

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
‘San Vicente Mártir’

**CÁNCER DE VEJIGA MÚSCULO-INVASIVO:
‘EFICACIA DEL TRATAMIENTO TRIMODAL COMO
ALTERNATIVA A LA CISTECTOMÍA RADICAL’**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
‘GRADO EN MEDICINA’**

Presentado por:
D. JAVIER PEDROSA MALDONADO

Tutor:
Dr. LEONCIO ARRIBAS ALPUENTE

Valencia, a 7 de mayo de 2022



AGRADECIMIENTOS

Agradecer en primer lugar a mi familia, por apoyarme para entrar en el maravilloso mundo de la medicina, confiar en mí y acompañarme incondicionalmente durante todos estos años pese a la distancia, al igual que durante la realización de este proyecto.

Gracias a todos mis amigos/as, que han sido mi compañía desde que comencé la carrera, especialmente a todos aquellos con los que he compartido tantísimas horas de estudio, pero también maravillosos momentos que nunca olvidaré; gracias a vosotros el camino ha sido mucho más fácil. Especialmente agradecer a Belén, por ser también mi gran apoyo durante la realización de este estudio.

Agradezco a todos los profesores y en definitiva a todas las personas que componen la Universidad Católica de Valencia, lugar donde podré decir que me he formado como médico, pero también he crecido como persona.

También al Dr. José Luis Guinot, a Giacomo y a todas las personas del Instituto Valenciano de Oncología que me han ayudado para la realización de este trabajo.

Finalmente, mi más sentido agradecimiento al Dr. Leoncio Arribas, por aceptar ser mi tutor, guiarme en mis primeros pasos en el mundo de la investigación y por su gran dedicación.



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer de vejiga músculo-invasivo requiere un tratamiento agresivo debido a su alta tasa de recidiva. La cistectomía radical es el tratamiento estándar actual para este tipo de cáncer, pero conlleva una morbimortalidad y una importante alteración de la calidad de vida, por lo que el tratamiento trimodal conservador (que combina la resección transuretral del tumor, la quimioterapia y la radioterapia) puede ser una alternativa eficaz de preservación vesical en el tratamiento de estos tumores.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS: La hipótesis de este estudio es comprobar que el tratamiento trimodal es eficaz en pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo seleccionados como alternativa a la cistectomía radical. El objetivo principal es valorar el control local que tiene el tratamiento trimodal sobre el cáncer de vejiga músculo-invasivo y su repercusión en la preservación vesical y la supervivencia global (SG).

MATERIALES Y MÉTODOS: Se trata de un estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo que analiza la evolución de 31 pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga músculo-invasivo y tratados con tratamiento trimodal en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO).

RESULTADOS: Se determinó que el control local de la serie es del 83,87%, la preservación vesical del 96,77% y la SG a 24 meses es del 100%. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia libre de recidiva local (SLRL) a 24 meses de seguimiento es del 72,3% y 78%, respectivamente.

CONCLUSIÓN: El tratamiento trimodal conservador es una alternativa eficaz a la cistectomía radical en el tratamiento del cáncer de vejiga músculo invasivo en pacientes seleccionados.

PALABRAS CLAVE: Vejiga urinaria, Neoplasias de la vejiga urinaria, Cistectomía, Tratamiento conservador, Quimioterapia, Radioterapia.



ABSTRACT

INTRODUCTION: Muscle-invasive bladder cancer requires aggressive treatment due to its high recurrence rate. Radical cystectomy is the current standard treatment for this type of cancer, but it entails morbidity and mortality and a significant impairment of life's quality, so conservative trimodal treatment (combining transurethral resection of the tumour, chemotherapy and radiotherapy) may be an effective bladder-sparing alternative in the treatment of these tumours.

HYPOTHESIS AND OBJECTIVES: The hypothesis of this study is to prove that trimodal treatment is effective in patients with muscle-invasive bladder cancer selected as an alternative to radical cystectomy. The main objective is to assess the local control that trimodal treatment has on muscle-invasive bladder cancer and its impact on bladder preservation and overall survival (OS).

MATERIALS AND METHODS: This is a descriptive, observational, longitudinal and retrospective study that analyses the evolution of 31 patients diagnosed with muscle-invasive bladder cancer and treated with trimodal treatment at the Valencian Institute of Oncology (IVO).

RESULTS: Local control of the series was found to be 83.87%, bladder preservation 96.77% and OS at 24 months was 100%. Disease-free survival (DFS) and local recurrence-free survival (LRFS) at 24 months follow-up are 72.3% and 78%, respectively.

CONCLUSION: Conservative trimodal treatment is an effective alternative to radical cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer in selected patients.

KEYWORDS: Urinary Bladder, Urinary Bladder Neoplasms, Cystectomy, Conservative Treatment, Drug Therapy, Radiotherapy.



ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Anatomía.....	1
1.2. Cáncer de vejiga.....	2
1.2.1. Epidemiología y factores de riesgo.....	2
1.2.2. Patogenia.....	3
1.2.3. Clasificación histológica.....	4
1.2.4. Diagnóstico.....	4
1.2.5. Estadificación.....	6
1.3. Tratamiento del cáncer de vejiga músculo-invasivo.....	7
1.3.1. Cistectomía radical.....	9
1.3.2. Terapia trimodal.....	12
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	18
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
3.1. Tipo de estudio.....	19
3.2. Población a estudio.....	19
3.2.1. Criterios de inclusión.....	19
3.2.2. Criterios de exclusión.....	20
3.2.3. Tratamiento de conservación vesical en protocolo IVO.....	20
3.2.1.1. Tratamiento radioterápico.....	21
3.3. Descripción de la muestra.....	23
3.4. Recogida de datos.....	23
3.5. Variables.....	23
3.6. Análisis estadístico.....	24
3.7. Aspectos éticos.....	24
4. RESULTADOS.....	26
4.1. Características demográficas.....	26
4.1.1. Distribución de la muestra según género.....	26
4.1.2. Distribución de la muestra según edad.....	26
4.2. Características del tumor primario.....	28



4.3. Evolución tras el tratamiento.....	28
4.4. Análisis de la supervivencia.....	29
4.4.1. Supervivencia global (SG).....	29
4.4.2. Supervivencia libre de enfermedad (SLE).....	30
4.4.2.1. SLE en función del tamaño del tumor primario.....	31
4.4.2.2. SLE en función de la presencia de carcinoma in situ.....	32
4.4.3. Supervivencia libre de recidiva local (SLRL).....	33
4.4.3.1. SLRL en función del tamaño del tumor primario.....	34
4.4.3.2. SLRL en función de la presencia de carcinoma in situ.....	35
4.5. Características de las recidivas.....	36
4.5.1. Características de las recidivas primeramente locales.....	36
4.5.2. Características de las recidivas primeramente metastásicas.....	37
4.5.3. Número de cistectomías radicales de rescate.....	37
5. DISCUSIÓN.....	38
6. CONCLUSIÓN.....	43
7. BIBLIOGRAFÍA.....	44
8. ANEXOS.....	51
8.1. Anexo 1: Hoja de recogida de datos.....	51
8.2. Anexo 2: Dictamen favorable para la realización del estudio por el CEIm FIVO.....	52
8.3. Anexo 3: Conformidad de la dirección del centro (IVO).....	55

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Sistema de clasificación TNM para el cáncer de vejiga según la EAU.....	6
Ilustración 2. Agrupación por estadios TNM para el cáncer de vejiga.....	7
Ilustración 3. Esquema de tratamiento trimodal actual para el CVMI.....	17
Ilustración 4. Esquema de preservación vesical en el IVO para el CVMI.....	20
Ilustraciones 5 y 6. Plan de planificación radioterápica del tratamiento conservador vesical según protocolo actual en el IVO.....	22



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de la muestra según género.....	26
Figura 2. Distribución de la muestra según edad.....	27
Figura 3. Curva actuarial de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad.....	30
Figura 4. Curva actuarial de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad en función del tamaño del tumor primario.....	31
Figura 5. Curva actuarial de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad en función de la presencia de CIS.....	32
Figura 6. Curva actuarial de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recidiva local.....	33
Figura 7. Curva actuarial de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recidiva local en función del tamaño del tumor primario.....	34
Figura 8. Curva actuarial de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recidiva local en función de la presencia de CIS.....	35

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Análisis de la edad de los pacientes incluidos en el estudio.....	27
Tabla 2. Características del tumor primario de los pacientes incluidos en el estudio.....	28
Tabla 3. Evolución tras el tratamiento.....	29
Tabla 4. Localización de la recidiva tumoral tras el tratamiento.....	29
Tabla 5. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad.....	30
Tabla 6. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad en función del tamaño del tumor primario.....	31
Tabla 7. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad en función de la presencia de CIS.....	32
Tabla 8. Probabilidad de supervivencia libre de recidiva local.....	33
Tabla 9. Probabilidad de supervivencia libre de recidiva local en función del tamaño del tumor primario.....	34
Tabla 10. Probabilidad de supervivencia libre de recidiva local en función de la presencia de CIS.....	35
Tabla 11. Características de las recidivas locales.....	37



ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

5-FU: 5-fluouracilo

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ASA: Asociación Americana de Anestesiólogos

AUA: Asociación Americana de Urología

BCG: Bacilo Calmette-Guérin

CEIm FIVO: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología

CIS: Carcinoma in situ

cm: Centímetros

CR: Cistectomía radical

CVMI: Cáncer de vejiga músculo-invasivo

CVNMI: Cáncer de vejiga no músculo-invasivo

EAU: Asociación Europea de Urología

EAU: Asociación Europea de Urología

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Gy: Gray

IMRT: Radioterapia de intensidad modulada

IVO: Instituto Valenciano de Oncología

ml: Mililitros

mm: Milímetros

MMC: Mitomicina-C

MVAC: Terapia compuesta por metotrexato, vinblastina, doxorribucina y cisplatino

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

PTV: Volumen tumoral de planificación

QT: Quimioterapia

RM: Resonancia magnética

RT: Radioterapia

RTU: Resección transuretral

SEE: Supervivencia específica de la enfermedad



SG: Supervivencia global

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SLRL: Supervivencia libre de recidiva local

TC: Tomografía computarizada

TMT: Tratamiento o trimodal

y col.: Y colaboradores



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Anatomía

La vejiga urinaria es un órgano muscular hueco con forma de tetraedro situado en la zona caudal de la cavidad abdominopélvica. Sus dos funciones principales son el almacenamiento de la orina (con una capacidad de 300-500 ml) y su vaciado a través de la uretra. La situación anatómica de la vejiga varía en función de la cantidad de orina que contenga almacenada, ya que cuando está vacía se encuentra detrás de la sínfisis del pubis, mientras que cuando esta llena se sitúa por encima lo que facilita su palpación. ⁽¹⁾

La vejiga está compuesta por tres capas de interior a exterior desde la luz de la vejiga:

- La capa mucosa, formada por el urotelio o epitelio de transición urinario que se encuentra directamente en contacto con la orina, y a continuación por la lamina propia de tejido conjuntivo.
- La capa muscular, compuesta por una serie de fibras dispuestas en forma de malla del músculo detrusor.
- La capa serosa, que forma el recubrimiento exterior de la vejiga.

Para que se produzca la micción, la orina que es producida de forma permanente en los riñones llega hasta la vejiga a través de los uréteres. En la vejiga esta orina se almacena hasta su vaciado a través de la uretra, mecanismo regulado por un doble sistema muscular. El cuello vesical o esfínter interno en primer lugar, y posteriormente el esfínter externo de musculatura estriada. ⁽²⁾

Por tanto, junto con la uretra, la vejiga compone el tracto urinario inferior y cualquier alteración a este nivel puede dar, por un lado, síntomas del tracto urinario inferior como son el tenesmo, la incontinencia y la polaquiuria, entre otros; y por otro a síntomas de vaciado como flujo débil, sensación de vaciado incompleto o goteo posmiccional. ⁽³⁾



1.2. Cáncer de vejiga

Los tumores de vejiga presentan una alta incidencia y prevalencia suponiendo el tipo de más frecuente dentro del grupo de los carcinomas uroteliales, llegando a representar hasta el 90-95%. Además de los tumores de vejiga el grupo de carcinomas uroteliales lo completan las neoplasias de uretra proximal, de pelvis renal y de uréteres.

1.2.1. Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de vejiga es la neoplasia más frecuente del tracto urinario y constituye la novena neoplasia más frecuente en todo el mundo. En España, se encuentra una de las tasas más altas de incidencia registrándose en torno a 12.000 casos nuevos por año, donde este tipo de cáncer representa el cuarto tipo más frecuente en varones y el quinto si hablamos de ambos sexos.^(4, 5) En cuanto a la distribución geográfica, Europa occidental y Norteamérica presentan una incidencia mayor que los países de Europa del este y Asia.⁽⁶⁾ Supone es una de las principales causas de mortalidad la actualidad, con más de 357.000 nuevos casos que producen más de 130.000 muertes al año en todo el mundo. En Europa en 2012 la tasa de incidencia bruta anual fue de 20,4 casos por cada 100.000 habitantes.⁽⁷⁾

La epidemiología muestra que el cáncer de vejiga es más frecuente en hombres que en mujeres, si bien a estas se les atribuye una peor supervivencia, debido posiblemente a retrasos diagnósticos ya que en muchas ocasiones se confunde con infecciones y a las diferencias genómicas y en receptores hormonales.^(8, 9)

El principal factor de riesgo para el desarrollo cáncer de vejiga es la edad, explicado por la mayor exposición a carcinógenos como el humo del tabaco y una menor capacidad de reparación del ADN, siendo la edad promedio de diagnóstico entre 70 y 84 años.^(8, 5) En Estados Unidos también se ha comprobado que existen diferencias raciales, presentando más riesgo los hombres de raza blanca, concretamente el doble respecto a afroamericanos e hispanoamericanos.⁽¹⁰⁾



El cáncer de vejiga se trata de una de las neoplasias más claramente relacionada con la exposición a factores ambientales, debido a que el epitelio vesical se encuentra expuesto a sustancias cancerígenas que se excretan por la orina. ⁽¹¹⁾ El tabaco es el factor de riesgo más directamente relacionado, causando hasta el 50-65% de los casos masculinos y el 23-30% de los femeninos. Igualmente existen datos que indican que abandono del tabaco reduce en un 40% la probabilidad de desarrollar cáncer de vejiga entre 1 y 4 años y un 60% después de 25 años. ^(12, 13)

Existen más de 200 sustancias químicas que se relacionan como factores de riesgo, se ha demostrado mediante estudios que ciertas profesiones presentan un riesgo más elevado a padecer cáncer de vejiga como pintores, trabajadores del metal, del cemento, industrias de la goma, etc. ^(11, 5). También está asociado a la radioterapia pélvica o la quimioterapia y se ha podido demostrar que tiene cierto componente hereditario. ⁽⁴⁾

1.2.2. Patogenia

El cáncer de vejiga se produce por el desarrollo de una proliferación anómala de las células uroteliales que recubren el interior de la vejiga urinaria, y abarca un gran espectro de situaciones clínicas, desde tumores no invasivos pero recurrentes que se controlan de forma crónica, hasta grados de enfermedad muy agresiva que requieren un tratamiento multimodal e invasivo.

