



Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro



Original - Cáncer de vejiga

Respuesta y supervivencia libre de progresión en tumores vesicales en estadios T2-T4 tratados con tratamiento trimodal de conservación vesical

A. Rincón Mayans*, D. Rosell Costa, J.J. Zudaire Bergera, J. Rioja Zuazu, J. Barba Abad, E. Tolosa Eizaguirre, L. Romero Vargas e I. Pascual Piedrola

Departamento de Urología, Clínica Universidad de Navarra, Navarra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de febrero de 2010

Aceptado el 13 de abril de 2010

On-line el 31 de mayo de 2010

Palabras clave:

Cáncer de vejiga

Quimioterapia

Radioterapia

Conservación vesical

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la respuesta y la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes diagnosticados de carcinoma vesical infiltrante tratados con RTU-quimioterapia-radioterapia y compararlos con una serie no aleatorizada de pacientes tratados con cistectomía radical.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 43 pacientes con carcinoma vesical infiltrante tratados entre 1994-2007 con dos pautas de conservación vesical y estudio comparativo con pacientes sometidos a cistectomía radical (145 casos) en el mismo periodo.

Las variables pronósticas para estudio fueron estadio y grado clínico, presencia o no de hidronefrosis, tratamiento quimioterapéutico recibido, dosis de radioterapia y alteraciones en p53 y Ki67.

Resultados: La media y la mediana de los pacientes sometidos a conservación vesical fueron de 51 y de 39 meses, respectivamente. El 72% de los pacientes con conservación vesical obtuvo respuesta completa (RC) al finalizar el tratamiento. Solo la hidronefrosis tuvo influencia pronóstica (OR: 7,3; p=0,02). Al final del estudio, el 74% de los que obtuvieron RC mantenía la respuesta. Ninguna de las variables analizadas fueron predictoras del mantenimiento de la respuesta.

La SLP en el grupo fue del 69 ± 7 y del $61 \pm 7\%$ a 3 y a 5 años. La dosis de radioterapia >60 Gy (OR: 6,1; p=0,001) y la ausencia de hidronefrosis (OR 7,5; p=0,02) fueron las únicas variables influyentes.

La SLP del grupo con RC fue del 80 ± 7 y del $58 \pm 10\%$ a 3 y a 5 años.

Al concluir el estudio, 23/43 (53,5%) conservaban la vejiga y estaban libres de enfermedad.

Se realizaron 145 cistectomías radicales a pacientes diagnosticados de carcinoma vesical infiltrante. La media y la mediana de seguimiento de este grupo fueron de 29 y 18 meses, respectivamente.

El análisis estadístico reflejó que los pacientes que se habían sometido a conservación vesical presentaban únicamente peor estadio clínico que los pacientes sometidos a cistectomía radical (p=0,17).

La SLP a 3 y a 5 años de los pacientes sometidos a cistectomía radical fue del 72 ± 5 y del $63 \pm 7\%$, no evidenciando diferencias estadísticamente significativas (p=0,83) con respecto a los pacientes sometidos a pauta de conservación vesical.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arincon@unav.es (A. Rincón Mayans).

Conclusiones: Los pacientes sometidos a conservación vesical obtienen una supervivencia similar a la de los pacientes a los que se les ha realizado cistectomía radical. La dosis de radioterapia >60 Gy y la ausencia de hidronefrosis son factores de influencia independiente en la SLP.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Response and Progression-Free Survival in T2 to T4 bladder tumors treated with trimodality therapy with bladder preservation

A B S T R A C T

Keywords:

Bladder cancer
Quimioterapia
Radiotherapy
Bladder conservation

Objective: To evaluate the response and the free-survival progression in patients diagnosed of invasive bladder cancer who have been treated with transurethral resection, chemotherapy and radiotherapy. This multimodal treatment is compared with a not random serie of patients treated by radical cistectomy.

Material and methods: Retrospective analysis of 43 cases of invasive bladder cancer treated with two schemes of bladder preservation between 1994–2007. They are compared with 145 cases treated with radical cistectomy in the same period of time.

