

# Richtlijnmodule

## Brachytherapie bij de behandeling van patiënten met een spierinvasief blaascarcinoom

### **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging voor Urologie

### **IN SAMENWERKING MET**

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

### **MET ONDERSTEUNING VAN**

Kennisinstituut van Medisch Specialisten

### **FINANCIERING**

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

**Colofon**

MODULE BRACHYTHERAPIE

© 2016

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT

030 282 3218

[nvu@xs4all.nl](mailto:nvu@xs4all.nl)

[www.nvu.nl](http://www.nvu.nl)

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

## Samenstelling van de werkgroep

- Prof. Dr. J.A. Witjes, uroloog, Radboud UMC, Nijmegen [NVU] (voorzitter)
- Dr. A.G. van der Heijden, uroloog, Radboud UMC, Nijmegen [NVU]
- Dr. R.I. Nooter, uroloog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam [NVU]
- Dr. B.W.G. van Rhijn, uroloog, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam [NVU]
- Dr. T.J. Smilde, internist-oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch [NIV]
- Dr. A.M. Bergman, internist-oncoloog, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam [NIV]
- Dr. C.A. Hulsbergen-van de Kaa, patholoog, Radboud UMC, Nijmegen [NVvP]
- Dr. A.M. Leliveld, uroloog, UMCG, Groningen [NVU]
- Dr. M.C.C.M. Hulshof, radiotherapeut, AMC, Amsterdam [NVRO]

Met ondersteuning van:

- P.H. Broos, MSc, senior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- H.L. Vreeken, MSc, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten, tot december 2015
- E.A. Rake, MSc, junior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten, vanaf januari 2016

## Achtergrond en inleiding

### Aanleiding voor het maken van de module

Blaascarcinoom is een relatief veelvoorkomende vorm van kanker met wereldwijd meer dan 300.000 nieuwe patiënten per jaar. In Nederland wordt jaarlijks bij ca. 6700 mensen deze diagnose gesteld (Nederlandse Kankerregistratie, 2015). Blaascarcinoom is daarmee de vierde meest voorkomende tumor bij mannen en de achtste bij vrouwen. Blaascarcinoom wordt vooral bij mensen ouder dan 60 jaar vastgesteld en komt viermaal zo vaak voor bij mannen als bij vrouwen. Bij een tumor van de blaaswand wordt onderscheid gemaakt tussen een niet-spierinvasief (ongeveer 70% van de gevallen) en een spierinvasief groeiende blaastumor (Richtlijn urotheelcarcinoom van de blaas, 2009). Een spierinvasief groeiende tumor bevindt zich zowel in het blaasslijmvlies als in de blaasspier. De behandeling hiervan is over het algemeen radicaal, bijvoorbeeld het verwijderen van de blaas. Een oppervlakkig groeiende tumor bevindt zich alleen in het blaasslijmvlies en wordt over het algemeen veel minder radicaal behandeld, namelijk met het wegschrappen van de tumor en het al dan niet nabehandelen met blaasspoelingen. De blaas zelf wordt dus niet verwijderd. In een minderheid van de gevallen kan een niet-invasieve tumor wel invasief worden.

Deze richtlijnmodule is ontwikkeld in het kader van het project Adaptatie van de EAU richtlijnen muscle-invasive bladder cancer en non-muscle-invasive bladder cancer. Voor de overige onderdelen van de behandeling van blaascarcinoom wordt verwezen naar deze EAU richtlijnen en het NVU-document Blaascarcinoom met de vertaalde aanbevelingen van deze richtlijn ([www.nvu.nl](http://www.nvu.nl)).

### Doel module

Deze module beoogt een leidraad te geven voor het handelen in de dagelijkse praktijk en geeft aanbevelingen over de behandeling van patiënten met die in aanmerking komen voor brachytherapie.

### Afbakening van de module

Alle patiënten met blaascarcinoom, zowel niet-spierinvasief als spierinvasief, zolang het om het histologische type urotheelcarcinoom gaat, welke 90% van alle blaascarcinomen omvat.

### Beoogde gebruikers van de module

Deze module is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling, follow-up en begeleiding van patiënten met urotheelcarcinoom van de blaas, zoals urologen, radiotherapeuten, medisch oncologen, pathologen, radiologen, huisartsen, oncologieverpleegkundigen, maatschappelijk werkers en psychologen. Tevens kan de richtlijn houvast bieden aan patiënten en hun naasten. Het KWF gebruikt deze richtlijn voor het maken van patiënten-informatiemateriaal.

### Geldigheid

Uiterlijk in 2017 bepalen het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Urologie en het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie of deze module nog actueel is. De werkgroep adviseert de search van de module Brachytherapie jaarlijks te herhalen en indien er nieuw bewijs beschikbaar is, de module te vernieuwen.

