

## Standpunt ten aanzien van Chemohyperthermie en Electromotive Drug Administration bij niet-spierinvasief blaascarcinoom (NMIBC)

Auteurs: F.J.P. van Valenberg (MD), Radboudumc, A.G. van der Heijden (MD, PhD), Radboudumc, D. Bochove-Overgaauw (MD), Gelre Ziekenhuizen, J. Oddens (MD, PhD), Jeroen Bosch Ziekenhuis

### Uitgangsvraag

Intravesicale chemohyperthermia (CHT) en electromotive drug administration (EMDA) zijn behandelingen waarvoor een steeds grotere interesse wordt waargenomen. Deze stijgende interesse lijkt mede het gevolg van een tekort aan Bacille Calmette-Guerin (BCG), welke als behandeling van eerste keus geldt voor intermediair en hoog risico niet-spieerinvasief blaascarcinoom (NMIBC). De vraag naar informatie over CHT en EMDA, alsmede de implementatie ervan, groeit mee. Er zijn gerandomiseerde studies verschenen waarin zowel radiofrequentie(RF)-geïnduceerde CHT als EMDA (beide in combinatie met Mitomycine C (MMC)) vergeleken werden met de gouden standaard immunotherapie met BCG[1,42], welke hebben aangetoond dat deze behandelvormen een goed alternatief kunnen zijn voor behandeling met BCG. Ook op gerenommeerde internationale congressen wordt een toegenomen interesse in deze behandelopties waargenomen blijkend uit een stijgend aantal sessies met hyperthermie en EMDA als onderwerp. Omdat er echter vanuit de NVU niet eerder een standpunt is ingenomen ten aanzien van deze twee behandelmodaliteiten van NMIBC, is besloten het huidig standpunt op te stellen en te delen via dit document.

### *Het probleem: BCG-ongevoeligheid, BCG-overgevoeligheid en BCG-schaarste*

Immunotherapie met intravesicale instillaties met BCG is momenteel onze gouden standaard therapie voor NMIBC met intermediair en hoog risico op recidief of progressie. Een onvoldoende of afwezige respons van urotheelcelcarcinoom op BCG instillaties blijft een belangrijke therapeutische uitdaging bij NMIBC patiënten. Vaak wordt radicale cystectomie als de enige resterende optie bij deze patiënten gezien. De behoefte aan alternatieven voor radicale chirurgie met een goede effectiviteit en tegelijkertijd een acceptabel bijwerkingenprofiel blijft bestaan.

Ook kan het bijwerkingenprofiel van BCG bijdragen aan ongewenst vroegtijdig staken van de behandeling.

Als de gouden standaard heeft BCG naast tekortkomingen in effectiviteit en toxiciteit recent eveneens een onzekere beschikbaarheid, met als gevolg dat patiënten niet de eerste keus behandeling of het volledige doseringsschema konden ontvangen, wat in de nabije toekomst weer zo zou kunnen zijn.

### Epidemiologie, etiologie en pathofysiologie

Blaaskanker is de meest voorkomende vorm van maligniteit in het urinestelsel. De leeftijds-gestandaardiseerde incidentie varieert in de Europese Unie (EU) van 6 per 100.000 gevallen voor vrouwen tot 27 per 100.000 gevallen voor mannen[4]. Deze cijfers variëren per regio in de EU. Naast deze hoge incidentie was blaaskanker de 8ste meest voorkomende oorzaak van kanker-specifieke mortaliteit in 2008 en stond op de 5de plaats qua kankergerelateerde kosten[5].

Bij de primaire presentatie van blaaskanker wordt ongeveer 75% van de patiënten gediagnosticeerd met NMIBC. Het 5-jaars recidief percentage bij NMIBC is zo'n 50-60%[6], leidend tot frequente en langdurige follow-up middels cystoscopie en urinecytologie. Om recidieven te verminderen wordt een adjuvante behandeling na de transurethrale resectie van de blaastumor (TURBT) gegeven. Een eenmalige postoperatieve spoeling met chemotherapie, een maximaal 1-jaar durend protocol met

chemotherapie of immunotherapie (BCG), of instillaties met BCG gedurende 3 jaar kunnen gegeven worden bij respectievelijk laag, intermediair en hoog risico blaastumoren[4].

Er wordt uitgebreid onderzoek verricht naar betere vormen van adjuvante en neoadjuvante therapie om recidief en progressie te voorkomen en de mogelijkheid tot blaasbehoud te maximaliseren. Twee veelbelovende technieken worden hieronder besproken: intravesicale chemotherapie met lokale hyperthermie (CHT) & intravesicale chemotherapie met gepulseerde gelijkstroom (EMDA).

### Classificatie

Voor de classificatie van NMIBC verwijzen we naar de richtlijn NMIBC van de EAU (European Association of Urology). Hierin staan de verscheidene classificaties van NMIBC helder uiteengezet in laag, intermediair en hoog risico op recidief en progressie.

### Diagnostische evaluatie

De diagnostische evaluatie van NMIBC wordt duidelijk beschreven in de EAU en NVU richtlijn [4,7] en bestaat uit een cystoscopie, urinecytologie en beeldvorming van de hogere urinewegen. Ter verkrijging van een pathologische diagnose kan een biopsie worden genomen (in geval van verdenking CIS) of TURBT worden verricht (zowel diagnostisch als therapeutisch). Wanneer NMIBC terugkeert, persisteert, of progressie vertoont nadat behandeling met BCG is gestart, of nadat therapie met BCG minder dan 6 maanden geleden is afgerond, wordt gesproken van BCG-ongevoelig NMIBC. De BCG therapie moet dan op zijn minst hebben bestaan uit 5 inducties en 2 maintenance spoelingen.

### Hyperthermie

#### Geschiedenis

De potentiële meerwaarde van hyperthermie bij de behandeling van kanker werd voor het eerst beschreven in 1866 door een Duitse arts nadat hij het verdwijnen van een sarcoom waarnam bij hoge koorts ten gevolge van wondroos. Tot halverwege de 20ste eeuw is binnen de behandeling van blaaskanker weinig aandacht geschonken aan hyperthermie. Gedurende deze periode werd hyperthermie als monotherapie onderzocht door verhitte vloeistof in de blaas te recirculeren. Zelfs bij temperaturen tot 80°C bleek dit slechts marginaal te werken om complete respons (CR) van de tumor te bereiken[8]. Vandaar dat men begon te experimenteren met een combinatie van hyperthermie en radiotherapie of chemotherapie.

#### Behandeling

Chemohyperthermie bestaat uit een combinatie van intravesicale toediening van MMC of epirubicine en (lokale) hyperthermie. Het Synergo systeem is de meest onderzochte techniek voor toepassing van (RF-geïnduceerde) CHT en maakt gebruik van een intravesicale 915-MHz microgolf antenne welke in de distale tip van de 3-weg transurethrale 20F katheter met Tiemann tip zit, om zo de blaaswand middels radiofrequente golven te verhitten. De technische implementatie is elders eerder beschreven[2]. Het doel is om een blaaswandtemperatuur boven de 41°C te bereiken gedurende tenminste tweemaal 20 min terwijl een oplossing met MMC wordt gerecirculeerd. Een aanvankelijk inductieschema (6-8x een wekelijkse spoeling) wordt gevolgd door een onderhoudsschema (elke 6 weken een spoeling).

