

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### HOOG RISICO BLAASCARCINOOM: STADIËRING, RISICO EVALUATIE EN BEHANDELOPTIES

#### **Inleiding**

De Nederlandse Kankerregistratie vermeldt een incidentie van 6149 nieuwe patiënten met blaaskanker in 2011. Blaaskanker komt vaker bij mannen voor dan bij vrouwen (verhouding 3,4:1,0). Bij mannen betreft het 5,2% van alle voorkomende maligniteiten. Hierbij betreft het in ongeveer 70% van de gevallen een niet-spierinvasief blaascarcinoom, waarbij de blaastumor zich beperkt tot het urotheel (Ta, carcinoma in situ) of maximaal ingroeit tot in de lamina propria van de blaaswand (T1). Bij het spierinvasieve blaascarcinoom, groeit de tumor tot minimaal in de detrusor-spier ( $\geq T2$ )<sup>1</sup>.

Roken is de belangrijkste risico-factor voor het ontwikkelen van blaaskanker. Bij mannen speelt roken in 50-65% van de gevallen een rol en bij vrouwen in 20-30% van de gevallen. Na het stoppen met roken daalt het risico op blaaskanker met 40% in de eerste vier jaar tot een 60% afname na 25 jaar<sup>2</sup>.

De behandeling van een niet-spierinvasief blaascarcinoom bestaat voornamelijk uit transurethrale resectie, eventueel gevolgd door chemotherapeutische blaasspoelingen. Daarmee kan de blaas vaak behouden worden. In het geval van een spierinvasief blaascarcinoom is een meer agressieve behandeling noodzakelijk, bestaand uit een pelviene lymfeklierdissectie gecombineerd met een radicale cystectomie (RC) of een vorm van radiotherapie.

## **Hoog-gradige niet-spierinvasieve blaastumoren**

Hoog-gradig niet-spierinvasieve blaastumoren vormen een groep van urotheelcarcinomen met een hoog risico op recidieven en een significant risico op progressie naar een spierinvasief blaascarcinoom (MIBC). Carcinoma in situ (CIS) is een voorbeeld van een dergelijke hoog-gradige niet-spierinvasieve blaastumor. De studie die werd beschreven in **hoofdstuk 2** toont aan dat CIS inderdaad een ziekte is met een hoog risico op recidieven (68.9%) en een hoog risico op progressie naar een spier-invasief blaascarcinoom (18.9%). In deze studie leek de concomitant CIS groep een slechtere prognose te hebben met een kortere blaas-sparende periode en een slechtere overleving (OS) vergeleken met primaire en secundaire CIS, echter deze verschillen waren niet statistisch significant<sup>3</sup>. Om een andere risico-profiel voor CIS van de blaas op te stellen werd door Hudson et al. een voorstel gedaan om CIS in subgroepen te verdelen, waarbij patiënten werden geïdentificeerd met hoog-risico CIS (diffuus CIS, betrokkenheid van urethra prostatica, over-expressie van p53) versus patiënten met laag-risico CIS (focaal CIS, afwezigheid van over-expressie p53). Wanneer sprake blijkt van BCG-falen zouden patiënten met hoog-risico CIS een radicale cystectomie moeten ondergaan, terwijl aan patiënten met laag-risico CIS een andere vorm van blaas-sparende therapie kan worden aangeboden<sup>4</sup>.

## **Lymfeklier stadiëring**

In geval van progressie van een niet-spierinvasief blaascarcinoom na conservatieve behandeling, of in geval van een primair spierinvasief blaascarcinoom, is een pelviene lymfeklierdissectie beiderzijds (PLND) gecombineerd met een radicale cystectomie en urinedeviatie de gouden standaard. Daarbij is de kwaliteit van de PLND van groot belang<sup>5-7</sup>. De kwaliteit van de chirurgische resectie wordt vaak

