

# Experiencia en la preservación de órgano en cáncer de vejiga con infiltración a la capa muscular

## *Experience in organ preservation in bladder cancer with infiltration of the muscular*

Villavicencio-Queijeiro MA<sup>1</sup>, Luján-Castilla PJ<sup>2</sup>, Flores-Vázquez F<sup>3</sup>, Bautista-Hernández Y<sup>3</sup>, Núñez-Guardado G<sup>1</sup>, Rubio-Nava Ó<sup>1</sup>.

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de vejiga incluye 3 variantes: superficial 80%, invasivo 15-20% y enfermedad metastásica 5%, cada una de ellas requiere un tratamiento distinto.

En el cáncer invasivo existe una mayor probabilidad de afección ganglionar y de metástasis, por lo que se presentan diferentes opciones de tratamiento como la cistectomía radical o la preservación de órgano con QT/RT (quimiorradioterapia).

**Objetivo:** Determinar la respuesta en el tratamiento de preservación de órgano con quimioterapia (QT)/radioterapia (RT) en cáncer invasivo de vejiga en la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México (HGM) de enero del 2000 a diciembre del 2005.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo incluyendo las siguientes variables: sexo, edad, cuadro clínico, estadio clínico, histología de células transicionales, hidronefrosis, grado de resección transuretral (RTU).

**Resultados:** Se incluyeron 18 pacientes de ambos sexos, con una media de edad de 78.6 años, estadio clínico T2-T4. El manejo fue de 2-3 ciclos de QT de inducción, seguido de RT a pelvis 40 Gy en 20 sesiones con aplicación semanal de platino, posteriormente cistoscopia y RT a vejiga dosis 24.7 Gy en 13 sesiones. Sólo 12 (70.5%)

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Bladder Cancer includes 3 entities. The first one is the superficial 80%, the invasive 15-20% and the metastatic illness 5%. Each one with a different treatment.

In the invasive cancer exists the possibility of metastasis and ganglion illness. Then, there are different treatments such as: radical cystectomy or the organ sparing with QT/RT (chemoradiotherapy).

**Objective:** To describe the response to the organ sparing treatment with QT/RT in muscle invading bladder carcinoma in the Radiotherapy Unit of Hospital General de Mexico (HGM) from January 2000-December 2005.

**Material and procedure:** A retrospective study was done including variables such as: gender, age, medical profile, clinical stage, transitional cell carcinoma, obstructive uropathy, transurethral resection grade (RTU).

**Results:** The research included 18 patients, both men and women, whose age rate was 78.6 years, and their clinical stage was T2, T3 and T4. The treatment consisted in 2-3 QT induction cycles (chemotherapy), followed by RT (radiotherapy) pelvis 40Gy in 20 sessions with a weekly cisplatin administration, followed by cystoscopy and bladder RT, dose 24.7 Gy in 13 sessions. Only 12 (70.5%) of the patients finished the treatment and from them, 6 (50%) are alive without any activity and 5 (83%) preserve the organ.

**Conclusion:** It is considered that the is adequate in those patients with muscle invading bladder carcinoma T2-3 of UICC, increases the illness-free interval without modifying the life quality of the patient, but it is necessary to make the correct choice of the patients that are candidates to this treatment.

<sup>1</sup>Residente de Radiooncología, <sup>2</sup>Jefe de la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México, <sup>3</sup>Médico de Base de Radioterapia.

pacientes terminaron el tratamiento y de éstos 6 (50%) están vivos sin actividad y 5 (83%) conservan el órgano.

**Conclusión:** Se considera que la preservación de órgano es una opción de tratamiento en aquellos pacientes con cáncer de vejiga invasivo lesiones T2-T3 del UICC, ya que incrementa el periodo libre de enfermedad, sin modificar la calidad de vida del paciente, pero para ello es necesario realizar una adecuada selección de los pacientes candidatos a este manejo.

**Palabras clave:** preservación de órgano, cáncer de vejiga.

**Key words:** organ preservation treatment, bladder carcinoma

## ▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es la tercera causa de consulta urológica, en México en el 2001 de acuerdo al Registro Histológico de Neoplasias en México (RHNM)<sup>1</sup>, se registraron 2,170 casos, con predominio 2:1 en el sexo masculino, y en pacientes mayores de 45 años se encuentra dentro de las primeras cinco causas de muerte. La enfermedad incluye un espectro que se divide en 3 categorías:<sup>2</sup> superficial 80%, invasivo 15-20% y metastásico 5%. Cada presentación tiene diferente comportamiento clínico el cual debe tomarse en cuenta cuando se determina el pronóstico y el tratamiento.

