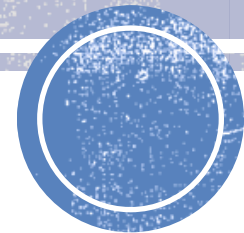


# **Revisión de la evidencia en estrategias de preservación vesical en tumor vesical músculo-invasivo**

Elvira Polo Alonso

Médico Interno Residente 5º año

Hospital Universitario de Badajoz



**Introducción**

**Selección de pacientes**

**Radioterapia monoterapia**

**RTU radical monoterapia**

**RTU + quimioterapia**

**Cistectomía parcial**

**Terapia trimodal (RTU + RT + QT)**

**Conclusiones**



# Introducción

**PRESERVACIÓN  
VESICAL**



Alternativa a la cistectomía  
radical



No planteamiento terapéutico en NO  
candidatos a cistectomía radical



# Introducción

- En Europa → Cáncer de vejiga



- 5ª causa + frecuente de cáncer
- 2ª patología urológica maligna + frecuente

- CISTECTOMÍA RADICAL + LINFADENECTOMÍA + DERIVACIÓN URINARIA →

- Mejoras en técnica quirúrgica y manejo perioperatorio

- Pero a los 90 d {
  - Complicaciones: 64%
  - Mortalidad: 2-13%



Estrategias de preservación vesical

Monoterapia

- RT
- QT
- RTU radical

Multimodal

- RTU + QT
- Trimodal (RTU+RT+QT)



# Introducción

- EAU Guidelines marzo 2018

## EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

J.A. Witjes (Chair), M. Bruins, E. Compérat, N.C. Cowan, G. Gakis, V. Hernández, T. Le Bret, A. Lorch, M.J. Ribal (Vice-chair), A.G. van der Heijden, E. Veskimäe  
Guidelines Associates: E. Linares Espinós, M. Rouanne, Y. Neuzillet

Recommendation	Strength rating
Do not offer transurethral resection of bladder tumour alone as a curative treatment option as most patients will not benefit.	Strong

Recommendations	Strength rating
Do not offer radiotherapy alone as primary therapy for localised bladder cancer.	Strong

Recommendations	Strength rating
Do not offer chemotherapy alone as primary therapy for localised bladder cancer.	Strong

Recommendations	Strength rating
Offer surgical intervention or multimodality treatments (MMT) as primary curative therapeutic approaches since they are more effective than radiotherapy alone.	Strong
Offer MMT as an alternative in selected, well-informed and compliant patients, especially for whom cystectomy is not an option.	Strong



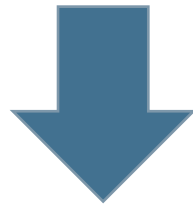
- En pacientes seleccionados → Trimodal ≈ Cistectomía radical

→ Resultados oncológicos



# Selección de pacientes

- Cualquier estrategia de preservación vesical debería cumplir
  - Mejoría en calidad de vida
  - Evitar morbi-mortalidad de cistectomía radical
  - Obtener similares resultados oncológicos
  - Baja tasa de toxicidad



PARA CONSEGUIR EL ÉXITO EN LA PRESERVACIÓN

SELECCIÓN DE LOS  
PACIENTES



# Selección de pacientes

- Sería crucial encontrar el candidato ideal
- Aunque no hay criterios homogéneos, pero → Estudios Fase III en T. trimodal

## James et al., 2012

- At least 18 years old
- ✦ Histologically confirmed stage T2, T3 or T4a bladder cancer
- ✦ No signs of lymph node involvement or metastasis
- ✦ PS 0-2 (WHO)
- White cell count  $>4000/\text{mm}^3$
- Platelet count  $>100,000/\text{mm}^3$  ✦
- GFR  $>25$  ml/min
- Levels of serum bilirubin and aminotransferase  $< 1.5$  times the upper limit of the normal range

## Tunio et al., 2012

- Histologically confirmed muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder ✦
- ECOG 0-2 ✦
- Stage T2-T4N0M0
- Full capacity functioning bladder
- Maximum TURBT at the time of concurrent chemoradiation
- Normal hematologic values (hemoglobin  $\geq 10$  g/dL, white blood cells  $\geq 4,000/\text{mm}^3$ , platelets  $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ) ✦
- Normal renal function (serum creatinine  $\leq 2.0$  mg/dL or creatinine clearance  $\geq 60$  ml/min) ✦ and normal electrolyte values

## Shipley et al., 1998

- Signed consent form
- Invasive bladder cancer ✦
- Stage T2 to T4NXM0 ✦
- Not distant spread of disease (not metastasis to lymph nodes above the bifurcation of common iliac vessels)
- White blood cells  $\geq 4,000/\text{mm}^3$
- Platelets  $\geq 100,000/\text{mm}^3$  ✦
- Serum creatinine  $< 1.7$  mg/ml
- Creatinine clearance  $\geq 60$  ml/min

## Housset et al., 1993

- Previously untreated biopsy proven invasive transitional cell bladder carcinoma
- Operable tumors confined to the pelvis



