



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIOONCOLOGÍA**

**DESENLACES ONCOLÓGICOS EN PACIENTES CON
CÁNCER DE VEJIGA ENFERMEDAD MÚSCULO –
INVASORA: COMPARACIÓN DE TERAPIA TRIMODAL
PRESERVADORA DE ÓRGANO VS CISTECTOMÍA
RADICAL**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN RADIOONCOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. JOSÉ ALFREDO MALDONADO CABRERA

**DR. FEDERICO MALDONADO MAGOS
DIRECTOR DE TESIS**



CIUDAD DE MÉXICO

07 DE FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN:

Título: Desenlaces oncológicos en pacientes con cáncer de vejiga enfermedad músculo – invasora: comparación de terapia trimodal preservadora de órgano vs cistectomía radical.

Introducción: El tratamiento de la enfermedad músculo invasora en cáncer de vejiga comprende dos abordajes: la cistectomía radical (CR) y la terapia trimodal preservadora de órgano (TTPO). Hasta hace pocos años, el tratamiento quirúrgico se consideraba de primera elección; sin embargo, la evidencia actual reporta tasas equiparables de supervivencia global y libre de recurrencia. El objetivo de este estudio es describir los desenlaces oncológicos en pacientes tratados en nuestra institución con ambos abordajes.

Metodología: De forma retrospectiva se analizaron los datos contenidos en los expedientes electrónicos de pacientes en el Instituto Nacional de Cancerología, con diagnóstico de cáncer de vejiga con enfermedad músculo invasora, tratados en el período comprendido entre el 1 enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019 con cistectomía radical o tratamiento preservador de órgano. Se recolectaron los valores para cada una de las variables clínicas y del tratamiento para establecer los desenlaces de supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia.

Resultados: Se incluyeron 70 pacientes, 41 tratados con cistectomía radical y 29 llevados a tratamiento preservador de vejiga. La media de edad al diagnóstico fue de 64.33 años (\pm 12.97), predominantemente del sexo masculino (n=57, 81.4%). Con una mediana de seguimiento para toda la población de 34 meses (3.65 – 93.54), la supervivencia después del tratamiento (SDT) fue de 17.8 meses (IC 95% 6.50 – 53.44) para el grupo de cistectomía radical y de 26.7 meses (IC 95% 17.45 – 36.10) para los pacientes llevados a terapia preservadora de vejiga, p= 0.99). Tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia libre recurrencia (SLR) luego del tratamiento (TTPO [15.70 meses IC 95% (5.93 - 25.47)] VS CR [(16.52 meses IC 95% (0.00 - 33.55)] p=0.690).

Conclusión: De nuestro conocimiento esta es la serie más grande reportando en población mexicana los resultados del tratamiento preservador de órgano y la cistectomía radical en cáncer de vejiga músculo invasor. No se observaron diferencias en los desenlaces oncológicos entre ambos abordajes. En el contexto de enfermedad músculo invasora, se deben tomar en

cuenta las múltiples variables clínicas, así como deseos de cada paciente, con el fin de mejorar la calidad de vida sin comprometer el desenlace oncológico.

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de vejiga ocupa el sitio número 9 y 16 entre hombres y mujeres respectivamente a nivel mundial. Anualmente se diagnostican alrededor de 550 000 casos, de los cuales, alrededor del 20% son enfermedad músculo - invasora, con una supervivencia a 5 años menor a 50%¹. De acuerdo a estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (GLOBOCAN 2020), en México, se encuentra en el lugar 17 en incidencia y mortalidad en ambos sexos, con 3422 casos diagnosticados y 1339 muertes.

De forma general, el tratamiento de la enfermedad músculo - invasora en cáncer de vejiga comprende dos abordajes: la cistectomía radical y la terapia trimodal preservadora de órgano.

La cistectomía radical es el procedimiento quirúrgico donde se extirpa la vejiga, la próstata, las vesículas seminales, el conducto deferente proximal y la uretra proximal en los hombres; mientras que, en las mujeres, la vejiga y uretra, útero, ovarios, trompas de Falopio.

Históricamente, la cistectomía radical con o sin quimioterapia perioperatoria ha sido el tratamiento más común en pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasor localizado ^{2, 6}. Este procedimiento quirúrgico se ha asociado con una alta tasa de morbilidad perioperatoria (50%-70%), como infecciones, eventos relacionados con heridas e íleo ⁵.

La terapia preservadora de vejiga, que implica la resección transuretral máxima del tumor de la vejiga (TURBT) seguida de radioterapia con quimioterapia concomitante, puede proporcionar resultados oncológicos similares a la cistectomía radical en pacientes cuidadosamente seleccionados, al mismo tiempo que permite preservar el órgano y la función ⁴.

Después de la TURBT, los pacientes se someten a radioterapia con fraccionamiento convencional (1.8-2.0 Gy por fracción) con quimioterapia concomitante, usualmente basada en platinos, hasta 40 Gy, seguido de una evaluación cistoscópica. A los pacientes que no alcanzan respuesta clínica completa se les somete a cistectomía de rescate, mientras que los pacientes con respuesta clínica completa son llevados a una dosis total de entre 60 - 66 Gy ². En la

literatura tanto el abordaje con cistoscopia de intervalo, como el abordaje continuo (llevar a los pacientes a la dosis total de 60 – 66 Gy, sin evaluación cistoscópica al concluir la primera fase de tratamiento), tienen los mismos desenlaces en términos de control de la enfermedad.

Los regímenes moderadamente hipofraccionados, como 55 Gy en 20 fracciones, parecen tener un control de la enfermedad y resultados de toxicidad similares a los del fraccionamiento estándar descritos ⁹.

Al igual que en otros tumores (mama, laringe, canal anal, etc.), en el cáncer de vejiga, objetivos secundarios como la preservación del órgano y de la función, así como la calidad de vida son cada vez más solicitados por los pacientes ³.

En su mayoría, la evidencia hasta el momento en torno a la comparación de ambos abordajes es retrospectiva, siendo pocos los estudios prospectivos encontrados.

Para ambas modalidades se reportan tasas equiparables de supervivencia global a 5 años (57% para el tratamiento preservador y del 53% para aquellos tratados con cistectomía radical) ⁷, con el riesgo de que la combinación de casos tienda a diferir sustancialmente entre las series, lo que hace que las comparaciones sean problemáticas ¹ y pueden verse afectados por varias fuentes de sesgo, incluida la diferencia en la estadificación del tumor, que es patológica en la cistectomía radical y clínica en el tratamiento preservador ¹².

Aunque previamente el tratamiento quirúrgico se consideraba de primera elección, actualmente, las sociedades oncológicas internacionales como la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y diversas asociaciones de Urología a nivel Internacional, respaldan el tratamiento preservador de vejiga con terapia trimodal ².

El objetivo de este estudio es sumar a la evidencia actual en la cual, no se han encontrado diferencias en términos de supervivencia global y libre de enfermedad, entre ambos abordajes de tratamiento en cáncer de vejiga músculo invasor, describiendo los desenlaces en pacientes

de nuestro instituto en el periodo comprendido entre 1 enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019 tratados en el instituto nacional de cancerología de México.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio:

El diseño del presente estudio fue una cohorte retrospectiva, aprobado por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología de México registrado con el No. 2022/018.

Población y muestra:

De forma retrospectiva se realizó revisión del expediente electrónico de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de vejiga con enfermedad músculo - invasora, corroborado por histopatología en el INCan, durante el periodo comprendido entre 1 enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019 tratados con cistectomía radical o tratamiento preservador de órgano.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron pacientes que no acudieron a las consultas de seguimiento al servicio de urología oncológica o radioterapia, luego de recibir el tratamiento; también fueron eliminados todos aquellos expedientes con información incompleta o confusa.

