

Szervre lokalizált, izominvazív húgyhólyagrák trimodális, szervmegtartó kezelése

ÁGOSTON PÉTER^{1,2}, JORGO KLITON^{1,2}, KOCSIS S. ZSUZSA¹, VARGA LEVENTE¹, GESZTESI LÁSZLÓ¹, TAKÁCSI-NAGY ZOLTÁN^{1,2}, POLGÁR CSABA^{1,2}

¹Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, ²Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanszék, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Ágoston Péter, Országos Onkológiai Intézet,
Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.,
e-mail-cím: agoston.peter@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2021. november 20.

Elfogadva:

2021. november 30.

A mai irányelvek szerint a szervre lokalizált, izominvazív húgyhólyagdaganat aranystandard kezelési módszere a radikális cisztektómia. Számos esetben azonban a műtét nem végezhető el a betegek állapota miatt, vagy mert a beteg nem egyezik bele a radikális hólyageltávolításba. Ilyen esetekben, illetve egyes válogatott, műtétre alkalmas betegeknél is, a radikális cisztektómia alternatívája lehet az úgynevezett trimodális, szervmegtartó kezelés, amely hasonló túlélést, lokális tumorkontrollt biztosít a betegnek úgy, hogy 80%-ban a húgyhólyag megmarad. Egyes esetekben sajnos a szövődmények vagy a hólyagban kialakult izominvazív tumoros kiújulás miatt a húgyhólyagot végül mégsem lehet megtartani. Ekkor a mentő („salvage”) cisztektómia még megmentheti a beteg életminőségét és életét. Az eredményes trimodális szervmegtartó kezelés feltétele a megfelelő betegbeválasztás. Közleményünkben a szervmegtartó kezelés összetevőit, ezen belül is elsősorban a sugárterápiát, annak korszerű technikai megoldásait, megfelelő alkalmazását, eredményeit és mellékhatásait foglaljuk össze. A trimodális kezelés eredményeit és toxicitását összevetjük a radikális cisztektómiáéval. *Magy Onkol* 65:319–328, 2021

Kulcsszavak: húgyhólyagrák, izominvazív, szervmegtartás, trimodális

Radical cystectomy is the gold standard treatment in localized muscle-invasive bladder cancer according to today's guidelines. However, in many cases, surgery is not possible due to the patient's general condition, or the patient refuses bladder removal. In such cases, as well as in some selected patients suitable for surgery, trimodal organ preservation therapy is an alternative, which provides the patient with similar survival, local tumor control, so that 80% of patients retain their bladder. In some cases, due to complications or a muscle-invasive local recurrence in the bladder, the bladder may not be retained. At this point, a salvage cystectomy can still save the patient's quality of life and life. Adequate patient selection is a prerequisite for effective trimodal therapy. We summarize the components of organ-preserving treatment, including radiation therapy, its state-of-the-art technology, results and side effects. The results and toxicity of trimodal treatment are compared with those of radical cystectomy.

Ágoston P, Jorgo K, Kocsis ZS, Varga L, Gesztesi L, Takácsi-Nagy Z, Polgár C. Trimodal, organ-preserving treatment of organ-confined, muscle-invasive bladder cancer. *Magy Onkol* 65:319–328, 2021

Keywords: urinary bladder neoplasms, muscle-invasive, organ preservation, trimodal

BEVEZETÉS

A húgyhólyagrák a férfiak között a negyedik leggyakoribb tumoros megbetegedés. A férfi többség ellenére (3:1 arány) azonban mindkét nemben jellemző, 2018-ban körülbelül 430 ezer megbetegedést regisztráltak világszerte. Sok kockázati tényezőt kapcsolnak már a húgyhólyagtumor kialakulásához, de a betegek jelentős részénél mégsem azonosítható nyilvánvaló oki tényező. A legeggyértelműbb a dohányzás okozta gyakoriságnövekedés, de a foglalkozási ártalomként belélegzett poliaromás szénhidrogén, festékalapanyag, illetve égési melléktermék a húgyhólyagrakos esetek 20%-áért is felelős lehet [1, 2].

Szövettanilag heterogén tumortípusról van szó, amely 90–95%-ban urotélsejtes karcinóma. A húgyhólyag izomfalának infiltrációja szerint két formáját különíthetjük el: diagnóziskor az esetek 70–80%-ában nem izominvazív hólyagrakot („non-muscle invasive bladder cancer”, NMIBC), 20–30%-ban már felfedezéskor izominvazív hólyagrakot („muscle-invasive bladder cancer”, MIBC) találunk. Az NMIBC 15–20%-ban az idő elteltével MIBC-vé alakulhat [3]. Összefoglalónkban az izominvazív húgyhólyagrak egyik kuratív kezelési lehetőségével foglalkozunk, nevezetesen a szervmegtartó trimodális terápiával (TMT).

A SZERVRE LOKALIZÁLT, IZOMINVAZÍV HÚGYHÓLYAGRÁK KEZELÉSE

Az MIBC standard terápiája az irányelvek szerint jelenleg a radikális cisztektómia (RC) kétoldali kismedencei nyirokcsomó-eltávolítással, ami 44–77%-os 5 éves teljes túlélést biztosít a betegnek. Tizenöt prospektív, randomizált vizsgálat 3285 betegének adatait feldolgozó metaanalízis szerint a radikális cisztektómiához adott neoadjuváns ciszplatintartalmú kombinált kemoterápiás kezelés az egyedüli műtéthez képest a betegek 5 éves teljes túlélését 8%-kal javítja abszolút értelemben [4]. Egyes betegek azonban belgyógyászati okok, társbetegségeik miatt nem műthetők (inoperabilitás), illetve néhányan a kezeléssel szemben teljes körű felvilágosítást követően nem vállalják a radikális sebészeti kezelést, annak életminőségre gyakorolt negatív hatása miatt. Mivel a húgyhólyagtumor jellemzően időskori betegség – a medián életkor a diagnózis idején férfiaknál 69, nőknél 71 év –, a társbetegségek miatt inoperabilitás nem ritka. Azoknál a betegeknél, akiknél a radikális műtét elvégezhető, súlyos komplikációk léphetnek fel, a perioperatív halálozás 3–4% körüli [5].

A radikális cisztektómia kiváltására többféle terápiát is alkalmazhatunk. Ezek lehetnek monoterápiák, mint az egyedüli sugárkezelés, kemoterápia vagy radikális transzuretrális hólyagreszekció (TUR), illetve hatékonyabb multimodális terápiák, amikor az előbbi kezeléseket kombináljuk. Klinikai vizsgálatok alapján a monoterápiák kuratív céllal nem javasoltak, mert nem elég hatékonyak [6]. Az izominvazív húgyhólyagtumrok kezelésében ezért az úgynevezett trimodális terápia (TMT) nyert teret, ami TURBT, kemoterápia és sugárterápia együttes alkalmazását foglalja magában. Ma ez MIBC esetén a szervmegtartó terápiák között az aranystandard.

