

Nechirurgická léčba karcinomu močového měchýře

doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D.^{1,2,3}, MUDr. Igor Hartmann, Ph.D.^{2,4}, prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.^{3,5,6},
doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.⁵, MUDr. Zuzana Vlachová^{1,2}

¹Onkologická klinika FN Olomouc

²Lékařská fakulta UP Olomouc

³1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

⁴Urologická klinika FN Olomouc

⁵KOC Pardubická krajská nemocnice, a.s., a Multiscan, s.r.o., Pardubice

⁶3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Zatímco systémová léčba se v kombinaci s operačním výkonem implementovala do léčebné praxe na základě studií potvrzujících klinický benefit velice úspěšně, míra využití radioterapie jako alternativy cystektomie u vysoce selektovaných pacientů se v různých zemích liší. Měchýř zachovávající léčba je vhodná zejména pro pacienty neschopné či neochotné podstoupit radikální chirurgický výkon. Pro dobré léčebné výsledky je naprosto zásadní provedení radikální transuretrální resekce tumoru močového měchýře (TURBT) a podání konkomitantní chemoterapie, která zlepšuje přežití v pěti letech až o 13 %. V takovém případě je možno dosáhnout u dlouhodobě přežívajících pacientů až v 80 % zachování močového měchýře, přičemž závažná pozdní toxicita třetího a vyššího stupně (dle stupnice RTOG) nepřesahuje 10 %. Naopak při indikaci konzervativního přístupu u nemocných s tumory neumožňujícími TURBT, lokálně pokročilým onemocněním (T3–4), hydronefrózou či kontraindikací cisplatinu lze očekávat spíše pouze paliativní efekt léčby.

Klíčová slova: karcinom močového měchýře, radioterapie, měchýř zachovávající postup.

Non-surgical treatment of bladder cancer

While systemic treatment in combination with surgery has very successfully been implemented into therapeutic practice based on studies demonstrating a clinical benefit, the utilization rate of radiotherapy as an alternative to cystectomy in highly selected patients varies in different countries. Bladder preservation therapy is particularly suitable for patients unable or unwilling to undergo radical surgery. In order to obtain good therapeutic results, it is essential to perform radical transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) and administer concomitant chemotherapy that improves 5-year survival by as much as 13 %. Under these circumstances, it is possible to achieve preservation of a functional bladder in up to 80 % of long-term surviving patients, with severe late toxicity of grade 3 and higher (according to the RTOG scale) not exceeding 10 %. Conversely, when a conservative approach is indicated in patients with tumours not allowing TURBT, locally advanced disease (T3–4), and hydronephrosis, or when cisplatin is contraindicated, only a palliative effect of the treatment may rather be expected.

Key words: bladder cancer, radiotherapy, bladder preservation technique.

Úvod

Radioterapie je součástí léčebných protokolů pro karcinom močového měchýře po mnoho let, její využití se pohybuje od 10 % v USA, přes

25 % ve Skandinávii až do výše 50 % v Anglii (1, 2, 3). V současné době nejsou k dispozici žádné prospektivní randomizované studie srovnávající aktuální možnosti léčby – neoadjuvantní

chemoterapii s následnou cystektomií vůči radikální chemoradioterapii. Proto jsou výsledky retrospektivních studií a data z registrů srovnávány s chirurgickou léčbou pouze nepřímou (4).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., dolezelm@email.cz

Onkologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Urol. praxi 2020; 21(3): 102–106

Článek přijat redakcí: 13. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 4. 2. 2020

Tab. 1. Hranice klinického cílového objemu (CTV) po cystektomii

Klinický cílový objem lůžka po cystektomii	
Kraniálně	Kontura zasahuje 2 cm nad symfýzu
Ventrálně	Kontura zasahuje na dorzální plochu symfýzy; kraniálně i kaudálně od symfýzy končí v rovině posledního řezu ohraničeného symfýzou
Dorzálně	Kontura obkružuje ventrální třetinu obvodu anorekta; nad úroveň anorekta končí v rovině definované nejkraniálnějším uložením anorekta
Laterálně	Kontura končí na mediální ploše m. obturatorius internus
Kaudálně	Kontura končí 2–3 mm nad bulbem penisu u mužů a 1 cm pod dolním polem m. obturatorius internus u žen

Nejzásadnější pro úspěšný léčebný výsledek nechirurgického přístupu je zejména provedená TURBT s maximální možnou radikalitou a podání konkomitantní chemoterapie. Bohužel často je kontraindikace operace z důvodu špatného celkového stavu a komorbidit spojena rovněž s kontraindikací systémové léčby, což významně limituje celkový efekt nechirurgického přístupu.