Procedimientos:

Con el uso de los expedientes se obtuvieron: edad, sexo, histología del primario, evaluación del estado funcional por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y Karnofsky (KPS), estatus de la resección transuretral vesical, estado de la enfermedad ganglionar, tipo y secuencia de tratamiento oncológico, técnica y dosis de radioterapia, complicaciones quirúrgicas y tipo de recurrencia, así como fechas de diagnóstico, inicio y término de tratamiento, fecha de recurrencia y de último seguimiento.

Definición de variables:

Edad: tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento hasta el diagnóstico de cáncer de vejiga.

Sexo: características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.

ECOG: (Eastern Cooperative Oncology Group) Escala del desempeño funcional de pacientes con cáncer.

KPS: (Escala de Karnofsky) Forma típica de medir la capacidad de realizar actividades cotidianas en pacientes con cáncer.

Histopatología y Grado Histológico: tipo histológico del tejido. Atributos: urotelial, urotelial + otro, otro y epidermoide. Grado 1, 2 y 3.

Componente in situ: cáncer no invasivo. Atributos: negativo o positivo.

TNM de acuerdo a AJCC 8va edición: estándar reconocido para clasificar la extensión de la diseminación del cáncer. Atributos: T2, T3, T4A, N0, N1, N2, N3.

TURBT máxima: procedimiento de resección de tumor vesical. Atributos: negativo o positivo.

Hidronefrosis: dilatación del sistema colector renal como consecuencia de la obstrucción del flujo de salida de la orina. Atributos: negativo o positivo.

Secuencia de tratamiento: orden de la secuencia del tratamiento. Atributos: Cirugía, cirugía + adyuvancia, radioterapia sola y quimioterapia + radioterapia.

Linfadenectomía: procedimiento quirúrgico para extirpar ganglios linfáticos. Atributos: negativo y positivo.

Tratamiento de quimioterapia: agentes usados. Atributos: cisplatino, gemcitabina, carboplatino, carboplatino + gemcitabina, cisplatino + gemcitabina.

Dosis recibida: dosis administrada por tratamiento, medida por unidad de dosis absorbida, Gray (Gy).

Número de Fracciones: número de sesiones de administradas en cada tratamiento con radiación.

Complicaciones de cirugía: cualquier complicación clínica en postoperatorio inmediato y mediato relacionada con el procedimiento quirúrgico. Atributos: negativo y positivo.

Estadio patológico de acuerdo a AJCC 8va edición: estadificación patológica postquirúrgica. Atributos: pT1, pT2, pT3, pT4, pN0, pN1, pN2.

Técnica de radioterapia: modalidad de técnica de radioterapia usada. Atributos: 3D conformal, radioterapia de intensidad modulada y radioterapia de arco volumétrico.

Respuesta después del tratamiento: efecto posterior al tratamiento con radiación, o quirúrgica evidenciado por cistoscopia o estudios de imagen. Atributos: sin evidencia de enfermedad, con evidencia de enfermedad.

Tipo de recurrencia: localización de la enfermedad recurrente. Atributos: local, locorregional, distancia y locorregional + distancia.

Análisis Estadístico:

Las diferentes unidades de observación se evaluaron tomando en cuenta la definición de cada una de las variables mencionadas; todos los datos obtenidos fueron recolectados de la revisión de los expedientes clínicos electrónicos. La información recolectada se transcribió en la base de datos en SPSS previamente estructurada con las variables de interés a analizar.

El análisis estadístico se realizó mediante estadística descriptiva según el nivel de medición de variables, las variables categóricas se expresan como frecuencias y proporciones, las variables cuantitativas se muestran como media con desviación estándar o medianas con rangos intercuantilares de acuerdo con la distribución, para contrastar las variables categóricas entre los grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrada. En la comparación de las variables cuantitativas continuas entre dos grupos independientes se empleó la prueba de T de student o U de Mann Whitney. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meier (Log Rank o Breslow).

Todas las pruebas estadísticas se realizaron mediante SPSS v. 26.

RESULTADOS:

Se identificaron 380 pacientes adultos (mayores de 18 años), con diagnóstico de cáncer de vejiga tratados del 1 de Enero de 2015 al 31 de Diciembre de 2019, de los cuales, 70 fueron llevados a cistectomía radical o terapia preservadora de órgano por enfermedad músculo – invasora.

La media de edad al diagnóstico fue de 64.33 años (\pm 12.97), predominantemente del sexo masculino (n=57, 81.4%). Se enlistan las características de la población estudiada en la Tabla 1.

De los 70 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 41 fueron tratados con cistectomía radical y 29 llevados a tratamiento preservador de vejiga; sin embargo, dentro del grupo de tratamiento preservador de vejiga, sólo 20 pacientes fueron tratados con el estándar establecido por guías, de quimiorradioterapia concomitante después de TURBT máxima.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa, con pacientes mayores en el grupo de terapia preservadora de vejiga; asimismo, un mejor estado funcional por Karnofsky en el grupo de pacientes llevados a cistectomía radical.

Únicamente el 9.8% de los pacientes llevados a cistectomía radical contaban con enfermedad mayor a T2, mientras que, en el grupo de terapia preservadora de vejiga, el 31% contaba con esta característica ($p=0.050$).

Con una mediana de seguimiento para los pacientes tratados con TTPO de 34.16 (18.20 – 73.03) meses y con cistectomía radical de 31.14 (3.65 – 89.89) meses, no hubo diferencias en la supervivencia después del tratamiento (SDT) con CR y TTPO ((Fig. 1) (TTPO 26.77 meses IC95% (17.45 - 36.10)] VS CR 17.18 meses IC95% (6.40 - 53.44)] $p=0.99$). Tampoco hubo diferencia en la SDT acorde a la secuencia del mismo (Quimioterapia + Radioterapia [27.26 meses IC95% (6.63 - 47.90)] VS Cirugía + Adyuvancia [17.18 meses IC95% (6.50 - 45.66)] $p=0.927$).

Tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia libre recurrencia (SLR) relacionada con el tratamiento (Fig. 3) (Terapia preservadora [15.70 meses IC95% (5.93 - 25.47)] VS Cistectomía [16.52 meses IC95% (0.00 - 33.55)] $p=0.690$) ni con la secuencia del mismo (Fig. 4) (Quimioterapia + Radioterapia [18.13 meses IC95% (6.20 - 30.07)] VS Cirugía + Adyuvancia [16.52 meses IC95% (0.00 - 43.39)] $p=0.964$).

Luego del tratamiento, se encontró una disminución del estado general de acuerdo a Karnofsky en el grupo de pacientes llevados CR en comparación con TMT (n= 31 (75.6) VS n= 7 (24.1) p <0.0001).

Al analizar factores relacionados a supervivencia después del tratamiento y a supervivencia libre de recurrencia, se identificó menor SDT y menor SLR en pacientes con enfermedad ganglionar positiva vs negativa (p=0.010 y p= 0.042 respectivamente). En el grupo tratado con cistectomía radical, la hidronefrosis fue otro factor relacionado a mejor SLR y SDT, únicamente en el grupo de cistectomía radical (p= 0.018 y p=0.050 respectivamente).

Se observó una menor SLR y SDT en pacientes que presentaron complicaciones postquirúrgicas (p=0.03 y p=0.008 respectivamente). Hubo una menor SLR y SDT en ambos brazos en aquellos con evidencia de enfermedad (p=<0.0001). En el grupo quirúrgico hubo menor SDT en pacientes mayores de 65 años (p=0.013).

