

Manejo del cáncer de vejiga invasor de músculo con enfoque preservador de órgano: terapia trimodal

Management of muscle-invasive bladder cancer with an organ-sparing approach: trimodal therapy

Carlos H. Abonía-Velasco^{1,2} y Herney A. García-Perdomo^{3,4*}

¹Unidad de Urología, Departamento de Cirugía, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C.; ²Grupo de Investigación e Innovación en Urología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C.; ³Unidad de Urología y Urooncología, Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali; ⁴Grupo de investigación UROGIV, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali. Colombia

Resumen

Introducción: El cáncer de vejiga es una patología frecuente del tracto genitourinario, cuyo tratamiento acarrea morbilidad y alteración de la calidad de vida y en particular en el subgrupo de pacientes con tumores vesicales clasificados como invasores de músculo. En los últimos años se han venido buscando alternativas terapéuticas para la cistectomía radical + linfadenectomía pélvica extendida, que es en la actualidad el estándar de manejo para los pacientes con carcinoma de vejiga invasor de músculo. Con el advenimiento de perfiles de manejo oncológico menos ablativos pero sin sacrificar resultados oncológicos y con las nuevas técnicas de radioterapia y quimioterapia, las modalidades terapéuticas preservadoras de órgano como la terapia trimodal (resección transuretral de tumor vesical + quimioterapia + radioterapia) se convierte en una alternativa terapéutica viable y con resultados oncológicos satisfactorios a largo plazo. **Objetivo y metodología:** Con esta revisión se pretende mostrar la actualidad de la terapia trimodal en el manejo de los tumores vesicales con invasión muscular, definir los mejores pacientes a considerar para recibir esta terapia, exponer los resultados oncológicos comparados con el estándar de manejo y los resultados en calidad de vida. También se propone un algoritmo de manejo y se presentan las recomendaciones al respecto en guías de práctica clínica. **Conclusiones:** La terapia trimodal es una alternativa al estándar de manejo que conduce a resultados oncológicos aceptables y puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes bien seleccionados.

Palabras clave: Terapia trimodal. Cáncer de vejiga invasor de músculo. Cistectomía radical. Resección transuretral. Radioterapia. Quimioterapia.

Abstract

Introduction: Bladder cancer is a frequent pathology of the genitourinary tract, whose treatment causes morbidity and impaired quality of life, particularly in the subgroup of patients with bladder tumors classified as muscle invaders. In recent years, therapeutic alternatives have been sought for radical cystectomy + extended pelvic lymphadenectomy, which is currently the standard of care for patients with muscle-invasive bladder carcinoma. With the advent of less ablative oncological management profiles but without sacrificing oncological results and with new radiotherapy and chemotherapy techniques, organ-sparing therapeutic modalities such as trimodal therapy (transurethral resection of bladder tumor + chemotherapy + radiotherapy)

*Correspondencia:

Herney A. García-Perdomo

E-mail: herney.garcia@correounivalle.edu.co

0120-789X / © 2023 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 14-01-2023

Fecha de aceptación: 19-01-2023

DOI: 10.24875/RUC.23000007

Disponible en internet: 23-03-2023

Urol. Colomb. 2023;32(1):09-14

www.urologiacolombiana.com

becomes a viable therapeutic alternative with satisfactory long-term oncological results. **Objective and methodology:** This review aims to show the current status of trimodal therapy in the management of muscle-invasive bladder tumors, define the best patients to consider for receiving this therapy, present the oncological results compared with the management standard and the results in quality of life. A management algorithm is also proposed and recommendations in this regard are presented in clinical practice guidelines. **Conclusions:** Trimodal therapy is an alternative to standard management that leads to acceptable oncological outcomes and can be considered a treatment option in well-selected patients.

Keywords: Trimodal therapy. Muscle-invasive bladder cancer. Radical cystectomy. Transurethral resection. Radiotherapy. Chemotherapy.

Introducción

El cáncer de vejiga es una de las neoplasias más frecuentes del tracto urinario, con un estimado de 80.500 nuevos casos y 17.600 muertes durante el 2019 en los EE.UU.^{1,2}. Es la novena malignidad más común en el mundo y la cuarta más común en hombres, con una relación hombre:mujer 3-4:1¹⁻³.

