

Therapieverfahren

Das muskelinvasive Harnblasenkarzinom

Das Urothelkarzinom der Harnblase ist der häufigste Tumor der ableitenden Harnwege. Er weist die neunthäufigste Inzidenz aller Tumore weltweit auf. Männer sind drei- bis viermal häufiger betroffen als Frauen.

+ *Le carcinome à cellules transitionnelles de la vessie est la tumeur la plus fréquente de l'appareil urinaire. Il est à la neuvième place d'incidence de toutes les tumeurs dans le monde. Les hommes sont touchés trois à quatre fois plus souvent que les femmes.*

Die weltweite Neuerkrankungsrate im Jahr 2008 wird auf über 380 000 Fälle geschätzt, etwa 150 000 Menschen sterben pro Jahr am Blasenkarzinom (1,2). In über 90% der Fälle handelt es sich histologisch beim Harnblasenkarzinom um ein Urothelkarzinom (Abb. 1), wobei ein papilläres oder solides Wachstumsmuster vorliegen kann (3,4). Die meisten Urothelkarzinome manifestieren sich als Blasentumore, was sich aus der Verteilung der urothelialen Fläche im Harntrakt erklärt (4), wobei auch die unterschiedlich lange Verweildauer des Urins und mit diesem von Karzinogenen vermutlich eine Rolle spielt. Darüber hinaus gibt es Adeno- oder Plattenepithelkarzinome, sowie weitere seltene Tumorentitäten. In der westlichen Welt gilt das Rauchen, neben anderen bekannten Karzinogenen nach wie vor als der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines Urothelkarzinoms (5,6). Chronische Infekti-



Dr. med. Tobias Gramann
St. Gallen

onen mit *Schistosoma haematobium* (Bilharziose) sind assoziiert mit dem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Harnblase. In Regionen, wo diese Infektionen endemisch sind, beispielsweise in Ägypten, war der dominierende histologische Subtyp des Blasenkarzinoms lange Zeit das Plattenepithelkarzinom (7) und die Inzidenz zudem die höchste weltweit. Das Urothelkarzinom wächst zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in etwa 80% der Fälle nicht invasiv. Dieser Artikel widmet sich dem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom. Dabei kann es sich einerseits um ein bereits bei Erstdiagnose invasiv wachsendes Karzinom handeln, andererseits um ein muskelinvasives Rezidiv eines initial oberflächlichen Tumors. Adeno- und Plattenepithelkarzinome sind bei der Erstdiagnose bereits häufig muskelinvasiv, was die generell schlechtere Prognose dieser histologischen Subtypen erklärt.

Staging mittels TNM-Klassifikation und Grading

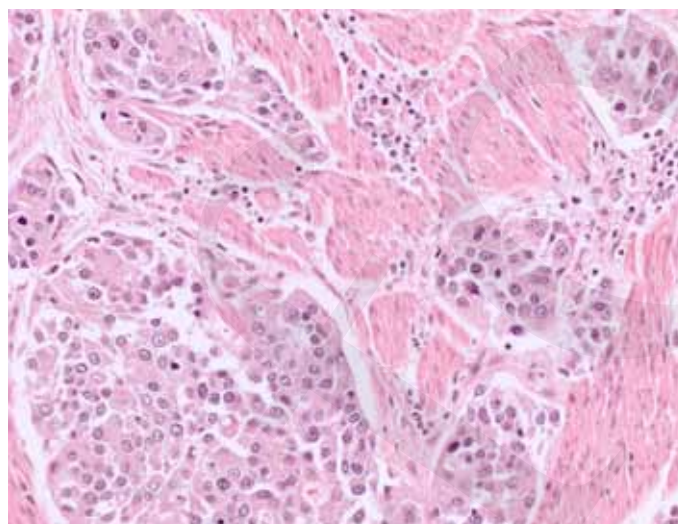
Die Tumorausbreitung (TNM - tumor, node, metastasis) sowie der histologische Differenzierungsgrad von Blasenkarzinomen werden in Anlehnung an die UICC (Union for International Cancer Control) (2009) sowie an die WHO klassifiziert (Tab. 1 und Abb. 2). Die Bestimmung der Invasionstiefe und das histologische Grading nehmen Einfluss auf die Therapieentscheidung und haben eine wichtige prognostische Bedeutung.

