456–463.



See <http://www.TheOncologist.com> for supplemental material available online.

4 Abkürzungsverzeichnis

BCG	<i>Bacillus- Calmette- Guerin</i>
CR.....	<i>complete remission</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
DFS.....	<i>Disease- free- survival</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
Gy	<i>Gray</i>
HR.....	<i>Hazard Ratio</i>
HT	<i>Hyperthermie</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
LN	<i>lymph node</i>
MRT	<i>Magnetresonacetomographie</i>
MTA	<i>Medizin-technischer Assistent</i>
MVAC.....	<i>Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin</i>
MVEC.....	<i>Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin, Cisplatin</i>
NMIBC	<i>non muscle invasive bladder cancer</i>
OR.....	<i>Odds Ratio</i>
OS.....	<i>Overall Survival</i>
RCT.....	<i>Radiochemotherapie</i>
RCT + RHT	<i>Radiochemotherapie mit begleitender Tiefenhypertermie</i>
RT	<i>Radiotherapie</i>
RTOG.....	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
TUR-BT	<i>transurethrale Resektion der Blase</i>

5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erlanger- Schema der quadrimodalen Therapie.....	3
---	---

6 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut udGdeKiDeV. Krebs in Deutschland. 2015.
2. Micheli A, Mariotto A, Giorgi Rossi A, Gatta G, Muti P. The prognostic role of gender in survival of adult cancer patients. EUROCARE Working Group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Dec 1998;34(14 Spec No):2271-2278.
3. Coleman MP, Great B, Office for National S. *Cancer survival trends in England and Wales, 1971-1995 : deprivation and NHS region*. London: The Stationery Office; 1999.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International journal of cancer*. Oct 15 2001;94(2):153-156.
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65(2):87-108.
6. Momas I, Daures JP, Festy B, Bontoux J, Gremy F. Bladder cancer and black tobacco cigarette smoking. Some results from a French case-control study. *European journal of epidemiology*. Oct 1994;10(5):599-604.
7. D'Avanzo B, Negri E, La Vecchia C, et al. Cigarette smoking and bladder cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1990;26(6):714-718.
8. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. Apr 5 1995;87(7):524-530.
9. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum*. Sep 2008(218):79-84.
10. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF, Jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *American journal of epidemiology*. Apr 1984;119(4):510-515.
11. Welk B, McIntyre A, Teasell R, Potter P, Loh E. Bladder cancer in individuals with spinal cord injuries. *Spinal cord*. Jul 2013;51(7):516-521.
12. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International journal of cancer*. Jun 15 2006;118(12):3030-3044.
13. Salem HK, Mahfouz S. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. *Urology*. Feb 2012;79(2):379-383.
14. Ch. Wittekind H-JM. UICC TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Vol. 7. 2010. *Weinheim: Wiley-VCH Verlag*.
15. Jichlinski P. New diagnostic strategies in the detection and staging of bladder cancer. *Current opinion in urology*. Sep 2003;13(5):351-355.
16. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-Modality Treatment and Selective Organ Preservation in Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(14):3061-3071.
17. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Nov 1996;14(11):2901-2907.
18. Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, Forman DF, Weston PM, Harrison SC. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *European urology*. Mar 2003;43(3):246-257.
19. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *The New England journal of medicine*. Aug 28 2003;349(9):859-866.
20. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for

- muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jun 1 2011;29(16):2171-2177.
21. 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. *European urology*. Aug 2005;48(2):202-205; discussion 205-206.
 22. Lehmann J, Retz M, Wiemers C, 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). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Aug 1 2005;23(22):4963-4974.
 23. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Sep 2000;18(17):3068-3077.
 24. Alfred Witjes J, Lebet T, Comperat EM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *European urology*. Mar 2017;71(3):462-475.
 25. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *European urology*. Apr 2009;55(4):815-825.
 26. Liedberg F, Holmberg E, Holmang S, et al. Long-term follow-up after radical cystectomy with emphasis on complications and reoperations: a Swedish population-based survey. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. Feb 2012;46(1):14-18.
 27. Konety BR, Allareddy V, Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of population-based data. *Urology*. Jul 2006;68(1):58-64.
 28. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *The Journal of urology*. Sep 2010;184(3):990-994; quiz 1235.
 29. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *European urology*. Jun 2010;57(6):983-1001.
 30. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer*. Jul 1 2005;104(1):36-43.
 31. Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*. Jan 2007;69(1 Suppl):3-16.
 32. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical Cystectomy for Bladder Cancer Today—A Homogeneous Series Without Neoadjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(4):690-696.
 33. Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, et al. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. *European urology*. Feb 2004;45(2):176-181.
 34. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *The Journal of urology*. Jan 1994;151(1):31-35; discussion 35-36.
 35. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *The Journal of urology*. Jan 1991;145(1):45-50.
 36. Gakis G, Schilling D, Renninger M, Seibold J, Sievert KD, Stenzl A. Comparison of the new American Joint Committee on Cancer substratification in node-negative pT2