Pronostic variables included in the study are clinical stage, grade of differentiation, presence of ureteral obstruction, chemotherapy modality, radiotherapy doses and p53 and ki-67 expression.

Results: Mean and median time are 51 and 39 months in patients with multimodal treatment. Complete response is achieved in 72% of cases treated with bladder preservation. Ureteral obstruction is a prognostic factor (OR: 7,3;p:0,02). 72% patients with complete response mantain it at the end of the study. None of analyzed variables are predictors of maintenance of the response.

Survival rates with a intact bladder were $69 \pm 7\%$ and $61 \pm 7\%$ at three and five years.

Radiotherapy doses greater than 60 Gy (OR: 6,1; $p < 0,001$) and the absence of ureteral obstruction (OR: 7,5; $p < 0,002$) were pronostic variables.

Free-survival in patients with complete response was $80 \pm 7\%$ and $58 \pm 10\%$ at three and five years.

At the end of the study, 53,5% of patients had a intact bladder and free-disease.

In the same period of time, 145 radical cistectomies were performed due to muscle invasive bladder cancer. Mean and median time in this group were 29 and 18 months respectively.

Statistical analysis reveals a worse clinical stage in the group of patients treated with multimodal treatment ($p:0.01$).

Free-survival was $72 \pm 5\%$ and $63 \pm 7\%$ at 3 and 5 years in the group of radical cistectomies. There was not statistical significant differences between cistectomies and bladder preservation.

Conclusions: Patients treated with bladder preservation have a free-survival similar to those treted with radical cistectomy. Radiotherapy doses greater than 60 Gy and absence of ureteral obstruction were free-survival prognostic variables.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma vesical de células transicionales ocupa el segundo lugar en frecuencia entre los tumores urológicos del mundo industrializado. Solo un 20–30% infiltra la capa muscular (estadios T2-T4) en su presentación inicial, siendo la cistectomía radical con una linfadenectomía pélvica el tratamiento estándar de este tipo de tumores.

Pero no es un tratamiento ideal por diversos motivos. A pesar de que la experiencia acumulada permite derivaciones urinarias ortotópicas con aceptables índices de calidad de vida, la incontinencia afecta a un 20–50% y la impotencia a un 40–70% de los pacientes.

La mejoría de las técnicas quirúrgicas ha disminuido considerablemente la morbilidad y la mortalidad, pero la supervivencia específica y global es del 68% y del 40–60% en 5 años y, aunque procura un excelente control local (el 8–18% de las recurrencias locales) y la mortalidad perioperatoria es menor del 5%¹, tiene una tasa de complicaciones del 25–40% y una recurrencia global del 25–40% dependiente probablemente de la presencia de micrometástasis en el momento del diagnóstico^{2–5}.

Por todo esto, no es extraño que se hayan buscado alternativas terapéuticas que no alteren tanto la calidad de vida y que simultáneamente procuren un control local elevado sin menoscabo de la supervivencia.

Desde 1988 se está realizando un tratamiento de conservación vesical mediante tratamiento trimodal (RTU-quimioterapia-radioterapia) para obtener este objetivo.

Los resultados son alentadores. Después de 15 años de experiencia y con 1.000 pacientes documentados tratados con conservación, se puede decir que la respuesta completa (RC) es del 60-70% y el 75% la mantiene en el tiempo. Aunque no hay estudios prospectivos ni aleatorizados que comparen la cistectomía y las pautas de conservación vesical, la supervivencia específica y global es similar a la obtenida con cirugía. El 75% de las vejigas conservadas son normales funcionalmente y la conservación mejora la calidad de vida global y específicamente cuando hablamos de continencia e impotencia⁶.

En este trabajo, se analizó a 43 pacientes en estadios T2-T4 que completaron el tratamiento con RTU-quimioterapia-radioterapia analizando los resultados alcanzados en el control local y la supervivencia, así como los factores influyentes en la respuesta y la supervivencia libre de progresión (SLP), y los comparamos con una serie no aleatorizada de pacientes tratados con cistectomía.