Al diagnóstico, aproximadamente en el 25% de los pacientes con cáncer de vejiga estos se presentan como invasores de músculo². Actualmente, la cistectomía radical (CR) en conjunto con la linfadenectomía pélvica extendida se consideran como la terapia estándar para el tratamiento del cáncer de vejiga invasor de músculo (MIBC, por sus siglas en inglés)^{1,3,4}. Sin embargo, algunos pacientes no están dispuestos o no son aptos para este procedimiento, y la preservación de la vejiga se convierte en su opción preferida¹.

El objetivo de este manuscrito fue realizar una revisión de la información más reciente respecto a la terapia trimodal (TTM) como una opción de tratamiento de preservación vesical, en los pacientes con MIBC.

Métodos

Para identificar la información relevante publicada, se realizó una búsqueda en PubMed, utilizando combinaciones únicas o diferentes de las siguientes palabras clave: *trimodal therapy*, *trimodal therapy for bladder cancer*, *bladder preservation*, *bladder preserving therapy* y *bladder sparing therapy*. Inicialmente, los artículos se revisaron por título y resumen para identificar publicaciones adecuadas para la revisión de texto completo; se seleccionaron los artículos en inglés publicados en los últimos 10 años. Se excluyeron editoriales y reportes de casos.

¿Qué es la terapia trimodal?

La TTM se define como aquella que combina resección transuretral del tumor vesical (RTUV) completa más quimioterapia radiosensibilizante y radioterapia (RT). El

objetivo es la preservación de la vejiga sin comprometer el resultado oncológico en pacientes no aptos para cistectomía o que no desean cistectomía^{1,5,6}.

En general, hay dos poblaciones de pacientes distintas a las que se les ofrece TTM, aquellos que no son aptos para la cistectomía y aquellos que la rechazan. Estos grupos tienen resultados muy diferentes. Los pacientes que no son elegibles para CR en general tienen opciones de tratamiento limitadas. Para estos pacientes, la TTM ofrece el mejor enfoque curativo; sin embargo, su supervivencia depende en gran medida de sus comorbilidades iniciales, la enfermedad avanzada al diagnóstico y la incapacidad para recibir quimioterapia basada en cisplatino. La segunda población de pacientes consiste a menudo en pacientes más jóvenes y con menor comorbilidad, que son elegibles para CR pero que desean firmemente un enfoque de conservación de la vejiga; sus resultados son generalmente más favorables⁶.

Resección transuretral del tumor vesical

La RTUV visualmente completa es el predictor más fuerte tanto del control oncológico como del éxito de la TTM. Con un aumento documentado del 20% en la respuesta completa y la preservación de la vejiga a largo plazo en aquellos que reciben RTUV completa. El beneficio terapéutico de la RTUV probablemente sea secundario a la resección directa de toda la enfermedad con invasión muscular fácilmente identificable. También puede estar relacionada con un impacto en la agresividad de la enfermedad⁷. En diferentes series se ha demostrado que la RTUV visiblemente completa se asoció con una tasa significativamente más alta de respuesta completa (79%) comparado con un 57% sin ella⁸⁻¹⁰.

Radioterapia

Se ha evaluado la RT para MIBC desde la década de 1980, con tasas de respuesta completa después de

RT sola de alrededor del 30% y tasas de supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés) a 3 y 5 años de ~50 y 20-45%. Para mejorar estos resultados, en la década de 1990 se utilizó un radiosensibilizador para que las células tumorales fueran más sensibles a la RT. Convencionalmente, los quimioterápicos incluían las fluoropirimidinas, la gemcitabina y los análogos del platino. En la actualidad se considera la quimiorradiación como el tratamiento estándar para TTM en MIBC¹¹.

Aunque el estándar histórico corresponde a técnicas de RT conformada tridimensional, actualmente la RT de intensidad modulada es común y puede ser útil en la mejor cobertura de los lugares que irradiar y disminuyendo la dosis de órganos adyacentes en riesgo^{12,13}.

La dosis total de radiación usual es de 64-65 Gy con fracciones diarias de 1.8 a 2.0 Gy. En la mayoría de los estudios del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) se utiliza una RT de intervalo con una fase de inducción de 40 Gy seguida por una evaluación por cistoscopia. En caso de evidenciarse una respuesta clínica completa se realiza un curso de radiación de consolidación hasta completar la dosis total (mayor de 60 Gy). Sin embargo, por la desventaja radiobiológica de permitir repoblación de células tumorales, por la interrupción del tratamiento, muchos centros se encuentran realizando un curso continuo único de RT¹².