Se han identificado una gran cantidad de mutaciones concretas en el cáncer de vejiga, lo que permite su clasificación en diferentes subtipos moleculares en función de las alteraciones genéticas y del ADN que a su vez tienen implicaciones en el pronóstico y el tratamiento. ⁽⁸⁾

Las principales modificaciones genéticas que dan lugar a las neoplasias de vejiga tienen lugar en los genes supresores tumorales y los protooncogenes. Estas alteraciones permiten la clasificación en dos grupos con características clínicas y patológicas diferentes. Por un lado, las alteraciones moleculares en el carcinoma in situ y en los tumores invasivos que son mutaciones en oncogenes supresores (principalmente p53, y PTEN); y por otro lado en los



tumores superficiales papilares se han detectado delecciones en genes supresores de tumores (PCTH, DBC1, INK4A y TSC1) y mutaciones en los oncogenes H-RAS, FGFR3 y PI3-kinasa. ⁽¹¹⁾

1.2.3. Clasificación histológica

En cuanto a la clasificación histológica de los tumores de vejiga, el tipo más frecuente es el tumor de origen urotelial, suponiendo más del 90%. El tipo escamoso representa el 5% de los casos, aunque en países donde es muy prevalente la infección por *Schistosoma haematobium* este porcentaje es superior. Por último, el 2% corresponde a adenocarcinomas. También es posible encontrar tumores mixtos, que comparten características anatomopatológicas del carcinoma urotelial y el adenocarcinoma. ⁽¹¹⁾

En cuanto a su grado de invasión, se encuentran por un lado los tumores no músculo-invasivos, que comprenden el carcinoma in situ (CIS), los tumores papilares no invasivos y los que invaden la lámina propia que en conjunto representan aproximadamente el 75% de los tumores de vejiga. ⁽¹⁴⁾ Por otro lado, alrededor del 25% de los pacientes presentan invasión de la capa muscular o incluso metastásica al diagnóstico, y por tanto tienen mayor propensión a diseminarse a ganglios linfáticos y otros órganos. ⁽⁹⁾

1.2.4. Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de vejiga se produce de forma más frecuente debido a la aparición de los primeros síntomas, mientras que, aunque el hallazgo incidental en pruebas de imagen está en aumento, todavía es menos frecuente. ⁽¹¹⁾ El síntoma de debut más frecuente es la hematuria, estando presente hasta en el 80% de los casos. Prácticamente todos

los pacientes con cáncer de vejiga presentan hematuria microscópica que es más difícil de descubrir, si bien un gran número de pacientes presentan también hematuria macroscópica que suele ser indolora y presente durante toda la micción y es el principal síntoma que permite sospechar un tumor vesical. Como segundo síntoma más frecuente se encuentran la disuria y la sintomatología miccional irritativa. El dolor lumbar por uropatía obstructiva,



anemia, síndrome constitucional u otros síntomas que orientan afectación metastásica son menos frecuentes e indican enfermedad avanzada y peor pronóstico. ⁽¹⁵⁾

Ante la presencia de cualquiera de estos síntomas y la sospecha de cáncer de vejiga, las principales pruebas diagnósticas que se deben realizar en primer lugar son la citología de orina y la cistoscopia.

Por su parte, la citología tiene una alta especificidad ante la presencia de micro o macrohematuria y descartados otros procesos benignos como las infecciones, sobre todo en la detección del CIS, mientras que en la enfermedad de bajo grado su sensibilidad se encuentra entre el 35 y 65%. ⁽¹¹⁾

Si persisten los síntomas (especialmente la hematuria macroscópica) o la sospecha tumoral es alta, se aconseja realizar un estudio más especializado. En primer lugar, está indicada la realización de una ecografía que permite descartar lesiones mayores de 0,5 cm, pero si continúa la sospecha pese a una ecografía normal, es conveniente realizar una cistoscopia. ⁽⁴⁾

La cistoscopia es la principal prueba a la hora de diagnosticar las neoplasias de vejiga y consiste en la introducción de una cámara flexible a través de la uretra para visualizar en interior de la vejiga que se puede realizar en la consulta. Además de ser diagnóstica, la cistoscopia también es una prueba terapéutica al permitir la resección transuretral de los tumores y su posterior estadificación. ⁽⁸⁾

Además de la cistoscopia que confirmará la afectación del tracto urinario inferior, la utilización de la tomografía computarizada (TC) con urografía o la resonancia magnética nuclear (RM) descartarán la afectación del tracto urinario superior. También pueden utilizarse otras pruebas diagnósticas de última aparición cuyo uso aún está extendiéndose como la cistoscopia con luz azul y la imagen de banda estrecha. Asimismo, cabe destacar que no existe ningún marcador molecular urinario que permita el diagnóstico inicial de certeza en un tumor de vejiga. ^(4, 9, 11)



1.2.5. Estadificación

Para el estadiaje del cáncer de vejiga utilizamos la clasificación de la *Asociación Europea de Urología (EAU)* como se observa en la ilustración 1.⁽⁴⁾ De acuerdo con la clasificación TNM, se clasifica el tumor por etapas según las características de:

- T: tumor primario (tamaño e invasión local)
- N: ganglios linfáticos regionales afectados
- M: metástasis a distancia ^(5, 16)

Estadificación TNM según la Asociación Europea de Urología

Categoría T: Tumor primario (T)

Tx: No se puede evaluar tumor primario

T0: No hay evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ: «tumor plano»

Ta: Carcinoma papilar no invasivo

T1: Tumor que invade el tejido conjuntivo subepitelial

T2: Tumor que invade la capa muscular

T2a: Tumor que invade la capa muscular superficial

T2b: Tumor que invade la capa muscular profunda

T3: Tumor que invade la grasa perivesical

T3a: Microscópicamente

T3b: Macroscópicamente

T4: Tumor que invade cualquiera de las siguientes estructuras: próstata, útero, vagina, pared pélvica o pared abdominal

T4a: Tumor que invade próstata, útero o vagina

T4b: Tumor que invade pared pélvica o abdominal

Categoría N: Afectación ganglionar (N)

Nx: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0: No se demuestran metástasis ganglionares regionales

N1: Metástasis en un único ganglio linfático, de diámetro máximo ≤ 2 cm

N2: Metástasis en un único ganglio linfático, de diámetro máximo > 2 cm, pero ≤ 5 cm o en varios ganglios linfáticos, ninguno de ellos > 5 cm de diámetro máximo

N3: Metástasis en un único ganglio linfático de diámetro máximo > 5 cm

Categoría M: Metástasis (M)

Mx: No se pueden evaluar las metástasis a distancia

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

Ilustración 1. Sistema de clasificación TNM para el cáncer de vejiga según la EAU ⁽⁴⁾



Esta clasificación permite diferenciar dos grandes grupos de tumores con diferencias pronósticas y en el tratamiento. Se consideran cáncer de vejiga sin invasión muscular los estadios Ta y T1, mientras que los estadios T2, T3 y T4 corresponden al cáncer de vejiga músculo-invasivo. Por otro lado, se encuentra el carcinoma in situ (CIS) que se define como una lesión plana no invasiva, pero con altas tasas de recurrencia. ⁽⁸⁾

La clasificación TNM a su vez permite la agrupación por estadios para clasificar a los pacientes y así tomar las decisiones terapéuticas e intentar predecir la evolución que se espera de éstos en cuanto a supervivencia, como se observa en la ilustración 2:

Agrupación por estadios TNM del cáncer vesical

Estadio 0	Ta, Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
Estadio IV	T4b	N0	M0
	Cualquier T	N1-3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Ilustración 2. Agrupación por estadios TNM para el cáncer de vejiga ⁽⁵⁾

1.3. Tratamiento del cáncer de vejiga músculo-invasivo

Del total de casos de cáncer de vejiga que son diagnosticados, el 75 % se encuentran limitados a la capa mucosa de la vejiga (estadio Ta, Tis, T1); el 15% invaden la capa muscular, el tejido adiposo extravesical (T3) y los ganglios linfáticos regionales (N+), mientras que el resto presenta metástasis al diagnóstico.

El cáncer de vejiga músculo-invasivo localizado tiene una supervivencia global a los 5 años del 40-60%, y debido a que tiene un alto riesgo de recaída sistémica requiere un tratamiento más agresivo que el cáncer de vejiga no músculo-invasivo.⁽¹⁷⁾ Si bien los tumores de vejiga que no invaden la capa muscular pueden tratarse únicamente con resección



endoscópica y terapia adyuvante intravesical alcanzándose buenos resultados, los pacientes con enfermedad músculo-invasiva requieren una terapia más compleja.⁽¹⁸⁾

El tratamiento de primera línea del cáncer de vejiga músculo-invasivo puede estar enfocado desde dos perspectivas principales:

- Cistectomía radical (CR) precedida de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.
- Terapia trimodal (TMT) o de preservación vesical compuesta por resección transuretral (RTU) máxima del tumor y quimiorradioterapia concurrente.

Como alternativa en pacientes en los que no sea posible utilizar estos dos tratamientos de primera línea lo los rechacen, se puede plantear la cistectomía parcial o en el caso de pacientes muy seleccionados (tamaño tumoral < 3 cm, sin hidronefrosis, sin CIS asociado, sin enfermedad residual en estadio T1 o superior) una RTU máxima tumoral.⁽⁸⁾

En la actualidad el tratamiento estándar para el cáncer de vejiga músculo-invasivo es la cistectomía radical con resección de ganglios linfáticos pélvicos y quimioterapia neoadyuvante, si bien es conocido que esta modalidad de tratamiento produce una importante alteración de la calidad de vida de los pacientes al ser una técnica muy invasiva que va acompañada de mecanismos de derivación urinaria, que afectan a la función miccional.

Como terapia alternativa que ha llegado a alcanzar la primera línea de tratamiento en pacientes seleccionados al obtener buenos resultados se encuentra el tratamiento o terapia trimodal (TMT) que permite la preservación de la vejiga mediante el tratamiento basado en la combinación de la RTU máxima del tumor, quimioterapia y radioterapia.⁽¹⁷⁾



1.3.1. Cistectomía radical

El tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo (CVMI) consiste en quimioterapia neoadyuvante seguida de cistectomía radical o extirpación completa de la vejiga con derivación urinaria y disección de ganglios linfáticos

pélvicos. Las principales indicaciones de cistectomía radical son: el cáncer de vejiga no músculo-invasivo (CVNMI) de alto riesgo de progresión, el CVMI confirmado patológicamente que no puede ser tratado con terapia de preservación de vejiga, falta de respuesta al tratamiento con bacilo Calmette-Guérin (BCG) y el CVNMI no resecable mediante RTU.⁽⁵⁾

Previa a la cistectomía radical se recomienda tanto por la Asociación Americana de Urología (AUA) como por la Asociación Europea de Urología (EAU) el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Se ha demostrado un beneficio de la supervivencia en los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía radical en diversos estudios, como por ejemplo en el ensayo aleatorizado Southwest Oncology Group 8710, en el que se observó una mejoría absoluta de la supervivencia de 31 meses, así como en un metaanálisis compuesto por un total de 3000 pacientes en el que se apreció una mejora absoluta de la supervivencia global (SG) del 8% en el subgrupo que recibió tratamiento con cisplatino.⁽⁸⁾

Además de los regímenes con cisplatino, la pauta MVAC compuesta por metotrexato acelerado o de dosis densa, vinblastina, doxorribucina y cisplatino está siendo apoyado por la práctica clínica actual y los datos preliminares de algunos ensayos demuestran tasas superiores de respuesta frente a regímenes que incluyen únicamente con cisplatino. Debido a otras comorbilidades, más de la mitad de los pacientes pueden no ser aptos para el tratamiento con cisplatino y una alternativa para estos puede ser el tratamiento inmunoterápico con pembrolizumab que puede ser especialmente útil en pacientes con características tumorales específicas, si bien los resultados son preliminares.⁽¹⁹⁾



Asimismo, cabe destacar la ineficacia del carboplatino como tratamiento quimioterápico neoadyuvante en el CVMI.⁽²⁰⁾

En cuanto a la cirugía de extirpación vesical, también se debe incluir la disección bilateral de los ganglios pélvicos. La disección estándar incluye la extirpación de los ganglios linfáticos de los vasos ilíacos, ilíacos externos, ilíacos internos y región obturatriz bilateral. Se puede realizar una disección ganglionar pélvica extendida que aumenta la

probabilidad de detectar al menos un ganglio linfático positivo, si bien sus beneficios en la supervivencia global no se han podido definir hasta la actualidad. Al mismo tiempo, en mujeres se incluye la extirpación del útero, los uréteres distales y la pared vaginal anterior; mientras que en hombres además de la vejiga se extirpa la próstata y las glándulas seminales.⁽⁵⁾

La cistectomía radical es un procedimiento que conlleva la realización de una técnica reconstructiva del tracto urinario inferior. Entre las principales opciones de derivación se encuentran las derivaciones incontinentes, las derivaciones cutáneas continentales y las reconstrucciones ortotópicas con la creación de una neovejiga. Con frecuencia se atribuyen a estas técnicas de derivación urinaria algunas consecuencias negativas sobre la independencia funcional, la salud social y emocional, la imagen corporal y la función urinaria y sexual; y en conclusión sobre la calidad de vida en general de los pacientes que son sometidos a estos procedimientos.

Si bien los resultados en cuanto a la calidad de vida tras la cistectomía radical no están del todo determinados debido a la falta de estudios de alta calidad y con la potencia adecuada, múltiples ensayos preliminares coinciden en que existe una no despreciable afectación en la calidad de vida de los pacientes que es bastante similar independientemente del tipo de derivación al que sean sometidos. En general, la cistectomía radical se ha asociado con aumento de la fatiga y pérdida del apetito. Por su parte, en los pacientes con neovejigas se ha apreciado un aumento de los problemas intestinales como la diarrea, así como en los



pacientes sometidos a derivación con conductos se ha observado una incidencia más alta de problemas de estreñimiento.

La cistectomía radical también repercute muy frecuentemente de forma negativa en la salud sexual tanto en hombres como en mujeres, debido por un lado a las alteraciones anatómicas que se producen tras la cirugía, y por otro a las afecciones emocionales y psicológicas, llegando a verse afectados en este ámbito hasta el 80% de los pacientes. En el caso de los hombres, cabe destacar la disfunción eréctil que afecta hasta el 89% de los pacientes, y en las mujeres la aparición de dispareunia y la disminución de la lubricación y del deseo sexual.⁽²¹⁾

Al finalizar el tratamiento, los pacientes con CVMI que han sido sometidos a cistectomía radical y quimioterapia neoadyuvante requieren un seguimiento estrecho:

- Durante los 2 primeros años, se recomienda realizar una urografía por TC o RM y radiografía o TC de tórax cada 3 a 6 meses y en los próximos 3 a 5 años un TC o RM y radiografía o TC de tórax de forma anual.
- Citología de orina cada 6 a 12 meses durante los primeros 2 años.
- Pruebas de laboratorio generales de suero cada 3-6 meses durante el primer año y análisis sanguíneos con medición de vitamina B12 anual de forma indefinida. ⁽⁸⁾

Cabe destacar la importancia del cumplimiento del seguimiento en este tipo de pacientes, ya que cerca del 50% llegarán a presentar una recaída tumoral, ya sea local a distancia. El 80-90% son detectadas en los tres primeros años tras el tratamiento, y la gran mayoría de estas en los primeros 24 meses.⁽²²⁾ La supervivencia global de los pacientes con CVMI que son tratados con quimioterapia neoadyuvante y cistectomía radical es del 58% aproximadamente. Además, no se debe despreciar que esta cirugía sigue presentando altas tasas de complicaciones y una mortalidad que puede llegar hasta el 2-13% en los primeros 90 días tras la intervención.⁽²³⁾



1.3.2. Terapia o tratamiento trimodal

La terapia o tratamiento trimodal, que combina la RTU del tumor seguida de quimiorradioterapia ⁽²⁴⁾, ha surgido en los últimos años como una alternativa a la cistectomía radical en el tratamiento del CVMI en los pacientes en los que no se puede utilizar la cistectomía o que la rechazan, y que permite preservar la función miccional, pero sin comprometer los resultados oncológicos en pacientes seleccionados.