No hubo diferencias en la SDT de acuerdo a la histología; sin embargo, cabe resaltar que no se contó con adecuado número de población para determinar relevancia estadística. Tampoco en cuanto al agente de quimioterapia utilizado en ambos grupos (concomitante en el caso de terapia preservadora, o adyuvante posterior a cistectomía radical).

El tipo de recurrencia más común en ambos grupos fue a distancia (20 pacientes, mediana 11.53 meses IC 95% (4.98 - 18.08)).

DISCUSIÓN:

En este trabajo de investigación hemos estudiado las características clínicas y del tratamiento asociadas a supervivencia después del tratamiento y supervivencia libre de recurrencia en pacientes con cáncer de vejiga, enfermedad músculo – invasora, tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología México.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, se encuentra la naturaleza retrospectiva del mismo, así como un tamaño de muestra pequeño. Otras áreas de oportunidad radican en una

proporción de pacientes que no cumplen con las características óptimas para ser llevados a terapia preservadora de vejiga: enfermedad T2, no hidronefrosis, sin componente in situ, TURBT máxima, tumores unifocales. Dentro de este grupo también se encontraron pacientes con enfermedad ganglionar positiva e invasión del estroma prostático, además de pacientes no candidatos a quimioterapia.

Ploussard y cols., informaron tasas de respuesta completa del 70 % al 80 % y de supervivencia enfermedad específica a 5 años del 60 % al 70 % ¹³. En la actualización del ensayo BC2001 a 10 años se confirma la mejora del control locorregional para la quimiorradioterapia en comparación con la RT sola. Además de una tasa de cistectomía de rescate reducida con quimiorradioterapia en comparación con RT sola ¹.

En nuestro estudio la hidronefrosis asociada con el tumor fue un factor pronóstico independiente para los pacientes tratados quirúrgicamente asociada a menor SDT y menor SLR. Se sabe que la hidronefrosis puede reflejar una enfermedad voluminosa inicial o una enfermedad que afecta el orificio ureteral, donde la resección transuretral vesical visiblemente completa puede compleja ². Sin embargo, la hidronefrosis unilateral no es una contraindicación absoluta a TTPO ².

Una de los objetivos de la terapia preservadora de vejiga es conservar la función de la misma. Por la naturaleza de nuestro estudio, y con la información contenida en los expedientes, fue complejo determinar que pacientes contaban con una adecuada función vesical al momento de la elección de la modalidad de tratamiento por parte del servicio de urología oncológica y de radioterapia.

No encontramos en la literatura reportes acerca de un cambio en el estado funcional de los pacientes luego de cistectomía radical o terapia preservadora de vejiga; sin embargo, consideramos que, con los hallazgos de este estudio, la calidad de vida debe ser un punto a discutirse en conjunto con los servicios tratantes y el paciente, así como escoger a los pacientes que son los mejores candidatos para estos abordajes.

CONCLUSIÓN:

De nuestro conocimiento esta es la serie más grande con población mexicana, que aborda el tema del tratamiento de enfermedad músculo – invasora en cáncer de vejiga, comparando dos abordajes: cistectomía radical y terapia preservadora de órgano.

Con los resultados ya discutidos, establecemos desenlaces similares en términos de supervivencia después del tratamiento y libre de recurrencia, que son comparables con lo reportado en la literatura internacional. Por ello, consideramos relevante, una discusión multidisciplinaria de cada caso, para llevar a los pacientes ideales para cada tratamiento, de acuerdo a sus características clínicas.

Finalmente, tomando en cuenta la calidad de vida, es importante comunicar al paciente los desenlaces similares entre ambas modalidades de tratamiento, involucrándolo en la toma de decisiones.

ANEXOS (TABLAS Y FIGURAS):

Tabla 1. Características generales				
Variable	Cistectomía	Terapia preservadora	Total	P
	41 pacientes	29 pacientes	70 pacientes	
	n (%)	n (%)	N (%)	
Género				0.024
Hombre	37 (90.2)	20 (69)	57 (81.4)	
Mujer	4 (9.8)	9 (31)	13 (18.6)	
Edad de diagnóstico				
Media ± D.E	61.41 ± 10.17	68.45 ± 15.39	64.33 ± 12.97	0.024
Mediana (Rango)	62 (39 - 79)	71 (27 - 89)	65 (27 - 89)	0.008
KPS Dx				0.050
70	1 (2.4)	3 (10.3)	4 (5.7)	
80	6 (14.6)	7 (24.1)	13 (18.6)	
90	13 (31.7)	13 (44.8)	26 (37.1)	
100	21 (51.2)	6 (20.7)	27 (38.6)	
KPS post-tratamiento				<0.0001
30	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.4)	
40	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
50	9 (22)	0 (0)	9 (12.9)	
60	5 (12.2)	0 (0)	5 (7.1)	
70	8 (19.5)	0 (0)	8 (11.4)	
80	4 (9.8)	7 (24.1)	11 (15.7)	
90	9 (22)	17 (58.6)	26 (37.1)	
100	5 (12.2)	5 (17.2)	10 (14.3)	
Δ KPS				<0.0001
Bajo	31 (75.6)	7 (24.1)	38 (54.3)	
Igual	7 (17.1)	12 (41.4)	19 (27.1)	
Subió	3 (7.3)	10 (34.5)	13 (18.6)	
Histopatología				0.491
Urotelial	33 (80.5)	27 (93.1)	60 (85.7)	
Urotelial + Otro	3 (7.3)	1 (3.4)	4 (5.7)	
Otro	4 (9.8)	1 (3.4)	5 (7.1)	
Epidermoide	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.4)	
Grado histológico				0.283
Grado 1	6 (14.6)	1 (3.4)	7 (10)	
Grado 2	2 (4.9)	1 (3.4)	3 (4.3)	

Grado 3	33 (80.5)	27 (93.1)	60 (85.7)	
Componente INSITU				0.083
Negativo	37 (90.2)	29 (100)	66 (94.3)	
Positivo	4 (9.8)	0 (0)	4 (5.7)	
TNM (Tumor)				0.050
T2	37 (90.2)	20 (69)	57 (81.4)	
T3	2 (4.9)	2 (6.9)	4 (5.7)	
T4A	2 (4.9)	7 (24.1)	9 (12.9)	
TNM (Ganglios)				0.110
N0	32 (78)	20 (69)	52 (74.3)	
N1	7 (17.1)	4 (13.8)	11 (15.7)	
N2	0 (0)	4 (13.8)	4 (5.7)	
N3	2 (4.9)	1 (3.4)	3 (4.3)	
Tipo de tumoración				0.397
Unico	40 (97.6)	29 (100)	69 (98.6)	
Múltiple	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.4)	
Hidronefrosis				0.952
Negativo	13 (31.7)	9 (31)	22 (31.4)	
Positivo	28 (68.3)	20 (69)	48 (68.6)	
TURBT MAXIMA				
Negativo	--	6 (20.7)	--	
Positivo	--	23 (79.3)	--	
Secuencia de tratamiento				<0.0001
Cirugía	27 (65.9)	0 (0)	27 (38.6)	
Cirugía + Adyuvancia	14 (34.1)	0 (0)	14 (20)	
Radioterapia sola	0 (0)	9 (31)	9 (12.9)	
Quimioterapia + Radioterapia	0 (0)	20 (69)	20 (28.6)	
Tratamiento quimioterapia				0.010
Cisplatino (CDDP)	0 (0)	5 (25)	5 (14.7)	
Gemcitabina (GMZ)	0 (0)	4 (20)	4 (11.8)	
Carboplatino (CBP)	2 (14.3)	6 (30)	8 (23.5)	
CBP + GMZ	6 (42.9)	3 (15)	9 (26.5)	
CDDP + GMZ	6 (42.9)	2 (10)	8 (23.5)	
Técnica de radioterapia				
3DCR	--	15 (51.7)	--	
IMRT	--	8 (27.6)	--	
VMAT	--	6 (20.7)	--	
Dosis radioterapia				
Media ± D.E	--	62.94 ± 6.96	--	