Quimioterapia

La quimioterapia funciona tanto como agente radiosensibilizador como en el tratamiento sistémico de cualquier enfermedad micrometastásica¹⁴. No existe un régimen de quimioterapia estándar. Sin embargo, la basada en cisplatino, establecida por el Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC) y el RTOG es el agente más utilizado. Otro de los regímenes quimioterapéuticos utilizados es 5-fluorouracilo (5-FU) + mitomicina C (MMC). Además, la gemcitabina en dosis bajas es otra alternativa y se tolera bien¹⁵. Los enfoques alternativos, particularmente para los pacientes que no son elegibles para la quimioterapia concurrente basada en cisplatino o la rechazan, incluyen gemcitabina o paclitaxel como agente único¹². Si bien el beneficio oncológico de la quimioterapia neoadyuvante antes de la CR en pacientes con MIBC es claro, esta relación puede no ser cierta para los pacientes que se someten a preservación vesical con TTM⁷. Fahmy et al. mostraron resultados similares cuando compararon quimioterapia neoadyuvante + TTM vs. TTM sola; respuesta completa (76,2 frente a 73,0%; $p = 0,33$), supervivencia cáncer-específica (CSS por sus siglas en

inglés) (72,4 vs. 62,2%; $p = 0,13$) y OS a cinco años (53,8 frente a 50,4%; $p = 0,078$)¹⁶.

El beneficio de la quimioterapia concurrente en TTM se ha demostrado en dos ensayos prospectivos aleatorizados. El primero asignó al azar a 99 pacientes a RT con o sin cisplatino semanal simultáneo, las tasas de fracaso se redujeron del 59 al 40% a los cinco años ($p = 0,038$). El segundo, BC2001, asignó al azar a 360 pacientes a RT con o sin 5-FU y MMC concurrentes, la quimioterapia concurrente mejoró significativamente la supervivencia libre de enfermedad (*hazard ratio* [HR]: 0,68, a favor de la quimioterapia simultánea; $p = 0,03$)¹².

Respuesta de la terapia trimodal y costos

La selección cuidadosa de los pacientes es de suma importancia para la aplicación segura y exitosa de esta opción terapéutica. Las tasas de respuesta tumoral completa y supervivencia logradas con la TTM fueron similares a las de cohortes sometidas a CR (60-80%)¹⁵.

La CSS y OS a cinco años fue del 50-82% y 36-74%, respectivamente. Con tasas de cistectomía de rescate del 10 al 30%. Las recurrencias no invasivas después de TTM se encuentran alrededor del 25%. En caso de cistectomía de rescate, las tasas de complicaciones mayores no aumentan⁵.

Ding et al.¹ compararon la diferencia entre TTM y CR. Analizaron 5.721 pacientes del grupo TTM y 48.262 pacientes del grupo CR. En este estudio se reportó que la TTM no es inferior a la cistectomía en < 10 años de OS. De igual manera, Tseng et al.¹⁷ encontraron que no hubo diferencias significativas entre la CR y la TTM en la OS a cinco años.

Por otro lado, Gofrit et al.⁴ incluyeron 105 pacientes tratados con TTM con tumores de vejiga T2-T4aN0M0. Se les realizó RTUV completa más quimioterapia con cisplatino 40 mg/m² semanales y en pacientes con función renal comprometida se usó carboplatino semana más RT de intensidad modulada (IMRT) de intervalo. Los resultados obtenidos fueron que el diámetro del tumor (< 3 cm) antes de la RTUV es el mejor predictor preoperatorio de la respuesta a la TTM y la combinación del diámetro del tumor con la elegibilidad para cisplatino crea un poderoso perfil predictivo.

García-Perdomo et al.¹⁸ realizaron un metaanálisis con el objetivo de determinar la efectividad de la TTM como tratamiento de primera línea; se analizaron 39.836 pacientes tratados con CR y 4.198 tratados con TTM. Se encontró que no hubo diferencias en la OS

ni en la supervivencia libre de progresión. En cuanto a la CSS, favoreció a la CR.