# Selección de pacientes

EUROPEAN UROLOGY XXX (2016) XXX-XXX

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
journal homepage: [www.europeanurology.com](http://www.europeanurology.com)



## Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience

Nicholas J. Giacalone<sup>a,b</sup>, William U. Shipley<sup>a</sup>, Rebecca H. Clayman<sup>a</sup>, Andrzej Niemierko<sup>a</sup>, Michael Drumm<sup>a</sup>, Niall M. Heney<sup>c</sup>, Marc D. Michaelson<sup>d</sup>, Richard J. Lee<sup>d</sup>, Philip J. Saylor<sup>d</sup>, Matthew F. Wszolek<sup>c</sup>, Adam S. Feldman<sup>c</sup>, Douglas M. Dahl<sup>c</sup>, Anthony L. Zietman<sup>a</sup>, Jason A. Efstathiou<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; <sup>b</sup> Harvard Radiation Oncology Program, Boston, MA, USA; <sup>c</sup> Department of Urology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; <sup>d</sup> Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

- > Experiencia y + reciente de un único centro en trimodal
- 475 pacientes
- Con criterios de inclusión más estrictos
  - > proporción de cT2
  - No hidronefrosis
  - RTU completa
  - No CIS
  - QT adyuvante

✓ OS 5 a: 53% → 75%  
✓ CSS 5 a: 60 → 84%  
✓ Riesgo cistectomía de rescate: 42% → 16%





# Selección de pacientes

EUROPEAN UROLOGY 63 (2013) 45–57

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
journal homepage: [www.europeanurology.com](http://www.europeanurology.com)



## Review – Bladder Cancer

### ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical Cystectomy and Bladder Preservation for Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder

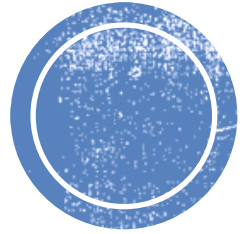
Georgios Gakis<sup>a,\*</sup>, Jason Efstathiou<sup>b</sup>, Seth P. Lerner<sup>c</sup>, Michael S. Cookson<sup>d</sup>,  
Kirk A. Keegan<sup>d</sup>, Khurshid A. Guru<sup>e</sup>, William U. Shipley<sup>b</sup>, Axel Heidenreich<sup>f</sup>,  
Mark P. Schoenberg<sup>g</sup>, Arthur I. Sagalowsky<sup>h</sup>, Mark S. Soloway<sup>i</sup>, Arnulf Stenzl<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Urology, University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany; <sup>b</sup> Department of Radiation Oncology, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; <sup>c</sup> Scott Department of Urology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA; <sup>d</sup> Department of Urologic Surgery, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; <sup>e</sup> Department of Urology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY, USA; <sup>f</sup> Department of Urology, University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Aachen, Germany; <sup>g</sup> The James Buchanan Brady Urological Institute, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, USA; <sup>h</sup> Department of Urology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA; <sup>i</sup> Department of Urology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

- Mejores candidatos a preservación vesical

- T2 detectado precozmente
- No hidronefrosis
- No CIS extenso
- No invasión de estroma prostático





# **Radioterapia en monoterapia**

# Radioterapia monoterapia

Estudio	Diseño y seguimiento	Estadio	Nº pacientes	QT concomitante	RT	CR rate (%)	Salvage cystectomy rate (%)	CSS (%)	OS (%)	
James et al., 2012	Fase III 69.9 m	cT2-T4a N0	178	No	55 Gy or 64Gy	-	16.8 (2 y)	2y: 54	5 yr: 35	RT vs RT+QT →
Chung et al., 2007	Retrospectivo 7.9 a	cT2-T4	247	No	40-41 Gy or 60-64Gy	64	-	-	-	RT vs RT+cisplatino vs QT neoady+RT →
Rödel et al., 2002 U.Erlangen	Retrospectivo 60 m	cT1-T4a	126	No	Various	61	-	-	5y: 40 10y: 19	< RT vs RT+QT →
Coppin et al., 1996	Prospectivo randomizado 6.5 a	cT2-T4b	48	No	40 Gy	31,25	14 (for the hole population)	-	3 y: 33	RT vs añadir cisplatino →
Pollack et al., 1994	Retrospectivo 63 m	cT2-T4	135	No	65-70 Gy	31 (pelvic control)	15.55	-	5 y: 26	



# Radioterapia monoterapia

- Factores pronósticos (Pollack et al.)

