

Tratamiento conservador del cáncer de vejiga

J. R. PASTOR PEIDRO, J. LÓPEZ TORRECILLA

Servicio de Oncología Radioterápica-ERESA. Hospital General Universitario. Valencia

RESUMEN

Clásicamente, la terapia estándar del cáncer vesical infiltrante era la cistectomía. Es un tratamiento altamente efectivo pero con una morbilidad y alteración de la calidad de vida considerables. Por ello, desde hace años se plantean alternativas que, además de controlar la enfermedad, pretenden conservar la vejiga. Estos tratamientos son la resección transuretral (RTU), la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) o la asociación de ellos. Del análisis de los diferentes estudios, la estrategia con mejores resultados ha sido la terapia trimodal conservadora que combina la RTU y la RT + QT. Esta estrategia logra unas tasas de toxicidad bajas, unas cifras de respuesta completa del 68-83%, de supervivencia global (SG) a 5 años del 48-65% con una conservación vesical de 45-83%. La supervivencia enfermedad específica (SCE) a 5 años oscila entre 65% y 71%. Estas cifras son similares a las obtenidas con la cistectomía radical, por ello, actualmente, y a pesar de la ausencia de estudios comparativos fase III, la terapia trimodal es una alternativa a la cirugía que también tiene nivel de evidencia 1, tanto para pacientes seleccionados operables como para pacientes no candidatos a cirugía.

PALABRAS CLAVE: Terapia trimodal. Cáncer de vejiga. Conservación vesical.

INTRODUCCIÓN

Clásicamente, la cistectomía radical (con o sin QT neoadyuvante) ha sido el tratamiento estándar para el carcinoma de células transicionales de vejiga infiltrante, ya que era la única opción con nivel de evidencia 1 para pacientes operables. Con ella, se obtienen tasas de control local a 5 años de hasta el 80-90% y de supervivencia global (SG) a 5 años del 36-60% (1). Sin embargo, la cistectomía tiene complicaciones quirúrgicas potenciales

ABSTRACT

Classically, the standard therapy for invasive bladder cancer was cystectomy. It is a highly effective treatment but with considerable morbidity and deficit of quality of life. Therefore, there are others alternatives that in addition to achieve control disease, aim to preserve the bladder. These treatments are exclusive RTU (transurethral resection), exclusive chemotherapy (QT) and exclusive radiotherapy (RT) or any association of them. From the analysis of the different studies, the strategy with the best results has been preservation trimodal therapy that combines maximal RTU and RT + QT. This strategy achieves, with low toxicity rates, complete response rates of 68-83%, 5-year overall survival (OS) of 48-65% with a bladder preservation of 45-83%. The 5-year specific disease survival (CSS) ranges from 65% to 71%. These results are similar to cystectomy. Until this moment there are not phase III comparative studies between bladder preservation and cystectomy, but trimodal therapy is an alternative to surgery that also has a level of evidence 1 for operable selected patients and non-operable patients.

KEY WORDS: Trimodal therapy. Bladder cancer. Bladder preservation.

(hemorragias severas, infecciones, linfocitos, obstrucciones intestinales, etc.) (2,3) además del impacto sobre la calidad de vida que supone la derivación urinaria, incluso con la realización de neovejigas (estenosis, pielonefritis, fístulas, problemas de continencia, etc.) y la disfunción eréctil generalmente asociada. Es por ello que desde hace más de 1 década, se vienen desarrollando estrategias terapéuticas órgano-conservadoras, basadas en las realizadas en otras neoplasias como el cáncer de cabeza y cuello, el de canal anal, el de mama, etc, que persiguen obtener ci-

fras de control tumoral al menos similares a la cistectomía sin comprometer la supervivencia. Estos tratamientos son la resección transuretral (RTU), la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT), aunque el más estudiado y el que mejores cifras de control proporciona es la terapia trimodal con RTU seguida de RT + QT radiosensibilizante.

Recientemente, en 2019, las guías clínicas recogen además, la terapia trimodal (RTU seguida de RT + QT) ya no como una opción, sino como un tratamiento con nivel de evidencia 1, siendo por tanto una alternativa a la cistectomía en pacientes operables. A falta de estudios aleatorizados fase III que comparen la cistectomía con las opciones conservadoras, el objetivo de esta revisión es describir los tratamientos conservadores más utilizados y los resultados más recientes de los mismos.

TRATAMIENTOS ÓRGANO CONSERVADORES

RTU EXCLUSIVA

La RTU como monoterapia, se plantea como una opción a raíz de detectar en las piezas de cistectomía tras RTU la ausencia de tumor (T0), pensándose que un subgrupo de pacientes podrían estar siendo sobretratados. Según diferentes series, la tasa de T0 tras RTU exclusiva + cistectomía alcanza el 11-20,1% y en el subgrupo de pacientes con T2 en los que la RTU ha sido completa, puede llegar al 31,3% (3). Esto significa que en principio, hasta 1/3 de los pacientes con tumores infiltrantes precoces podrían ser tratados, teóricamente, de forma conservadora únicamente con RTU (4).

Varios estudios, dos de ellos prospectivos, analizan los resultados de esta opción conservadora:

- La experiencia del Memorial Sloan Kettering fue publicada en 2001 (5) y dentro de su serie, analizan de forma prospectiva 99 pacientes sometidos a una RTU completa y una segunda RTU en la que no había tumor (T0) o solo tumor no infiltrante (T1). El seguimiento mínimo fue de 10 años. Los datos a 10 años fueron de 76% de SCE, un 57% de preservación vesical y un 34% de recaídas locales músculo-invasivas.
- Posteriormente en 2007 se publicó la serie del MD Anderson (6) y en ella 27 de 327 pacientes pudieron ser sometidos al mismo protocolo de conservación que los pacientes del Memorial Sloan Kettering y los resultados que obtuvieron son un 55% de recurrencias vesicales y una preservación vesical del 70%.
- Por último la serie más numerosa y prospectiva fue publicada en 2010 por Solsona y cols. (7) con 133 pacientes, con tumores infiltrantes sin hidronefrosis a los que se les realizó una RTU completa y posteriormente 5 o más biopsias de la muscular subya-

cente o incluso de la grasa. Los pacientes incluidos fueron aquellos en los que estas biopsias resultaron negativas. Todos los pacientes tenía un seguimiento mínimo de 15 años. Los resultados obtenidos a 15 años son un 24,8% de SG, un 79,5% de SCE, una supervivencia libre de progresión (SLP) con vejiga preservada de 57,8% y una supervivencia libre de progresión local (SLPL) con vejiga preservada de 61,9%.

Cabe enfatizar que estos resultados se consiguen en un perfil de pacientes altamente seleccionados y que en las series del MD Anderson y del Memorial Sloan Kettering pocos pacientes (11-35%) fueron candidatos a vigilancia tras la segunda RTU.

Otras series retrospectivas pueden consultarse en la tabla I.

Por tanto, la RTU en monoterapia solo puede plantearse como opción en una serie muy limitada de pacientes que deberían cumplir los siguientes criterios: tumores en estadio II y que tras una primera RTU completa, la segunda RTU con biopsias de la capa muscular del lecho tumoral fuese negativa o con tumor residual superficial. Deben ser solitarios, tener un tamaño < 2-3 cm y no asociar carcinoma *in situ* ni hidronefrosis. Cuando se cumplen estos criterios, las cifras de SCE son aproximadamente 60-79% pero con una SLP con vejiga conservada que en la mayoría de los casos no alcanza el 60%. Todo ello hace que actualmente, según las principales guías, la RTU en monoterapia no sea considerada una opción curativa para la mayoría de los pacientes y solo sea una opción en pacientes no candidatos a cistectomía (1,8).