De Nederlandse Vereniging voor Urologie en Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie zijn als houders van deze module de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze module. De andere aan deze module deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de module delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

### Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten ([www.kennisinstituut.nl](http://www.kennisinstituut.nl)) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

### Doel en doelgroep

#### Doel

Het doel van de module is duidelijkheid en uniformiteit te creëren voor behandelaars over de behandeling van blaascarcinoom wat betreft Brachytherapie.

#### Doelgroep

De module beoogt een praktisch handvat te bieden aan behandelaars in de tweede lijn van de patiënt met blaascarcinoom, zoals urologen, internisten, pathologen en radiologen.

### Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhouden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten, een overzicht vindt u hieronder:

Wergroep lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
<b>Bergman</b>	Internist oncoloog		Investigator Initiated studie bij blaaskankerpatiënten gesponsord door Amgen B.V.	Geen
<b>Hulsbergen-Van de Kaa</b>	Patholoog, consulent urologische pathologie Radboudumc	consulent pediatrie oncologische pathologie UMCU - detachering op consult basis	Advisory Board Roche PD-L1	Geen
<b>Hulshof</b>	Radiotherapeut-oncoloog AMC Voorzitter LPRU	Geen	Geen	Geen
<b>Lelieveld</b>	commissie lid. Deelname vergaderingen en voorbereiding en uitvoeren van verdeelde taken.	uroloog UMC Groningen. Lid oncoforum waarvoor reporter op onco-urologie congressen en review van slides met abstracts van die congressen. Tegen vergoeding.	Geen	Geen

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
<b>Nooter</b>	full time uroloog SFG	Geen	Geen	Geen
<b>Smilde</b>	internist oncoloog	werkzaam als internist oncoloog in Jeroen Bosch ziekenhuis, met als bijzonder aandachtsgebied uro-oncologie. Lid stuurgroep uro-oncologie IKNL regio Zuid	Geen	Geen
<b>Van der Heijden</b>	oncologisch uroloog Radboudumc	Geen	Reputatiemanagement: lid van Europese richtlijn voor spierinvasief blaascarcinoom Kennisvalorisatie: eigendom patent genenpanel voor prognose hoog risico niet spierinvasief blaascarcinoom Overige belangen: adviesraad Janssen Pharmaceutical Adviesraad Ferring Pharmaceutical	Geen
<b>Van Rhijn</b>	uroloog	geen	Persoonlijke financiële belangen / relaties: advisory board meeting: Astellas Bladder Cancer Discovery meeting, 10 en 11 feb 2015 Reputatiemanagement: Lid 'European Association of Urology Guideline Panel on Non-Muscle Invasive (Ta, T1 and CIS) Bladder Cancer' en 'European Association of Urology Guideline Panel on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinomas'. Voorzitter Spierinvasieve Blaascarcinoom werkgroep van DUOS (Dutch UroOncology Studygroup).	Geen
<b>Witjes</b>	oncologisch uroloog en opleider Radboudumc, 1.0 FTE	geen	voorzitter van Europese richtlijn voor spierinvasief blaascarcinoom vanaf 2014: adjuvante studie na cystectomie BMS; markerstudie NMIBC Cepheid; NMIBC studie Taris; KWF studie blaaskanker zorg; prostaat kanker imaging studie Aestellas; ZonMW studie (robot) cystectomie; prostaat kanker diagnose studie KWF; keuzehulp urienderivatatie KWF en Ipsen adviseur in of na 2014: MEL Amsterdam, Sanofi Pasteur, Spectrum Pharma, Astellas, MSD, Ipsen, Photocure, Nucleix Ltd	Geen

## Literatuur

Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.  
[http://richtlijndatabase.nl/over\\_deze\\_site/over\\_richtlijnontwikkeling.html](http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html)  
 Nederlandse Kankerregistratie, 2015 [http://www.cijferoverkanker.nl/selecties/Dataset\\_2/img5742bccca2da2](http://www.cijferoverkanker.nl/selecties/Dataset_2/img5742bccca2da2).  
 Richtlijn urotheelcarcinoom van de blaas (2009). <http://www.oncoline.nl/urotheelcarcinoom-van-de-blaas>.

## Module Brachytherapie

### Leeswijzer

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase ([www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl)). Verwijzingen naar tabbladen zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de bijlagen aan het einde van de hoofdtekst.

### Uitgangsvraag

Wat is de positie van brachytherapie bij de behandeling van patiënten met een invasief blaascarcinoom?

### Inleiding

De huidige standaard behandeling voor het invasieve (cT1-4aN0M0) urotheelcarcinoom van de blaas is een radicale cystectomie met eventueel perioperatieve chemotherapie. Chemoradiatie van de blaas is een geaccepteerd alternatief in een geselecteerde patiëntengroep die goed geïnformeerd is.

