

TUMORES DE VEJIGA

Sandra Canós Puente ⁽¹⁾, Jorge Pastor Peidro ⁽²⁾

⁽¹⁾ *R3 Oncología Radioterápica Instituto Valenciano de Oncología (IVO)*

⁽²⁾ *Oncología Radioterápica ASCIRES*

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de vejiga es la séptima causa de cáncer en la población masculina mundial, y la décima en el caso de ambos sexos. La media de edad de presentación se sitúa entre los 60 y 70 años ⁽¹⁾. La incidencia y mortalidad varía entre países debido a las diferencias en factores de riesgo, tasas de detección y disponibilidad de tratamientos. En España, se registran de 27 a 30 casos por 100.000 habitantes/año en hombres y de 3 a 5 casos por 100.000 habitantes/año en mujeres, con 5 muertes por cada 100.000 habitantes/año.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con neoplasias vesicales se presentan como enfermedad confinada a la mucosa (Ta, carcinoma in situ (CIS)) o submucosa (T1). En pacientes <40 años este porcentaje es incluso mayor. La prevalencia de pacientes con Ta-T1 y CIS es mayor debido al bajo riesgo de mortalidad cáncer específica y mayor supervivencia en comparación con los tumores T2-T4 ^(2,e).

FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo implicados en el cáncer de vejiga el tabaco es el más importante, contribuyendo al desarrollo del 50% de las neoplasias vesicales. Este riesgo se incrementa con la intensidad y el tiempo fumando, con un riesgo aumentado en 4.1 puntos en pacientes fumadores y en 2.2 puntos en exfumadores frente a la población no fumadora.

Después del tabaco, la exposición laboral a carcinógenos, como son las aminas aromáticas, hidrocarburos policíclicos aromáticos e hidrocarburos clorados, son la segunda causa, contribuyendo a la aparición del 10-20% de los cánceres de vejiga.

Otros factores de riesgo bien documentados ^(2,3) son la irradiación pélvica por otras patologías neoplásicas, con un incremento del riesgo de 1.7; la infección o exposición a *S. Haematobium*, fundamentalmente en países en desarrollo; el género, siendo más frecuente en varones, pero presentándose en estadios más avanzados y con peores tasas de supervivencia en las mujeres; o la predisposición genética. La presencia de factores genéticos, como los polimorfismos en dos genes detoxificadores de carcinógenos, GSTM-1 y NAT-2 sugiere que podrían ser los responsables de una mayor susceptibilidad al desarrollo de neoplasias vesicales en algunos pacientes. En el caso del CIS se pueden detectar frecuentemente mutaciones en TP53, RB1 y PTEN. Y en los tumores de vejiga musculo-infiltrantes las alteraciones del gen transportador de

urea SLC14A que se asocia con concentración urinaria y por lo tanto con variaciones en el contacto de los carcinógenos con las superficies uroteliales podría ser también un factor de riesgo.

HISTOLOGÍA

Subtipos

Entre los subtipos histológicos se encuentran^(2,3):

- Carcinoma urotelial (más del 90% de los casos)
- Carcinoma urotelial con diferenciación parcial escamosa y/o glandular
- Carcinoma urotelial micropapilar
- Carcinoma urotelial microquístico y variante anidada
- Plasmocitoide, células gigantes, difuso, indiferenciado
- Linfopitelioma like
- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma urotelial sarcomatoide
- Carcinoma urotelial variante neuroendocrino

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La hematuria suele ser el síntoma más común de las neoplasias de vejiga, presentándose como hematuria macroscópica no dolorosa e intermitente. Otros síntomas pueden ser: hematuria microscópica, sintomatología irritativa miccional consistente en disuria, urgencia e incremento de frecuencia, asociándose estos últimos al CIS no musculo infiltrante, o dolor pélvico u obstrucción urinaria en el caso de tumores avanzados.

DIAGNÓSTICO

El abordaje diagnóstico debe incluir^(2,3):

- Anamnesis completa, centrada en síntomas del tracto urinario.
- Examen físico, debe incluir tacto rectal y vaginal bimanual.
- Citología urinaria. Alta sensibilidad en pacientes de alto grado y es un indicador útil en el caso de CIS. Sin embargo, una citología negativa no excluye la presencia de patología tumoral.
- Cistoscopia. Es el “gold standard” junto con la Resección Transuretral (RTU) para el diagnóstico y obtener una imagen completa de la vejiga. Permite la descripción de las características de la lesión (localización, tamaño, número y aspecto), se recomienda el empleo de un diagrama vesical.
- RTUv. Proporciona la confirmación histológica de la lesión. Se deben tomar muestras de la uretra prostática en casos de tumores del cuello vesical, carcinoma in situ, citología positiva sin evidencia de tumor o lesiones sospechosas visibles.
- TC y RM para estadiaje local: El TC es útil para detectar la invasión de la grasa perivesical (T3b) y órganos adyacentes, mientras que la RM, mediante el empleo de VI-RADS score, permite la diferenciación de las

neoplasias musculo-infiltrantes de las no musculo-infiltrantes. Se recomienda su realización tras la evaluación por cistoscopia⁽⁴⁾.

