

Nuevos escenarios en el tratamiento con radioterapia del cáncer de vejiga

X. MALDONADO PIJOAN

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

La radioterapia en el tratamiento del cáncer de vejiga urinaria ha experimentado notables mejoras en los últimos años. Se han desarrollado muchos protocolos que respaldan el uso de la terapia multimodal y el concepto de preservación de órganos. Los avances en la planificación, verificación y administración de la radioterapia logran optimizar el tratamiento del cáncer vesical y superar las dificultades que anteriormente han limitado el éxito de esta modalidad terapéutica. La combinación del tratamiento de radioterapia con las nuevas terapias sistémicas, así como el desarrollo de marcadores predictivos de respuesta, pueden permitir futuras mejoras y la adopción de una estrategia personalizada para un creciente número de pacientes con cáncer de vejiga músculo infiltrante.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Tratamiento trimodal. Radioterapia adaptativa. Marcadores predictivos. Nuevos fármacos.

INTRODUCCIÓN

El papel de la radioterapia (RT) en el tratamiento del cáncer de vejiga urinaria ha experimentado notables mejoras en los últimos años. Se han desarrollado muchos protocolos que respaldan el uso de la terapia multimodal y el concepto de preservación de órganos. Los avances en la planificación, verificación y administración de la radioterapia proporcionan un método para optimizar el tratamiento del cáncer vesical y superar las dificultades que anteriormente han limitado el éxito de esta modalidad terapéutica. Estas técnicas tienen un gran potencial para mejorar el resultado terapéutico del cáncer de vejiga.

Los avances en el tratamiento del carcinoma vesical músculo infiltrante se pueden dividir en cinco áreas:

ABSTRACT

Radiation therapy in the treatment of urinary bladder cancer has undergone notable improvements in recent years. Many protocols have been developed that support the use of multimodal therapy and the concept of organ preservation. Advances in the planning, verification and administration of radiotherapy manage to optimize the treatment of bladder cancer and overcome the difficulties that have previously limited the success of this therapeutic modality. The combination of radiotherapy treatment with the new systemic therapies, as well as the development of predictive response markers, may help for future improvements and the adoption of a personalized strategy for a greater number of patients with infiltrating muscle bladder cancer.

KEY WORDS: Radiotherapy. Trimodal treatment. Adaptive radiotherapy. Predictive markers. New drugs.

1. Individualización del tratamiento de radioterapia.
2. Mejora de la precisión del tratamiento de radioterapia.
3. Radioterapia adyuvante a la cistectomía radical.
4. Empleo de marcadores predictivos para selección personalizada del tratamiento.
5. Nuevas combinaciones de la radioterapia con inmunoterapia.

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA TRATAMIENTO TRIMODAL (TMT)

Los pacientes tratados con radioterapia radical por un tumor vesical incluyen generalmente dos cohortes: pa-

cientes con enfermedad severa y comorbilidades médicas (alto riesgo quirúrgico) o con enfermedad no resecable y pacientes con enfermedad limitada que desean evitar la cirugía radical (1).

No obstante existe una evidencia sólida que sugiere que una estrategia de preservación con resección transuretral del tumor de vejiga (RTU) seguido de un tratamiento con radioterapia radical con un radiosensibilizador es clínicamente equivalente a la cistectomía radical en pacientes con MIBC localizado (2).

Los pacientes con enfermedad localizada, con un pronóstico más favorable, constituyen la población ideal de pacientes para la preservación de la vejiga con un tratamiento trimodal (TMT) consistente en la combinación de RTU vesical, quimioterapia concomitante y radioterapia. Los criterios óptimos para TMT son: a) tumores T2-T3a N0; M0; b) no disfunción urinaria basal significativa; c) capacidad de someterse a una RTU vesical máxima seguida de quimio-radioterapia concomitante; d) resección completa en la re-RTU; e) lesión única (lesiones múltiples o concomitantes extensas o carcinoma *in situ* generalmente se excluyen); e) ausencia de hidronefrosis; f) paciente candidato a ser rescatado con una cistectomía en caso de recurrencia; y g) capacidad de emprender una vigilancia estricta posterior al tratamiento con cistoscopia y seguimiento radiológico.

En el marco de revisiones retrospectivas de grupos cooperativos, el tratamiento trimodal, ha demostrado resultados de supervivencia similares a los de los pacientes pareados que se sometieron a una cistectomía radical. Es por ello, que centros de excelencia consideran que se debe ofrecer a pacientes seleccionados la oportunidad de discutir varias opciones de tratamiento, incluyendo el tratamiento trimodal para la preservación vesical (3).

El uso de un radiosensibilizador en concomitancia mejora los resultados a la radioterapia sola. El ensayo BC2001 demostró una mejora loco regional y de supervivencia libre de enfermedad a favor de quimio radioterapia con 5FU concomitante y mitomicina-c (4). Otros quimioterápicos radio sensibilizantes como la gemcitabina y cisplatino se utilizan en carcinoma vesical músculo infiltrante con excelentes resultados según se ha publicado recientemente en un metaanálisis (5).

El beneficio en supervivencia de la modulación de la hipoxia con agentes modificadores de la misma, carbógeno y nicotinamida (CON) con radioterapia radical se estableció en el estudio BCON (6).

No hay datos comparativos de la superioridad de un radio sensibilizador sobre otro y su uso se basa en la preferencia del paciente y del médico.

Después de un TMT, aproximadamente el 75% de los pacientes sobrevivientes mantienen su vejiga intacta y funcional, y aproximadamente el 21% de pacientes son sometidos a cistectomía de rescate por una recidiva local infiltrante (7).

La presencia de una variante histológica (VUC) fuera del carcinoma urotelial no excluye un programa TMT.

Krasnow y cols. desde el Massachusetts General Hospital estudiaron a 303 pacientes tratados con TMT, 66 (22%) tenían un tumor vesical de variante histológica diferente al carcinoma transicional. Cincuenta de ellos (76%) tenían VUC con diferenciación escamosa y/o glandular y 16 (24%) tenían otras formas. La tasa de respuesta completa después de la inducción TMT fue del 83% en carcinomas uroteliales puros y del 82% en VUC ($p = 0,9$). La supervivencia específica de 5 y 10 años fue del 75% y 67% en carcinoma urotelial *versus* 64% y 64% en VUC. La supervivencia global (SG) a 5 y 10 años fue de 61% y 42% en carcinoma transicional *versus* 52% y 42% en VUC. En el análisis multivariable, las VUC no se asociaron con una peor supervivencia libre de enfermedad (HR: 1,3, CI 95%: 0,8-2,2, $p = 0,3$) o supervivencia global (HR: 1,2, CI 95%: 0,8-1,7, $p = 0,4$). Las tasas de cistectomía de rescate fueron similares (*log-rank* $p = 0,3$). Las limitaciones fueron el diseño retrospectivo y la restricción a las variantes del cáncer urotelial (8).

Se ha estimado que solo alrededor del 10-15% de pacientes cumplen los criterios para TMT (1).