Con respecto a los costos asociados, Williams et al.¹⁹ encontraron que la TTM se asoció con una OS (HR: 1,49; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,31-1,69) y una CSS inferiores (HR: 1,55; IC 95%: 1,32-1,83), junto con un gasto superior (USD\$ 63.771 a los 180 días). Además, se identificó que la TTM tuvo un costo medio mayor (\$136.935 (IC 95%: \$122.131-\$152.115)) comparado con la CR un año después del diagnóstico. La atención ambulatoria, la radiología, los gastos de medicamentos y los costos de patología/laboratorio contribuyeron en gran medida a los costos más altos asociados con la TTM²⁰.

Toxicidad y calidad de vida

La TTM se tolera bien, con tasas de finalización del 80 a 90%. La toxicidad aguda se produce en el 10-36% de los pacientes. En un análisis de cuatro ensayos del RTOG con una mediana de seguimiento de 5,4 años, el 7% de los pacientes experimentó toxicidad de grado 3 a largo plazo, el 5,7% de toxicidad urinaria y el 1,9% de toxicidad gastrointestinal^{6,21}. En cuanto a la calidad de vida, no está bien dilucidado su impacto en la literatura, pero es probable que la TTM sea superior en calidad de vida⁶, esto se debe en gran medida a la capacidad de los pacientes para conservar sus vejigas nativas²¹.

¿Cuáles son los pacientes elegibles para la terapia trimodal?

La selección de pacientes es de suma importancia para el éxito de la TTM²². La OS y CSS a cinco años en pacientes tratados con TTM oscilan entre el 36-74% y 50-82%, respectivamente. Es probable que este rango se deba al diseño de los estudios, los criterios de inclusión/exclusión y la duración del seguimiento⁷.

Múltiples centros han mostrado mejores resultados a medida que refinaron sus criterios de selección. Giacalone et al. mejoraron la OS a cinco años del 53 al 75% y disminuyeron su tasa de cistectomía de rescate del 29 al 16% al ser más selectivos (100% sin hidronefrosis, 97% cT2, 82% tenían RTUV completa, 81% sin CIS). En el análisis multivariante el estadio T2 (HR: 0,57), la respuesta completa a la quimiorradiación (HR: 0,61), la hidronefrosis (HR: 1,51) y la presencia de CIS (HR: 1,56) fueron predictores de una mejor OS²².

Tabla 1. Criterios de selección para la terapia trimodal (TTM)

Paciente ideal para TTM*	Paciente no ideal para TTM (características de alto riesgo)
cT2	cT3-cT4a
RTUV completa	Imposibilidad de realizar RTUV completa
No hidronefrosis	Presencia de hidronefrosis
No CIS	Presencia de CIS
Tumor unifocal	Enfermedad multifocal
Función y capacidad vesical adecuada	

*Para ser considerado un TTM ideal, todas las características deben estar presentes y no tener características de alto riesgo.
RTUV: resección transuretral de tumor vesical; CIS: carcinoma *in situ*.
Adaptada de Tholomier et al., 2020²².

Se han definido un conjunto de características que convierten a un paciente en ideal o no ideal para TTM (Tabla 1)^{15,22,23}.

Seguimiento

Se propone el siguiente esquema de seguimiento⁶:

- Cistoscopias:
 - Cada tres meses durante uno a dos años.
 - Luego cada seis meses durante los siguientes dos años.
 - Luego anualmente.
- Citología urinaria:
 - Se puede utilizar como complemento de la cistoscopia.
- Imágenes:
 - Tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis cada tres a seis meses durante dos años.
 - Luego a intervalos crecientes, o según esté clínicamente indicado.

Recomendaciones de las guías de práctica clínica

European Association of Urology (EAU)-European Society for Medical Oncology (ESMO)⁵

- En una población de pacientes muy seleccionada, las tasas de supervivencia a largo plazo del tratamiento multimodal son comparables con las de la cistectomía temprana.
- Un determinante importante para la elegibilidad del paciente en caso de tratamiento conservador de la vejiga es la ausencia de carcinoma *in situ*.