#### Werkingsmechanisme

Hoewel meerdere in vitro en in vivo studies zijn verricht is er nog geen consensus over het exacte werkingsmechanisme. Desalniettemin zijn er voldoende aanwijzingen dat het combineren van hyperthermie met intravesicale chemotherapie zinvol is. Hyperthermie leidt tot directe DNA-, RNA- en eiwitschade en remt hierbij tevens de synthese ervan, leidend tot een verminderde

celproliferatie[9,10,11,12,13,14,15]. Naast deze directe effecten, lijkt het immuunsysteem te worden geactiveerd[9,16] resulterend in toegenomen cellulaire immuniteit en autovaccinatie tegen de tumorcellen. Tot slot kan hyperthermie de blootstelling aan chemotherapie vergroten door de bloeddorstrooming in het omliggende normale weefsel te vergroten middels vasodilatatie. Daarnaast is tumorvasculatuur minder responsief en dus minder efficiënt in het afvoeren van hitte resulterend in een hogere lokale temperatuur dan in normaal weefsel[12,13,17,18], hoewel er ook conflicterende studies bestaan[19].

### *Beschikbare apparatuur*

Momenteel bestaan er 4 technieken om intravesicale hyperthermie te bewerkstelligen. Allen combineren hyperthermie (richtend op 41 tot 44°C) met intravesicale chemotherapie (meestal MMC of epirubicine). De eerste techniek maakt gebruik van eerder genoemde recirculatie van buiten het lichaam verhitte vloeistof, zoals het Unithermia[20] en Combat BRS[10] systeem doen. De tweede relatief nieuwe techniek, nog in de preklinische fase verkerend, gebruikt magnetische vloeistof in combinatie met magnetische resonantie ter verhitting[21]. De derde en vierde meer uitgebreid onderzochte technieken maken gebruik van radiofrequente (RF) golven. Deze kunnen van buitenaf toegepast worden (diepe externe hyperthermie, bv. het AMC70MHz systeem[3], of het BSD-2000 systeem[22]), of vanuit intravesicaal met een RF antenne (Synergo systeem[23]). Naar deze laatste vorm (intravesicaal RF-geïnduceerde CHT) is het meeste onderzoek verricht en wordt derhalve in dit document het meest frequent aangehaald. Twee elkaar aanvullende (systematische) reviews vatten overzichtelijk de huidige stand van zaken samen tot aan januari 2016[2,24]. Van belang om te realiseren is dat het vooralsnog onvoldoende duidelijk is of andere vormen van CHT een vergelijkbare effectiviteit laten zien in vergelijking met intravesicaal RF-geïnduceerde CHT.

### *Indicaties*

Het doel van CHT kan zowel preventie van recidief (profylactisch of adjuvante therapie) of preventie van progressie danwel eradicatie van blaastumor (ablatief of neo-adjuvante therapie) zijn. Eén van de belangrijkste indicaties voor CHT is therapieresistent hooggradig NMIBC of CIS, wat meestal inhoudt dat de tumor BCG-ongevoelig is, vooral in de aanwezigheid van ernstige comorbiditeit of de expliciete wens van de patiënt om de blaas te behouden[2,3].

### *Wetenschappelijke onderbouwing*

De meeste studies met intravesicaal RF-geïnduceerde CHT zijn verricht in populaties met uiteenlopende eerdere intravesicale behandeling (geen, chemotherapie of BCG). Toch zijn er enkele studies met grote aantallen BCG-ongevoelige patiënten in de studiepopulatie (variërend van 67%-100%)[25,26,27,28,29]. Nativ et al bestudeerden retrospectief 111/111 BCG-ongevoelige patiënten met een follow-up van 16 (bereik 2-72) maanden waarbij ze een 1- en 2-jaars recidiefvrije overleving (RVO) van respectievelijk 85% en 56% vonden[24]. Progressie werd in 3% gezien. Ayres et al (38/38 BCG-ongevoelige patiënten) vonden vergelijkbare cijfers voor zowel recidief als voor progressie[26]. Witjes et al behandelden 49 patiënten met CIS met intravesicaal RF-geïnduceerde CHT en ook hier met vergelijkbare initiële CR cijfers (biopsie en cytologie bewezen) van 92% na 6 maanden waarvan 51% nog altijd zonder recidief was na 27 maanden[30]. Deze resultaten stonden echter los van eerder falen op BCG behandeling (34/49, p=0,63). Halachmi et al (56 hooggradige T1 patiënten behandeld met intravesicaal RF-geïnduceerde CHT) vonden eveneens geen verschil in effectiviteit tussen BCG-ongevoelige en BCG-gevoelige patiënten met een 4-jaars recidief percentage van respectievelijk 46% en 44%[31]. Voor andere technieken voor CHT zijn er slechts 5 (pilot) studies gepubliceerd (3 voor conductieve CHT[10,20,32], 2 voor externe RF-geïnduceerde CHT[22,33]), allen bij intermediair tot hoog risico NMIBC patiënten[3]. Van deze studies zijn er twee met BCG-ongevoelige patiënten uitgevoerd: een pilot studie (n=15) met het BSD-2000 systeem (externe RF-geïnduceerde CHT) waarbij 10 (67%) patiënten een recidief toonden na 15 maanden, en een fase 1-2 studie (n=34) met UniThermia systeem (conductieve CHT) waarbij 12 patiënten (35,3%)

recidiveerden na 41 maanden. De studiepopulatie bij deze laatste studie bestond uit patiënten met een G1-G2 recidief NMIBC na een BCG inductie. Er vielen 4 patiënten (11.3%) voortijdig uit vanwege bijwerkingen.

In totaal zijn de studies met intravesicaal RF-geïnduceerde CHT samen goed voor minimaal 700 patiënten, waar de conductieve CHT komt tot ongeveer 200 patiënten en de externe RF-geïnduceerde CHT tot 35 patiënten.

Alles bij elkaar genomen varieert de 2-jaars recidiefkans voor BCG-ongevoelige patiënten die behandeld zijn met RF-geïnduceerde CHT van 25% tot 53%[2,3,24]. Data betreffende progressie zijn schaars, maar variëren op basis van 5 studies tussen de 3-5%[25,26,27,28,30].

Momenteel is er slechts één methodologisch correcte studie beschreven welke CHT direct vergelijkt met BCG[1]. Deze gerandomiseerde klinische studie vergelijkt 1 jaar intravesicaal RF-geïnduceerde CHT met 1 jaar BCG in adjuvante setting bij 190 patiënten met intermediair tot hoog risico NMIBC. De per-protocol analyse toonde een 24-maanden RVO van 81,8% in de RF-geïnduceerde CHT groep versus 64,8% in de BCG groep ( $p=0,02$ ). De intention-to-treat analyse liet echter geen significant verschil zien (78,1% vs. 64,8%,  $p=0,08$ ). In een aparte analyse voor CIS patiënten werd een CR van 88,9% en 85,7% gezien voor respectievelijk CHT en BCG ( $p>0,1$ ). Progressie werd in beide groepen in minder dan 2% gezien. Er werden geen nieuwe bevindingen gedaan betreffende de bijwerkingen.