EDAD DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA VESICAL MÚSCULO INFILTRANTE Y TRATAMIENTO

El cáncer de vejiga se considera una enfermedad de los ancianos. Este escenario puede condicionar su tratamiento. Los datos actuales muestran que del 23 al 35% de los pacientes con edades entre 70 y 80 años no reciben ninguna terapia curativa y esta tasa aumenta a 35-55% para los ancianos más de 80 años (9). Weizer y cols. revisaron los resultados de las series de cistectomía radical en pacientes de edad avanzada y estimaron un rango de mortalidad peri operatoria a 30 y 90 días de 0-9,5% y 0-11%, respectivamente (10). Una revisión de 12 estudios retrospectivos que incluyeron a 496 pacientes de edad avanzada tratados con TMT con intención curativa mostró su viabilidad y perfil de toxicidad satisfactoria con resultados de control tumoral equivalentes a la cistectomía radical. La mediana de la supervivencia cáncer específica a los 5 años (CSS) fue del 52%, comparable a la CSS a 5 años de 28 a 68% reportada en la serie quirúrgica por Weizer y cols. (11). El grupo de la Universidad de Manchester ha comunicado sus resultados en pacientes mayores de 75 años, obteniendo una supervivencia general y una supervivencia libre de fallo local en ancianos comparables entre radio sensibilización con oxígeno y nicotinamida (CON) y gemcitabina (HR 1,13, IC 95% 0,69-1,85; $p = 0,616$ y HR 0,85, IC 95% 0,41-1,74; $p = 0,659$ respectivamente) (12).

DOSIS Y ESQUEMAS DE RADIOTERAPIA

El fraccionamiento estándar en el tratamiento de los tumores vesicales músculo infiltrantes es generalmente

de 1,8-2 Gy/fracción con una dosis total a toda la vejiga y lecho tumoral de aproximadamente 55-66 Gy, y 45-50 Gy sobre los ganglios linfáticos pélvicos. Varios estudios han demostrado que una dosis total > 55-60 Gy se asocia a un aumento del control local, lo que sugiere la importancia de la escalada de dosis en estos pacientes (13).

A pesar de que diferentes esquemas de tratamiento en combinación con quimioterapia han adoptado regímenes de hiperfraccionamiento acelerado (14) (la radioterapia acelerada implica en la administración de la misma cantidad de fracciones en un período de tiempo más corto, en otras palabras, una dosis total equivalente más alta) con la finalidad de disminuir el potencial de toxicidad, el interés actual se centra en la situación inversa, el hipofraccionamiento. Este consiste en la administración de fracciones más grandes (2,5 Gy a 6 Gy, en general) diariamente o bien semanalmente.

En ASTRO 2019, se ha presentado un meta análisis con los datos de los estudios fase III BC2001 y BCON (4,6). Hay dos grandes esquemas de fraccionamiento de radioterapia para el tratamiento del cáncer vesical músculo infiltrante, especialmente en el Reino Unido: 64 Gy en 32 fracciones administradas durante 6,5 semanas y un esquema de hipofraccionado de 55 Gy en 20 fracciones durante 4 semanas. Radiobiológicamente dichos esquemas no son completamente equivalentes en términos de dosis biológica equivalente (BED) y de dosis equivalente a 2 Gy (EQD2). No obstante, los resultados a largo plazo sugieren que la respuesta, la supervivencia y la toxi-

cidad de los dos esquemas son comparables. Se incluyeron 782 pacientes (456 BC2001, 326 BCON; 376 64 Gy, 406 55 Gy) (edad media 72 años, 80% estadio T1/2); la mediana de seguimiento fue de 120 meses. Ambos ensayos mostraron un beneficio en el control loco regional mediante la adición de un radio sensibilizador (HR 0,65, IC del 95%, 0,49- 0,87). Los pacientes que recibieron 55 Gy tenían un riesgo 29% menor de recidiva loco regional que aquellos que recibieron el esquema de 64 Gy (HR 0,71, IC 0,52-0,96). Este beneficio se observó cuando el análisis se restringió a los pacientes que recibieron radioterapia sola (HR 0,72, IC 0,49-1,05). No se encontraron diferencias en la supervivencia global (HR 0,87, IC 0,72-1,06) (Fig. 1). Los dos esquemas de fraccionamiento tuvieron un perfil de toxicidad similar, con una diferencia en riesgo absoluto de experimentar un síntoma tardío de grado 3 o 4 de vejiga o recto de 3,82%, IC -11,88%-4,24% (15). Los autores concluyen que el esquema de 55 Gy en 20 fracciones es no inferior al esquema convencional en términos de supervivencia global, siendo superior en el control loco regional, por lo que lo consideran una alternativa válida de tratamiento.

Los esquemas semanales de 3D-CRT hipofraccionados se han estudiado como tratamiento radical o paliativo en pacientes de edad avanzada con cáncer de vejiga no metastásico (16) (Tabla I). Kouloulis y cols. estudiaron a 58 pacientes que fueron tratados con 3D-CRT. Todos eran médicamente inoperables, con edades comprendidas entre

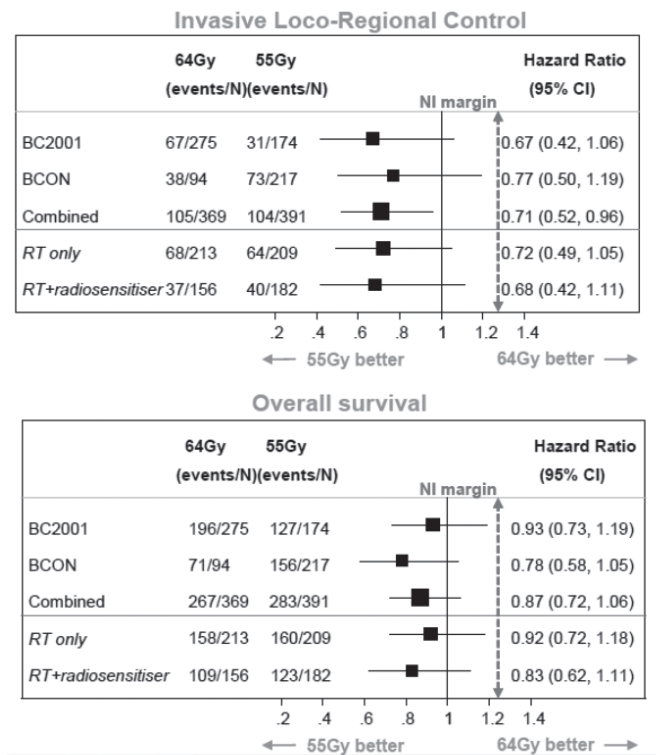


Fig. 1. Resultados del metaanálisis de los esquemas de dosis y fraccionamiento de los estudios BC2001 y BCON.

TABLA I
RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

<i>Estudio</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Estadio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Resultados</i>
Mc Laren et al., 1997	65	T2-T4	30 Gy/5 fc (n 39) 36 Gy/6 fc (n 12)	SG 9 meses
Turgeon et al., 2008	24	T2-T3	50 Gy/20 fc	SG ≈ 3a, 61% SLE ≈ 3a, 71%
Kouloulis et al., 2013	58	T1-T2	36 Gy/6 fc	SLP 14 meses
Fossa et al., 1992	39	T4	30 Gy/10 fc	SG 7,5 meses
Salminen et al., 1991	94	T1-T4	30 Gy/6 fc	SG ≈ 5a, 13% SEE 13,3 meses
Huddart et al., 2018	65	T2-T4N0	36 Gy/6 fc	SG ≈ 2a, 36% Tox, aguda G3 15%

Fc: fracciones; *SG*: supervivencia global; *SLE*: supervivencia libre de enfermedad; *SLP*: supervivencia libre de progresión; *SEE*: supervivencia enfermedad específica.