En pacientes tratados con RTU exclusivamente debería considerarse la instilación intravesical de BCG mientras que la asociación con QT sistémica no ha mostrado una mejora significativa de los resultados (9).

TABLA I
RESULTADOS DE PACIENTES DE SERIES
RETROSPECTIVAS TRATADOS CON RTU EXCLUSIVA

Autor	n	Supervivencia cáncer específica a 5 años		
		Total	cT2a	cT2b
Flocks	126	53%	54%	43%
Milner	190	53%	57%	23%
O'Flynn	123	52%	59%	20%
Henry	43	52%	63%	38%
Kondas	27	48,8%	54,6%	20%
Barnes	85 T2	62% (incluye T1)		31%

QT EXCLUSIVA

La QT exclusiva no es una opción en el tratamiento conservador del cáncer de vejiga. Únicamente se considera útil cuando se asocia a otros tratamientos de la vejiga, tales como la cistectomía o la RT. Esta afirmación se basa en los diferentes estudios de QT neoadyuvante a la cirugía, en los que se reporta la tasa de T0 (respuestas completas) detectadas en la cirugía. Así en 2003 Grossman y cols. (10) publican un estudio aleatorizado de 317 pacientes con carcinomas vesicales infiltrantes en los que a 154 se les realiza cistectomía y a 153 se les añade de forma neoadyuvante a la cistectomía 3 ciclos de QT según esquema M-VAC (metrotexate/vinblastina/doxorubicina y cisplatino). La tasa de T0 fue del 38% en el brazo de QT frente a 15% en el brazo de cistectomía exclusiva ($p < 0,001$). En otros estudios de QT neoadyuvante a la cirugía con diferentes esquemas de QT basados en cisplatino, las tasas de T0 que se obtienen oscilan entre el 17% y el 25% (1). Estas cifras son claramente insuficientes e inferiores a las tasas de respuestas completas que se obtienen con la asociación con otros tratamientos, por ello no se aconseja la QT en monoterapia como tratamiento conservador (8).

RT EXCLUSIVA

Desde hace varias décadas se viene utilizando la RT exclusiva como tratamiento conservador exclusivo en el carcinoma vesical infiltrante. En pacientes con intención radical, la RT exclusiva alcanza tasas de respuesta completa que oscilan entre el 60-70%, unas tasas de control local a 5 años del 30-50% y una SG a 5 años en torno al 25-45%. Dadas las cifras de control, solo se considera una opción en pacientes inoperables (por edad, comorbilidad, etc.) o irreseccables y en pacientes no candidatos a combinación con QT radiosensibilizante.

En cuanto a su comparación con la cirugía, no hay ningún estudio aleatorizado que compare la cistectomía frente a la RT exclusiva o asociada a la QT. Únicamente 4 estudios aleatorizados comparan RT neoadyuvante + cistectomía frente a RT exclusiva (reservando la cistectomía como tratamiento de rescate en las recidivas) (Tabla II).

De estos 4 estudios, solo uno, el del MD Anderson, muestra una mejora significativa de la supervivencia a favor de la RT neoadyuvante + cistectomía. El resto de los estudios no detectaron ninguna diferencia significativa entre los dos brazos. Por tanto no parece que la estrategia de RT exclusiva sea inferior a la cistectomía en la mayoría de los estudios publicados. Sin embargo, hay que considerar que son estudios antiguos, con escaso número de pacientes y en los que se utilizaban técnicas de RT consideradas actualmente obsoletas (2).

Otras series retrospectivas, han mostrado la utilidad de la RT en el tratamiento conservador del cáncer vesical:

- Uno de los centros pioneros en Europa en realizar un tratamiento conservador en el cáncer de vejiga es la Universidad de Erlangen en Alemania (13). En su serie de 126 pacientes tratados entre 1982 y 1985, con carcinoma de células transicionales (CCT) de vejiga T1 (de alto riesgo)-T4 con RT exclusiva, obtuvieron un 61% de respuestas completas con una SG a 5 años del 40% y una SG a 5 años con conservación de vejiga del 37%.
- La serie de West Yorkshire (14) fue publicada en 2003, en ella de forma retrospectiva se comparan 302 pacientes tratados con RT exclusiva frente a 96 a los que se les realizaba una cistectomía radical. Las diferencias no fueron significativas en la supervivencia de ambos grupos a 5 años (a pesar de que en el grupo de RT, la edad de los pacientes fue significativamente superior) siendo la supervivencia para el grupo de la RT de un 37,4% y para el de la cistectomía del 36,5%. La tasa de cistecto-

TABLA II
ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE RT NEOADYUVANTE + CISTECTOMÍA VS. RT EXCLUSIVA

	<i>n</i>	<i>RT neoadyuvante + cistectomía</i>	<i>RT exclusiva (cistectomía de rescate)</i>	<i>Conclusiones</i>
Miller LS (1977) (11) MD Anderson Cancer Center	67	n = 35 Supervivencia 5a: no reportada	n = 32 Supervivencia 5a: 22%	Sí diferencias significativas en supervivencia a favor de RT+ cistectomía
Cutler SD (1983) (1) NCI	72	n = 37 Supervivencia 5a: 27% Metástasis 5a: 38%	n = 35 Supervivencia 5a: 40% Metástasis 5a: 31%	No diferencias significativas en supervivencia ni en metástasis
Sell A (1991) (12) Danish Vesical Cancer Group	183	n = 88 Metástasis a 5a: 32%	n = 95 28% cistectomías rescate Metástasis a 5a: 34%	No diferencias significativas en supervivencia ni en metástasis
Horwich A (1995) (16) Royal Marsden	189	n = 98 Supervivencia 5a: 40% Supervivencia 10a: 19%	n = 91 Supervivencia 5a: 28% Supervivencia 10a: 15%	No hubo diferencias significativas en supervivencia

5a: 5 años.

mías de rescate en el grupo de RT fue del 18,8%. Una de las críticas de este estudio ha sido que la cirugía se consideró potencialmente subóptima, lo que podría explicar la baja supervivencia en el grupo de cistectomía.

- Otro estudio británico, publicado en 2008 por la Universidad de St. James's (2), realizó un análisis retrospectivo de 169 pacientes tratados entre el año 1996 y 2000, en los que 72 se sometieron a cistectomía y 97 a RT radical (50-55 Gy en 20 fracciones y RT 2D). La tasa de respuestas completas a los 3 meses de concluir la RT fue del 72,3%, y se realizaron un 17% de cistectomías de rescate. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a SG, SCE y supervivencia libre de recaída a distancia, a pesar de que la edad en el grupo de RT fue significativamente mayor (Tabla III).

En este mismo estudio se recogen los resultados de una cohorte de 76 pacientes más actuales, tratados entre 2002 y 2005 con técnicas de RT más modernas, donde la SCE a 2 y 3 años fue del 75,5% y 72,4% respectivamente.

- Por último, una serie italiana publicada por Tonoli y cols. (15) en 2006, incluye a 459 pacientes T1-T4 N0-X M0 (54% T2 y 18% T3-4) tratados con RT exclusiva con unas dosis de 60-70 Gy aunque con técnicas, que los propios autores definen como simples. La mediana de seguimiento fue de 4,4 años y obtienen a 5 años, una SG de 36%, una SCE de 56% y una supervivencia libre de fracaso del 33%.