Mind ez idáig az egyetlen randomizált vizsgálat, amely a radikális cisztektómiát és a TMT-t hasonlította volna össze, a SPARE (Selective Bladder Preservation Against Radical Excision) vizsgálat idő előtti lezárása bizalmatlanságot szült a trimodális terápiával kapcsolatban. Azonban ez a vizsgálat besorolási és compliance nehézségek miatt fejeződött be [7]. Így nincsen prospektív, randomizált vizsgálat a radikális cisztektómia és a TMT összehasonlítására. A szervmegtartó TMT létjogosultságát és eredményességét retrospektív és prospektív nem randomizált vizsgálatok bizonyítják, illetve metaanalízis erősíti meg. Azonban a vizsgálatok nem minden esetben vethetők könnyen össze, például a kemoterápiás szerek eltérő használata vagy a különböző sugárterápiás frakcionálási sémák és dózisok miatt. Az egyik legfontosabb kérdés, hogy műtétre alkalmas betegek vettek-e részt a vizsgálatban, hiszen csak ebben az esetben lehet hasonló a társbetegségek miatti kockázat. Szintén fontos a túlélési adatok összevetésénél, hogy nem komplett tumorremisszió esetén végeztek-e ún. mentő („salvage”) cisztektómiát. Megjegyzendő továbbá, hogy a radio-kemoterápiát egyes vizsgálatokban folyamatosan, míg másokban megszakítottan alkalmazták (split-course), ezenkívül sokféle hatóanyagot próbáltak ki: pl. ciszplatint, paklitaxel, 5-FU. A sugárterápiát hipofrakcionált és hagyományos módon is alkalmazták. Általánosságban elmondható, hogy a megfelelő beteg kiválasztás kulcsfontosságú. Például Giacalone és munkatársai, amikor a betegek beválogatását cT2N0M0 stádiumra, egygócú tumorra és elvégzett teljes TURBT-re korlátozták és kizárták azokat, akiknél hidronefrozis vagy *in situ* karcinóma állt fenn, akkor a TMT-ben részesített betegek 5 éves teljes túlélése 53%-ról 75%-ra nőtt, a salvage cisztektómia aránya pedig 29%-ról 16%-ra csökkent [8].

A továbbiakban a TMT-vel elért eredményeket és a TMT részeként adott sugárterápia és kemoterápia egyes részleteit mutatjuk be.

A SZERVMEGTARTÓ KEZELÉS FOGALMA, DEFINÍCIÓJA

A szervmegtartó kezelés indikációja, prognosztikus faktori

A korszerű kezelési protokollok az egyedüli agresszív TURBT-t, TURBT-t radioterápiával, TURBT-t kemoterápiával és a trimodális kezelést alkalmazzák szervmegtartó terápiaként. Ezeknek a modalitásoknak külön-külön a lokáliskontroll-aránya 20–40% körüli, míg kombinációban elérték a 70–80%-os teljes tumorválaszarányt is [9]. Ezért manapság a három alapvető kezelésnek az együttesét, a trimodális kezelést részesítik előnyben, amennyiben a beteg alkalmatlan az RC-re vagy nem egyezik bele a radikális műtétbe.

Ami az RC-t illeti, vannak jól ismert prognosztikus tényezők, úgymint a tumor klinikai és patológiai stádiuma, nyirokcsomóstátusz, limfóvaszkuláris terjedés, valamint szövettanilag a nem urotélsejtes karcinóma. A sikeres szervmegtartó kezelés kulcsfontosságú lépése a megfelelő betegbeválasztás. Az ezt meghatározó tényezőket az 1. táblázatban

1. TÁBLÁZAT. Beteg kiválasztás kritériumai trimodális szervmegtartó kezeléshez

Ideális	Kevesbé ideális	Relatív kontraindikáció	Abszolút kontraindikáció
• T2 • nincs hidronefrózis • nincs CIS • szemmel láthatólag komplett TURBT • unifokális tumor • jó hólyagfunkció és -kapacitás	• T3a • inkomplett TURBT • multifokális tumor • gyenge hólyagfunkció és -kapacitás	• T3b-T4a • diffúz CIS • pozitív nyirokcsomó-metasztázis	• T4b • tumor okozta hidronefrózis • korábbi kismedencei sugárkezelés • alkalmatlan kemoterápiára • prosztatastróma-invázio

foglaltuk össze. A legtöbb kritérium előrevetíti a megfelelő terápiás választ és a terápia tolerálhatóságát, míg a távoli metasztázis kockázatára utaló tényezők határozzák meg leginkább a teljes túlélést [10].

TURBT kezelés a szervmegtartó kezelés részeként

A radikális transzuretrális hólyagreszekció ma is a hólyagkarcinómák kezelésének alappillére. MIBC esetében a radikális komplett TURBT előfeltétele a trimodális terápia sikerességének. A TURBT történhet spinális érzéstelenítéssel, illetve általános altatásban is. Általános anesztéziára a laterális falon végzett tumorreszekció közben fellépő obturátor reflex neuromuszkuláris blokádjá miatt lehet szükség. A tumor eltávolítását megelőzően szükség van egy pánciszoszkópiás vizsgálatra 30 és 70 fokos lencsékkel egyaránt, hogy megfelelően felmérhessük a prosztatát, uretrát és a hólyagban uralkodó viszonyokat. A hólyagfal megvastagodása MIBC-re utalhat, ahol a mobilis tumortömeg cT2-3, míg a rögzített terime inkább cT4 stádiumú betegségre utal. A TURBT viszonylag biztonságos beavatkozásnak tekinthető. Az esetek 4–6%-ában alakul ki komplikáció, amely leggyakrabban húgyúti infekció, valamint szignifikáns mértékű hematuria képében jelenik meg [11]. A TURBT során törekedni kell a tumor komplett eltávolítására, vagyis, hogy a beavatkozás után ne maradjon látható tumor a hólyagban, és a beavatkozás során vett biopszia is negatív legyen. Még egy kezdeti feltételezett teljes reszekció esetén is javasolt egy második TUR-t végezni, amely a betegek >50%-ánál reziduális daganatot igazol, és ez javítja a TMT-vel elérhető teljes túlélést [12]. Nagyon fontos tehát, hogy kuratív TMT során ne elégedjünk meg a szövettant igazoló TUR-ral, hanem ragaszkodjunk a tumorágy ismételt reszekciójához. További előnye a második TUR-nak, hogy a műtét során a tumorágy köré befecskendezett lipiodol oldattal [13] vagy apró, sugárfogó fémmarkerekkel [14] a húgyhólyagtumorágy jelölhető, ez később a sugárterápia során dóziskiemelést (növelt dózis leadását), illetve a teljes hólyagra dóziscsökkentést és így a mellékhatások mérséklését teszi lehetővé.

Kemoterápia a szervmegtartó kezelés részeként

Ismert, hogy a radikális cisztektómia (RC) előtt alkalmazott kombinált kemoterápia 5–7%-kal javítja a túlélést az egyedüli műtéthez képest. Egy nagy áttekintő tanulmányban [15] 13

vizsgálat 35 735 betegének adatát elemezték. A betegek 17%-a kapott RC előtt neoadjuváns kemoterápiát. A műtéti specimen alapján a teljes, részleges patológiai válasz, illetve downstaging sorrendben 16,6% [95% CI 7,4–25,9], 14,6% [95% CI 0,8–28,5%], illetve 45,0%-ban [95% CI 17,8–72,2%] valósult meg. Az RC előtt alkalmazott kemoterápia eredményességét számos randomizált vizsgálat igazolta [16, 17]. A legutóbb megjelent fázis III-as randomizált vizsgálatban [18] 8 év medián követési idő után a neoadjuváns ciszplatint, metotrexát, vinblasztin (CMV) kombinált kezeléssel az egyedüli RC-hez képest a mortalitás 16%-kal csökkent, a 10 éves teljes túlélés pedig 30%-ról 36%-ra nőtt. A kemoterápia hatékonyságát figyelembe véve e gyógymód a szervmegtartó kezelés részévé vált.

Az egyedüli kemoterápia ritkán hoz tartós tumormentességet. A TURBT után alkalmazott kombinált kemoterápiával egy 1538 beteg adatait értékelő retrospektív vizsgálat szerint [19] a 2 és 5 éves teljes túlélés 49% és 32,9% volt, ami elmarad a standard kuratív kezelés eredményességétől, ezért ez a kettős kombinált kezelés kuratív céllal nem javasolt.