Múltiples publicaciones han sugerido en los últimos años que la terapia trimodal aporta resultados similares a la cistectomía radical en pacientes seleccionados con CVMI.^(4, 25) Se ha observado que la mayoría de los pacientes tratados con TMT logran una respuesta clínica completa en un 70-80%, mientras que los análisis agrupados de estudios de cohortes prospectivos han evidenciado a los 5 años una supervivencia global (SG) del 57% y una supervivencia específica de la enfermedad (SEE) del 71% después del tratamiento con terapia trimodal. También cabe destacar que la TMT se ha relacionado con mejores resultados en cuanto a la calidad de vida de los pacientes tras el tratamiento respecto a los que son sometidos a cistectomía radical. ^(26,27)

Aunque se han alcanzado resultados oncológicos similares en varias series retrospectivas que han comparado la TMT y la cistectomía radical, aún no se dispone de conclusiones definitivas debido a la falta de ensayos aleatorizados que compraren ambas formas de tratamiento en el CVMI.⁽²⁴⁾

Las directrices actuales de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan utilizar la terapia trimodal como terapia de preservación de vejiga en pacientes muy seleccionados para evitar los fracasos en el tratamiento. Estos criterios incluyen a pacientes con tumores pequeños (por lo general se aceptan tumores de hasta 5 o 6 cm) y únicos susceptibles de RTU completa, sin metástasis en los ganglios linfáticos, sin CIS asociado, sin hidronefrosis relacionada con el tumor, y con una buena función vesical. ^(27, 28) Cuando no se cumplen estas características, por lo general existe tasas más altas de recurrencia y necesidad de realizar cistectomía de rescate. ⁽²⁹⁾



Aunque la edad también se utiliza frecuentemente como indicador de las posibles comorbilidades de los pacientes, así como del riesgo quirúrgico para ayudar en la decisión de ser susceptibles de someterse a un tratamiento basado en cistectomía radical o a terapia trimodal, la valoración del estado funcional de los pacientes independientemente de la edad es más recomendable ya que permite tomar decisiones más informadas sobre el tratamiento a seguir en el CVMI. ⁽³⁰⁾

La investigación acerca de biomarcadores que permitan predecir la respuesta del paciente al tratamiento trimodal conservador está en auge, si bien aún no se tienen conclusiones sólidas que permitan utilizarlos para tomar decisiones clínicas. ⁽³¹⁾

La terapia trimodal generalmente se divide en dos procesos:

- En primer lugar, la RTU máxima del tumor, que puede estar o no acompañada de quimioterapia neoadyuvante.
- Radioterapia con quimioterapia concurrente sensibilizadora.

En primer paso de la terapia trimodal consiste en la resección transuretral del tumor de vejiga, una técnica que consiste en la extirpación del tumor vesical por vía endoscópica a través de la uretra. Es un procedimiento que presenta un doble objetivo: por un lado, es una técnica terapéutica ya que permite la resección macroscópica completa del tumor vesical evitando su progresión y aliviando los síntomas si los produce; y por otro es una técnica diagnóstica ya que permite la estadificación local del tumor que proporcionará información para orientar la terapia adecuada. ^(27,32)

Es fundamental que la RTU se realice de manera óptima para asegurar el éxito del tratamiento con TMT. Se ha demostrado de forma sólida que la resección transuretral completa de todos los tumores visibles de la vejiga o RTU máxima es un factor pronóstico de gran importancia que se relaciona con tasas más altas de control local, respuesta a la quimioterapia y mejora de la supervivencia global⁽¹⁷⁾. Además, al mismo tiempo que se realiza la RTU también pueden aplicarse algunos tratamientos intravesicales para evitar la



recurrencia del tumor como BCG o mitomicina C, aunque sus resultados aún no han sido demostrados con certeza. ⁽²⁰⁾

En algunos regímenes de tratamiento trimodal recientes se está incorporando la quimioterapia neoadyuvante previa a la realización de la RTU y aunque los resultados apuntan a una mejor respuesta y supervivencia global, la mayoría de las series analizadas eran pequeñas y heterogéneas y por tanto los resultados son limitados y no están estandarizados. ^(34, 35)

Posterior a la realización de la RTU, en la terapia trimodal en el CVMI se procede a la quimiorradiación, en la cual se administran unas dosis totales de radiación de 60 o 55 Grays (Gy) (2Gy/día) si son administradas solo en la vejiga o en la vejiga y los ganglios linfáticos pélvicos, respectivamente. La quimiorradiación puede administrarse de dos maneras: ⁽³⁶⁾

- Quimiorradiación de curso dividido, en la que se realiza una primera quimiorradiación de inducción de 40-45 Gy a la vejiga y/o ganglios linfáticos, y a continuación se realiza una citoscopia con RTU antes de decidir si se administra la dosis de 20-25 Gy de quimiorradiación de consolidación.
- Quimiorradiación de curso continuo, en la que se administra la dosis total de quimiorradiación de 55-65 Gy antes de realizar la citoscopia con RTU de control. ⁽¹⁷⁾

En ambas modalidades de tratamiento, si al realizar la citoscopia con RTU de control se detecta enfermedad residual está indicada la interrupción del tratamiento y realización de cistectomía radical de rescate. Si por el contrario se ha producido una respuesta completa, se continúa con el tratamiento según esté establecido. ⁽³⁷⁾

Existen múltiples formas de aplicación de la radioterapia en la TMT ya que el tipo de fraccionamiento, la técnica y dosis aún no han sido estandarizados. Una de ellas se basa en el hipofraccionamiento, que hace referencia a la administración de grandes dosis de



radiación en un periodo breve de tiempo, lo que permite completar la terapia en menos sesiones. Otra forma es la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), en la que se manipula la radiación administrada para ajustarse a la forma del tumor y así permitir que llegue una radiación máxima al tumor causando la mínima toxicidad en los tejidos cercanos.^(38, 23)

Respecto a la zona de radiación, los volúmenes de tratamiento frecuentemente incluyen la vejiga de forma completa o parcial, los ganglios linfáticos regionales, los uréteres distales, la uretra proximal y la próstata en el caso de los hombres. Se ha demostrado que la radiación parcial de la vejiga tiene una eficacia similar en comparación con la radiación completa, por lo que puede realizarse en el caso de tumores unifocales en los que la RTU muestra una lesión bien definida, permitiendo así disminuir la toxicidad en la vejiga, intestino y recto.^(23,39)

Durante varias décadas, la radioterapia se ha utilizado de forma individual en el cáncer de vejiga sobre todo para el tratamiento de pacientes inoperables, si bien se ha demostrado que la quimiorradioterapia concurrente tiene resultados superiores a la radiación de forma única el cáncer de vejiga músculo-invasivo.⁽²³⁾

Actualmente las recomendaciones indican que el tratamiento sistémico de primera línea en la mayoría de los casos debe basarse en cisplatino. Existen diversas modalidades como las que combinan cisplatino con mitomicina C, 5-fluouracilo (5-FU) o gemcitabina. También la terapia MVAC ha demostrado buenos resultados.⁽³⁶⁾

Los pacientes de edad avanzada o con función renal deprimida pueden beneficiarse de la sustitución de cisplatino por carboplatino debido a su menor incidencia de nefrotoxicidad, aunque está demostrado que tiene una eficacia inferior y no se recomienda como tratamiento de primera línea en el resto de los pacientes.⁽⁴⁰⁾



La investigación acerca de la eficacia del uso de inhibidores del control inmunitario en el tratamiento CVMI está en auge en los últimos años y está demostrando respuestas optimistas, por lo que se está convirtiendo en una estrategia de tratamiento emergente clave en algunos grupos de pacientes. En Estados Unidos, en los últimos años han sido aprobados diversos fármacos novedosos de este tipo, como el atezolizumab, nivolumab, durvalumab o pembrolizumab, entre otros. También se incluyen estrategias de bloqueo de puntos de control inmunitarios duales como por ejemplo la combinación de durvalumab más tremelimumab que ha sido bien tolerada y ha mostrado una actividad clínica prometedora en un estudio de fase 1.⁽¹⁴⁾

También cabe destacar que la TMT es bien tolerada por la mayoría de los pacientes, con tasas de finalización del tratamiento de hasta el 80-90%. Así mismo ha quedado demostrado que mejora los síntomas urinarios como la polaquiuria, el dolor o la incontinencia durante el primer año después del tratamiento y se asocia a unos muy buenos resultados en cuanto a calidad de vida tras el tratamiento.

El tratamiento trimodal, al ser un tratamiento conservador de la vejiga requiere seguimiento es más estricto comparado con los pacientes que son sometidos a cistectomía radical e incluye:

- Citoscopia cada 3 meses durante los primeros 1-2 años, cada 6 meses durante los años 3-4 y posteriormente de forma anual.
- Citología de orina cada 6-12 meses durante los años 1-2, luego según indicación clínica.
- Urografía por TC o RM y TC o radiografía de tórax cada 3-6 meses durante los años 1-2; TC o RM de abdomen y pelvis y TC o radiografía de tórax anualmente durante los años 3-5, luego según indicación clínica.
- Pruebas de laboratorio en suero cada 3-6 meses durante el primer año, y después según se indique clínicamente. ⁽⁸⁾



Esquema de tratamiento trimodal actual para CVMI

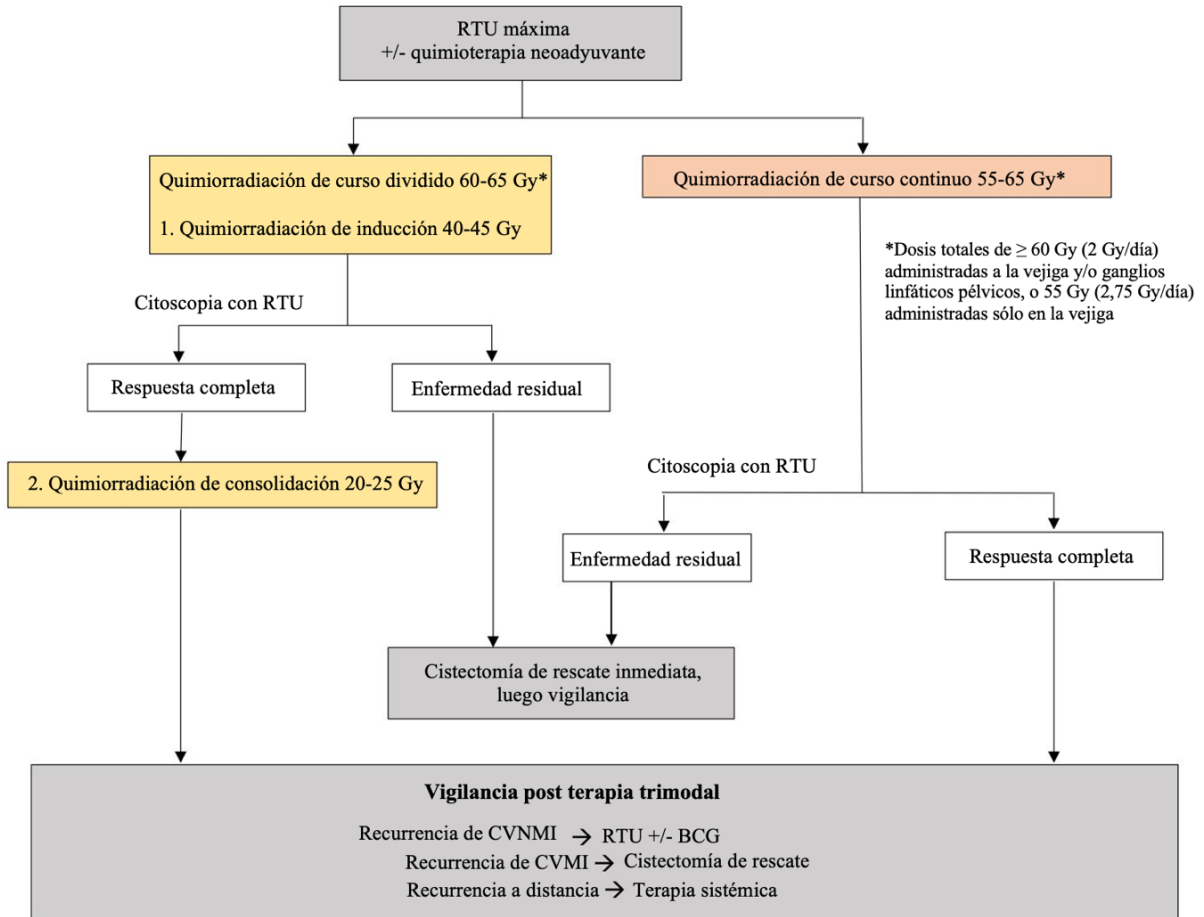


Ilustración 3. Esquema de tratamiento trimodal actual para el CVMI (17)



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de este trabajo es comprobar que el tratamiento trimodal (TMT) es efectivo en pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo seleccionados (tumores hasta T2, < 5 cm, sin CIS asociado, sin hidronefrosis y en los que es posible realizar una RTU máxima), como alternativa a la cistectomía radical que es el tratamiento estándar actual.

El objetivo principal es valorar el control local del cáncer de vejiga músculo-invasivo tratado con tratamiento trimodal (TMT) y su repercusión en la conservación vesical y la supervivencia global (SG).

Los objetivos secundarios son:

- Calcular la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia libre de recidiva local (SLRL).
- Cuantificar el número de pacientes en los que es posible conservar la vejiga tras el tratamiento.
- Comparar los resultados con los de una serie tratada con tratamiento quirúrgico estándar en las mismas fechas y con estadios similares.



3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo. Se realiza una descripción del curso de la enfermedad y vigilancia en el tiempo de un grupo de pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo que han sido tratados tratamiento trimodal en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO) entre marzo de 2010 y noviembre de 2021.

3.2. Población a estudio

La población estudiada ha sido seleccionada a partir un análisis exhaustivo del programa de historias clínicas de del Instituto Valenciano de Oncología, escogiendo los pacientes han sido diagnosticados de cáncer de vejiga músculo-invasivo y tratados con terapia trimodal. La base de datos contiene información demográfica e información sobre el diagnóstico, tratamiento y respuesta a éste, y seguimiento en el tiempo de los pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo.