En los tumores superficiales el objetivo es prevenir las recurrencias y progresión a lesiones invasoras o incurables. En el caso de la enfermedad metastásica se debe elegir la mejor paliación.

El carcinoma invasivo de células transicionales se caracteriza por ser lesiones con involucro de la capa muscular (T2), grasa perivesical (T3) u órganos adyacentes (T4) de acuerdo a la clasificación de la UICC<sup>3</sup> (*Internacional Union Against Cancer*); la afectación ganglionar<sup>2</sup> T2 del 6 al 20%, T3 del 20 al 30% y T4 del 45 a 59%, que disminuyen la supervivencia a 5 años a sólo 29%, y en caso de afectación de < 5 ganglios 35% y con > 6 ganglios sólo 17% estarán vivos.

Para el carcinoma de células transicionales invasivo, los principales tipos de tratamiento son la cistectomía y la de preservación del órgano con quimiorradioterapia, aunque existe controversia acerca de cuál es la mejor opción.

Hasta antes de 1980 el manejo estándar del cáncer de vejiga invasivo consistía en cistectomía radical, sin mejoría en la supervivencia, ya que a 5 años del 40-50%<sup>4</sup> de

los pacientes fallecen por enfermedad metastásica, sin dejar de largo el impacto en la calidad de vida del paciente, por ello diferentes centros oncológicos a nivel mundial realizaron estudios para valorar la efectividad del tratamiento combinado en lesiones con afectación de la capa muscular,<sup>5</sup> tomando en cuenta que en 50% pueden tener enfermedad oculta y del 50-70% tendrán diseminación hematogena.<sup>2</sup>

El objetivo del tratamiento de preservación de órgano es mejorar el control (local y a distancia), la supervivencia y calidad de vida sin ocasionar toxicidad en los tejidos sanos.

Algunos estudios retrospectivos sugieren que la combinación de resección transuretral del tumor (RTU) seguido de aplicación de QT con varios fármacos, pueden producir incrementos en la tasa libre de recurrencia en la vejiga y una mayor tasa de respuestas completas en la biopsia de control.<sup>6-8</sup> Las tasas de supervivencia a 5 años va del 48-62% y la preservación de órgano del 20-44%.

El RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*), ha realizado 5 estudios fase I-II y sólo uno fase III, en los cuales evalúa la terapia combinada en cáncer invasivo de vejiga en pacientes candidatos a cistectomía, donde el objetivo principal fue incrementar la tasa de curaciones y el secundario la preservación del órgano.

Los 6 protocolos del RTOG incluyen 415 pacientes con lesiones T2-T4a, manejados con RTU + QT + RT y de acuerdo a la respuesta se realizó preservación o cistectomía radical.

El primer estudio fue 85-12<sup>9</sup> que incluyó 42 pacientes no candidatos a cistectomía, a los cuales se realizó RTU seguido de RT dosis de 40 Gy y QT concomitante con platino y en caso de respuesta incompleta se llevó a

cabo cistectomía. Este fue el primer reporte de seguridad y eficacia de QT/RT concomitante, con una supervivencia a 5 años de 52% y respuestas completas del 66%, se demostró que en las lesiones T2 la supervivencia a 4 años es del 64% y en T3-4 del 24%.

El 88-02<sup>10</sup> tomó como base un estudio piloto del Hospital General de Massachusetts, con 91 pacientes, que recibieron RTU + QT (2 ciclos previos con el esquema MCV con metotrexato + cisplatino + vinblastina) y RT junto con cisplatino, se reportó supervivencia a 5 años del 51%, con respuestas completas del 75%, con buena tolerancia.

El 89-03<sup>11</sup> es un estudio fase III que evaluó la eficacia de la QT neoadyuvante con el esquema MCV, sin embargo, a pesar de incluir 174 pacientes fue cerrado de forma temprana por la toxicidad hematológica (leucopenia y sepsis), que ocasionó la muerte de 3 pacientes. Con 60 meses de seguimiento, la supervivencia global a 5 años fue del 49%, 35% de estos pacientes tuvieron enfermedad metastásica, 33% con el esquema MCV y 39% sin QT. El 38% de los pacientes preservaron el órgano, 36% con QT y 40% sin QT. Demostró que 2 ciclos previos de QT no impactan en supervivencia global y libre de enfermedad metastásica.