Por tanto, aunque no haya estudios comparativos aleatorizados, parece la que la RT exclusiva es una alternativa útil como tratamiento conservador, pero con resultados inferiores a la cistectomía y como veremos posteriormente a la terapia trimodal.

Explorando los conocimientos radiobiológicos para mejorar los resultados de la RT como tratamiento conservador exclusivo, se han estudiado aspectos como la modificación de la dosis y el fraccionamiento.

Fraccionamientos alterados

Se han estudiado diferentes posibilidades:

- *Fraccionamiento acelerado*: el objetivo teórico de este fraccionamiento es vencer la radio-resistencia

debida a la repoblación de las células tumorales. Basándose en estas premisas, Horwich y cols. (16), publicaron en 2005 un estudio aleatorizado fase III sobre 229 pacientes con un CCT de vejiga estadio T2-3, N0-1 M0, en el que 100 pacientes recibieron un tratamiento convencional con 64 Gy en 32 fracciones durante 45 días y en el otro brazo, 129 pacientes recibieron 60,8 Gy en 32 fracciones durante 26 días. En este segundo brazo, la dosis diaria utilizada fue de 1,8 Gy en la primera sesión y 2 Gy en la segunda sesión diaria. En cuanto a resultados de toxicidad, la RT acelerada incremento de forma significativa la toxicidad aguda intestinal (44% vs. 26%, $p = 0,001$) pero no varió la toxicidad vesical ni rectal crónica. En cuanto a los datos de control, la RT acelerada no mejoró significativamente ni la SG a 3 años (RT acelerada 54% frente 47% en la RT convencional) ni tampoco la supervivencia libre de enfermedad. La conclusión del estudio fue que la RT acelerada como tratamiento exclusivo, no ha demostrado mejorar la eficacia del tratamiento convencional y sí aumenta la toxicidad intestinal aguda. Otros estudio fase I/II como el RTOG 9506 y el RTOG 9706 también han explorado la utilidad de la RT acelerada y no ha mostrado beneficio alguno (17).

Por consiguiente, parece evidente que la RT acelerada como tratamiento exclusivo del cáncer de vejiga, no aporta un beneficio clínico e incluso incrementa la toxicidad aguda intestinal.

- *Hipofraccionamiento*: los estudios con RT hipofraccionada exclusiva publicados son muy limitados. En 1985 se publicó un estudio fase III (19) con escaso número de pacientes que comparaba 60 Gy a 1,5 Gy/sesión frente a la misma dosis en 2 series (30 Gy a 3 Gy/sesión, 4 semanas de pausa y completaban hasta 60 Gy a 1,5 Gy/sesión). Los resultados de supervivencia a 5 años fueron de 39% frente a 52% a favor del normofraccionamiento. Además las tasas de toxicidad intestinal y vesical fueron más altas, por lo que a la vista de los resultados tampoco se recomienda el hipofraccionamiento.
- *Hiperfraccionamiento*: dos estudios con más de 25 años, uno ruso (1991) (20) con 177 pacientes y otro sueco (1994) (21) con 168 pacientes, comparaban un hiperfraccionamiento (con 2-3 sesio-

TABLA III
RESULTADOS DE ANÁLISIS RETROSPECTIVOS QUE COMPARAN RT EXCLUSIVA VS. CISTECTOMÍA

	n	SG		SEE		Recurrencia regional/a distancia
		A 5 años	A 8 años	A 5 años	A 8 años	
RT exclusiva	97	34,6%	17,8%	56,8%	54,9%	34%
Cistectomía	72	41,3%	36,4%	53,4%	53,4%	37,5%

SG: supervivencia global; SEE: supervivencia enfermedad específica.

nes/día) con normofraccionamiento y concluyen que el hiperfraccionamiento parece mejorar el control local y la supervivencia, aunque no de forma significativa. Sin embargo, en 1997 se publica un metaanálisis (22) sobre este tipo de fraccionamiento (solo incluye 2 estudios) y se concluye que en vejiga, sí que se produce una mejora significativa tanto en el control local como en la supervivencia. Pero a pesar de los resultados, no hay estudios comparativos actuales y el hiperfraccionamiento es una opción que utilizan diferentes series (RTOG 9506, 9706, 9906, 0233 y 0712 entre otros) y queda recogida como tal en las guías (23).

En 2006, se publicó otro metaanálisis (24) que incluía 15 estudios con diferentes dosis, fraccionamiento e incluso tratamientos combinados con braquiterapia, concluyendo que no existía ninguna evidencia que apoye el uso de fracciones altas ni de acortar el tiempo total de tratamiento y recomendándose el uso de un normofraccionamiento (1,8-2 Gy/sesión).

Por tanto, parece que la recomendación sería el normofraccionamiento siendo también una opción el uso del hiperfraccionamiento con 2 sesiones/día (23).

Dosis

Del análisis de las diferentes series retrospectivas, se ha comprobado que el control local parece mejorar con dosis superiores a 55-60 Gy, pero esto no ha podido comprobarse en estudios fase III. Sin embargo, el metaanálisis mencionado previamente, publicado por Pos y cols. (24) en 2006, sí que sugiere que una escalada de dosis tiene un efecto sobre el control local.

TERAPIA CONSERVADORA TRIMODAL (RTU + RT CONCOMITANTE CON QT)

Resultados clínicos

La combinación de la QT con la RT para lograr un efecto radiosensibilizante tiene como objetivo mejorar el control clínico que se obtiene con la RT exclusiva y equipararlo al de la cistectomía. Solo se han publicado 2 estudios aleatorizados que comparan la RT exclusiva frente a la RT + QT:

- Coppin y cols. (25) en 1996 publicaron un estudio realizado en Canadá donde analizan 99 pacientes tratados con RT exclusiva o RT neoadyuvante seguida de cistectomía y se aleatorizaron a recibir cisplatino concomitante a la RT o solo RT. La mediana de seguimiento para todo el grupo fue de 6,5 años. La asociación de QT, mostró una reducción significativa del 50% en la recidiva pélvica, pero no influyó en la tasa de metástasis ni en la SG.

- En 2012 un estudio británico (BC2001) (26) analiza 360 pacientes doblemente aleatorizados a recibir o no QT (fluorouracilo + mitomicina C) y a 2 volúmenes de RT, un grupo donde se incluía toda la vejiga recibiendo la dosis total y en el otro solo una parte de la misma. Además se permitían dos esquemas de RT: 55 Gy a 2,75 Gy/sesión en 4 semanas y 64 Gy a 2 Gy/sesión en 6,5 semanas. La mediana de seguimiento fue de 69,9 meses. La supervivencia libre de enfermedad locorregional a 2 años se incrementó al 67% en el grupo de RT + QT frente a 54% en el de RT exclusiva, con una reducción significativa ($p = 0,03$) del 32% del riesgo de recaída. También se redujo significativamente la recidiva locorregional invasiva a 2 años (18% vs. 32%, HR de 0,57). Esta mejora fue independiente de la dosis, fraccionamiento y el volumen de RT. Además se encontró una tendencia no significativa a mejorar la SG a 5 años (48% vs. 35%).

Por tanto se puede decir que hay evidencia para afirmar que la asociación de RT con QT como radiosensibilizante mejora significativamente los resultados de control clínico frente a la RT exclusiva.