Therapie lokal begrenzter muskelinvasiver Tumore (≥T2, cN0, cM0)

Wird ein muskelinvasives Blasenkarzinom (≥T2) diagnostiziert, stellt die radikale Zystektomie in den meisten Ländern die Standardbehandlung dar (5, 8). Weitere Indikationen für eine Zystektomie stellen oberflächliche high-risk Tumore wie z.B. T1G3 mit therapieresistentem Carcinoma in Situ (CiS), endourologisch nicht beherrschbare papilläre Tumore sowie Plattenepithel- und Adenokarzinome dar.

Die radikale Zystektomie umfasst beim Mann auch die Entfernung von Prostata und Samenblasen (radikale Zystoprostatovesikulektomie) und bei der Frau von Uterus, Adnexen und vorderer Vaginalwand. Zudem werden die distalen Harnleiter entfernt und mittels Schnellschnittuntersuchung beurteilt. Eine Urethrektomie erfolgt, falls beim Mann die Harnröhre respektive bei der Frau der Blasenhalss tumorbefallen sind. Darüber hinaus wird eine pelvine Lymphadenektomie beidseits durchgeführt. Das Ausmass der Lymphadenektomie wird in der Literatur kontrovers diskutiert und auch die Definition einer extendierten pelvinalen Lymphadenektomie (extended PLND) erfolgt nicht immer einheitlich. Die beidseitige Lymphadenektomie unter Einschluss der externen und internen iliakalen Lymphknoten, der obturatorischen und der commonen iliakalen Lymphknoten mit kranialer Begrenzung durch die Gefässüberkreuzung vom Ureter inklusive Entfernung des Lymphgewebes in der Fossa of Marcille wird als Resultat einer wichtigen Mappingstudie als angemessen beurteilt (9, 10). Die aktuelle Datenlage spricht dafür, dass eine extended PLND mit einem Überlebensvorteil einhergeht, jedoch existieren diesbezüglich bislang keine Daten aus prospektiv randomisierten Studien (9, 11–15). Darüber hinaus ermöglicht die PLND ein akkurates Staging, was bezüglich Lymphknotenstatus sowohl mit CT als auch mit MRI nur mit eingeschränkter Sensitivität möglich ist (9, 16). Der Lymphknotenstatus ist ein wichtiger prognostischer Faktor, die Prognose ist insbesondere beim extrakapsulären Lymphknotenbefall signifikant schlechter (17). Die Zystektomie erfolgt in den meisten Kliniken offen-chirurgisch. Minimal invasive Techniken wie ein konventionell laparoskopisches Vorgehen sowie die Roboter-assistierte laparoskopische Zystektomie sind möglich, gelten gemäss aktueller EAU-Guidelines jedoch noch als experimentell und der rekonstruktive Teil erfolgt auch dann meist extrakorporal (5, 18, 19).

Mehrere Metaanalysen konnten nach neoadjuvanter Chemotherapie ein um 5% verbessertes Gesamtüberleben nach 5 Jahren zeigen (20–22). Gemäss aktuellen EAU-Guidelines wird vor Zystektomie (bei T2-T4a, cN0, cM0) eine cisplatinbasierte neoadjuvante Chemotherapie empfohlen (5). Ein Problem besteht jedoch darin, die Patienten, welche nicht auf eine neoadjuvante Chemotherapie ansprechen, im Voraus zu erkennen. Dies ist insofern von Bedeutung, als in diesen Fällen die unnötige zeitliche Verzögerung der Zystektomie mit Nachteilen bezüglich Outcome einhergehen kann



Dr. Pierre André Diener, Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen

Abb. 1: Histologisches Bild (HE-Färbung, 200x) eines muskelinvasiven Urothelkarzinoms