Neoadjuvantní chemoterapie

Dvě prospektivní randomizované studie prokázaly u pacientů s invazivním karcinomem močového měchýře klinický benefit neoadjuvantního podání systémové léčby před radikální cystektomií.

První z nich randomizovala 976 nemocných do ramene s neoadjuvantním podáním cisplatin, metotrexátu a vinblastinu (CMV) a do ramene se samotným chirurgickým výkonem, radioterapií či kombinací. Zatímco při mediánu sledování čtyř let bylo zlepšení přežití ve třech letech doloženo pouze na hranici statistického významu z 50 % na 55,5 % ($p = 0,075$), v updatu studie při dvojnásobné době sledování byl již prokázán statisticky signifikantní benefit v celkovém přežití (36 % vs. 30 %), v přežití bez metastáz (33 % vs. 23 %) a v přežití bez nemoci (27 % vs. 20 %) (5, 6). Aplikace tří sérií CMV tak vedla k 16 % redukcí rizika úmrtí na nádorové onemocnění při prodloužení mediánu přežití o sedm měsíců (37 vs. 44) bez vlivu na léčebnou mortalitu.

Druhá studie hodnotila u 307 pacientů přínos kombinace neoadjuvantní chemoterapie metotrexát, vinblastin, adriamycin a cisplatin (MVAC) u radikální cystektomie (včetně lymfadenektomie). Při mediánu sledování 8,7 let vedla kombinovaná léčba k redukcí mortality (59 % vs. 65 %), úmrtí na nádor (35 % vs. 50 %) a prodloužení mediánu přežití (77 měsíců vs. 46 měsíců) (7).

V metanalýze 11 studií zahrnující 3 005 pacientů bylo potvrzeno, že neoadjuvantní chemoterapie založená na cisplatině zlepšuje přežití

bez nemoci v pěti letech o 9 % a celkové přežití o 5 % (8).

V současné době nejsou jednoznačně prokázány prediktivní faktory, které by byly spojeny s vyšší (či nižší) odpovědí na léčbu a větším klinickým benefitem. Proto by měla být kombinovaná léčba navržena všem pacientům v dobrém celkovém stavu s přihlédnutím ke komorbiditách a případné přítomnosti periferní neuropatie či renální dysfunkce. V případě kontraindikace cisplatin by pacient neměl dle doporučení AUA/ASCO/ASTRO/SUO 2017 podstoupit záměnu za karboplatinový derivát, nýbrž přímo definitivní lokoregionální léčbu.

Adjuvantní chemoterapie

Systémová léčba byla zkoumána rovněž v případě pooperačního podání, ovšem s limitovaným úspěchem. Žádná z řady prospektivních randomizovaných studií neprokázala významný klinický benefit v celkovém přežití přes prodloužení doby do návratu nemoci (RFS) (9, 10, 11, 12).

Přínos pooperačního podání chemoterapie byl prokázán pouze v metaanalýzách. Analýza šesti studií o celkovém počtu pouhých 491 nemocných udává snížení rizika úmrtí o 25 % (13). V rozšíření této práce, která aktuálně zahrnuje devět studií s 945 pacienty bylo snížení rizika úmrtí potvrzeno (o 23 %) (14). Rovněž největší observační analýza o celkovém počtu 5 653 pacientů, z nichž 23 % podstoupilo adjuvantní systémovou léčbu, demonstrovala benefit v celkovém přežití v případě kombinované léčby (15).

AUA/ASCO/ASTRO/SUO 2017 doporučuje pacientům stadia pT3–4 či N+, kteří neobdrželi neoadjuvantní chemoterapii, nabídnout pooperační chemoterapii s cisplatinou.