75 y 88 años. Se prescribió una dosis de 36 Gy en 6 fracciones semanales. La toxicidad aguda gastrointestinal fue del 22,4% y 5,6%, para los grados 1 y 2, respectivamente, y la toxicidad aguda genitourinaria fue del 32,7% y 17,2%, para los grados 1 y 2. En cuanto a los resultados clínicos, 55/58 pacientes (94,8%) paliaron la hematuria, mientras que 19 de 58 no experimentaron cambios en la frecuencia y disuria. Todos los pacientes refirieron una mejoría significativa ($p < 0,01$) del dolor, en relación con la puntuación analógica visual antes y después de la radioterapia. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14 meses. Huddart y cols. han presentado los resultados preliminares del estudio HYBRID-CRUK/12/055. Se trata de un estudio aleatorizado fase II de radioterapia hipofraccionada con o sin imagen guiada (IGRT). Estudian un esquema de 6 Gy/semana con el objetivo de demostrar una buena tolerancia y tasa de respuestas en pacientes no tributarios a manejo local radical. Analizan 65 pacientes con un tiempo de seguimiento de 25 meses, obteniendo en una población de una edad media de 84 años y solo con un 30% de resecciones completas. El control local resultante es del 58% y las respuestas completas en la cistoscopia de los tres meses del 81% (90% CI: 69%-90%). El 39% de las sesiones requirieron adaptación, siendo la toxicidad menor con significancia estadística en el grupo de la IGRT adaptativa. La supervivencia media de la población fue 18 meses (95% CI 10-26). La toxicidad aguda GU \geq G3 fue del 15% y de cualquier causa del 32% (17).

La braquiterapia, como alternativa a la escalada de dosis de radioterapia, permite administrar una dosis alta de radiación focalmente a un área pequeña de la vejiga con una limitación de dosis en estructuras cercanas como el intestino delgado. Varias experiencias han comunicado buenos resultados con la combinación de cirugía limitada después de radioterapia de haz externo (EBRT) seguida de braquiterapia en tumores músculo infiltrantes. Koning

y cols. recopilaron datos en una base de datos multicéntrica, lo que resultó en unos 1040 pacientes: 811 hombres y 229 mujeres con una mediana de edad de 66 años (rango 28-92 años). Los resultados se analizaron según el estadio y el diámetro del tumor, el grado histológico, la edad y la técnica de braquiterapia. A 1, 3 y 5 años, la supervivencia sin recidiva local fue del 91%, 80% y 75%, la supervivencia sin metástasis fue del 91%, 80% y 74%, la supervivencia sin enfermedad fue del 85%, 68% y 61% y supervivencia global fue del 91%, 74% y 62%, respectivamente (18). Recientemente GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie-Sociedad Europea para Radioterapia y Oncología) ha publicado las directrices sobre braquiterapia asociada con radioterapia para la preservación vesical en tumores músculo infiltrantes (19).

VOLÚMENES DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN CÁNCER VESICAL MÚSCULO INFILTRANTE

El volumen del tratamiento de radiación debe incluir toda la vejiga y los ganglios linfáticos pélvicos. Este diseño de volúmenes de irradiación pélvicos proviene de estudios quirúrgicos que demuestran que el alcance de la disección de los ganglios linfáticos mejora las tasas de supervivencia, incluso en pacientes con ganglios negativos (20), relacionados probablemente a la alta tasa de micrometástasis pélvicas ocultas (21). Sin embargo, Tunio y cols. no encontraron diferencias en la preservación de la vejiga, ni en la supervivencia libre de enfermedad o en las tasas de supervivencia global entre pacientes aleatorizados a recibir radioterapia en los ganglios linfáticos pélvicos o solo en la vejiga (22).

Un volumen aún más restrictivo fue el diseñado en el estudio BC 2001. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (relación 1:1) para someterse a radioterapia

en todo el volumen vesical con o sin quimioterapia sincrónica con fluorouracilo y mitomicina C o irradiación con un volumen modificado (en que no toda la vejiga recibió una dosis completa de radiación). Cabe destacar que la recaída ganglionar pélvica se documentó solo en 9 pacientes (4,9%) en el grupo de quimio-radioterapia y 12 (6,7%) en el grupo de radioterapia exclusiva (4).

MEJORA DE LA PRECISIÓN DEL TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA

RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT)

En comparación con la radioterapia estándar, las técnicas de IMRT dan una mejor conformación de la distribución de dosis alrededor del tumor, con reducción en los efectos tardíos del tejido normal y/o mayor aumento en el control del tumor (23), sin tener un efecto perjudicial sobre el control tumoral (24).

Turgeon y cols. (25) informaron su experiencia con el tratamiento de preservación de la vejiga usando IMRT para pacientes de edad avanzada con carcinoma vesical músculo infiltrante. Fueron elegibles 24 pacientes con una mediana de edad de 79 años. Se confirmó una remisión completa en el 83% de ellos. Las tasas de supervivencia general y específica del cáncer a los 3 años fueron del 61% y el 71%, respectivamente. De los pacientes sobrevivientes, el 75% tenían una vejiga libre de enfermedad y funcional. Solo el 4% presentaron toxicidad gastrointestinal o genitourinaria aguda grado 3, y el 17% de la cohorte experimentó toxicidad aguda hematológica grado 3 o 4, toxicidad hepática, o ambas. Ningún paciente tuvo toxicidad gastrointestinal o genitourinaria grado 4.

Diferentes autores coinciden en la buena tolerancia de la IMRT para el tratamiento del cáncer vesical con buenos resultados oncológicos (26,27).

La IMRT comporta una mayor dosis corporal integral, con un riesgo potencial incrementado de segundas

neoplasias. Sin embargo, Ruben y cols. (28) concluyeron que el efecto sobre la inducción de cáncer secundario al extender la dosis baja a intermedia con IMRT es pequeño.

RADIOTERAPIA VOLUMÉTRICA EN ARCO (VMAT)

La radioterapia volumétrica en arco (VMAT) es una nueva modalidad de IMRT, que permite el cambio en la tasa de dosis, de la velocidad de rotación del gantry y de las fluencias de dosis de la radiación durante un tratamiento en arcos completos de 360 grados. La ventaja de VMAT es una gran reducción en el número de unidades de monitor requeridas, con una reducción asociada en el tiempo de tratamiento (Fig. 2).