Een ander interessant maar nog niet gepubliceerd project is de HYMN studie (ClinicalTrials.gov; NCT01094964). In deze twee-armige, gerandomiseerde, open-label en multicentrische studie uit het Verenigd Koninkrijk wordt intravesicaal RF-geïnduceerde CHT vergeleken met BCG of de 'standaard therapie' als tweedelijns therapie bij 104 patiënten met recidiverend NMIBC na een eerstelijns inductie of onderhoudsbehandeling met BCG. Eerste resultaten tonen geen verschil in CR en algemene ziektevrije overleving(ZVO)[34]. De ZVO bij patiënten met alleen papillaire ziekte bij randomisatie ( $n=33$ ) bleek echter beter na intravesicaal RF-geïnduceerde CHT in vergelijking met BCG of de standaard therapie (HR 0,40, 95% BI 0,16-0,98,  $p=0,05$ ), terwijl bij CIS tijdens randomisatie ( $n=71$ ) de ZVO slechter bleek (HR 2,17, 95% BI 1,15-4,08,  $p=0,02$ ). Er werd geen verschil in bijwerkingen gevonden. Deze cijfers zijn echter nog niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift.

Voor andere technieken van CHT zijn de resultaten alleen door Ekin et al vergeleken met BCG[32]. Zij vergeleken conductieve CHT ( $n=40$ ) met BCG ( $n=142$ ) in een retrospectieve propensity score-matched studie bij hoog risico NMIBC patiënten en vonden hierbij een 2-jaars RVO van 76,2% voor conductieve CHT versus 93,9% voor BCG ( $p=0,02$ ). In de multivariabele Cox-regressie analyse werd er echter geen significant verschil tussen beide groepen geconstateerd in de kans op recidief ( $p=0,054$ ). Er was geen verschil in de mate van progressie. Bij deze studie valt echter te twijfelen aan de kwaliteit ervan gezien de methodiek.

#### *Chemohyperthermie vs. MMC monotherapie*

Naast BCG-refractair NMIBC is sowieso een patiënt met hoog recidiverend intermediair tot hoog risico NMIBC een geschikte kandidaat voor profylactische chemohyperthermie [2,3].

Er zijn tot op heden 4 studies verricht die intravesicaal RF-geïnduceerde CHT vergelijken met MMC monotherapie[17,18,35,36]. Alle 4 zijn verricht door dezelfde onderzoeksgroep (waarbij de patiënten niet overlapt behalve voor de lange-termijn resultaten) en zijn geclusterd in een meta-analyse in een systematische review[24]. Drie van de vier studies zijn verricht in intermediair tot hoog risico NMIBC patiënten, de vierde bij patiënten met een solitaire, kleine (<2cm) Ta/1 G1-2 tumoren.

In totaal hadden 26/93 (28,0%) patiënten een recidief na intravesicaal RF-geïnduceerde CHT versus 67/99 (67,7%) na MMC monotherapie. In de meta-analyse zijn de verschillende studies gewogen

meegenomen resulterend in een overall risk ratio van 0,410 (95% BI, 0,290-0,579), wat betekent dat na intravesicaal RF-geïnduceerde CHT het risico op recidief 59% lager is dan na MMC monotherapie[24]. Deze uitkomst wijst op een substantieel voordeel van intravesicaal RF-geïnduceerde CHT over MMC monotherapie ondanks de heterogeniteit in de studie populaties en de methodologische tekortkomingen.

Slechts twee studies vergeleken intravesicaal RF-geïnduceerde CHT met MMC monotherapie op CR, waaruit beiden studies 66% CR voor intravesicaal RF-geïnduceerde CHT rapporteren versus 22% ( $p=0,001$ ) in de ene en 27,7% ( $p$ -waarde niet bekend) in de andere studie voor MMC monotherapie[17,35]. Progressie, blaasbehoud en overleving wordt door twee studies met hetzelfde patiëntencohort beschreven waarbij de meest recente studie ook de lange-termijn uitkomsten bij deze intermediair tot hoog risico patiënten bespreekt[18,36]. Bij een mediane follow-up duur van 90 maanden (bereik 6-154) blijken 2/35 (5,7%) patiënten na intravesicaal RF-geïnduceerde CHT progressie te vertonen en 3/40 (7,5%) na MMC monotherapie. Blaasbehoud was mogelijk bij respectievelijk 86,1% en 78,9% ( $p=0,129$ ) en de algemene overleving was respectievelijk 29/35 (82,9%) versus 31/40 (77,5%) ( $p=0,558$ ). Er vond geen ziektespecifiek overlijden plaats.

### *Bijwerkingen*

Wanneer men kijkt naar bijwerkingen bij chemohyperthermie vallen deze onder te verdelen in bijwerkingen tijdens een behandelsessie, of bijwerkingen die voortduren na de behandeling. Hoewel voornamelijk gebaseerd op onderzoek naar lokale intravesicaal RF-geïnduceerde CHT, bestaan de meest voorkomende bijwerkingen van CHT gedurende een behandelsessie uit blaaskrampen en pijn (respectievelijk 13,1-30,6% en 7,8-38,1%)[3]. Storage Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS; frequency, dysurie, aandrang, nocturie) (6,2-57,7%) en hematurie (3-23,8%) worden het meest gezien na de behandeling. Overige frequent voorkomende bijwerkingen bestaan uit cystitis-achtige klachten (waarvan definities vaak overlappen met LUTS) en allergische reacties of uitslag (0-24% waarbij het hogere percentage inclusief de uitslag is). Een urethrastrictuur of stenose treedt op in slechts 0-10% van de gevallen waarbij 3,5% wordt genoemd als percentage in de beschikbare systematische review[16,24,27,28,29,37,38,39,40,41]. De meeste bijwerkingen blijken tijdelijk van aard en behoeven geen actieve therapie, echter 3,8-11,9% van de patiënten stopt behandeling ten gevolge van bijwerkingen[3,24]. Een enkele studie rapporteerde zelfs 38% waarbij genoemd moet worden dat de studiepopulatie bestond uit mensen die niet vitaal genoeg waren om een cystectomie te ondergaan, of dit weigerden. Dit wijst op een geselecteerde studiepopulatie met een slechter uitgangspunt[39].

In vergelijking met BCG blijken er bij intravesicaal RF-geïnduceerde CHT meer allergische reacties, pijn, blaaskrampen, stricturen, katheterisatie problemen en (specifiek voor intravesicale RF-geïnduceerde CHT) mucosale thermische effecten op te treden[1]. Bij behandeling met BCG wordt juist meer koorts, vermoeidheid, artralgie, hematurie, incontinentie en frequency gezien.