La mayoría de los pacientes del grupo objeto de estudio tratados con terapia trimodal iniciaron el tratamiento entre diciembre de 2018 y noviembre de 2021, registrándose también un grupo minoritario de pacientes que lo comenzaron entre 2010 y 2016.

3.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga músculo-infiltrante (clasificación cT2a,b N0 M0)
- Para el grupo tratado con terapia trimodal: pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga músculo-invasivo hasta T2, < de 5 cm, sin CIS asociado, sin hidronefrosis y tumor resecable con RTU máxima con bordes negativos.



- Para el grupo quirúrgico: pacientes con estadio T2, sin las restricciones anteriormente citadas, tratados con cistectomía radical.

3.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplen los criterios de inclusión.
- Pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga no músculo-infiltrante.
- Pacientes que no pueden recibir cualquiera de los tratamientos objeto de estudio.

3.2.3. Tratamiento de conservación vesical realizado en protocolo IVO

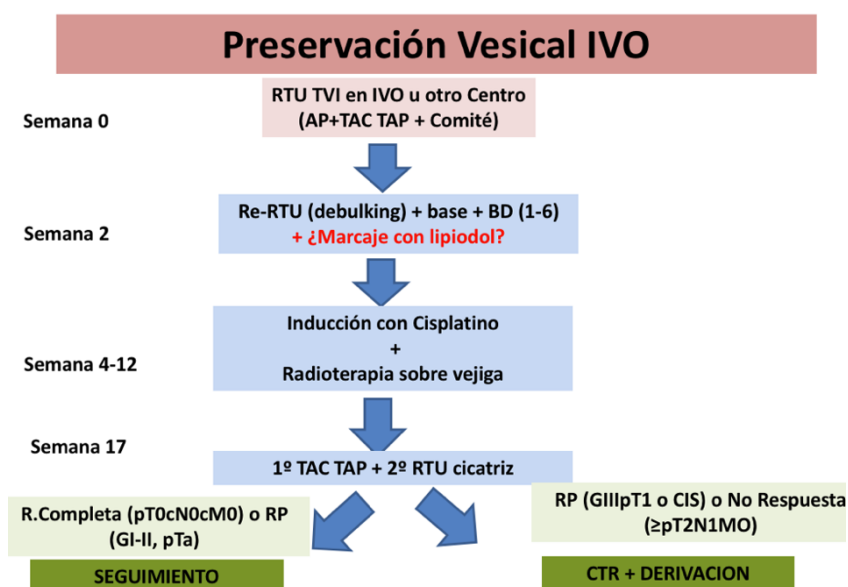


Ilustración 4. Esquema de preservación vesical en el IVO para el cáncer de vejiga músculo-invasivo.

3.2.2.1. Tratamiento radioterápico

Se prefiere la técnica de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para disminuir la dosis de radiación en órganos de riesgo (recto, cabezas femorales, huesos pélvicos, intestino delgado y ganglios pélvicos). Se requiere que la vejiga esté confortable y no llena, habiéndose vaciado al menos una hora antes. El tratamiento tiene una duración de 6 semanas.



- **Esquema de tratamiento:**

- PTV1: incluye toda la vejiga con un margen de 10 mm y una dosis diaria de 1,8 Gy hasta 54 Gy administrados en 30 fracciones (6 semanas).
- PTV2: incluye el lecho tumoral (delimitado con lipiodol o con TC/indicaciones del urólogo) con un margen de 7 mm. Las dosis son de 2,15 Gy/día hasta los 64,5 Gy administrados en 30 fracciones (6 semanas). Dosis límites en órganos de riesgo habituales en RT pélvicas.

- **Tiempos/secuencia aconsejada:**

- Entre la RTU máxima y el inicio de la RT: 2-4 semanas. Se hará la TC de planificación al menos 7-10 días desde la RTU, entrando a tratamiento a la 3ª semana.
- Entre el fin de la RT y valoración RTU +/- lipiodol: 4-6 semanas, preferiblemente 6 semanas a 4, para que dé tiempo a que la RT/QT realice su efecto esperado.

En cuanto al seguimiento, debido a la alta probabilidad de desarrollar una neoplasia pulmonar, debemos valorar incluir el tórax en al menos una TC anual.

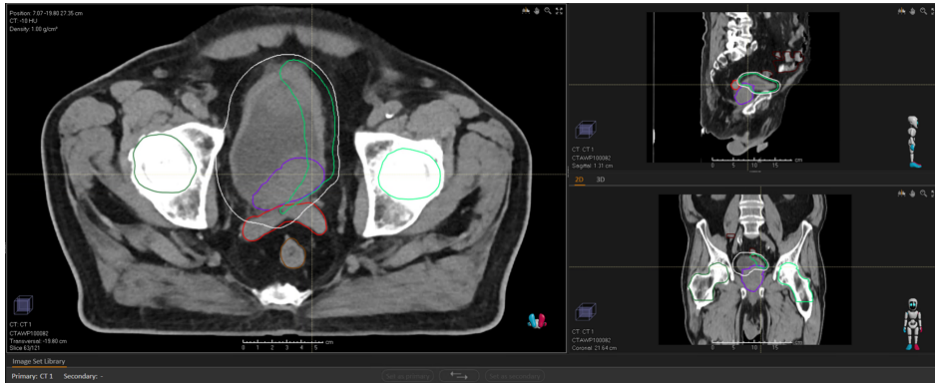


Ilustración 5. Plan de planificación radioterápica del tratamiento conservador vesical según protocolo actual en el IVO.

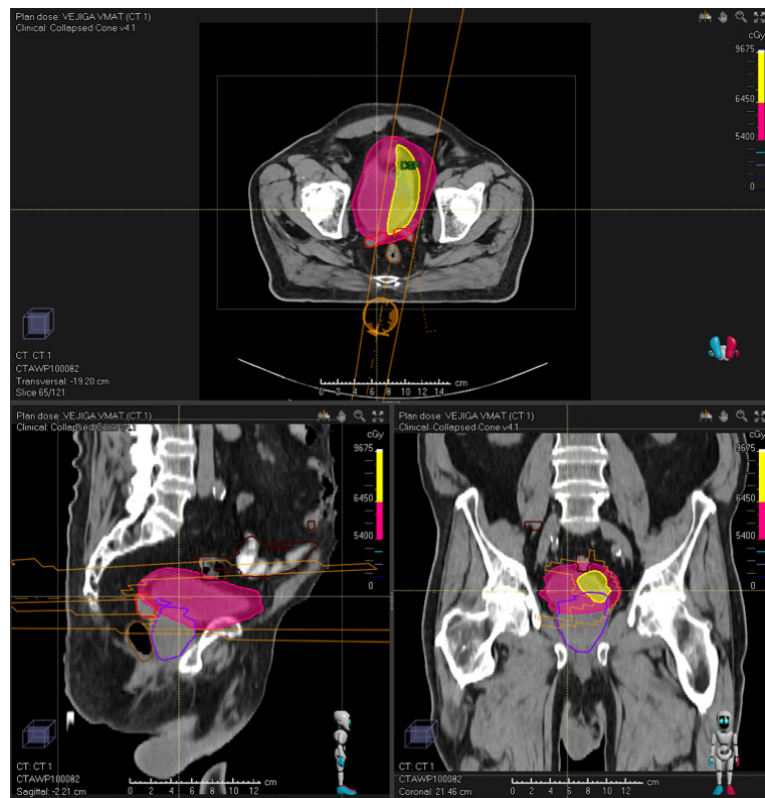


Ilustración 6. Plan de planificación radioterápica del tratamiento conservador vesical según protocolo actual en el IVO.



3.3. Descripción de la muestra

La muestra estudiada consta de un total de 31 pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga músculo-invasivo y tratados con terapia trimodal, de los cuales ninguno presentaba invasión ganglionar linfática ni metástasis a distancia al diagnóstico.

3.4. Recogida de datos

Los datos para la realización del estudio han sido recogidos a partir la información contenida en base asistencial de las historias clínicas del Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Se ha realizado una revisión de las historias clínicas de los pacientes objeto de estudio incluyendo pruebas complementarias y análisis clínicos.

La información ha sido organizada y almacenada a través de la creación de un documento Excel, con los datos que figuran en el documento Hoja de recogida de datos (ANEXO 1), para su posterior análisis estadístico.

La base de datos empleada para la búsqueda bibliográfica fue Medline mediante el buscador Pubmed y utilizando los operadores booleanos para establecer la relación entre los términos de búsqueda. La búsqueda incluyó las palabras clave “Vejiga urinaria”, “Neoplasias de la vejiga urinaria”, “Cistectomía”, “Tratamiento conservador”, “Quimioterapia”, “Radioterapia”.

3.5. Variables

Las variables recogidas para el análisis fueron: edad, edad al diagnóstico del tumor, sexo, clasificación de la American Society of Anesthesiologist (ASA), Índice de Comorbilidad de Charlson, Índice de Masa Corporal, presencia de CVNMI previo, fecha de diagnóstico del tumor, tipo histológico del tumor, tamaño del tumor, presencia de CIS, presencia de hidronefrosis al diagnóstico, tratamiento con BCG, fecha de inicio del tratamiento, fecha de último seguimiento, presencia de recaída, localización de la recaída, fecha de recaída, meses



transcurridos entre el inicio del tratamiento y la última revisión o éxitus, meses transcurridos entre el inicio del tratamiento y la recaída en cualquier lugar, meses transcurridos entre el inicio del tratamiento y la recaída local, éxitus.

3.6. Análisis estadístico

Para proceder al análisis estadístico en primer lugar se ha recogido y clasificado la información mediante la creación de una hoja de datos en el programa Microsoft Excel, cuyos datos posteriormente han sido trasladados al programa estadístico IBM SPSS Statistics.

Para el análisis del seguimiento que es la base del proyecto, la supervivencia ha sido calculada mediante el estimador de Kaplan-Meier y para la comparación de grupos se ha utilizado la prueba Log-Rank.

Para todas las pruebas se ha considerado p -valor < 0.05 como estadísticamente significativo.

3.7. Aspectos éticos

Para la realización de este estudio previamente se solicitó la aprobación del proyecto de investigación al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (CEIm FIVO), obteniéndose su dictamen favorable el 25 de marzo de 2022 (ANEXO 2), así como la conformidad de la dirección del centro (ANEXO 3).

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo no se han realizado pruebas complementarias, intervenciones o visitas adicionales al paciente fuera de las que incluye la práctica clínica habitual propia de su enfermedad. Únicamente se ha accedido a las historias clínicas para lo cual el investigador principal ha firmado un documento de confidencialidad comprometiéndose a mantener la misma durante el desarrollo de este trabajo.



Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes recibieron toda la información necesaria sobre las diferentes opciones de tratamiento de las que disponían, recomendándole la más aconsejable en cada caso, quedando siempre en estos la última decisión.

Este estudio ha cumplido con la legislación vigente sobre el tratamiento de datos personales:

- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de datos personales y garantía de los derechos digitales. Boletín Oficial del Estado N.º 294 (6 de diciembre de 2018).
- Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado N.º 17 (19 de enero de 2008).
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado N.º 274 (15 de noviembre de 2002).



4. RESULTADOS

4.1. Características demográficas

4.1.1. Distribución de la muestra según género

La distribución de la muestra según género es de 29 hombres (93,55%) y 2 mujeres (6,45%).

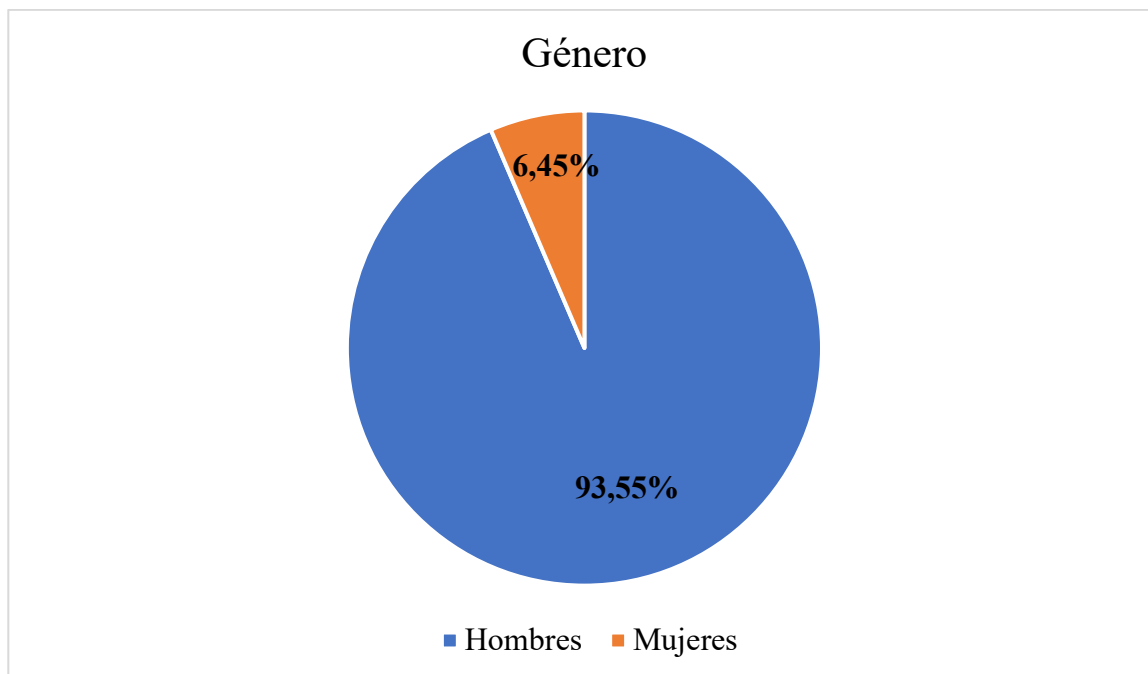


Figura 1. Distribución de la muestra según género.

4.1.2. Distribución de la muestra según edad

La mediana de edad de los 31 pacientes es de 71 años. Dividiendo la muestra en tres grupos en función de la edad, la distribución se reparte en 4 pacientes con menos de 60 años (12,9%), 15 entre los 60 y 80 (48,39%) y 12 mayores de 80 (38,71%).

