



ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

Terapia trimodal en cáncer urotelial de vejiga



Luis Eduardo Pino Villarreal

Médico Internista – Hematólogo y Oncólogo Clínico – Master en Oncología Molecular. Oncólogo Institucional. Fundación Santafé de Bogotá. Instituto de Oncología Carlos Ardila Lülle, Bogotá, Colombia

Recibido el 28 de septiembre de 2015; aceptado el 4 de octubre de 2015
Disponibile en Internet el 15 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer urotelial de vejiga;
Enfermedad músculo invasiva;
Quimioterapia;
Radioterapia;
Radioterapia de intensidad modulada;
Radioterapia guiada por imágenes;
Resección transuretral de tumor vesical

KEYWORDS

Invasive bladder cancer;
Muscle invasive disease;
Chemotherapy;
Radiotherapy;

Resumen El cáncer urotelial de vejiga con invasión al músculo es una enfermedad heterogénea y agresiva, con altas tasas de recurrencia a pesar del tratamiento estandarizado que es la cistectomía radical. El perfil de pacientes con esta enfermedad limita en muchos casos la posibilidad de ofrecer terapias quirúrgicas radicales debido a la alta tasa de complicaciones y al impacto en calidad de vida. Es por eso que se han intentado terapias con intención de conservación de la vejiga, las cuales han ido desde la radioterapia sola hasta la terapia bimodal con quimioterapia y radioterapia, y en los últimos años con el uso de terapia trimodal que incluye citorreducción quirúrgica máxima mediante resección transuretral (TURBT) y quimiorradiación concomitante, estrategia que ha logrado desenlaces similares a la cistectomía radical con toxicidad manejable y al parecer mejor impacto en indicadores de calidad de vida. El presente artículo hace una revisión de la evidencia actual de la terapia trimodal en cáncer urotelial de vejiga, las técnicas y el esquema de radioterapia a utilizar, los potenciales candidatos al tratamiento y la importancia del seguimiento a estos pacientes en el tiempo. De igual forma resalta la subutilización de este tratamiento multimodal en la práctica clínica actual.

© 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Urología.

Trimodality therapy for urothelial bladder cancer

Abstract Urothelial bladder cancer with muscle invasion is a heterogeneous and aggressive disease, with higher rates of recurrence, despite standard treatment that is radical cystectomy. The profile of patients with this disease often limits the possibility of offering radical surgical therapies due to the high rate of complications and the impact on quality of life, that is the rationale to try therapies with the intention of bladder preservation. These therapies have ranged from radiotherapy alone to bimodal therapy with chemotherapy and radiotherapy and in recent

Intensity modulated radiotherapy;
Image-guided radiation therapy;
Transurethral resection of bladder tumor

years with the use of trimodal therapy that includes: Maximal surgical cytoreduction by transurethral resection (TURBT) and concomitant chemoradiation. Trimodal therapy in urothelial bladder cancer has achieved similar outcomes to radical cystectomy with a manageable toxicity profile and apparently better impact on quality of life indicators. This article reviews the current evidence of trimodal therapy in urothelial bladder cancer, techniques and radiation scheme to use, potential candidates for this treatment and the importance of the follow up for these patients over time. Similarly highlights the underuse of multimodal treatment in current clinical practice.

© 2015 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Urología.

Introducción

El cáncer urotelial de vejiga, el subtipo más frecuente de esta enfermedad, genera anualmente 450.000 nuevos casos, con un impacto de 165.000 muertes en el mundo¹. En Colombia, de acuerdo con los datos reportados en *Globocan 2012*, el cáncer de vejiga ocupa el decimosexto lugar en frecuencia, con una incidencia anual de 1.252 casos, pero con una mortalidad del 40% (501 casos)².

La cistectomía radical con linfadenectomía pélvica continúa siendo el tratamiento de elección para la enfermedad invasiva al músculo y los estadios no invasivos pero con características de alto riesgo, pero a pesar de ello las tasas de supervivencia para los pacientes tratados solamente con cirugía varían del 50 al 60% a 5 años³, con altas tasas de recurrencia locorregional y metastásica a 2 años⁴. Lo anterior ha llevado a considerar el uso de quimioterapia perioperatoria en los años recientes con el objetivo de disminuir las tasas de recurrencia de la enfermedad y, en algunos casos seleccionados, llevar a estrategias conservadoras de vejiga.