Mediana (Rango)	--	63 (37.50 - 70.20)	--	
Fraciones radioterapia				
Media ± D.E	--	33.79 ± 5.60	--	
Mediana (Rango)	--	35 (15 - 39)	--	
Linfadenectomía				
Negativo	1 (2.4)	--	--	
Positivo	40 (97.6)	--	--	
Complicaciones cirugía				
Negativo	28 (68.3)	--	--	
Positivo	13 (31.7)	--	--	
pT				
1	12 (30)	--	--	
2	11 (27.5)	--	--	
3	5 (12.2)	--	--	
4	12 (30)	--	--	
pN				
0	30 (73.2)	--	--	
1	7 (17.1)	--	--	
2	4 (9.8)	--	--	
Respuesta después del tratamiento				0.291
Sin evidencia de la enfermedad	34 (82.9)	21 (72.4)	55 (78.6)	
Con enfermedad	7 (17.1)	8 (27.6)	15 (21.4)	
Recurrencia				0.554
Negativo	17 (41.5)	10 (34.5)	27 (38.6)	
Positivo	24 (55.8)	19 (65.5)	43 (61.4)	
Tipo de recurrencia				0.089
Local	3 (12.5)	6 (31.6)	9 (20.9)	
Locorregional	6 (25)	3 (15.8)	9 (20.9)	
Distancia	14 (58.3)	6 (31.6)	20 (46.5)	
Locorregional + distancia	1 (4.2)	4 (21.1)	5 (11.6)	
Estatus				0.540
Vivo	20 (48.8)	12 (41.4)	32 (45.7)	
Muerto	21 (51.2)	17 (58.6)	38 (54.3)	
Seguimiento de los pacientes				--
Mediana (Rango)	31.14 (3.65 - 89.89)	34.16 (18.20 - 73.03)	34.02 (3.65 - 93.54)	

Tabla 2. Sobrevida libre de recurrencia (SLR)

Variable	Cistectomía			Terapia preservadora			Total		
	n	Mediana (IC 95%)	P	n	Mediana (IC 95%)	P	n	Mediana (IC 95%)	P
Total	41	16.52 (0.00 - 33.55)		29	15.70 (5.93 - 25.47)		70	15.70 (3.66 - 27.74)	
Género			0.82			0.956			0.975
Hombre	37	16.52 (0.44 - 32.60)		20	12.25 (1.88 - 22.62)		57	15.70 (1.42 - 29.98)	
Mujer	4	9.92 (6.00 - 71.65)		9	18.13 (3.16 - 33.11)		13	18.13 (6.63 - 29.63)	
Edad de diagnóstico			0.037			0.215			0.022
≤65	26	40.24 (28.77 - 53.00)		10	26.31 (20.86 - 55.83)		36	40.24 (30.32 - 50.92)	
≥66	15	4.79 (0.00 - 10.02)		19	12.25 (8.98 - 15.52)		34	8.64 (3.10 - 14.17)	
KPS Dx			0.008			0.709			0.021
70	1	--		3	18.13 (8.76 - 76.06)		4	40.24 (4.86 - 75.63)	
80	6	8.64 (0.00 - 32.53)		7	15.70 (8.79 - 22.61)		13	15.70 (0.00 - 34.41)	
90	13	3.51 (0.00 - 7.14)		13	7.35 (1.64 - 13.06)		26	6.37 (3.78 - 8.95)	
100	21	NR (NR - NR)		6	21.02 (6.04 - 36.01)		27	NR (NR - NR)	
KPS post-tratamiento			0.357			0.157			0.117
30	1	--		0	--		1	--	
40	0	--		0	--		0	--	
50	9	7.58 (0.00 - 15.74)		0	--		9	7.58 (0.00 - 15.74)	
60	5	NR (NR - NR)		0	--		5	NR (NR - NR)	
70	8	4.66 (0.88 - 8.44)		0	--		8	4.66 (0.88 - 8.445)	
80	4	9.92 (0.00 - 21.64)		7	6.70 (0.00 - 14.54)		11	9.92 (0.00 - 20.62)	
90	9	NR (NR - NR)		17	18.13 (7.30 - 28.96)		26	21.02 (6.02 - 36.03)	
100	5	40.24 (0.00 - 101.54)		5	NR (NR - NR)		10	40.24 (0.00 - 94.30)	
Δ KPS			0.967			0.19			0.575
Bajo	31	15.17 (3.20 - 27.14)		7	6.70 (0.00 - 14.54)		38	13.56 (0.26 - 26.87)	
Igual	7	25.95 (0.00 - 62.54)		12	10.71 (2.40 - 19.02)		19	12.25 (5.15 - 19.35)	
Subió	3	40.24 (0.00 - 90.82)		10	27.33 (21.28 - 55.70)		13	40.24 (11.62 - 68.86)	
Histopatología			0.168			--			0.085
Urotelial	33	13.56 (0.00 - 30.96)		27	15.70 (8.79 - 22.61)		60	13.56 (5.67 - 21.46)	
Urotelial + Otro	3	NR (NR - NR)		1	--		4	11.23 (8.40 - 56.51)	
Otro	4	NR (NR - NR)		1	--		5	NR (NR - NR)	
Epidermoide	1	--		0	--		1	--	
Grado histológico			0.980			--			0.724
Grado1	6	25.95 (0.00 - 54.42)		1	--		7	25.95 (1.75 - 50.15)	
Grado 2	2	--		1	--		3	NR (NR - NR)	
Grado 3	33	13.56 (0.00 - 30.96)		27	15.70 (8.79 - 22.61)		60	13.01 (4.51 - 21.50)	
Componente INSITU			0.739			--			0.666