- Uro-TC: En pacientes seleccionados, como tumores localizados en el trigono, múltiples tumores o de alto riesgo. Tiene un alto valor predictivo negativo en pacientes con hematuria como único síntoma⁽⁴⁾.
- Ecografía o TC sin contraste junto con ureteropielografía retrógrada: en pacientes con contraindicaciones para el contraste
- TC torácico-abdomino-pélvico para estadiaje en pacientes con cáncer de vejiga musculo infiltrante
- PET-TC FDG: En pacientes seleccionados T2 y >T3 musculo invasivo (recomendación 2B) ^(2,3)

ESTADIFICACIÓN

Para el estadiaje de los pacientes con neoplasias vesicales se emplea la clasificación 8º edición TNM de la AJCC ⁽⁵⁾

TNM

T	Tumor primario	N	Ganglios regionales
Tx	El tumor primario no se puede evaluar	Nx	Los ganglios regionales no se pueden evaluar
T0	No evidencia de tumor primario	N0	No metástasis en ganglios regionales
Ta	Carcinoma papilar no invasivo	N1	Metástasis en ganglio único en pelvis verdadera (perivesicales, obturadores, iliacos internos o externos o presacros)
Tis	Carcinoma urotelial in situ: "tumor plano"	N2	Metástasis ganglionares múltiples en pelvis verdadera
T1	Tumor invade la lamina propia	N3	Metástasis ganglionares en cadenas iliacas comunes
T2	Tumor invade muscularis propia	M	Metástasis a distancia
pT2a	Invade muscularis propia superficial	M0	No metástasis a distancia
pT2b	Invade muscularis propia profunda	M1	Metástasis a distancia
T3	Tumor invade tejido perivesical	M1a	Ganglionares (más allá de la cadena iliaca común)
pT3a	Microscópicamente	M1b	No ganglionares
pT3b	Macroscópicamente (masa extravesimal)		
T4	Tumor extravesimal		
pT4a	Invade estroma prostático, vesículas seminales, útero, vagina		
pT4b	Invade pared pélvica, pared abdominal		

ESTADIOS

	T	N	M
Estadio 0a	Ta	N0	M0
Estadio 0is	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Estadio IIIA	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
Estadio IIIB	T1-T4a	N2, N3	M0
Estadio IVA	T4b	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1a
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

TRATAMIENTO

El 75% de los tumores vesicales se diagnostican en estadio de carcinoma de vejiga no músculo-invasivo (CVNMI). Son tumores más superficiales (Ta, T1 y Tis), que se tratan mediante RTU y tienen alta tendencia a la recurrencia, local o en otra zona vesical. La recurrencia puede aparecer como mismo estadio o como un estadio más avanzado. El grado tumoral, el tamaño y la multicentricidad son factores relacionados con la probabilidad de recaída. Entre un 31% y un 78% de los pacientes con CVNMI tienen una recidiva en los 5 años desde el diagnóstico.

El otro 25% son los carcinomas vesicales músculo-invasivos (CVMI), con afectación, al menos, de la muscular propia. La profundidad de la invasión es el factor determinante más importante del pronóstico y el tratamiento. La mayoría de los tumores musculares invasivos son carcinomas uroteliales de alto grado y requieren tratamiento adicional después de la RTU inicial.

Cáncer de vejiga no músculo-invasivo

El tratamiento del CVNMI consiste en la realización de la RTU inicial y si su resultado indica neoplasia vesical de bajo o riesgo intermedio, se añade instilación de quimioterapia intravesical en una única dosis en las siguientes 24 horas (Gemcitabina o Mitomicina C), excepto si existe riesgo de perforación vesical. La administración inmediata reduce la tasa de recurrencia en un 35%, siendo más eficaz en pacientes de bajo grado⁽⁵⁾.

Se debe realizar una segunda RTU en 2-6 semanas si la primera ha sido incompleta, en tumores T1 o si ausencia de músculo detrusor en el espécimen. Si la resección ha sido completa el manejo dependería del grupo de riesgo:

Tabla 1: Clasificación AUA riesgo CVNMI ⁽⁶⁾		
Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma papilar urotelial o de bajo potencial maligno - Carcinoma urotelial de bajo grado (cumple los 3): <ul style="list-style-type: none"> • Ta • ≤3cm • Solitario 	<ul style="list-style-type: none"> - Ca urotelial bajo grado Ta, recurrencia en 1 año - Ca urotelial bajo grado solitario, Ta, >3cm - Ca urotelial bajo grado Ta, multifocal - Ca urotelial alto grado, Ta, ≤3cm - Ca urotelial bajo grado T1 	<ul style="list-style-type: none"> - Ca urotelial alto grado T1 - Ca urotelial alto grado Ta, cualquier recurrencia - Cualquier CIS - Ca urotelial alto grado Ta, >3cm (o multifocal) - Factores de muy alto riesgo (cualquiera): <ul style="list-style-type: none"> • No respuesta a BCG • Variante histológica • Invasión linfoscavular • Invasión uretra prostática

En pacientes de bajo riesgo no está indicada la administración de terapia intravesical de inducción (Evidencia grado C⁽⁶⁾) y el manejo a seguir sería la vigilancia.