Daarnaast wordt in Nederland en mindere mate België en Frankrijk ook brachytherapie van de blaas (voorafgegaan door externe radiotherapie) toegepast. Deze behandeling is gereserveerd voor een selecte groep van patiënten met invasief urotheelcarcinoom. De inclusie criteria zijn cT1-3N0M0, solitair urotheelcarcinoom met een tumordiameter van minder dan drie tot vijf cm en niet gelegen ter plaatse van de blaashals en/of trigonum van de blaas. De techniek wordt beschreven in Bos (2014) en Koning (2012). Lokale controle van de tumor vijf jaar na behandeling wordt bereikt in 73 tot 89% van deze zorgvuldig geselecteerde patiënten groep. De voordelen van brachytherapie zijn behoud van de blaas en de hoge locale dosis die ter plaatse van het tumorbed gegeven kan worden.

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de effectiviteit van brachytherapie vergeleken met cystectomie bij patiënten met een invasief blaascarcinoom?

P: Patiënten met invasief blaascarcinoom T1 en T2

I: Brachytherapie

C: Cystectomie

O: mortaliteit/overleving, blaas-behoud, recidief, complicaties.

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit/overleving, blaas-behoud, recidief en complicaties (een) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

#### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (OVID) en Embase is op 27 augustus 2015 met relevante zoektermen gezocht naar gerandomiseerde niet-gerandomiseerde studies, gecontroleerde en ongecontroleerde studies over Brachytherapie vanaf 1980. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 403 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkend onderzoek, een studiepopulatie van tenminste 20 deelnemers van volwassen leeftijd met een invasief blaascarcinoom (T1-T2) waarbij brachytherapie werd vergeleken met cystectomie. De volgende uitkomstmaten dienden gerapporteerd te worden: mortaliteit/overleving, recidief en complicaties. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie elf studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens negen studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd.

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

### **Samenvatting literatuur**

#### *Beschrijving studies*

In de retrospectieve studie van Nieuwenhuijzen, 2005 werden 108 patiënten die behandeld waren met brachytherapie (192Iridium) vergeleken met 77 patiënten die een radicale cystectomie hadden ondergaan. De twee groepen waren beperkt vergelijkbaar: in de cystectomie-groep werden patiënten geïnccludeerd waarbij de tumordiameter niet bepaald was (54 patiënten, 70%), terwijl in de brachytherapie-groep de patiënten een tumor van maximaal vijf centimeter hadden (vijf patiënten hadden een tumor waarbij de diameter niet was bepaald, 5%). Verder verschilden de groepen ook enigszins in stadium van de tumor (de brachytherapie-groep had significant meer patiënten met een T2-tumor ten opzichte van de cystectomiegroep). In de brachytherapie-groep hadden alle patiënten één tumor, in de cystectomie-groep had 78% (n=60) van de patiënten meerdere tumoren. De patiënten die een cystectomie hadden ondergaan waren niet geschikt voor behandeling door middel van brachytherapie, voornamelijk omdat ze meervoudige tumoren hadden. De studie gaf weinig toelichting op de follow-up van patiënten, waardoor er veel gecensureerde data waren tussen de tijdsintervallen in de overlevingscurve zonder dat duidelijk is waarom deze patiënten niet meer gevolgd werden in de tijd. De mediane follow-up was 54 maanden in de brachytherapie-groep (range 1 tot 178 maanden) en 24 maanden in de cystectomie-groep (range van 1 tot 174 maanden); voor patiënten die nog leefden aan het eind van de studie was de follow-up 68 maanden in de brachytherapie-groep en 30 maanden in de cystectomie-groep.

In de retrospectieve case-control studie van Van der Steen-Banasik, 2009 werden 76 patiënten die behandeld waren met brachytherapie (192Iridium) vergeleken met 65 patiënten die een radicale cystectomie hadden ondergaan. De patiënten in de controlegroep (cystectomie) voldeden aan het criterium dat ze ook brachytherapie hadden kunnen ondergaan. Zodoende bestonden beide groepen uit patiënten met tumoren kleiner dan vijf centimeter. De brachytherapie-groep hadden 80% een cT2 tumor ten opzichte van 100% in de



cystectomiegroep; 20% had een T1 met graad 3 tumor in de brachytherapie-groep ( $p=0.00$ ). In de cystectomie-groep hadden alle patiënten een enkelvoudige tumor, in de brachytherapie-groep had 12% een meervoudige tumor ( $p=0.004$ ). De gemiddelde leeftijd bij de start van de behandeling was 68.3 jaar met een standaarddeviatie van 8,9 in de brachytherapie-groep en 63,3 met een standaarddeviatie van tien jaar in de cystectomie-groep ( $p=0,002$ ). De mediane follow-up was 5,7 jaar in de brachytherapie-groep en 5,1 jaar in de cystectomie-groep. Ook in deze studie werd niet duidelijk hoeveel censored data er tussen de tijdsintervallen waren en waarom deze patiënten niet meer gevolgd werden in de tijd.