Material y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de 43 pacientes diagnosticados de carcinoma de células transicionales de la vejiga en estadios T2-T4 tratados mediante dos pautas de conservación vesical entre 1994-2007.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes que, a pesar de haberles recomendado tratamiento quirúrgico mediante cistovesiculoprostatectomía, se inclinan por la conservación vesical.

El estadiaje clínico se realizó acorde al análisis del tejido obtenido de la RTU y a las pruebas de imagen (TC, RMN o UIV) utilizando el sistema TNM 2002.

En los casos tratados entre 1997-2003 (pauta de quimioterapia A), la pauta de tratamiento fue la siguiente:

- RTU máxima.
- 2 ciclos de Taxol[®]-metotrexato-5-fluorouracilo-cisplatino.
- Radioterapia hiperfraccionada con una dosis comprendida entre 45-65 Gy con cisplatino-5-fluorouracilo.
- Consolidación con 2 ciclos más de quimioterapia.

A partir de 2003-2007 (pauta de quimioterapia B [PB]), los pacientes fueron tratados a partir de la siguiente pauta:

- RTU máxima.
- 2 ciclos de Taxol[®]-gemcitabina-cisplatino.
- Radioterapia de intensidad modulada (55-65 Gy) con gemcitabina y cisplatino.
- Consolidación con 2 ciclos más.

La diferencia de ambas pautas fue la introducción de la gemcitabina (mayor tolerancia) y la radioterapia de intensidad modulada.

El seguimiento de los pacientes incluyó RTU a los 2 meses después de recibir el tratamiento radioterapéutico, exploración endoscópica cada 3 meses durante el primer año

y bianual durante los siguientes 5 años. A partir de entonces las revisiones endoscópicas se realizaron anualmente.

Según los hallazgos durante el seguimiento los pacientes fueron clasificados en 3 grupos:

- **Pacientes con RC:** pacientes en los que no había evidencia de enfermedad ni en las pruebas de imagen ni en las muestras que se obtuvieron mediante RTU durante el seguimiento.
- **Pacientes con respuesta parcial (RP):** pacientes con disminución de más del 50% de la enfermedad en el control mediante RTU y pruebas de imagen.
- **Pacientes sin respuesta (SR):** disminución menor del 50% o ausencia de modificación o progresión.

Para los pacientes con RP o los pacientes SR sin evidencia de metástasis se indicaba cistectomía radical.

La valoración de la respuesta al tratamiento y la SLP se realizó analizando las siguientes variables:

- Estadio y grado clínico obtenido por RTU y TC.
- Presencia de hidronefrosis al diagnóstico (UIV o TC).
- Pauta de tratamiento quimioterapéutico (pauta de quimioterapia A o PB).
- Dosis de radioterapia recibida (>60 vs. <60 Gy).
- Alteraciones de p53 y Ki67 (el análisis solo se realizó en 12 pacientes, que supusieron el 28% de la serie).

La **tabla 1** muestra las características del grupo.

Finalmente, se comparó a 145 pacientes sometidos a cistectomía radical en este periodo con nuestro grupo de estudio. Se analizó si existían diferencias clinicopatológicas (estadio clínico y patológico, grado de diferenciación, hidronefrosis, afectación extravesical por TC, infiltración linfática y/o vascular) entre ambos grupos y si existían diferencias en cuanto a la SLP.