A TURBT-t követő radioterápiával párhuzamosan adott kemoterápia a szervmegtartás legelterjedtebb kezelési módja. A hólyagtumorok gyógyításában a betegség előrehaladottságától függetlenül leggyakrabban platinaszármazékokat használnak kemoterápiás szerként, elsősorban ciszplatint. Az első randomizált, prospektív vizsgálat – amely összehasonlította az egyedüli sugárkezelést az együttes radio-kemoterápiával – megmutatta, hogy a ciszplatint együttes adása szignifikánsan javította a kismedencei tumorkontrollt (hazard ratio [HR] 0,50, 90% konfidenciaintervallum [CI] 0,29–0,86; p=0,036) [20]. A ciszplatint gyakran kombinálják 5-FU-val vagy paklitaxellel a radio-kemoterápia során. Azoknál a betegeknél, akiknél a ciszplatint kontraindikált a beszűkült vesefunkció, neutropénia, illetve nagyobb mértékű halláscsökkenés miatt, lehetőség van az 5-FU-t karboplatinval, mitomicinnel vagy paklitaxellel kombinálni. Ezeknek a kombinált protokolloknak a komplett remissziós rátája nagyjából megegyezik, 70% körüli. Újabban egy másik kezelési protokollt is előszeretettel alkalmaznak, a gemcitabinon alapuló radio-kemoterápia meggyőző 93%-os teljes válaszaránnyal bír a TMT részeként [21].

Az RT előtti neoadjuváns kemoterápia előnyeit két randomizált vizsgálatban mérték fel. Az egyikben metotrexát-,

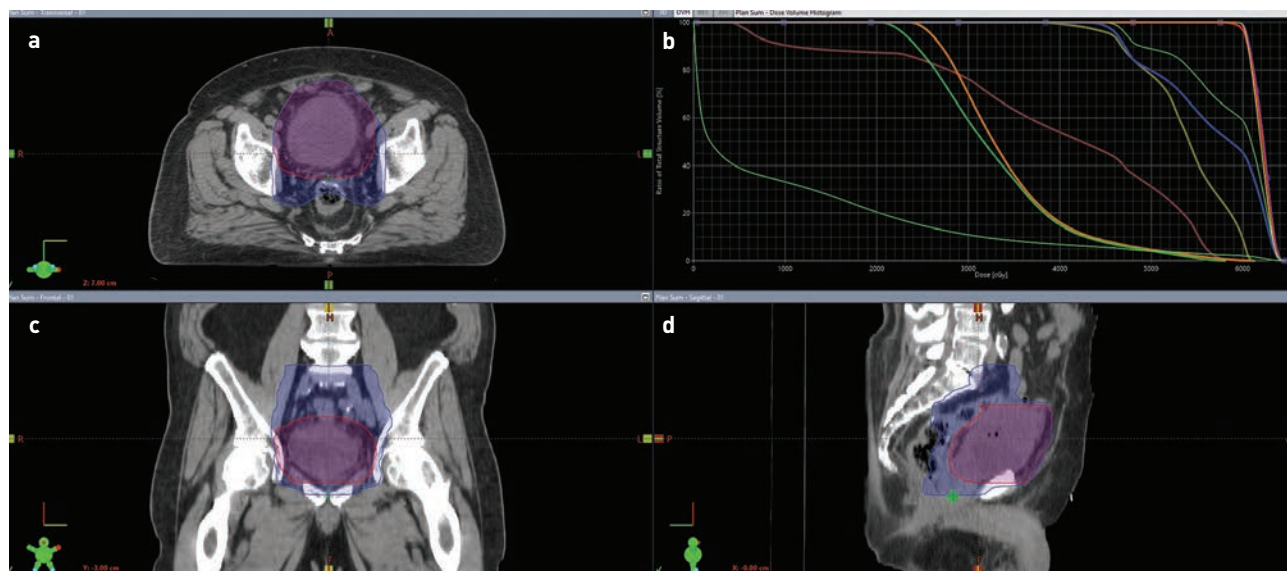
vinblasztin- és ciszplatintartalmú neoadjuváns kezelést kombináltak RT-vel és hasonlították össze az egyedüli RT-vel [22]. A neoadjuváns kemoterápia alkalmazásával a teljes túlélés 6%-kal nagyobb volt. Egy másik vizsgálatban MCV neoadjuváns kemoterápiát és konkomitáns radio-kemoterápiát hasonlítottak össze egyedüli radio-kemoterápiával [23]. Ebben a vizsgálatban nem találtak szignifikáns eltérést a teljes remisszió, teljes túlélés és távoli áttét mutatókban, ráadásul a vizsgálatot a korai fázisban leállították a kezelt betegek körében magas arányban megjelenő szepszis és neutropénia miatt, de hozzá kell tenni, hogy akkoriban még 50 ml/perc alatti kreatinin clearance-szel is részesítettek kemoterápiában betegeket.

SUGÁRTERÁPIA AZ IZOMINVAZÍV HÓLYAGRÁK SZERVMEGTARTÓ KEZELÉSÉBEN

A mai modern sugárterápiás technikákkal intenzitásmodulált besugárzás („intensity-modulated radiotherapy”, IMRT) és képvezérelt sugárkezelés („image-guided radiotherapy”, IGRT) alkalmazásával, pontos dózisszámolással a hólyag dóziselátottsága megfelelő, miközben a környező ép szövetek összegzett dózisa csökkenthető (1. ábra). A sugárkezelést

eredményeit lokálisan előrehaladott (T1G3 vagy T2-4N0M0) hólyagrákos betegek sugárterápiás kezelése során. Mindkét frakcionálási séma része volt a kezelési protokollnak. Hét-száznyolcvankét beteg kezelését tekintették át, a páciensek 48%-a 64/2 Gy-t, 52%-a 55 Gy/2,75 Gy-t kapott. Eredményei alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a hipofrakcionált sugárkezeléssel nem rosszabb a toxicitás és kevesebb az invazív lokoregionális relapszus, ezért standard terápiaként lehet alkalmazni hólyagmegtartó kezelések során a fenti sémájú hipofrakcionált sugárkezelést.

Egy áttekintő tanulmány 5 fázis III-as és 13 fázis II-es vizsgálat eredményeit összegezte a hipofrakcionált sugárkezelés onkológiai eredményeiről és toxicitásáról. MIBC trimodális terápiája részeként alkalmazott hipofrakcionált sugárkezeléssel összességében 43–83%-os kétéves recidívamentes túlélést, valamint 36–58%-os 5 éves teljes túlélést értek el. Az elemzett vizsgálatok alapján a $\geq$ Grade 3 béltoxicitás kevesebb mint 12%-ban jelentkezett, még a $\geq$ Grade 3 húgycső- és húgyhólyag-mellékhatások 4–46% közötti gyakorisággal fordultak elő. A szerzők megállapítják, hogy a TMT részeként a hipofrakcionált sugárkezelés biztató eredményeket ad, további vizsgálata randomizált klinikai tanulmányban



1. ÁBRA. Kismedencei és húgyhólyag-céltérfogat ábrázolása axiális (a), koronális (c) és szagittális (d) CT-képeken. A kék a kismedencei, a bordó szín a hólyag tervezési céltérfogatát jelöli. A b képen a dóziseloszlás dózis-térfogati hisztogramja látható

kísérő súlyos bél- vagy hólyagtoxicitás 5% alatti. Ma a leggyakrabban használt két kezelési séma a MIBC-ben a TMT részeként adott sugárkezelésében a 1,8–2 Gy-es frakciókban leadott 60–64 Gy, valamint a hipofrakcionált, 20 frakcióban adott 55 Gy összdózisú (2,75 Gy/frakció) sugárkezelés. Egy nemrég közzétett, egyedi betegadatokon alapuló metaanalízisben [24] összehasonlították két multicentrikus, randomizált, fázis III-as vizsgálatban (BC2001 és BCON) kezelt betegek

ajánlott, beleértve a páciensek életminőségére vonatkozó kérdéseket is [25].