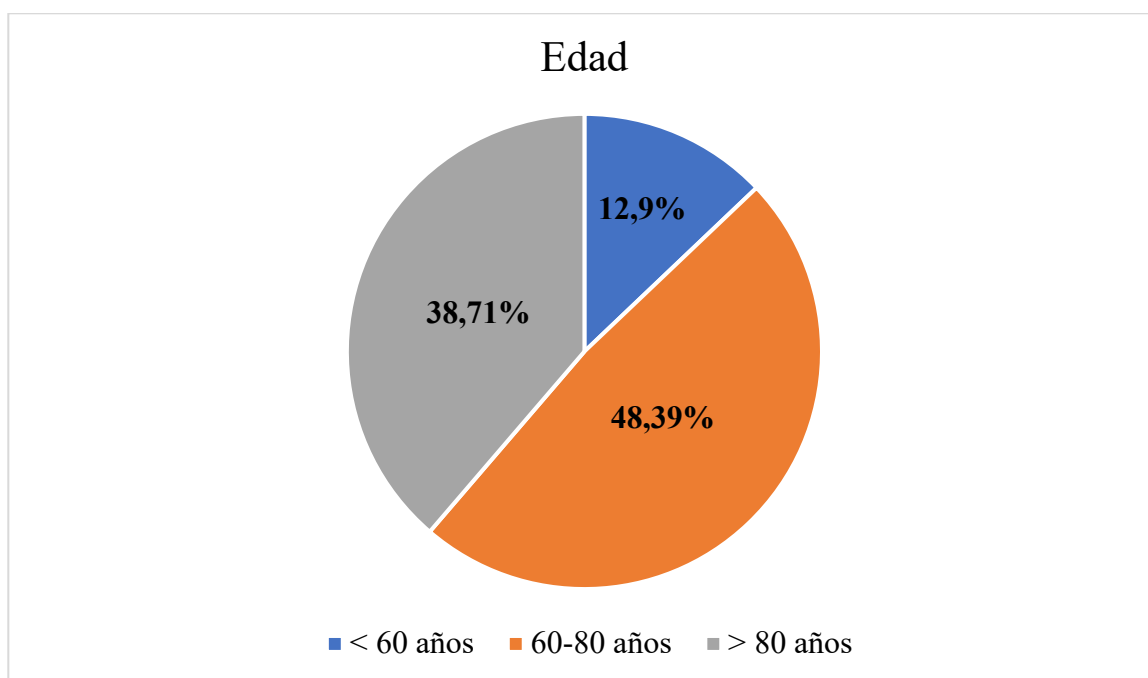


Figura 2. Distribución de la muestra según la edad.

A continuación, se detalla el análisis estadístico de la edad de los pacientes tratados con terapia trimodal incluidos en el estudio:

	Edad (años)
• Número de pacientes	31
• Media	74,9
• Mediana	76
• Rango	50-96
• Desviación típica	11,47
• P25	66
• P75	85

Tabla 1. Análisis de la edad de los pacientes incluidos en el estudio.



4.2. Características del tumor primario

La distribución en los pacientes de las características del tumor primario respecto al tamaño del tumor y la presencia de carcinoma in situ (CIS) se detallan en la tabla 2

Características del tumor primario	(n=31)
Tamaño del tumor	
• < 5 cm	23 (74,19%)
• \geq 5 cm	8 (25,81%)
Carcinoma in situ (CIS)	
• Si	23 (74,19%)
• No	8 (25,81%)

Tabla 2. Características del tumor primario de los pacientes incluidos en el estudio.

4.3. Evolución tras el tratamiento

Siendo la mediana de seguimiento de 17 meses, durante el tiempo de seguimiento no se ha producido ningún éxito en los 31 pacientes del estudio, por tanto, el porcentaje de pacientes que siguen vivos es del 100%.

Durante el tiempo de seguimiento, se obtuvo control del tumor primario en 25 (80,65%) del total de los 31 pacientes, mientras que se produjo una recidiva tumoral a cualquier nivel en 6 de estos (19,35%).



Evolución tras el tratamiento	Número de pacientes (n=31)
No recidiva tumoral	25 (80,65%)
Recidiva tumoral	6 (19,35%)

Tabla 3. Evolución tras el tratamiento.

Por su parte, de los 6 pacientes en los que se produjo recidiva tumoral, 4 presentaron recidiva a nivel local (12,91%), 1 recidivó a nivel metastásico (3,22%), otro recidivó primero a nivel local y posteriormente desarrolló metástasis a distancia (3,22%). En 25 pacientes (80,65%) no se produjo ninguna recaída.

Localización de la recidiva	Número de pacientes (n=31)
Local	4 (12,91%)
Metástasis	1 (3,22%)
No recidiva tumoral	25 (83,87%)

Tabla 4. Localización de la recidiva tumoral tras el tratamiento.

4.4. Análisis de la supervivencia

4.4.1. Supervivencia global (SG)

Al no registrarse ningún éxito durante el tiempo de seguimiento de nuestro estudio, la supervivencia global con una mediana de seguimiento de 17 meses es del 100%.



4.4.2. Supervivencia libre de enfermedad (SLE)

De los 31 pacientes que integran nuestro estudio, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 14 meses, se han registrado 6 recaídas de la enfermedad a cualquier nivel (4 recidivas locales, 1 recidiva metastásica y 1 recidiva local y posteriormente metastásica), mientras que 25 no presentaron recaída.

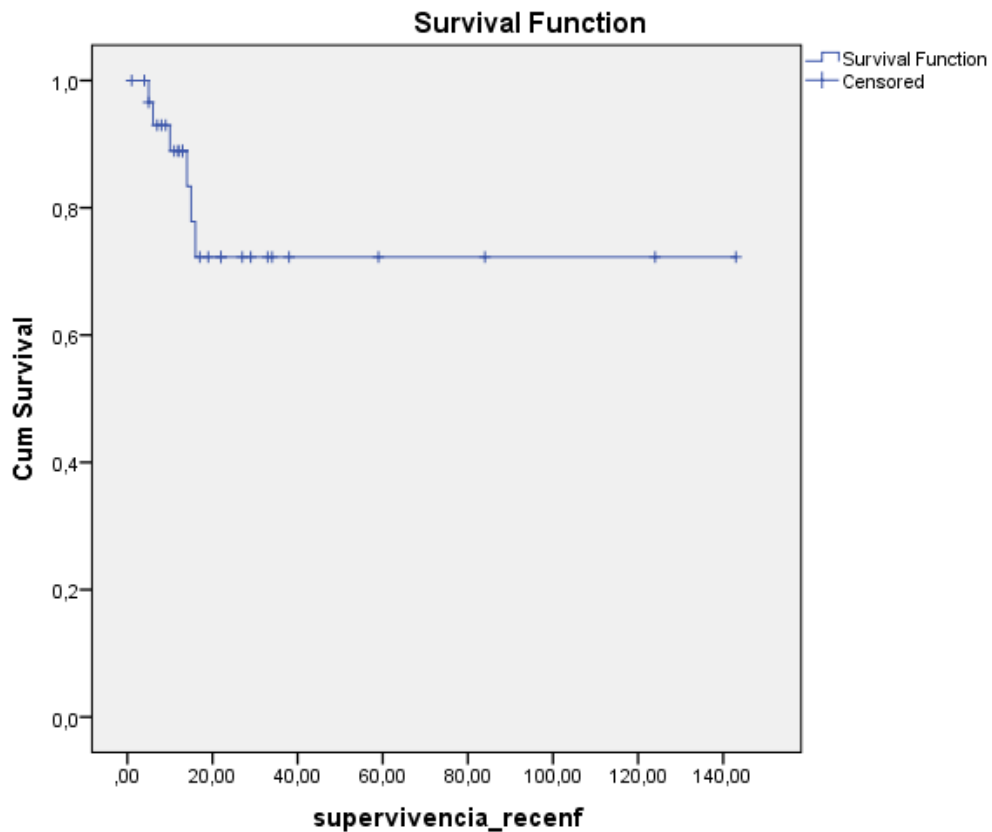


Figura 3. Curva actuarial de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad.

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
SLE (%)	93%	88,9%	72,3%	72,3%

Tabla 5. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad.



4.4.2.1. Supervivencia libre de enfermedad en función del tamaño del tumor primario

En total de los 23 pacientes que presentaron un tamaño tumoral < de 5 cm al diagnóstico, se han producido 5 recidivas de la enfermedad (3 recidivas locales, 1 metastásica y 1 local y posteriormente metastásica).

En el grupo de los 8 pacientes que fueron diagnosticados con un tamaño tumoral \geq de 5 cm, se ha producido 1 recidiva de la enfermedad (recidiva a nivel local).

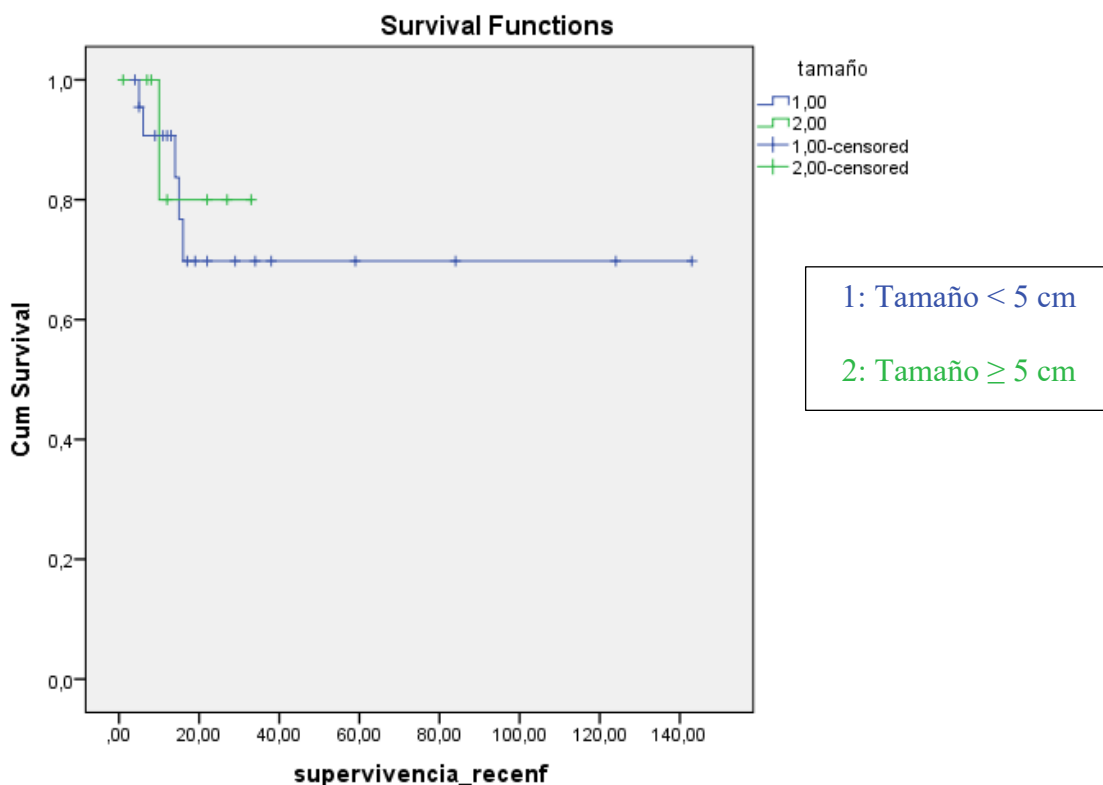


Figura 4. Curva actuarial de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad en función del tamaño del tumor primario.

		6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
SLE (%)	Tumor < 5cm	90,7%	90,7%	69,8%	69,8%
	Tumor \geq 5 cm	100%	80%	80%	80%

Tabla 6. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad en función del tamaño del tumor primario.



4.4.2.2. Supervivencia libre de enfermedad en función de la presencia de carcinoma in situ (CIS)

En el grupo de los 23 pacientes que presentaron no presentaron CIS al diagnóstico se produjeron 5 recaídas de la enfermedad (4 recidivas locales, 1 metastásica y 1 local y posteriormente metastásica).

En el total de los 8 pacientes que presentaron CIS, se registró 1 recaída de la enfermedad (recidiva a nivel local).

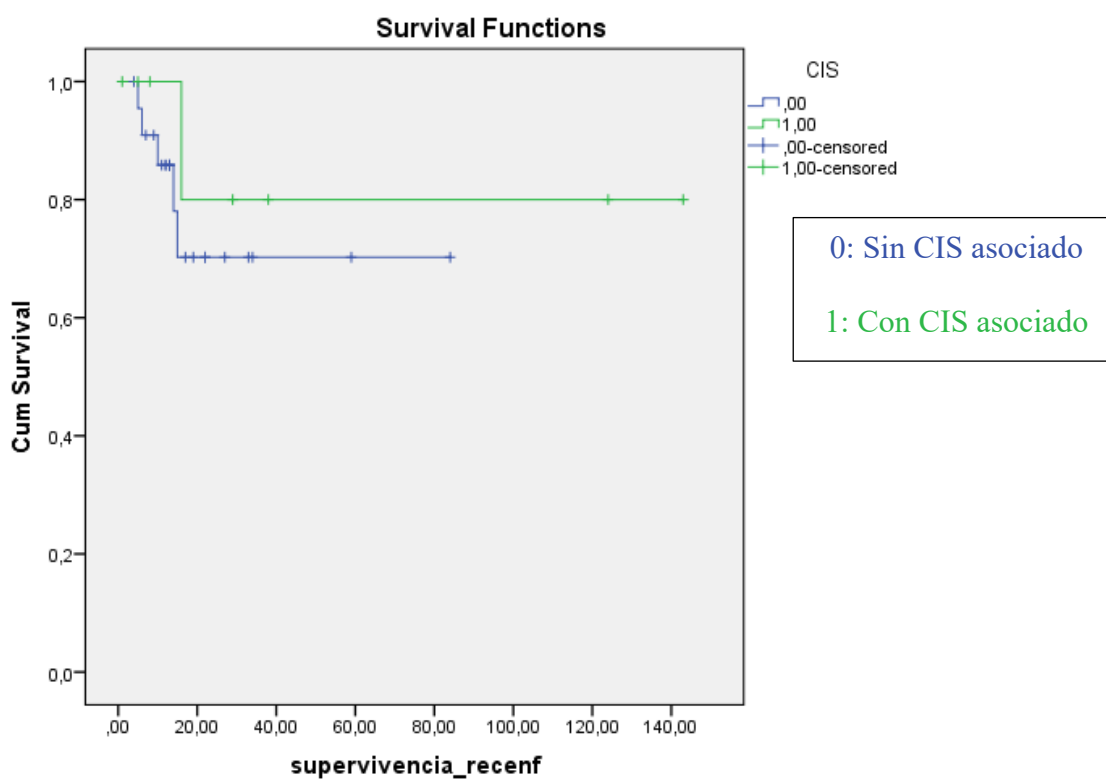


Figura 5. Curva actuarial de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad en función de la presencia de CIS.

		6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
SLE (%)	No presenta CIS	90,9%	85,9%	70,2%	70,2%
	Sí presenta CIS	100%	100%	80%	80%

Tabla 7. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad en función la presencia de CIS.



4.4.3. Supervivencia libre de recidiva local (SLRL)

De los 31 pacientes de nuestro estudio, con una mediana de supervivencia libre de recaída local de 15 meses, 5 presentaron recidiva local de la enfermedad (una de estas recaídas locales posteriormente desarrolló metástasis a distancia), mientras que 26 no la presentaron.