Negativo	37	16.52 (0.00 - 34.60)		29	15.70 (5.93 - 25.47)		66	15.70 (3.48 - 27.92)	
Positivo	4	13.56 (7.47 - 59.60)		0	--		4	13.56 (7.47 - 59.60)	
TNM (Tumor)			0.489			0.589			0.438
T2	37	24.57 (0.00 - 52.21)		20	15.70 (3.77 - 27.63)		57	21.02 (6.83 - 35.21)	
T3	2	--		2	1.57 (0.00 - 44.61)		4	4.79 (0.00 - 12.97)	
T4A	2	--		7	7.35 (5.67 - 9.04)		9	7.35 (5.43 - 9.27)	
TNM (Ganglios)			0.049			0.159			0.010
N0	32	25.95 (0.00 - 61.03)		20	21.02 (1.33 - 40.72)		52	25.95 (0.00 - 51.98)	
N1	7	3.51 (0.31 - 6.71)		4	10.71 (0.66 - 20.75)		11	4.66 (0.00 - 12.92)	
N2	0	--		4	6.70 (0.00 - 19.29)		4	6.70 (0.00 - 19.29)	
N3	2	--		1	--		3	NR (NR - NR)	
Tipo de tumoración			--			--			--
Único	40	16.52 (0.00 - 34.56)		29	15.70 (5.93 - 25.47)		69	16.52 (3.72 - 29.32)	
Múltiple	1	--		0	--		1	--	
Hidronefrosis			0.018			0.23			0.304
Negativo	13	4.79 (0.00 - 10.81)		9	27.33 (11.94 - 42.72)		22	9.92 (0.00 - 28.00)	
Positivo	28	NR (NR - NR)		20	11.23 (7.85 - 14.62)		48	15.70 (1.06 - 30.34)	
TURBT MAXIMA			--			0.928			0.809
Negativo	41	16.52 (0.00 - 33.55)		6	18.13 (7.60 - 28.66)		47	18.13 (3.92 - 32.34)	
Positivo	0	--		23	13.01 (5.58 - 20.43)		23	13.01 (5.58 - 20.43)	
Secuencia de tratamiento			0.765			0.607			0.918
Cirugía	27	15.17 (0.00 - 37.98)		0	--		27	15.17 (0.00 - 37.98)	
Cirugía + Adyuvancia	14	13.70 (0.00 - 43.39)		0	--		14	13.70 (0.00 - 43.39)	
Radioterapia	0	--		9	11.23 (0.00 - 25.44)		9	11.23 (0.00 - 25.44)	
Quimioterapia + Radioterapia	0	--		20	18.13 (6.20 - 30.07)		20	18.13 (6.20 - 30.07)	
Tratamiento quimioterapia			0.030			0.777			0.072
Cisplatino (CDDP)	0	--		5	NR (NR - NR)		5	NR (NR - NR)	
Gemcitabina (GMZ)	0	--		4	6.70 (0.00 - 15.13)		4	6.70 (0.00 - 15.13)	
Carboplatino (CBP)	2	--		6	10.71 (9.89 - 49.88)		8	16.52 (15.73 - 47.80)	
CBP + GMZ	6	2.89 (0.00 - 8.13)		3	18.13 (0.00 - 38.69)		9	5.97 (3.96 - 7.99)	
CDDP + GMZ	6	NR (NR - NR)		2	21.02 (18.48 - 28.85)		8	26.31 (23.37 - 51.31)	
Técnica de radioterapia						0.366			
3DCR	--			15	15.70 (8.28 - 23.12)		--		
IMRT	--			8	6.37 (0.00 - 16.16)		--		
VMAT	--			6	NR (NR - NR)		--		
Dosis radioterapia						0.825			
≤63	--			16	15.70 (0.00 - 33.02)		--		
≥64	--			13	13.01 (0.356 - 25.66)		--		
Fraciones radioterapia						0.520			

≤35	--			21	12.25 (5.05 - 19.45)		--		
≥36	--			8	18.13 (0.00 - 37.98)		--		
Linfadenectomía			--						
Negativo	1	--		--			--		
Positivo	40	16.52 (0.00 - 33.55)		--			--		
Complicaciones cirugía			0.030						
Negativo	28	40.24 (31.59 - 57.54)		--			--		
Positivo	13	4.79 (1.90 - 7.69)		--			--		
pT			0.050						
1	12	NR (NR - NR)		--			--		
2	11	40.24 (0.00 - 88.17)		--			--		
3	5	4.79 (2.04 - 7.54)		--			--		
4	12	2.95 (2.34 - 3.57)		--			--		
pN			<0.0001						
0	30	NR (NR - NR)		--			--		
1	7	2.95 (0.00 - 6.41)		--			--		
2	4	1.34 (0.00 - 3.15)		--			--		
Respuesta después del tratamiento			<0.0001			<0.0001			<0.0001
Sin evidencia de la enfermedad	34	40.24 (31.84 - 55.76)		21	27.33 (15.37 - 39.29)		55	27.33 (22.47 - 52.88)	
Con enfermedad	7	2.89 (0.00 - 6.17)		8	2.00 (0.00 - 4.87)		15	2.91 (0.32 - 5.46)	
Tipo de recurrencia			0.714			0.097			0.179
Local	3	7.58 (1.07 - 14.10)		6	3.94 (0.275 - 7.61)		9	6.70 (0.00 - 14.76)	
Locorregional	6	4.79 (0.00 - 12.56)		2	15.70 (0.00 - 37.62)		9	9.92 (0.00 - 24.89)	
Distancia	14	2.89 (1.08 - 4.69)		6	5.29 (0.00 - 12.23)		20	3.25 (0.00 - 7.14)	
Locorregional + distancia	1	--		4	12.25 (0.00 - 26.61)		5	15.17 (8.90 - 21.45)	

Figura 1

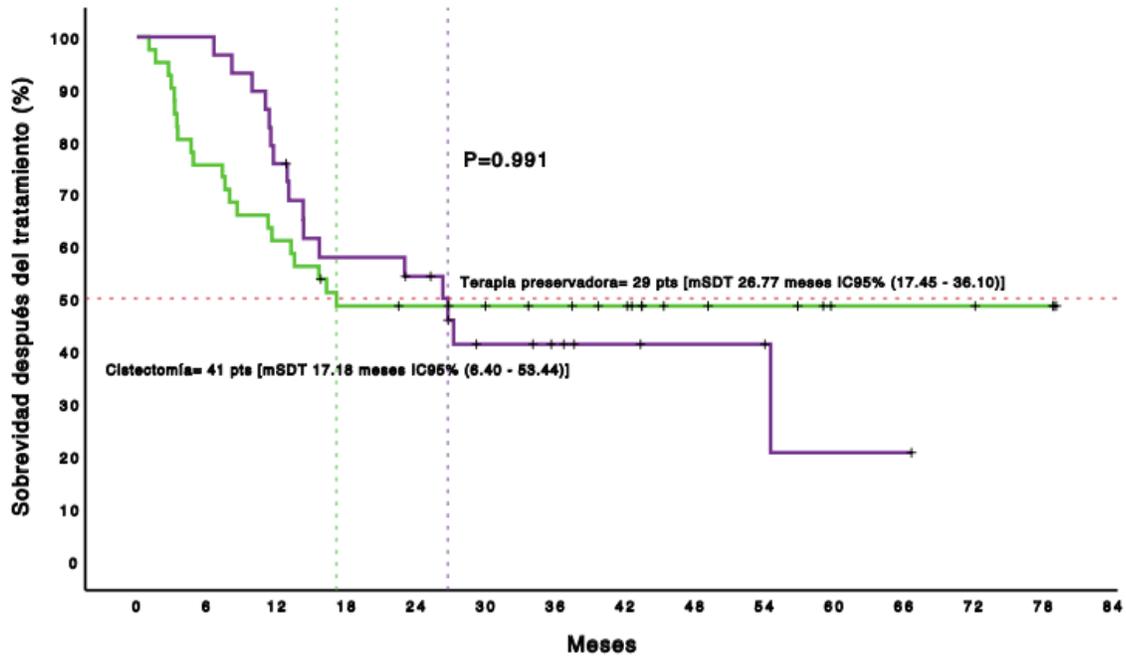


Figura 2.