## **Resultaten**

### *Overleving*

In de studie van Nieuwenhuijzen, 2005 werd een gecorrigeerde algehele-overleving gevonden van 65% na vijf jaar in de brachytherapie groep en 62% in de cystectomiegroep (geen p-waarde gerapporteerd); na tien jaar was dit respectievelijk 53% en 51% (geen p-waarde gerapporteerd). De correctiefactoren waren: leeftijd, tumor stadium (T1 vs. T2), lymfeklieren (Nx vs. N0), graad van de tumor, enkelvoudige vs. meervoudige tumor. De gecorrigeerde ziekte-specifieke overleving was 75% na vijf jaar in de brachytherapie-groep en 66% in de cystectomie-groep (geen p-waarde gerapporteerd); na tien jaar was dit respectievelijk 70% en 66% (geen p-waarde gerapporteerd).

In de studie van Van der Steen-Banasik, 2009 werd een algehele-overleving gevonden van 57% na vijf jaar en in de brachytherapie-groep en 52% in de cystectomiegroep; na tien jaar was dit respectievelijk 33% en 42% ( $p=0,7$ ). De ziekte-specifieke overleving was na vijf jaar 71% in de brachytherapie-groep en 60% in de cystectomie-groep; na tien jaar was dit 66% respectievelijk 57% ( $p=0,12$ ). De algehele-overleving werd gecorrigeerd voor leeftijd, maar dit had geen significante invloed op de overlevingspercentages. De niet-gecorrigeerde overlevingspercentages zijn te vinden in de evidence-tabellen.

### *Recidief*

In de studie van Nieuwenhuijzen, 2005 trad bij 23 van de 108 patiënten (21,3%) in de brachytherapie-groep een recidief op. De gemiddelde tijd tot het optreden van een recidief was 20 maanden. Zeven patiënten (6,5% van het totaal) hadden een oppervlakkig recidief (Ta/Tis/T1) en zestien patiënten (14,8% van het totaal) een spier-invasief recidief. De studie rapporteerde geen informatie over recidief voor de cystectomie-groep.

In de studie van Van der Steen-Banasik, 2009 trad er bij 35 patiënten (46%) van de brachytherapiegroep een recidief op. Bij 25 patiënten betrof dit een lokaal recidief. Hiervan waren er veertien patiënten die een recidief op een tweede locatie hadden, negen hadden een 'true-in implant recidief' en twee hadden een geïsoleerde urethra recidief.

In de cystectomie-groep traden er bij 22 patiënten recidieven op, de meeste recidieven werden binnen twee jaar vastgesteld, met een range van 1 tot 51 maanden. Zeven patiënten ontwikkelden alleen een lokaal recidief, negen patiënten een metastase en zes patiënten hadden een lokaal recidief in combinatie met een metastase. Er werd geen statistische analyse uitgevoerd om de groepen te vergelijken voor deze uitkomstmaat.

### *Complicaties*

Complicaties werden alleen in de studie van Van der Steen-Banasik, 2009 gerapporteerd.

In de brachytherapie-groep traden er bij 13 patiënten (17%) acute toxiciteit op (binnen drie maanden) en bij acht patiënten (11%) late toxiciteit (na drie maanden).

In de cystectomie-groep hadden 47 patiënten (72%) last van complicaties. Acute toxiciteit kwam voor bij 34 patiënten (52%) en late toxiciteit (na drie maanden) werd gezien in 30 patiënten (52%). Er werden geen p-waardes gerapporteerd om de groepen te vergelijken.

Hieronder is nog een korte beschrijving van een aantal complicaties gegeven, het gaat om het aantal gevallen, het is niet altijd duidelijk om hoeveel patiënten het ging (soms traden er meerdere complicaties per patiënt).

In de Brachytherapie-groep was er één geval van postoperatieve ileus en één geval van pneumonie. Twee patiënten werden psychotisch door de behandeling en één patiënt moest een laparotomie ondergaan naar aanleiding van het bloeden van de blaas. Deze complicaties traden allemaal binnen drie maanden op.

In de cystectomie-groep waren meer complicaties te vinden: zeven keer binnen drie maanden was er sprake van sepsis, drie keer van een bloeding, vier keer een geval van postoperatieve ileus. Twee keer kwam er later dan drie maanden na de behandeling een postoperatieve ileus voor.

De specifieke complicaties van beide groepen zijn terug te vinden in de evidence tabel.

#### *Blaasbehoud*

In de studie van Van der Steen-Banasik, 2009 behielden 52 patiënten hun blaas (67% van de brachytherapie-groep).

In de studie van Nieuwenhuijzen, 2006 behield 92% van de 'long-term survivors' hun blaas in de brachytherapie-groep. Na tien jaar na de behandeling waren er nog 19 mensen over in deze groep, dus dat zou betekenen dat het gaat om 17 patiënten, maar dit werd niet duidelijk gerapporteerd in de studie.

#### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor alle uitkomstmaten is gestart op lage bewijskracht vanwege de observationele studie-opzet. Vervolgens is dit met één niveau verlaagd naar zeer lage bewijskracht gezien de bias ten gevolge van indirectheid (verschillen tussen de patiëntgroepen), het geringe aantal patiënten (imprecisie) en de beperkingen in onderzoeksoopzet (weinig informatie over censored data en follow-up van patiënten).