De bovengenoemde bijwerkingen van intravesicale RF-geïnduceerde CHT tijdens en na een behandelsessie zouden niet moeten leiden tot het afwijzen van deze behandeloptie als eerste keus therapie. Met de huidige indicatie hebben patiënten namelijk BCG-immunotherapie of een radicale cystectomie als enig alternatief. Volgens verwachting zijn bijwerkingen en complicaties ten gevolge van radicale cystectomie ernstiger dan die van intravesicaal RF-geïnduceerde CHT[42]. Daarnaast hebben deze patiënten vaak al sessies met BCG gehad waarbij dit niet verdragen werd of niet effectief genoeg bleek. Omdat het bijwerkingenprofiel van CHT versus BCG verschilt, moet bij het kiezen van een behandeling tevens rekening gehouden worden met de potentieel ernstige en frequente bijwerkingen van BCG.



In vergelijking met MMC instillaties en gebaseerd op de 4 bovengenoemde studies die MMC monotherapie vergeleken met intravesicaal RF-geïnduceerde CHT blijkt de lokale toxiciteit van RF-geïnduceerde CHT hoger te zijn dan voor MMC monotherapie[17,18,35,36]. Desondanks rapporteerde slechts één van deze 4 studies significant hogere frequentie van pijn in de bekkenregio en intravesicale thermische effecten[18].

Gebaseerd op een recente studie[1] is de toxiciteit van intravesicaal RF-geïnduceerde CHT in vergelijking met BCG niet per sé hoger, maar wordt deze vooral gekarakteriseerd door andere bijwerkingen en dus niet meer of ernstiger bijwerkingen.

De bijwerkingen van andere vormen van CHT lijken deels te overlappen met die van intravesicaal RF-geïnduceerde CHT, maar worden minder uitgebreid belicht in de summierdere literatuur.

### *Contra-indicaties*

Bovengenoemde bijwerkingen kunnen een relatieve contra-indicatie vormen wanneer de klachten onvoldoende onder controle zijn. Hierbij moeten de gevolgen voor de behandeling van de patiënt en zijn oncologische uitkomst in overweging genomen worden. Andere contra-indicaties zijn een beperkte blaascapaciteit (<150ml) en CIS in de prostaatloge. Voor CIS in de prostaatloge bestaat geen rationale. Dit dient volgens de EAU richtlijn behandeld te worden met een transurethrale resectie van de prostaatloge aangevuld met BCG spoelingen. Indien onvoldoende effect wordt geadviseerd laagdrempelig radicale chirurgie te overwegen.

## **Electromotive Drug Administration (EMDA)**

### *Geschiedenis*

De eerste beschrijvingen van het gebruik van elektriciteit voor transport van medicijnen dateren uit het midden van de 18e eeuw. In een publicatie uit 1747, meldt de Italiaanse Pivati (1689 -1764) dat de geur van de balsem, hermetisch verzegeld in een glazen cilinder, via een metalen draad kan worden overgedragen naar een andere kamer, met behulp van elektrische stroom. Aan het einde van de 20<sup>e</sup> eeuw tot op heden volgden vele wetenschappelijke publicaties over meerdere toepassingen van iontoforese.

Momenteel wordt de techniek toegepast voor behandeling van overmatig zweten, chronische pijnbehandeling (waaronder chronisch blaaspijnsyndroom), NMIBC en in schoonheidsklinieken voor de behandeling van huidproblemen. Sinds de publicaties van wetenschappelijke studies in 2003, 2006 en 2011 over de effectiviteit van EMDA/MMC bij tumoren in de blaas, heeft de klinische toepassing in het urologisch vakgebied internationaal een grotere vlucht genomen.

### *Behandeling*

EMDA bestaat uit een combinatie van intravesicale toediening van MMC en gepulseerde gelijkstroom. Het EMDA- systeem maakt gebruik van een intravesicale katheter met een elektrisch geleidend element (kleine metalen spoel) in de distale tip van de 3-weg transurethrale 16F katheter, om zo een spanningsverschil te creëren tussen de tip van de katheter en twee spons-elektroden op de buik van de patiënt. Het doel is om gedurende een behandelingsduur van 25 minuten met een stroomsterkte van 20 mA de MMC in de blaaswand te laten doordringen.

### *Werkingsmechanisme*

De intravesicale katheter is verbonden met de positief geladen pool van een gelijkstroom-apparaat. Op de buik worden twee spons-elektroden geplaatst die verbonden zijn met de negatieve pool. De mitomycine wordt in een steriele wateroplossing in de blaas gebracht. Water is door zijn structuur een dipool-molecuul met positieve waterstofatomen aan de ene zijde en een negatief zuurstofatoom aan de andere zijde. Wanneer een gepulseerde gelijkstroom wordt aangebracht draait het watermolecuul met de positieve pool richting de negatieve elektrode (iontophoresis) en vindt er een

netto waterverplaatsing plaats in die richting (iontohydrokineses). Ongeladen deeltjes zoals mitomycine worden in deze waterverplaatsing meegenomen. Daarnaast verhoogt de elektrische lading de permeabiliteit van de celmembranen (elektroporatie) waardoor mitomycine beter de blaaswand (urotheel, lamina propria en muscularis) binnendringt[44,45,46].

De variabiliteit van de mitomycine penetratie in de blaaswand als gevolg van de gepulseerde gelijkstroom is kleiner dan de variabiliteit bij passieve distributie (de mitomycine verdeelt zich door EMDA homogener over het gehele blaasoppervlak) [44,45]. De exacte positie van de spons-elektroden is daarvoor niet relevant.

#### *Beschikbare apparatuur*

Momenteel bestaat er één techniek om electromotive drug administration te bewerkstelligen (Physion systeem[44]).

#### *Indicaties*

Het doel van EMDA/MMC is preventie van recidief (pre-TURB profylactisch of adjuvante therapie) blaastumoren. De belangrijkste indicatie voor EMDA is de adjuvante behandeling bij high risk NMIBC[43,47,48,49,50]. Sequentiële behandeling EMDA/MMC met BCG heeft bij deze indicatie de voorkeur vanwege de hogere effectiviteit [47,49,50]. EMDA/MMC wordt in de praktijk regelmatig ingezet voor BCG-refractaire patiënten[51]. Goede studies bij deze specifieke groep patiënten ontbreken echter. Als alternatief voor de direct postoperatieve blaasinstillatie bij laag- en intermediaire blaastumoren kan EMDA/MMC als preoperatieve instillatie worden toegepast [48].