Adjuvantní radioterapie

Pacienti s lokálně pokročilým onemocněním s perivezikální infiltrací či extravezikálním šířením tumoru (T3–4) mají i přes radikální léčbu po provedené cystektomii s lymfadenektomií v kombinaci se systémovou terapií (neoadjuvantně

či adjuvantně) riziko lokoregionálního relapsu 20–45 % (16, 17, 18).

Přes hypotetický potenciál překvapivě chybí opora tohoto přístupu v literatuře. Existuje pouze jediná starší studie prokazující pozitivní efekt na lokální kontrolu a přežití bez nemoci (19).

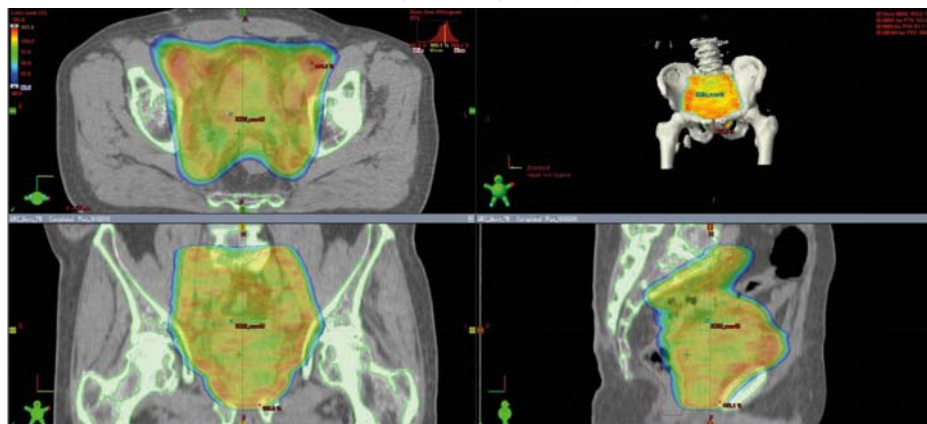
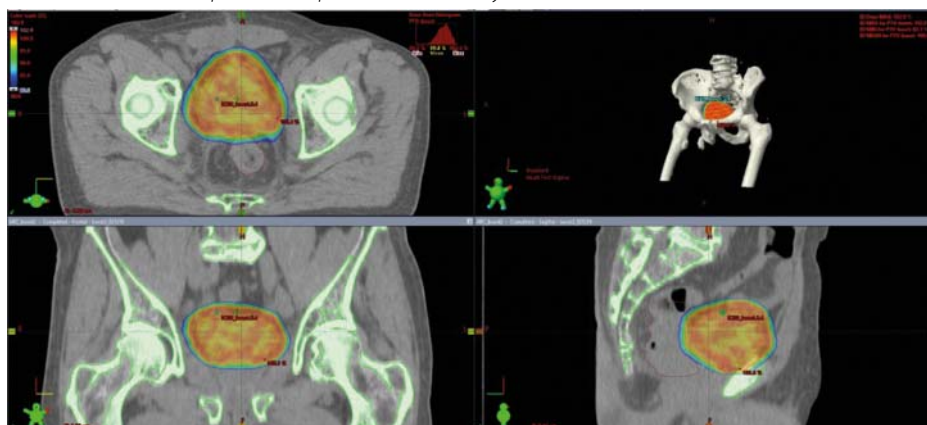
V případě aplikace pooperační radioterapie se doporučují aplikovat dávky 45–50,4 Gy a využít mezinárodního konturovacího atlasu pro správné zakreslení cílového objemu (20). Cílový objem by měl zahrnovat v případě negativních okrajů pouze pánevní uzliny (společné ilické, zevní ilické, vnitřní ilické a obturatorní). V případě pozitivních okrajů lůžko po cystektomii (tabulka 1) a pánevní uzliny včetně obturatorních a presakrálních uzlin. Dle doporučení je lůžko chápáno jako oblast obklopující předoperačně močový měchýř, pochvu resp. prostatu, přičemž kličky tenkého střeva nejsou z tohoto objemu vyjmuty.