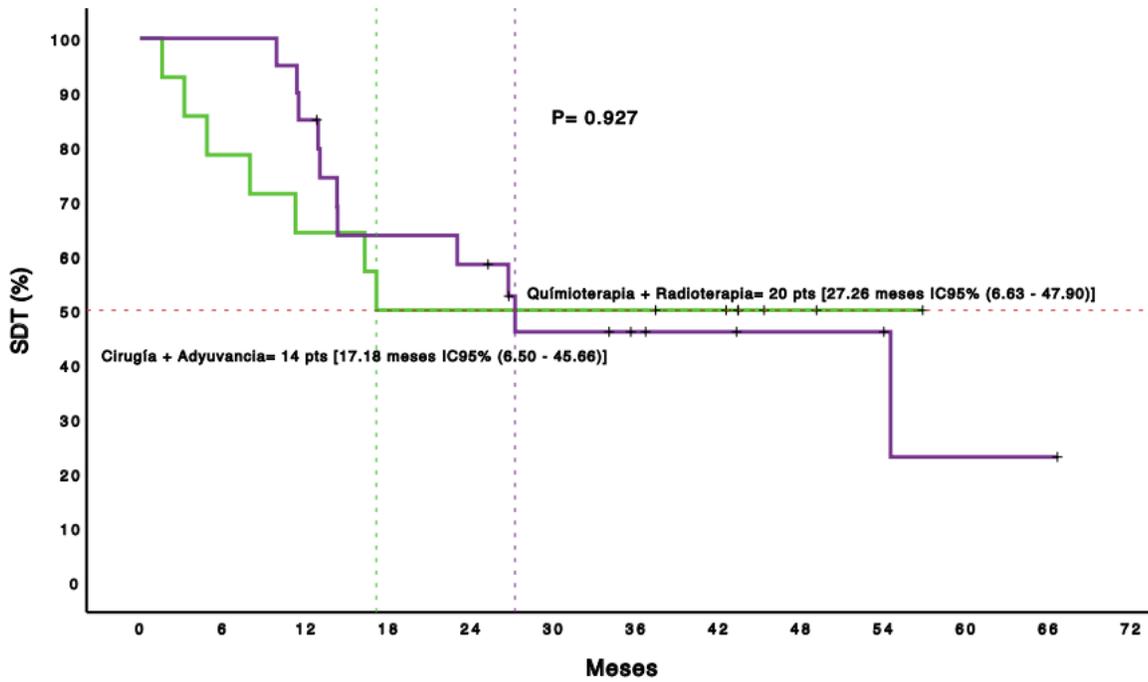


Figura 3.

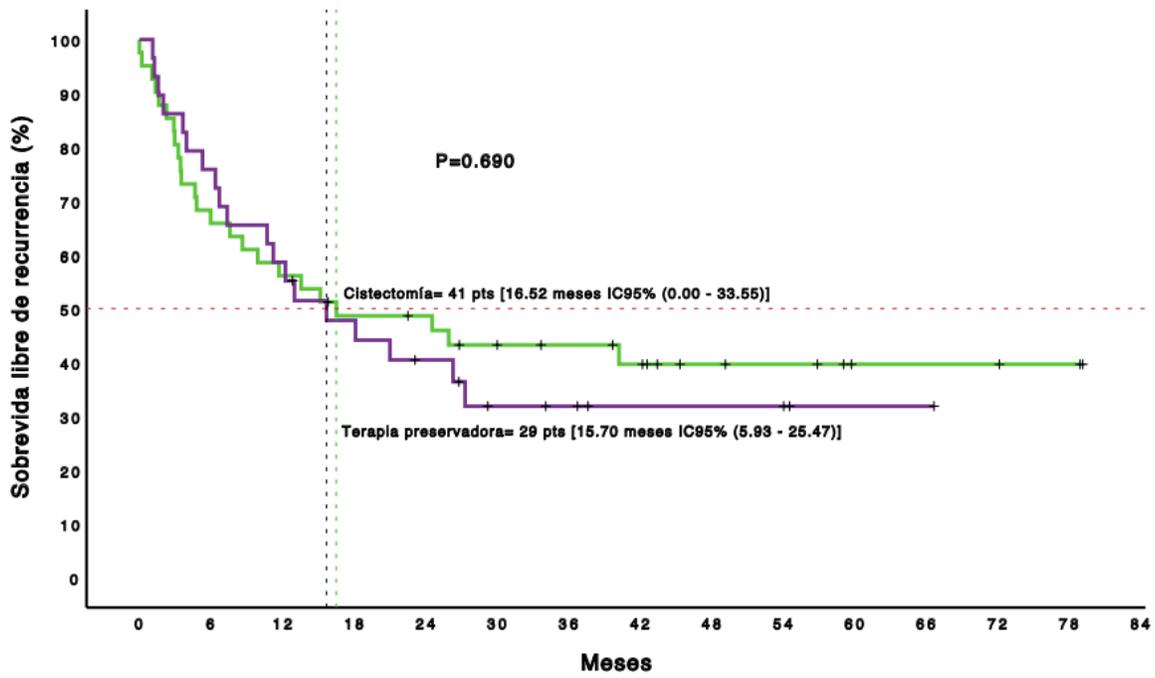


Figura 4.