En cambio, no disponemos de estudios fase III que comparen la eficacia de la RT + QT frente a la cistectomía salvo el estudio SPARE, que se cerró de forma prematura por falta de reclutamiento publicándose únicamente en 2017 los resultados sobre toxicidad y calidad de vida (27).

A pesar de esta falta de estudios fase III disponemos de grandes series de tratamiento conservador trimodal que nos reportan resultados clínicos interesantes: las dos series con mayor número de pacientes y un seguimiento muy importante, son la estadounidense, del "Massachusetts General Hospital" (MGH), basada en diferentes estudios fase I/II y III al amparo de protocolos de la RTOG y la otra serie, la alemana de la Universidad de Erlangen. Ambas tienen esquemas de tratamiento parecidos con alguna diferencia que conviene matizar. En el esquema del MGH, tras una RTU máxima, los pacientes reciben en una primera fase, RT (40 Gy) asociada a QT. Seguidamente se evalúa la respuesta mediante cistoscopia y en caso de ser completa se consolida el tratamiento con RT (hasta 64 Gy) + QT y si no se alcanza una respuesta completa, directamente se realiza cistectomía. En el esquema alemán la estrategia es similar inicialmente, pero la evaluación intermedia a los 40 Gy no se realiza y se pospone a la conclusión de todo el tratamiento con RT + QT y en ese momento si se detecta que no se ha alcanzado una respuesta completa, se realiza la cistectomía y si hay respuesta completa, continua seguimiento. Hasta la fecha se considera que ambas opciones son válidas, pues no se ha publicado ningún estudio prospectivo que compare ambas opciones.

- *Estudios de la RTOG*: el análisis por separado de los resultados de los diferentes protocolos de

la RTOG, muestran tasas de respuesta completa entre el 59-81% y una SG a 5 años de 49-56% (Tabla IV).

- En 2014, se presentaron los resultados de la fusión de los pacientes de 6 de los 7 estudios de la RTOG descritos previamente (8802, 8903, 9506, 9706, 9906 y 0233) de los cuales 5 son fases II y uno es un fase III (8903). El conjunto de los 6 estudios lo forman 468 pacientes (T2-T4a, siendo un 61% T2) que recibieron todos ellos un tratamiento conservador trimodal con una mediana de seguimiento global de 4,3 años y de 7,8 años en el grupo de supervivientes. La tasa de respuestas completa obtenida fue del 69%. La SG a 5 y 10 años fue de 57% y 36% respectivamente con una SCE a 5 y 10 años de 71% y 65%. La tasa de fracaso local invasivo y de metástasis a 10 años fue de 14% y 35% respectivamente. Cuando se analizaron los pacientes según su estadio, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes T2 frente a los T3-4. Así la SG y la SCE fue de 62% y 74% en el grupo de T2 frente a 49% y 66% en los T3-4. Este estudio concluye que la terapia trimodal muestra cifras de supervivencia comparables a las que se obtienen con la cistectomía con y sin QT neoadyuvante y que además debería considerarse como una alternativa válida a la cistectomía en pacientes seleccionados.

- En 2016 se publican los resultados de la serie del MGH (36), una de las más amplias y con un largo seguimiento. Analizan 475 pacientes T2-4a NxM0 incluidos de forma sucesiva en los protocolos prospectivos de dicha institución tratados desde 1986 a 2013, recibiendo todos ellos un tratamiento trimodal conservador con RTU y RT + QT concomitante basada en platino con o sin QT neo/adyuvante. Cabe destacar que los pacientes de este análisis, eran los ya incluidos en los 6 estudios de la RTOG referidos previamente a los que se añadieron pacientes de protocolos del propio del centro y 33 pacientes incluidos en el protocolo RTOG 0712 (Tabla IV). El esquema de tratamiento es el descrito previamente (RTU máxima → QT + RT (40 Gy) → evaluación y si respuesta completa continuar QT + RT hasta 64 Gy y si no respuesta completa, cistectomía). Con una mediana de seguimiento de 7,2 años, el 75% de los pacientes alcanzó una respuesta completa (83% en los T2 y 84% en los que la RTU inicial fue completa) y en cuanto a los datos de supervivencia, la SG a 5, 10 y 15 años fue de 57%, 39% y 25% respectivamente (en el subgrupo de T2 fue de 65%, 46% y 29%); mientras que la SCE a 5, 10 y 12 años fue de 66%, 59% y 56% (en el subgrupo T2, de 74%, 66% y 60%). Estas cifras mejoran significativamente en

TABLA IV
ESTUDIOS ESTADOUNIDENSES DE LA RTOG DE TRATAMIENTO TRIMODAL

Estudio	n	Esquema	Respuesta completa	SG a 5 años	SG con vejiga a 5 años
RTOG 8512 (1987) (28)	42	RTU → CDDP + RT	66%	52%	43%
RTOG 8802 (1996) (29)	91	RTU → 2 x MCV → CDDP + RT	75%	62% (a 4 años)	44% (a 4 años)
RTOG 8903 (1998) (30)	123	RTU → ± 2 x MCV → CDDP + RT	61% (QT) vs. 65% (no QT)	48% (QT) vs. 49% (no QT)	36% (QT) vs. 40% (no QT)
RTOG 9506 (2000) (31)	34	RTU → CDDP-5FU + RT (2 veces/día)	67%	83% (a 3 años)	66% (a 3 años)
RTOG 9706 (2003) (32)	47	RTU → CDDP + RT (2 veces/día) → QT adyuvante (3 x MCV)	74%	61% (a 3 años)	48% (a 3 años)
RTOG 9906 (2009) (33)	80	RTU → CDDP-TAX + RT → QT adyuvante (CDDP-GEM)	81%	56%	-
RTOG 0233 (2010) (34)	93	RTU → RT (2 veces/día) + QT (TAX-CDDP vs. 5FU-CDDP)	72% (TAX) 62% (5FU)	-	73% (TAX) vs. 69% (5FU)
RTOG 0712 (2019) (35)	66	RTU → RT (2 veces/día) + QT (5Fu-CDDP) vs. RT (1 vez/día) + QT (GEM)	88% (5FU-CDDP) 78% (GEM)	-	-

RTU: resección transuretral; CDDP: cisplatino; MCV: metotrexate cisplatino vinblastina; QT: quimioterapia; TAX: paclitaxel; GEM: gemcitabina; 5-FU: 5-fluorouracilo.

los pacientes tratados más recientemente (SCE a 5 años 84% en el subgrupo de pacientes tratados de 2005 a 2013). El 75% de los pacientes alcanzaron una respuesta completa a la terapia trimodal y el riesgo de cistectomía de rescate a 5 y 10 años fue del 29 y 31% respectivamente. Incluso en los pacientes que requieren una cistectomía de rescate, no existe emperoramiento de la SCE que se mantiene alrededor del 50% a 5, 10 y 15 años. Los factores pronósticos significativos que impactan favorablemente en la SCE son el estadio T2, la respuesta completa a RT + QT y la ausencia de carcinoma *in situ* asociado. Los autores concluyen que la terapia conservadora trimodal alcanza cifras de control a largo plazo similares a las series de cistectomía, siendo una alternativa apropiada que debería ser ofrecida de forma rutinaria en pacientes seleccionados.