En pacientes de riesgo intermedio se debe considerar la administración de un ciclo de 6 semanas de quimioterapia de inducción intravesical o inmunoterapia (evidencia grado B⁽⁶⁾). Y si tras es tratamiento se obtiene una respuesta completa, se puede emplear terapia de mantenimiento durante un 1año (evidencia grado C⁽⁶⁾).

En pacientes de alto riesgo, que no han recibido BCG previa y no presentan factores de muy alto riesgo, se recomienda administrar BCG de inducción durante 6 semanas (categoría 1⁽⁵⁾), mientras que en los que presentan factores de muy alto riesgo se prefiere la cistectomía. En los pacientes que no han respondido a BCG o no la toleran, la cistectomía es la opción preferida, dejando como alternativas la QT intravesical, Pembolizumab (en pacientes seleccionados) o Nadofaragene firadenovec-vncg. Mientras que en aquellos que se obtenga una respuesta completa se recomienda mantener el tratamiento con BGC de mantenimiento durante 3 años (evidencia grado B⁽⁶⁾).

El papel de la RT en las neoplasias de vejiga no músculo-infiltrantes ha sido poco estudiado. El único ensayo aleatorizado fue un estudio multicéntrico de 210 pacientes que comparaba RT 60Gy tras RTU frente a agentes intravesicales en pacientes con T1 grado 3 con factores de riesgo y frente observación en pacientes sin factores de riesgo, sin observarse diferencias en supervivencia global o supervivencia libre de progresión, pero con ciertas limitaciones⁽⁷⁾. Y el único estudio prospectivo fase II es el RTOG 0926, en el que a 37 pacientes que habían progresado a RTU + tratamiento intravesical se administraba RT 61.2Gy concomitante con QT (platino o mitomicina C y 5FU), con una supervivencia libre de cistectomía a 3 años del 88% y una supervivencia global del 69%⁽⁸⁾.

Por lo tanto, no hay evidencia del fraccionamiento con RT del CVNMI, estableciéndose en la mayoría de protocolos 60-66Gy a 1.8-2Gy (empleado en el CVMI).

Cáncer de vejiga músculo-invasivo

Tras la realización de RTU con diagnóstico de neoplasia de vejiga músculo-invasivo las opciones de tratamiento se basan dependiendo del estadio. En los pacientes con estadio II y IIIA se opta por^(2,3,5):

- Quimioterapia neoadyuvante basada en platino seguida de cistectomía
- Cistectomía exclusiva en pacientes no candidatos a cisplatino
- Preservación vesical con QT-RT concurrente y RTU máxima
- Si los pacientes no son candidatos a cistectomía o QT-RT definitiva se puede optar por RT o RTU

En los estadios IIIB- IVA M0 el tratamiento de elección es la terapia sistémica o la QT+RT concurrente^(2,4).

Preservación vesical- tratamiento trimodal (TMT)

Clásicamente, el tratamiento estándar de las neoplasias vesicales músculo-infiltrantes era la cistectomía radical, con una tasa de control local a 5 años de hasta el 80-90% y de supervivencia global a 5 años del 36-60%⁽⁹⁾. Sin embargo, no es una técnica exenta de complicaciones, además del impacto que causa en la calidad de vida del paciente tanto por la derivación urinaria, como la disfunción eréctil asociada. Por ello, en los últimos años se han desarrollado técnicas de preservación de órgano con la finalidad de obtener cifras de control tumoral similares a la cistectomía ofreciendo una mejor calidad de vida. El más empleado en las neoplasias vesicales es la terapia trimodal, que consiste en la realización de una RTU máxima en combinación con RTE-QT y cistoscopia posterior de reevaluación, siendo una alternativa a la cistectomía en los pacientes operables.

La comparativa de ambas modalidades es una tarea difícil debido a la falta de estudios fase III, el único ensayo aleatorizado que compara la cistectomía frente a la preservación vesical es el estudio SPARE⁽¹⁰⁾, cuyos resultados no son valorables debido al escaso reclutamiento (45 pacientes) y a las desviaciones de protocolo. Sin embargo, disponemos de grandes series de tratamiento trimodal con resultados clínicos relevantes:

- Serie Universidad de Erlangen (2002)⁽¹¹⁾: Se incluyeron 415 pacientes en los que se llevó a cabo RTU máxima seguida RT hasta 64Gy + QT y a la finalización de tratamiento, si se detectaba por cistoscopia/RTU que no se había alcanzado una respuesta completa se realizaba la cistectomía, mientras que, si había respuesta completa, se continuaba el seguimiento. Concluyen, que la asociación de RT y QT es una alternativa a la cistectomía, con cifras de control similares.

- Serie "Massachusetts General Hospital" (2017)⁽¹²⁾: Basada en estudios fase I/II y III al amparo de protocolos de la RTOG. En ella tras una RTU máxima los pacientes reciben en una primera fase RT (40Gy) asociada a QT. Seguidamente se evalúa la respuesta mediante cistoscopia y en caso de ser completa se consolida y continua tratamiento con RT (hasta 64Gy) + QT, y si no se alcanza una respuesta completa, directamente se realiza cistectomía. Se observó un impacto favorable en la supervivencia cáncer específica con el estadio T2, la respuesta completa a RT + QT y la ausencia de carcinoma *in situ* asociado. Concluyendo por tanto que la terapia trimodal alcanza cifras de control a largo plazo similares a las series de cistectomía, siendo una alternativa en pacientes seleccionados.