En el estudio RTOG 95-06,<sup>12</sup> se realizó de acuerdo con un esquema de la Universidad de París, evaluó en 34 pacientes un esquema de RT con fraccionamiento alterado con QT concomitante con 5-fluorouracilo (5FU) y cisplatino, en 17 días. En este protocolo se excluyeron pacientes con hidronefrosis y depuración de creatinina mayor a 60 mL/min. En 67% las respuestas fueron completas, con supervivencia a 3 años del 83%, no obstante, 21% desarrollaron toxicidad hematológica grado 3-4. De los pacientes con respuesta completa 45% presentaron recurrencias superficiales.

El RTOG 97-06,<sup>13</sup> evaluó el número de ciclos de QT adyuvante en caso de preservación o cistectomía radical. Se utilizó QT de inducción y de consolidación, el esquema de RT consistió en la administración de 2 fracciones al día, la primera con dosis 1.8 Gy a la pelvis y la segunda 1.6 Gy al primario, con un intervalo entre éstas de 4-6 horas y de forma concomitante se administró cisplatino (30 mg/m<sup>2</sup>), los primeros tres días de cada semana. Después del esquema de QT/RT se valoró la respuesta, si era completa se realizaba consolidación con 3 ciclos de QT con el esquema MCV. El 11% de los pacientes cursaron con toxicidad grado 3-4 durante la inducción y la consolidación. La tasa de respuestas completas fue del 71%, únicamente 40% de los pacientes recibieron tres ciclos completos de consolidación con QT y de éstos 35% tuvo toxicidad grado 3. Se valoró el beneficio

potencial de la QT adyuvante para retrasar o prevenir la enfermedad metastásica que fue del 18% a 2 años comparado con el protocolo 89-03, en donde 31% de los pacientes desarrollaron enfermedad metastásica.

En el protocolo RTOG 99-06,<sup>14</sup> se utilizó un esquema de QT basado en cisplatino (70 mg/m<sup>2</sup>, el primer día) y gemcitabina (1,000 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15). En estudios fase II-III<sup>15,16,17</sup> de pacientes con enfermedad metastásica, se demostró la efectividad de este esquema, con una menor toxicidad comparado con el que combina metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino; la otra innovación realizada en este estudio fue el uso del paclitaxel<sup>18,19</sup> como radiosensibilizador en la inducción y consolidación, pendiente aún el reporte de los resultados.

Una publicación reciente<sup>20</sup> considera que dentro de los factores pronóstico relacionados con la respuesta a la RT son: el tiempo total de tratamiento, el nivel de hemoglobina previo al tratamiento y la capacidad vesical. El estudio señala que al prolongarse 10 días el tratamiento, disminuye 10% la probabilidad de control local y 14% la supervivencia global. El análisis de los resultados clínicos reveló que la Hb y la capacidad vesical previas al tratamiento, reflejan la progresión tumoral, encontrando una correlación estadísticamente significativa entre estas dos.