- Supervivencia global {
  - Respuesta clínica completa
  - Edad
  - RTU completa

- Ausencia de metástasis {
  - Estadio clínico
  - Respuesta completa

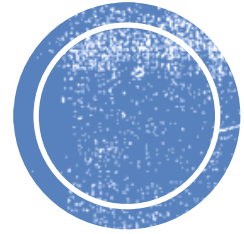
RESPUESTA  
COMPLETA

- Recurrencias superficiales (Weiss et al., 2008, Univ. De Erlangen)

- 531 pacientes (146: RT // 385: RT + QT)
- 76% respuesta completa → 17% (68 pac) recurrencia superficial (11 pacientes tto con RT solo)
- Manejo: RTU > RTU + BCG > RTU + QT intravesical > cistectomía

- RT en monoterapia es menos efectiva que RT + QT (< control local)





# **Resección transuretral radical como monoterapia**

# RTU radical monoterapia

- ¿Por qué?
  - Proporción de pT0 en pacientes tratados sólo con cistectomía: 31.3% (Volkmer et al. Cancer. 2005 Dec 1; 104(11))
- Pero existe riesgo de enfermedad extravesical oculta, en piezas de cistectomía cT2
  - pT3: 39.7%, pT4: 9.1%
  - Afectación ganglionar tras cirugía hasta en 26.9% casos (Karakiewicz et al. Eur Urol. 2006;50(6): 1254-62)
- Escasa literatura
- Podría plantearse si
  - Tumores pequeño tamaño (<3 cm)
  - Resecables completamente
  - Biopsias de lecho tumoral negativas
  - No afectación de tracto urinario superior (ej. Hidronefrosis)
  - No extensión locoregional

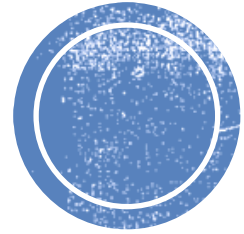


# RTU radical monoterapia

Estudio	Diseño y seguimiento	Estadio	Nº pacientes	QT concomitante	RT	CR rate (%)	Salvage cystectomy rate (%)	CSS (%)	OS (%)
Solsona et al., 1998, 2010	Fase II 15 a	cT2-T3a	133	No	No	5 a: 45,8 10 a: 35,6	35	5 a: 81.9 10 a: 79.5 15 a: 76.7	5 a: 73.7 10 a: 39.8 15 a: 24.8
			30%: recurrencias superficiales						Edad: único fact predictivo
Leibovici et al., 2007	Retrospectivo 2.45 a	cT2-T4a	27	No	No	44	29.62	93	2.45 a: 81
			MIBC: 327						
Herr et al., 2001 MSKCC	Fase II 10-20 a	cT2 reRTU: T0-T1	99	No	No	74	34	10 a: 76 T0: 82% T1: 57%	-

56%: recurrencias superficiales en el seguimiento





# **Resección transuretral + quimioterapia**



# RTU + QT

No diferencias significativas con cistectomía

Estudio	Diseño y seguimiento	Estadio	Nº pacientes	QT concomitante	RT	CR rate (%)	Salvage cystectomy rate (%)	CSS (%)	OS (%)
Solsona et al., 2009	Fase II 24 m	≥cT2	75	Cisplatin based x3	No	53.3	45.3	5 a: 64.5 10 a: 59.8	-
			71: cistectomía						
Villavicencio et al., 2010	Retrospectivo 98.5 m	cT2-T3a	48	Carboplatin, vinblastine and methotrexate x3	No	81.2	50	80.8	62.6
		No incluyen cT4							
					MIBC tras NMIBC inicial peor pronóstico con manejo conservador				
Herr, 2008	Retrospectivo 86 m	cT2-T4	63	Cisplatin based x4	No	36	22.2	-	5 a: 64

RTU + QT vs cistectomía

No incluyen cT4

MIBC tras NMIBC inicial peor pronóstico con manejo conservador

- Denegaron la cistectomía tras haber recibido ya QT neoady para esta
- 64% recurrencias (24 invasivo, 16 no invasivo)



# RTU + QT

- Recurrencias superficiales tras RTU + QT (Pieras et al. Eur Urol. 2003; 44:222-5)
  - 42 pacientes, QT: carboplatino-vinblastina
  - Tras 63 m → recurrencia superficial en 18 pacientes (43%) → 83% preservaron vejiga
  - Importancia de la reevaluación endoscópica tras QT
- Factores pronósticos
  - Menor tamaño tumoral (Herr < 5 cm; Villavicencio < 3 cm) → mejores resultados
  - Respuesta clínica completa → único factor predictivo de supervivencia y preservación para Solsona
  - CIS?
    - Solsona: predecir respuesta parcial
    - Villavicencio: predecir progresión





# **Cistectomía parcial**

# Cistectomía parcial

- 2 ventajas sobre la RTU radical
  - Se puede realizar linfadenectomía → estadiaje completo
  - Resección de la totalidad de la pared vesical y grasa perivesical

- Series históricas (Novick et al, J Urol, 1976)

- Pobres resultados, altas tasas de recurrencia



Posiblemente mala selección de pacientes



Su empleo quedó relegado

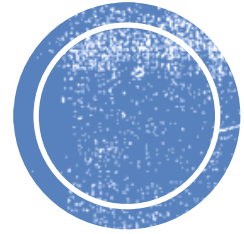
- Holzbeierlein et al., J Urol, 2004 (MSKCC)

- Kassouf et al., J Urol 2006 (MD Anderson)

## Candidatos:

- Tumor único
- Sin CIS concomitante
- Que se pueda resear con suficiente margen (2cm)
- No afectación de meatos ureterales (no reimplante)