Indikace adjuvantní je zcela individuální a vzhledem k prokázanému efektu perioperační systémové léčby vyhrazena spíše pro pacienty s lokálně pokročilým onemocněním, u nichž je chemoterapie kontraindikována. Při přípravě plánu pro radioterapii je nezbytné využít konturovacího atlasu a dávky 45–50,4 Gy.

Měchýř zachovávající léčba

Multimodální terapie nádoru močového měchýře se snahou o orgán zachovávající postup je postup vhodný zejména pro pacienty neschopné podstoupit chirurgický výkon či pro nemocné hledající alternativu k radikální operaci. Je třeba zdůraznit skutečnost, že neexistuje žádná studie srovnávající neoadjuvantní chemoterapii s následným operačním výkonem vůči měchýř zachovávajícímu přístupu, a že retrospektivní studie podporující multimodální přístup jsou zatíženy výraznou selekční bias (21). Nicméně u této specifické skupiny je možno dosáhnout u dlouhodobě přežívajících pacientů až v 80 % zachování močového měchýře (22). Při využití matched propensity score analýzy redukující retrospektivní bias bylo v datech z National Cancer DataBase (NCDB) doloženo obdobné pětileté přežití (4). Analogicky metaanalýza osmi studií zahrnující 9 554 pacientů potvrdila stejné celkové přežití, přežití bez nemoci i přežití bez progresu v deseti letech (23).

V případě konzervativního přístupu je nezbytná maximální transuretrální resekce tumoru

Obr. 1a. Plán radioterapie močového měchýře včetně lymfatických uzlin**Obr. 1b.** Plán boostu při radioterapii močového měchýře

močového měchýře, neboť prospektivní studie RTOG prokázaly zlepšení lokální kontroly až o 20%. Naopak nemocní s tumory neumožňujícími TURBT, lokálně pokročilým onemocněním (T3, 4) či hydronefrózou nejsou dle AUA/ASCO/ASTRO/SUO 2017 ideálními kandidáty pro orgán zachovávající přístup.

Kombinace transuretrální resekce tumoru močového měchýře a samotné radioterapie bohužel ve srovnání s multimodální léčbou přináší suboptimální výsledky s lokální kontrolou pouze 31–50%, a proto není adekvátní alternativou (24). Chemoradioterapie totiž zlepšuje celkové přežití v pěti letech až o 13% (25). Nejvhodnější režim potenciace není možno aktuálně jednoznačně stanovit. Nejčastěji se používá cisplatina, 5-fluorouracil a mitomycin C, leč v literatuře se najdou údaje i o senzibilizujících účincích paklitaxelu, gemcitabinu, metotrexátu či vinblastinu (23). Benefit neoadjuvantní chemoterapie před vlastní radikální chemoradioterapií se v randomizované studii s limitovaným počtem pacientů neprokázal (26).

Měchýř zachovávající léčba je vhodná zejména pro pacienty neschopné podstoupit radikální chirurgický výkon. Ideálními kandidáty jsou dle AUA/

ASCO/ASTRO/SUO doporučení nemocní ve stadiu pT2, u kterých byla provedena radikální TURBT a kteří nejsou kontraindikováni k podání konkomitantní chemoterapie.

Protokol pro měchýř zachovávající postup

Radikální chemoradioterapie se provádí ve dvou fázích. V první (tzv. indukční) fázi je provedeno ozáření celého močového měchýře s případnými spádovými lymfatickými do celkové dávky 39,6–50,4 Gy (obrázek 1a). Benefit elektivního ozáření uzlin není prokázán, proto by měl být při indikaci zohledněn celkový stav nemocného a jeho případné komorbidity. Plánování a vlastní ozařování první fáze se provádí při prázdném močovém měchýři (NCCN 1/2020) z důvodu lepší reprodukovatelnosti topografie malé pánve. Ve druhé (tzv. konsolidační) fázi se cíleně navýší dávka na močový měchýř či makroskopicky postiženou uzlinu do 60–66 Gy (obrázek 1b). V případě eskalace dávky pouze na makroskopický tumor močového měchýře je nezbytná technika obrazem řízené radioterapie, při které je pacient denně nastavován pomocí rekonstruovaného CT, při současně naplněném močovém mě-

chýři pro jeho maximální leč bezpečné šetření. Aktuálně byla publikována řada prospektivních dat zabývajících se relativním šetřením nepostižené části močového měchýře s nadějnými výsledky, ovšem jediná randomizovaná studie klinický benefit šetření části močového měchýře neprokázala (27).