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Aangetoond is dat klein moleculaire stoffen zoals mitomycine als gevolg van EMDA beter doordringen in de blaaswand[44,45,46,52]. De penetratie van mitomycine is in vitro onderzocht door gebruik te maken van een twee-cellige diffusie kamer waartussen menselijk blaasweefsel werd geplaatst[45]. Klinische studies lieten vervolgens zien dat de combinatie van EMDA met mitomycine vergeleken met passieve diffusie van mitomycine significant betere penetratie in de blaaswand tot gevolg had (urotheel 3,5x, lamina propria 4x en muscularis 8x meer penetratie van MMC als gevolg van EMDA) en significant hogere plasma waarden werden gemeten (43 ng/ml versus 8 ng/ml)[46]. In twee kleine fase-II trials (respectievelijk 15 en 16 patiënten met Ta-T1 en G 1-3 blaastumoren) werd een aanzienlijke verbetering van het recidief percentage gevonden (60% mitomycine-alleen versus 33% met EMDA/MMC) en een langere ziektevrije periode[53,54]. Deze klinische resultaten werden later versterkt door twee prospectieve gerandomiseerde fase 3 studies bij patiënten met hoog-risico NMIBC[43,47]. In de eerste studie[43] werd EMDA met mitomycine vergeleken met intravesicale instillatie met BCG en met mitomycine-alleen. In ieder van de drie groepen zaten 36 patiënten. De mediane ziektevrije periode was significant langer in de groep die de EMDA-behandeling had ondergaan (35(21-46), 26(21-37) en 19,5(12-27) maanden voor respectievelijk EMDA/MMC, BCG en mitomycine-alleen;  $P \leq 0.013$ ). In de tweede studie[46] die werd uitgevoerd door dezelfde onderzoekers, werd een sequentiële behandeling van BCG en EMDA met mitomycine vergeleken met instillatie van BCG alleen. De 212 patiënten ondergingen óf een wekelijkse intravesicale instillatie met BCG gedurende 6 weken óf twee 3-weekse cycli met BCG gedurende 2 weken gevolgd door een enkele behandeling met EMDA gecombineerd met mitomycine. Na een mediane follow-up periode van 88 maanden hadden de patiënten in de EMDA-groep een significant langere ziektevrije periode (69 maanden) dan de patiënten die enkel en alleen BCG hadden ontvangen (21 maanden;  $P = 0,001$ ). Recidief percentage in de EMDA-groep was ook significant lager (41.9% versus 57.9%,  $P = 0.001$ ). Ten minste zo belangrijk was dat het percentage progressie en de ziekte gerelateerde sterfte in de EMDA-groep lager waren dan in de groep die enkel BCG had gekregen (9.3% versus 21.9% respectievelijk 5.6% versus 16.2%,  $P = 0.01$ )[47]. In 2012 werden de 16-jaars follow up gegevens van deze patiëntengroep getoond waarbij sequentiële behandeling EMDA/MMC afgewisseld met BCG versus

BCG-alleen de volgende resultaten werden gemeld: ziektevrije periode: 79 vs 26 maanden, recidief percentage: 45% vs 62%, progressie: 12% vs 28%, overall sterfte: 44% vs 59%, ziekte gerelateerde sterfte: 9% vs 23%[55]. Beperking was dat deze 16-jaarsresultaten gepresenteerd zijn tijdens het AUA-congres en niet gepubliceerd zijn als wetenschappelijk artikel.

Meer recent (2014 en 2016) zijn de goede resultaten van een sequentiële behandeling door een onderzoeksgroep uit Engeland bevestigd[49,50]. 107 Hoog-risico patiënten ondergingen drie 3-weekse cycli met BCG in de eerste 2 weken gevolgd door een enkele behandeling met EMDA met mitomycine in de derde week. Patiënten die na 8 weken geen recidief hadden kregen vervolgbehandeling bestaande uit 3x BCG na 3 maanden en na 9 maanden. Na 1 jaar follow-up van deze groep was 87% ziektevrij. Hiervan was 93% nog steeds ziektevrij na 2 jaar. Bij slechts 3% van de patiënten vond progressie naar MIBC plaats[50]. De beperking van deze studie was dat een controle-groep ontbrak.

In 2011 werd een derde gerandomiseerde klinische studie gepubliceerd waarin de toegevoegde waarde van EMDA/MMC voorafgaande aan een transurethrale resectie van de blaas werd onderzocht[48]. Bij 398 patiënten met Ta T1 blaastumoren werd neo-adjuvante EMDA/MMC (voorafgaande aan TURB) vergeleken met TURB-alleen en met een mitomycine instillatie kort na de TURB. De behandeling met EMDA/MMC vooraf bleek effectiever dan de instillatie van mitomycine onmiddellijk post-TURBT[56] en was tevens effectiever dan transurethrale resectie alleen. Na een mediane follow-up van 86 maanden was het recidief percentage in de EMDA-groep 38% tegen 59% ( $P < 0.001$ ) in de groep die onmiddellijk post-operatief een mitomycine instillatie kreeg. Het verschil in ziektevrije periode was: 52 maanden versus 16 maanden ( $P < 0.001$ ). De studieresultaten duiden erop dat multi-focale tumoren meer geschikt lijken voor behandeling met neo-adjuvante behandeling met EMDA/MMC[58]. Een hierop aansluitende EMDA/MMC Pre-TURBT studie die op dit moment in Spanje loopt is een prospectieve gerandomiseerde multi-center studie onder leiding van dr. Palou Redorta waaraan 19 ziekenhuizen deelnemen. Alle 230 patiënten zijn eind januari 2017 geïnccludeerd. Ook binnen deze studie wordt een éénmalige Pre-TURB EMDA/mitomycine behandeling vergeleken met de standaard mitomycine instillatie onmiddellijk post-operatief. Eerste resultaten worden eind 2017 verwacht.

### *Bijwerkingen*

Wanneer men de bijwerkingen van de behandeling met MMC alleen vergelijkt met EMDA/MMC[43] lijkt er een toename in frequency (MMC 16,7% vs EMDA/MMC 19,4%), bacteriële cystitis (BCG 25% vs EMDA/MMC 19,4%), cystitis ten gevolge van de medicatie (MMC 25% vs EMDA/MMC 36,1%) en macroscopische hematurie (MMC 16,7% vs EMDA/MMC 22,2%). Deze verschillen blijken echter niet significant. In een aantal gevallen kan een allergische reactie leiden tot het afbreken van de behandeling (MMC 5,2% vs EMDA/MMC 8,3%). In geen van de studies is er sprake van hematologische toxiciteit, levensbedreigende bijwerkingen of aan behandeling gerelateerd overlijden[43,47,49,50,53,54,55]. Wanneer de behandeling met EMDA/MMC vergeleken wordt met BCG[43] dan treden er met BCG significant meer bijwerkingen op. BCG heeft meer bijwerkingen met betrekking tot frequency (BCG 58,3% vs EMDA/MMC 19,4%), cystitis (BCG 66,7% vs 36,1%), macroscopische hematurie (BCG 76,2% vs EMDA/MMC 22,2%) en vermoeidheid (BCG 44,4% vs EMDA/MMC 2,2%). Ook klachten als koorts, algehele malaise en epididymitis worden genoemd bij de behandeling met BCG, maar niet bij EMDA/MMC. Er zijn twee bijwerkingen[50] die wel optreden bij de behandeling met EMDA/MMC en die niet voorkomen bij BCG. Dit zijn allergische reacties voor mitomycine en problemen met het verdragen van de EMDA-katheter. Bij 5,6% was dit een reden om de behandeling te staken.

Op basis van de studies die tot op heden gedaan zijn lijken bijwerkingen van MMC indien in combinatie met EMDA toegepast, iets hoger in aantal vergeleken met MMC-alleen, maar er is geen sprake van een significant verschil. De bijwerkingen van BCG zijn significant hoger dan van EMDA/MMC. Voor een klein aantal patiënten is het slecht verdragen van de 16-Fr EMDA katheter



een reden om de behandeling niet voort te zetten. In de overweging om EMDA/MMC toe te passen als alternatief voor BCG hoeft de kans op en mate van bijwerkingen geen belemmering te zijn.