gemeten aan de hand van het aantal verwijderde lymfeklieren<sup>8,9</sup>. Verder worden lymfeklier parameters zoals de lymph node density gebruikt als voorspellende factoren voor de ziekte-specifieke overleving<sup>10-12</sup>. In **hoofdstuk 3** worden twee studies beschreven met deze lymfeklier-aantallen als onderwerp. De histopathologische uitkomsten van de PLNDs in twee verschillende ziekenhuizen werden vergeleken. Deze twee studies tonen statistisch significante verschillen tussen de twee pathologie afdelingen bij het beoordelen van de lymfeklier aantallen na PLND voor blaascarcinoom, ondanks vergelijkbare anatomische klierdissecties door dezelfde ervaren operators<sup>13,14</sup>. Desalniettemin werd geen statistisch significant verschil gevonden in het aantal tumor positieve lymfeklieren. Verder werden geen verschillen gevonden in de totale overleving en de recidief-vrije overleving tussen beide ziekenhuizen<sup>13,14</sup>. Blijkbaar is naast een nauwgezette anatomische chirurgische lymfeklierdissectie ook een gestandaardiseerde histopathologische evaluatie uiterst belangrijk. Totdat een gestandaardiseerde methode van histopathologische evaluatie is vastgesteld zou men dan ook terughoudend moeten zijn om de aantallen van gerapporteerde lymfeklieren te gebruiken als indicator voor kwaliteit van chirurgie en de lymph node density als prognostische factor.

### **Multi-modulaire behandeling van blaaskanker**

Bij de behandeling van het spierinvasieve blaascarcinoom bestaat multi-modulaire therapie voornamelijk uit neoadjuvante/inductie chemotherapie (NIC) gevolgd door chirurgie of radiotherapie. De studie die in **hoofdstuk 4** wordt beschreven geeft een overzicht van het behandelresultaat van patiënten met een lokaal-gevorderd en/of klier-positief blaascarcinoom, die geschikt waren voor chirurgie en eerst werden

behandeld met NIC in het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. De respons op chemotherapie werd beoordeeld na twee kuren chemotherapie. Eerdere publicaties hebben aangetoond dat in afwezigheid van respons na twee kuren, verdere chemotherapie geen toegevoegde waarde heeft<sup>15</sup>. Deze studie bevestigt dat de prognose van patiënten met een lokaal-gevorderd en klier-positief blaascarcinoom over het algemeen zeer matig is: ondanks inductie chemotherapie en consoliderende lokale therapie was de mediane OS 18 maanden en de 5-jaars OS 27.2%. Patiënten met een complete pathologische respons op inductie chemotherapie na chirurgie hebben een significant betere prognose (mediane OS 74 maanden en 5-jaars OS 53.8%). Klinische en pathologische respons na chemotherapie en de klinische lymfeklierstatus na chemotherapie (ycN-status) waren predictieve factoren voor OS<sup>16</sup>.

Bij de meeste studies waarin het potentiële voordeel van NIC werd onderzocht, werden klier-positieve patiënten geëxcludeerd, terwijl deze patiënten met een zeer matige prognose hypothetisch de meeste winst zouden kunnen behalen<sup>17</sup>. In **hoofdstuk 7** wordt een studie beschreven, waarin alleen klier-positieve patiënten zijn geïnccludeerd. In deze studie blijkt dat een op de vier patiënten na NIC een complete pathologische respons bereikt met daarbij een significante verbetering van de ziekte-specifieke overleving (DSS) (mediane DSS 127 maanden en 5-jaars DSS 63.5%). In deze serie waren de klinische en pathologische respons op NIC voorspellende factoren voor de overleving. Verder is een klinisch geïsoleerde lymfeklier respons geassocieerd met een betere overleving vergeleken met een geïsoleerde lokale respons in de blaas<sup>18</sup>.

In **hoofdstuk 4** wordt ingegaan op de beperkte nauwkeurigheid van de huidige beeldvormende technieken met betrekking tot de klinische stadiëring. De negatief voorspellende waarde van de klinische stadiëring met de huidige beeldvorming was 62.5%. Dit betekent dat bij 37.5% van de patiënten met een complete klinische respons na chemotherapie, toch nog rest-tumor wordt gevonden bij chirurgie<sup>16</sup>. De introductie van nieuwe beeldvormende modaliteiten zoals de FDG-PET/CT-scan en bijvoorbeeld diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) voor en na de NIC zouden de klinische stadiëring en respons evaluatie kunnen verbeteren<sup>19-21</sup>.