\*Entre todos sus pacientes MIBC sólo el 3-10% cumplirían sus criterios



# **Terapia trimodal (TMT): RTU + RT + QT**

# Terapia trimodal: RTU+RT+QT

- Combinación de RTU completa seguida de RT con QT concomitante
- Papel primario de RT → conseguir control local en
  - Vejiga
  - Ganglios linfáticos adyacentes
- ¿Por qué añadir QT?
  - Potenciador de la RT
  - QT en terapia trimodal



RADIOSENSIBILIZANTE

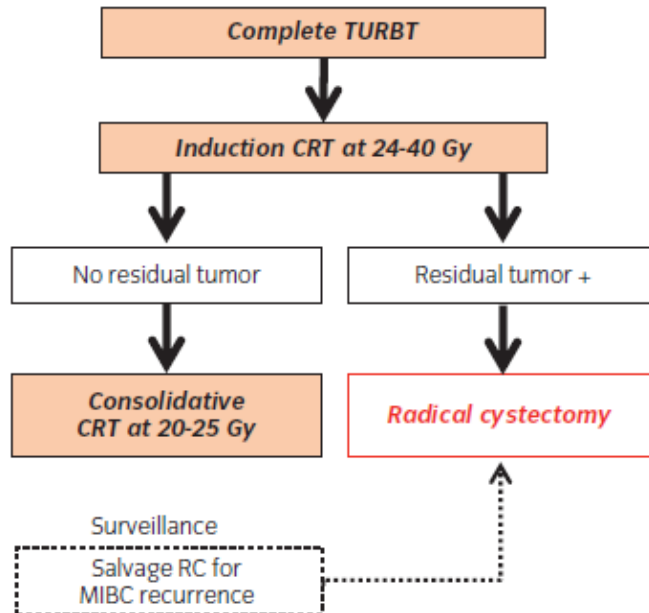


# Terapia trimodal: RTU+RT+QT

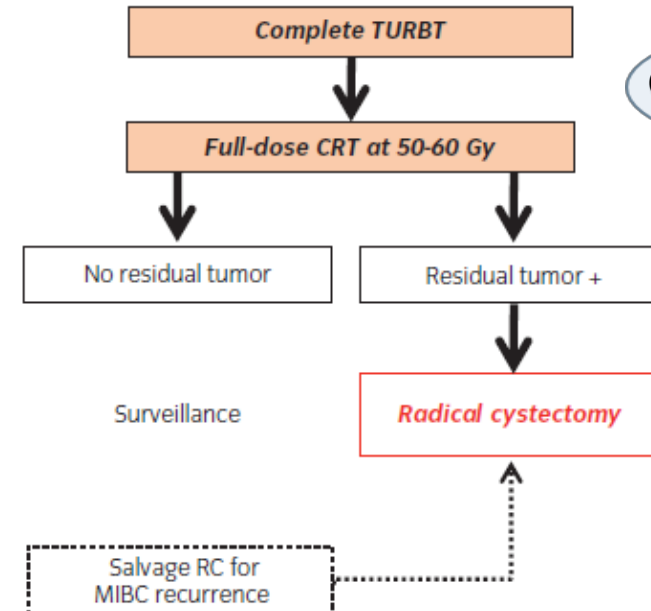
Massachusetts General Hospital (MGH)  
Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

University of Erlangen  
(adoptado por muchas instituciones europeas)

SPLIT COURSE



CONTINUOUS COURSE



Arcangeli et al.  
Crit Rev Oncol/hematol.  
2015;94(1):105-15

- En la mayoría de los casos, la diferencia es estadísticamente significativa en OS a 5 años entre ambos esquemas
- **↓** Valoración de los efectos secundarios, pero quizás CONTINUOUS ciertas ventajas
    - Riesgo de enfermedad locoregional no controlada
    - Tasa de respuesta completa
    - Probablemente < tasa de cistectomía de rescate
  - **↑** Posibilidad de preservación vesical administrando dosis completa desde el inicio



# Terapia trimodal: RTU+RT+QT

- Radioterapia
  - Técnica y dosis óptimas no estandarizadas
  - No beneficio claro de fraccionamiento ( 1 al día vs 2 al día)
  - No está clara la extensión (incluir o no los ganglios pélvicos en el campo de radiación)
    - Tunio et al., 2012: no diferencias en CSS y OS entre radiar por completo la pelvis o sólo la vejiga con 2 cm de margen, pero < efectos secundarios si sólo se radia la vejiga
  - 1 o 2 veces al día, vejiga y limitación sobre ganglios, dosis total 64-65 Gy
- QT concomitante radiosensibilizante
  - No hay estudios fase III comparando los distintos agentes (eficacia-seguridad)
  - Protocolos basados en cisplatino se han empleado en múltiples ensayos
    - Monoterapia o combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y mitomicina C (MMC) o paclitaxel
  - No todos los pacientes pueden recibir cisplatino → nefrotoxicidad. ALTERNATIVAS
    - MMC + 5-FU
    - Gemcitabina
    - Paclitaxel monoterapia o combinado con trastuzumab