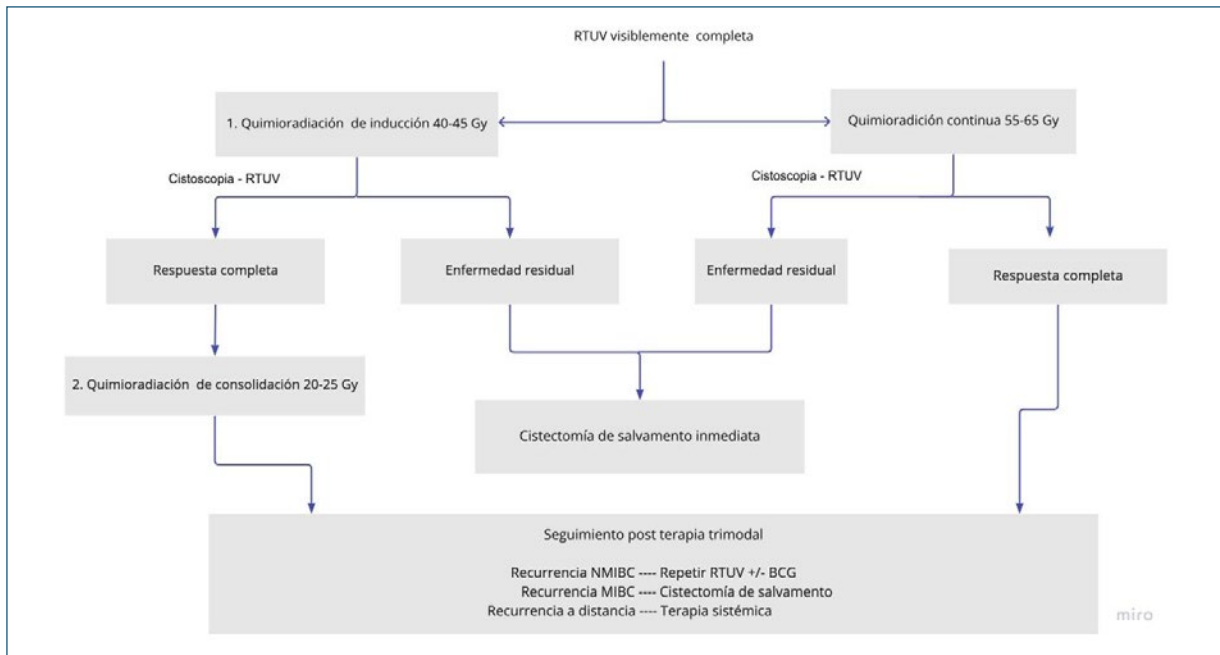


Figura 1. Algoritmo propuesto en la literatura para la terapia trimodal.

*2 Gy/día dirigida a la vejiga y ganglios pélvicos.

RTUV: resección transuretral de tumor vesical; NMIBC: cáncer de vejiga no invasor de músculo; MIBC: cáncer de vejiga invasor de músculo; BCG: bacilo de Calmette-Guerin.

- Un determinante importante para la elegibilidad del paciente en caso de tratamiento de preservación de la vejiga es la ausencia de hidronefrosis.
- Al evaluar la elegibilidad del paciente para la preservación de la vejiga, se debe tener en cuenta la probabilidad de éxito de la cirugía de citorreducción (reducción óptima).
- En caso de preservación vesical con RT, siempre se recomienda la combinación con un radiosensibilizador para mejorar los resultados clínicos, como cisplatino, 5-FU/MMC, carbógeno/nicotinamida o gemcitabina.
- La RT para la preservación de la vejiga se debe realizar con IMRT o radioterapia guiada por imágenes para reducir los efectos secundarios.

Canadian Urological Association (CUA)²⁴

- La TTM se puede ofrecer a pacientes seleccionados que no acepten el manejo con la cistectomía radical + linfadenectomía pélvica extendida y/o aquellos que no sean aptos para la cistectomía (Nivel de evidencia [NE] 3, recomendación moderada).
- Las características ideales del tumor y del paciente para TTM son las siguientes: pequeño (< 5 cm), unifocal, sin CIS, sin hidronefrosis,

buena función vesical, paciente motivado para la preservación de la vejiga (NE 3, recomendación moderada).

- Con TTM, se debe realizar una RTUV máxima/radical para eliminar todo el tumor visible antes de iniciar la quimiorradiación (NE 3, recomendación moderada).
- La RT como monoterapia en el tratamiento de MIBC localizado solo es aceptable en pacientes que no son elegibles para CR y quimioterapia. De lo contrario, la radiación debe ofrecerse en combinación con cisplatino o quimioterapia con 5-FU/MMC (NE 1, recomendación fuerte) o gemcitabina (NE 2, recomendación fuerte).
- Actualmente no existe un papel bien definido para la RT neoadyuvante o adyuvante en el contexto de MIBC localizado (NE 3, recomendación moderada).