Foroudi y cols. (29) compararon el control del tumor y las probabilidades de complicaciones de tejido normal de la radioterapia 3D con los planes IMRT y VMAT en 15 pacientes con cáncer de vejiga T2-4N0M0. El tiempo medio de planificación para 3D-CRT, IMRT y VMAT fue de 30,0, 49,3 y 141,0 minutos respectivamente. El índice medio de conformidad de PTV (CI) para 3D-CRT, IMRT y VMAT fue 1,32, 1,05 y 1,05. La probabilidad de control tumoral (TCP) y la probabilidad de toxicidad en tejido normal (NTCP) fueron similares. El tiempo promedio de administración del tratamiento fue de 2:25 min (rango 2:01-3:09) para 3D-CRT; 4:39 min (rango 3:41-6:40) para IMRT; y 1:14 min (rango 1:13-1:14) para VMAT. Cozzi y cols. (30) encontraron que VMAT mejoraba la homogeneidad de la dosis y la preservación del recto, la vejiga y el intestino delgado en la región de dosis medias a altas.

Se espera que la distribución de dosis optimizada en la vejiga, en el recto y en la médula ósea de la pelvis a dosis medias a altas usando VMAT reduzca aún más las toxicidades agudas y tardías, especialmente para pacientes que requieren un tratamiento con quimioterapia simultánea o bien secuencial.

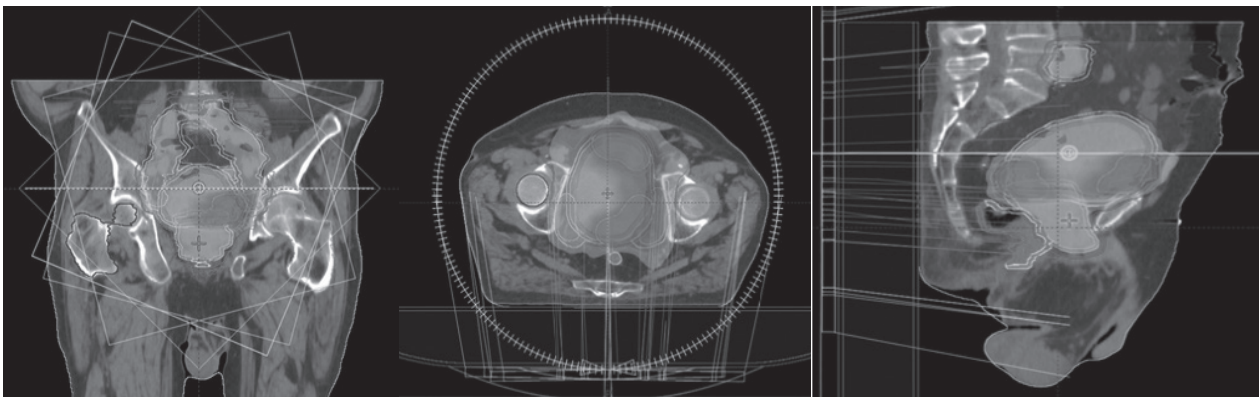


Fig. 2. Distribución de dosis de un paciente con tumor vesical infiltrante tratado con radioterapia radical y técnica de VMAT (radioterapia volumétrica en arco).

RADIOTERAPIA GUIADA POR LA IMAGEN (IGRT)
Y RADIOTERAPIA ADAPTATIVA (ART)

La implementación de radioterapia guiada por imagen (IGRT) mejora aún más las dosis recibidas por los tejidos normales, a expensas de una reducción en los llamados “márgenes de seguridad” requeridos para solventar la incertidumbre asociada a la administración del tratamiento.

Convencionalmente, la radioterapia radical se administra con la vejiga vacía o parcialmente llena y el volumen incluye toda la vejiga con un margen de alrededor de 1,5-2 cm para el movimiento del órgano e incertidumbres del tratamiento. Dado que la vejiga es móvil y deformable, su volumen puede variar notablemente durante una fracción de radioterapia. Se ha demostrado que se puede administrar más de la mitad de todas las fracciones con alguna “pérdida geográfica” a pesar de emplear márgenes de seguridad de 1,5 cm alrededor de la vejiga vacía. La pérdida geométrica reduce la probabilidad de control tumoral (TCP) y obliga a expandir márgenes a expensas de aumentar el volumen de tejido normal expuesto a dosis altas de radiación (NTCP), lo que conducen a una mayor toxicidad.

La incorporación de la tomografía (CBCT) incorporada al tratamiento diario de radioterapia ha permitido la visualización directa de la posición de la vejiga y volúmenes de planificación en el tratamiento, lo que ha dado pie a la era de la imagen guiada radioterapia (IGRT) y radioterapia adaptativa (ART) (31).

Se estudia el uso de la resonancia magnética de difusión para una precisa delimitación de los volúmenes de interés o el Lipiodol como marcador fiducial del lecho tumoral vesical y así efectuar una escalada de dosis (32). El estudio fase II aleatorizado RAIDER, utiliza estas técnicas para evaluar el beneficio terapéutico dirigido a la reducción de la dosis de los tejidos que no requieren ser irradiados (33).

La radioterapia adaptativa es uno de los nuevos enfoques con un potencial de mejora relevante. En general,

se define como el uso de imágenes de alta calidad adquiridas del paciente durante o justo antes de la administración del tratamiento para modificar los planes de tratamiento y, por lo tanto, abordar las variaciones del mismo causadas por el movimiento de los órganos. Hay dos metodologías básicas para realizarla: la *off-line* y la *on-line*. Ambas se basan en que el plan de tratamiento diario se elige de una biblioteca de planes de tratamiento planificados previamente basados en imágenes CBCT (34,35) (Fig. 3).

Esta estrategia proporciona una cobertura adecuada de los volúmenes de interés con una reducción asociada en la irradiación tisular normal. Se estima que la probabilidad de toxicidad gastrointestinal aguda (diarrea) grado ≥ 2 que se reduce del 35% al 7% en promedio. No obstante, a pesar de lo atractivo de esta metodología es compleja (36). Para mostrar la importancia clínica de ART en el tratamiento del cáncer de vejiga requiriere un seguimiento cercano a largo plazo y un mayor número de pacientes.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE A LA CISTECTOMÍA

La recidiva local/regional para el cáncer de vejiga localmente avanzado después de la cistectomía radical es común, y se asocia con alta morbilidad y no despreciable mortalidad. La quimioterapia adyuvante no ha demostrado en ensayos aleatorizados reducir el riesgo de fallo loco regional (37). La preocupación por una toxicidad significativa por la radioterapia postoperatoria ha sido una de las principales razones por las cuales la adopción de este tratamiento ha sido escasa.