#### *Contra-indicaties*

Ook voor EMDA kunnen de bijbehorende bijwerkingen een relatieve contra-indicatie vormen wanneer de klachten onvoldoende onder controle zijn. Bij CIS in de prostaatloze biedt EMDA voorsnog geen uitkomst, gezien het ontbreken van studies en rationale, en wordt geadviseerd te handelen naar de huidige richtlijn voor CIS in de urethra prostatica.

#### **Follow-up**

De follow-up van patiënten met NMIBC die behandeld worden met CHT of EMDA/MMC wijkt niet af van de follow-up zoals deze door de EAU en NVU richtlijn NMIBC wordt aanbevolen[4,7]. Dit betekent dat de follow-up frequentie en de invulling ervan afhangt van de risicoclassificatie van de diagnose NMIBC. Bij hoog risico patiënten betekent dit dat er elke 3 maanden een controle cystoscopie inclusief urine cytologie verricht dient te worden gedurende de eerste twee jaar, waarna uitgebreid kan worden naar elke 6 maanden gedurende de volgende 5 jaar. Daarna is jaarlijkse controle voldoende. Elk jaar wordt geadviseerd beeldvorming te verrichten van de hogere urinewegen ter uitsluiting van maligniteit aldaar.

Extra aandacht verdient de achterwand bij de cystoscopische evaluatie van patiënten die intravesicale RF-geïnduceerde CHT hebben ontvangen. Hier zal in vrijwel alle gevallen een thermisch effect, ofwel brandwond, op de posterieure wand (PWTE) waargenomen worden. Deze PWTE geeft geen klachten, geneest spontaan en behoeft geen verdere diagnostiek.

#### **Slotwoord**

Hoewel gebaseerd op twee geheel verschillende behandeltechnieken, zijn zowel intravesicaal RF-geïnduceerde CHT als Electromotive Drug Administration veelbelovende behandelopties bij NMIBC. Intravesicaal RF-geïnduceerde CHT heeft goede resultaten laten zien bij BCG-ongevoelige NMIBC patiënten evenals bij hoog recidiverende NMIBC patiënten. Deze behandelvorm wordt nog eens extra relevant wanneer patiënten een sterke wens tot blaassparende behandeling uiten of wanneer patiënten ongeschikt blijken om een radicale cystectomie te ondergaan ten gevolge van comorbiditeit. Op basis van het bewijs dat hierover momenteel beschikbaar is lijken andere vormen van CHT ook effectief en veilig. Het bewijs is echter beperkt en goed opgezette vergelijkende klinische studies zijn gewenst (en reeds gestart) om hier uitsluitel over te kunnen geven.

EMDA/mitomycine heeft zich met name bewezen als sequentiële behandeling in combinatie met BCG bij patiënten met intermediair en hoog risico NMIBC in plaats van BCG-alleen en hiernaast als effectieve behandeloptie in plaats van mitomycine als monotherapie bij NMIBC. De resultaten van een éénmalige EMDA/mitomycine behandeling voorafgaande aan transurethrale resectie zijn veelbelovend maar dienen in een vergelijkende klinische studie bevestigd te worden.

Zowel intravesicaal RF-geïnduceerde CHT als EMDA/mitomycine zijn tevens goede alternatieven voor BCG in geval van schaarste.

Het bijwerkingen- en veiligheidsprofiel van beide technieken is acceptabel.

Dit document bevat geen overzicht van de klinieken waar de desbetreffende behandelingen worden uitgevoerd, daar dit aan verandering onderhevig is. We verwijzen hiervoor naar het MDO.



<b>Conclusies</b>		
	<b>LE</b>	<b>GR</b>
<b>Intravesicale RF-geïnduceerde chemohyperthermie</b>		
Intravesicale RF-geïnduceerde CHT is een veilige en effectieve behandeloptie bij patiënten met intermediair of hoog risico NMIBC	1b	A
De 24-maanden recidief vrije overleving is bij intravesicale RF-geïnduceerde CHT vergelijkbaar met die van behandeling met BCG	1b	A
<b>Intravesicale chemohyperthermie middels recirculatie</b>		
Intravesicale CHT middels recirculatie lijkt een effectieve en waarschijnlijk veilige behandeloptie bij patiënten met intermediair of hoog risico NMIBC, echter terughoudendheid is geboden gezien de beperkte evidence hiervoor	3	C
<b>Externe RF-geïnduceerde chemohyperthermie</b>		
Ook externe RF-geïnduceerde CHT lijkt een effectieve en waarschijnlijk veilige behandeloptie bij patiënten met intermediair of hoog risico NMIBC, echter terughoudendheid is geboden gezien de beperkte evidence hiervoor	3	C
<b>Electromotive Drug Administration met mitomycine</b>		
Sequentieel EMDA/mitomycine en BCG is een veilige en effectieve behandeloptie bij patiënten met hoog risico NMIBC	1b	A
EMDA/mitomycine is een veilige en effectievere behandeloptie bij patiënten met hoog risico NMIBC vergeleken met mitomycine monotherapie	2b	B
De 24-maanden recidief vrije overleving is bij sequentieel EMDA/mitomycine en BCG hoger dan die van behandeling met BCG alleen, in hoog risico patiënten.	1b	A
Een éénmalige pre-TURB behandeling met EMDA/mitomycine is effectiever dan een instillatie met mitomycine onmiddellijk post-operatief	1b	B
LE: level of evidence; GR: grade of recommendation		

<b>Aanbevelingen</b>
Overweeg intravesicale RF-geïnduceerde chemohyperthermie bij patiënten die eerder gefaald hebben op BCG behandeling en onvoldoende fit zijn voor cystectomie
Overweeg een sequentieel inductie behandeling met EMDA/mitomycine en BCG in plaats van BCG-alleen bij patiënten met hoog risico NMIBC
Indien BCG niet voorradig is, overweeg dan behandeling met chemohyperthermie of EMDA/mitomycine bij patiënten met intermediair of hoog risico NMIBC
Op basis van de kwaliteit en de uitgebreidheid van evidence voor de effectiviteit en veiligheid van de verscheidene technieken om hyperthermie te bewerkstelligen, wordt geadviseerd intravesicale RF-geïnduceerde chemohyperthermie te verkiezen boven andere vormen van hyperthermie

<b>SAMENVATTING</b>
Intravesicaal RF-geïnduceerde CHT is een effectieve en veelbelovende behandeloptie bij BCG-ongevoelige NMIBC patiënten evenals bij hoog recidiverende NMIBC patiënten. Deze behandelvorm is extra relevant wanneer patiënten een sterke wens tot blaassparende

behandeling uiten of wanneer patiënten ten gevolge van comorbiditeit ongeschikt blijken voor een radicale cystectomie.

Sequentieel EMDA/mitomycine en BCG is een veilige en effectieve behandeloptie bij patiënten met hoog risico NMIBC.

EMDA/mitomycine is een veiligere en effectievere behandeloptie bij patiënten met hoog risico NMIBC vergeleken met mitomycine monotherapie.

De resultaten van EMDA/mitomycine Pre-TURB dienen bevestigd te worden door een vervolgstudie van een andere onderzoeksgroep.

Zowel Intravesicaal RF-geïnduceerde CHT als EMDA/mitomycine zijn een goed alternatief in geval van BCG schaarste.