Tabla 2: Comparativa principales series TMT

	N	T	RC	Tasa mtx	SG	SCE	Tox GU	Tox GI
U. Erlangen (2002)	415		72% 64% a 10a	35%	45% a 5a	-	G3 3% G4 2%	G3 0% G4 1.5%
MGH (2017)	475	7.7a	75%	-	57% a 5a 39% a 10a 25% a 15a	66% a 5a 59% a 10a 56% a 12a	-	-

T: tiempo seguimiento. RC: respuesta completa. SG: supervivencia global. SCE: supervivencia cáncer específica.

El metaanálisis publicado por Ding et al. en 2020⁽¹³⁾, sugiere que la supervivencia global y la supervivencia cáncer específica a menos de 10 años es similar en ambos tratamientos, pero con diferencias a favor de la cistectomía a más de 10 años de seguimiento. Faraj et al.⁽¹⁴⁾ reportó una supervivencia global a 10 años del 45.6% en el caso de la cistectomía frente a 36-39% en la terapia trimodal. En otro metaanálisis publicado por Arcangeli en 2015⁽¹⁵⁾ con >13000 pacientes, encontró en cambio una mejora significativa ($p=0.02$) del 5% en SG a favor de la terapia trimodal frente a la cistectomía o a la QT+ Cistectomía. Sin embargo, si comparamos en términos de calidad de vida, la terapia trimodal se asocia con una mejor función sexual, percepción de imagen corporal, funcionamiento intestinal, cognitivo y funcional en comparación con la cistectomía radical.

Por lo tanto, la terapia conservadora trimodal permite alcanzar cifras de respuesta completa de 68-83%, SG a 5 años del 48-65% con una conservación vesical del 45-83% y SCE a 5 años del 65-71%. Cifras comparables a las de SG a 5 años obtenidas en las series de cistectomía, alcanzando el 40.2-58%⁽⁹⁾.

Como ya hemos visto, la terapia trimodal permite obtener cifras de control local y supervivencia similares a la cistectomía, con un perfil de toxicidad e impacto en la calidad de vida a favor del tratamiento conservador. En 2009 Efstathiou et al.⁽¹⁶⁾ publicaron los resultados de toxicidad de la suma de los estudios de la RTOG (8903, 9506 9706 y 9906), con una toxicidad grado 3 GU del 5.7% y 1.9% GI, sin detección de toxicidad tardía grado 4. A partir de la serie del MCH, se analizaron 80 pacientes en los cuales se detectó un 15% de urgencia miccional, 19% de incontinencia y flujo reducido en el 6%, mientras que en síntomas gastrointestinales presentaron un 8% de diarrea, un 22% incontinencia y un 2% tenesmo. Manteniendo la erección en el 54% de los pacientes, cifras más elevadas en comparación con la cistectomía. A nivel de la esfera sexual, se publicó en 2018 una serie retrospectiva con 92 pacientes tratados con cistectomía y 99 con tratamiento conservador, mostrando que el 88% de los pacientes cistectomizados no estaban satisfechos con su vida sexual frente al 11% de la terapia conservadora. El estudio fase III SPARE⁽¹⁰⁾, mencionado previamente, a pesar de no haberse completado, demostró resultados en términos de calidad de vida, esfera sexual y social a favor de la terapia trimodal.

Así pues, a pesar de que algunas guías (EAU, ESMO u ASTRO/ASCO/AUA) siguen decantándose por la cistectomía como primera opción en cáncer de vejiga musculo-invasivo no metastásico, otras como las de NCCN y NICE ya recomiendan ambas opciones como primera línea con nivel de evidencia 1. Por otro lado, la TMT también debe plantearse en aquellos con comorbilidades que no son candidatos a cistectomía (Nivel de evidencia fuerte, 2b) o que la rechazan.

Para obtener unos resultados óptimos equivalentes a los de la cistectomía, es fundamental la selección adecuada de los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento:

Tabla 3: Criterios de selección de pacientes candidatos a TMT ⁽¹⁷⁾		
Pacientes “ideales”	Pacientes “menos ideales”	Contraindicaciones
- T2	- T3a	- T3b-T4b o tumores de gran tamaño
- No hidronefrosis	- RTU incompleta	- N+
- RTU completa previa	- Tumor multifocal	- Hidronefrosis moderada/ severa
- No CIS	- Baja capacidad vesical <100ml o sintomatología urinaria significativa	- RT pélvica previa o enfermedad inflamatoria intestinal o sdmes genéticos de hipersensibilidad a la RT (ataxia telangiectasia)
- Tumor unifocal	- CIS difuso	- Invasión del estroma prostático
- Buena función vesical		- Insuficiencia renal que CI platino

Además de estos criterios, se han estudiado diferentes biomarcadores como la expresión de la proteína MRE11⁽¹⁸⁾, HER2, PDL1, Ki67, la inactivación de TP53, o marcadores de hipoxia como la anhidrasa carbónica IX o el factor 1 α , que podrían ser indicadores de respuesta a tratamiento trimodal^(19,20).