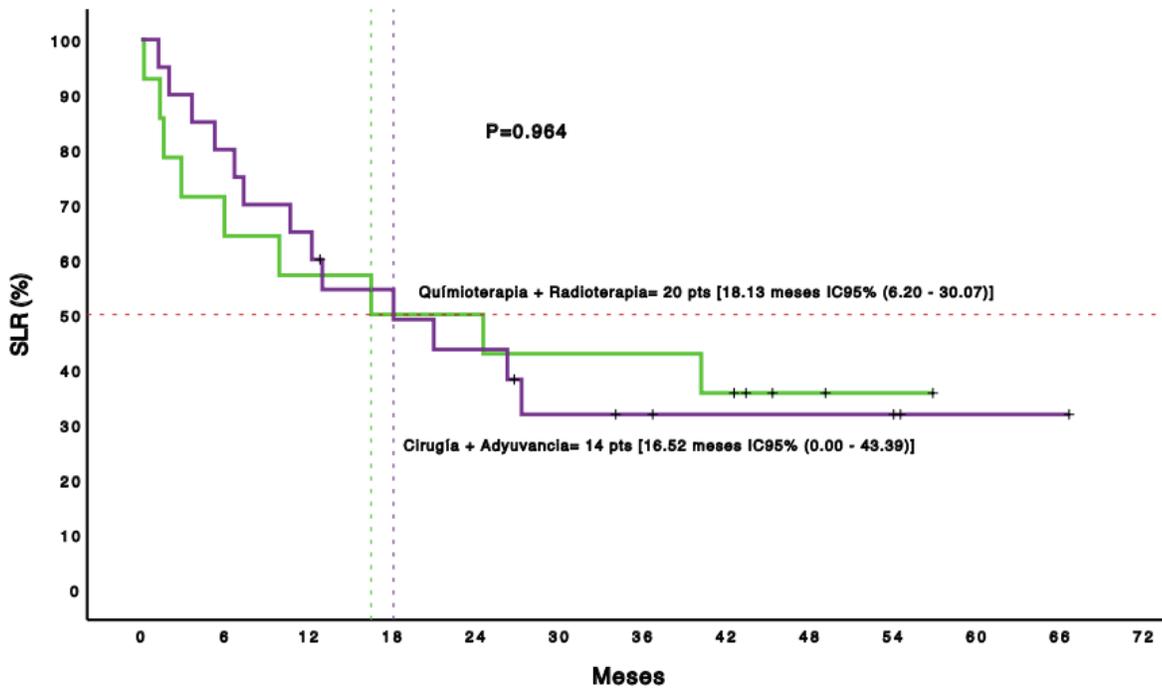


Tabla 3. Supervivencia después del tratamiento (SDT)											
Variable	Cistectomía				Terapia preservadora				Total		
	n	Mediana (IC 95%)	IC	P	n	Mediana (IC 95%)	IC	P	n	Mediana (IC 95%)	P
Total	41	17.18 (6.40 - 53.44)			29	26.77 (17.45 - 36.10)			70	26.34 (4.15 - 48.54)	
Género				0.935				0.774			0.634
Hombre	37	17.18 (NR - NR)			20	15.70 (4.81 - 41.76)			57	17.18 (4.68 - 52.41)	
Mujer	4	11.30 (NR - NR)			9	26.77 (22.03 - 31.52)			13	26.77 (20.87 - 32.67)	
Edad de diagnóstico				0.013				0.289			0.014
≤65	26	NR (NR - NR)			10	NR (NR - NR)			36	NR (NR - NR)	
≥66	15	7.58 (2.82 - 12.35)			19	26.34 (10.80 - 41.89)			34	13.07 (7.49 - 18.66)	
KPS Dx				0.077				0.289			0.011
70	1	--			3	26.77 (19.07 - 74.39)			4	NR (NR - NR)	
80	6	8.64 (2.84 - 71.84)			7	27.26 (0.00 - 56.94)			13	27.26 (24.38 - 61.39)	
90	13	7.98 (0.42 - 15.54)			13	14.32 (11.00 - 17.64)			26	11.53 (9.48 - 13.58)	
100	21	NR (NR - NR)			6	NR (NR - NR)			27	NR (NR - NR)	
KPS post-tratamiento				0.218				0.180			0.029
30	1	--			0	--			1	--	
40	0	--			0	--			0	--	
50	9	7.58 (6.91 - 8.26)			0	--			9	7.58 (6.91 - 8.26)	
60	5	NR (NR - NR)			0	--			5	NR (NR - NR)	
70	8	11.63 (0.00 - 27.52)			0	--			8	11.63 (0.00 - 27.52)	
80	4	11.30 (0.00 - 23.02)			7	14.32 (11.12 - 17.52)			11	13.56 (10.41 - 16.72)	
90	9	NR (NR - NR)			17	26.77 (3.21 - 50.33)			26	27.26 (0.00 - 61.47)	
100	5	NR (NR - NR)			5	NR (NR - NR)			10	NR (NR - NR)	
Δ KPS				0.694				0.191			0.322
Bajo	31	16.32 (8.97 - 23.68)			7	14.32 (7.74 - 20.90)			38	15.67 (10.36 - 20.98)	
Igual	7	NR (NR - NR)			12	14.35 (9.89 - 18.81)			19	15.70 (0.00 - 57.15)	
Subió	3	NR (NR - NR)			10	NR (NR - NR)			13	NR (NR - NR)	
Histopatología				0.095				--			0.008
Urotelial	33	15.67 (5.62 - 52.20)			27	26.77 (15.45 - 32.10)			60	16.32 (3.54 - 29.11)	
Urotelial + Otro	3	NR (NR - NR)			1	--			4	26.34 (16.18 - 57.57)	
Otro	4	NR (NR - NR)			1	--			5	NR (NR - NR)	
Epidermoide	1	--			0	--			1	--	
Grado histológico				0.626				--			0.618
Grado 1	6	NR (NR - NR)			1	--			7	NR (NR - NR)	
Grado 2	2	3.25 (0.00 - 46.75)			1	--			3	NR (NR - NR)	
Grado 3	33	15.67 (6.24 - 52.28)			27	26.77 (15.45 - 32.10)			60	23.06 (10.47 - 35.65)	

Componente INSITU			0.993			--		0.915
Negativo	37	17.18 (5.91 - 53.91)		29	26.77 (17.45 - 36.10)		66	26.34 (0.00 - 56.16)
Positivo	4	13.56 (7.47 - 59.60)		0	--		4	13.56 (7.47 - 59.60)
TNM (Tumor)			0.337			0.809		0.458
T2	37	NR (NR - NR)		20	27.26 (20.07 - 34.46)		57	27.26 (0.00 - 64.77)
T3	2	7.35 (5.46 - 13.19)		2	--		4	11.30 (6.98 - 15.61)
T4A	2	3.51 (0.00 - 67.20)		7	14.32 (10.78 - 17.86)		9	14.32 (10.29 - 18.35)
TNM (Ganglios)			0.017			0.492		0.042
N0	32	NR (NR - NR)		20	26.34 (11.38 - 41.31)		52	54.57 (36.03 - 54.98)
N1	7	4.66 (1.71 - 7.61)		4	14.35 (3.02 - 25.69)		11	9.92 (2.76 - 17.08)
N2	0	--		4	14.32 (0.00 - 29.26)		4	14.32 (0.00 - 29.26)
N3	2	4.86 (0.00 - 57.73)		1	--		3	NR (NR - NR)
Tipo de tumoración			--			--		--
Único	40	17.18 (34.63 - 50.22)		29	26.77 (17.45 - 36.10)		69	26.77 (0.00 - 58.02)
Múltiple	1	--		0	--		1	--
Hidronefrosis			0.050			0.308		0.281
Negativo	13	8.64 (0.84 - 16.43)		9	54.57 (12.76 - 96.37)		22	11.63 (0.00 - 29.29)
Positivo	28	NR (NR - NR)		20	15.70 (0.38 - 31.02)		48	27.26 (5.01 - 54.17)
TURBT MAXIMA			--			0.793		0.984
Negativo	41	17.18 (5.62 - 54.44)		6	23.06 (8.15 - 37.96)		47	23.06 (5.13 - 51.93)
Positivo	0	--		23	27.26 (5.91 - 48.62)		23	27.26 (5.91 - 48.62)
Secuencia de tratamiento			0.780			0.260		0.010
Cirugía	27	15.67 (6.96 - 55.44)		0	--		27	15.67 (6.96 - 55.44)
Cirugía + Adyuvancia	14	17.18 (6.50 - 45.66)		0	--		14	17.18 (6.50 - 45.66)
Radioterapia	0	--		9	15.70 (4.18 - 27.22)		9	15.70 (4.18 - 27.22)
Quimioterapia + Radioterapia	0	--		20	27.26 (6.63 - 47.90)		20	27.26 (6.63 - 47.90)
Tratamiento quimioterapia			0.065			0.770		0.094
Cisplatino (CDDP)	0	--		5	27.26 (2.05 - 52.48)		5	27.26 (2.05 - 52.48)
Gemcitabina (GMZ)	0	--		4	14.32 (11.42 - 17.22)		4	14.32 (11.42 - 17.22)
Carboplatino (CBP)	2	17.18 (9.29 - 48.53)		6	54.57 (21.51 - 59.91)		8	54.57 (7.95 - 55.09)
CBP + GMZ	6	7.98 (0.25 - 15.71)		3	26.77 (2.38 - 51.17)		9	11.53 (10.86 - 12.20)
CDDP + GMZ	6	NR (NR - NR)		2	23.06 (20.62 - 38.11)		8	NR (NR - NR)
Técnica de radioterapia						0.678		
3DCR	--			15	26.34 (12.37 - 40.32)		--	
IMRT	--			8	11.76 (13.82 - 31.78)		--	
VMAT	--			6	NR (NR - NR)		--	
Dosis radioterapia						0.658		
≤63	--			16	26.34 (20.06 - 31.75)		--	
≥64	--			13	26.77 (11.00 - 42.54)		--	

Fraciones radioterapia						0.420			
≤35	--			21	23.06 (7.46 - 38.66)		--		
≥36	--			8	27.26 (1.58 - 52.95)		--		
Linfadenectomía			--						
Negativo	1	--		--			--		
Positivo	40	17.18 (34.63 - 50.22)		--			--		
Complicaciones cirugía			0.008						
Negativo	28	NR (NR - NR)		--			--		
Positivo	13	7.35 (2.57 - 12.14)		--			--		
pT			0.023						
1	12	NR (NR - NR)		--			--		
2	11	NR (NR - NR)		--			--		
3	5	7.35 (0.00 - 15.61)		--			--		
4	12	4.86 (0.00 - 19.08)		--			--		
pN			<0.0001						
0	30	NR (NR - NR)		--			--		
1	7	4.66 (1.71 - 7.61)		--			--		
2	4	3.22 (0.00 - 6.95)		--			--		
Respuesta después del tratamiento			0.005			<0.0001			<0.0001
Sin evidencia de la enfermedad	34	NR (NR - NR)		21	54.57 (15.19 - 93.94)		55	NR (NR - NR)	
Con enfermedad	7	7.98 (6.38 - 9.58)		8	11.40 (10.76 - 12.03)		15	11.40 (9.36 - 13.43)	
Tipo de recurrencia			0.722			0.786			0.422
Local	3	7.58 (1.07 - 14.10)		6	11.40 (7.49 - 15.30)		9	11.40 (10.44 - 12.36)	
Locorregional	6	7.35 (0.00 - 16.78)		2	15.70 (6.45 - 24.95)		9	11.30 (7.27 - 15.33)	
Distancia	14	4.86 (0.00 - 10.94)		6	12.94 (11.36 - 14.52)		20	11.53 (4.98 - 18.08)	
Locorregional + distancia	1	--		4	14.35 (0.00 - 30.45)		5	15.67 (12.85 - 18.49)	