Para el estudio de las variables influyentes en la respuesta se utilizó el método de regresión logística binaria (univariado y multivariado). El estudio de la supervivencia se realizó mediante el modelo de regresión de Cox para el estudio univariado y multivariado de las variables influyentes y para el

Tabla 1 – Características de los pacientes sometidos a tratamiento trimodal

Estadio clínico	T1	2,3% (1 paciente)
	T2	44,1% (19 pacientes)
	T3	34,9% (15 pacientes)
	T4	18,6% (8 pacientes)
Grado clínico	G1	0%
	G2	16,3% (7 pacientes)
	G3	83,7% (36 pacientes)
Hidronefrosis	Sí	28,9%
	No	71,1%
Pauta de quimioterapia	A	41,7%
	B	58,3%
Dosis de radioterapia	>60 Gy	59,3%
	<60 Gy	40,7%

diseño de grupos de riesgo. Para los estudios de supervivencia actuarial se utilizó el método de Kaplan-Meier. Para la comparación de curvas de supervivencia el *log-rank*.

Para la comparación entre cistectomía radical y conservación vesical se utilizaron tablas de contingencia para las variables cualitativas (test exacto de Fisher o chi-cuadrado, dependiendo de que las tablas fueran 2×2 o $A \times B$).

Resultados

La media y la mediana de seguimiento del grupo de pacientes fueron de 51 y de 39 meses, respectivamente.

Análisis de la respuesta

El 72% de los pacientes (31 pacientes) obtuvo RC, el 9% (4 pacientes) RP, y el 18% (8 pacientes) SR.

De las variables analizadas (regresión logística), solo la hidronefrosis tuvo influencia pronóstica en la respuesta al tratamiento (OR: 7,3; $p=0,02$). Estadio y grado clínico, dosis de radioterapia, pauta de quimioterapia, p53 y Ki67 no tuvieron influencia pronóstica en la respuesta.

Los pacientes sin hidronefrosis tuvieron un 88% de RC al tratamiento. Sin embargo, en los pacientes con ureterohidronefrosis, la RC descendió hasta un 50%, siendo las diferencias entre ambos grupos significativas ($p=0,01$).

De los que inicialmente obtenían RC, solo un 74% (23 pacientes) la mantuvo al finalizar el estudio. El 23% progresó o murió del tumor.

Ninguna de las variables analizadas fueron predictoras del mantenimiento de la respuesta (regresión logística).

El 27% de nuestra serie (12 pacientes) no obtuvo RC al tratamiento. La media y la mediana de seguimiento de estos casos fue de 12 y de 9 meses, respectivamente. Solo a dos pacientes de este grupo (RP o SR) se les realizó cistectomía radical, y estos fueron los únicos libres de enfermedad. El resto murió de cáncer.

Supervivencia libre de progresión:

- La SLP en el grupo fue del 69 ± 7 y del $61 \pm 7\%$ a 3 y a 5 años.
- El estudio multivariado (regresión de Cox) evidenció que eran variables influyentes la dosis de radioterapia >60 Gy (OR: 6,1; IC 95%: 2,1-20; $p=0,001$) y la ausencia de hidronefrosis (OR: 7,5; IC 95%: 1,3-43; $p=0,02$). La SLP a 3 y a 5 años en función de estas dos variables influyentes se muestran en la [tabla 2](#).

Tabla 2 - Variables influyentes en la supervivencia libre de progresión

	3 años, %	5 años, %
Dosis >60 Gy	84 ± 7	72 ± 14
Dosis <60 Gy	39 ± 15	39 ± 16
Hidronefrosis	24 ± 13	0
Ausencia de hidronefrosis	83 ± 7	77 ± 9

El resto de las variables estudiadas no fueron influyentes.

La SLP del grupo con RC fue del 80 ± 7 y del $58 \pm 10\%$ a 3 y a 5 años.

Al concluir el estudio, el 53,5% (23 pacientes) conservaba la vejiga y estaban libres de enfermedad.

Con las dos variables influyentes en la SLP se diseñaron tres grupos de riesgo, siendo las diferencias significativas entre los tres grupos.

- Grupo 1 (ambas variables favorables): SLP a 5 años del $83 \pm 15\%$.
- Grupo 2 (una variable desfavorable): SLP a 5 años del $51 \pm 15\%$.
- Grupo 3 (ambas variables desfavorables): SLP a 5 años del 0%.