De beperkingen van de huidige beeldvormende technieken wordt ook weerspiegeld door de occulte lymfeklier metastasen die worden gevonden na PLND en cystectomie bij patiënten met een MIBC. Dit percentage van occulte kliermetastasen is zeer afhankelijk van het primaire tumorstadium: 2-5% in  $\leq$ pT1, 8-18% in pT2 en 36-46% in  $\geq$ pT3 tumoren<sup>22-27</sup>. Hypothetisch zal het gebruik van NIC dit percentage occulte kliermetastasen bij patiënten met MIBC reduceren. Om deze hypothese te toetsen werd in een studie een serie van klinisch klier-negatieve MIBC patiënten (cN0), behandeld met of zonder NIC, met elkaar vergeleken (**hoofdstuk 6**). Deze patiënten ondergingen allen een RC, waarbij consequent een zelfde PLND template werd gebruikt. Bij patiënten met een lokaal-gevorderd blaascarcinoom (cT3-4), kwamen LN metastasen significant minder vaak voor in de NIC groep vergeleken met de groep zonder NIC (21.9% versus 40.7%). Dit onderstreept de meerwaarde van NIC om occulte micrometastasen te behandelen<sup>28</sup>.

Ondanks verschillende publicaties die deze multi-modulaire behandeling met pre-operatieve chemotherapie ondersteunen, is deze behandelstrategie nog niet

geaccepteerd als de standaardbehandeling van het lokaal-gevorderde en klier-positieve blaascarcinoom<sup>17,29-32</sup>. Volgens een rapport van de National Cancer Data Base in 2007, werd peri-operatieve chemotherapy toegepast bij 11.6% van de patiënten met lokaal-gevorderd en/of klier-positief blaascarcinoom in de Verenigde Staten<sup>33</sup>. De meest voor de hand liggende verklaring voor deze terughoudendheid met betrekking tot de toepassing van neoadjuvante chemotherapie is de verwachte toxiciteit. Idealiter zou een dergelijke toxische behandeling alleen gestart worden bij patiënten die, op basis van tumor karakteristieken, voordeel zullen hebben bij deze multi-modulaire therapie. Er zijn verschillende publicaties over de toepassing van moleculaire markers om de prognose en chemosensitiviteit van blaastumoren te voorspellen. De toepassing van een combinatie van verschillende moleculaire markers (bijv. p53, pRb, p21 en p27) kan de basis vormen voor individualisatie van de behandeling van patiënten met spierinvasief en lokaal-gevorderd blaascarcinoom<sup>34-36</sup>.

### **Cisplatin-ongeschikte patiënten**

Wanneer patiënten geen cisplatin-bevattende combinatie chemotherapie kunnen ontvangen, worden zij veelal primair chirurgisch behandeld, omdat men in het algemeen ervan uitgaat dat andere combinaties van NIC (bijvoorbeeld carboplatin-bevattende combinatie chemotherapie) inferieur zijn ten opzichte van cisplatin-bevattende therapie. Echter in **hoofdstuk 5** is een studie beschreven, waarin carboplatin-bevattende combinatie chemotherapie een redelijk alternatief blijkt te zijn voor cisplatin-ongeschikte patiënten met een lokaal-gevorderd blaascarcinoom. De betreffende studie toont dat behandeling met gemcitabine en carboplatin voor lokaal-gevorderd en/of klierpositief blaascarcinoom tot vergelijkbare klinische en

pathologische respons rates en vergelijkbare overlevings uitkomsten leidt als cisplatin-bevattende therapie<sup>37</sup>.

### **Sequentiële chemoradiatie voor klein-cellig blaascarcinoom**

Een andere multi-modulaire behandel-optie bij blaaskanker bestaat uit sequentiële chemoradiatie (NIC gevolgd door uitwendige radiotherapie), voor patiënten met een limited disease klein-cellig blaascarcinoom (LD-SCCB). Deze blaas-sparende behandeling bij LD-SCCB blijkt redelijke resultaten te hebben: in 85.2% van de patiënten kan de blaas behouden blijven (**hoofdstuk 8**). Echter de prognose van deze patiënten met LD-SCCB, behandeld met sequentiële chemoradiatie blijkt matig met een mediane DSS van 47 maanden en een 5-jaars DSS van 39.6%<sup>38</sup>. Vanwege de ervaringen met een verhoogd risico op lokale toxiciteit in de blaas na concurrente chemoradiatie werd in ons instituut een aantal jaar geleden besloten om de radiotherapie na de NIC toe te dienen. Echter recentelijk werd gepubliceerd over de voordelige effecten die gerelateerd zouden zijn aan concurrente toediening van radiosensitizers (bijvoorbeeld cisplatin-bevattende chemotherapie) waarmee het cytotoxische effect van de radiotherapie werd versterkt<sup>39</sup>. Aangezien de technieken van de uitwendige radiotherapie in de afgelopen jaren zijn verbeterd en het risico op lokale toxiciteit is gereduceerd, mag verwacht worden dat concurrente chemoradiatie aan terrein zal winnen. Ondanks de resultaten van sequentiële chemoradiatie bij LD-SCCB zoals beschreven in **hoofdstuk 8**, blijft de optimale behandelstrategie voor patiënten met LD-SCCB, door de lage incidentie van de ziekte, controversieel. Sommige experts propageren NIC gevolgd door radicale chirurgie, met veelbelovende resultaten<sup>40</sup>. Om de optimale behandelstrategie voor deze zeldzame en agressieve ziekte te bepalen, zou een multi-center case-matched vergelijking