## Conclusies

<b>Ze er laag GRADE</b>	<p>Overleving</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat brachytherapie, eventueel gevolgd door cystectomie, resulteert in vergelijkbare ziekte-specifieke overleving en overall overleving in vergelijking met radicale cystectomie in geselecteerde patiënten.</p> <p><i>Bronnen (Nieuwenhuijzen, 2005; Van der Steen-Banasik, 2009)</i></p>
<b>Ze er laag GRADE</b>	<p>Recidief</p> <p>Over het algemeen is er onvoldoende informatie beschikbaar om een conclusie te trekken over het optreden van recidieven. Bij zorgvuldig geselecteerden patiënten is er geen significant verschil tussen beide behandelmodaliteiten gevonden.</p> <p><i>Bronnen (Nieuwenhuijzen, 2005; Van der Steen-Banasik, 2009)</i></p>
<b>Ze er laag GRADE</b>	<p>Complicaties</p> <p>Er zijn aanwijzingen uit één studie dat naast de acute toxiciteit ook de late toxiciteit minder is bij brachytherapie dan bij radicale cystectomie.</p> <p><i>Bronnen (Van der Steen-Banasik, 2009)</i></p>

## Overwegingen

Naast de bovenstaande vergelijkende studies, zijn er nog enkele niet-vergelijkende studies te noemen om de toepasbaarheid van brachytherapie te laten zien. De grootste Nederlandse multi-center serie (n=1040) over brachytherapie werd in 2012 gepubliceerd (Koning, 2012). De vijf-jaar-cijfers uit deze studie zijn als volgt: 75% recidief-vrij, 74% metastase-vrij, 61% ziekte vrij, 62% algehele overleving. In de meeste instituten werd daarbij gestreefd naar een zo radicale mogelijk resectie middels TURB. Een systematische review over de resultaten van brachytherapie gepubliceerd in 2014 liet zien dat wederom voor een goed geselecteerde groep patiënten met invasief blaascarcinoom, de overall survival tenminste gelijk is aan radicale cystectomie (Bos, 2014). Alhoewel de protocollaire inclusie voor brachytherapie tumoren tot 5 cm bedroeg, blijken de studieresultaten voornamelijk beperkt te zijn tot tumoren van maximaal 3 cm.

Brachytherapie voor de behandeling van het invasieve blaascarcinoom wordt wereldwijd met uitzondering van Nederland zeer weinig toegepast. Vanwege de strenge selectie criteria om in aanmerking te komen voor brachytherapie, is een vergelijking met de standaard behandeling (radicale cystectomie) onmogelijk en de literatuur hierover is ook zeer beperkt. Er kunnen dan ook slechts voorzichtige conclusies met lage bewijslast over de toepasbaarheid van brachytherapie getrokken worden. Alles bij elkaar zijn de cijfers die er zijn over overleving, recidieven en toxiciteit, zeker niet ongunstig voor brachytherapie ten opzichte van de standaard behandeling, radicale cystectomie in een zeer geselecteerde patiëntengroep. De werkgroep geeft aan dat een tumor met een diameter van maximaal 3 cm het meest toegankelijk lijkt voor brachytherapie. Voor tumoren tussen 3 en 5 cm dient de indicatie en technische haalbaarheid voor brachytherapie individueel te worden afgewogen.

## Aanbevelingen

Pas brachytherapie alleen toe bij patiënten die voldoen aan de volgende criteria:

- invasieve blaastumor, maximaal 3 cm diameter, solitaire tumor, buiten trigonum/blaashals;
- gestadieerd als cT1-3aN0M0 urotheelcarcinoom.

Pas geen brachytherapie toe bij patiënten met CIS en/of ernstige mictieklachten.

## Geldigheid en Onderhoud

De search zal jaarlijks herhaald worden en zo nodig wordt de literatuursamenvatting en tekst bijgewerkt.

## Literatuur

- Bos MK, Marmolejo RO, Rasch CR, et al. Bladder preservation with brachytherapy compared to cystectomy for T1-T3 muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2014;6(2):191-9
- Koning CC, Blank LE, Koedooder C, et al. Brachytherapy after external beam radiotherapy and limited surgery preserves bladders for patients with solitary pT1-pT3 bladder tumors. *Annals of Oncology*. 2012;23(11):2948-53.
- Nieuwenhuijzen JA, Pos F, Moonen LM, et al. Survival after bladder-preservation with brachytherapy versus radical cystectomy; a single institution experience. *European Urology*. 2005;48(2):239-45.
- Van der Steen-Banasik E, Ploeg M, Witjes JA, et al. Brachytherapy versus cystectomy in solitary bladder cancer: a case control, multicentre, East-Netherlands study. *Radiotherapy & Oncology*. 2009;93(2):352-71

## Verantwoording module Brachytherapie

### *AGREE*

Deze module is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit ([www.kwaliteitskoepel.nl](http://www.kwaliteitskoepel.nl)). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) ([www.agreetrust.org](http://www.agreetrust.org)), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op de 'richtlijnen voor richtlijn' voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen ([www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)).