Het bijwerkingen- en veiligheidsprofiel van zowel intravesicaal RF-geïnduceerde CHT als EMDA/mitomycine zijn acceptabel.

Voor andere vormen van CHT is veel minder bewijs voorhanden, en kan dus niet één op één aangenomen worden dat voor deze techniek van hyperthermie dezelfde effectiviteit verwacht mag worden. Op basis van het huidig beschikbare bewijs lijken de overige CHT technieken echter eveneens effectief en veilig. Vergelijkende klinische studies zijn gewenst ter bevestiging hiervan.

## Literatuur

---

[1]

Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2016 Jan 20. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.006.

[2]

Hans van Valenberg, Renzo Colombo, Fred Witjes. Intravesical radiofrequency-induced hyperthermia combined with chemotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia*, 2016. Epub DOI: 10.3109/02656736.2016.1140232.

[3]

Liem EI, Crezee H, de la Rosette JJ, de Reijke TM. Chemohyperthermia in non-muscle-invasive bladder cancer: An overview of the literature and recommendations. *Int J Hyperthermia*. 2016 Jun;32(4):363-73. doi: 10.3109/02656736.2016.1155760. PMID: 27056069

[4]

Babjuk M, Böhle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen E, Palou J, et al. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). *Eur Urol.* 2015. Epub March 2015

[5]

Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M, Hennenlotter J, Kruck S, Stenzl A. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol.* 2009 Jun;27(3):295-300. doi: 10.1007/s00345-009-0395-z. Review. PMID: 19271220

[6]

Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G, Kirkels WJ, Silva FC, Oosterlinck W, Prescott S, Kirkali Z, Powell PH, de Reijke TM, Turkeri L, Collette S, Oddens J. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2016 Jan;69(1):60-9. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.045.

[7]

Witjes JA, van der Heijden AG, Nooter RI, van Rhijn BWG, Smilde TJ, Bergman AM, et al. Richtlijn Blaascarcinoom, Nederlandstalige samenvatting van de EAU guidelines on bladder cancer. Nederlandse Vereniging voor Urologie. 2016.

[8]

England HR, Anderson JD, Minasian H, Marshall VR, Molland EA, Blandy JP. The therapeutic application of hyperthermia in the bladder. *Br J Urol.* 1975;47(7):849-52. PubMed PMID: 1222352

[9]

Slater SE, Patel P, Viney R, Foster M, Porfiri E, James ND, et al. The effects and effectiveness of electromotive drug administration and chemohyperthermia for treating non-muscle invasive bladder cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014 Sep;96(6):415-9. PubMed PMID: 25198970

[10]

Sousa A, Inman BA, Pineiro I, Monserrat V, Perez A, Aparici V, et al. A clinical trial of neoadjuvant hyperthermic intravesical chemotherapy (HIVEC) for treating intermediate and high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia.* 2014 May;30(3):166-70. PubMed PMID: 24697672

[11]

Haveman J, Smals OA, Rodermond HM. Effects of hyperthermia on the rat bladder: a pre-clinical study on thermometry and functional damage after treatment. *Int J Hyperthermia*. 2003 Jan-Feb;19(1):45-57. PubMed PMID: 12519711.

[12]

Matzkin H, Rangel MC, Soloway MS. In vitro study of the effect of hyperthermia on normal bladder cell line and on five different transitional cell carcinoma cell lines. *J Urol*. 1992 Jun;147(6):1671-4. PubMed PMID: 1593718

[13]

van der Heijden AG, Verhaegh G, Jansen CF, Schalken JA, Witjes JA. Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 4 chemotherapeutic agents currently used for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder: an in vitro study. *J Urol*. 2005 Apr;173(4):1375-80. PubMed PMID: 15758808

[14]

van der Heijden AG, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Witjes JA. The influence of thermo-chemotherapy on bladder tumours: an immunohistochemical analysis. *World J Urol*. 2007 Jun;25(3):303-8. PubMed PMID: 17574492. Pubmed Central PMCID: 1913171

[15]

Uchibayashi T, Lee SW, Kunimi K, Ohkawa M, Endo Y, Noguchi M, et al. Studies of effects of anticancer agents in combination with/without hyperthermia on metastasized human bladder cancer cells in chick embryos using the polymerase chain reaction technique. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;35 Suppl:S84-7. PubMed PMID: 7994794

[16]

Arends TJ, Falke J, Lammers RJ, Somford DM, Hendriks JC, de Weijert MC, et al. Urinary cytokines in patients treated with intravesical mitomycin-C with and without hyperthermia. *World J Urol*. 2015 Oct;33(10):1411-7. PubMed PMID: 25491674

[17]

Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J Urol*. 1996 Apr;155(4):1227-32. PubMed PMID: 8632537

[18]

Colombo R, Salonia A, Da Pozzo LF, Naspro R, Freschi M, Paroni R, et al. Combination of intravesical chemotherapy and hyperthermia for the treatment of superficial bladder cancer: preliminary clinical experience. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 Aug;47(2):127-39. PubMed PMID: 12900006

[19]

Farr S, Chess-Williams R, McDermott C. Selective cytotoxicity of gemcitabine on superficial malignant vs. normal human urothelial cells and the effects of hyperthermia. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10:131

[20]

Soria F, Milla P, Fiorito C, Pisano F, Sogni F, Di Marco M, et al. Efficacy and safety of a new device for intravesical thermochemotherapy in non-grade 3 BCG recurrent NMIBC: a phase I-II study. *World J Urol*. 2015 May 31. PubMed PMID: 26026818.

[21]

Oliveira TR, Stauffer PR, Lee CT, Landon CD, Etienne W, Ashcraft KA, et al. Magnetic fluid hyperthermia for bladder cancer: a preclinical dosimetry study. *Int J Hyperthermia*. 2013 Dec;29(8):835-44. PubMed PMID: 24050253. Pubmed Central PMCID: 4261618



[22]

Inman BA, Stauffer PR, Craciunescu OA, Maccarini PF, Dewhirst MW, Vujaskovic Z. A pilot clinical trial of intravesical mitomycin-C and external deep pelvic hyperthermia for non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia*. 2014 May;30(3):171-5. PubMed PMID: 24490762. Pubmed Central PMCID: 4006292

[23]

Colombo R, Lev A, Da Pozzo LF, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. A new approach using local combined microwave hyperthermia and chemotherapy in superficial transitional bladder carcinoma treatment. *J Urol*. 1995 Mar;153(3 Pt 2):959-63. PubMed PMID: 7853583

[24]

Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2011;60:81–93.

[25]

Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, et al. Combined thermochemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2009;182:1313–7.

[26]

Ayres BE, Connor A, Corbishley C, Bailey MJ. Radiofrequency hyperthermia and mitomycin C for the management of frail patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer who fail intravesical BCG treatment. *BJU Int* 2010;106:8.

[27]

Moskovitz B, Halachmi S, Moskovitz M. 10-year single-center experience of combined intravesical chemohyperthermia for nonmuscle invasive bladder cancer. *Future Oncol* 2012;8:1041–9.