La evolución en el tiempo de las técnicas conservadoras de vejiga se inició en el año 1993, y desde entonces se han intentado diferentes modalidades, que van desde radioterapia con o sin quimioterapia asociada a resecciones transuretrales del tumor vesical (TURBT). El paso del tiempo demostró que estrategias como la quimioterapia o la radioterapia aisladas tenían menor control local que la concomitancia⁵.

Si se tiene en cuenta que las técnicas de radioterapia han mejorado en los últimos 10 años, al igual que los esquemas de quimioterapia, y además que la morbilidad de la cistectomía radical es alta para un importante número de pacientes, la utilización de técnicas de preservación de vejiga que permitan lograr una buena tasa de control local del cáncer mientras se mantiene la funcionalidad vesical definitivamente deben tener un impacto en la calidad de vida de estos pacientes. En oncología la tendencia actual es realizar estrategias de tratamiento multimodal que permitan optimizar los desenlaces y minimizar los riesgos de recurrencia con mejor impacto en calidad de vida, lo que ha sido claramente demostrado en cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer gastrointestinal, etc.

Bajo este objetivo se desarrolló en el cáncer urotelial de vejiga la terapia trimodal, que incluye una TURBT asociada a quimiorradioterapia. Esta estrategia ha permitido ampliar

el número de pacientes candidatos a tratamiento oncológico con preservación de vejiga, con unos resultados que han mejorado ostensiblemente a través de los años.

El presente artículo pretende hacer una revisión de la literatura actual respecto a la terapia trimodal en cáncer urotelial de vejiga, su evidencia científica, los mejores candidatos a la utilización de esta estrategia, sus potenciales complicaciones y las modificaciones que pudieran verse en el futuro para optimizar los desenlaces oncológicos.

Qué es la terapia trimodal

La terapia trimodal en cáncer urotelial de vejiga incluye básicamente los siguientes 2 componentes:

- Citorreducción quirúrgica máxima mediante TURBT asociada a mapeo vesical.
- Quimiorradiación concomitante con protocolos basados en cisplatino hasta 40-45 Gy (fase de inducción).

Después de esta fase se hace evaluación de respuesta con citología urinaria y cistoscopia con biopsia. Si se ha logrado una respuesta completa o casi completa se realiza la fase final de quimiorradiación con dosis adicional de 20 a 25 Gy.

En caso de no lograr dicha respuesta, se plantea la posibilidad de realizar cistectomía radical⁶.

Al finalizar la terapia trimodal el paciente debe continuar seguimiento activo estricto con cistoscopia y citología urinaria.

Esta es una terapia aun subutilizada, y se estima que menos de 10% de pacientes con cáncer urotelial de vejiga musculoinvasivo reciben esta opción^{7,8}. Esta alternativa de tratamiento es una alternativa a tener en cuenta especialmente en pacientes ancianos. En una reciente revisión de Turgeon y Souhami la tasa de respuesta completa basada en 8 estudios fue del 72%, con tasas de sobrevida específica por cáncer a 5 años similares a las de cistectomía radical (52%). Estos resultados se dieron aún con la inclusión de pacientes cuyas características tumorales no completaban los criterios óptimos para terapia trimodal. Adicionalmente, otros estudios, como los del grupo RTOG, muestran que no hay diferencias en desenlaces en los pacientes mayores de 75 años^{9,10}.

En nuestro país no tenemos datos recopilados de pacientes con terapia trimodal, pero la experiencia de centros ubicados en países en vías de desarrollo muestra tasas de

Tabla 1 Selección de pacientes para terapia trimodal

Ideal	Menos de ideal	Contraindicación relativa	Contraindicación absoluta
Estadio T2	T3a	T3b-T4a	T4b
TURBT completo	TURBT incompleto	CIS difuso	Hidronefrosis relacionada con tumor
No hidronefrosis	Tumor multifocal	Enfermedad nodal	Radioterapia pélvica previa
No CIS	Pobre función vesical		No candidatos a quimioterapia por fragilidad
Tumor unifocal	previa a terapia		Invasión prostática estromal
Buena función vesical antes de terapia			

Fuente: traducido de Premo et al.⁶.

respuesta similares al resto del mundo, las cuales siguen siendo similares a las de la cistectomía radical¹¹.