A kismedencei nyirokcsomók besugárzása cN0 esetben vitatott. Bár az RC része a kismedencei, egyes esetekben kiterjesztett nyirokcsomó-disszekció is, az elektív kismedencei besugárzásra nem áll rendelkezésre 1-es szintű evidencia. Egy műtétes retrospektív tanulmányban 315 klinikailag T1–4N0 beteg RC-s kezelését dolgozták fel, akiknél

a hólyageltávolítás mellett medencei nyirokcsomó-disszekció is történt [26]. Nyolcvanegy esetben (26%) találtak nyirokcsomóáttétet, amiből 38 esetben (12%) az arteria iliaca communis menti nyirokcsomók voltak érintettek. Multivariációs elemzéssel a preoperatív szövettan során a limfovaszkuláris invázió (LVI) mutatott korrelációt a nyirokcsomóáttéttel [odds arány: 3,740, 95% CI 1,865–7,499, $p < 0,001$], a T-státusz nem. A nyirokcsomó-pozitív betegeknél megvizsgálták, hogy egy esetleges besugárzás esetén milyen arányban fednék le megfelelő dózissal az okkult nyirokcsomóáttétes területet az alkalmazott besugárzási mező függvényében. A hólyagot és perivezikális nyirokcsomókat tartalmazó, a kismedencei perivezikális, obturátor, iliaca interna és externa nyirokcsomókat tartalmazó, valamint a kiterjesztett, az iliaca communis menti nyirokcsomókat is magában foglaló mezőkből végzett sugárkezelés során 44,7%, 71,1%, illetve 94,8%-ban látnák el az okkult nyirokcsomóáttéteket, ebben a sorrendben. Ugyanakkor egy nemrég megjelent prospektív, randomizált vizsgálat szerint, amely 401 T2–T4 státuszú, izominvazív hólyagtumoros betegnél az RC során elvégzett limitált (a. iliaca communis elágazásig) vagy kiterjesztett (aortaelágazásig) medencei limfadenektómiát hasonlított össze, nem igazoltak szignifikánsan jobb relapszusmentes, betegségspecifikus vagy teljes túlélést a kiterjesztett nyirokcsomó-disszekcióval [27]. Mindezek alapján húgyhólyagtumor besugárzása során a kismedence besugárzása, amennyiben a beteg társbetegségei és a szomszédos kritikus struktúrákra gyakorolt toxicitás engedi, javasolt. Elvégzése esetén a mező felső határa az aorta vagy az arteria iliaca communis oszlása. A kismedencei nyirokrégió kezelésekor a dózis 45–50 Gy, 1,8–2 Gy-es frakciókkal. N1 medencei nyirokcsomóáttétet adó hólyagtumor esetén az optimális kezelés az RC nyirokcsomó-disszekcióval. Amennyiben a beteg sugárkezelést kap, a medencei nyirokrégió ellátása természetesen szükséges, lehetőség szerint a pozitív nyirokcsomóra végzett 53–60 Gy-ig történő dóziskiemeléssel, párhuzamos kemoterápiával, bár erről a szakirodalomban erős evidenciát nem, csak fázis II-es vizsgálatot vagy prospektív esetkohorsz közleményt találunk [28, 29]. Medencei nyirokcsomóáttétet adó hólyagtumorban egy nagy beteganyagot retrospektíven feldolgozó tanulmány szerint, amelyben az USA-ban kezelt 1783 beteg adatait mutatták be, a medián túlélés radio-kemoterápia után szignifikánsan jobb volt, mint egyedüli radioterápia után [19,0 hónap és 13,8 hónap, $p < 0,001$] [30].

Bár az egyedüli radioterápia nem közelíti meg az RC vagy a TMT kezelések eredményességét, alternatíva lehet olyan betegek kuratív célú kezelésére, akik sem műtétre, sem radio-kemoterápiára nem alkalmasak.

TUMORÁGYJELÖLÉS, SZIMULTÁN INTEGRÁLT BOOST TECHNIKA

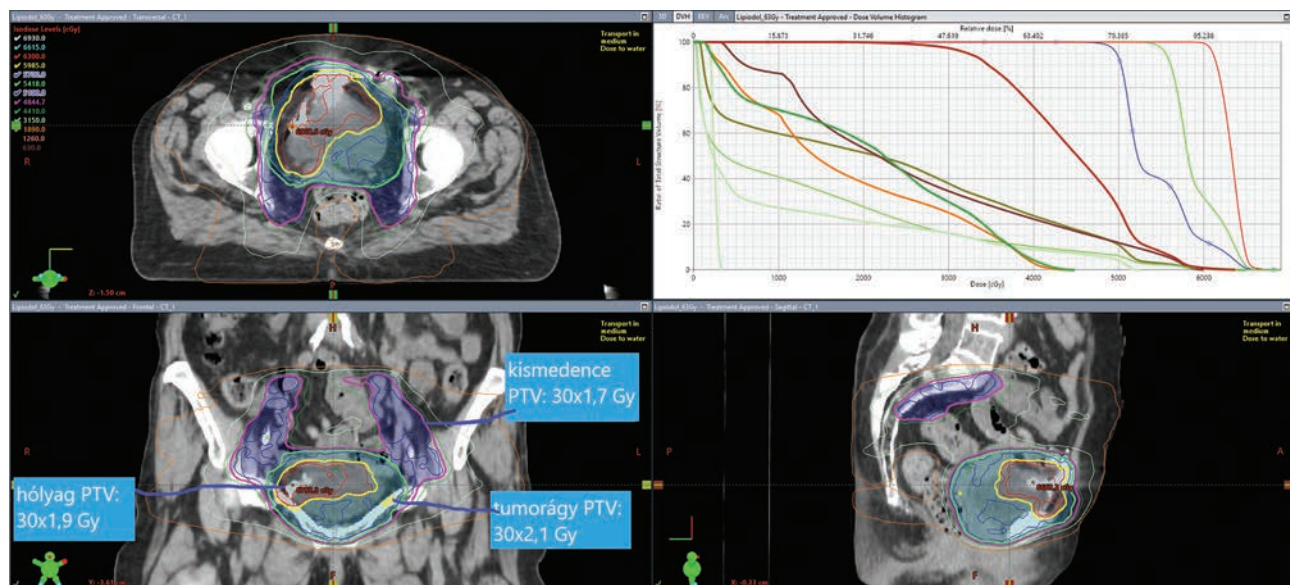
Ha a TUR során a hólyagtumort nem jelölik meg, akkor a tervezéskor a teljes dózist a teljes húgyhólyagra le kell adni. A tumorág megjelölésével a dózis differenciálható, a teljes

hólyagra kisebb, a jelölt tumorágra nagyobb dózis adható. Több jelölési módszert is közöltek a szakirodalomban. Egyes szerzők sebészi klipeket, mások sugárfogó markereket, ismét mások sugárfogó folyékony anyagot, a lipiodolt javasolják a TUR során a tumorág jelölésére [31]. Ez utóbbival hazai tapasztalatokat is közöltek Jorgo és mtsai [13]. Ha a tumort jelöljük, akkor a kismedencére, a hólyagra és a hólyagtumorágra naponta eltérő dózist alkalmazva ún. szimultán integrált boost technikával végezhető a sugárkezelés. A teljes kezelési idő csökkenthető, a hólyagtoxicitás csökkenthető, a tumorágra adott biológiai dózis növelhető lesz így. Lipiodollal jelölt tumorág esetén kialakított céltérfogatokat, dóziseloszlást és dózis-térfogati hisztogramot mutat a 2. ábra.