## ▷ MATERIAL Y MÉTODOS

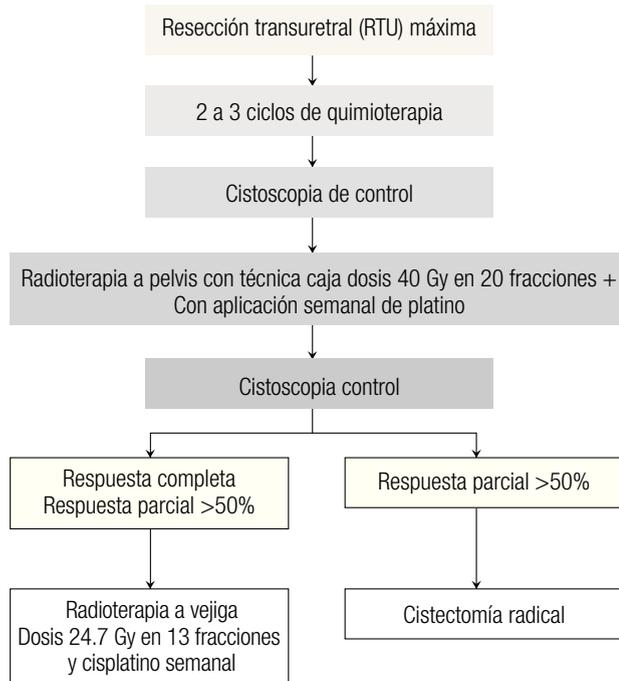
El presente estudio es una revisión retrospectiva de pacientes con cáncer de vejiga con invasión de la capa muscular, manejados con quimiorradioterapia (QT/RT) para preservación de órgano, atendidos en la unidad de radioterapia del Servicio de Oncología del Hospital General de México, durante el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2005. Se registraron 26 casos de carcinoma de células transicionales con invasión de la capa muscular. Los exámenes de laboratorio y gabinete practicados fueron los siguientes: química sanguínea, biometría hemática, depuración de creatinina, tomografía abdominopélvica simple y contrastada; el protocolo de tratamiento se muestra en la **Figura 1**.

Los criterios de inclusión fueron: a) Carcinoma de vejiga de células transicionales con afección de la capa muscular, b) Resección transuretral, c) Manejo neoadyuvante con QT y d) Aceptación del tratamiento por parte del paciente.

Sólo 18 pacientes fueron candidatos a manejo de preservación con QT/RT, 8 pacientes se excluyeron del estudio por diferentes causas. Se utilizaron diversos esquemas de quimioterapia: MCV, MVAC (metotrexato, vinblastina, adriamicina y platino), gemcitabina monodroga y gemcitabina con carboplatino, se administraron

**Figura 1.**

Protocolo para preservación de vejiga en cáncer invasivo



de 2 a 3 ciclos de neoadyuvancia y posteriormente se inició manejo con radioterapia a la pelvis, con dosis diaria de 2 Gy, dosis total 40 Gy en 4 semanas. Los pacientes que no tuvieran contraindicación recibieron cisplatino o carboplatino, de forma semanal junto con la radioterapia. Después de la radioterapia se realizó cistoscopia de control y citología urinaria, a los pacientes que tuvieran respuesta parcial mayor del 50% o completa, se administró incremento con radioterapia a la vejiga dosis diaria 1.9 Gy, dosis 24.7 Gy en 13 fracciones en dos semanas y media. Al término de la consolidación los pacientes fueron evaluados, el primer año cada 2 meses con cistoscopia y citología urinaria, en el segundo año se realizó cada 3 meses y a partir del tercer año cada 6 meses, con tomografía abdomino-pélvica simple y contrastada de forma anual.

El volumen blanco en la primera fase de la radioterapia incluyó la vejiga y los linfáticos de la pelvis, basados en los resultados de la resección transuretral y la tomografía inicial. Se empleó técnica de caja, con 4 campos (anteroposterior y posteroanterior y 2 laterales), se utilizó equipo Cobalto ( $^{60}\text{Co}$ ) o acelerador lineal (AL) con diferentes energías 6, 10 y 18 MV. La radioterapia de

**Tabla 1.**

Características del paciente y del tumor primario, previas al inicio del tratamiento

Características	Número	Porcentaje
Pacientes	18	100
<b>Género</b>		
Masculino	15	83.3
Femenino	3	16.6
Media edad	78.6 (51-72)	
<b>Estadio clínico</b>		
T2	11	61
T3	6	33.3
T4	1	5.5
<b>Cuadro clínico</b>		
Hematuria	14	77.7
Irritativa	3	16.6
Lumbalgia	1	5.5
<b>Uropatía obstructiva</b>		
Presente	3	16.6
Ausente	15	83.3
<b>Resección transuretral</b>		
Completa	8	44.4
Incompleta	9	50
Desconocida	1	5.5

consolidación se administró sólo a la vejiga con margen de 2 cm, con técnica de caja (reducción de campos) o técnica de tres campos (anterior y dos oblicuos posteriores).

La toxicidad aguda con QT se reportó de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los de la RT con los criterios del RTOG.

Se valoró control local de acuerdo a los resultados de la cistoscopia y de la tomografía.