### *Uitgangsvragen en uitkomstmaten*

De adviseur heeft de concept-uitgangsvraag opgesteld en deze met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvraag heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als kritiek, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep welke verschillen zij klinisch relevant vonden.

### *Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur*

Vervolgens werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroep leden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

### *Kwaliteitsbeoordeling individuele studies*

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

### *Samenvatten van de literatuur*

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur.

### *Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs*

#### A) Voor interventievragen

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, matig, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> <li>- er is veel vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>- het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan.</li> </ul>
Matig	<ul style="list-style-type: none"> <li>- er is matig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>- het is mogelijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan.</li> </ul>
Laag	<ul style="list-style-type: none"> <li>- er is beperkt vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>- het is waarschijnlijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan.</li> </ul>
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> <li>- er is weinig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>- de conclusie is zeer onzeker.</li> </ul>

### *Formuleren van de conclusies*

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar één of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

### *Overwegingen*

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld onder het kopje 'Overwegingen'.

### *Formuleren van aanbevelingen*

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen.

### *Commentaar- en autorisatiefase*

De conceptmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve module werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

### **Literatuur**

- Brouwers MC, Kho ME, Brouman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. [http://richtlijndatabase.nl/over\\_deze\\_site/over\\_richtlijnontwikkeling.html](http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html)
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from [http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/\\_design/client/handbook/handbook.html](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html).

## Bijlagen bij module brachytherapie

### Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Bos, 2014	Groepeert niet-vergelijkende studies over cystectomie en over brachytherapie (t1-t3) waarna de behandelingen worden vergeleken; geen juiste vergelijking voor de uitgangsvraag
Colvett, 1996	Review, geen systematic review
De Neve, 1992	Oude behandelmethode (caesium naalden) die niet meer wordt toegepast
Smith, 2013	Comprehensive review
Hulshof, 2013	Geen primair onderzoek of systematic review
Koning, 2012	Geen vergelijkend onderzoek
van der Veen, 2001	Narrative review
Pernot, 1996	Geen vergelijkend onderzoek
van der Werf-Messing, 1983	Geen vergelijkend onderzoek

### Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1980-aug. 2015 Engels, Nederlands	1 exp Urinary Bladder Neoplasms/ or exp transitional cell carcinoma/ (49952) 2 (bladder NEAR/3 (cancer* or carcin* or malig* or tumor* or tumour* or neoplas* or squamous)).ti,ab,kw. (41075) 3 1 or 2 (59549) 4 limit 3 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english)) (41251) 9 Brachytherapy/ (16391) 10 (Brachytherap* or ICBT).ti,ab,kw. (13339) 11 9 or 10 (19985) 12 4 and 11 (204) 13 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (249387) 14 12 and 13 (5) 15 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*:ab,ti or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1512514) 16 12 and 15 (30) 17 14 or 16 (32) – 31 uniek 18 12 not 17 (172) 169 uniek	403

Embase (Elsevier)	<p>'bladder tumor'/exp OR 'transitional cell carcinoma'/exp OR (bladder NEAR/3 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR squamous)):ab,ti</p> <p>AND ('brachytherapy'/exp OR brachytherap*:ab,ti OR icbt:ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [1980-2015]/py NOT 'conference abstract':it</p> <p>AND 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it) OR 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) (66) – 42 uniek Overig (238) – 161uniek</p>
-------------------	---

### Evidence tabel

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Nieuwenhuijzen, 2005	<p><u>Type of study:</u> retrospective study</p> <p><u>Setting:</u> Department of Urology/Radiology general hospital</p> <p><u>Country:</u> Netherlands</p> <p><u>Source of funding:</u> Not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Patients treated between 1988-2003</li> <li>- patients with clinical stage T1G3 and T2 tumours with a diameter ≤5 cm</li> <li>- Up to 1997 stage T3a (tumour invades in deep muscle). From 1997 onwards, T3a became T2b.All stages were converted to the 2002 TNM-system of the International Union Against Cancer, so a T3a tumour before 1997 is included in the analysis as T2 tumour.</li> <li>-tumors with unknown diameter were included in the cystectomy group if applicable</li> </ul>	Brachytherapy with <sup>192</sup> Iridium. The mean application time was 71 h ranging from 36 –102 h and the mean dose rate was 59 cGy/h ranging from 40–110 cGy/h.	Pelvic iliac lymphadenectomy with a radical cystectomy and urinary diversion. The neighbouring organs, (prostate and seminal vesicles in males, uterus and adnexa in females) were also removed in most cases.	<p><u>Length of follow-up:</u></p> <p>Median (range)</p> <p>I: 54 months (1-178)</p> <p>C: 24 (1-174)</p> <p>For patients still alive the median follow-up was:</p> <p>I: 30 months</p> <p>C: 68 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u></p> <p>Intervention: 56 % up to 5 years</p> <p>83% up to 10 years</p> <p>Reasons: not reported</p>	<p><u>Survival:</u></p> <p>The 5/10 year overall survival rates</p> <p>I: 62%/50%</p> <p>C: 67%/58%</p> <p>(p = 0.67).</p> <p>The 5/10 year disease specific survival rates</p> <p>I: 73%/67%</p> <p>C: 72%/72%</p> <p>(p = 0.28).</p> <p>The adjusted 5/10 year overall survival rates</p> <p>I: 65%/53%</p> <p>C: 62%/51%</p> <p>Hazard ratio for treatment type (cystectomy vs. brachytherapy, overall survival): (95%CI) 1.6 (0.7 – 3.6)</p> <p>Adjusted 5/10 year disease specific survival rates</p> <p>I: 75%/70%</p> <p>C: 66%/66%</p> <p>Hazard ratio for treatment type (cystectomy vs. brachytherapy, disease specific survival):</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> This study does not provide evidence regarding survival against the use of bladder preservation with brachytherapy for patients with solitary, T1–T2 invasive bladder cancer of &lt;_5 cm diameter, seeking bladder-sparing alternatives to radical cystectomy</p> <p><u>Comments:</u> Patient</p>



