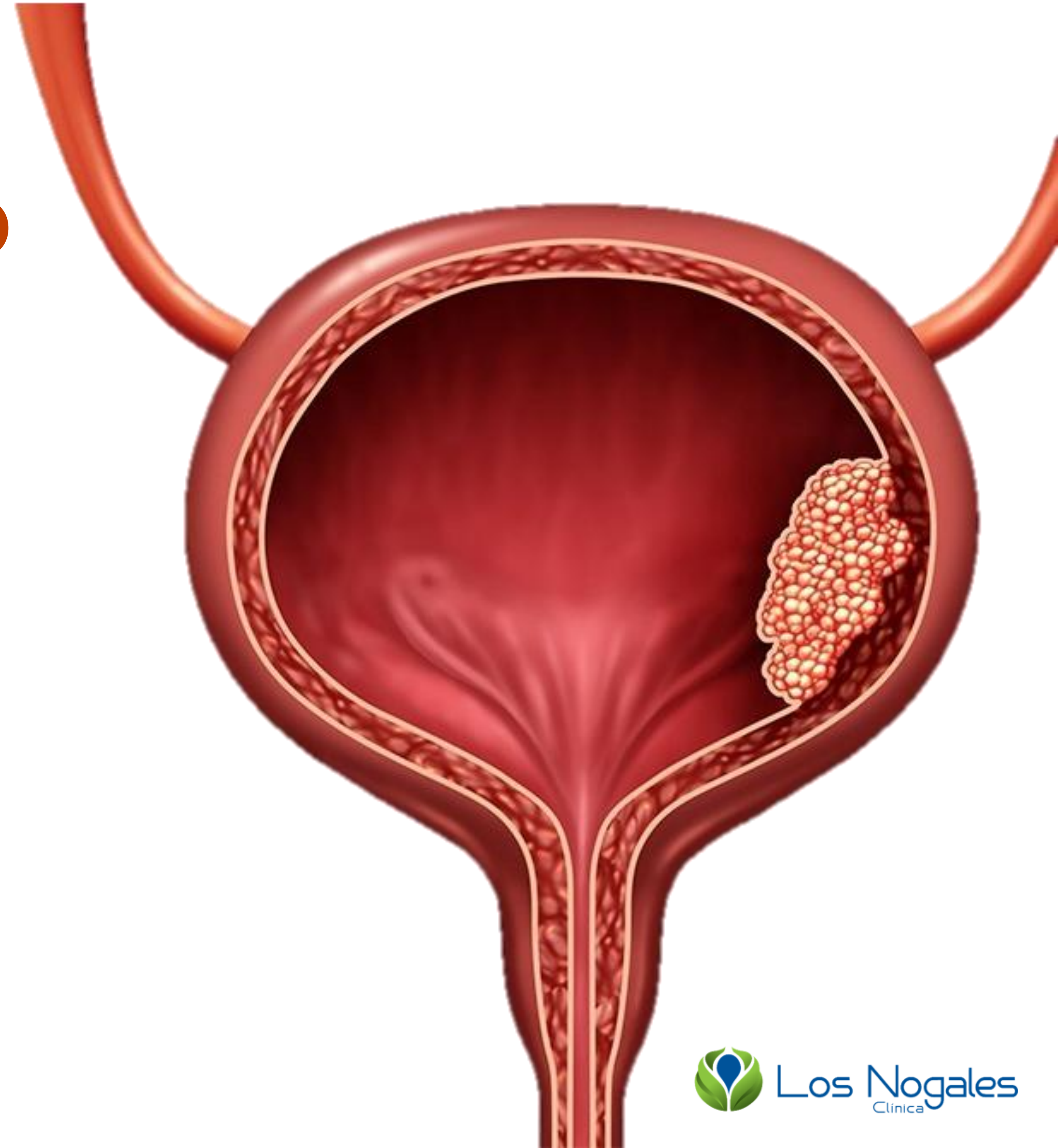
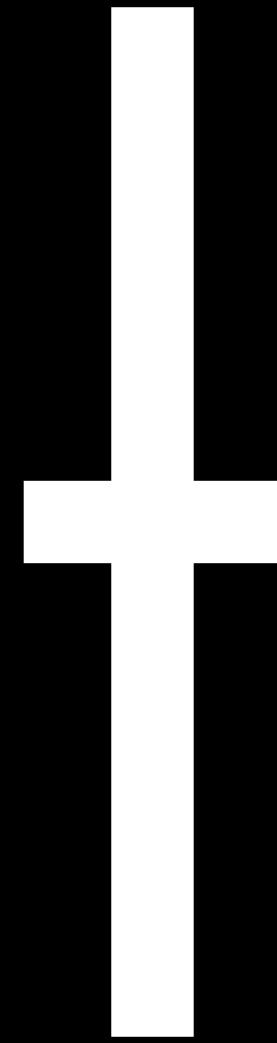


TMT- Tratamiento preservador en cáncer de Vejiga MIBC

Juan Galvis
Clínica Los Nogales



Neoadyuvancia
basada en CDDP



Enfortumab – vedotin-ejfv

Pembrolizumab

Evaluar
Respuesta

Future of MIBC treatment after neoadjuvant therapy?