Datos que apoyen conceptualmente esta indicación los podemos encontrar en un ensayo aleatorizado fase II de pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado tratados con cistectomía radical y disección de ganglios linfáticos pélvicos con márgenes negativos con un control local significativamente mejorado con la adición de

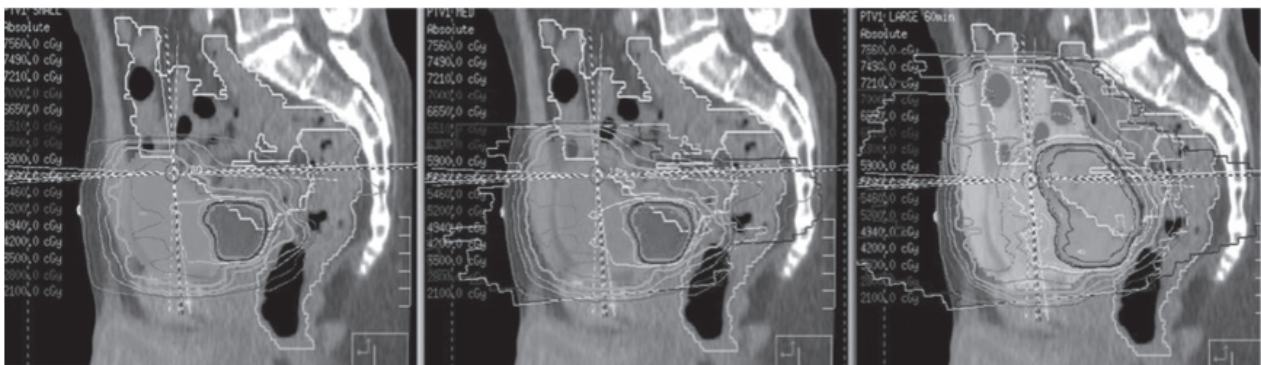


Fig. 3. Radioterapia adaptativa. Plan del día (PoD-Plan of the day). Se muestra una secuencia de 3 días en un mismo paciente con tres posiciones diferentes de la vejiga con el correspondiente desplazamiento del área tumoral a tratar y cómo la distribución de las dosis con radioterapia adaptativa (ART) logra ajustarse para un preciso tratamiento.

radioterapia post operatoria *versus* quimioterapia adyuvante sola. A los 2 años, el control local era del 96% para quimioterapia secuencial más radioterapia adyuvante *vs.* 69% para quimioterapia sola ($p < 0,01$). La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global mejoraron con la adición de la radioterapia postoperatoria, pero el estudio no estaba diseñado para ello. Solo el 53% de los pacientes tenían carcinoma urotelial, no obstante los resultados no difirieron según la histología (38).

Recientemente, un estudio multicéntrico ha analizado la base del National Cancer Database (NCDB), para con una muestra poblacional numerosa, intentar contestar de forma retrospectiva si la radioterapia postoperatoria mejora la supervivencia. Quince mil ciento veinticuatro pacientes cistectomizados fueron identificados con 512 (3,3%) recibiendo radioterapia post operatoria. Solo se incluyeron pacientes con enfermedad pT3-4, N0-3, M0, excluyéndose linfomas y carcinomas microcíticos. Los pacientes con características de enfermedad más favorable (pT3a, N0 y ≥ 10 ganglios negativos y márgenes quirúrgicos negativos) fueron excluidos, ya que estos pacientes tienen un menor riesgo de recaída loco regional. La mediana de supervivencia fue de 20,0 meses (IC 95%, 18,2-21,8) para la radioterapia post operatoria *versus* 20,8 meses (IC 95%, 20,3-21,3) para los no irradiados ($p = 0,178$). En el análisis multivariable, la radioterapia post operatoria se asoció de manera independiente a una mejora de la supervivencia global, HR 0,87 (IC 95%, 0,78 - 0,97); $p = 0,008$. La mediana de supervivencia global fue de 19,8 meses (95% IC, 18,0-21,6) para la radioterapia posoperatoria *versus* 16,9 meses (IC 95%, 15,6-18,1) para no radioterapia ($p = 0,030$). En la cohorte de pacientes con carcinoma urotelial avanzado (N = 1,460), pT4, pN + y márgenes positivos (Fig. 4) la mejora de supervivencia se objetivó en todos los grupos ($p < 0,01$) (39).

Se han validado escalas de riesgo estratificadas por factores para seleccionar pacientes susceptibles al fallo local y que tengan un mayor beneficio de la radioterapia postoperatoria (40). No obstante, el volumen a tratar con radioterapia y órganos de riesgo no se han definido en detalle en este escenario. Es por ello que se han desarrollado unas guías de delimitación de radioterapia postoperatoria en cáncer vesical. El consenso de expertos alcanzado es que para pacientes con márgenes negativos debe tratarse los ganglios pélvicos solos, y para pacientes con márgenes positivos debe tratarse los ganglios pélvicos y el lecho de la cistectomía (41).

Se han abierto múltiples ensayos clínicos de radioterapia postoperatoria o están en desarrollo en todo el mundo, incluidos tres grupos cooperativos. El ensayo NRG (NRG-GU001), el de GETUG-AFU en Francia, y el del NCRI en el Reino Unido, así como institucionales en el Tata Memorial Hospital en India, la Universidad de Gante en Bélgica y el NCI en el Cairo (Tabla II).

EMPLEO DE MARCADORES PREDICTIVOS PARA SELECCIÓN PERSONALIZADA DEL TRATAMIENTO

MRE11

La radioterapia ejerce un efecto citotóxico predominantemente causando daños irreparables en la doble cadena de ADN. Paradójicamente, una mayor expresión de las proteínas de reparación del ADN conduce a una mayor radio sensibilidad, probablemente causada por una sobre regulación de inhibidores del punto de control del ciclo celular y una activación de vías apoptóticas. El MRE11 es una enzima que juega un papel importante en la reparación de roturas no homólogas de doble cadena de ADN (42). Choudhury y cols. encontraron

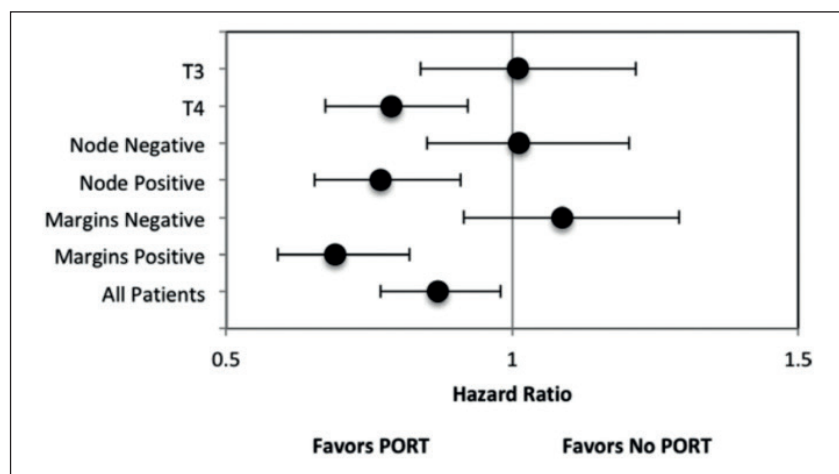


Fig. 4. Forrest plot de supervivencia global en función de las características de la enfermedad y tratamiento con radioterapia postcistectomía en pacientes con elevado riesgo de recidiva locorregional.