		<p><u>Exclusion criteria:</u> For cystectomy: Patients who had previous irradiation for bladder cancer or neoadjuvant chemotherapy were excluded from analysis</p> <p><u>N total at baseline:</u> I: 108 C: 77</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> Age: median (range) I: 63 (31-88) C: 63 (36-84) P=0.79</p> <p>Gender (%male) I: 82% C: 81% P=0.78</p> <p>T-stage: T1: I: 16% C: 84% T2: I: 36% C: 64% P=0.002</p> <p>Tumor diameter &lt; 3cm: I: 72% C: 23% 3-5cm: I: 23% C: 14%</p>			<p>(probably because people died)</p> <p>Control: Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>(95%CI) 2.0 (0.8 – 5.1)</p> <p><u>Recurrence within 20 months (mean):</u> I: 23/108: 7 superficial (Ta/Tis/T1), 16 muscle invasive</p>	<p>selection: In total 77 cystectomy patients were selected. They were no candidates for brachytherapy for the following reasons; multiple bladder tumours (60), previous irradiation (3), patients' choice (2), tumour location not suitable (3), inadequate bladder capacity (2), unknown (7)</p> <p>Brachytherapy included only those patients with solitary tumours, whereas the majority of the cystectomy patients had multi-focal tumours. Furthermore, the brachytherapy group included only tumours smaller than 5 cm. Because tumour</p>
--	--	---	--	--	--	---	--

		<p>Unkown: I: 5% C: 70% P=0.000</p> <p>Number of tumours: Solitary: I: 100% C: 22% Multiple: I: 0% C: 78% P&lt;0.001</p> <p>N-stage and Grade were not different between groups.</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Significant differences were observed in tumour stage distribution (T1 vs. T2), tumour multiplicity (solitary vs. multiple) and tumour diameter.</p>					<p>diameter is not a diagnostic criterion in the work-up for cystectomy, for the majority of the cystectomy group the tumour diameter was unknown.</p> <p>Furthermore, little information was given about censored data, therefore, interpretation of the survival rates is difficult.</p>
Van der Steen-Banasik, 2009	<p><u>Type of study:</u> Case-control study</p> <p><u>Setting:</u> Registration files from 2 general hospitals and 1 university hospital</p> <p><u>Country:</u> Netherlands</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Brachytherapy: solitary T1, Grade 3 or T2 tumours &lt; 5 cm in patients fit for surgery and with sufficient bladder function, matched with controls from the same geographical area</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Cystectomy: patients</p>	Brachytherapy with <sup>192</sup> Iridium (prospective selection of cases 1983-2002).	Radical cystectomy (retrospective file study for controls from the period 1991-2001 elective for brachytherapy)	<p><u>Length of follow-up in years</u> Median (range) I: 5.7 (0.2-21.4) C: 5.1 (0.04-16.8)</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u></p>	<p><u>Survival</u> 5-/10-year overall survival (OS): I: 57%/33% C: 52%/42%. p=0.7</p> <p>Hazard ratio for treatment type (overall survival): (95%CI) 1.18 (0.72 – 1.91) Hazard ratio for age at start treatment(overall survival): (95%CI) 1.06 (1.03-1.08)</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> A selected group of patients can benefit from an organ sparing procedure by means of a brachytherapy-based combined treatment. The results of our</p>