- *Experiencia de la Universidad de Erlangen (13)*: es una importante serie europea y como se ha comentado, su esquema de tratamiento difiere ligeramente del usado por la RTOG y el MGH. Entre el año 1982 y 2000 se incluyeron 415 pacientes con carcinomas vesicales T1 (alto riesgo)-T4 que recibieron a un tratamiento conservador con RTU seguida de RT exclusiva o RT asociada a diferentes esquemas de QT, en función del protocolo vigente en cada momento (Tabla V).

Considerando de forma global toda la serie, la tasa de respuestas completas fue de 72%. A 10 años, este control local se mantuvo en el 64% de los pacientes, la tasa de metástasis fue del 35%, la supervivencia enfermedad específica del 42% y la supervivencia con conservación de vejiga de 80%. Por último, la SG a 5 años fue de 45% (56% en el subgrupo de T2). Las conclusiones de este estudio son que la asociación de RT y QT basada en platino tiene mejores resultados que la RT exclusiva, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas ($p = 0,06$) siendo la asociación de RT+QT una alternativa a la cistectomía, con cifras de control similares.

- En 1997, Housset y cols. (37) publican la experiencia del la Universidad de París en la que analizan 120 pa-

cientes T2-T4 cuyo esquema de tratamiento es semejante al del MGH, con una RTU seguida de RT + QT (platino/fluorouracilo) hipofraccionada a 3 y 2,5 Gy/sesión. Con este tratamiento, obtienen un 77% de respuestas completas y un 63% de SG a 5 años.

- Por último, en el año 2000 se publicaron 2 estudios españoles de tratamiento conservador, el de Arias y cols. (38) con 50 pacientes y el de Zapatero y cols. (39) con 40 pacientes. En ambos, los pacientes recibieron tras una RTU, 2 ciclos de QT neoadyuvante (2 x MVAC-metrotrexate/vinblastina/doxorubicina/cisplatino) en el de Arias y 3 ciclos (MCV) en el de Zapatero. Seguidamente en ambas series se administraba RT + QT con cisplatino. Los resultados obtenidos con este esquema en el primer estudio fueron un 68% de control local, un 48% de SG a 5 años y un 54% con conservación de vejiga a 5 años. En el estudio de Zapatero y cols., el control local fue de 83%, la SG a 4 años de 84% y un 82,6% de conservación de vejiga.

En 2014 Arcangeli (40) publica un metaanálisis sobre las series retrospectivas comparando la terapia trimodal (3.131 pacientes) y la cistectomía (10.265 pacientes). Se trata de series muy heterogéneas en cuanto a estadios tumorales, edad, factores pronósticos, evaluación de resultados, etc. En cuanto a resultados, la mediana de SG a 5 años fue significativamente mejor con la terapia trimodal (57% vs. 52%, $p = 0,02$). Esta diferencia se mantenía cuando se comparaba el tratamiento trimodal con la cistectomía pero dejaba de ser significativa (57% vs. 53%, $p = 0,38$) cuando se comparaba con la cistectomía + QT. En cambio la “*hazard ratio*” de la mortalidad persistía significativamente favorable a la terapia trimodal, tanto si se comparaba con la cistectomía como con la cistectomía + QT.

Por tanto, con la terapia conservadora trimodal, se obtienen unas cifras de respuesta completa de 68-83%, una SG a 5 años del 48-65% con una conservación vesical de 45-83%. La SCE a 5 años oscila entre 65% y 71%. Todas estas cifras se incrementan en tumores menos avanzados como por ejemplo en los T2, en los que se alcanza un 80-85% de respuestas completas, una SG a 5 años de 75% y una SCE de 74-84%. Estas cifras son completamente comparables a las de SG a 5 años obtenidas en las grandes series de cistectomía que alcanzan el 40,2-58%.

TABLA V
RESULTADOS DE TRATAMIENTO DE LA SERIE DE LA UNIVERSIDAD DE ERLANGEN

Periodo	n	Esquema	Respuesta completa	SG a 5 años	SG con vejiga a 5 años
1982-1985	126	RT exclusiva	61%	40%	37%
1985-1993	95	RT + carboplatino	66%	45%	40%
1985-1993	145	RT + CDDP	82%	62%	47%
1993-2000	49	RT + FU/CDDP	87%	65%	54%

CDDP: cisplatino; FU: fluorouracilo; SG: supervivencia global.

Todo ello hace que, como se ha referido previamente, la terapia trimodal sea considerada una alternativa a la cistectomía en el cáncer de vejiga invasivo con nivel de evidencia I, tanto en pacientes operables como en no operables (8,13).

En un afán por mejorar estos resultados se ha explorado el uso de la QT neoadyuvante o adyuvante. Se ha demostrado con estudios fase III que la QT basada en platino mejora hasta en 5% la SG y en un 9% la SCE cuando se utiliza de forma neoadyuvante a la cirugía o a la RT exclusiva, pero este impacto positivo no se ha detectado cuando se utiliza previamente a la terapia trimodal. El estudio fase III RTOG 8903 comparaba la terapia trimodal con y sin 2 ciclos de QT y fue cerrado de forma prematura por sus altas cifras de toxicidad severa y además no se detectaron diferencias significativas en respuestas completas, SG y supervivencia libre de metastasis entre ambos brazos. Igualmente, en la serie del MGH descrita previamente, un 25% de los pacientes habían recibido QT neoadyuvante pero su uso no resultó un factor predictivo de respuesta. Por otro lado, el uso de QT adyuvante tras la terapia conservadora trimodal explorada en estudios fase I/II y series retrospectivas, tampoco ha mostrado ningún beneficio y además tiene un perfil de toxicidad elevado con tasas de abandono del tratamiento más altas incluso que con la QT neoadyuvante. Por tanto, no existe ninguna evidencia para la asociación de la QT neoadyuvante o adyuvante cuando se utiliza la terapia trimodal.

Entre los pacientes que alcanzan una respuesta completa con la terapia trimodal, la tasa de recaída local en forma de tumor infiltrante es del 11-19%. Para intentar mejorar estas cifras, en 2019 se publica un estudio prospectivo japonés en el que a los pacientes que alcanzaban una respuesta completa con la terapia trimodal, se les ofrecía la opción de realizar una cistectomía parcial del lecho y una linfadenectomía. Se incluyeron 154 pacientes T2-T3 (66% T2), con una afectación de la superficie vesical $\leq 25\%$, sin afectación del cuello vesical y sin carcinoma *in situ* asociado. Con este perfil favorable, el 81% de los pacientes (125 pacientes) alcanzaron una respuesta completa con la terapia trimodal y se les ofreció la cistectomía parcial y la linfadenectomía. Aceptaron 107 pacientes y en 11 de ellos (10%) se detectó tumor residual ($\geq T1$) y en 2 pacientes afectación ganglionar. En estos 107 pacientes, la tasa de SG a 5 años fue 91%, la SCE 93% y la supervivencia libre de recidiva musculoinvasiva del 97%. Por tanto, la terapia tetramodal tendría unos resultados favorables pero hay que considerar que se trata de un grupo de pacientes favorables y que no se ha comparado con la terapia trimodal (41).