ADAPTÍV SUGÁRKEZELÉS A SZERVMEGTARTÓ SUGÁRKEZELÉSBEN

A hólyagbesugárzás során nagy kihívást jelent a szerv alakjában és méretében bekövetkező nagyfokú változás a frakciók között. Az International Commission on Radiation Units & Measurements szervezet egy előre meghatározott, populációalapú biztonsági zóna kialakítását javasolja a klinikai céltérfogat (CTV; azaz hólyag) körül a tervezési céltérfogat (PTV) kialakításához, a geometriai hibák elkerülésére. Ez a biztonsági sáv általában 1,5–2 cm közötti. A húgyhólyag napi eltéréseit figyelembe vevő adaptív sugárkezelés egyik lehetséges formája, amikor a betegnél egy tervezési CT-re több PTV és ennek megfelelően több kezelési terv készül különböző anizotropikus vagy izotropikus biztonsági zóna alkalmazásával. Adott napon a kezelés előtt a besugárzóra szerelt CT (ún. „cone beam CT”, CBCT) alapján annak a PTV-nek alapján készült besugárzási terv szerint történik a kezelés, amelyik a legkisebb biztonsági zóna mellett illeszkedik a napi hólyagtérfogatra. Így a besugárzás pontosabb és a környező szervek dózisterhelése csökkenthető. Egy tanulmány szerint az 1 cm-es CTV-PTV biztonsági zóna a kezelési frakciók 70%-ában elegendőnek bizonyult a húgyhólyag megfelelő ellátásához [32]. Ez összefüggésben lehet azzal is, hogy a kezelés alatt a beteg egyre jobban képes kiüríteni a hólyagját, csökkentve ezzel annak térfogatát a kezelése előtt.

Egy újonnan megjelent kezelési forma az adaptív, napi tervezésű („plan of the day”, PoD) technikával kivitelezett ultrahipofrakcionált sugárkezelés, mely során 36 Gy összdózist adnak le 6 frakcióban. A HYBRID, fázis II-es randomizált vizsgálatban az Egyesült Királyságban 14 kórházat vontak be. Olyan idősebb, T2–4N0M0 hólyagrakos betegeket kezeltek, akik nem részesülhettek RC-ben, a becsült várható életkilátásuk több mint hat hónap volt és a WHO-státuszuk 0–3 volt. Az eljárás során két csoportra osztották a betegeket, egy általános csoportra, ahol csak egy tervet készítettek, és egy adaptív csoportra, ahol 3 tervet készítettek egy üres, egy közepeesen telt és egy telt hólyaggal, melyek közül a kezelés előtt készült ellenőrző CBCT. A fázis II-es vizsgálat hatékonysági eredményei ígéretesek. A három hónapos helyi tumorkontroll



2. ÁBRA. Lipiodollal jelölt tumorágy axiális (bal felső), koronális (bal alsó) és szagittális (jobb alsó) CT-képen, a jobb felső képen a dózis-térfogati hisztogrammal. A bal alsó képen látható a három céltérfogatra előírt dózis a szimultán integrált boost technikával végzett sugárkezeléshez

több mint 80% és az 1 éves invazív, helyi kiújulástól mentes arány 86% volt. Ez azt sugallja, hogy egy új lehetőség nyílik az idős, műtetre, 6 hetes, naponta adott kezelésre alkalmatlan betegek besugárzására [33].

A TMT-ben alkalmazott sugárterápiára két megközelítést használnak. Az egyik, elsősorban az USA-ban elterjedt módszer szerint, amit az RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) munkacsoportja alkalmaz [23], úgynevezett megszakított kurzust végeznek, amikor a kezelés közben kb. annak kétharmadánál cisztoszkópia történik, annak megállapítására, hogy van-e reziduális tumor. Amennyiben nincs, a kezelést folytatják, amennyiben van, úgy salvage cisztektómiát végeznek. Salvage cisztektómia történik akkor is, ha izominvazív recidíva jelentkezik. A másik megközelítés szerint, amit főként Európában alkalmaznak [34], a terápia hatékonyságát ellenőrző cisztoszkópia a teljes radio-kemoterápia elvégzése után következik, és ettől függ, hogy további követés vagy salvage cisztektómia szükséges.

BRAHITERÁPIA ALKALMAZÁSA A SZERVMEGTARTÓ KEZELÉS RÉSZÉKÉNT

Egyes szerzők a T1–3-as hólyagtumorok szervmegtartó trimodális kezelésének részeként szövetközi brahiterápiával (BT) egészítik ki a külső sugárkezelést. Egy tanulmányban húsz, 2014-ig megjelent cikk adatait gyűjtötték össze a brahiterápiával kiegészített TMT-ről. A kombinált sugárkezelés alkalmazásával 14 publikációban közöltek túlélési adatokat. 2747 beteg adatai alapján az 5 és 10 éves nyers teljes túlélési arány 60% és 42% volt, ebben a sorrendben. Az 5 éves betegségspecifikus túlélés nyers aránya 371 beteg adata alapján 75%-nak bizonyult. A lokális relapszus 5

éves aránya 20 vizsgálatban közöltek alapján 0% és 32% volt. A vizsgált közleményekben alacsony dózissal („low dose rate”, LDR) BT-t vagy pulzáló dózissal („pulse dose rate”, PDR) BT-t alkalmaztak. A páciensek 16,5%-ában jelentkezett nemkívánatos esemény, ezek közül 8,9%-ban akut, míg 7,5%-ban késői súlyos szövődeményeket regisztráltak. A vizsgálat eredményeként kijelenthető, hogy válogatott betegcsoportnál nagy tapasztalattal rendelkező centrumokban a TMT BT-vel kiegészítve hatékony eljárás, elfogadható mellékhatásprofilal [35].

A TMT KEZELÉS SZÖVŐDMÉNYEI

A TMT kezelés nem mentes a helyenként súlyos mellékhatásoktól. A betegek 80–90%-a fejezi be a kezelést teljes dózissal. A betegek között a késői grade 3–4-es bél- és urológiai mellékhatások aránya 0,5–8% protokolltól, alkalmazott kemoterápiától függően. Nagy betegszámú, hosszú követéssel rendelkező, prospektív TMT vizsgálatok [34, 36, 37] mellékhatásadatait mutatja a 2. táblázat. A mellékhatások döntően urológiai jellegűek, a késői súlyos mellékhatások aránya kicsi, a késői grade 3-as béltotoxicitás 5%, az urológiai 10% alatti. A mellékhatások, mint például zsugorhólyag, igen gyakori vizeletürítés miatt salvage cisztektómiára ritkán van szükség (1–2%).