# Terapia trimodal: RTU+RT+QT

## RESULTADOS ONCOLÓGICOS

- Pacientes no candidatos a cirugía (*medically inoperable*)
  - Escasos estudios han evaluado la respuesta a preservación vesical
  - Houssain et al., J. Urol. 2001; 165(1):56-61 (fase II)
    - 56 pacientes
    - Distintas razones por las que no eran candidatos: irresecables (34%), no medicamente aptos (21%), no aceptaban la cirugía radical (45%)
    - CR rate: 49%
    - OS rate para toda la población: 32% (45%: rechazan cx; 31%: razones médicas; 20%: tm irresecable)
  - Población muy heterogénea → la gran mayoría de estudios



- Pacientes candidatos a cirugía (*fit for surgery*)



# Terapia trimodal: RTU+RT+QT

Estudio	Diseño y seguimiento	Stage	Nº pacientes	QT concomitante	RT	CR rate (%)	Salvage cystectomy y rate (%)	CSS (%)	OS (%)
ESTUDIOS FASE III									
James et al., 2012	Fase III 69.9 m	cT2-T4a N0	182	5-FU, MMCx2 (Neoadjuvant chemo=57)	55-64 Gy	-	11.4 (2a)	67	5a: 48
Tunio et al., 2012	Fase III 5 a	cT2-T4a N0/Nx	200	Weekly cisplatin	65 Gy	93	-	-	5a: 52
Shipley et al., 1998	Fase III 60 m	cT2-T4a N0/Nx	62	Cisplatin x3	64.8 Gy	60	25.8	-	5a: 49
Housset et al., 1993	Fase III 27 m	cT2-T4a N0/N1(n:4)	54	Cisplatin + 5-FU x4	44 Gy	74	NA	3a: 62	3a: 59

CR rate: tasa de respuesta completa // Salvage cystectomy rate: cistectomía de rescate // CSS: superviv cáncer específica // OS: superviv global



Estudio	Diseño y seguimiento	Estadio	Nº pacientes	QT concomitante	RT	CR rate (%)	Salvage cystectomy rate (%)	CSS (%)	OS (%)
<b>FASE II Y ESTUDIOS RETROSPECTIVOS</b>									
Giacalone et al., 2016 (MGH)	Retrospectivo 7.21 a	cT2-T4a N0M0	475	Varios	Varios	75	27.1	5a: 66 10a: 59 15a: 56	5a: 57 10a: 39 15a: 25
Mak et al., 2014 (RTOG)	Pooled analysis 4.3a (5 Phase II, 1 Phase III)	cT2-T4a	468	Varios	Varios	69	21	5a: 71 10a: 65	5a: 57 10a: 36
Rödel et al., 2002 (Erlangen)	Retrospectivo 60 m	cT1-T4a	415	Varios RT sola:126	Varios	72	20	5a: 56 10a: 42	5a: 51 10a: 31
Büchser et al., 2018	Prospectivo 94 m	cT2-T4a	90	Varios	Varios	79	21	5a 81.4 10a: 76.3	5a: 67.1 10a: 43.2
Caffo et al., 2016	Pooled analysis (6 Phase I/ 2 Phase II) 44.5 m	cT2-T4a	190	Gemcitabine based	Varios	93	7.3	5a: 80.9	5a: 59
Krause et al., 2011	Retrospectivo 71.5 m	cT2-T4a N0/Nx	473	Varios RT sola:142	Varios	70.4	-	-	5a: 49 10a: 30
Choudhury et al., 2011	Fase II 36 m	cT2-T3 N0/Nx	50	Gemcitabina semanal	52.5 Gy	88 (a 3 m)	8	3a: 82	3a: 75
Weiss et al., 2007	Retrospectivo 27 m	cT2-T4a N0/Nx (58) T1 (54)	112	Cisplatin + 5-FU x2	55.8-59.4 Gy	88.4	17	5a: 82 (T2-T4:73)	5a: 74 (T2-T4:63)
Chung et al., 2007	Retrospectivo 7.9 a	cT2-T4	340	Cisplatin (Neoadjuvant CT+RT: 57 RTalone:247)	Various	63.5	17.4	5a: 42 10a: 35	5a: 32 10a: 19
Gogna et al., 2006	Fase II 23 m	cT2-T4a high risk T1	113	Cisplatino semanal	64 Gy	70	13	-	5a: 50
Hussain et al., 2004	Fase I/II	cT2-T4a N0/Nx M0	41	MMC + 5-FU x2	55 Gy	71	12	2a: 68	2a: 49 5a: 36

- CR rate: 76%
- CSS rate 5 a: 42-82%
- OS rate 5 a: en torno a 50% (32-74%)



Possible explanation of the wide range:  
**HETEROGENEIDAD**

- Seguimiento
- Criterios selección
- Protocolos de tto

- Salvage cystectomy rate: 7-27%
  - Inmediata: no responden a tto
  - “Delayed”: recurrencias invasivas



# Terapia trimodal: RTU+RT+QT

## Incidence, Clinicopathological Risk Factors, Management and Outcomes of Nonmuscle Invasive Recurrence after Complete Response to Trimodality Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer

Alejandro Sanchez,\* Matthew F. Wszolek,\* Andrzej Niemierko, Rebecca H. Clayman, Michael Drumm, Dayron Rodríguez, Adam S. Feldman, Douglas M. Dahl, Niall M. Heney, William U. Shipley, Anthony L. Zietman and Jason A. Efstathiou†

*From the Departments of Urology (AS, MPW, DR, ASF, DMD, NMH) and Radiation Oncology (RHC, MD, WUS, ALZ, JAE), Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School and Division of Biostatistics, Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital (AN), Boston, Massachusetts*

0022-5347/18/1992-0407/0  
THE JOURNAL OF UROLOGY®  
© 2018 by AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION EDUCATION AND RESEARCH, INC.