La media de edad fue de 78.6 años, con un rango de 51-72, 83.3% eran del sexo masculino y 16.6% femenino. En 77.7% la sintomatología fue hematuria, 16.6% disuria y 5.5% lumbalgia. La estadificación de acuerdo al UICC fue T2 61%, T3 33.3% y T4a 5.5%. Los esquemas de QT utilizados fueron los siguientes MCV 77%, MVAC 11.1%, gemcitabina 5.5% y gemcitabina con platino 5.5%. El 27.7% (5 pacientes) tuvieron toxicidad a la QT, 5.5% nefrotoxicidad, 11.1% anemia y 11.1% procesos infecciosos agregados. La QT-RT, la recibieron 44.4% (8 pacientes), y en 55.5% no se administró por diversas circunstancias (**Tablas 1-2**).

La primera fase de RT sólo la terminaron 17/18 (94.4%) pacientes, y 1 (5.5%) abandonó el tratamiento.

**Tabla 2.**  
Características del tratamiento con quimioterapia

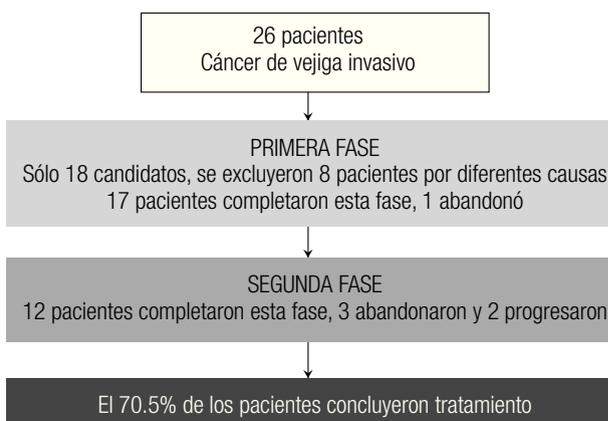
Características	Número	Porcentaje
<b>Esquema</b>		
MCV	14	77.7
MVAC	2	11.1
Gemcitabina	1	5.5
Gemcitabina y platino	1	5.5
<b>Adyuvancia</b>		
Con	10	55.5
Sin	8	44.4
<b>Toxicidad renal</b>		
Síndrome anémico	1	5.5
Infecciones vías urinarias	2	11.1
Infecciones respiratorias superiores	2	11.1

**Tabla 3.**  
Características del tratamiento con radioterapia

Características	Número	Pacientes
<b>Primera fase radioterapia</b>		
Concluyeron	17	94.5
Inconclusa	1	5.5
<b>Equipo</b>		
Cobalto	7	38.8
Acelerador lineal	11	61.1
<b>Cistoscopia control</b>		
Realizada	7	61.1
No realizada	11	38.8
<b>Segunda fase</b>		
Concluyeron	12	70.5
Abandonaron	3	17.6
Progresaron	2	11.7
<b>Equipo</b>		
Cobalto	5	41.6
Acelerador lineal	7	58.3
Toxicidad	11	61
Enteritis	7	38.8
Cistitis y enteritis	2	11.1
Cistitis	2	11.1

Se utilizó <sup>60</sup>Co en 38.8% y Al en 61.1%. Se realizó cistoscopia antes de la consolidación con RT en 61.1% de los casos, de éstos en 90% de los casos no se encontró lesión, 9% respuesta parcial >50%; en 38.8% no se realizó por diferentes razones. En la segunda fase de la RT se utilizó <sup>60</sup>Co en el 41.6% y Al en 58.3%. Sólo 12 (70.5%) pacientes terminaron el protocolo, 3 (17.6%) abandonaron

**Figura 2.**  
Resumen del tratamiento



el tratamiento y 2 (11.7%) tuvieron progresión de la enfermedad. El 61.1% de los pacientes tuvieron toxicidad a la RT, 38.8% enteritis grado 2, 11; 1% tuvo disuria y enteritis grado 2 y 11; 1% disuria grado 3 (Tabla 3).

Se realizó seguimiento con cistoscopia y tomografía de control, con recurrencia en 2 casos (11.1%) a los 39 meses (36-42 meses), de los cuales uno se manejó con cistectomía de salvamento y el otro rechazó el procedimiento.