Pacientes candidatos a terapia trimodal

La selección de pacientes es fundamental para obtener mejores desenlaces oncológicos en los pacientes que van a ser llevados a terapia trimodal. Esta decisión debe basarse en evaluar 2 variables: la posibilidad de obtener mejor respuesta y la capacidad de tolerar el tratamiento.

Otro aspecto importante es evaluar el riesgo de recaída a distancia, ya que ello influye en la posibilidad de impactar en la sobrevida global.

La tasa de respuesta completa en estadios T2-T4a con terapia trimodal es del 70%. Los factores que disminuyen la probabilidad de lograr esta respuesta clásicamente se han definido como:

- TURBT incompleto.
- Estadio tumoral.
- Hidronefrosis.
- Multifocalidad y carcinoma in situ (CIS).
- Función vesical de base.

Con base en estos factores pronósticos podemos hablar de las recomendaciones para los pacientes que van a ser llevados a terapia trimodal⁶ que se muestran en la [tabla 1](#). A pesar de lo anterior, vale la pena considerar las siguientes observaciones:

- A pesar de la mayor tasa de respuesta completa con TURBT visiblemente completo (idealmente con mapeo vesical), un TURBT incompleto ha demostrado relacionarse con una tasa de respuesta completa aceptable, por lo cual estos pacientes pueden considerarse candidatos a terapia trimodal.
- La presencia de invasión prostática se relaciona con alto riesgo de enfermedad nodal y menores tasas de supervivencia a 5 años. Sin embargo, se considera que si se puede realizar una resección completa pueden considerarse estos pacientes para terapia trimodal.
- El compromiso nodal (excepto en algunos casos seleccionados con compromiso exclusivo de ganglios bajo la bifurcación de los vasos ilíacos) en general es candidato a quimioterapia neoadyuvante y cistectomía radical.
- La presencia de hidronefrosis asociada a tumor disminuye la posibilidad de respuesta completa del 64 al 38%, y de

igual forma presenta menores tasas de sobrevida global y estadios más avanzados. En el estudio RTOG 88-02 se asoció a mayor probabilidad de metástasis a distancia y muerte. Por lo anterior son excluidos de los estudios de terapia trimodal.

- La multifocalidad claramente se ha visto asociada a mayor riesgo de recaída local, con lo cual se ha excluido de los estudios de terapia trimodal. El componente de CIS extenso, por su parte, se ha relacionado solamente con mayor tasa de recurrencia después de la terapia trimodal y no con impacto en sobrevida global, por lo cual se considera una contraindicación relativa.

Los estudios de los cuales se han extraído estos datos son principalmente los del grupo RTOG¹², el estudio BC2001¹³ y los de la serie Erlangen¹⁴.

Recientemente, Tanabe et al.¹⁴ describieron un índice de proliferación Ki-67 mayor al 20% como factor predictor de respuesta completa y sobrevida específica de cáncer en el contexto de terapia trimodal. Estos son datos que deben evaluarse en más estudios prospectivos.

Esquemas de quimioterapia

La adición de fármacos de quimioterapia a la radioterapia tiene un efecto dual: aumentar la eficacia de la radioterapia y brindar tratamiento sistémico para la enfermedad micrometastásica¹⁵. Adicionalmente la quimiorradioterapia ha demostrado impacto en mejor control local y regional que la radioterapia sola^{13,16}, aunque sin impacto en la sobrevida global, excepto en series retrospectivas¹⁴.

La mayoría de estudios de terapia trimodal han utilizado esquema de quimioterapia basados en cisplatino, bien sea como monoagente o en combinación con 5 fluorouracilo o con paclitaxel. El estudio RTOG 0233 comparó paclitaxel con cisplatino versus cisplatino con 5 fluorouracilo con radiación concurrente en pacientes principalmente con estadio T2. Los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante con gemcitabine, cisplatino y paclitaxel. Los 2 esquemas de concomitancia con radioterapia mostraron tasas similares de respuesta completa (62% vs 72%) y sobrevida a 5 años (71% vs 75%), así como buenos desenlaces funcionales en vejiga y toxicidad aceptable.