TABLA II
ENSAYOS ACTIVOS DE RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER VESICAL

	<i>NRG</i>	<i>GETUG_ AFU</i>	<i>Tata Memorial</i>	<i>NCRI</i>	<i>U. Gante</i>	<i>NCI Cairo</i>
Eligibilidad	pT3b/pT4a/pT4b pN0-2 con márgenes negativos y ≥ 10 ganglios reseca- dos o alto riesgo: pT3b/pT4a/pT4b pN0-2 y < 10 ganglios reseca- dos y/o márgenes positivos	\geq pT3 o pN1-N2	\geq pT3, pN+, < 10 ganglios reseca- dos o márgenes+ o cT3-T4 o cN1-3 tras quimioterapia neoadyuvante	\geq pT3, pN+, < 10 ganglios reseca- dos o márgenes+	\geq pT3 e invasión linfovascular, pT4, $< v10$ ganglios reseca- dos, márgenes+	\geq pT3, grado 3, o ganglios pélvicos positivos
Muestra	185	115	153	390	76	182
Objetivo principal	Supervivencia libre de recidiva pélvica (PRFS)	PRFS	PRFS	PFRS y toxicidad	Toxicidad aguda	SLE
Hipótesis	PRFS de 70% a 85% ≈ 2 años	PRFS de 72% a 87% ≈ 3 años	PRFS de 70% a 85% ≈ 2 años	PRFS de 75% a 85% ≈ 3 años	Toxicidad aguda G3 de la RTOG $< 25\%$	SLE de 50% a 70% ≈ 2 años

que altos niveles de la expresión de MRE11 predecía favorablemente la supervivencia específica en pacientes con carcinoma vesical músculo infiltrante tratados con radioterapia radical, pero no en pacientes tratados con cistectomía radical (43). Estos hallazgos fueron reproducidos independientemente por Lauberg y cols. (44). La expresión MRE11 podría satisfacer la necesidad de un biomarcador predictivo para seleccionar a los pacientes adecuados para una de preservación de la vejiga.

EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS/FIRMAS DE EXPRESIÓN GÉNICA RELACIONADAS CON HIPOXIA

La hipoxia tumoral es una causa reconocida desde hace mucho tiempo de radio resistencia. La heterogeneidad del microambiente tumoral y dificultades en medir los niveles de hipoxia ha motivado que grupos investiguen el desarrollo de la expresión de proteínas relacionadas con la hipoxia, junto firmas de expresión génica. Por ejemplo, la expresión de proteínas asociadas a hipoxia como el factor inducible de hipoxia (HIF)-1 α , CAIX y Glut-1 se asocian con un mal pronóstico (45).

Se sugieren firmas de expresión génica de hipoxia que podrían funcionar como un biomarcador predictivo para la modificación de la hipoxia (46). Los resultados de estos análisis retrospectivos son alentadores pero los biomarcadores potenciales necesitan validación en ensayos clínicos prospectivos previos a la aplicación clínica.

SUBTIPOS MOLECULARES EN CÁNCER VESICAL Y TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

Los subtipos moleculares del cáncer de vejiga despiertan un nuevo interés. Estos subtipos caracterizan intrínsecamente distintos comportamientos clínicos, incluyendo sensibilidades a varios tipos de tratamiento (47). Por lo tanto, el diagnóstico del subtipo molecular de cada paciente potencialmente puede mejorar las decisiones de tratamiento y puede ayudar a determinar la indicación o no de quimiorradioterapia para pacientes con tumor vesical músculo infiltrante.

Tanaka y cols. han publicado su experiencia (48). El protocolo de tratamiento consistió en un tratamiento de quimiorradioterapia de inducción seguido de una cistectomía parcial o radical. Se analizaron de forma retrospectiva 92 pacientes con tumor vesical infiltrante no metastásico. Aplicaron el modelo de subtipos moleculares desarrollado por la Universidad de Lund con técnicas de inmunohistoquímica que clasifica a los pacientes en urobasales (Uro), genéticamente inestables (GU) y subtipos de cáncer de células escamosas (SCCL) (49). *A priori*, los cánceres GU y SCCL son altamente agresivos y tienen peores pronósticos que los Uro. Las correlaciones de los subtipos con la respuesta a la quimiorradioterapia se analizaron clínicamente en especial en referencia a la mortalidad cáncer específica. De todos los pacientes, 26 (22%), 61 (52%) y 31 (26%) fueron clasificados en subtipos Uro, GU y SCCL respectivamente. En el análisis multivariante, el subtipo GU/SCCL fue un significativo

predicador de respuesta completa clínica, así como la ausencia de hidronefrosis o carcinoma *in situ*. La mortalidad cáncer específica a cinco años de pacientes con Uro, GU y SCCL fue del 16%, 23%, y 28% respectivamente, y 19%, 22% y 23% en pacientes cistectomizados respectivamente, sin diferencias significativas entre los subtipos. Los autores concluyen que los subtipos GU y SCCL tienen una mayor tasa de respuestas completas que el subtipo Uro, con lo que aplicar clasificaciones de subtipos moleculares puede ayudar a tomar decisiones que apoyen el empleo de tratamientos de combinación con radioterapia.

El grupo del Massachusetts General Hospital también ha publicado su experiencia. Se determinó el subtipo molecular y la expresión de genes de cáncer de vejiga en 103 muestras de cáncer vesical músculo infiltrante provenientes de RTU vesical. Se evaluaron para su asociación con la supervivencia general y específica. El análisis de expresión diferencial del transcriptoma se utilizó para explorar el comportamiento del conjunto de genes en grupos de respuesta a la terapia trimodal. La cohorte de quimiorradioterapia (n = 103) tuvo una mediana de seguimiento de 6,9 años para pacientes vivos, y se clasificó en cuatro subtipos: basal (n = 44), basal claudina baja (n = 12), infiltrativo luminal (n = 17) y tumores luminales (n = 30). No hubo diferencias significativas en la supervivencia general o específica de la enfermedad por subtipo. Sin embargo, una mayor expresión de la PPARG se correlacionó con una mayor supervivencia (HR 0,52, p = 0,002). En contraste, una firma de p53 predijo peor supervivencia (HR 1,92, p = 0,022). La expresión elevada del gen de reparación de daño del ADN, MRE11 se asoció con una mejor supervivencia en la cohorte de tratamiento trimodal (HR 0,69, p = 0,031), lo que concuerda con su papel potencial como biomarcador predictivo para la respuesta a la radiación. El enriquecimiento del conjunto de genes reveló la regulación diferencial de las vías inmunes en los respondedores de la terapia trimodal en relación con los no respondedores, incluido el aumento de la señalización de interferón gamma (p = 0,01) y CXCL9 (p = 0,031), lo que sugiere una interacción entre el microambiente inmunológico del tumor y la respuesta a la quimiorradiación (50).

NUEVAS COMBINACIONES: RADIOTERAPIA CON INMUNOTERAPIA

La irradiación aumenta la expresión de PD-L1 en células de cáncer de vejiga y esa mayor expresión de PD-L1 causa radiorresistencia por inhibición de células T citotóxicas CD8 (51).

Las terapias que bloquean la vía PD-1 / PD-L1 (p. ej. pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab) tienen respuestas alentadoras en pacientes con metástasis por carcinoma urotelial, con una tasa de respuesta global

de 15 a 26% (52). Los pacientes que responden a anti PD-1/PD-L1 a menudo tienen tumores con una expresión elevada de PD-1 y PD-L1 y están infiltrados por linfocitos citotóxicos tumorales CD8+ (TIL). Estos tumores se denominan PD-L1+ TIL+. Desafortunadamente, un número sustancial de pacientes no responde a la terapia anti-PD-1/PD-L1, a menudo son pacientes con bajos niveles de células T CD8+ y sin signos de activación de células T (53). Se presume que en estos pacientes que no responden, el microambiente tumoral podría dificultar la infiltración de células T y la inducción de respuestas inmunes endógenas locales.