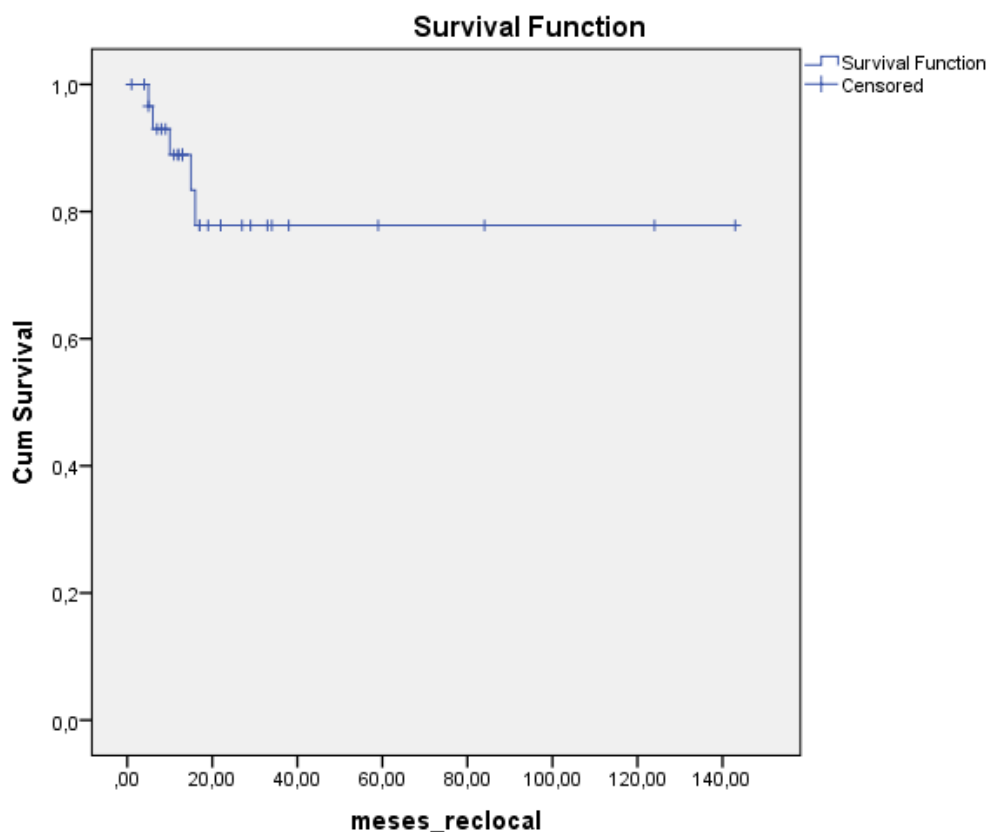


Figura 6. Curva actuarial de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recidiva local.

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
SLRL (%)	93%	88,9%	77,8%	77,8%

Tabla 8. Probabilidad de supervivencia libre de recidiva local.



4.4.3.1. Supervivencia libre de recidiva local en función del tamaño del tumor primario

Del grupo de los 23 pacientes que presentaron un tamaño tumoral $<$ de 5 cm se produjeron 4 recidivas locales de la enfermedad (una de las cuales posteriormente desarrolló metástasis a distancia), mientras que en el de los 8 pacientes que presentaron un tamaño del tumor \geq de 5 cm, se contabilizó 1 recidiva local.

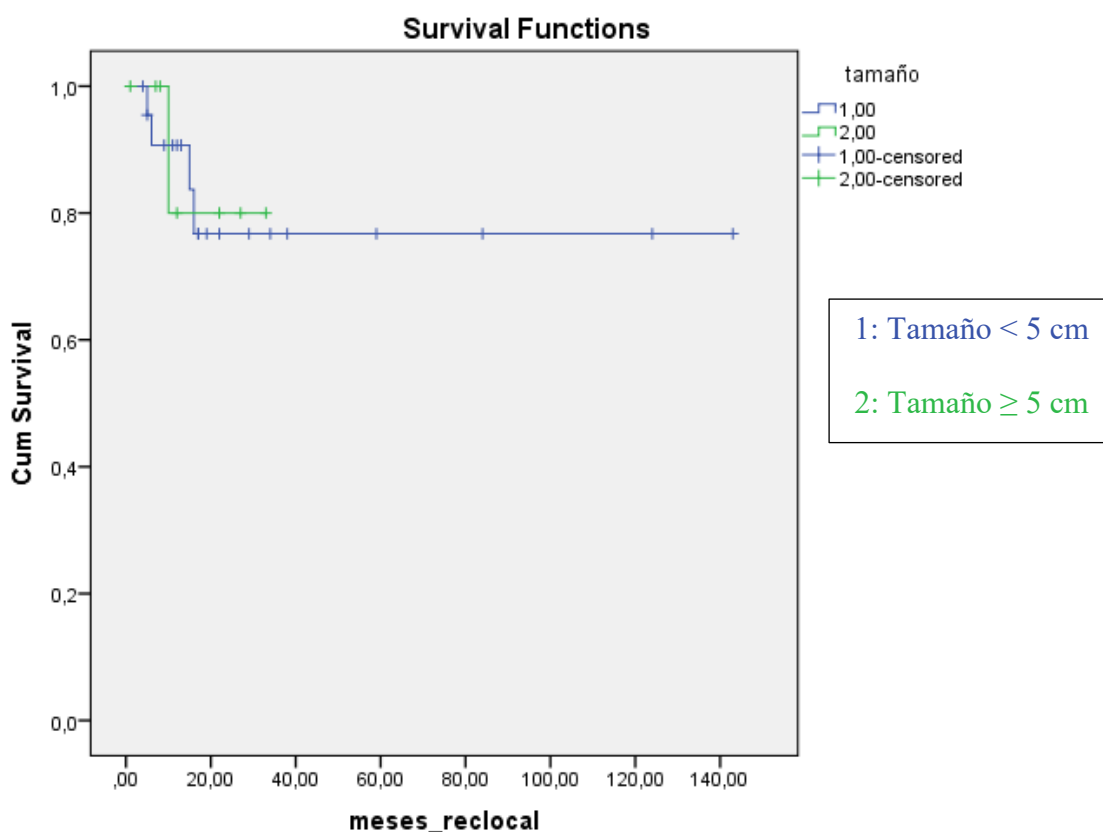


Figura 7. Curva actuarial de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recidiva local en función del tamaño del tumor primario.

		6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
SLRL (%)	Tumor $<$ 5cm	90,7%	90,7%	76,7%	76,7%
	Tumor \geq 5 cm	100%	80%	80%	80%

Tabla 9. Probabilidad de supervivencia libre de recidiva local en función del tamaño del tumor primario.

4.4.3.2. Supervivencia libre de recidiva local en función de la presencia de carcinoma in situ (CIS)

En el grupo de los 25 pacientes que presentaron no presentaron CIS al diagnóstico se produjeron 4 recidivas locales de la enfermedad (una de ellas posteriormente desarrolló metástasis a distancia), mientras que en el grupo de los 8 pacientes que presentaron CIS, se registró 1 recidiva local.

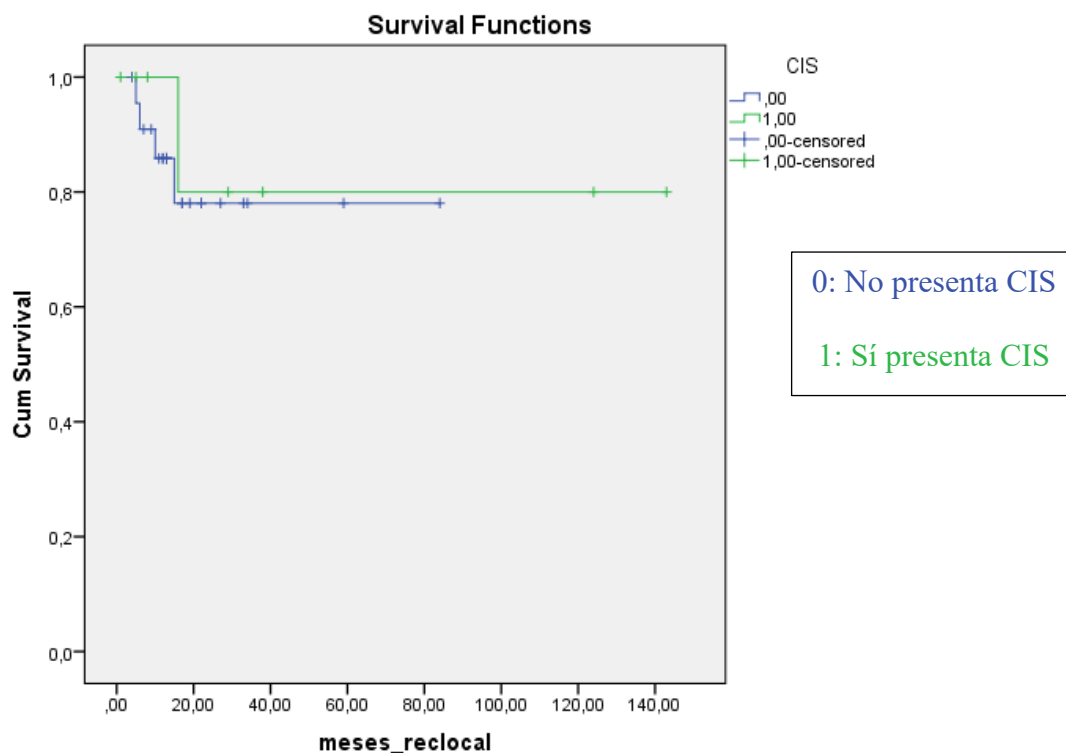


Figura 8. Curva actuarial de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recidiva local en función la presencia de CIS.

		6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
SLRL (%)	No presenta CIS	90,9%	85,9%	78,1%	78,1%
	Sí presenta CIS	100%	100%	80%	80%

Tabla 10. Probabilidad de supervivencia libre de recidiva local en función de la presencia de CIS.



4.5. Características de las recidivas

4.5.1. Características de las recidivas primeramente locales

De las 5 recidivas que se han producido primeramente a nivel local, cabe destacar las siguientes características:

- Tres estas recidivas se produjeron en el mismo lugar de la vejiga donde se encontraba el tumor primario, es decir en lugar de la cicatriz y por tanto donde se aplicó la dosis máxima de radiación de radioterapia, de las cuales:
 - El primer paciente, que sí cumplía los criterios de inclusión para el tratamiento trimodal, tras la recidiva con un Tis N0 MO fue sometido a cistectomía radical.
 - El segundo paciente, que sí cumplía los criterios de inclusión para el tratamiento trimodal, recidivó en primer lugar con un CVNMI a nivel local, pero posteriormente presentó metástasis a nivel ganglionar pélvico y pulmonar.
 - El tercer paciente, que no cumplía los criterios de inclusión para tratamiento trimodal al presentar un tumor al diagnóstico > de 5 cm, recidivó con un CVNMI y fue sometido a tratamiento conservador con RTU y BCG de mantenimiento y se mantiene el control tumoral hasta la última fecha de seguimiento.
- Dos de estas recidivas se produjeron en distinto sitio de la vejiga, de las cuales:
 - Un paciente, que si cumplía los criterios de inclusión para el tratamiento trimodal recidivó con un CVNMI de alto grado tratándose con RTU y Mitomicina-C (MMC) intravesical y posteriormente con un segundo tumor urotelial en la uretra peneana. Hasta la fecha de último seguimiento se encuentra libre de enfermedad.
 - El otro paciente, que no cumplía los criterios de inclusión al presentar CIS al diagnóstico, recidivó con un CVNMI de bajo grado en distinto sitio de la vejiga al de la cicatriz del tumor primario. Fue tratado con RTU, pero rechazó el tratamiento con MMC aunque se mantiene el control tumoral hasta la última fecha de seguimiento.



	Cumplía criterios de inclusión en TMT (n=18)	No cumplía criterios de inclusión en TMT (n=13)	Total de pacientes (n=31)
Recidiva en el mismo lugar	2 (11,11%)	1 (7,69%)	3 (9,68%)
Recidiva en distinto lugar	1 (5,56%)	1 (7,69%)	2 (6,45%)
No recidivan a nivel local	15 (83,33%)	11 (84,62%)	26 (83,87%)

Tabla 11. Características de las recidivas locales.

4.5.2. Características de las recidivas primeramente metastásicas

Del total de los 31 pacientes de nuestro estudio se una registró recaída de la enfermedad primeramente a nivel metastásico (3,23%), el cual presentó múltiples metástasis ganglionares y también óseas en la mandíbula y vértebras.

4.5.3. Número de cistectomías radicales de rescate

De los 31 pacientes, hasta la última fecha de seguimiento únicamente se ha registrado una cistectomía de rescate en un paciente, por tanto, la tasa de cistectomía de rescate es del 3,23% y se ha conservado la vejiga en 30 pacientes con una tasa de conservación vesical del 96,77%.



5. DISCUSIÓN

En primer lugar, cabe destacar que este trabajo presenta varias limitaciones. Por un lado, se trata de un estudio con un número reducido de pacientes, lo que hace que sus resultados no sean adecuados para establecer de forma segura la mejor modalidad de tratamiento para el cáncer de vejiga músculo-invasivo. Además, se trata de un análisis observacional retrospectivo con sesgo de selección debido a que todos los pacientes seleccionados fueron tratados en el mismo centro, el IVO, lo que impide que se hayan comparado diferentes modalidades de tratamiento trimodal para el cáncer de vejiga músculo-invasivo al no existir un esquema de tratamiento estandarizado en todos los centros.

Debido a estas limitaciones, no se llegan a alcanzar resultados estadísticamente significativos que permitan establecer medidas terapéuticas estandarizadas o factores pronósticos de la enfermedad. No obstante, el patrón evolutivo de los pacientes del estudio es bastante similar a otros que han sido publicados lo que permite concluir con una mayor seguridad los resultados obtenidos en este trabajo y que puede ser el preámbulo de la realización de nuevos estudios de mayor calidad que traten el mismo tema.

Cabe destacar la falta de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados hasta la fecha con la suficiente evidencia que demuestren los resultados oncológicos del tratamiento trimodal conservador, así como su comparación con la cistectomía radical en pacientes con CVMI.

Uno de los objetivos secundarios del estudio es comparar los resultados obtenidos con los de una serie tratada con tratamiento quirúrgico estándar (cistectomía radical) en fechas y estadios tumorales similares en el IVO, aunque sus resultados no han sido publicados. Los resultados obtenidos en la serie que fue tratada con cistectomía radical, aunque con una mediana de seguimiento menor (10,5 meses frente a los 17 meses de nuestra serie), indican una supervivencia global (SG) a 24 meses del 89,7%; por lo tanto, inferior a la SG obtenida en la serie que hemos estudiado ya que ésta es del 100% a 24 meses.



En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE), en la serie tratada quirúrgicamente se obtuvo una SLE a 24 meses del 88,2%; mientras que en nuestra serie se ha registrado una SLE a 24 meses del 72,3%; que por lo tanto es menor.

En cuanto a la supervivencia libre de recaída local (SLRL), el grupo a comparar tratado con cistectomía radical presentó una SLRL del 90,6% a 24 meses, mientras que en los pacientes de nuestro estudio se ha obtenido una SLRL a 24 meses del 77,8%. Dicha diferencia es bastante significativa, pero se debe tener en cuenta la agresividad del tratamiento quirúrgico que reduce en gran medida las posibilidades de recaída local, mientras que en los pacientes tratados con terapia trimodal se mantiene la vejiga permitiendo mantener una mejor calidad de vida, aunque se incrementa el riesgo de recaída local, de ahí la importancia de la selección de los pacientes que son candidatos a TMT y su seguimiento posterior para detectar las posibles recaídas locales para que así puedan ser tratadas precozmente de forma conservadora.