ABB. 2 Schematische Darstellung vom lokalen Tumorstadium

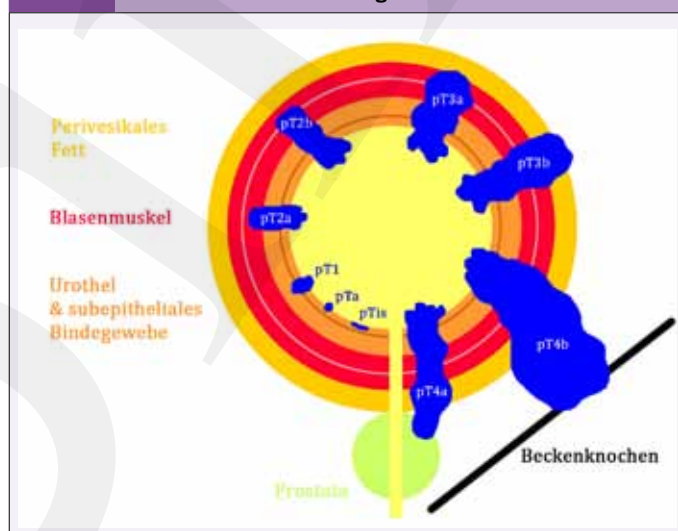


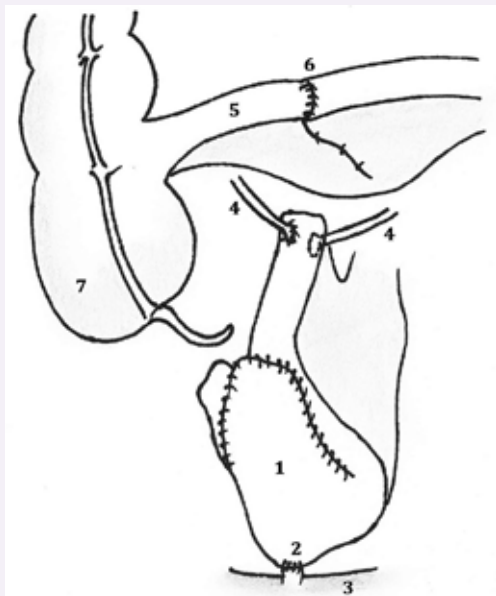
Bild: T. Gramann

(23–25). Eine neoadjuvante Chemotherapie wird nicht empfohlen bei Performance Status (PS) ≥2 sowie einer eingeschränkten Nierenfunktion (5).

Verfahren zur Harnableitung

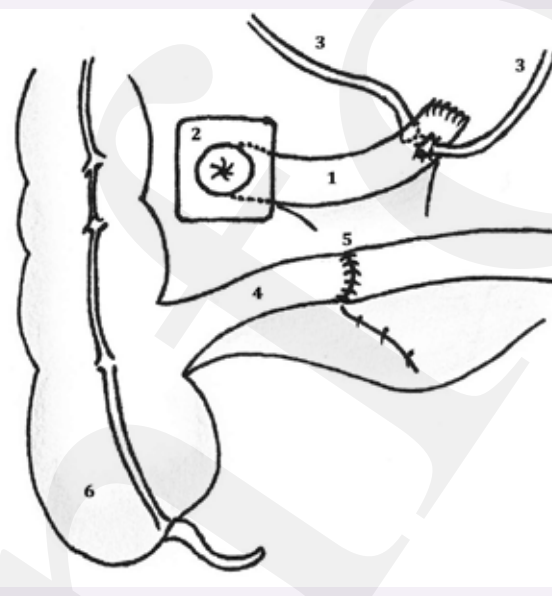
Nach Zystektomie stellt sich die Frage nach einer geeigneten Harnableitung. Man unterscheidet grundsätzlich die kontinenten von den nichtkontinenten Verfahren. Bei der Wahl der Methode sollten unter anderem das biologische Alter sowie die individuellen Wünsche des Patienten, seine Komorbiditäten (insbesondere Leber- und Nierenfunktionseinschränkungen) sowie die lokale Tumorausdehnung berücksichtigt werden. Ist beim Mann die prostatistische Harnröhre und bei der Frau der Blasenhalss tumorfrei, kommt grundsätzlich eine orthotope Neoblase als kontinente Form der Harnableitung in Frage. Dafür wird je nach Technik aus verschiedenen Darmsegmenten nach antimesenterialer Spaltung ein Niederdruckreservoir konstruiert und direkt an die Urethra anastomosiert (Abb. 3). Die Entleerung erfolgt mittels aktiver Verwendung der Bauchpresse und Schliessmuskelrelaxation. Relative Kontraindika-