Zatímco dávka pod 60 Gy je spojena dle metaanalýzy 843 pacientů s horším přežitím, eskalace nad 66 Gy neprokázala lepší klinické výsledky (28).

Optimální léčebné schema není jednoznačně stanoveno. Zatímco urologická obec a AUA/ASCO/ASTRO/SUO 2017 doporučuje provést cystoskopii s případnou salvage cystektomií hned po první fázi, část radioterapeutické obce spolu s NCCN se přiklání k provedení kompletní radioterapie. Oba přístupy mají svou logiku – časná cystoskopie odfiltruje progredující nádory a hypoteticky by měla redukovat pooperační morbiditu, pozdní cystoskopie umožňuje aplikovat dávku bez několikátýdenní plánované pauzy v radioterapii (tzv. split), která není radiobiologicky pro efekt léčby vhodná a není v současnosti používána již u žádné jiné diagnózy (schéma 1).

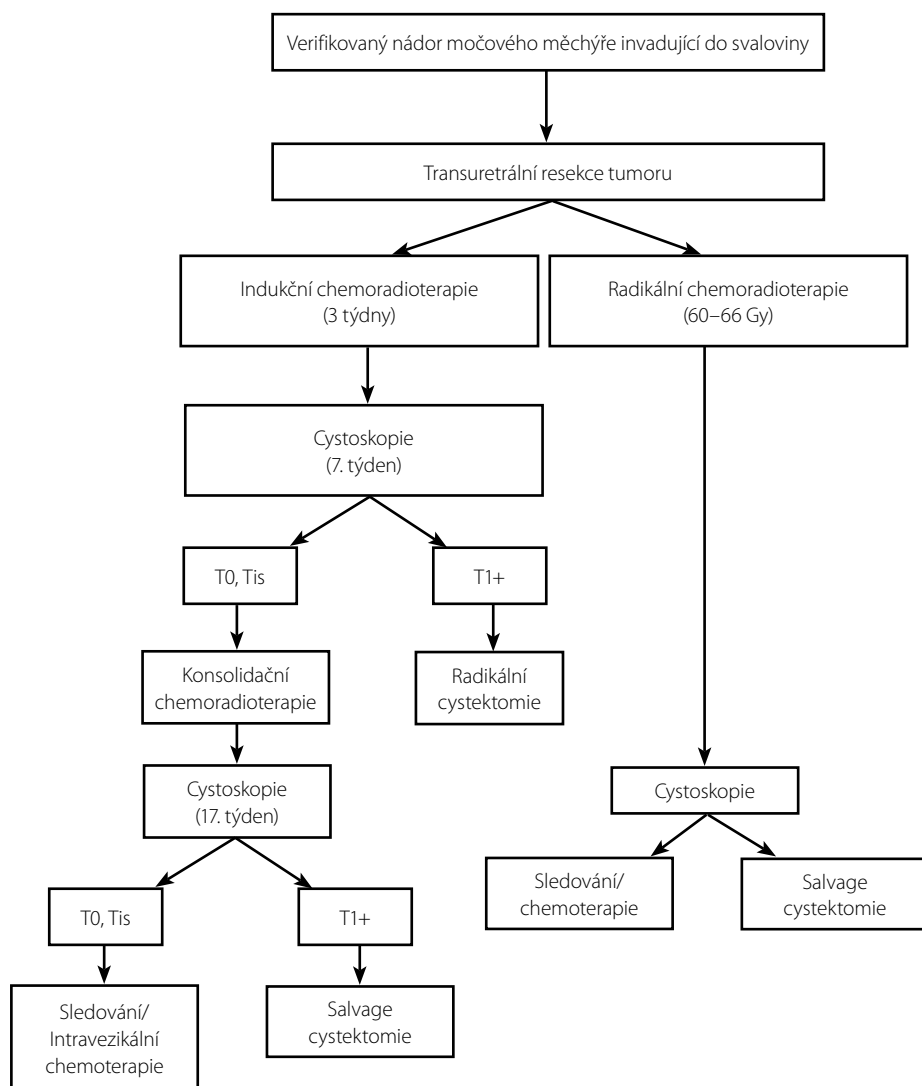
Nedílnou součástí protokolu je důsledná dispenzarizace, přičemž základem je pravidelná cystoskopie po třech měsících v prvním roce, každé 4–6 měsíců ve druhém poléčebném roce a následně po 6–12 měsících. Přes nedostatek dat o benefitu zobrazovacích metod se doporučuje v prvních dvou letech provádět rovněž CT břicha, CT pánve a zobrazení plic každých šest měsíců.