Centrándonos en los resultados oncológicos de nuestra serie tratada con terapia trimodal y comparándolos con los de otros estudios publicados similares, el estudio observacional de Seisen y col. ⁽⁴¹⁾ reveló con una mediana de seguimiento de 44 meses una SG de 40 meses en los pacientes tratados con terapia trimodal, similar a la de nuestros pacientes que es el 100% a los 17 meses, aunque con un evidente menor tiempo de seguimiento. Además, cabe destacar que el estudio de Seisen y col. ⁽⁴¹⁾ demostró una SG similar en los dos primeros años en los grupos tratados con TMT y CR, lo cual va a favor de la inclusión de la TMT como una opción de tratamiento conservador de la vejiga aceptable en pacientes con CVMI seleccionados.

Asimismo, aunque no han sido objeto de nuestro estudio, es interesante destacar que en el estudio de Seisen y col. ⁽⁴¹⁾ no se demostraron interacciones significativas entre el género, el índice de comorbilidad de Charlson o el estadio cT en el tratamiento de la terapia trimodal. Esto último también fue analizado por Arcangeli y col. ⁽⁴²⁾ y aunque de forma no estadísticamente significativa se observó una tasa de SG a 5 años similar en los pacientes con estadio T2 frente a los que tienen estadios superiores (T3-T4).



En un metanálisis publicado por Ding y col. ⁽⁴³⁾ que incluyó 53.893 pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo tratados con TMT o CR, se demostró que no existe una diferencia estadística en la eficacia entre TMT y CR en cuanto a la SG a menos de 10 años. Además, también se evidenció que la TMT se asoció con una mejor calidad de vida tras el tratamiento, con una mejor percepción de la imagen corporal y una superior función sexual, intestinal, física y social. En la revisión publicada por Arcangeli y col. ⁽⁴²⁾ se demostró de forma estadísticamente significativa que la mediana de SG a 5 años fue en el grupo tratado con terapia trimodal fue del 57% frente al 52% del grupo tratado con cistectomía radical, lo que coincide con los resultados de nuestro estudio, aunque con menor tiempo de seguimiento, al ser superior la SG en el grupo tratado con TMT frente a CR.

Por su parte, en la revisión publicada por Polo-Alonso y col. ⁽²⁵⁾ se concluyó por un lado, que más del 80% de las recaídas de la enfermedad se producen en los primeros 5 años, lo que indica que durante este tiempo se debe realizar el seguimiento más estricto de los pacientes para detectar las posibles recaídas de la enfermedad; también que la tasa de respuesta completa a la TMT es bastante más alta en los tumores T2 que en los T3-T4 (83% frente a 63%), lo que confirma que tumores por encima de T2 sean criterio de exclusión para el tratamiento trimodal al igual que nos hemos regido en este estudio.

De la misma forma, en la misma revisión se determinó que la mediana de la tasa de recurrencia local de todos los estudios que la componen es del 25%, la cual es superior a la tasa de recurrencia local de nuestro estudio al ser del 12,91%. También se comprobó que la tasa de cistectomías de rescate tras el tratamiento es del 17% frente al 3,23% de nuestro estudio.

En cuando a la supervivencia libre de recaída local (SLRL), en nuestro estudio se ha concluido que es del 77,8% a los 2 años. Por su parte, en una publicación de Fahmy y col. ⁽²⁸⁾ se demostró una SLRL media a 5 años en los pacientes tratados con terapia trimodal del 46,8%, lo que vuelve a demostrar la importancia de la vigilancia en los pacientes tratados de forma conservadora y su no despreciable probabilidad de recaída local si bien esta puede ser



tratada de forma conservadora preservando la vejiga o si la situación clínica lo indicase de forma más agresiva con cistectomía radical de rescate. Además, Fahmy y col. ⁽⁴⁴⁾ también llegaron a la conclusión de que la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en los pacientes tratados con TMT y respuesta completa es el 52,5%; inferior a la obtenida en nuestro estudio que es de 72,3% a 2 años, pero puede ser equiparable debido al menor tiempo de seguimiento. Fahmy y col. ⁽⁴⁴⁾ también determinaron que la SG media a 10 años no es demasiado inferior en los pacientes sometidos a TMT frente a CR; 30,9% frente a 35,1, respectivamente. Estos datos van a favor de que la terapia trimodal pueda ser una opción de tratamiento preservador de vejiga efectivo en pacientes con CVMI, siempre con una vigilancia posterior estricta.

En el estudio publicado por Lee y col. ⁽⁴⁵⁾ en el que se incluyeron 70 pacientes se estudiaron los resultados oncológicos de la terapia trimodal con 2 años de seguimiento al igual que nuestro estudio, se obtuvieron una SG, SLE y SLRL de 65,7%, 50,8% y 69,8%, respectivamente. Estos resultados son inferiores a los obtenidos en nuestra serie, pero cabe destacar que en el estudio publicado por Lee y col. ⁽⁴⁵⁾ se incluyeron algunos pacientes con grado tumoral T3 y T4 que no cumplen con los criterios de inclusión de nuestro grupo a tratar.

Las no despreciables diferencias encontradas entre los resultados de las diferentes publicaciones y la comparación con nuestro estudio ponen de manifiesto la necesidad de que se realicen ECA que lleguen a resultados concluyentes que evalúen la efectividad y resultados oncológicos del TMT para el tratamiento del CVMI.

Centrándonos en la SLRL, nuestro estudio además se ha centrado en analizar las características de estas recidivas locales para así evaluar fundamentalmente la efectividad de la RT en el TMT teniendo en cuenta que se haya realizado una RTU máxima. Para ello se ha analizado la SLRL en general (que es del 77,8% a 24 meses), pero también en base al tamaño del tumor y la presencia de CIS. Para un seguimiento de 24 meses, se ha objetivado que la SLRL en tumores primarios < 5 cm y ≥ 5 cm es de 76,7% y 80%,



respectivamente. En cuanto a los tumores que no presentaron CIS al diagnóstico y los que, si lo presentaron, se ha obtenido una SLRL a 24 meses de 78,1% y 80%, respectivamente.

Del total de pacientes de nuestro estudio, 3 de ellos que presentaron recidiva local (que corresponden al 9,68% del total) se produjeron en el mismo lugar de la vejiga donde se encontraba el tumor primario y por tanto donde se irradió con la máxima dosis de radioterapia, si bien cabe destacar que 2 de estos 3 pacientes no cumplían los criterios de inclusión en el TMT. Por otra parte, 2 pacientes (6,45% de los pacientes de nuestro estudio) presentaron recidiva local en distinto lugar de la vejiga donde se encontraba el tumor primario, de los cuales uno no cumplía con los criterios de inclusión para el TMT.

Estos resultados ponen en evidencia que los criterios de inclusión y exclusión para el TMT pueden quedar en duda al obtenerse una SLRL a 24 meses algo superior en los pacientes que no cumplen los criterios de inclusión para tratamiento trimodal (tumor \geq de 5 cm, presencia de CIS), siempre teniendo en cuenta las limitaciones de estudio, pero pueden ser el preludeo para la realización de nuevos ECA que evalúen estos aspectos para así determinar de forma más segura que pacientes son candidatos a terapia trimodal en el CVMI y la efectividad de los modelos de radioterapia actualmente planteados.



6. CONCLUSIÓN

1. El tratamiento o terapia trimodal (TMT) es una alternativa eficaz a la cistectomía radical en el tratamiento del cáncer de vejiga músculo invasivo en pacientes seleccionados.
2. El control local se logra en el 83,87% de del total de pacientes, al recaer localmente 5 de ellos con un tumor vesical no músculo-invasivo, preservándose la vejiga en el 96,77% de los pacientes. La supervivencia global (SG) a 24 meses de seguimiento es del 100%
3. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia libre de recidiva local (SLRL) a 24 meses de seguimiento es del 72,3% y 78%, respectivamente.
4. La SG, SLE y SLRL en el grupo tratado con cistectomía radical con estadios tumorales y fechas similares en el IVO, es del 89,7%, 88,2% y 90,6%.
5. El análisis de los pacientes con tumores ≥ 5 cm y/o CIS asociado hacen cuestionar dichos criterios de exclusión para próximos estudios de conservación vesical.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Oliva FJD, Pérez LG, Agulló EM. Anatomía y fisiología de la continencia urinaria. Atlas de incontinencia y suelo pélvico. Servicio de Urología. Hosp. La Fe. 2006. p. 27-52.
2. Tresguerres JAF. Fisiología Humana. 3ª ed. Madrid. Mc Graw Hill; 2005.
3. de Groat WC, Yoshimura N. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. Handb Clin Neurol. 2015;130:61-108.
4. Martínez Rodríguez RH, Buisan Rueda O, Ibarz L. Bladder cancer: Present and future. Med Clin (Barc). 2017 Nov 22;149(10):449-455.
5. Velarde LC, García LB, Ariza IN, Veiga MPP, Espinosa JC. Cáncer de vejiga. Medicine – Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2021 Feb 17. 13(26):1441-53.
6. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. Nat Clin Pract Urol. 2006 Jun;3(6):327-40.
7. Kimura T, Ishikawa H, Kojima T, Kandori S, Kawahara T, Sekino Y, Sakurai H, Nishiyama H. Bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer: the past, present and future. Jpn J Clin Oncol. 2020 Sep 28;50(10):1097-1107.
8. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, Mshs MD. Bladder Cancer: A Review. JAMA. 2020 Nov 17;324(19):1980-1991



9. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, Hernández V, Linares Espinós E, Lorch A, Neuzillet Y, Rouanne M, Thalmann GN, Veskimäe E, Ribal MJ, van der Heijden AG. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2021 Jan;79(1):82-104.
10. Schulz MR, Loomis D. Occupational bladder cancer mortality among racial and ethnic minorities in 21 states. *Am J Ind Med.* 2000 Jul;38(1):90-8.
11. Villalobos León ML, Molina Villaverde R, Navarro Expósito F, Álvarez-Mon Soto. M. Cáncer de vejiga. *Medicine – Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2013 Feb;11(26):1568-77
12. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011 Aug 17;306(7):737-45.
13. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jöckel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer.* 2000 Apr 15;86(2):289-94.
14. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Sep;70(5):404-423.
15. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol.* 1999 Apr;23(4):443-7.
16. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jun;17(6):1471-4.



17. Jiang DM, Chung P, Kulkarni GS, Sridhar SS. Trimodality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recent Advances and Unanswered Questions. *Curr Oncol Rep.* 2020 Feb 1;22(2):14.
18. Jiang DM, Chung P, Kulkarni GS, Sridhar SS. Trimodality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recent Advances and Unanswered Questions. *Curr Oncol Rep.* 2020 Feb 1;22(2):14.
19. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, Dreicer R, Vogelzang N, Sternberg CN, Bajorin DF, Bellmunt J. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 10;29(17):2432-8.
20. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, Lotan Y, Meeks JJ, Michalski JM, Morgan TM, Quale DZ, Rosenberg JE, Zietman AL, Holzbeierlein JM. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol.* 2017 Sep;198(3):552-559.
21. Tyson MD 2nd, Barocas DA. Quality of Life After Radical Cystectomy. *Urol Clin North Am.* 2018 May;45(2):249-256.
22. Huguet J. Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. *Actas Urol Esp.* 2013 Jun;37(6):376-82.
23. Johnson SB, Yu JB. Bladder Preserving Trimodality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2018 Jun 30;20(9):66.



24. Huddart RA, Birtle A, Maynard L, Beresford M, Blazeby J, Donovan J, Kelly JD, Kirkbank T, McLaren DB, Mead G, Moynihan C, Persad R, Scrase C, Lewis R, Hall E. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE - a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy. *BJU Int.* 2017 Nov;120(5):639-650.
25. Polo-Alonso E, Kuk C, Guruli G, Paul AK, Thalmann G, Kamat A, Solsona E, Thalmann G, Urdaneta AI, Zlotta AR, Mir MC. Trimodal therapy in muscle invasive bladder cancer management. *Minerva Urol Nefrol.* 2020 Dec;72(6):650-662.
26. Efstathiou JA, Mouw KW, Gibb EA, Liu Y, Wu CL, Drumm MR, da Costa JB, du Plessis M, Wang NQ, Davicioni E, Feng FY, Seiler R, Black PC, Shipley WU, Miyamoto DT. Impact of Immune and Stromal Infiltration on Outcomes Following Bladder-Sparing Trimodality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2019 Jul;76(1):59-68.
27. Hamad J, McCloskey H, Milowsky MI, Royce T, Smith A. Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer: a comprehensive review. *Int Braz J Urol.* 2020 Mar-Apr;46(2):169-184.
28. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, Shipley WU, Heidenreich A, Schoenberg MP, Sagalowsky AI, Soloway MS, Stenzl A; International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2013 Jan;63(1):45-57.
29. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, Althausen AF, Zietman AL. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology.* 2002 Jul;60(1):62-7; discussion 67-8.



30. Prout GR Jr, Wesley MN, Yancik R, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK. Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients: a population-based study. *Cancer*. 2005 Oct 15;104(8):1638-47.
31. Koga F, Takemura K, Fukushima H. Biomarkers for Predicting Clinical Outcomes of Chemoradiation-Based Bladder Preservation Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 15;19(9):2777.
32. Kim LHC, Patel MI. Transurethral resection of bladder tumour (TURBT). *Transl Androl Urol*. 2020 Dec;9(6):3056-3072.
33. Russell CM, Lebastchi AH, Borza T, Spratt DE, Morgan TM. The Role of Transurethral Resection in Trimodal Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2016 Oct 27;2(4):381-394.
34. Thomas DJ, Roberts JT, Hall RR, Reading J. Radical transurethral resection and chemotherapy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer: a long-term follow up. *BJU International*. 2001 Dec; 83(4):432-7.
35. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005 Aug;48(2):202-5; discussion 205-6.
36. Mathes J, Rausch S, Todenhöfer T, Stenzl A. Trimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Dec;18(12):1219-1229.



37. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, Kaufman DS, Heney NM, Zietman 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 Dec 1;32(34):3801-9.
38. Korpics MC, Block AM, Martin B, Hentz C, Gaynor ER, Henry E, Harkenrider MM, Solanki AA. Concurrent chemotherapy is associated with improved survival in elderly patients with bladder cancer undergoing radiotherapy. *Cancer*. 2017 Sep 15;123(18):3524-3531.
39. Broughman JR, Vuong W, Mian OY. Current Landscape and Future Directions on Bladder Sparing Approaches to Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2020 Nov 23;22(1):3.
40. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, Crundwell M, Sizer B, Sreenivasan T, Hendron C, Lewis R, Waters R, Huddart RA; BC2001 Investigators. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16):1477-88.
41. Seisen T, Sun M, Lipsitz SR, Abdollah F, Leow JJ, Menon M, Preston MA, Harshman LC, Kibel AS, Nguyen PL, Bellmunt J, Choueiri TK, Trinh QD. Comparative Effectiveness of Trimodal Therapy Versus Radical Cystectomy for Localized Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol*. 2017 Oct;72(4):483-487.
42. 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 Apr;94(1):105-15.