ÉLETMINŐSÉG TMT KEZELÉS UTÁN

Mak és munkatársai [38] MIBC miatt 109 RC-vel és 64 TMT-vel kezelt beteg túlélési adatait és életminőségét hasonlították össze. Összesen 6 validált életminőség-kérdőívet alkalmaztak. A medián 5,6 éves követés után a TMT-ben részesülő betegek általános életminősége 9,7 ponttal jobb

2. TÁBLÁZAT. Súlyos szövődmények és szövődmények miatt szükségesé vált salvage cisztektómia aránya trimodális terápia (TMT) után

Vizsgálat	Betegek száma	Követési idő (hó)	Konkomittáns kemoterápia	Grade 3-4 gastro-intesztinális mellékhatás akut/késői, eset (%)	Grade 3-4 urológiai mellékhatás akut/késői, eset (%)	Salvage cisztektómia szükségessége toxicitás miatt (%)
Caffo [36]	190	44	gemcitabinbázisú radio-kemoterápia	20 (10) / 1 (0,5)	7 (4) / 5 (3)	NA
Weiss [37]	112	66	ciszplatin-5-FU	34 (30) / 2 (1,4)	9 (8) / 11 (9)	1
Rödel [34]	415	60	karboplatin, ciszplatin, ciszplatin-5-FU	21 (5) / 6 (1,5)	21 (5) / 5 (3)	2

NA: nincs adat, 5-FU: 5-fluorouracil

volt, mint a műtéten átesetteké. Jobbnak bizonyult a fizikai, szociális-emocionális és kognitív funkciójuk, a bélműködésük, szexuális működésük és testképük is. Ezek az adatok alátámasztják, hogy a TMT az RC jó alternatívája megfelelően válogatott betegeknél.

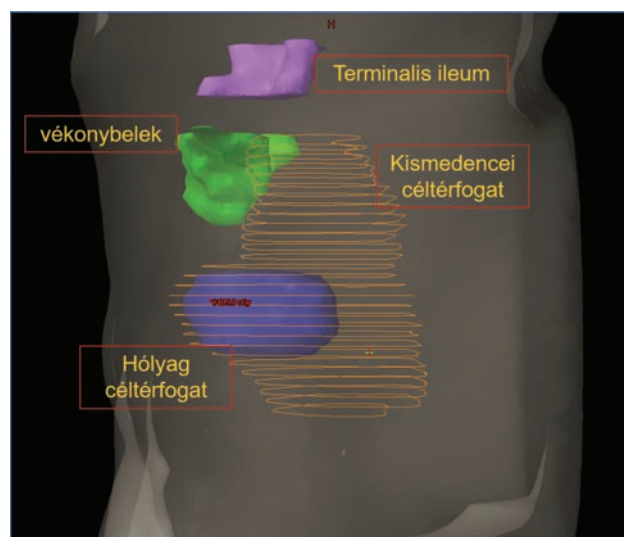
SALVAGE CISZTEKTÓMIA TMT KEZELÉS UTÁN

Hetvenhárom közleményben publikált, MIBC miatt sugárkezelést is magában foglaló TMT kezelésben részesített 9110 beteg adatainak metaanalízisét végezték el Schuettfort és mtsai [39]. Azt találták, hogy 5 éves átlagos követés után a kezelésre mutatott rezisztencia (reziduális tumor), illetve lokális recidíva miatt a TMT-vel kezelt betegek 19,2%-ában vált szükségessé salvage cisztektómia. A salvage cisztektómia szövődményeit mindössze három közleményben publikálták részletesen. Az összes komplikáció aránya 67–72%, a 30 napos halálozási arány 0–8,8%, az 5 és 10 éves relapszusmentes túlélés aránya 54,3% és 45,6% volt salvage cisztektómia után, ebben a sorrendben. Ramani és mtsai retrospektív, egy intézet műtétjeit elemző, jelentős beteganyagot bemutató tanulmányukban [40] összevetették a primer RC (426 beteg) és a salvage RC (420 beteg) utáni szövődményeket. Az 1975 és 2005 között operált betegeknél nem találtak szignifikáns különbséget a primer és salvage RC után a posztoperatív 30 napos mortalitásban (0 és 1,4%, $p=0,35$). Ugyanígy nem találtak szignifikáns különbséget a sebgyógyulás, a vérzés, a bélvarrat-elégtelenség, vizeletcsorgás mellékhatásokban sem. A salvage cisztektómia során leggyakrabban a terminális ileumból képzett, a bőrre kivart hólyagrezervoár – amibe az urétereket beszájztatják – jelenti a vizeletdeviáció megoldását. A TMT során IMRT-vel adott sugárkezeléskor a terminális ileum megkímélhető a nagy dózisoktól, ami fontos lehet az esetleges salvage műtétnél. A 3. ábra mutatja a terminális ileum helyzetét a kismedence és hólyag céltérfogatokhoz képest, a dózis-térfigati hisztogramon pedig látszik (4. ábra), hogy a terminális ileum alig kap dózist a kezelés alatt. Tehát a TMT-re adott nem megfelelő válasz, izominvazív reziduális tumor vagy recidív tumor esetén szükséges salvage cisztektómia elfogadható tumorkontrollt, illetve 5 és 10 éves túlélést biztosít a betegnek, a komplikációk aránya a primer RC-vel összemérhető.

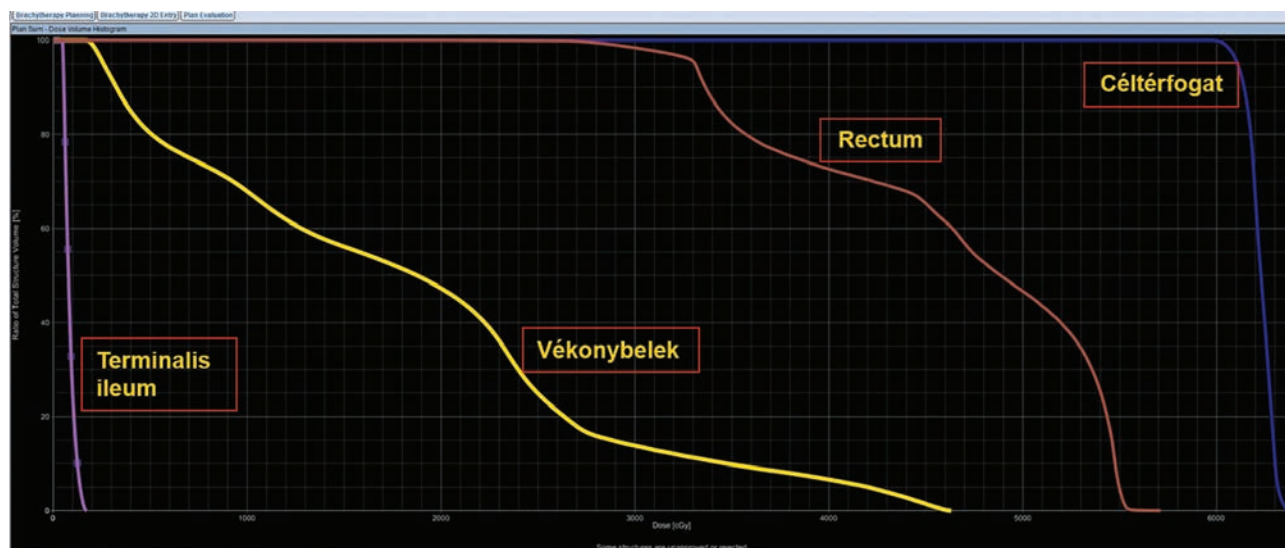
A TMT ÉS RC EREDMÉNYEINEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

A radikális cisztektómiát és a trimodális szervmegtartás módszerét összehasonlító randomizált, prospektív vizsgálat nem áll rendelkezésre, ugyanakkor azt tudjuk, hogy a radio-kemoterápia hatékonyabb, mint a sugárkezelés egyedül [41]. A különböző kezelések összehasonlítását nehezíti, hogy eltérő betegcsoportokat kell összevetni. Például az RC-ben részesítettek átlagéletkora 55–60 év közötti, a szervmegtartó TMT-t kaptaké 70 év feletti, de különbözik a betegek általános állapota, a tumor stádiuma is.