[28]

Arends TJ, van der Heijden AG, Witjes JA. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2014;192:708–13. PMID: 24704017

[29]

Sooriakumaran P, Chiochia V, Dutton S, Pai A, Ayres BE, Le Roux P, et al. Predictive factors for time to progression after hyperthermic mitomycin C treatment for high-risk non-muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: An observational cohort study of 97 patients. *Urol Int* 2015. doi: 10.1159/000435788. Epub 2015 Aug 6.

[30]

Witjes AJ, Hendricksen K, Gofrit O et al. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: Experience of the European Synergo working party. *World J Urol* 2009;27:319–24.

[31]

Halachmi S, Moskovitz B, Maffezzini M et al. Intravesical mitomycin C combined with hyperthermia for patients with T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol* 2011;29:259–64.

[32]

Ekin RG, Akarken I, Zorlu F, Tarhan H, Kucuk U, Yildirim Z, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus chemohyperthermia for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2015 May-Jun;9(5-6):E278-83. PubMed PMID: 26029295. Pubmed Central PMCID: 4439224.

[33]

Geijsen ED, de Reijke TM, Koning CC, Zum Vörde Sive Vörding PJ, de la Rosette JJ, Rasch CR, van Os RM, Crezee J. Combining Mitomycin C and Regional 70 MHz Hyperthermia in Patients with Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Pilot Study. *J Urol*. 2015 Nov;194(5):1202-8. doi: 10.1016/j.juro.2015.05.102. PMID: 26143111

[34]

Kelly JD, Buckley L, Devall AJ, Loubière LS, Barnwell JM, Feneley MR, et al. HYMN: a randomised controlled phase III trial comparing hyperthermia plus mitomycin to a second course of bacillus calmette-guerin (BCG) or institutional standard in patients with recurrence of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) following induction or maintenance therapy. BAUS meeting. 2014.

[35]

Colombo R, Brausi M, Da Pozzo L, Salonia A, Montorsi F, Scattoni V, et al. Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. a pilot study on marker lesion. *Eur Urol*. 2001 Jan;39(1):95-100. PubMed PMID: 11173946

[36]

Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int*. 2011 Mar;107(6):912-8. PubMed PMID: 21029314

[37]

Volpe A, Racioppi M, Bongiovanni L, D'Agostino D, Totaro A, D'Addessi A, et al. Thermochemotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: is there a chance to avoid early cystectomy? *Urol Int*. 2012;89(3):311-8. PubMed PMID: 22965159

[38]

Maffezzini M, Campodonico F, Canepa G, Manuputty EE, Tamagno S, Puntoni M. Intravesical mitomycin C combined with local microwave hyperthermia in non-muscle-invasive bladder cancer with increased European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) score risk of recurrence and progression. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014 May;73(5):925-30. PubMed PMID: 24585046

[39]

Kiss B, Schneider S, Thalmann GN, Roth B. Is thermochemotherapy with the Synergo system a viable treatment option in patients with recurrent non-muscle-invasive bladder cancer? *Int J Urol*. 2015 Feb;22(2):158-62. PubMed PMID: 25339291

[40]

Lüdecke G, Hasner F, Hanitzsch H, Schmidt M. The German study group of intravesical hyperthermia-chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer presents their long-term results in efficacy and tolerability for optimized adjuvant therapy and bladder preservation. *J Clin Oncol*. 2013;31(6 Suppl. 1)

[41]

Lüdecke G, Shchafer L, Nativ O, Witzsch U, Hanitzsch H, Hasner F, et al. Radiofrequency induced hyperthermia chemotherapy (RIHTC) in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): multiinstitutional, international outcome analysis of 271 treated patients with a follow-up time of more than 2 years. *Eur Urol*. 2015;14(2):e949-ea

[42]

Nair R, Pai A, Kaul A, Ayres B, Bailey M, Perry M, et al. Challenging the gold standard: A comparison of long-term disease specific outcomes for high-risk non-muscle invasive bladder cancer treated with mitomycin hyperthermia and radical cystectomy. *Eur Urol*. 2014;13:e1109

[43]

Di Stasi SM et al. Intravesical Electromotive Mitomycin C versus Passive Transport Mitomycin C for High Risk Superficial Bladder Cancer: a Prospective Randomized Study *J Urol* 2003, 170: 777-782.

[44]

Tayfun Güpınar, Luan D. Truong, Hoo Yin Wong and Donald P. Griffith, Electromotive Drug Administration to the Urinary Bladder: an Animal Model and Preliminary Results, *The Journal of Urology*, Vol. 156, 1496-1501, October 1996

[45]

Di Stasi S, Vespasiani G et al. Electromotive delivery of Mitomycin C into human bladder wall. *Cancer Res* 1997; 57: 875-880.

[46]

Di Stasi SM, et al. Electromotive versus passive diffusion of mitomycin C into human bladder wall: concentration-depth profiles studies. *Cancer Res* 1999; 59: 4912-4918.

[47]

Di Stasi SM et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncol* 2006, 7: 43-51

[48]

Di Stasi SM et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncol* 2011; 12: 871-79

[49]

Gan C, Amery S, Chatterton K, Khan MS, Thomas K, O'Brien TS. Sequential BCG/Electromotive drug administration (EMDA) Mitomycin C (MMC) a the standard intravesical regime in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) - one year outcomes. 2014 *BJU International* 113, Supplement 5, 21-67

[50]

Gan Chr, Amery S, Chatterton K, Khan MS, Thomas K, O'Brien T. Sequential BCG/Electromotive Drug Administration of Mitomycin C as the Standard Intravesical Regimen in High Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: 2-Year Outcomes. *The Journal of Urology*, Vol. 195, 1697-1703, June 2016

[51]

Socketk LJ, Borwell J et al. Electromotive drug administration (EMDA) of intravesical mitomycin-C in patients with high-risk non-invasive bladder cancer and failure of BCG immunotherapy. *BJU Int* 2008; 101 (Suppl 5): 50

[52]

Kalsi, J., Harland, S. J. & Feneley, M. R. Electromotive drug administration with mitomycin C for intravesical treatment of non-muscle invasive transitional cell carcinoma. *Expert Opin. Drug. Deliv.* 5, 137-45 (2008).

[53]

Brausi, M. et al. Intravesical electromotive administration of drugs for treatment of superficial bladder cancer: a comparative Phase II study. *Urology* 51, 506-509 (1998).

[54]

Riedl, C. R., Knoll, M., Plas, E. & Pflüger, H. Intravesical electromotive drug administration technique: preliminary results and side effects. *J. Urol.* 159, 1851-1856 (1998).

[55]

Di Stasi et al. Intravesical sequential bacillus Calmette-Guérin and electromotive mitomycin versus bacillus Calmette-Guérin alone for stage pT1 urothelial bladder cancer, 16 years follow-up. Podium Presentation (1670) AUA 2012

[56]

Babjuk, M. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. Eur. Urol. 997–1008 (2011).

[57]

Sylvester, R. J, Oosterlinck, W. & van der Meijden, A. P. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J. Urol. 171, 2186–2190 (2004).

[58]

Oosterlinck W., Electromotive mitomycin in superficial bladder cancer. Nature Reviews; Clinical Oncology. Advanced online publication 13 September 2011.