Při použití měchýř zachovávajícího protokolu se používají dávky 39,6–50,4 Gy na oblast uzlin a 60–66 Gy na močový měchýř či tumor močového měchýře. Nejvíce kontroverzní je časové zařazení kontrolní cystoskopie ke zhodnocení efektu a případné indikaci salvage cystektomie. Aktuálně je akceptováno její provedení jak v průběhu chemoradioterapie, tak po jejím ukončení.

Toxicita měchýř zachovávajícího přístupu

Akutní toxicita třetího a vyššího stupně byla v randomizované studii BC2001 srovnávající radikální radioterapii močového měchýře s konkomitantní chemoradioterapií zvýšena na hranici statistického významu (27,5% vs. 36%, $p=0,07$). Zatímco závažná genitourinární toxicita byla

Schéma 1. Léčebný algoritmus měchýř zachovávajícího postupu



rovnatelná (21,4 % vs. 21,3 %), významný rozdíl byl v závažných gastrointestinálních nežádoucích účincích (2,7 % vs. 9,6 %, $p=0,007$) (25).

Pozdní nežádoucí účinky nebyly v případě kombinované léčby zvýšeny. Při mediánu sledování 69,9 měsíců byla závažná RTOG toxicita třetího a vyššího stupně pozorována u 15,7 % nemocných v rameni se samotnou radioterapií, zatímco pouze v 8,3 % pacientů v kom-

binovaném přístupu. Při použití LENT/SOMA škály byla pozdní závažná toxicita přítomna u 52 % resp. 53,8 %. Významný rozdíl mezi oběma skórovacími systémy je dán skutečností, že RTOG považuje za závažnou toxicitu pouze symptomy vyžadující hospitalizaci či chirurgickou intervenci. Zatímco LENT/SOMA i perzistující dysurie, časté močení (s méně než dvouhodinovým intervalem), nezbytnost

inkontinenčních pomůcek, trvalou makroskopickou hematurii či enteroragii, postmiktické močové reziduum nad 100 cc, obstrukci ureteru, pokles hemoglobinu o 10 %, úbytek váhy o 20 %, ulcerace střeva a mnoho dalších klinicky relevantních symptomů.

Tyto výsledky potvrdil Efstathiou v analýze pozdní toxicity pacientů ze studií RTOG 89–03, 95–06, 97–06 a 99–06. Pozdní genitourinární toxicita třetího a vyššího stupně byla pozorována u 5,7 % nemocných, zatímco gastrointestinální pouze u 1,9 %. Akceptovatelná toxicita a funkční výsledky spojené s radioterapií jsou potvrzeny hodnocením kvality života a symptomů u pacientů s cystektomií a radioterapií například Henningsonem a dalšími (26, 27, 28, 30, 31, 32). Tato data potvrdila recentní studie Huddarta, která hodnotila kvalitu života u pacientů léčených měchýř zachovávajícím protokolem, kteří byli randomizováni do ramene se samotnou radioterapií či do ramene s chemoradioterapií. Po přechodném zhoršení kvality života v prvních měsících po ukončení léčby se následně hodnocení zlepšilo do původního stavu před léčbou, přičemž zůstalo neměnné až do doby pěti let od léčby. Přidání konkomitantní chemoterapie nemělo dle autorů na kvalitu života vliv (33).