Conclusiones

Ante las tendencias actuales del manejo oncológico menos intervencionista, la TTM es una alternativa al estándar de manejo que conduce a resultados oncológicos aceptables y puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes bien seleccionados.

Esta estrategia multimodal de preservación de la vejiga requiere una cooperación multidisciplinaria estrecha y una adecuada adherencia por parte del paciente.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Ding H, Fan N, Ning Z, Ma D. Trimodal therapy vs. radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: A meta-analysis. *Front Oncol.* 2020;10:564779.
- Hurle R, Casale P, Morengi E, Saita A, Buffi N, Lughezzani G, et al. Intravesical gemcitabine as bladder-preserving treatment for BCG unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer. Results from a single-arm, open-label study. *BJUI Compass.* 2020;1(4):126-32.
- Polo-Alonso E, Kuk C, Guruli G, Paul AK, Thalmann G, Kamat A, et al. Trimodal therapy in muscle invasive bladder cancer management. *Minerva Urol Nefrol.* 2020;72(6):650-62.
- Gofrit ON, Meirovitz A, Frank S, Rabinovich I, Luwisch H, Yutkin V, et al. Trimodal therapy in T2-4aN0M0 bladder cancer--How to select the best candidate? *Cancer Med.* 2020;9(22):8491-7.
- Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2021;79(1):82-104.
- Jiang DM, Chung P, Kulkarni GS, Sridhar SS. Trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: Recent advances and unanswered questions. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(2):14.
- 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;2(4):381-94.
- Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, et 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;32(34):3801-9.
- Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol.* 2002;20(14):3061-71.
- Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: The MGH Experience. *Eur Urol.* 2012;61(4):705-11.
- Kimura T, Ishikawa H, Kojima T, Kandori S, Kawahara T, Sekino Y, et al. Bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer: the past, present and future. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(10):1097-107.
- Konieczkowski DJ, Efstathiou JA, Mouw KW. Contemporary and emerging approaches to bladder-preserving trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35(3):567-84.
- Pham A, Ballas LK. Trimodality therapy for bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2019;29(3):210-5.
- Lenis AT, Lec PM, Chamie K, MSHS M. Bladder cancer. *JAMA.* 2020;324(19):1980.
- Mathes J, Rausch S, Todenhöfer T, Stenzl A. Trimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(12):1219-29.
- El-Achkar A, Souhami L, Kassouf W. Bladder preservation therapy: Review of literature and future directions of trimodal therapy. *Curr Urol Rep.* 2018;19(12):108.
- Tseng WH, Huang S, Liu CL, Kuo JR, Hun SH, Chen CH, et al. Comparison of trimodal therapy versus radical cystectomy for each stage of muscle-invasive bladder cancer. *Urol Sci.* 2021;32(4):164.
- García-Perdomo HA, Montes-Cardona CE, Guacheta M, Castillo DF, Reis LO. Muscle-invasive bladder cancer organ-preserving therapy: systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2018;36(12):1997-2008.
- Williams SB, Shan Y, Jazzar U, Mehta HB, Baillargeon JG, Huo J, et al. Comparing survival outcomes and costs associated with radical cystectomy and trimodal therapy for older adults with muscle-invasive bladder cancer. *JAMA Surg.* 2018;153(10):881.
- Williams SB, Shan Y, Ray-Zack MD, Hudgins HK, Jazzar U, Tyler DS, et al. Comparison of costs of radical cystectomy vs. trimodal therapy for patients with localized muscle-invasive bladder cancer. *JAMA Surg.* 2019;154(8):e191629.
- Hamad J, McCloskey H, Milowsky MI, Royce T, Smith A. Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer: a comprehensive review. *International Braz J Urol.* 2020;46(2):169-84.
- Tholomier C, Souhami L, Kassouf W. Bladder-sparing protocols in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol.* 2020;9(6):2920-37.
- Feldman AS, Kulkarni GS, Bivalacqua TJ, Black PC, Delacroix S, Lerner SP, et al. Surgical challenges and considerations in Tri-modal therapy for muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2022;40(10):442-50.
- Kulkarni GS, Black PC, Sridhar SS, Kapoor A, Zlotta AR, Shayegan B, et al. Canadian Urological Association guideline: Muscle-invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2019;13(8):230-8.