	<p><u>Source of funding:</u> Not reported</p>	<p>who received either pre-cystectomy radiotherapy or neoadjuvant chemotherapy</p> <p><u>N total at baseline:</u> I: 76 C: 65</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> Age at start treatment: mean (SD) I: 68.3 (8.9) C: 63.3 (10) P=0.002</p> <p>% Male: I: 88% C: 80% (not sign.)</p> <p>%cT2 tumors: I: 80% (20% T1 grade 3 tumor) C: 100% P=0.00</p> <p>Multiplicity: I: 12% C: 0% P=0.004</p> <p>Grade 2/3 I: 25% C: 0% (not sign.)</p> <p><u>Comparable at baseline?</u></p>			<p><u>Intervention:</u> N (%) 1 (1%) Reasons not reported</p> <p><u>Control:</u> N (%) 0 (0%)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> See lott-to-follow-up</p>	<p>5-/10-year disease specific survival (DSS) I: 71% /66% C: 60%/57% p = 0.12</p> <p>Hazard ratio for treatment type (disease specific survival): (95%CI) 1.86 (0.94 – 3.65)</p> <p>OS scaled at age 66 at start treatment adjusted for age: no significant difference between the two groups.</p> <p><u>Recurrences</u> I: 46% (n=35) within 30 months after treatment. Subgroups (number of patients) Local bladder recurrence: 25 True-in implant recurrence: 9 Second bladder locations: 14 Isolated urethral recurrences: 2</p> <p>C: 34% (n=22). Time to development of recurrences ranged between 1 and 51 months with a majority of recurrences within 2 years after cystectomy. Subgroups (number of patients): Local recurrence: 7 Distant metastases only: 9 Local recurrence combined with distant metastases: 6</p> <p><u>Adverse events</u> <u>Intervention:</u> Acute toxicity was observed in 13 patients (17%). Eight cases of symptomatic late toxicity were observed.</p>	<p>retrospective study suggest that brachytherapy is effective and safe in this selected patient population.</p> <p><u>Comments:</u> Although all patients had tumours smaller than 5 cm, the patient groups were not comparable at baseline. Furthermore, little information was given about censored data, therefore, interpretation of the survival rates is difficult.</p>
--	---	--	--	--	--	--	--

Significant differences were observed in age, cT2 tumours and multiplicity.

**Table 4**  
Adverse events (acute and late) after brachytherapy, graded using the Common Toxicity Criteria for Adverse Events v3.0.

Type of adverse event	Number of events observed <3 months + grade	Number of events observed >3 months + grade
Bleeding	1**	
Ileus	1*	
Wound problems: infection	5*	
Wound problems: urine leakage due to catheter obstruction	2*	1**
Cardiac failure	1***	
Pneumonia	1*	
Urethra stricture requiring surgery		1**
Painful urethra requiring 5-month catheter		1*
Fistula		5*
Temporary psychotic	2*	

\* Grade 1-2.  
\*\* Grade 3.  
\*\*\* Grade 4.

**Control:**

Cystectomy-related adverse events were seen in a total of 47 patients (72%). Acute toxicity (<3 months after cystectomy) was observed in 34 patients (52%) and late toxicity (>3 months after cystectomy) was seen in 30 patients (46%).

Bladder sparing

I: 51/76 (67%) preserved their bladder

**Table 3**  
Adverse events (acute and late) after cystectomy, graded using the Common Toxicity Criteria for Adverse Events v3.0.

Type of adverse event	Number of events observed <3 months	Number of events observed >3 months + grade (CTC)
Bleeding	3*	-
Ileus	4, 2x* and 2x**	2**
Urinary tract infection	7*	-
Leakage anastomosis intestine	4, 1x*, 3x**	1**
Wound problems	5, 1x*, 4x**	1**
Sepsis	7, 6x* and 1x***	
Perforation of intestine requiring surgery	3**	-
Stoma problems	2, 1x* and 1x**	4**
Ureter/ureter anastomosis problems	2**	6, 4x* and 2x**
Urethra anastomosis problems requiring catheter	2**	2**
Leakage pouch	-	1**
Abscess pelvis requiring drainage	1**	1**

\* Grade 1-2.  
\*\* Grade 3.  
\*\*\* Grade 4.

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

### Risk of bias tabel

Study reference  (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? <sup>1</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? <sup>2</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? <sup>3</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? <sup>4</sup>  (unlikely/likely/unclear)
Nieuwenhuijzen, 2005	Likely, brachytherapy included only those patients with solitary tumours, whereas the majority of the cystectomy patients had multi-focal tumours. Furthermore, the brachytherapy group included only tumours smaller than 5 cm; for the majority of the cystectomy group the tumour diameter was unknown.	Unclear, data about follow-up in the control group were not reported and no explanation was given about censored data in the intervals of the survival analysis.	Unlikely, clear outcome measures were reported (survival, recurrence)	Unlikely, multiple proportional hazard analysis has been applied.
Van der Steen-Banasik, 2009	Likely, although all patients had tumours smaller than 5 cm, there were still differences between groups due to tumour staging, multiplicity and age. To make a valid comparison, preoperative clinical staging and not the pathologic stage available after cystectomy was used to compare the two treatment groups.	Unclear, no explanation was given about censored data in the intervals of the survival analysis.	Unlikely, clear defined outcome measures (survival, recurrence, adverse events)	Unlikely, multiple proportional hazard analysis has been applied.

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.