Conservación vesical vs. cistectomía radical

Entre 1994-2007 se realizaron en nuestro centro 145 cistove-siculoprostatectomías a pacientes diagnosticados de carcinoma vesical infiltrante. La media y la mediana de seguimiento de estos pacientes fueron de 29 y de 18 meses, respectivamente.

El análisis estadístico mediante tablas de contingencia reflejó que los pacientes que se habían sometido a conservación vesical presentaban un peor estadio clínico que los pacientes que se habían sometido a cistectomía radical ($p=0,17$), no existiendo diferencias en el resto de las variables analizadas.

La SLP a 3 y a 5 años de los pacientes sometidos a cistectomía radical fue del 72 ± 5 y del $63 \pm 7\%$. Aunque los resultados fueron superiores a los del grupo de pacientes sometidos a conservación vesical, el estudio estadístico no evidenció diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,83$).

Discusión

Aunque las pautas de preservación vesical se desarrollaron inicialmente como una alternativa paliativa para pacientes que o bien no eran candidatos a recibir tratamiento quirúrgico mediante cistectomía radical o bien rechazaban este tratamiento, la experiencia acumulada ha ido puliendo las pautas y la selección de pacientes, y hoy, con alrededor de 1.000 casos documentados tratados con conservación, podemos decir que en pacientes seleccionados se puede conservar la vejiga sin comprometer los niveles de supervivencia⁷.

En todos los protocolos de conservación, el tratamiento se divide en una fase de inducción con quimioterapia-radioterapia con o sin quimioterapia neoadyuvante, una inmediata valoración de la respuesta y un tratamiento de consolidación con quimioterapia-radioterapia con o sin quimioterapia adyuvante. Si la respuesta no es completa después de la inducción se realiza cistectomía. Esta ha sido nuestra actitud.

La serie que presentamos es histórica, incluye casos de la década de 1990 y de 2000. Eran pacientes en estadios T2-T4 no seleccionados. Sus características clínicas (un 57% de los

pacientes con un estadio clínico T3-T4, un 29% con hidronefrosis y un 83% con grado clínico G3) eran equiparables a las de los grupos de pacientes que son tratados con cirugía radical. Este hecho nos permitió, con la prudencia que requiere el número limitado de casos que presentamos, que el análisis de las variables clínicas influyentes en la respuesta y en la supervivencia libre de enfermedad pudiera ser extrapolado a los pacientes en estadios T2-T4, y nos permitió racionalizar las indicaciones.

Aunque actualmente existen grupos de trabajo que abogan por el tratamiento bimodal con RTU máxima y quimioterapia⁸ (evitando los efectos adversos derivados del tratamiento radioterapéutico) con resultados satisfactorios, nosotros hemos utilizado y seguimos utilizando en todos los casos un tratamiento trimodal (RTU máxima-quimioterapia-radioterapia) basándonos en las recomendaciones de las guías clínicas⁹.

Nuestros resultados en relación con la respuesta son equiparables a lo publicado. El 72% de los pacientes alcanzó una RC, y de ellos, el 74% la mantuvo. Un resumen de resultados del Hospital General de Massachusetts⁶ con 5 protocolos (1986-2000) con 221 pacientes y una mediana de seguimiento de 6 años evidencia una RC con tratamiento de inducción del 66% con un mantenimiento de la respuesta del 60%. En el resumen de 5 protocolos de RTOG la RC es del 75% (IC 95%: 65-89%) y su mantenimiento del 57-60%.

El resumen de los datos de más de 1.000 pacientes comunicados indica que la RC oscila entre el 60-80% y se conserva en un 60%¹⁰.

En relación con los factores influyentes en la respuesta, no hay unanimidad. Se han descrito muchos factores influyentes (estadio clínico, ausencia de hidronefrosis, mayor grado clínico, p53 [$>20\%$ de células teñidas], Ki67) de forma más o menos anárquica sin conseguir un modelo común, aunque la hidronefrosis, que en nuestro caso es la única variable influyente, es la alteración más constante.