Manejo óptimo no  
claramente definido

- Del total de población con tm vesical musculoinvasivo tratada con TMT→342: respuesta completa
  - 85 pacientes (25%) desarrollaron una recidiva no musculoinvasiva (NMIBC) tras 9 años de seguimiento
- Tiempo medio de aparición: 1.8 años
- 41% Tis, 35% Ta, 20% T1
- Tratamiento: 9% cistectomía, 46% RTU+BCG, 41% RTU, 2% RTU+QT intravesical, 1 paciente nefroureterectomía
- En caso de CIS inicial → > riesgo de recidiva NMIBC (no asociación significativa)
- Peor CSS rate 10 a en caso de recidiva NMIBC (78.4% vs 72.1%, p=0.002), no diferencias en OS rate 10a



# Terapia trimodal: RTU+RT+QT

- Factores pronósticos

- Hidronefrosis
  - Variedad en las series
  - Shipley et al. → < tasa de respuesta completa: 64% vs 38%
  - Otros autores: no diferencias significativas
- RTU macroscópicamente completa, se ha asociado con mejor
  - Supervivencia global (OS)
  - Respuesta completa
  - CSS con vejiga intacta
- Estadio T → impacto significativo en OS y CSS (Giacalone et al., Eur Urol. 2017; 1-9) (Rödel et al., J. Clin Oncol. 2002;20(14):3061-71)
- Presencia de CIS asociado → asociación significativa con OS y CSS

CSS: supervivencia cáncer específica // OS: supervivencia global




# Terapia trimodal: RTU+RT+QT

## TERAPIA TRIMODAL VS CISTECTOMÍA RADICAL

- Durante décadas muchos estudios retrospectivos/observacionales
  - Puede alcanzar resultados comparables en pacientes seleccionados
- No se han realizado comparaciones directas mediante estudios randomizados
- Los datos publicados en la actualidad deben interpretarse cautelosamente → sesgos

## Clinical and patient-reported outcomes of SPARE – a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy

Robert A. Huddart<sup>\*†</sup>, Alison Birtle<sup>‡</sup>, Lauren Maynard<sup>\*</sup>, Mark Beresford<sup>§</sup>, Jane Blazeby<sup>¶</sup>, Jenny Donovan<sup>¶</sup>, John D. Kelly<sup>\*\*</sup>, Tony Kirkbank<sup>††</sup>, Duncan B. McLaren<sup>‡‡</sup>, Graham Mead<sup>§§</sup>, Clare Moynihan<sup>\*</sup>, Raj Persad<sup>¶¶</sup>, Christopher Scrase<sup>\*\*\*</sup>, Rebecca Lewis<sup>\*</sup> and Emma Hall<sup>\*</sup> 

<sup>\*</sup>The Institute of Cancer Research, London, UK, <sup>†</sup>Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK, <sup>‡</sup>Royal Preston Hospital, Preston and University of Manchester, Manchester, UK, <sup>§</sup>Royal United Hospital Bath, Bath, UK, <sup>¶</sup>University of Bristol, Bristol, UK, <sup>\*\*</sup>University College London Hospital, London, UK, <sup>††</sup>Patient Representative, Edinburgh, UK, <sup>‡‡</sup>Western General Hospital, Edinburgh, UK, <sup>§§</sup>Southampton General Hospital, Southampton, UK, <sup>¶¶</sup>North Bristol NHS Trust, Bristol, UK, and <sup>\*\*\*</sup>The Ipswich Hospital NHS Trust, Ipswich, UK

BJU Int 2017; 120: 639–650  
wileyonlinelibrary.com

- Demostrar no inferioridad de RTU+RT+QT vs Cistectomía radical
- Diferencias estadísticamente significativas a los 5 años de seguimiento: 52% vs 48.3% (p=0.29)
- TM en 17% vs Cistectomía en 73.2% (p=0.004)
- Definen claramente sus diferencias en OS, CSS, calidad de vida, etc. (prospectivo, puros, pacientes que no participan en una institución muy concreta) 30 meses
- No había compliance con la estrategia asignada



# Terapia trimodal

## TOXICIDAD

- Ploussard et al. Vol 66 Eur Urol. 2014. p 120-37
  - Tasas de tto completado hasta 80-90%
  - Toxicidad aguda grado 3-4
    - 10-36%
  - Toxicidad tardía grado 3-4
    - 3-8%
  - Hematológica, gastrointestinal, genitourinaria