La radioterapia puede aumentar las tasas de respuesta al crear un microambiente tumoral más permisivo a través de aumentar la expresión de PD-L1 en células tumorales estimulando la acumulación y activación de las células T CD8+ (54). Las evidencias preclínicas claramente indican que la combinación de radioterapia con anti-PD-1 aumenta la actividad antitumoral de ambos tratamientos e incluso incrementa la supervivencia a largo plazo (55).

Los esquemas ideales para potenciar esta sinergia son los de altas dosis (> 5 Gy) por fracción administrados con técnicas estereotácticas (SBRT) (56). Tanto el tratamiento anti-PD-1 como la SBRT (3 x 8 Gy) son seguras cuando se administran por separado con eventos adversos grado 3-5 relacionados con el tratamiento en 15% y 11,7% de pacientes respectivamente (57).

Al igual que se están probando en la clínica estrategias de combinación/secuenciación entre inmunoterápicos o quimioterapia, como por ejemplo el estudio Checkmate 901 en que evalúa nivolumab + ipilimumab *versus* quimioterapia en pacientes con carcinoma músculo infiltrante en primera línea o el estudio Danubio que prueba durvalumab más tremelimumab *versus* durvalumab *versus* quimioterapia, o los estudios IMvigor130 (atezolizumab) y KEYNOTE 361 (pembrolizumab) que testan quimio *versus* quimioinmuno *versus* inmuno, existen estudios de combinaciones de inmunoterápicos con radioterapia tanto secuencial como concurrentemente.

Basados en datos como que el pembrolizumab en estudios fase III ha demostrado una tasa de respuesta global del 21,1% en pacientes con progresión o recurrencia después de la quimioterapia basada en platino, Sundhal y cols. (58), están efectuando un estudio fase I/II de combinación con pembrolizumab con SBRT (8 Gy x 3 fracciones) de forma previa a la inmunoterapia o bien en concomitancia en pacientes con carcinoma vesical metastásico. El grupo cooperativo SWOG ha abierto un estudio fase III (SWOG/NRG 1806, NCT03775265) aleatorizado de quimiorradioterapia con o sin atezolizumab en carcinoma vesical infiltrante (cT2-4 N0M0). Es activo desde abril del 2019 y pretende reclutar 475 pacientes. El objetivo principal es la supervivencia con vejiga intacta libre de eventos (recidivas músculo infiltrantes, recidivas locoregionales, metástasis a distancia,

cistectomía o muerte por cualquier causa) y los objetivos secundarios son: supervivencia global, tasa de remisiones completas, intervalo libre de metástasis y calidad de vida entre otros. Este estudio se asocia a investigación traslacional con el fin de probar la hipótesis de que un panel de biomarcadores validados con quimiorradioterapia concomitante que involucra MRE11, la función de respuesta al daño del ácido desoxirribonucleico (DDR) y el subtipo de tumor será pronóstico para entre los pacientes que reciben quimiorradioterapia concurrente o quimioinmunoterapia del tumor primario, así como para probar la hipótesis de que la carga de mutación total del tumor, la carga de neoantígeno, la respuesta inmune infiltrante, la expresión de PD-L1 y la respuesta de células T se asocian con una respuesta aumentada después de quimioinmunoterapia concomitante (59).

CONCLUSIONES

Los avances recientes en las técnicas de planificación, verificación y administración del tratamiento con radioterapia ofrecen la posibilidad de superar los obstáculos que anteriormente habían restringido el logro de la RT de vejiga. Las técnicas actuales que utilizan IGRT, VMAT y ART permiten una mayor escalada de la dosis en los volúmenes de interés del tratamiento, con dosis más bajas en los tejidos circundantes normales y, en consecuencia, menos toxicidad. La ventaja de reducir el volumen de tejido normal irradiado permitirá mejorar la efectividad de la radioterapia, explorando regímenes intensivos de fraccionamiento y combinación con terapias sistémicas.

La optimización de la administración de radioterapia en combinación con las terapias sistémicas así como el desarrollo de marcadores predictivos de respuesta, puede permitir futuras mejoras y la adopción de una estrategia de preservación de órganos para un mayor número de pacientes con cáncer de vejiga. Estas estrategias necesitan la plena cooperación entre toda la comunidad implicada en el tratamiento y cuidado de estos pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Xavier Maldonado Pijoan
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119, 129
08035 Barcelona
e-mail: xmaldonado@vhebron.net

BIBLIOGRAFÍA

- Smith ZL, Christodouleas JP, Keefe SM, et al. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy. *BJU Int* 2013;112(1):13-25.
- Mirza A, Choudhury A. Bladder preservation for muscle invasive bladder cancer. *BI Cancer* 2016;2:151-63.
- Kulkarni GS., Hermanns T, Wei Y, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *J Clin Oncol* 2017;35:2299-305.
- James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *NEJM* 2012;366:1477-88.
- Caffo O, Thompson C, De Santis M, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: A pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. *Radiother Oncol* 2016;121:193-8.
- Hoskin P, Rojas A, Bentzen S, et al. Radiotherapy With Concurrent Carbogen and Nicotinamide in Bladder Carcinoma. *J Clin Onc* 2010;28:4912-8.
- Cahn DB, Handorf EA, Ghiraldi EM, et al. Contemporary use trends and survival outcomes in patients undergoing radical cystectomy or bladder-preservation therapy for muscle invasive bladder cancer. *Cancer* 2017;123(22):4337-45.
- Krasnow RE, Drumm M, Roberts HJ, et al. Clinical outcomes of patients with histologic variants of urothelial cancer treated with trimodality bladder-sparing therapy. *Eur Urol* 2017;72(1):54-60.
- Noon AP, Albertsen PC, Thomas F, et al. Competing mortality in patients diagnosed with bladder cancer: evidence of undertreatment in the elderly and female patients. *Br J Cancer* 2013;108(7):1534-40.
- Weizer AZ, Palella GV, Montgomery JS. Managing muscle-invasive bladder cancer in the elderly. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(6):903-15.
- Turgeon GA, Souhami L. Trimodality therapy for bladder preservation in the elderly population with invasive bladder cancer. *Front Oncol* 2014;4:206.
- Christodoulou M, Reeves C, Hodgson C, et al. Outcomes of radio-sensitisation in elderly patients with advanced bladder cancer. *Radiother Oncol* 2018;129:499-5.
- Pos FJ, Hart G, Schneider C, et al. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1168-73.
- Mitin T, Hunt D, Shipley WU, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:863-72.
- Porta N, Song Y, Hall E, et al. Hypo-fractionation in muscle-invasive bladder cancer: an individual patient data (IPD) meta-analysis of the BC2001 and BCON Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:S 138.
- Kouloulis V, Tolia M, Kolliarakis N, et al. Evaluation of Acute Toxicity and Symptoms Palliation in a Hypofractionated Weekly Schedule of External Radiotherapy for Elderly Patients with Muscular Invasive Bladder Cancer. *International Braz J Urol* 2013;39:77-82.
- Huddart R, Henry A, Staffurth J, et al. Clinical outcomes of the first rect of adaptive radiotherapy in bladder cancer (HYBRID CRUK/12/055). *Radiother Oncol* 2018;127:S25-S26.
- Koning CC, Blank LE, Koedooder C, et al. Brachytherapy after external beam radiotherapy and limited surgery preserves bladders for patients with solitary pT1-pT3 bladder tumors. *Ann Oncol* 2012;23:2948-53.
- Pieters BR, van der Steen-Banasik E, Smits GA, et al. GEC-ES-TRO/ACROP recommendations for performing bladder-sparing treatment with brachytherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. *Radiother Oncol* 2017;122(3):340-6.
- Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol.* 2004;171(1):139-44.
- Goldsmith B, Baumann BC, He J, et al. Occult pelvic lymph node involvement in bladder cancer: implications for definitive radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:603-10.