tussen de verschillende behandelmodaliteiten (NIC gevolgd door chirurgie of radiotherapie) zeer waardevol zijn.

## Conclusies

Concluderend kan gesteld worden dat voor een verbetering van de matige prognose van patiënten met een hoog risico blaascarcinoom:

- Een multi-disciplinaire aanpak essentieel is
- De klinische stadiëring en respons evaluatie met nieuwe beeldvormende technieken moet worden verbeterd
- Een moleculair gerichte therapie zal leiden tot individuele kanker behandeling

## Referenties

1. Sobin DH, Gospodarowicz M and Wittekind C (eds.): *TNM Classification of Malignant Tumours.*, Wiley-Blackwell, 2010.
2. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J and Roupret M: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol.* 59: 997-1008, 2011.
3. Meijer RP, van Onna IE, Kok ET and Bosch R: The risk profiles of three clinical types of carcinoma in situ of the bladder. *BJU Int*, 2010.
4. Hudson MA and Herr HW: Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.* 153: 564-72, 1995.
5. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S and Studer UE: Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol.* 179: 873-8; discussion 878, 2008.
6. Herr HW and Donat SM: Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. *J Urol.* 165: 62-4; discussion 64, 2001.
7. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thuroff JW, Franzaring L, Fisch M, Schulze H, Managadze G, Allhoff EP, el-Baz MA *et al.*: Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol.* 171: 139-44, 2004.
8. Konety BR, Joslyn SA and O'Donnell MA: Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. *J Urol.* 169: 946-50, 2003.



9. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE and Bajorin DF: Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 167: 1295-8, 2002.
10. Herr HW: The concept of lymph node density--is it ready for clinical practice? *J Urol.* 177: 1273-5; discussion 1275-6, 2007.
11. Kassouf W, Agarwal PK, Herr HW, Munsell MF, Spiess PE, Brown GA, Pisters L, Grossman HB, Dinney CP and Kamat AM: Lymph node density is superior to TNM nodal status in predicting disease-specific survival after radical cystectomy for bladder cancer: analysis of pooled data from MDACC and MSKCC. *J Clin Oncol.* 26: 121-6, 2008.
12. May M, Herrmann E, Bolenz C, Tiemann A, Brookman-May S, Fritsche HM, Burger M, Buchner A, Gratzke C, Wulfing C *et al.*: Lymph node density affects cancer-specific survival in patients with lymph node-positive urothelial bladder cancer following radical cystectomy. *Eur Urol.* 59: 712-8, 2011.
13. Meijer RP, Nunnink CJ, Wassenaar AE, Bex A, van der Poel HG, van Rhijn BW, Meinhardt W and Horenblas S: Standard lymph node dissection for bladder cancer: significant variability in the number of reported lymph nodes. *J Urol.* 187: 446-50, 2012.
14. Mertens LS, Meijer RP, van Werkhoven E, Bex A, van der Poel HG, van Rhijn BW, Meinhardt W and Horenblas S: Differences in histopathological evaluation of standard lymph node dissections result in differences in nodal count but not in survival. *World J Urol*, 2012.
15. Splinter TA, Pavone-Macaluso M, Jacqmin D, Roberts JT, Carpentier P, de Pauw M and Sylvester R: A European Organization for Research and Treatment of Cancer--Genitourinary Group phase 2 study of chemotherapy in stage T3-4N0-XM0 transitional cell cancer of the bladder: evaluation of clinical response. *J Urol.* 148: 1793-6, 1992.
16. Meijer RP, Nieuwenhuijzen JA, Meinhardt W, Bex A, van der Poel HG, van Rhijn BW, Kerst JM, Bergman AM, van Werkhoven E and Horenblas S: Response to induction chemotherapy and surgery in non-organ confined bladder cancer: a single institution experience. *Eur J Surg Oncol*, 2013.
17. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D and Parmar MK: International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol.* 29: 2171-7, 2011.
18. Meijer RP, Mertens LS, van Rhijn BW, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Kerst JM, Bergman AM, Fioole-Bruining A, van Werkhoven E *et al.*: Induction chemotherapy followed by surgery in node positive bladder cancer. *Urology.* 2013, 2013.
19. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, Siegel C, Cao D, Gao F and Siegel BA: Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 27: 4314-20, 2009.
20. Yoshida S, Koga F, Kawakami S, Ishii C, Tanaka H, Numao N, Sakai Y, Saito K, Masuda H, Fujii Y *et al.*: Initial experience of diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess therapeutic response to induction chemoradiotherapy against muscle-invasive bladder cancer. *Urology.* 75: 387-91, 2010.
21. Mertens LS, Fioole-Bruining A, van Rhijn BW, Kerst JM, Bergman AM, Vogel WV, Vegt E and Horenblas S: FDG-PET/CT in Monitoring Response of Pelvic Lymph Node Metastases to Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer. *J Urol*, 2012.

22. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, Abol-Enein H, Mosbah A, Ashamalla A and el-Baz MA: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol.* 180: 121-7, 2008.
23. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M and Volkmer BG: Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol.* 176: 486-92; discussion 491-2, 2006.
24. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R and Studer UE: Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 21: 690-6, 2003.
25. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M *et al.*: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 19: 666-75, 2001.
26. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Sagalowsky AI *et al.*: Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* 176: 2414-22; discussion 2422, 2006.
27. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, Dorin RP, Cai J, Roth B, Miranda G, Birkhauser F, Stein J, Burkhard FC *et al.*: Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol.* 186: 1261-8, 2011.
28. Mertens LS, Meijer RP, Meinhardt W, van der Poel HG, Bex A, Kerst JM, van der Heijden MS, Bergman AM, Horenblas S and van Rhijn BW: occult lymph node metastases in patients with muscle invasive bladder cancer: incidence after neoadjuvant chemotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *BJU Int*, 2013.
29. Blick C, Hall P, Pwint T, Al-Terkait F, Crew J, Powles T, Macaulay V, Munro N, Douglas D, Kilbey N *et al.*: Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (AMVAC) as neoadjuvant chemotherapy for patients with muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer.* 118: 3920-7, 2012.
30. Hall RR: Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002.
31. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J and Lukka H: Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 171: 561-9, 2004.
32. Burger M, Mulders P and Witjes W: Use of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer is low among major European centres: results of a feasibility questionnaire. *Eur Urol.* 61: 1070-1, 2012.
33. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, Carroll PR and Nanus DM: Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol.* 178: 451-4, 2007.
34. Shariat SF, Chade DC, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Isbarn H, Fradet Y, Bastian PJ, Nielsen ME, Capitanio U, Jeldres C *et al.*: Combination of multiple molecular markers can improve prognostication in patients with locally advanced and lymph node positive bladder cancer. *J Urol.* 183: 68-75, 2010.
35. Cote RJ and Datar RH: Therapeutic approaches to bladder cancer: identifying targets and mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol.* 46 Suppl: S67-83, 2003.
36. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, Stein JP, Shi SR, Raghavan D, Esrig D, Steinberg G, Wood D, Klotz L *et al.*: Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol.* 29: 3443-9, 2011.

37. Mertens LS, Meijer RP, Kerst JM, Bergman AM, van Tinteren H, van Rhijn BW and Horenblas S: Carboplatin based induction chemotherapy for nonorgan confined bladder cancer--a reasonable alternative for cisplatin unfit patients? *J Urol.* 188: 1108-13, 2012.
38. Meijer RP, Meinhardt W, van der Poel HG, van Rhijn BW, Kerst JM, Pos FJ, Horenblas S and Bex A: Local control rate and prognosis after sequential chemoradiation for small cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol*, 2012.
39. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, Crundwell M, Sizer B, Sreenivasan T, Hendron C *et al.*: Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 366: 1477-88, 2012.
40. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, Moran C, Shen Y, Pisters LL, Grossman HB, Swanson DA and Millikan RE: Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol.* 172: 481-4, 2004.