A sugárkezelés mellett adott kemoterápiában különböző szereket és sémákat alkalmaznak, azonban a legtöbb evidencia a ciszplatin mellett szól [37]. Gyakori a mitomicin C és 5-FU alkalmazása is [41]. Az évek során más szereket is alkalmaztak sugárérzékenyítésre, úgy mint a gemcitabint vagy a hipoxiás sejtek érzékenyítését nikotinamiddel vagy karbogénnel [6]. Az utóbbi időben szaporodnak azok a fázis I-es és fázis II-es klinikai vizsgálatok, melyekben a radiote-



3. ÁBRA. Húgyhólyag-besugárzás tervezési CT-je alapján készített 3 dimenziós kép a céltérfogatról, védendő szervekről a terminális ileummal. Sötétlila: húgyhólyag céltérfogata; sárga vonalak: kismedencei céltérfog; zöld: vékonybelek; világoslila: terminális ileum



4. ÁBRA. Lokoregionális hólyagbesugárzás dózis-térfogati hisztogramja a terminális ileum ábrázolásával. Látszik, hogy a terminális ileum dózis-terhelése minimális

rapiát immunterápiás készítményekkel vagy kemoterápia és immunterápia együttesével kombinálják. Elindultak prospektív vizsgálatok radioterápia és pembroluzimab, nivolumab, durvalumab, avelumab alkalmazásával. Egyes esetekben az immunterápiát kemoterápiával is kombinálják [42].

Tekintettel arra, hogy a hosszú távú teljes túlélésre vonatkozó randomizált vizsgálatok hiányoznak a TMT és az RC összevetésére, a legértékesebb adatok a betegcsoportok tulaj-

donságait leginkább kiegyensúlyozó párosított, ún. „propensity score matching” elemzések, valamint a leginkább prospektív vizsgálatokon alapuló szisztematikus áttekintések, meta-analízisek. A 3. táblázatban TMT-vel és RC-vel kezelt, nagy beteganyagot hosszú követési idővel bemutató közlemények eredményeit mutatjuk be [8, 43–48]. A hosszú távú betegségspecifikus és teljes túlélési adatok összevethetők a két terápiás módszerrel. Ezek alapján a hasonló prognosztikai

3. TÁBLÁZAT. Trimodális kezeléssel és radikális cisztektómiával közölt hosszú távú válogatott túlélési adatok

Vizsgálat	Kezelési időszak	Betegek száma	Medián követési idő (év)	Protokoll	CR (%)	5 éves teljes túlélés (%)	10 éves teljes túlélés (%)
Krause [43]	1982–2007	473	15	radio-kemoterápia	70,4	49	30
Baxter [44]	1997–2007	50	8,5	60 Gy + ciszplatín- vagy karboplatinbázisú kemoterápia	NA	30	17
Hara [45]	1994–2009	84	3,8	radio-kemoterápia ciszplatinnal	39	77,7	NA
Giacalone [8]	1986–2013	475	7,2	ciszplatintartalmú, többféle kemoterápia a radioterápiával párhuzamosan	66 (1986–1995) 88 (2005–2013)	57 66* 60* (1986–1995) 84* (2005–2013)	39 59*
Mak [46]	RTOG prospektív protokollokban 1988–2007	468	4,3	radio-kemoterápia különböző kemoterápiával	69	57 71*	36 65*
Hautmann [47]	1986–2009	1100	3,1	radikális cisztektómia	–	NA	44 66*
Stein [48]	1971–1997	1054	10,2	radikális cisztektómia	–	68*	66*

CR: komplett remisszió, NA: nincs adat, *betegségspecifikus túlélés, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

paraméterekkel rendelkező betegeknél a betegség-specifikus túlélés és a teljes túlélés hasonló a TMT és RC kezelések után [49]. Az USA nemzeti rákregiszterét felhasználó két nagy retrospektív analízis „propensity score matching” módszerrel vetette össze a TMT-t és cisztoszkópiát 2004 és 2013 között kezelt $\geq$ T2N0M0 MIBC betegeknél. Rich és mtsai 6606 RC-vel és 1773 TMT-vel kezelt beteg túlélési adatait vizsgálták. TMT-vel az 1 éves mortalitás kevesebb volt, mint RC-vel (HR 0,84, 95% CI 0,74–0,96; $p=0,01$), ugyanakkor a 2 és 3 éves mortalitás nagyobb volt TMT után, mint RC-vel (HR 1,4, 95% CI 1,2–1,6; $p<0,001$ és HR 1,5, 95% CI 1,2–1,8; $p<0,001$). Az 5 éves teljes túlélés jobb volt RC-vel, mint TMT-vel (38% vs. 30%, $p=0,004$) [50]. Cahn és mtsai még nagyobb betegszám alapján végeztek retrospektív populációs szintű összevetést az USA nemzeti rákregisztere adatbázisán [51]. 32 300 beteg kezelési és túlélési adatait elemezték, akik közül 22 680 beteg RC-ben, 9620 beteg szervmegtartó kezelésben részesült. A szervmegtartó kezelést kapottak közül 26,4% (2540 beteg) és 15,5% (1489 beteg) kapott definitív sugárkezelést és radio-kemoterápiát. A nyers összevetés szerint minden csoportban jobb volt a teljes túlélés RC-vel. A betegcsoportok kiegyensúlyozását és az összevetés lehetséges hibáit kiküszöbölő modellek alkalmazását követően azonban az RC túlélési előnye csökkent (RT: HR 2,115, 95% CI 2,045–2,188; definitív RT: HR 1,870, 95% CI 1,773–1,972; radio-kemoterápia: HR 1,578, 95% CI 1,474–1,691).

Arcangeli és mtsai 2015-ben megjelent összefoglalójukban retrospektív és prospektív vizsgálatok közleményei alapján 10 265 RC-vel és 3131 TMT-vel kezelt beteg 5 éves teljes túlélését vetették össze [52]. A TMT-vel kezelt 5 éves medián teljes túléléséhez (57%) képest az összes RC-ben részesített betegé 52% ($p=0,04$), az egyedüli RC-t kapottaké 51% ($p=0,02$), az RC-t és kemoterápiát kapottaké 53% ($p=0,38$) volt, ebben a sorrendben. Megállapítják, hogy a TMT jobb 5 éves túlélést biztosít, mint az egyedüli RC, ugyanakkor az RC eredményességét javítja a kemoterápia. A közlemény következtetését többen kritizálták, mert a betegcsoportok

nem voltak kiegyensúlyozottak. A TMT-t kapottaknál több volt a T2-es tumor, míg az RC-ben részesítetteknek több a T3–4-es daganat. Fahmy és mtsai 2017-ben közzétették a PRIZMA módszer elveinek megfelelően végzett metaanalízisüket a CR és a TMT kezelések hosszú távú eredményességéről [53]. Ötvenhét vizsgálat 30 293 betegének adatait elemezték. A TMT-vel és az RC-vel kezelt betegek 13,3%-a és 3%-a kapott neoadjuváns kemoterápiát ($p<0,001$). A 10 éves átlagos túlélés TMT-vel 30,9%, RC-vel 35,1% volt ($p=0,32$). A 10 éves átlagos betegség-specifikus túlélés 50,9% volt TMT-vel és 57,8% RC-vel ($p=0,26$). A TMT után a teljes tumorregresszió 75,3%-ban következett be. Megállapítják, hogy metaanalízisük szerint a TMT és RC hosszú távú eredményessége összemérhető.