Study	Grade 3-4 toxicity	Completion rate*	Stop treatment related to toxicity
Mitin et al, 2013 [34]	26.9% during induction 32% during consolidation 80.2% during adjuvant chemotherapy	58%	5.2% after TMT 29.8% after adjuvant chemotherapy
James et al, 2012 [14]	36% GU: 21.3% GI: 9.6%	80.2%	-
Choudhury et al, 2011 [19]	GI: 8%	92%	8%
Tunio et al, 2012 [20]	15% Haematologic: 1% GU: 6% GI: 2% Neuropathy: 2%	93.1%	7%
Lin et al., 2009 [88]	Haematologic: 20% GU: >10%	68%	-
Kaufman et al., 2009 [35]	26% during induction 8% during consolidation	70% (including adjuvant therapy)	-
Perdonà et al, 2008 [82]	Haematologic: 16.6% GU: 11.5% Diarrhoea: 14.1%	94.9%	-
Weiss et al., 2007 [30]	Haematologic: 14.4% GU: 10% Diarrhoea: 20.5%	87%	1.8%
Gogna et al., 2006 [56]	23% Haematologic: 13.2% GU: 3.5%	88.5%	0%
Kragelj et al., 2005 [57]	14%	64%	-
Danesi et al., 2004 [80]	Haematologic: 18.2% GU: 16.9% GI: 10.4%	93.5%	6.4%
Hussain et al, 2004 [39]	Haematologic: 17% Diarrhoea: 10% Cystitis: 2%	85%	-
Chen et al, 2003 [98]	Haematologic: 4% GI: 8% GU: 4%	74%	0%
Rödel et al., 2002 [29]	Haematologic: 22% Diarrhoea: 5% Cystitis: 5%	68%	- One death noted
Hussain et al, 2001 [50]	54.5% Diarrhoea: 18.2% Haematologic: 14.5% Neuropathy: 7.2% Other: 4-12%	57%	9%
Arias et al., 2000 [81]	Haematologic: 20% GU: 12% GI: 16%	80%	0%
Kaufman et al., 2000 [15]	Haematologic: 18% GU: 9% GI: 15%	87%	3%
Shipley et al., 1998 [58]	Haematologic: 9.7% Cystitis: 9.7% GI disorders: 8.1% Renal failure: 3.2% Neuropathy: 3.2%	81%	6%
Kachnic et al., 1997 [89]	-	80%	2% (one death)
Tester et al., 1996 [79]	Haematologic: 15.4% GU: 8% GI: 3.3%	79%	-
Tester et al., 1993 [63]	Haematologic: 10.4% GU: 8% GI: 2%	-	-

GI = gastrointestinal; GU = genitourinary; TMT = trimodal therapy.

\* Planned protocol or minor modifications because of toxicity. No grade 5 toxicity occurred.



# Terapia trimodal: RTU+RT+QT

## CALIDAD DE VIDA (QoL)

- Zietman et al. J Urol. 2003;170(5):1772-6
  - 71 pacientes que mantenían la vejiga tras TMT → 

{	• Estudio urodinámico, lo hicieron 32 (45%)
	• Cuestionario QoL, completado por 48 (68%)
  - 24 pacientes con vejiga normofuncionante, alteración + frecuente ↓ compliance vesical
  - QoL: problemas en continencia (19%), urgencia (15%), afectación del flujo (6%)
- Mak et al. Radiat Oncol Biol. 2016;96(5):1028-36
  - Comparación entre pacientes supervivientes tras cistectomía (109) y tras TMT (64)
  - Tras análisis multivariado
    - TMT mejores resultados en: QoL en general, funciones físicas, socio-emocionales y cognitivas, función intestinal y sexual, imagen corporal
    - No diferencias en síntomas urinarios





# Terapia trimodal: RTU+RT+QT

## POTENCIALES LIMITACIONES

- Recurrencias tumorales sobre la vejiga preservada
- No hay datos sobre subtipos que no son carcinoma de células transicionales
- Posibilidad de no realizar intervención curativa sobre los ganglios linfáticos
- Peores tasas de morbimortalidad en cistectomía de rescate
- Posibilidad de retrasar la cistectomía radical comprometiendo el pronóstico



# Conclusiones

- Existen diferentes estrategias cuando la preservación vesical se considera como terapia en tumor vesical musculo-invasivo
- La clave del éxito en la preservación vesical es la selección de los pacientes
  - No hay criterios homogéneos, pero los pacientes deben cumplir
    - Bajo volumen tumoral T2
    - No hidronefrosis
    - No CIS extenso
- En la actualidad la terapia trimodal (TMT) (RTU+RT+QT) es la estrategia más apoyada en la literatura publicada
- Aunque TMT parece alcanzar resultados comparables a la cistectomía en pacientes seleccionados
  - Son necesarios estudios randomizados comparando ambos abordajes para definir el tratamiento óptimo y los criterios de inclusión