En nuestro estudio, la PB de tratamiento no influyó positivamente en la respuesta. Inicialmente utilizamos un modelo basado en cisplatino, y en el año 2003 se sustituyó el tratamiento por un régimen en el que se incluyó gemcitabina para incrementar la eficacia y disminuir la toxicidad, paclitaxel como radiosensibilizador y radioterapia de intensidad modulada.

La supervivencia del grupo (61%; IC 95%: 47-75%) fue similar a lo publicado, así como el porcentaje que conservó la vejiga in situ, que en nuestro caso fue del 53% y que oscila entre el 40-45% en la literatura médica⁶.

La dosis de radiación (superior a 60Gy) y la ausencia de hidronefrosis fueron los factores favorables de influencia pronóstica y determinantes en la supervivencia. Por el contrario, con una dosis menor de radioterapia e hidronefrosis, la supervivencia fue nula.

En nuestro estudio, la presencia de hidronefrosis fue un factor influyente negativo en la respuesta y la supervivencia, por lo que no recomendamos la conservación vesical en estos pacientes.

Aunque no se han realizado estudios aleatorizados comparativos de conservación vesical frente a cistectomía, es una constante en todas las publicaciones que la supervivencia de los grupos de pacientes tratados con conservación y cirugía de rescate es similar a la de los grupos de pacientes tratados

con cirugía. En nuestro caso sucede lo mismo. La supervivencia libre de enfermedad de nuestros pacientes fue similar a la obtenida en pacientes que habían sido sometidos a tratamiento quirúrgico mediante cistectomía. Pero las limitaciones de este estudio (un número reducido de pacientes y un tiempo de seguimiento relativamente corto) nos impiden sacar conclusiones que serían como mínimo frívolas. Además, no se dispone en la actualidad de un método clínico concluyente para evaluar la verdadera respuesta a un tratamiento determinado.

Conclusiones

El tratamiento trimodal (RTU-quimioterapia-radioterapia) obtiene una RC en el 72% de los pacientes, siendo la única variable influyente la ausencia de hidronefrosis.

De los que obtienen RC, el 74% la mantiene al finalizar el estudio, no existiendo variables influyentes en nuestra serie de mantenimiento de dicha respuesta.

Una dosis de radioterapia superior a 60Gy y la ausencia de hidronefrosis son factores de influencia independiente en la SLP.

Al concluir el estudio, el 53,5% de los pacientes conserva la vejiga y están libres de enfermedad.

Los pacientes a los que se les había realizado conservación vesical presentan al diagnóstico peor estadio clínico que los pacientes sometidos a cistectomía radical.

En nuestro caso, no hemos encontrado diferencias en términos de SLP entre los pacientes con conservación vesical y los pacientes con cistectomía radical.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner EC, Boyd SD, Figueroa A, et al. Twenty-five-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. *Eur Urol (Suppl)*. 1998;33:25-6.
2. Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Esrig D, Freeman JA, Figueroa AJ, et al. Prognostic markers in bladder cancer: A contemporary review of the literature. *J Urol*. 1998;160:645-59.
3. Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, Teramukai S, Tada H, Ono Y, et al. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: A survey including 1,131 patients treated during 1990-2000 in Japan. *Eur Urol*. 2004;45:176-81.
4. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today-a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2003;21:690-6.
5. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:666-75.
6. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, Gomery P, Kaufman DS, Clark JA, et al. Organ preservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation:

- Results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol.* 2003;170:1772-6.
7. Sumiyoshi Y. Chemoradiotherapy as a bladder-preservation approach for muscle-invasive bladder cancer: Current status and perspectives. *Int J Clin Oncol.* 2004;9:484-90.
 8. Solsona E, Climent MA, Iborra I, Talcott JA, Shipley WU. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: Long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy. *Eur Urol.* 2009;55:911-21.
 9. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M. European Association of Urology guidelines on bladder cancer, muscle-invasive and metastatic. Update March 2008. Arnhem, the Netherlands: EAU; 2008.
 10. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:5536-44.