Debido a la evidencia limitada que demuestre la superioridad de uno de los tratamientos frente al otro la decisión debe tomarse conjuntamente con el paciente y en comité multidisciplinar, valorando los riesgos y beneficios y el impacto en la calidad de vida del paciente.

En pacientes “fit” con enfermedad musculo-invasiva residual o recurrente tras terapia de preservación vesical se debe ofrecer cistectomía con linfadenectomía pélvica bilateral⁽⁶⁾. Y en aquellos con recurrencia no músculo-invasiva tras terapia multimodal se pueden ofrecer terapias locales, como RTU con tratamiento intravesical o cistectomía radical con linfadenectomía bilateral.

Optimización del tratamiento RT

- Estrategias de optimización en la preservación de órgano:

Los estudios BCON y BC2001 investigaron la modificación de la hipoxia con carbógeno y la radiosensibilización con 5FU y mitomicina (MMC), respectivamente. Demostrando un incremento del 13% en SG a favor de la adición del carbógeno, en el estudio BCON, y una mejoría en el control locorregional con la combinación con QT radiosensibilizante⁽²¹⁾.

Song et al. publicaron en 2021 en *International Journal of Radiation Oncology* los resultados a 10 años del estudio BCON sugiriendo que el beneficio de la modificación de la hipoxia con la utilización del carbógeno se podría predecir por la necrosis tumoral o un grado alto de hipoxia en la expresión genética⁽²²⁾. Por lo que debería realizarse una selección de los pacientes basada en biomarcadores, como se ha comentado previamente.

- Timing:

Como se ha referido previamente, en las dos series principales (Erlangen y MGH) el régimen de RT se diferenciaba en una administración continua (Erlangen) vs *split* (MGH). Por lo que en 2015 Arcangeli et al. publicaron una revisión sistemática y metaanálisis en el que incluyeron 31 estudios con 3315 pacientes tratados con TMT, y objetivaron una mayor respuesta completa y

menor número de cistectomías de rescate en el tratamiento continuo, evitando la realización de cistectomías “innecesarias” y mejorando la calidad de vida de los pacientes⁽¹⁵⁾. Concluyendo, por tanto, que el tratamiento continuo debería priorizarse sobre *Split*, sobre todo en pacientes con >T2 (nivel de evidencia B)⁽²³⁾.

- Planificación del tratamiento⁽²³⁾:

1. TC planificación

- En el caso de irradiación de toda la vejiga con un único nivel de irradiación se recomienda evitar la ingesta de líquidos 30 minutos antes y realizar un vaciado completo de la vejiga inmediatamente previo al TC (nivel de evidencia B) con el fin de reducir el volumen irradiado.
- Para irradiación selectiva tumoral (por ejemplo, lecho y/o enfermedad residual o en los casos de dos niveles de dosis secuenciales o concomitantes) se recomienda la realización con vejiga llena para separar los tejidos sanos del volumen a irradiar.

El recto debe de estar vacío, empleando las mismas prácticas que en el TC de planificación de próstata (nivel de evidencia C).

Posición: supino (nivel de evidencia C)

Espesor de corte: ≤3mm. Límite superior L3/L4, límite inferior 2cm por debajo de tuberosidades isquiáticas.

Con contraste, si la función renal lo permite, si extensión extravesicular, RTU incompleta, >6semanas desde RTU o irradiación pélvica.

2. Delimitación de volúmenes *target*

- GTV: Idealmente no se debería de delimitar un GTV puesto que la RTU debe ser completa, pero en las situaciones en las que no se ha realizado completa (la mayoría de los casos por extensión fuera de la pared vesical) se debe delimitar el GTV basado en información de la cistoscopia, TC planificación con contraste, imagen previa a la RTU (TC o RM).

- CTV: El CTV1 estándar debe incluir toda la vejiga (nivel de evidencia A) con cualquier zona de extensión extravesical.

No se recomiendan márgenes circunferenciales para el CTV (nivel de evidencia B):

- Si el tumor índice es identificable, debe añadirse un margen adicional fuera de la pared vesical (6mm en el caso de no extensión extravesicular visible, y 10mm si fuera visible)

- En varones: en caso de afectación prostática clínica, toda la próstata debe incluirse en el CTV; en el caso de CIS y/o lesiones multifocales y/o afectación del trigono o cuello vesical pero no afectación clínica prostática la inclusión de toda la próstata en el CTV es opcional.

- En mujeres: la inclusión de la uretral proximal en los casos de tumores del cuello de la vejiga y/o afectación pared anterior vaginal es opcional; la pared anterior vaginal no debe incluirse de rutina en el CTV salvo invasión visible.

El CTV2, incluiría el lecho o el GTV.