ABB. 3 Schematische Darstellung einer orthotopen ilealen Neoblase



1. Orthotope Neoblase, 2. Urethrale Anastomose, 3. Schliessmuskel, 4. Harnleiter, 5. Terminales Ileum, 6. Dünndarmanastomose, 7. Coecum

ABB. 4 Schematische Darstellung eines Ileum-Conduit



1. Ileum-Conduit, 2. Stoma auf Hautniveau, 3. Harnleiter, 4. Terminales Ileum, 5. Dünndarmanastomose, 6. Coecum

Bilder: T. Gramann

tionen sind eine vorausgegangene pelvine Radiotherapie, komplexe Urethrastrikturen sowie eine vorbestehende schliessmuskelbedingte Inkontinenz (5). Ein weiteres kontinentes Verfahren ist ein katheterisierbarer Pouch, welcher ebenfalls aus unterschiedlichen Darmsegmenten konstruiert werden kann. Zusätzlich wird ein Stoma (z.B. umbilical) mit einem Kontinenzmechanismus konstruiert. Der Pouch muss durch regelmässigen Selbstkatheterismus entleert werden. Das Ileum-Conduit ist ein weit verbreitetes Verfahren und wird heute bei den meisten Patienten angewendet, wenn eine orthotope Neoblase nicht in Frage kommt (Abb. 4). Das Ileum-Conduit stellt für den Patienten eine einfach zu handhaben-

de Form der inkontinenten Harnableitung dar. Generell ist die Lebensqualität auch langfristig sowohl beim Ileum-Conduit, dem kontinenten Pouch als auch bei der orthotopen Neoblase gut (26). Eine Ureterosigmoidostomie (Harnleiterdarmimplantation) wird heute praktisch nicht mehr durchgeführt, da sie mit einem erhöhten Risiko von Malignomen im Dickdarm sowie einer hohen Rate an Harnwegsinfektionen assoziiert ist (27,28). Auch eine Ureterokutaneostomie als einfachste Form der inkontinenten Harnableitung durch direkte Ausleitung der Harnleiter über ein abdominales Stoma, bleibt Einzelfällen vorbehalten und geht im Vergleich mit anderen Verfahren mit einer erhöhten Strikturrate (Stomastenosen) und Infekt komplikationen einher (5). Die perioperative Mortalität nach Zystektomie wird in einer grossen Fallserie mit 3% angegeben, Frühkomplikationen (innerhalb der ersten drei Monate) mit 28% (29,30). Die Spät morbidity steht meist in Zusammenhang mit der Harnableitung und umfasst je nach Variante rezidivierende Infekte des oberen Harntrakts, Stomastenosen, metabolische Azidose, Urolithiasis, Inkontinenz und Vitamin B12-Mangel.

TAB. 1 TNM-Klassifikation des Blasenkarzinoms gemäss UICC (2009)

T0	Kein Hinweis für Primärtumor
Ta	Nichtinvasiver papillärer Tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	T2a Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte) T2b Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äussere Hälfte)
T3	T3a Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe (mikroskopisch) T3b Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe (makroskopisch)
T4	T4a Tumor infiltriert Prostata, Uterus oder Vagina T4b Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem Beckenlymphknoten
N2	Metastasen in mehreren Beckenlymphknoten
N3	Metastase in Lymphknoten an den Aa. iliacae communes
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Blasenerhaltende Strategien

In ausgewählten Fällen können beim muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase auch organerhaltende Strategien je nach Alter und Operabilität des Patienten diskutiert werden. Die Beachtung blasenerhaltender Strategien resultiert aus dem Vergleich von publizierten Fallserien nach Zystektomie sowie multimodalen Therapien, die auf ein vergleichbares Gesamtüberleben hindeuten könnten (11,31–35). Aufgrund unterschiedlicher Patientenselektion und Therapiealgorithmen sollten die Ergebnisse jedoch nur sehr zurückhaltend verglichen werden. Direkte prospektive Vergleichsstudien existieren nicht. Als Alternative für ausgewählte Fälle findet die multimodale blasenerhaltende Therapie Einzug in die aktuellen EAU-Guidelines und besteht aus der Kombination von TUR-Blase, Chemo- und Radiotherapie (5,33). Blasener-

haltende Strategien setzen in jedem Fall eine möglichst komplette transurethrale Resektion (TUR-B) voraus (36). Die initiale Resektionsqualität beeinflusst das 10-Jahres-Gesamtüberleben signifikant (33). Im Falle eines Rezidivs ist die Salvage-Zystektomie erforderlich.