Dado que muchos de los pacientes candidatos a terapia trimodal pueden no ser elegibles para cisplatino, especialmente por pobre función renal, se han evaluado esquemas alternativos.

En el estudio BC2001¹³ se evaluó el uso de 5 fluorouracilo con mitomicina C, con excelentes tasas de respuesta y tolerancia. Otra opción es el uso de gemcitabine a dosis de 100 mg/m² semanales durante la radioterapia, logrando una tasa de respuesta completa del 88% y una sobrevida a 5 años del 75%¹⁷. Otros estudios han evaluado esquemas con gemcitabine en dosis bisemanales de 27 mg/m², cuyos datos preliminares muestran excelente tolerancia, pero los datos finales están pendientes de publicación.

La toxicidad baja de estos esquemas se ha demostrado en esquemas de terapia trimodal con irradiación vesical, pero la mayoría sin irradiación pélvica, por lo cual estos efectos secundarios podrían haber sido minimizados.

Hay varias preguntas aún sin responder en este aspecto, como son el beneficio de quimioterapia previa a la terapia trimodal o la adyuvancia. Los datos iniciales no han mostrado mayor impacto con los esquemas anteriores, y posiblemente se tendrán mejores datos en el futuro¹⁸.

Otro interrogante es la utilización de terapias dirigidas. El estudio RTOG 0524 evaluó la adición de trastuzumab a paclitaxel en el esquema de quimiorradiación de la terapia trimodal. Lo anterior con base en la conocida y frecuente sobreexpresión del oncogén Her2/Neu en este tipo de tumores, especialmente en el contexto metastásico. El estudio mostró una tasa de respuesta similar a los demás estudios RTOG, pero con un perfil de toxicidad desfavorable¹⁹.

Un reporte reciente de Ying-Hsun ha mostrado tasas de respuesta completa de 88% con buen perfil de toxicidad en pacientes no elegibles para cisplatino con la utilización de carboplatino con una dosis AUC de 2 semanales con la radioterapia y posteriormente 2 ciclos de gemcitabine y carboplatino como terapia adyuvante en pacientes con ECOG de 3 y edad menor a 80 años. En estos pacientes reportan una sobrevida a 2 años de 75% y con 7% de toxicidad vesical tardía¹⁹.

En conclusión, los esquemas que se han utilizado son principalmente basados en cisplatino, por lo cual el esquema de elección es el cisplatino en dosis de 40 mg/m², como segunda opción el esquema con mitomicina C y 5 fluorouracilo. En pacientes inelegibles para cisplatino se consideraría gemcitabine o paclitaxel como alternativas, y teniendo en cuenta la experiencia y datos del grupo de Taiwán podría tenerse en cuenta el carboplatino como radiosensibilizante.

Técnicas de radioterapia

El uso de radioterapia es crítico para la terapia trimodal. Han existido diferentes dosis, fraccionamientos, esquemas y secuencias de terapia, así como tecnologías de irradiación, la mayoría enfocadas a mantener la eficacia con menor toxicidad; por ello, la integración de tecnologías como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o la radioterapia guiada por imágenes (IGRT) son áreas de profundo interés.

En la mayoría de series el volumen óptimo de irradiación es de 39,6 a 45 Gy en la fase de inducción, especialmente dirigido a los ganglios pélvicos debajo de la bifurcación de los vasos ilíacos comunes, la próstata en hombres y la totalidad de la vejiga. En general, para minimizar el campo de irradiación los pacientes son simulados y tratados con una vejiga vacía.

Hay controversia respecto a la real utilidad de incluir los ganglios pélvicos en el campo de irradiación, ya que tanto el estudio BC2001 como el estudio de Tunio et al.⁸ no encontraron diferencias significativas en sobrevida global, en tasas de preservación de vejiga ni en recaída nodal con irradiación solamente de vejiga. Sin embargo, y ante la ausencia de estudios aleatorizados, la mayoría de grupos incluyen los ganglios pélvicos en el campo de irradiación.