Selección de pacientes para la terapia conservadora

Dada la heterogeneidad de los pacientes con cáncer de vejiga infiltrante, es importante una correcta selección

de los pacientes que más se vayan a beneficiar de este tratamiento y por tanto puedan obtenerse tasas de control similares a las de la cistectomía. Así, los criterios de inclusión serán:

- *RTU máxima previa*. Diferentes estudios han mostrado que la RTU completa es un factor pronóstico con un impacto estadísticamente significativo sobre la SG y SCE así como sobre el control local, como mostró la serie del MGH, referida previamente (36), donde se detectó que los pacientes con RTU completa tenían un índice significativamente mejor de respuestas completas (79% vs. 57% $p < 0,001$), de SG (57% vs. 43% $p = 0,003$), de SCE (68% vs. 56% $p = 0,03$) y una menor tasa de cistectomías de rescate (22% vs. 42% $p < 0,001$).

Lo mismo fue puesto de manifiesto por la serie de la Universidad de Erlangen (13), donde el índice de respuestas completas también mejoraba significativamente si la RTU era completa (90% vs. 54-77% $p = 0,002$).

Por tanto, tenemos suficientes datos que apoyan la necesidad de RTU completa para obtener un resultado óptimo del tratamiento, y con ello se logra mejorar en más de un 20% las tasas de respuestas completas.

- El *estadiaje T* es otro factor con impacto sobre la SG y enfermedad específica, de tal manera que en la serie del MGH (36), el estadio T2 tuvo una mejor SG a 5 años (61% vs. 41% $p = 0,0001$) y SCE (74% vs. 52% $p = 0,0004$) que el grupo T3-4. Por tanto se recomienda la terapia conservadora en pacientes T2 o a lo sumo T3 de pequeño tamaño para equipararse con los resultados de la cirugía radical (1).
- La *ausencia de hidronefrosis* también afecta de forma positiva a la supervivencia global y enfermedad específica. Así, en la serie del MGH, los pacientes sin hidronefrosis tenían unos resultados mejores de SG a 5 años (55% vs. 34% $p = 0,0004$) y enfermedad específica (68% vs. 44% $p = 0,0005$) que los pacientes con hidronefrosis (1).
- Se recomienda que el *tamaño tumoral* no exceda los 5 cm (42).
- No debe existir *afectación multifocal* ni *carcinoma in situ* asociado extenso, ya que estos pacientes tienen un riesgo mayor de recidiva después de una respuesta completa inicial (42). La multiplicidad ha sido identificada como un factor predictivo de recidiva, por ello los diferentes estudios de conservación, no incluyen pacientes con afectación difusa multifocal.
- No evidencia de *adenopatías pélvicas* afectas (1,42).

Como criterios de exclusión para descartar la terapia conservadora se han destacado la invasión del estroma prostático, pues tiene mayor riesgo de obstrucción

y la insuficiencia renal que contraindique el uso de cisplatino, aunque actualmente existen otros esquemas que pueden utilizarse en pacientes con cierto deterioro de la función renal. Por último, tampoco serían candidatos adecuados aquellos que no tengan una buena función/capacidad vesical (13,43).

Todos los criterios descritos anteriormente, nos permiten seleccionar al candidato “ideal” para ofrecer el tratamiento trimodal conservador, pero esta opción terapéutica también se puede plantear en aquellos pacientes que aunque no cumplan dichos criterios, no sean candidatos a cistectomía (por sus comorbilidades) o por rechazar la cistectomía.

Considerar también que hay un volumen importante de pacientes que presentan edad avanzada, y se ha comprobado que la edad no es una contraindicación para ofrecer el tratamiento trimodal conservador. Diferentes series, con esquemas de QT menos tóxicos como por ejemplo, la gemcitabina en monoterapia, han mostrado cifras de toxicidad grado 3 aceptables (10-22%) y tasas de SG a 2 años de hasta 94,4% y de SCE de 70-75% (44).

Con el fin de optimizar esta selección de pacientes, se han estudiado diferentes biomarcadores como la expresión de la proteína MRE11, el HER2, la inactivación de TP53 o marcadores de hipoxia como la anhidrasa carbónica IX (CAIX) o el factor 1 α inductor de hipoxia que nos podrían indicar los pacientes que responderían de una forma más favorable a un tratamiento conservador o en los que sería más adecuado una cistectomía. Pero estos biomarcadores requieren una estandarización y una validación prospectiva en ensayos clínicos para poder ser implementados en la práctica clínica diaria (43,45).

Toxicidad de la terapia trimodal

Como inicialmente ha sido referida la toxicidad asociada a la cistectomía radical, nos referiremos en este apartado al tratamiento conservador. La principal ventaja de la terapia conservadora es mantener la vejiga, pero esta debe mantenerse con niveles de toxicidad bajos o aceptables. En este sentido se han publicado datos de toxicidad de dos series ya comentadas, la del MGH y la de la Universidad de Erlangen:

- *Serie de Erlangen (13)*: se analizó según criterios de la RTOG y reportaron las siguientes tasas de toxicidad tardía: genitourinaria grado 3 un 3% principalmente a expensas de una reducción de la capacidad vesical y grado 4 (cistectomía por toxicidad) del 2%. En cuanto a la gastrointestinal, no hubo ningún paciente con toxicidad grado 3 y un 1,5% con toxicidad grado 4 (cirugía por obstrucción intestinal).
- En 2009, Efstathiou y cols. publican los resultados de toxicidad (según criterios RTOG) de la suma de pacientes de 4 de los estudios de la RTOG ya co-

mentados (8903, 9506, 9706 y 9906) obteniendo un grupo de 157 pacientes valorables con una mediana de seguimiento de 5,4 años. No detectan ninguna toxicidad tardía grado 4 o 5. En cuanto a la toxicidad tardía grado 3, encuentran un 5,7% a nivel genitourinario y un 1,9% a nivel gastrointestinal.

Igualmente se han publicado estudios sobre calidad de vida en estos pacientes. En 1992 un estudio británico (35) sobre 72 pacientes tratados con RT exclusiva (60 Gy) recibieron un cuestionario de calidad de vida y no se detectó diferencias significativas en la función urinaria y rectal comparado con un grupo control ajustado por edad y sexo que no recibió RT.

En 2003, a partir de la serie del MGH, se analizaron 80 pacientes, a 32 se les realizó un estudio urodinámico y el 75% fueron calificados como “funcionalmente normales”, y a 48 pacientes se les realizó un cuestionario de calidad de vida. A nivel urinario se detecta un 15% de urgencia miccional, un 19% de incontinencia y un flujo reducido en el 6%. En cuanto a los síntomas gastrointestinales había un 8% de diarreas, una incontinencia de 22%, una mucorrea de 4% y un 2% de tenesmo. En el 54% de los pacientes la erección se mantuvo mientras que como sabemos, la disfunción eréctil en la cistectomía puede llegar al 100% en los hombres (1).

Más recientemente, en 2015, se publica otra serie de 173 pacientes tratados con terapia trimodal (64 pacientes) frente a cistectomía (109 pacientes) y muestra que la terapia trimodal presenta mejores resultados ($p < 0,05$) en los *scores* generales e intestinales que la cistectomía (47). A nivel sexual, otra serie retrospectiva inglesa del 2018 con 92 pacientes tratados con cistectomía y 99 con radioterapia conservadora, mostró que el 88% de los pacientes cistectomizados no estaban satisfechos con su vida sexual frente a 11-17% de los tratados con RT conservadora con o sin QT asociada (48).

Por último, en el estudio fase III SPARE (27) comentado previamente y que fue cerrado prematuramente por falta de reclutamiento, los datos de calidad de vida también son favorables a la terapia conservadora en los parámetros generales, sexuales y sociales.

En definitiva, tanto el perfil de toxicidad como el impacto en la calidad de vida son favorables al tratamiento conservador.