En 6 (50%) casos los pacientes están vivos sin actividad, y en 6 (50%) se ignora el estado actual, del grupo de pacientes vivos sin actividad 5 (83.3%) conservan el órgano. En los estudios de tomografía de control se reporta engrosamiento de la pared vesical en 5 casos (41.6%) con estudio de cistoscopia normal (Figura 2).

Dentro de los factores de mal pronóstico en 3 casos (16.6%) fue uropatía obstructiva y en 2 de estos casos fue necesario colocar sonda de nefrostomía durante el tratamiento, lo que ocasionó incremento en el tiempo total de tratamiento con RT, 1 paciente tuvo enfermedad multicéntrica y otro hipertensión arterial sistémica. El tiempo total de tratamiento fue de 73.5 días (52-104), el incremento en el tiempo de tratamiento se presentó en un caso asociado a colocación de sonda de nefrostomía.

En el grupo de pacientes vivos sin actividad el tiempo de supervivencia libre de enfermedad fue de 39 meses, mientras que en el grupo que se ignora el estado actual el seguimiento es de sólo 15.3 meses. De los 3 pacientes con uropatía obstructiva sólo uno terminó tratamiento y uno de los pacientes que recayó tenía enfermedad multicéntrica.

## ▷ DISCUSIÓN

Por las características de la población que acude al HGM y los factores de mal pronóstico, sólo 70.5% de los pacientes concluyeron el tratamiento, de éstos 50% están vivos sin actividad y 5/6 conservaban la vejiga.

El signo clínico más frecuente es la hematuria hasta en 77%, en cuanto a la distribución por sexo, predominó el masculino con relación 2:1. De acuerdo a la estadificación de la UICC más del 90% correspondían a lesiones T2-T3 y un porcentaje menor al 6% de pacientes con lesiones T4a, que fue uno de los pacientes que abandonó el tratamiento.

A diferencia de los resultados del estudio fase III del RTOG 89-03,<sup>11</sup> en el cual se evaluó en 174 pacientes la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante con el esquema MCV que fue suspendido por toxicidad hematológica y sepsis, en la serie 77% de los pacientes fueron tratados con el esquema MVC sin que se presentaran muertes relacionadas con la administración de ésta. El 11% de los pacientes que cursaron con procesos infecciosos se manejaron de forma ambulatoria con buena respuesta médica.

Se utilizó el esquema de manejo del Hospital General de Massachusetts,<sup>8,21</sup> que reportó en un grupo de 190 pacientes que 60% de los que recibieron QT/RT tenían control a largo plazo, con recurrencias invasivas en 16% y supervivencia específica de enfermedad a 10 años fue 60% y en 45% se preserva el órgano, con función urodinámica normal en 75% de los casos.

Los estudios iniciales fase II,<sup>10,22</sup> realizados con quimioterapia neoadyuvante, demostraron una mejoría en el control local y la supervivencia; sin embargo, esto no fue corroborado por los estudios fase III, el más grande incluyó 976 pacientes con lesiones T2-T4 aleatorizados para recibir 3 ciclos de quimioterapia con el esquema MVC seguido de cistectomía o radioterapia comparado con el mismo tratamiento sin quimioterapia, no se encontró diferencia en la supervivencia global entre los dos brazos (55 y 50%, respectivamente).<sup>23</sup> El control local no se modificó por la quimioterapia, sólo se presentó retraso para el desarrollo de la enfermedad metastásica.

Existe un metaanálisis<sup>24</sup> de 2,688 pacientes de 10 estudios que demostró una ventaja en la supervivencia con el uso de quimioterapia basada en platino. Con una reducción relativa del riesgo de muerte del 13% e incremento en la supervivencia a 5 años del 45 al 50%. Hay un incremento en la supervivencia libre de enfermedad local del 13% y libre de enfermedad metastásica del 18%.

En nuestra serie se encuentra que de forma similar a lo reportado en la literatura, 50% de los pacientes estaban libres de enfermedad a 5 años, y de éstos 83%

conservan el órgano. Se presentaron 2 casos de recurrencias invasivas a los 39 meses en promedio, las cuales fueron manejadas con cistectomía radical. En los estudios tomográficos realizados como parte del seguimiento de nuestros pacientes, encontramos que en 41% existe engrosamiento difuso de la pared vesical sin que esto condicione alteraciones en el llenado o vaciamiento vesical.