# Bibliografía

- Witjes JA, Bruins M, Compérat E, Cowan NC, Gakis G, Hernández V, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer 2018. *Eur Urol.* 2018;
- Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical Cystectomy and Bladder Preservation for Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol.* 2012;63:1-13.
- Donat SM, Shabsigh A, Savage C, Cronin AM, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Potential Impact of Postoperative Early Complications on the Timing of Adjuvant Chemotherapy in Patients Undergoing Radical Cystectomy: A High-Volume Tertiary Cancer Center Experience. *Eur Urol.* 2009;55(1):177-86.
- Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining Early Morbidity of Radical Cystectomy for Patients with Bladder Cancer Using a Standardized Reporting Methodology. *Eur Urol.* 2009;55(1):164-76.
- James ND, Hussain S a, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1477-88.
- Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, Bhindi B, Satkunasivam R, Athanasopoulos P, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. In: *Journal of Clinical Oncology.* 2017 [cited 2018 Dec 11]. p. 2299-305.
- Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. Vol. 66, *European Urology.* 2014. p. 120-37.
- Arcangeli G, Arcangeli S, Strigari L. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of bladder-sparing trimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer ( MIBC ). *Crit Rev Oncol / Hematol.* 2015;94(1):105-15.
- Smith ZL, Christodouleas JP, Keefe SM, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): A review of the literature and a practical approach to therapy. Vol. 112, *BJU International.* 2013. p. 13-25.
- 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. Vol. 82, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* Elsevier Inc; 2012. p. e457-62.
- Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, 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 Nov;16(11):3576-83.
- Housset M, Maulard C, Chretien Y, Dufour B, Delanian S, Huart J, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol.* 1993 Nov ;11(11):2150-7.
- Solsona E, Iborra I, Ricós J V., Monrós JL, Casanova J, Calabuig C. Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: Long-term followup of a prospective study. *J Urol.* 1998;159(1):95-9.



# Bibliografía

- Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-briones J, Casanova J, Calatrava A. Feasibility of Radical Transurethral Resection as Monotherapy for Selected Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. *JURO*. 2010;184(2):475-81.
- Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, Niemierko A, Drumm M, Heney NM, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol*. 2017;1-9.
- Pollack A, Zagars GK, Swanson DA. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Sep 30;30(2):267-77.
- 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 Nov;14(11):2901-7.
- Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3061-71.
- Chung PWM, Bristow RG, Milosevic MF, Yi Q long, Jewett MAS, Warde PR, et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2007;25(4):303-9.
- Weiss C, Wittlinger M, Engehausen DG, Krause FS, Ott OJ, Dunst J, et al. Management of Superficial Recurrences in an Irradiated Bladder After Combined-Modality Organ-Preserving Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(5):1502-6.
- Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch G, Straub M, de Petroni R, Gschwend JE, et al. Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. *Cancer*. 2005 Dec 1;104(11):2384-91.
- Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, Perrotte P, Lotan Y, Rogers CG, et al. Precystectomy Nomogram for Prediction of Advanced Bladder Cancer Stage. *Eur Urol*. 2006;50(6):1254-62.
- Herr HW. Transurethral Resection of Muscle-Invasive Bladder Cancer: 10-Year Outcome. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1 ;19(1):89-93.
- Leibovici D, Kassouf W, Pisters LL, Pettaway CA, Wu X, Dinney CP, et al. Organ Preservation for Muscle-Invasive Bladder Cancer by Transurethral Resection. *Urology*. 2007 Sep ;70(3):473-6.
- Herr HW. Outcome of Patients Who Refuse Cystectomy after Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2008;54(1):126-32.
- Solsona E, Climent MA, Iborra I, Collado A, Rubio J, Ricós J V., et al. Bladder Preservation in Selected Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer by Complete Transurethral Resection of the Bladder Plus Systemic Chemotherapy: Long-Term Follow-up of a Phase 2 Nonrandomized Comparative Trial with Radical Cystectomy. *Eur Urol*. 2009;55(4):911-21.
- Villavicencio H, Rodriguez Faba O, Palou J, Gausa L, Algaba F, Marcuello E. Bladder preservation strategy based on combined therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer: Management and results at long-term follow-up. *Urol Int*. 2010;85(3):281-6.
- Pieras E, Palou J, Salvador J, Rosales A, Marcuello E, Villavicencio H. Management and Prognosis of Transitional Cell Carcinoma Superficial Recurrence in Muscle-Invasive Bladder Cancer after Bladder Preservation. *Eur Urol*. 2003 ;44:222-5.
- Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, 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.
- 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.
- Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, Graham J, Bessell E, Mason M, et al. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. *Radiother Oncol*. 2005;75(1):34-43.
- Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, Lee CT, Wu C, Parker W, 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*. 2018;JCO.18.00537.
- Goldsmith B, Baumann BC, He J, Tucker K, Bekelman J, Deville C, et al. Occult Pelvic Lymph Node Involvement in Bladder Cancer: Implications for Definitive Radiation Radiation Oncology. *Radiat Oncol Biol*. 2014 ;88(3):603-10.
- Choudhury A, Swindell R, Logue JP, Elliott PA, Livsey JE, Wise M, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):733-8.
- Caffo O, Thompson C, De Santis M, Kragelj B, Hamstra DA, Azria D, 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.



# **Revisión de la evidencia en estrategias de preservación vesical en tumor vesical músculo-invasivo**

Elvira Polo Alonso

Médico Interno Residente 5º año

Hospital Universitario de Badajoz