Agentes sistémicos para la concomitancia

Tal y como se ha comentado previamente, el uso de QT radiosensibilizante asociada a la RT mejora de forma significativa los resultados clínicos frente a la RT exclusiva. Los agentes quimioterápicos con efectividad radiosensibilizadora en el cáncer de vejiga son el cisplatino, el paclitaxel, el 5-fluorouracilo, la mitomicina C y la gemcitabina. Los esquemas más utilizados y efectivos son aquellos basados en cisplatino, bien solo o asociado

a 5-fluorouracilo o a gemcitabina tal y como se apunta últimamente. En aquellos pacientes en los que por su función renal o “performance status” no sean susceptibles de recibir cisplatino, se considera una alternativa la mitomicina C en combinación con el 5-fluorouracilo (26,49).

Actualmente también se está analizando si los resultados de la RT+QT conservadora podrían mejorarse con la adición de inmunoterapia. Existen varios estudios abiertos de los que destacamos: el NCT03775265 que es un estudio fase III para pacientes con RT + QT conservadora con y sin atezolizumab, el NCT02621151 que es un estudio fase II que expone la utilidad de añadir a la RT + gemcitabina el pembrolizumab o el NCT02662062 que utiliza también el pembrolizumab asociado a RT + QT basada en platino y por último, el NCT02891161 un fase Ib/II en el que en lugar de QT, se utiliza el durvalumab tanto de forma concomitante como adyuvante. Todos ellos están pendientes de resultados y nos podrán indicar si la inmunoterapia tendrá utilidad en la terapia conservadora (50).

ASPECTOS TÉCNICOS DE LA RADIOTERAPIA

Los resultados de la terapia trimodal conservadora muestran cierta variabilidad entre ellos y lo cual viene condicionado, además de por diferencias en los criterios de selección, de evaluación y de diferentes esquemas de QT, por distintos protocolos de RT. Por ejemplo, en UK se utiliza la misma dosis a la vejiga entera mientras que otras series, administran una sobreimpresión al lecho tumoral. Por otro lado, hay protocolos que incluyen los ganglios linfáticos mientras que otras no los consideran. Además la vejiga no es un órgano estático, tiene variación de posición y volumen, lo que implica tanto movimientos intra como interfacción. Por ello es importante seguir una serie de recomendaciones a la hora de preparar la RT.

La mayoría de autores utilizan, para el TC de simulación, la vejiga vacía para reducir el volumen de radiación y evitar las importantes variaciones de tamaño (43). Otras opciones utilizadas son diferentes protocolos de ingesta de agua para reproducir el volumen vesical e incluso realizar 2 TAC, uno con vejiga llena y otro con vejiga vacía para caracterizar el movimiento de la pared vesical. En el TAC se recomienda un grosor entre cortes de 3-5 mm y usar contraste intravenoso e intravesical para detectar cualquier engrosamiento de pared que ayude a la delimitación del lecho tumoral. En el afán por optimizar el tratamiento y dado que la variación de las paredes vesicales es importante, se debe considerar el uso de la RT guiada por la imagen (IGRT): uso de *cone beam CT* para verificar y corregir tanto la posición como el volumen vesical e incluso el empleo de marcadores fiduciales o la inyección en la pared vesical de un contraste radiopaco (lipiodol) que actúa de marcador fiducial para verificar y corregir la posición de la vejiga (51).

Diferentes estudios han mostrado que el movimiento máximo de la pared vesical es en dirección anterior y craneal, lo cual se debería tener en cuenta para los márgenes que definen el PTV. Por otro lado, el conocimiento y cuantificación de este movimiento, permite también realizar una RT adaptativa (43) para lo cual, las dos estrategias más utilizadas son:

- El “plan del día”: se realiza la planificación con tres márgenes diferentes (grande, pequeño e intermedio) y se administra en cada sesión aquel que se adapta mejor al volumen que se obtiene diariamente con el *cone beam CT*.
- El método “composite” en el que se realiza un único plan inicialmente y durante las primeras fracciones, con las imágenes de *cone beam CT*, se realiza un volumen promedio a partir del cual se elabora la planificación definitiva que se administrará en el resto del tratamiento.

Los volúmenes a delimitar serían:

- *GTV*: tumor macroscópico vesical visualizado en pruebas diagnósticas. En RTU completas no habría *GTV*.
- *CTV1*: incluiría el *GTV* si existiese, toda la vejiga, uretra proximal y en los varones, la próstata. Dentro de este *CTV1* se delimitan las diferentes cadenas linfáticas con riesgo de afectación: obturadoras, iliacos externas e internas. El *CTV2*, incluiría el lecho o el *GTV*.
- *PTV*: cada centro tendrá sus márgenes en función de si utiliza IGRT y como caracteriza el movimiento vesical, pero a modo orientativo, a los *CTV* de vejiga y lecho se recomienda añadir un margen de 1,2-2 cm (sin perjuicio del uso de técnicas adaptativas) y a las áreas linfáticas de 0,5-0,7 cm.

En cuanto a las dosis terapéuticas, se recomienda para el PTV 1 (vejiga + áreas linfáticas de drenaje) una dosis de 40-45 Gy y luego sobre el PTV 2 que incluye el lecho tumoral o el *GTV* de la vejiga, dar una sobreimpresión hasta completar 60-65 Gy. Hay series en las que después de los primeros de 40-45 Gy a la pelvis (vejiga + linfáticos + uretra-próstata), administran a la vejiga entera hasta 54 Gy y luego continúan sobre el lecho hasta los 60-65 Gy descritos. Estos son volúmenes y dosis más utilizados pero existen series donde no se tratan de forma electiva los ganglios linfáticos o en las que se administra la sobreimpresión a toda la vejiga. De hecho, en el estudio SWOG/NRG 1806 permiten incluir diferentes opciones de volumen vesical y que no existe un consenso sobre el volumen vesical a tratar.

CONCLUSIONES

Actualmente, el tratamiento estándar de los tumores infiltrantes de vejiga es tanto la cistectomía como la terapia trimodal (RTU máxima seguida de RT + QT).

Ambos tratamientos disponen actualmente de nivel de evidencia 1, ya que en determinados subgrupos de pacientes seleccionados, se obtienen cifras de curación similares a la cistectomía con un menor perfil de toxicidad y mejor calidad de vida. Existen otras opciones conservadoras (RTU exclusiva o RT exclusiva), con resultados algo inferiores a los dos anteriores, pero que se deben tener en cuenta, en casos seleccionados, como una opción, si no pueden usarse los tratamientos más efectivos.