- PTV: Se recomienda el empleo de márgenes anisotrópicos. Si no se emplea RT adaptativa, los márgenes del CTV al PTV deben ser de 1.5-2cm in todas las direcciones excepto en superior y anterior, donde los márgenes deben ser de 2-2.5cm. Si se emplea IGRT diaria, se deben reducir estos márgenes a 1-1.5cm y 1.5-2cm, respectivamente. Cuando los márgenes del PTV se refieren al tumor índice, se debe realizar IGRT de manera sistemática, y los márgenes variarán dependiendo de la localización del tumor: Al menos 1.5-2cm en todas las direcciones en tumores de la pared superior o anterior, y 1-1.5cm en todas las direcciones en los otros casos.

3. Régimen RT

- Dosis/fraccionamiento:
Priorizar el esquema de tratamiento QT+RT continuo, sobre todo, en tumores >T2 (nivel de evidencia grado B)
En cuanto a las dosis, se recomienda:

- 60-64Gy en 30-32 fracciones cuando se prescribe una dosis homogénea a toda la vejiga.
- 40-45Gy para el PTV1 (vejiga + áreas linfáticas) y sobreimpresión sobre el PTV2 (lecho tumoral o GTV de la vejiga) hasta completar 60-65Gy.

Tanto el fraccionamiento convencional (64Gy en 32 fracciones) como el hipofraccionamiento moderado acelerado (50-55Gy en 20fracciones) son dos opciones de tratamiento para el esquema continuo (nivel de evidencia grado A). El metaanálisis de Choudhury et al. publicado en el Lancet Oncology 2021 confirma que el hipofraccionamiento es al menos tan efectivo como el fraccionamiento convencional e incluso superior en términos de control local, sin diferencias en toxicidad tardía, por lo que el fraccionamiento de 55Gy en 20 fracciones debería establecerse como *standard of care* en pacientes localmente avanzados.

- Escalada de dosis: No recomendada de rutina, debe reservarse para tumores solitarios sin CIS fuera del tumor índice. El sitio del tumor índice debe ser fácilmente identificable, fuera del *dome* y con una ratio CTV tumor índice/ CTV vejiga completa <25%
Si se realiza se recomienda el abordaje de *boost* integrado simultaneo con fraccionamiento convencional a toda la vejiga, a una dosis de escalada total de 68Gy en 32fracciones (nivel de evidencia C). Debe emplearse RT adaptativa, en ausencia de ella, se recomienda vejiga llena confortable (nivel B).

- Irradiación pélvica: No se recomienda de rutina.
Si se realiza debe integrarse en el fraccionamiento convencional con un boost integrado de hasta 51.2-54.4Gy en 32 fracciones de 1.6-1.7Gy

4. Administración del tratamiento RT

- Debe realizarse con técnica IMRT-IGRT (nivel de evidencia B)

- RT adaptativa: Todavía no se ha observado un beneficio claro, pero debe priorizarse sobre todo en los casos en de escalada de dosis con boost (nivel de evidencia C). Entre los diferentes abordajes, el “plan del día” parece ser el más adecuado, en el que se realiza la planificación con tres márgenes diferentes (grande, pequeño e intermedio) y se administra en cada sesión aquel que se adapta mejor al volumen que se obtiene diariamente con el *cone beam* CT.

RT adyuvante

Debido a las altas tasas de recaída locorregional tras cistectomía radical en pacientes con pT3-4, así como el riesgo de recaída a distancia y bajas tasas de supervivencia han planteado la consideración de la RT adyuvante.

La evidencia en RT adyuvante tras cistectomía radical es limitada. Entre los estudios realizados se encuentra un estudio fase II que compara RT +QT adyuvante frente a QT adyuvante sola en pacientes con márgenes negativos, pero 1 o más factores de riesgo (\geq pT3b, grado 3 o N+). La adición de RT a la QT adyuvante se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en supervivencia libre de recaída local (96% vs 69% a 2 años). También demostró una mejoría en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, pero no fueron estadísticamente significativas⁽²⁵⁾. En 2021 se publicó un estudio multicéntrico fase II⁽²⁴⁾ en el que se evaluaba la administración de RT adyuvante en pacientes con neoplasias vesicales musculo-infiltrantes de alto riesgo. Los resultados fueron una supervivencia libre de recaída locorregional a 2 años del 83%, una tasa de metástasis del 53%, supervivencia global a 2 años del 52% y supervivencia cáncer específica del 62%.

Actualmente, tenemos algunos estudios en marcha que pretenden proporcionar una evidencia más sólida sobre el papel de la RT adyuvante, como:

- GETUG- AFU 30: 109 pacientes. Fase II aleatorizado comparativa vigilancia vs RT adyuvante (50.4Gy)
- BART (Tata Memorial Hospital): 153 pacientes. Fase III aleatorizado comparativa vigilancia vs RT adyuvante (50.4Gy)
- NCT04740866 (Egyptian NCI): 100 pacientes. Fase III aleatorizado comparativa vigilancia vs RT adyuvante (50.4Gy)

Aunque no hay datos concluyentes que demuestren mejoría en supervivencia global la administración de RT se debe considerar en pacientes con factores de riesgo (pT3/pT4 o N+ o márgenes +) tras cistectomía radical⁽²⁾. El volumen de tratamiento incluiría⁽²⁶⁾:

- CTV: En 2016 Baumann et al. publicaron las guías para el contorneo del CTV en RT adyuvante tras cistectomía⁽²⁷⁾ en las que únicamente se incluía el lecho de cistectomía dentro del CTV solo si el margen de resección era positivo. Sin embargo, en el estudio fase II de Zaghoul⁽²⁵⁾ y posteriormente, en el Consenso Internacional de RT adyuvante del 2022⁽²⁶⁾ se observó que los pacientes que recaían lo hacían a nivel del lecho de cistectomía, alcanzando un control locorregional a 2 años del 96% en aquellos pacientes en los que se incluía en el CTV tanto el lecho

como las áreas ganglionares. Basado en estos resultados, se estableció la recomendación de incluir el CTV en todos los pacientes, independientemente del estado de los márgenes.