Se incluyeron en el estudio 3 pacientes con factores de mal pronóstico, que afectó la respuesta al tratamiento, ya que fueron los casos en los cuales el tiempo total de tratamiento se incrementó y uno de ellos cursó con recaída asociada a enfermedad multicéntrica o multifocal.

De acuerdo con los estudios publicados no se conoce aún cuál es la mejor combinación para el manejo con QT/RT, y en qué casos está indicada la neoadyuvancia con quimioterapia, así como número de ciclos o en cuales el manejo concomitante permite obtener resultados óptimos.

Se considera que la preservación de órgano es un tratamiento adecuado en aquellos pacientes con cáncer de vejiga invasivo con lesiones T2-T3 del UICC, únicas menores a 5 cm, resección transuretral completa, sin carcinoma *in situ* coexistente, sin hidronefrosis, con Hb previa al tratamiento >12 mg/dL, y con respuesta completa a QT/RT.

Con base en lo señalado en la literatura, deberá evaluarse el tiempo total de tratamiento, por su impacto en el control local y la supervivencia global, además del nivel de Hb y la capacidad vesical previa al tratamiento como factores relacionados con la progresión tumoral.

## ▷ CONCLUSIÓN

La preservación de órgano da buenos resultados en pacientes seleccionados, ya que incrementa el periodo libre de enfermedad sin modificar la calidad de vida del paciente, por lo cual es necesario realizar la elección correcta de los candidatos a este manejo con base en los factores pronóstico conocidos para determinar el impacto en control local.

## Bibliografía

1. Compendio: Cáncer/RHNM/2001/Morbilidad/Mortalidad <http://www.dgepi.salud.gob.mx/divent/rhnm-01/rhnm-01.htm>
2. Gunderson L. Clinical Radiation Oncology, 2<sup>nd</sup> edition, 2007.
3. TNM Classification of Malignant Tumors. Sobin LH, Wittekind C. Sexta edición 2002:199-202.
4. Arias F, Domínguez MA, Martínez E, Illarramendi JJ, Miquelez S, Pascual I, Marcos M. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:373-378.
5. Matos T, Cufer T, Cervek J, Borstnar S, Krageli B, Zumer-Pregeli M. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (Organ-Sparing approach). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:403-409.

6. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, Althausen AF, Heney NM. Invasive Bladder Cancer: Treatment Strategies Using Transurethral Surgery, Chemotherapy and Radiation Therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:937-943.
7. Scher HI, Herr HW, Sternberg C. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Experience with the MVAC regimen. *Br J Urol* 1989;64:250-256.
8. Shipley WU, Prout GR, Einstein AB *et al.* Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* 1987;258:931-935.
9. Tester W, Porter A, Asbell S *et al.* Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:783-790.
10. Tester W, Caplan R, Heaney J. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996;14:119-126.
11. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WJ. A phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of RTOG 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16:3576-93.
12. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU *et al.* The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: Phase I/II of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 2000;5:471-476.
13. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS *et al.* RTOG 97-06: initial report of a Phase I/II trial of bladder conservation employing TURBT, accelerated irradiation sensitized with cisplatin followed by adjuvant MCV chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:20.
14. Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ *et al.* Overview of bladder cancer trials in the radiation therapy oncology group. *Cancer* 2003;97:2115-2119.
15. Moore MJ, Winquist EW, Murray N *et al.* Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a Phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999;17:2876-2881.
16. Kaufman DS, Raghavan D, Carducci M *et al.* Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1921-1927.
17. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT *et al.* Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, cisplatin, vinblastine, doxorubicin, in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large randomized multinational, Phase III study. *J Clin Oncol* 2000;17:3068-3077.
18. Roth BJ. The role of paclitaxel in the therapy of bladder cancer. *Semin Oncol*, 1995;22(5 Suppl 12):33-40.
19. Dreicer R, Manola J, Roth B *et al.* Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study. *J Clin Oncol* 2000;18:1058-1061.
20. Majewski W, Maciejewski B, Majewski S *et al.* Clinical Radiobiology of stage T2-T3 bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:60-70.
21. 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;60:62-68.
22. Wajzman Z, Marino R, Parsons J. Bladder-sparing approach in the treatment of invasive bladder cancer. *Semin Urol* 1990;8:210-215.
23. Ghersi D, Stewart LA, Parmar MKB. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer; a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;354:533-540.
24. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927-1934.