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Hall, E., Hussain, S. A., Porta, N., Lewis, R., Crundwell, M., Jenkins, P., ... & BC2001 Investigators. (2022). Chemoradiotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: 10-yr Follow-up of the Phase 3 Randomised Controlled BC2001 Trial. *European Urology*.
- ² Konieczkowski, D. J., Efstathiou, J. A., & Mouw, K. W. (2021). Contemporary and Emerging Approaches to Bladder-Preserving Trimodality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Hematology/Oncology Clinics*, 35(3), 567-584.
- ³ Arcangeli, G., Strigari, L., & Arcangeli, S. (2015). Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Critical reviews in oncology/hematology*, 95(3), 387-396.
- ⁴ Gray, P. J., Fedewa, S. A., Shipley, W. U., Efstathiou, J. A., Lin, C. C., Zietman, A. L., & Virgo, K. S. (2013). Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the National Cancer Data Base. *European urology*, 63(5), 823-829.
- ⁵ Yamada, S., Abe, T., Sazawa, A., Katano, H., Suzuki, H., Takeuchi, I., ... & Shinohara, N. (2022, January). Comparative study of postoperative complications after radical cystectomy during the past two decades in Japan: Radical cystectomy remains associated with significant postoperative morbidities. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 40, No. 1, pp. 11-e17). Elsevier.
- ⁶ Premo, C., Apolo, A. B., Agarwal, P. K., & Citrin, D. E. (2015). Trimodality therapy in bladder cancer: who, what, and when?. *Urologic Clinics*, 42(2), 169-180.
- ⁷ Arcangeli, G., Strigari, L., & Arcangeli, S. (2015). Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Critical reviews in oncology/hematology*, 95(3), 387-396.

⁸ Huddart, R. A., Hall, E., Hussain, S. A., Jenkins, P., Rawlings, C., Tremlett, J., ... & James, N. D. (2013). Randomized noninferiority trial of reduced high-dose volume versus standard volume radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: results of the BC2001 trial (CRUK/01/004). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *87*(2), 261-269.

⁹ Kumar, A., Cherry, D. R., Courtney, P. T., Nalawade, V., Kotha, N., Riviere, P. J., ... & Stewart, T. F. (2021). Outcomes for muscle-invasive bladder cancer with radical cystectomy or trimodal therapy in US veterans. *European urology open science*, *30*, 1-10.

¹⁰ James, N. D., Hussain, S. A., Hall, E., Jenkins, P., Tremlett, J., Rawlings, C., ... & Huddart, R. A. (2012). Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *New England Journal of Medicine*, *366*(16), 1477-1488.

¹¹ Ploussard, G., Daneshmand, S., Efstathiou, J. A., Herr, H. W., James, N. D., Rödel, C. M., ... & Kassouf, W. (2014). Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *European urology*, *66*(1), 120-137.

¹² Huddart, R., Birtle, A., Lewis, R., Bahl, A., Falconer, A., Maynard, L., & Hall, E. (2012). Results of the SPARE feasibility study—selective bladder preservation against radical excision in muscle invasive T2/T3 transitional cell carcinoma of the bladder (CRUK/07/011). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *84*(3), S119-S120.

¹³ Caffo, O., Veccia, A., Fellin, G., Russo, L., Mussari, S., & Galligioni, E. (2013). Trimodality treatment in the conservative management of infiltrating bladder cancer: a critical review of the literature. *Critical reviews in oncology/hematology*, *86*(2), 176-190.

¹⁴ Büchser, D., Zapatero, A., Rogado, J., Talaya, M., de Vidales, C. M., Arellano, R., ... & Murillo, M. T. (2019). Long-term outcomes and patterns of failure following trimodality treatment with bladder preservation for invasive bladder cancer. *Urology*, *124*, 183-190.

¹⁵ Sanchez, A., Wszolek, M. F., Niemierko, A., Clayman, R. H., Drumm, M., Rodríguez, D., ... & Efstathiou, J. A. (2018). Incidence, clinicopathological risk factors, management and outcomes

of nonmuscle invasive recurrence after complete response to trimodality therapy for muscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*, 199(2), 407-415.

¹⁶ Fahmy, O., Khairul-Asri, M. G., Schubert, T., Renninger, M., Malek, R., Kuebler, H., ... & Gakis, G. (2018, February). A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 36, No. 2, pp. 43-53). Elsevier.

¹⁷ Zlotta, A. R., Ballas, L. K., Niemierko, A., Lajkosz, K., Kuk, C., Miranda, G., ... & Efstathiou, J. A. (2022, February). Propensity matched comparison of radical cystectomy with trimodality therapy for muscle invasive bladder cancer (MIBC): A multi-institutional study. In *EUROPEAN UROLOGY* (Vol. 81, pp. S1128-S1129). RADARWEG 29, 1043 NX AMSTERDAM, NETHERLANDS: ELSEVIER.

¹⁸ Kumar, A., Cherry, D. R., Deka, R., Nalawade, V., Efstathiou, J. A., Stewart, T. F., & Rose, B. S. (2020). Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 108(3), e873-e874.

¹⁹ Giacalone, N. J., Shipley, W. U., Clayman, R. H., Niemierko, A., Drumm, M., Heney, N. M., ... & Efstathiou, J. A. (2017). 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. *European urology*, 71(6), 952-960.

²⁰ Golla, V., Shan, Y., Farran, E. J., Stewart, C. A., Vu, K., Yu, A., ... & Williams, S. B. (2022, June). Long term cost comparisons of radical cystectomy versus trimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 40, No. 6, pp. 273-e1). Elsevier.

-
- ²¹ Mohamed, H. A. H., Salem, M. A., Elnaggar, M. S., Gabr, A., & Abdelrheem, A. M. (2018). Trimodalities for bladder cancer in elderly: Transurethral resection, hypofractionated radiotherapy and gemcitabine. *Cancer/Radiothérapie*, 22(3), 236-240.
- ²² Royce, T. J., Liu, Y., Milowsky, M. I., Efstathiou, J. A., Jani, A. B., Fischer-Valuck, B., & Patel, S. A. (2021). Trimodality therapy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Clinical genitourinary cancer*, 19(4), 362-368.
- ²³ Bonet, M., Bonfill, T., Nuñez, M., Mur, E., & Arenas, M. (2018). Trimodality therapy for older patients with bladder cancer: Overtreatment or benefit?. *Journal of geriatric oncology*, 9(3), 279-280.
- ²⁴ Krasnow, R. E., Drumm, M., Roberts, H. J., Niemierko, A., Wu, C. L., Wu, S., ... & Efstathiou, J. A. (2017). Clinical outcomes of patients with histologic variants of urothelial cancer treated with trimodality bladder-sparing therapy. *European Urology*, 72(1), 54-60.