Závěr

Konzervativní orgán-zachovávající přístup má svoji oporu v literatuře, leč dobrých výsledků je možno dosáhnout pouze u vysoce selektovaných pacientů po radikálně provedené TURBT a při současné indikaci konkomitantní chemoterapie. Bez těchto podmínek bohužel lze očekávat přes radikálně použité dávky spíše paliativního výsledku léčby.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Konety BR, Joslyn SA. Factors influencing aggressive therapy for bladder cancer: an analysis of data from the SEER program. *J Urol* 2003; 170(5): 1765–1771.
2. Jahnson S, Damm O, Hellsten S, et al. A population-based study of patterns of care for muscle-invasive bladder cancer in Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43(4): 271–276.
3. Munro NP, Sundaram SK, Weston PM, et al. A 10-year retrospective review of a nonrandomized cohort of 458 patients undergoing radical radiotherapy or cystectomy in Yorkshire, UK. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(1): 119–124.
4. Zhong J, Switchenko J, Jegadeesh N, et al. Comparison of outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer treated with radical cystectomy versus bladder-pre-

serving chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(2S): S93–S94.

5. International collaboration of trialists on behalf of the Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party, EORTC Genito-Urinary Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, Norwegian Bladder Cancer Study Group, Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico (CUETO) group. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *International collaboration of trialists. Lancet* 1999 Aug 14; 354(9178): 533–540.
6. 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; Australian Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Finnbladder; Norwegian Bladder Cancer Study Group; Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1; 29(16): 2171–2177.

7. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28; 349(9): 859–66.

8. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005; 48: 202–205.
9. Millikan R, Dinney C, Swanson D, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4005–4013.
10. Lehmann J, Franzaring L, Thuroff J, et al. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int* 2006; 97: 42–47.
11. Stockle M, Welke S, Meyenburg W, et al. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. *Urology* 1996; 48: 868–875.
12. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991; 145: 459–464.
13. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005; 48: 189–199.
14. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014; 66: 42–54.
15. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 825–832.
16. Novotny V, Froehner M, May M, et al. Risk stratification for locoregional recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol* 2015; 33: 1753–1761.
17. Ku JH, Kim M, Jeong CW, et al. Risk prediction models of locoregional failure after radical cystectomy for urothelial carcinoma: external validation in a cohort of Korean patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 1032–1037.
18. Christodouleas JP, Baumann BC, He J, et al. Optimizing bladder cancer locoregional failure risk stratification after radical cystectomy using SWOG 8710. *Cancer* 2014; 120: 1272–1280.
19. Zaghloul MS, Awwad HK, Akoush HH, et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 511–517.
20. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(1): 78–86.
21. 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(2): 456–63.
22. 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(34): 3801–3809.
23. Vashista V, Hanzhang W, Mazzone A, et al. Radical cystectomy compared to combined modality treatment for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 1002–1020.
24. Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiat Oncol* 1986; 7(4): 299–310.
25. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(16): 1477–88.
26. 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* 1998; 16(11): 3576–3583.
27. Huddart RA, Hall E, Hussain SA, Jenkins P, et al. Randomized noninferiority trial of reduced high-dose volume versus standard volume radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: results of the BC2001 trial (CRUK/01/004). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 Oct 1; 87(2): 261–269.
28. Korpics M, Bloks AM, Harkenrider MM, et al. The impact of radiation therapy dose on survival in patients with muscle-invasive bladder cancer: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(25): S183, Abstr 1045.
29. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89–03, 95–06, 97–06, 99–06. *J Clin Oncol* 2009; 27(25): 4055–4061.
30. Henningsohn L, Wijkstrom H, Dickman PW, et al. Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiat Oncol* 2002; 62(2): 215–225.
31. Henningsohn L, Wijkstrom H, Pedersen J, et al. Time after surgery, symptoms and well-being in survivors of urinary bladder cancer. *BJU Int* 2003; 91(4): 325–330.
32. Henningsohn L, Wijkstrom H, Dickman PW, et al. Distressful symptoms after radical cystectomy with urinary diversion for urinary bladder cancer: a Swedish population-based study. *Eur Urol* 2001; 40(2): 151–162.
33. Huddart RA, Hall E, Lewis R, et al. Patient-reported Quality of Life Outcomes in Patients Treated for Muscle-Invasive Bladder Cancer with Radiotherapy Chemotherapy in the BC2001 Phase III Randomised Controlled Trial. *Eur Urol* 2020; 77: 260–268.