Así pues, el CTV debe incluir: lecho de cistectomía + áreas electivas ganglionares (obturador, iliacos comunes, presacros). *En pacientes con afectación de iliacos comunes extender el límite superior 1-2cm por encima de la bifurcación aórtica⁽²⁸⁾.

	Superior	Inferior	Anterior	Posterior	Lateral
Presacros	L5-S1	Borde inferior S3	1-1.5cm anterior al sacro	Sacro	A. iliacas comunes iz y D
Iliacos	Vasos iliacos desde la bifurcación de la aorta abdominal	Iliaco ex: borde sup cabezas femorales Iliaco int: punto de salida a través de la incisura isquiática	7mm expansión alrededor de vasos iliacos		
Obturadores	Bifurcación a. iliacas comunes	Borde superior de la sínfisis pubis	Borde anterior del m. obturador interno	Borde posterior m. obturador interno	1.9cm medial al m. obturador interno
Lecho cistectomía	2cm por debajo del borde superior de la sínfisis del pubis	Varones: 2-3mm por encima del bulbo peneano. Mujeres: 1cm por debajo del borde inferior del foramen obturador		1/3 anterior de la circunferencia anorrectal y plano superior del borde anterior del recto	Borde medial del m. obturador interior y lecho prostático o pared vaginal

Tabla 4: Delimitación CTV RT adyuvante

- Delimitación PTV: CTV + 0.5-1cm.
- Dosis fraccionamiento: 50-50.4Gy a 1.8-2Gy/fracción. Con boost hasta 54-60Gy sobre márgenes afectos o N+⁽⁵⁾

Emplear IMRT y CBCT siempre que sea posible y priorizar evitar el estoma, conducto ileal, neovejiga e intestino delgado.

ESQUEMA DE INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Recomendaciones prácticas para RT en TMT o RT adyuvante		
	TMT	RT Adyuvante
Indicaciones	<p><u>EAU/ESMO/AUA:</u> Cistectomía o TMT en pacientes seleccionados</p> <p><u>NCCN:</u> Cistectomía o TMT en estadios II y III (categoría 1)</p>	<p>Factores de riesgo tras cistectomía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pT3/pT4 • N+ • Márgenes +
Selección pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • T2 • RTU previa • No hidronefrosis • No CIS • Tumor unifocal • Buena función vesical 	
Timing	Priorizar tratamiento continuo frente a <i>Split</i> sobre todo en >T2	RT tras cistectomía
TC planificación	Vaciado vejiga si único nivel dosis. Vejiga llena si irradiación selectiva	Inmovilización pélvica. Vaciar bolsa de urostomía previo al TC y tratamiento RT
Volúmenes RT	<ul style="list-style-type: none"> - GTV: Basado en cistoscopia, TC/RM previo a RTU - CTV: CTV1 toda la vejiga CTV2 lecho o GTV - PTV: CTV + 1-2cm (dependiendo de imagen guiada) 	<ul style="list-style-type: none"> - CTV: Lecho cistectomía + áreas ganglionares electivas - PTV: CTV + 0.5-1cm
Fraccionamiento	64Gy en 32fx 50-55Gy en 20fx	50- 50.4Gy a 1.8-2 Gy/fx Boost hasta 54-60Gy N+/márgenes
Técnica RT	IMRT y CBCT- RT adaptativa	IMRT y CBCT- RT adaptativa

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer de vejiga. Información sobre el Cáncer. Rodríguez Moreno JF. SEOM 2023. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/vejiga>
2. Witjges JA, Bruins HM, Carrion A et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-Invasive and metastatic bladder cancer: 2023 Guidelines. *Eur Urol* 2023.
3. Gontero P, Compérat E, Dominguez JL et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer: 2023 Guidelines. *Eur Urol* 2023.
4. Messina E, Pecoraro M, Piscioti ML, Del Giudice F, Lucciola S, Bicchetti M, Laschena L, Roberto M, De Berardinis E, Franco G, Panebianco V. Seeing is Believing: State of the Art Imaging of Bladder Cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2023 Jan;33(1):12-20. doi: 10.1016/j.semradonc.2022.10.002.

5. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, et al: Bladder cancer, version 1.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2023.
6. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PET, Daneshmand S et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline 2016. The Journal of Urology. Vol 196, 1021-1029.
7. Harland SJ, Kynaston H, Grigor K, et al: A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 178(3 Pt 1):807-813, 2007
8. Dahl DM, Rodgers J, Shipley WU, et al: NRG oncology/RTOG 0926: Phase II protocol for patients with stage T1 bladder cancer to evaluate selective bladder preserving treatment by radiation therapy concurrent with radiosensitizing chemotherapy following a thorough transurethral surgical re-staging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 111(3, Suppl):S133-S134, 2021
9. Pastor-Peidro JR, López-Torrecilla J. Tratamiento conservador del cáncer de vejiga. Revisión en cáncer (2019). Vol 33, Nº4, pp186-197.
10. Huddart RA, Birtle A, Maynard L, et al. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE – a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy. BJU Int 2017;120(5):639-50. DOI: 10.1111/bju.13900
11. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. J Clin Oncol. 2002;20(14):3061-71. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.027
12. Efsthathiou JA, Coen D, Spiegel AND. 15-year outcomes of selective bladder preservation for invasive bladder cancer: The Massachusetts General Hospital experience. ASCO Genitourin; 2010.
13. Ding H, Fan N, Ning Z, Ma D. Trimodal Therapy vs Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. Frontiers in Oncology (2020). DOI: 10.3389/fonc.2020.564779
14. Faraj KS, Abdul-Muhsin HM, Rose KM, Navaratnam AK, Patton MW, Eversman S, et al. Robot assisted radical cystectomy vs open radical cystectomy: over 10 years of the Mayo Clinic experience. Urol Oncol. (2019) 37:862–9. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.07.019
15. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol 2015;95(3):387-96. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.006
16. Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. J Clin Oncol 2009;27(25):4055-61. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5776
17. Kimura, S., et al. Prognostic Value of Concomitant Carcinoma *In Situ* in the Radical Cystectomy Specimen: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2019. 201: 46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077559/>
18. Magliocco AM, Moughan J, Miyamoto DT, Simko J, Shipley WU, Gray PJ, Hagan MP, Parliament M, Tester WJ, Zietman AL, McCarthy S, Saeed-Vafa D, Xiong Y, Ayril T, Hartford AC, Patel A, Rosenthal SA, Chafe S,

- Greenberg R, Schwartz MA, Augspurger ME, Keech JA Jr, Winter KA, Feng FY, Efstathiou JA. Analysis of MRE11 and Mortality Among Adults With Muscle-Invasive Bladder Cancer Managed With Trimodality Therapy. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 1;5(11):e2242378. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.42378. PMID: 36383379
19. Mitin T, George A, Zietman AL, et al: Long-term outcomes among patients who achieve complete or near-complete responses after the induction phase of bladder-preserving combined-modality therapy for muscle-invasive bladder cancer: A pooled analysis of nrg oncology/rtoq 9906 and 0233. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94:67-74,
 20. Miyamoto DT, Mouw KW, Feng FY, et al. Molecular biomarkers in bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Lancet Oncol* 2018;19(12):e683-e695. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30693-4
 21. Joseph N. Optimizing Organ Preservation Strategies in Localized Muscle Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Dec 1;111(5):1097-1100. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.09.021.
 22. Song YP, Mistry H, Irlam J, Valentine H, Yang L, Lane B, West C, Choudhury A, Hoskin PJ. Long-Term Outcomes of Radical Radiation Therapy with Hypoxia Modification with Biomarker Discovery for Stratification: 10-Year Update of the BCON (Bladder Carbogen Nicotinamide) Phase 3 Randomized Trial (ISRCTN45938399). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021 Mar 6 S0360-3016(21)00241-8.
 23. Khalifa J, Supiot S, Pignot G, et al: Recommendations for planning and delivery of radical radiotherapy for localized urothelial carcinoma of the bladder. *Radiother Oncol* 161:95-114, 2021
 24. Fonteyne V, Dirix P, Van Praet C, et al: Adjuvant radiotherapy after radical cystectomy for patients with high-risk muscle-invasive bladder cancer: Results of a multicentric phase ii trial. *Eur Urol Focus* S2405- 4569, 2021. 00304-7
 25. Zaghloul, M.S., et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg*, 2018. 153: e174591.
 26. Verghote F, Sargos P, Christodouleas JP, Murthy V, Baumann BC, Dirix P, Berghen C, Paelinck L, Vercauteren T, Fonteyne V. International Consensus Guidelines for Adjuvant Radiation Therapy for Bladder Cancer After Radical Cystectomy: Update From an IBIS Workgroup. *Pract Radiat Oncol*. 2022 Nov-Dec;12(6):524-532. doi: 10.1016/j.prro.2022.05.014. Epub 2022 Jun 9.
 27. Baumann BC, Bosch WR, Bahl A, et al. Development and validation of consensus contouring guidelines for adjuvant radiation therapy for bladder cancer after radical cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96:78-86.
 28. Venkatesulu B, Liauw SL, Joshi M, Baumann BC, Yoo R, Roupert M, Choudhury A, Efstathiou JA, Murthy V, Sargos P, Solanki AA. Multidisciplinary Management and Radiotherapy Recommendations for Clinically and Pathologically Node-positive Bladder Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2023 Jan;33(1):35-50. doi: 10.1016/j.semradonc.2022.10.005. PMID: 36517192.