- urothelial carcinoma of the bladder: analysis of patient outcomes in a contemporary series. *BJU Int.* Mar 2011;107(6):919-923.
37. Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, et al. Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic. *Journal of Clinical Oncology.* 2017/07/10 2017;35(20):2299-2305.
 38. Kühn R, Schrott RM, Sauer RJDO. Radiochemotherapie als blasenerhaltendes Therapieverfahren. June 01 1997;3(3):272-277.
 39. Baumann BC, Guzzo TJ, He J, et al. Bladder cancer patterns of pelvic failure: implications for adjuvant radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* Feb 1 2013;85(2):363-369.
 40. Christodouleas JP, Baumann BC, He J, et al. Optimizing bladder cancer locoregional failure risk stratification after radical cystectomy using SWOG 8710. *Cancer.* Apr 15 2014;120(8):1272-1280.
 41. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueiri TK, Chang SL, Bellmunt J. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *European urology.* Sep 2014;66(3):529-541.
 42. Reddy AV, Pariser JJ, Pearce SM, et al. Patterns of Failure After Radical Cystectomy for pT3-4 Bladder Cancer: Implications for Adjuvant Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2016/04/01/ 2016;94(5):1031-1039.
 43. Manoharan M, Ayyathurai R, Soloway MS. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: an analysis of perioperative and survival outcome. 2009;104(9):1227-1232.
 44. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueiri TK, Chang SL, Bellmunt J. A Systematic Review and Meta-analysis of Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *European urology.* 2014/09/01/ 2014;66(3):529-541.
 45. Ploeg M, Kums AC, Aben KK, et al. Prognostic Factors for Survival in Patients With Recurrence of Muscle Invasive Bladder Cancer After Treatment With Curative Intent. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2011/09/01/ 2011;9(1):14-21.
 46. Bayoumi Y, Heikal T, Darweish H. Survival benefit of adjuvant radiotherapy in stage III and IV bladder cancer: results of 170 patients. *Cancer management and research.* 2014;6:459-465.
 47. Zaghloul M, Awwad H, Akoush H, Zaghloul M, Awwad H, Akoush H. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. 1992;23:511-517.
 48. Zaghloul MS, Christodouleas JP, Smith A, et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Bladder Cancer Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Bladder Cancer. *JAMA Surgery.* 2018;153(1):e174591-e174591.
 49. Kopelson G, Heaney JA. Postoperative radiation therapy for muscle-invasive bladder carcinoma. *Journal of surgical oncology.* Aug 1983;23(4):263-268.
 50. Baumann BC, Bosch WR, Bahl A, et al. Development and Validation of Consensus Contouring Guidelines for Adjuvant Radiation Therapy for Bladder Cancer After Radical Cystectomy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* Sep 1 2016;96(1):78-86.
 51. Cahn DB, Ristau BT, Ghiraldi EM, et al. Bladder Preservation Therapy: A Review of the Literature and Future Directions. *Urology.* 2016/10/01/ 2016;96:54-61.
 52. Cahn DB, Handorf EA, Ghiraldi EM, et al. Contemporary use trends and survival outcomes in patients undergoing radical cystectomy or bladder-preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer.* Jul 25 2017.
 53. Seisen T, Sun M, Lipsitz SR, et al. Comparative Effectiveness of Trimodal Therapy Versus Radical Cystectomy for Localized Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *European urology.* 2017/04/12/ 2017.

54. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, Fischer H, Bornhof C, Schrott KM. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1990/09/01/ 1990;19(3):687-691.
55. Choueiri TK, Raghavan D. Chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer treated with definitive radiotherapy: persisting uncertainties. *Nat Clin Prac Oncol*. 08/print 2008;5(8):444-454.
56. Tanaka Y. [Concept of therapeutic ratio by combination of radiotherapy and chemotherapy]. *Gan No Rinsho*. Oct 1983;29(13):1579-1583.
57. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(16):1477-1488.
58. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer After Selective Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy: A Pooled Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(34):3801-3809.
59. Ben-Yosef R. [Hyperthermia combined with radiation therapy in the treatment of cancer patients]. *Harefuah*. May 2002;141(5):418-421, 500.
60. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol*. Aug 2002;3(8):487-497.
61. Kotwal S, Choudhury A, Johnston C, Paul AB, Whelan P, Kiltie AE. Similar Treatment Outcomes for Radical Cystectomy and Radical Radiotherapy in Invasive Bladder Cancer Treated at a United Kingdom Specialist Treatment Center. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2008/02/01/ 2008;70(2):456-463.
62. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2014;25(suppl_3):iii40-iii48.
63. Vashistha V, Wang H, Mazzone A, et al. Radical Cystectomy Compared to Combined Modality Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2017/04/01/ 2017;97(5):1002-1020.