Eine alleinige Radiotherapie ist der Zystektomie hinsichtlich Gesamtüberleben unterlegen, kann jedoch zur lokalen Kontrolle beitragen und hämostyptisch wirken (5, 37). Eine alleinige Chemotherapie als primäre Therapie wird nicht empfohlen (5).

Metastasiertes muskelinvasives Blasenkarzinom N+, M+

Beim metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase wird eine cisplatinbasierte Chemotherapie empfohlen. Sowohl das MVAC-Schema (Methotrexat, Vinblastine, Doxorubicin und Cisplatin) als auch GC-Schema (Gemcitabin, Cisplatin) führen zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (38–41). Die Toxizität von GC ist jedoch geringer (40). PS und Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von viszeralen Metastasen sind unabhängige prognostische Faktoren (5). Vinflunine steht als mögliche Zweitlinientherapie zur Verfügung bei Tumorprogression nach cisplatinbasierter Erstlinienchemotherapie (5). Bei ossären Metastasen ist eine supportive Therapie mit Zoledronsäure oder Denosumab sinnvoll (5, 42–44).

Nachsorge

Die Wahrscheinlichkeit einer Progression nach kurativ intendierter Zystektomie ist in den ersten zwei postoperativen Jahren am höchsten. Dementsprechend sollte der Schwerpunkt der onkologischen Nachsorge in diesem Zeitraum liegen und umfasst abdominopelvine Computertomographien (CT) inkl. urographischer Phase sowie konventionelle Thorax-Röntgenaufnahmen. Nicht vergessen werden sollte die Tatsache, dass auch im Urothel der verbliebenen Urethra ein Rezidiv auftreten kann, was mittels Urethralavage (Zytologie) erkannt werden kann. Nach 5 Jahren Rezidivfreiheit kann auf eine funktionelle Nachsorge unter Berücksichtigung der gewählten Harnableitung übergegangen werden (5).

Dr. med. Tobias Gramann
 Dr. med. Daniel Engeler
 Prof. Dr. med. Ludwig Knebel
 Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid

Klinik für Urologie, Kantonsspital St. Gallen
 Rorschacher Strasse 95, 9007 St. Gallen
 Tobias.Gramann@kssg.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Das Urothelkarzinom der Harnblase ist der häufigste Tumor der ableitenden Harnwege und tritt beim Mann etwa drei- bis viermal häufiger auf als bei der Frau
- ◆ Die kurativ intendierte Therapie des muskelinvasiven, nicht metastasierten Blasenkarzinoms ist in der Regel die radikale Zystektomie
- ◆ Studien konnten einen geringen Überlebensvorteil durch eine neoadjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie zeigen
- ◆ Es gibt sowohl kontinente als auch nichtkontinente Verfahren der Harnableitung nach Zystektomie
- ◆ Eine mehrjährige onkologische und funktionelle Tumornachsorge nach Zystektomie ist erforderlich, einerseits um eine Tumorprogression (Lokalrezidiv, Metastasen), andererseits um mögliche Komplikationen der verschiedenen Harnableitungen möglichst früh zu erkennen und entsprechend zu behandeln
- ◆ Das Rezidivrisiko ist in den ersten beiden postoperativen Jahren am höchsten
- ◆ Ein multimodales, blasenerhaltendes Vorgehen kann in ausgewählten Einzelfällen diskutiert werden

Message à retenir

- ◆ Le carcinome à cellules transitionnelles de la vessie est la tumeur la plus commune des voies urinaires chez les hommes et se produit à environ trois à quatre fois plus fréquemment que chez les femmes
- ◆ Le traitement d'intention curative du cancer de la vessie non métastatique avec envahissement musculaire est habituellement la cystectomie radicale
- ◆ Des études ont montré un faible bénéfice de survie de la chimiothérapie néoadjuvante basée sur la cisplatine
- ◆ Ils existent des méthodes continentales et non-continentales de dérivation urinaire après cystectomie
- ◆ Un suivi de la tumeur oncologique et fonctionnel après cystectomie est nécessaire pendant plusieurs années, d'une part pour détecter une progression de la tumeur le plus tôt possible, d'autre part pour détecter et traiter en conséquence le plus tôt possible les complications possibles des différentes dérivations urinaires
- ◆ Le risque de récurrence est le plus haut dans les deux premières années postopératoires
- ◆ Une approche multimodale avec préservation de la vessie peut être discutée dans certains cas