43. Ding H, Fan N, Ning Z, Ma D. Trimodal Therapy vs. Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020 Oct 14;10:564779.

44. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kübler H, Stenzl A, Gakis G. 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. *Urol Oncol.* 2018 Feb;36(2):43-53.

45. Lee CY, Yang KL, Ko HL, Huang RY, Tsai PP, Chen MT, Lin YC, Hwang TI, Juang GD, Chi KH. Trimodality bladder-sparing approach without neoadjuvant chemotherapy for node-negative localized muscle-invasive urinary bladder cancer resulted in comparable cystectomy-free survival. *Radiat Oncol.* 2014 Sep 24;9:213.



6. ANEXOS

6.1. Anexo 1: Hoja de recogida de datos

- **Código de paciente**
- **Edad**
- **Sexo:** 1. Hombre 2. Mujer
- **ASA**
- **Charlson score**
- **HTA:** 0. No 1. Si
- **DM:** 0. No 1. Si
- **Enfermedad CV:** 0. No 1. Si
- **IMC**
- **CVNMI previo:** 0. No 1. Si
- **Histología:** 1. Bajo grado 2. Alto grado 3. CIS
- **Fecha última RTU CVNMI**
- **Lipiodol instilado:** 0. No 1. Si
- **Fecha de diagnóstico CVMI**
- **Anatomía Patológica:** 1. Urotelial puro 2. Mixto
- **Tamaño del tumor:** 1. < 5cm 2. ≥ 5cm
- **CIS:** 0 No 1 Si
- **T:** 2. cT2 3. cT3 4. cT4a 5. cT4b
- **N:** 0. cN0 1. cN1
- **Hidronefrosis:** 0. No 1. Si
- **Localización en la vejiga:** 1. Derecha 2. Izquierda 3. Cúpula 4. Trígono 5. Posterior.
6. Anterior
- **BCG:** 0. No 1. Si
- **Tipo de quimioterapia:** 1. Cisplatino-Gem 2. Carboplatino-Gem 3. MVAC 4. Cddp HD
5. Durvalumab
- **Número de ciclos de quimioterapia**
- **Fecha de inicio de quimioterapia**
- **Fecha de último ciclo de quimioterapia**
- **Número de semanas de retraso**
- **Toxicidad:** 0. No 1. Si
- **RTU realizada después de TMT:** 0. No 1. Si
- **RTU positiva después de TMT:** 0. No 1. Si
- **Respuesta general:** 1. Respuesta completa 2. Respuesta parcial
- **Cistectomía:** 0. No 1. Si
- **Fecha de cistectomía**
- **Fecha de último seguimiento**
- **Recurrencia:** 0. No 1. Si
- **Fecha de recurrencia**
- **Localización de la recurrencia:** 1. Local 2. Ganglionar pélvico 3. Ganglionar
retroperitoneal 4. Metastásico
- **Último seguimiento:** 1. vivo 2. Fallecido por otra causa 3. Fallecido por la enfermedad
- **Motivo de exitus**



6.2. Anexo 2: Dictamen favorable para la realización del estudio por el CEIm FIVO



Comité Ético de Investigación de la Fundación
Instituto Valenciano de Oncología (CEI-FIVO)

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION DE LA FUNDACIÓN INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA

D. Carlos J. Andrés Blasco, Secretario del Comité Ético de Investigación de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (CEI-FIVO),

CERTIFICA

Ha tenido entrada en la secretaría del **Comité Ético de Investigación de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (CEI-FIVO)**, las respuestas al dictamen favorable condicionado del Proyecto de Investigación relacionado a continuación:

- Título: **“Resultados oncológicos del tratamiento trimodal conservador en el cáncer de vejiga músculo-infiltrante.”**
- Nº Expediente CEIm: **2021-25**
- Código: **JPM16**
- Promotor: **Dr. Leoncio Alfonso Arribas Alpuente (Tutor FIVO).**
- Investigador Principal: **Javier Pedrosa Maldonado.**
- Investigadores Colaboradores FIVO: **No participan colaboradores.**
- Centros participantes incluidos en la solicitud: **Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO).**

Tras ser valorada y examinada la documentación, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki (octubre 2013 Fortaleza, Brasil)
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.



Comité Ético de Investigación de la Fundación
Instituto Valenciano de Oncología (CEI-FIVO)

CONSIDERA QUE

El Comité Ético de Investigación de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (CEI-FIVO), en su reunión del **23/02/2022 (acta nº02/22)** decidió emitir dictamen favorable condicionado, y tras subsanación por parte del promotor de la condición establecida procede a emitir un **DICTAMEN FAVORABLE** con relación:

- Promotor: **Dr. Leoncio Alfonso Arribas Alpuente (Tutor FIVO).**
- Investigador Principal: **Javier Pedrosa Maldonado.**
- Investigadores Colaboradores FIVO: **No participan colaboradores.**
- Centros participantes incluidos en la solicitud: **Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO).**
- Documentos aprobados:

DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA (DD/MM/AAAA)
PROTOCOLO	3.0	14/03/2022
CRD	2.0	14/03/2022
HIP/CI	2.0	14/03/2022

El proyecto de investigación no podrá iniciarse en el centro hasta que no se obtenga la correspondiente conformidad de gerencia (el promotor es personal de FIVO) o firmarse el correspondiente contrato (el promotor es externo al centro). Para ello será condición mínima necesaria aportar justificación de haber recibido las autorizaciones de la financiación solicitada. Tanto la conformidad de dirección como el contrato debe solicitarse en la siguiente cuenta de correo electrónico: contratosestudios@fivo.org

Y HACE CONSTAR QUE:

- El CEI FIVO cumple los requisitos legales vigentes (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).
- El CEI FIVO tanto en su composición como en sus Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs), cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
- Durante la evaluación de este estudio, existe el quórum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs).
- A la fecha de aprobación del estudio, la composición del CEI FIVO es la que consta en el Anexo I

Lo que firmo en Valencia, a 24 de marzo de 2022.



Fdo. Carlos J. Andrés Blasco

SECRETARIO CEIm FIVO

DICTAMEN PROYECTO DE INVESTIGACION, Página 2



Anexo I: COMPOSICIÓN DEL CEIm

Presidente: D. Esteban Morcillo Sánchez (Farmacólogo Clínico).

Vicepresidente: D. Vicente Guillem Porta (Médico Especialista en Oncología).

Secretario técnico: D. Carlos Andrés Blasco (Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria).

Vocales: D. Ismael Pastor Climente (Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria).

- D. Joaquín Gavilá Gregori (Médico Especialista en Oncología).
- D. Ángel Luis Guerrero Zotano (Médico Especialista en Oncología).
- D^a Lourdes Bello Luna (Licenciada en Derecho).
- D^a M^a José Ortega García (Licenciada en Derecho).
- D. Julio Tudela Cuenca (Farmacéutico Especialista en Análisis Clínicos).
- D. Jose Luis Trillo (Farmacéutico de Atención Primaria).
- D. Ignacio Martín Doménech (Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria).
- D. David Hervás Marín (Licenciado Bioestadística).
- D^a Josefina Balaguer Cusi (Miembro Lego).
- D. Javier González Cervantes (Doctor en Enfermería).
- D^a Elena Oliete Ramírez (Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria).
- D. Antonio José Revert Ventura (Médico Especialista en Radiología).
- D. Antonio Salvador Sanz (Médico Especialista en Cardiología).
- D. Miguel Ángel Sanz Alonso (Médico Especialista en Hematología).



6.3. Anexo 3: Conformidad de la dirección del centro (IVO)



Gregorio Gea, 31
46009 – VALENCIA
Tfno.: 96 110 46 73 / 74
E-mail: ceim@fivo.org

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. Manuel Llombart Fuertes, en calidad de Director General de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, visto el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (CEIm FIVO),

CERTIFICA

Que conoce la propuesta para realizar en el centro el siguiente Proyecto de Investigación:

- Título: “Resultados oncológicos del tratamiento trimodal conservador en el cáncer de vejiga”.
- Nº Expediente CEIm: 2021-25
- Código: JPM16
- Investigador Principal: Javier Pedrosa Maldonado
- Promotor: Dr. Leoncio Arribas Alpuente

Que acepta la realización de dicho Proyecto de Investigación en este Centro.

Lo que firmo en Valencia, a 25 de Marzo de 2022

Fdo.: D. Manuel Llombart Fuertes

Director General

Fundación Instituto Valenciano de Oncología

CÁNCER DE VEJIGA MÚSCULO-INVASIVO: EFICACIA DEL TRATAMIENTO TRIMODAL COMO ALTERNATIVA A LA CISTECTOMÍA RADICAL



Pedrosa. J¹ ; Dr. Arribas L²



Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia.¹

Hospital Instituto Valenciano de Oncología. Servicio de Oncología Radioterápica.²

INTRODUCCIÓN

El tratamiento estándar del cáncer de vejiga músculo-invasivo es la cistectomía radical (CR), pero conlleva una morbilidad y una importante alteración de la calidad de vida.

El tratamiento trimodal (TMT) conservador (que combina la resección transuretral máxima del tumor, la quimioterapia y la radioterapia) puede ser una alternativa eficaz de preservación vesical en el tratamiento de estos tumores.

OBJETIVOS

Este estudio pretende comprobar que el tratamiento trimodal es eficaz en pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo seleccionados como alternativa a la cistectomía radical.

El objetivo principal es valorar el control local que tiene el tratamiento trimodal sobre el cáncer de vejiga músculo-invasivo y su repercusión en la preservación vesical y la supervivencia global (SG).

Como objetivo secundario, se compara esta serie con una serie de pacientes similar tratados en el servicio de Urología del IVO con cistectomía radical.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analiza retrospectivamente la evolución de 31 pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga músculo-invasivo que fueron tratados con tratamiento trimodal en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO).

El esquema de radioterapia empleado en el IVO incluye la técnica de radioterapia de intensidad modulada (IMRT), aplicándose dosis superiores en el lecho tumoral respecto a las que se aplican en el margen total de la vejiga en 30 fracciones (6 semanas).

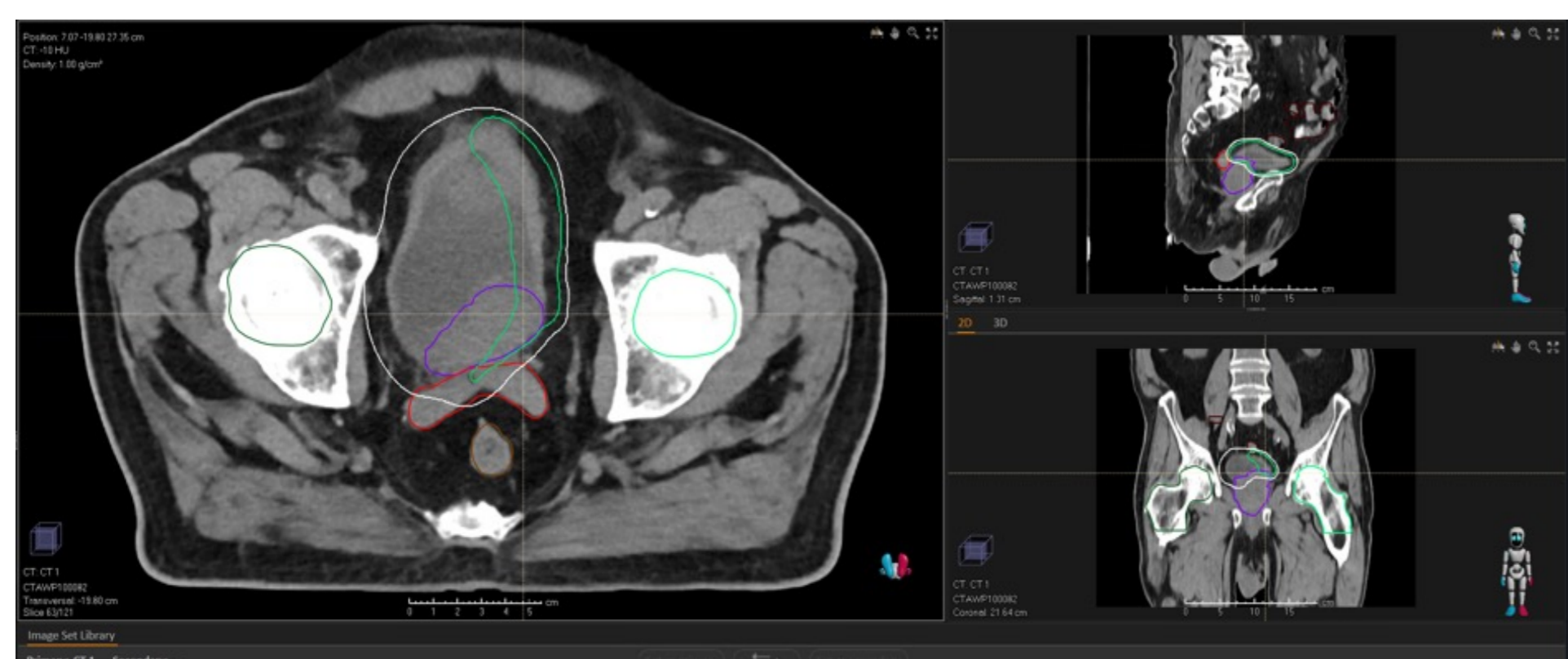


Figura 1. Planificación radioterápica

RESULTADOS

	Recaída local	Recaída metastásica	Recaída local + metastásica	No recaen
TMT (n=31)	4 (12,91%)	1 (3,22%)	1 (3,22%)	25 (83,87%)
CR (n=40)	2 (5%)	1 (2,5%)	0 (0%)	37 (92,5%)

Figura 2. Comparación de las recaídas entre la series tratadas con TMT y CR.

	Supervivencia global (SG)		Supervivencia libre de recidiva local (SLRL)	
	12 meses	24 meses	12 meses	24 meses
TMT	100%	100%	88,9%	77,8%
CR	89,7%	89,7%	97,1%	90,6%

Figura 3. Comparación de la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de recidiva local (SLRL) entre las series tratadas con TMT y CR.

De las 5 recaídas locales que se produjeron en el grupo tratado con TMT, 4 de ellas lo hicieron con un tumor no músculo-invasivo que pudo ser tratado de forma conservadora y hasta la fecha de seguimiento se mantiene el control tumoral. Por el contrario, un paciente recayó con un tumor invasivo por lo que fue sometido a cistectomía radical.

Por tanto, la tasa de preservación vesical de nuestro grupo de estudio es del 96,77%; frente al 3,23% que precisó cistectomía radical.

CONCLUSIÓN

El control local se logra en el 83,87% de del total de pacientes, al recaer localmente 5 de ellos, preservándose la vejiga en el 96,77% de los pacientes. La supervivencia global (SG) a 24 meses de seguimiento es del 100%.

El tratamiento trimodal (TMT) es una alternativa eficaz a la cistectomía radical en el tratamiento del cáncer de vejiga músculo invasivo en pacientes seleccionados.