ÖSSZEFOGLALÁS

A fentiek alapján a legtöbb irányelvben ma a trimodális szervmegtartó kezelést az izominvazív szervre lokalizált húgyhólyagrák primer kuratív terápiái között tartják nyilván az RC alternatívájaként [54]. A TMT hatékonyabb kezelés, mint akár a TUR, akár a kemoterápia vagy sugárkezelés egyedül. Konszenzus van abban, hogy az *in situ* karcinóma és hidronefrózis a TMT relatív kontraindikációját jelentik, valamint hogy lehetőség szerint teljes tumorresekció vezesse be a kezelést, amihez általában egy TUR és ismételt TUR is szükséges. Megegyezés van abban, hogy a sugárterápia mellett úgynevezett radioszenzitizáló ágenseket kell alkalmazni, úgymint ciszplatint, mitomicint, 5-FU-val, gemcitabint, nikotinamidot vagy karbogént. A mellékhatások csökkentésére a sugárkezelést intenzitásmodulált, képvezérelt formában kell végrehajtani, lehetőség szerint adaptívan a húgyhólyag napi térfogati eltéréseit figyelembe véve. A 64–66 Gy feletti dózisok adása a jelen tudományos eredmények alapján nem javasolt, azonban a tumorágy-kijelöléssel a teljes húgyhólyagra adott dózis csökkenthető, ami csökkenti a toxicitást. Mindezen feltételek, megfelelő betegkiválasztás betartásával a kezelés méltó alternatívája a radikális cisztektómiának.

IRODALOM

- Jung I, Messing E. Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression. *Cancer Control* 7:325–334, 2000
- Kogevinas M, Mannerje A, Cordier S, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* 14:907–914, 2003
- Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer* 15:25–41, 2015
- Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis. *Oncologist* 6:708–715, 2016
- 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* 55:164–174, 2009
- Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer – an international collaborative multistakeholder effort: under the auspices of the EAU-ESMO guidelines committees. *Eur Urol* 77:223–250, 2020
- Huddart RA, Birtle A, Maynard L, et al. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE – a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy. *BJU Int* 120:639–650, 2017
- Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: an updated analysis of the Massachusetts General Hospital experience. *Eur Urol* 71:952–960, 2017
- Kanady KE, Shipley WU, Zietman AL, et al. Treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy, and radiation therapy with selection that safely allows bladder conservation for invasive bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 13:359–364, 1997
- Premo C, Apolo AB, Agarwal PK, et al. Trimodality therapy in bladder cancer: Who, what and when? *Urol Clin North Am* 42:169–180, 2015
- Kim LHC, Patel MI. Transurethral resection of bladder tumour (TURBT). *Transl Androl Urol* 9:3056–3072, 2020
- Suer E, Hamidi N, Gokce MI, et al. Significance of second transurethral resection on patient outcomes in muscle-invasive bladder cancer patients treated with bladder-preserving multimodal therapy. *World J Urol* 34:847–851, 2016

13. Kliton J, Polgár C, Tenke P, et al. Izominvazív hólyagrák képvezérelt sugárkezelése intravesicalisan befecskendezett lipiodolos jelöléssel. A hólyagmegtartó kezelés új lehetősége. *Orv Hetil* 158:2041–2047, 2017
14. Mangar S, Thompson A, Miles E, et al. A feasibility study of using gold seeds as fiducial markers for bladder localization during radical radiotherapy. *Br J Radiol* 80:279–283, 2007
15. Liu W, Tian J, Zhang S et al. The utilization status of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Urol Nephrol* 73:144–153, 2021
16. Martínez-Pineiro JA, Martín MG, Arocena F, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol* 153:964–973, 1995
17. Malmstöm, PU, Rintala E, Wahlqvist R, et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 155:1903–1906, 1996
18. International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 29:2171–2177, 2011
19. Audenet F, Waingankar N, Ferket BS, et al. Effectiveness of transurethral resection plus systemic chemotherapy as definitive treatment for muscle invasive bladder cancer in population level data. *J Urol* 200:996–1004, 2018
20. 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. *J Clin Oncol* 14:2901–2907, 1996
21. Dinh TKT, Mitin T, Bagshaw H, et al. Executive summary of the American Radium Society appropriate use criteria for radiation treatment of node-negative muscle invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 109:953–963, 2021
22. International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 29:2171–2177, 2011
23. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 16:3576–3583, 1998
24. Choudhury A, Porta N, Hall E, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol* 22:246–255, 2021
25. Amestoya F, Roubaud G, Antoine M, et al. Review of hypo-fractionated radiotherapy for localized muscle invasive bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 142:76–85, 2019
26. Goldsmith B, Baumann BC, He J, et al. Occult pelvic lymph node involvement in bladder cancer: implications for definitive radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:603–610, 2014
27. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, et al. Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective, randomized trial. *Eur Urol* 75:604–611, 2019
28. Tan MP, Harris V, Warren-Oseni K, et al. The Intensity-Modulated Pelvic Node and Bladder Radiotherapy (IMPART) trial: A phase II single-centre prospective study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 32:93–100, 2020
29. Fackrell DG, Ford D, Chetiyawardana S, et al. The delivery of radical radiotherapy to the bladder and pelvis in node-positive (N1) bladder cancer: a five patient case series. *BJR Case Rep* 3:160–164, 2016
30. Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Chemotherapy versus chemoradiation for node-positive bladder cancer: practice patterns and outcomes from the National Cancer Data Base. *Bladder Cancer* 27:283–291, 2017
31. Kong V, Hansen VN, Hafeez S. Image-guided adaptive radiotherapy for bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 33:350–368, 2021
32. Canlas R, McVicar N, Nakano S, et al. Assessment of adaptive margins using a single planning computed tomography scan for bladder radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Sci* 47:227–234, 2016
33. Huddart R, Hafeez S, Lewis R, et al. Clinical outcomes of a randomized trial of adaptive plan-of-the-day treatment in patients receiving ultra-hypofractionated weekly radiation therapy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 110:412–424, 2021
34. 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* 20:3061–3071, 2002
35. Mannion L, Bosco C, Nair R, et al. Overall survival, disease-specific survival and local recurrence outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy and brachytherapy: a systematic review. *BJU Int* 125:780–791, 2020
36. Caffo O, Thompson C, De Santis M, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: A pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. *Radiother Oncol* 121:193–198, 2016
37. Weiss C, Engehausen DG, Krause FS, et al. Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1072–1080, 2007
38. Mak KS, Smith AB, Eidelman A, et al. Quality of life in long-term survivors of muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96:1028–1036, 2016
39. Schuettfort VM, Pradere B, Quhal F, et al. Incidence and outcome of salvage cystectomy after bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 39:1757–1768, 2021
40. Ramani VA, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol* 57:1058–1063, 2010
41. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. BC2001 Investigators. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 366:1477–1488, 2012
42. Polo-Alonso E, Kuk C, Guruli G, et al. Trimodal therapy in muscle invasive bladder cancer management. *Minerva Urol Nephrol* 72:650–662, 2020
43. 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* 31:985–990, 2011
44. Baxter E, Dennis K, Kollmannsberger C, et al. Radical trimodality therapy for patients with locally advanced bladder cancer: The British Columbia Cancer Agency experience. *Urol Oncol* 33:13–19, 2015
45. Hara T, Nishijima J, Miyachika Y, et al. Primary cT2 bladder cancer: a good candidate for radiotherapy combined with cisplatin for bladder preservation. *Jpn J Clin Oncol* 41:902–907, 2011
46. 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* 32:3801–3809, 2014
47. Hautmann RE, de Petroni RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 61:1039–1047, 2012
48. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 19:666–675, 2001
49. 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. *J Clin Oncol* 35:2299–2305, 2017
50. Ritch CR, Balise R, Prakash NS, et al. Propensity matched comparative analysis of survival following chemoradiation or radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 121:745–751, 2018
51. 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* 123:4337–4345, 2017
52. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 95:387–396, 2015
53. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 36:43–53, 2018
54. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol* 79:82–104, 2021