22. Tunio MA, Hashmi A, Qayyum A, et al. Whole pelvis or bladder-only chemoradiation for lymph node-negative invasive bladder cancer: single institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e457-62.
23. Lutkenhaus LJ, van Os RM, Bel A, Hulshof MC. Clinical results of conformal versus intensitymodulated radiotherapy using a focal simultaneous boost for muscle-invasive bladder cancer in elderly or medically unfit patients. *Radiat Oncol* 2016;11:45.
24. Hsieh C-H, Chung S-D, Chan P-H, et al. Intensity modulated radiotherapy for elderly bladder cancer patients. *Radiat Oncol* 2011;6:75.
25. Turgeon GA, Souhami L, Cury FL, et al. Hypofractionated Intensity Modulated Radiation Therapy in Combined Modality Treatment for Bladder Preservation in Elderly Patients With Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol* 2014;88:326-31.
26. Meijer GJ, van der Toorn PP, Bal M, et al. High precision bladder cancer irradiation by integrating a library planning procedure of 6 prospectively generated SIB IMRT plans with image guidance using lipiodol markers. *Radiat Oncol* 2012;105:174-9.
27. van Rooijen DC, van de Kamer JB, Hulshof MC, et al. Improving bladder cancer treatment with radiotherapy using separate intensity modulated radiotherapy plans for boost and elective fields. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54:256-63.
28. Ruben JD, Davis S, Evans C, et al. The effect of intensity-modulated radiotherapy on radiation-induced second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol* 2008;70:1530-6.
29. Foroudi F, Wilson L, Bressel M, et al. A dosimetric comparison of 3D conformal vs intensity modulated vs volumetric arc radiation therapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiat Oncol* 2012;7:111.
30. Cozzi L, Dinshaw KA, Shrivastava SK, et al. A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy. *Radiat Oncol* 2008;89:180-91.
31. Lalondrelle S, Huddart R, Warren-Oseni K, et al. Adaptive-predictive organ localization using conebeam computed tomography for improved accuracy in external beam radiotherapy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:705-12.
32. Søndergaard J, Olsen KØ, Muren LP, Elstrøm UV, Grau C, Høyer M. A study of image-guided radiotherapy of bladder cancer based on lipiodol injection in the bladder wall. *Acta Oncol* 2010;49(7):1109-15.
33. Hafeez S, Kho M, McQuaid D, et al. Characterisation of tumour boost with diffusion weighted MRI (DW-MRI) to inform biological target volume for radical radiotherapy in muscle invasive bladder cancer (MIBC) NCRI 2015.
34. Pos F and Remeijer P. Adaptive management of bladder cancer radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2010;20:116-20.
35. McDonald F, Ladondrelle S, Taylor H, et al. *Clin Oncol* 2013;25(9):549-56.
36. Roeske JC, Bonta D, Mell LK, et al. A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy. *Radiat Oncol* 2003;69:201-7.
37. Baumann BC, Sargos P, Eapen LJ, et al. The rationale for postoperative radiation in localized bladder cancer. *Bladder Cancer* 2017;3(1):19-30.
38. Zaghoul MS, Christodouleas JP, Smith A, 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(1):e174591.
39. Fisher-Valuck BW, Michalsky, JM, Mitra N, et al. Effectiveness of postoperative radiotherapy after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *Cancer Med* 2019;8(8):3698-709. DOI: 10.1002/cam4.2102
40. Baumann BC, He J, Hwang W-T, et al. Validating a local failure risk stratification for use in prospective studies of adjuvant radiation therapy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(2):703-6.
41. Baumann BC, Ross WR, Bahl A, et al. Development and validation consensus contouring guidelines for adjuvant radiation therapy for bladder cancer after radical cystectomy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2016;96(1):78-86.
42. Lavin MF. ATM and the Mre11 complex combine to recognize and signal DNA double-strand breaks. *Oncogene* 2007;26:7749-58.
43. Choudhury A, Nelson LD, Teo MTW, et al. MRE11 expression is predictive of cause-specific survival following radical radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cancer Res* 2010;70(18):7017-26.
44. Laurberg JR, Brems-Eskildsen AS, Nordentoft I, et al. Expression of TIP60 (tat-interactive protein) and MRE11 (meiotic recombination 11 homolog) predict treatment-specific outcome of localised invasive bladder cancer. *BJU Int* 2012;110:E1228-36.
45. Hunter BA, Eustace A, Irlam JJ, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha predicts benefit from hypoxia modification in invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 2014;111:437-43.
46. Yang L, Williamson A, Irlam J, et al. A hypoxia transcriptomic signature predicting benefit from hypoxia-modifying treatment for high risk bladder cancer patients. In: NCRi cancer conference. Liverpool; 2016.
47. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017;72:544-54.
48. Tanaka H, Yoshida S, Koga F, et al. Impact of immunohistochemistry-based subtypes in muscle-invasive bladder cancer on response to chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:1408-16.
49. Sjö Dahl G, Lövgren K, Lauss M, et al. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 2013;183:681-91.
50. Miyamoto DT, Gibb E, Mouw KW, et al. Genomic profiling of muscle invasive bladder cancer to predict response to bladder-sparing trimodality therapy. *J Clin Oncol* 2018;36:513.
51. Wu CT, Chen WC, Chang YH, et al. The role of PD-L1 in the radiation response and clinical outcome for bladder cancer. *Sci Rep* 2016;6:19740.
52. Kim JW, Tomita Y, Trepel J, et al. Emerging immunotherapies for bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2015;27:191-200.
53. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22.
54. Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Investig* 2014;124:687-95.
55. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015;520:373-7.
56. Deloch L, Derer A, Hartmann J, et al. Modern radiotherapy concepts and the impact of radiation on immune activation. *Front Oncol* 2016;6:141.
57. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* 2012;118:2962-70.
58. Sundahl N, De Wolf K, Rotey S, et al. A phase I/II trial of fixed-dose stereotactic body radiotherapy with sequential or concurrent pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: evaluation of safety and clinical and immunologic response. *J Transl Med* 2017;15(1):150.
59. Chemoradiotherapy with or without atezolizumab in treating patients with localized muscle invasive bladder cancer. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03775265?show_desc=Y#desc