De igual forma, la irradiación dirigida al tumor residual después de TURBT es una opción que ha empezado a difundirse, especialmente después de los datos del estudio BC2001. Sin embargo esto es difícil de hacer, especialmente después de que se logra una TURBT completa. Los estudios actuales muestran que el control local del tumor con esta irradiación selectiva es igual al de la irradiación vesical total²⁰.

Desenlaces de la terapia trimodal en cáncer de vejiga

Si bien no hay un estudio comparativo entre cistectomía radical y terapia trimodal, los estudios retrospectivos y prospectivos mencionados en el presente artículo en su mayoría demuestran tasas de control local y sobrevida a 5 años similares a la terapia estándar. La tasa estimada de recurrencia después de lograr respuesta completa con la terapia trimodal es del 24 al 43% en la mayoría de series¹⁸. Por lo anterior, es clave un seguimiento estricto a estos pacientes con cistoscopia, citología y tomografía axial computarizada o resonancia magnética. Algunos autores inclusive recomiendan una re-biopsia del lecho tumoral y una palpación bimanual bajo anestesia.

La mayoría de recurrencias son del tipo no musculoinvasivo versus músculo invasivo (31% vs 13%). Estas recaídas no invasivas pueden ser tratadas como enfermedad superficial con resección transuretral y terapias intravesicales, pero es importante advertir al paciente que tiene un alto riesgo de terminar en cistectomía radical y, por tanto, perder la ventana de curación. Para las recurrencias musculoinvasivas la mejor opción es llevar a cistectomía radical, con unas tasas de sobrevida libre de enfermedad a 5 y 10 años del 60 y del 47%, respectivamente¹².

Respecto a la cistectomía radical en pacientes que han sido llevados a terapia bimodal o trimodal previamente, la tasa global de complicaciones es similar, excepto por una mayor frecuencia de filtración de la anastomosis de la neovejiga (9% vs 1%)²¹. Estos pacientes deben ser advertidos de que, en caso de requerir una cistectomía radical de rescate, la posibilidad de realizar una derivación urinaria ortotópica o una cistectomía con conservación neurológica es mucho menos factible.

Respecto a la calidad de vida, la mayoría de estudios han demostrado mejores puntajes para las escalas de síntomas físicos y emocionales en los pacientes que han sido llevados a terapia trimodal (incluyendo síntomas gastrointestinales, genitourinarios y disfunción eréctil en hombres)^{22,23}. Sin embargo, estos estudios no han evaluado las toxicidades tardías por radioterapia pélvica, y puede además haber sesgos, ya que los pacientes que van a terapia trimodal usualmente tienen mejores escalas de funcionalidad y estadios menos avanzados que los de cistectomía radical.

El análisis agrupado de los estudios RTOG que concentran la mayor cantidad de pacientes con terapia trimodal demostró una baja tasa de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal con la terapia trimodal, estimada en el 5,7% y el 1,9% con un seguimiento a 5,4 años²⁴.

La terapia trimodal en el mundo real

Si bien los estudios de terapia trimodal han incluido en su mayoría pacientes en promedio más jóvenes y funcionales, en la práctica clínica —en donde además hay una subutilización de la cistectomía radical— solamente del 10 al 12% de los pacientes que serían potenciales candidatos para la terapia trimodal de conservación de vejiga son llevados a ella. Los pacientes que son considerados a terapia trimodal son en general más ancianos y con comorbilidades, y esta estrategia se hace como una opción a la cistectomía radical o en quienes la rechazan^{25,26}.

Lo anterior demuestra que esta terapia se está ofreciendo a pacientes que posiblemente no siempre obtienen el mejor beneficio, y en algunos escenarios no se considera una terapia curativa.