Literatur:

1. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 2011. Available from: www.cancer.org
2. Ploeg M, Aben KH, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009;27(3):289–93.
3. Meyer D, Schmid H-P, Engeler DS. Therapie und Nachsorge bei malignen Blasentumoren. *Wien Med Wochenschrift* 2007;157(7-8):162–9
4. Rübber H (Ed). *Uroonkologie*. Springer Verlag 2007
5. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011;59(6):1009–18.
6. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. Available from: www.krebsdaten.de
7. Felix AS, Soliman AS, Khaled H, Zaghoul MS, Banerjee M, El-Baradie M, et al. The changing patterns of bladder cancer in Egypt over the past 26 years. *Cancer Causes Control* 2008;19(4):421–9
8. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, et al. Urinary diversion. *Urology* 2007;69(1 Suppl):17–49.
9. Roth B, Burkhard FC. The Role of Lymphadenectomy in Radical Cystectomy. *Eur Urol Suppl* 2010;9(1):19–24
10. Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, Birkhäuser FD, Thalmann GN, Krause TM, et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol* 2010;57(2):205–11
11. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666–75
12. Skinner DG. Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J Urol* 1982;128(1):34–6
13. Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, Markwalder R, Thalmann GN, Studer UE. Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 2001;166(1):19–23
14. Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD, Groshen SL, Ziogas A, et al. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. *J Urol* 1993;149(4):758–64
15. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000;85(7):817–23
16. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol* 2007;51:137–149
17. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Prognostic implications of extracapsular extension of pelvic lymph node metastases in urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Surg Pathol* 2005;29(1):89–95
18. Chade DC, Laudone VP, Bochner BH, Parra RO. Oncological outcomes after radical cystectomy for bladder cancer: open versus minimally invasive approaches. *J Urol* 2010;183(3):862–9
19. Kasraeian A, Barret E, Cathelineau X, Rozet F, Galiano M, Sanchez-Salas R, et al. Robot-assisted laparoscopic cystoprostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy, extracorporeal enterocystoplasty, and intracorporeal enterourethral anastomosis: initial Montsouris experience. *J Endourol* 2010;24(3):409–13
20. Advanced bladder cancer meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927–34
21. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171:561–9
22. Advanced bladder cancer meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48(2):202–5
23. Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003;169(1):110–5
24. Stein JP. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol* 2003;169(1):116–7
25. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol* 2003;170:1085–7
26. Kitamura H, Miyao N, Yanase M, Masumori N, Matsukawa M, Takahashi A, et al. Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma. *Int J Urol* 1999;6(8):393–9
27. Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ, Rosen L, Riether RD. Neoplasia after ureterosigmoidostomy. *Dis Colon Rectum* 1999;42(12):1632–8
28. Gerharz EW, Turner WH, Kälble T, Woodhouse CRJ. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int* 2003;91(2):143–9
29. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006;24(3):296–304
30. Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a “reference standard” for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int* 2003;92(1):12–7
31. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today - a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21(4):690–6
32. Krause FS, Walter B, Ott OJ, Häberle L, Weiss C, Rödel C, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 2011;31(3):985–90
33. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3061–71
34. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012;61(4):705–11
35. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366(16):1477–88
36. Hara T, Nishijima J, Miyachika Y, Yamamoto Y, Sakano S, Matsuyama H. Primary cT2 bladder cancer: a good candidate for radiotherapy combined with cisplatin for bladder preservation. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(7):902–7
37. Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane database Syst Rev* 2002;(1):CD002079
38. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64(12):2448–58
39. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1988;139(3):461–9
40. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068–77
41. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602–8
42. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19(3):420–32
43. Zaghoul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, El-Attar I, Nazmy M. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol* 2010;15(4):382–9
44. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1125–32