CORRESPONDENCIA:

José López Torrecilla
Servicio de Oncología Radioterápica-ERESA
Hospital General Universitario
Avda. Tres Cruces, s/n
46014 Valencia
e-mail: jltorrecilla@eresacom

BIBLIOGRAFÍA

1. Abazeed M, Efstathiou J HN. Bladder preservation strategies for invasive bladder cancer. In: Scardino P, Zelefsky ME, editors. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp. 451-60.
2. Kotwal S, Choudhury A, Johnston C, et al. Similar Treatment Outcomes for Radical Cystectomy and Radical Radiotherapy in Invasive Bladder Cancer Treated at a United Kingdom Specialist Treatment Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):456-63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.030
3. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Int Braz J Urol* 2010;36:642-3.
4. E S. Transurethral resection of the bladder and partial cystectomy for invasive bladder cancer. In: Scardino P ZM, ed. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 4th ed. 2011. pp. 461-9.
5. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-Year outcome. *J Clin Oncol* 2001;19(1):89-93. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.1.89
6. Leibovici D, Kassouf W, Pisters LL, et al. Organ Preservation for Muscle-Invasive Bladder Cancer by Transurethral Resection. *Urology* 2007;70(3):473-6. DOI: 10.1016/j.urol.2007.05.007
7. Solsona E, Iborra I, Collado A, et al. Feasibility of Radical Transurethral Resection as Monotherapy for Selected Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol* 2010;184(2):475-81. DOI: 10.1016/j.juro.2010.04.008
8. Milowsky MI, Bryan Rumble R, Booth CM, et al. Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (European Association of Urology guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2016;34(16):1945-52. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9797
9. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2014;66(1):120-37. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.038
10. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349(9):859-66. DOI: 10.1056/NEJMoa022148
11. Miller L. Bladder cancer: superiority of preoperative irradiation and cystectomy in clinical stages B2 and. *Cancer* 1977;39 (2 Suppl):973-80.
12. Sell A, Jakobsen ANB. Treatment of advanced bladder cancer category T2 T3 and T4a. A randomized multicenter study of preoperative irradiation and cystectomy versus radical irradiation and early salvage cystectomy for residual tumor. DAVECA protocol 8201. *Danish Vesical Cancer. Scand J Urol Nephrol* 1991;139:193-201.
13. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3061-71. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.027
14. Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, et al. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *Eur Urol* 2003;43(3):246-57. DOI: 10.1016/S0302-2838(02)00581-X
15. Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: Retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol* 2006;18(1):52-9. DOI: 10.1016/j.clon.2005.06.015
16. Horwich A, Pendleburg SDD. Organ conservation in bladder cancer. *Eur J Urol* 1995;(Suppl 6).
17. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: A pooled analysis of radiation therapy oncology group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3801-9. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.5548
18. Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, et al. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005;75(1):34-43. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.11.003
19. Kob D, Arndt JKA. Results of percutaneous radiotherapy of bladder cancer using 1 and 2 series of irradiation. *Strahlentherapie* 1985;161(11):673-7.
20. Goldobenko GV, Matveev BP, Shipilov VI, et al. Radiation treatment of bladder cancer using different fractionation regimens. *Med Radiol* 1991;36(5):14-6.
21. Näslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer: A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol (Madr)* 1994;33(4):397-402. DOI: 10.1019/02841869409098435
22. Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: Overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(2):259-67. DOI: 10.1016/S0360-3016(96)00511-1
23. National Comprehensive Cancer Network. *Bladder Cancer (Version 4.2019)*. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf [Accessed November 1, 2019].
24. Pos FJ, Hart G, Schneider C, et al. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1168-73.
25. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2901-7. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.11.2901
26. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366(16):1477-88. DOI: 10.1056/NEJMoa1106106
27. Huddart RA, Birtle A, Maynard L, et al. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE – a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy. *BJU Int* 2017;120(5):639-50. DOI: 10.1111/bju.13900
28. Shipley WU, Prout GR, Einstein AB, et al. Treatment of Invasive Bladder Cancer by Cisplatin and Radiation in Patients Unsited for Surgery. *JAMA* 1987;258(7):931-5. DOI: 10.1001/jama.1987.03400070069037
29. Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996;14(1):119-26. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.1.119
30. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder

- cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3576-83. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.11.3576
31. Kaufman DS. The Initial Results in Muscle-Invasive Bladder Cancer of RTOG 95-06: Phase I/II Trial of Transurethral Surgery Plus Radiation Therapy with Concurrent Cisplatin and 5-Fluorouracil Followed by Selective Bladder Preservation or Cystectomy Depending on the In. *Oncologist* 2000;5(6):471-6. DOI: 10.1634/theoncologist.5-6-471
 32. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: Initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(3):665-72. DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00718-1
 33. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I-II RTOG Study (99-06) of Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Transurethral Surgery, Paclitaxel, Cisplatin, and Twice-daily Radiotherapy Followed by Selective Bladder Preservation or Radical Cystectomy and Adjuvant Chemotherapy. *Urology* 2009;73(4):833-7. DOI: 10.1016/j.urology.2008.09.036
 34. Zietman AL, Hunt D, Kaufman DS, et al. Preliminary Results of RTOG 0233: A Phase II Randomized Trial for Muscle-invasive Bladder Cancer Treated by Transurethral Resection and Radiotherapy Comparing Two Forms of Concurrent Induction Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol* 2010;78(3):S31-S32. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.112
 35. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil/cisplatin or once daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer: NRG/RTOG 0712—a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2019;37(1):44-51. DOI: 10.1200/JCO.18.00537
 36. Efstathiou JA, Coen D, Spiegel AND. 15-year outcomes of selective bladder preservation for invasive bladder cancer: The Massachusetts General Hospital experience. *ASCO Genitourin*; 2010.
 37. Housset M, Dufour B MC. Concomitant 5-fluorouracil-cisplatin and bifractionated split course radiation therapy for invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16.
 38. Arias F, Domínguez MA, Martínez E, et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):373-8. DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00444-2
 39. Zapatero A, De Vidales CM, Marin A, et al. Invasive bladder cancer: A single-institution experience with bladder-sparing approach. *Int J Cancer* 2000;90(5):287-94. DOI: 10.1002/1097-0215(20001020)90:5<287::AID-IJC6>3.0.CO;2-9
 40. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95(3):387-96. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.006
 41. Kijima T, Tanaka H, Koga F, et al. Selective tetramodal bladder-preservation therapy, incorporating induction chemoradiotherapy and consolidative partial cystectomy with pelvic lymph node dissection for muscle-invasive bladder cancer: oncological and functional outcomes of 107 patients. *BJU Int* 2019;242-50. DOI: 10.1111/bju.14736
 42. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(35):5536-44. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.6729
 43. Song YP, McWilliam A, Hoskin PJ, et al. Organ preservation in bladder cancer: an opportunity for truly personalized treatment. *Nat Rev Urol* 2019. DOI: 10.1038/s41585-019-0199-x
 44. Mohamed HAH, Salem MA EM. Trimodalities for bladder cancer in elderly: Transurethral resection, hypofractionated radiotherapy and gemcitabine. *Cancer Radiother* 2018;22(3):236-40.
 45. Miyamoto DT, Mouw KW, Feng FY, et al. Molecular biomarkers in bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Lancet Oncol* 2018;19(12):e683-e695. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30693-4
 46. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4055-61. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5776
 47. Mak KS, Smith AB, Eidelman A, et al. Quality of Life in Long-term Survivors of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(5):1028-36. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.023
 48. Mason SJ, Downing A, Wright P, et al. Health-related quality of life after treatment for bladder cancer in England. *Br J Cancer* 2018;118(11):1518-28. DOI: 10.1038/s41416-018-0084-z
 49. Caffo O, Thompson C, De Santis M, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: A pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. *Radiother Oncol* 2016;121(2):193-8. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.09.006
 50. Boegemann M, Aydin AM, Bagrodia A, et al. Prospects and progress of immunotherapy for bladder cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(11):1417-31. DOI: 10.1080/14712598.2017.1366445
 51. Pos F, Bex A, Dees-Ribbers HM, et al. Lipiodol injection for target volume delineation and image guidance during radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 2009;93(2):364-7. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.09.003