Conclusiones

La terapia trimodal es una opción de tratamiento en pacientes seleccionados, con desenlaces oncológicos similares a la cistectomía radical y al parecer con mejores indicadores de calidad de vida. No hay estudios aleatorizados que permitan compararla exactamente con la cistectomía radical, pero las series retrospectivas y prospectivas permiten creer que es una estrategia efectiva y con un buen perfil de toxicidad aun en países de bajos ingresos como el nuestro. Es fundamental que la realización de esta estrategia se aplique en el marco de equipos multidisciplinares que permitan hacer una adecuada estadificación, selección de candidatos y seguimiento tanto durante como después del tratamiento para garantizar los mejores desenlaces oncológicos. En el futuro tendremos más estudios que nos permitan evaluar opciones diferentes de quimioterapia y nuevas técnicas de radioterapia que minimicen la toxicidad sin impactar en la eficacia, y además la disponibilidad potencial de biomarcadores predictivos de respuesta como el índice Ki-67 o la sobreexpresión de HER2/neu, EGFR u otros que permitan hacer una discriminación más inteligente de los pacientes que son candidatos potenciales a esta intervención.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sauter G. Bladder Cancer. *World Cancer Report*. Lyon: IARC; 2014.
2. International Agency for Cancer Research. 2012 [consultado 17 Sep 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/2012>.
3. Kassouf W. Uptake of neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2014;8:E294-5.
4. Raghavan D. Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med*. 1990;322:1129.
5. Cole C, Gea P. Local control of muscle invasive bladder cancer: Preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:331-40.
6. Premo C, Apolo A, Agarwal P, Citrin D. Trimodality therapy in bladder cancer who, what, and when? *Urol Clin North Am*. 2015;42:169-80.
7. Gray P, Fedewa SA, Shipley WU, Efsthathiou JA, Linn CC, Zietmann AL, et al. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the National Cancer Database. *Eur Urol*. 2013;63:823-9.
8. Tunio MA, Hashmi A, Qayyum A, Mohsin R, Zaeem A. Whole-pelvis or bladder-only chemoradiation for lymph node-negative invasive bladder cancer: Single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:457-62.
9. Rodel C. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5536-44.
10. Turgeon GA. Trimodality therapy for bladder preservation in the elderly population with invasive bladder cancer. *Front Oncol*. 2014;4:1-9.
11. Khader J, Farah N, Salem A. Bladder preservation by concurrent chemoradiation for muscle-invasive bladder cancer: Applicability in low-income countries. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2011;16:178-83.
12. James ND. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1477-88.
13. Perdona S. Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer: A multi-institutional, long-term experience. *Cancer*. 2008;112:75-83.
14. Tanabe K, Yoshida S, Koga F, Inoue M, Kobayashi S, Ishioka J, et al. High Ki-67 expression predicts favorable survival in muscle-invasive bladder cancer patients treated with chemoradiation-based bladder-sparing protocol. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13:e243-51.
15. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1996;14:2901-7.
16. Tester W. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: Results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25:783-90.
17. Ploussard G. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol*. 2014;66:120-37.
18. Michaelson M. The initial report of RTOG 0524: phase I/II trial of a combination of paclitaxel and trastuzumab with daily irradiation or paclitaxel alone with daily irradiation following transurethral surgery for noncystectomy candidates with muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:p. LBA287.
19. Feng YH, Shen KH, Huang KH, Tzeng WS, Li CF, Lin KL. An effective and well-tolerated strategy of bladder preservation therapy in cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;10:2-37.
20. Mak RH. 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 y 0233. *J Clin Oncol*. 2014;32:3801-9.
21. Iwai A. Perioperative complications of radical cystectomy after induction chemoradiotherapy in bladder-sparing protocol against muscle-invasive bladder cancer: A single institutional retrospective comparative study with primary radical cystectomy. *J Clin Oncol*. 2011;41:1373.
22. El sayed M. Quality of life in bladder cancer patients treated with radical cystectomy and orthotopic bladder reconstruction

- versus bladder preservation protocol. *J Cancer Sci Ther.* 2013;5:190.
23. Caffo O. Assessment of quality of life after cystectomy or conservative therapy for patients with infiltrating bladder carcinoma. A survey by a self-administered questionnaire. *Cancer.* 1996;78:1089.
 24. Efstathiou J. 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;27:4055–61.
 25. Smith A. Muscle-invasive bladder cancer: Evaluating treatment and survival in the National Cancer Data Base. *BJU Int.* 2014;114:719–26.
 26. Bekelman J. Radical cystectomy versus bladder-preserving therapy for muscle-invasive urothelial carcinoma: Examining confounding and misclassification bias in cancer observational comparative effectiveness research. *Value Health.* 2013;16:610–5.