Clinical restaging

Cystoscopy
Biopsy/TURBT
Urine cytology
MRI
Urinary ctDNA
ctDNA

Clinical CR

VI-RADS < 1
UtDNA negative
ctDNA negative



No local therapy

Clinical CR

VI-RADS 2
UtDNA positive
ctDNA negative



Radiation

NO Clinical CR

VI-RADS 0-5
UtDNA positive or negative
ctDNA negative



Radiation vs RC

ctDNA POSITIVE



Systemic therapy

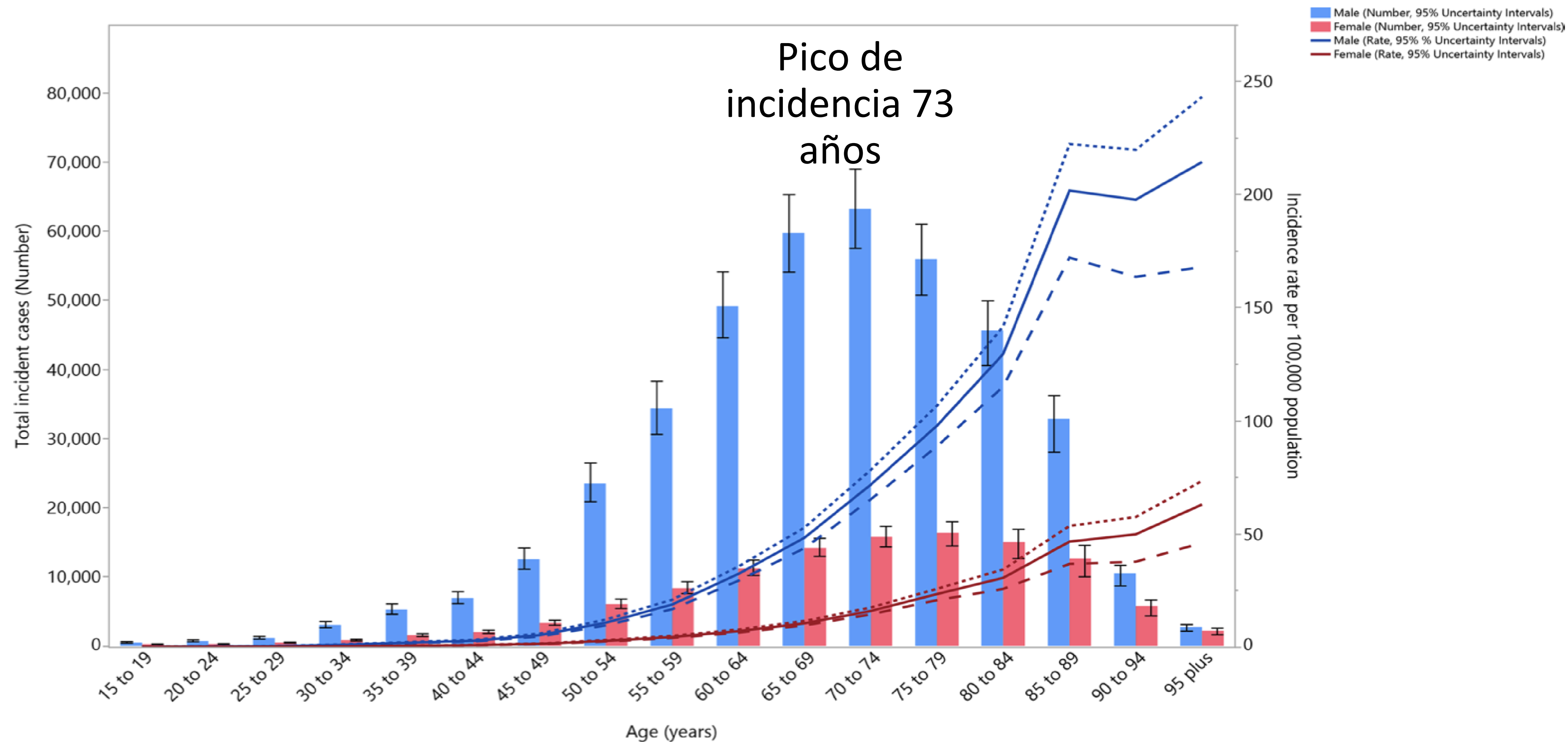


Figure 6 Global number of incident cases and age-standardised incidence rates of bladder cancer per 100 000 population by age and sex, 2019; dotted and dashed lines indicate 95% upper and lower UIs, respectively.

Cáncer de Vejiga :

- La mayoría de enfermedad se presenta en mayores de 65 años.
Comorbilidades significativas, son tabaquistas o extabaquistas.
↑ Riesgo quirúrgico.
- Solo el 20-30% de los pacientes ≥ 65 años con MIBC pueden realizar cistectomía radical.
- 23%- 50% de los pacientes ≥ 65 años : NO reciben tratamiento curativo.

Tumor

edad

PFS/fragilidad

comorbilidades

2 tipos de pacientes



2 tipos de pacientes

35%

70– 80 años no
reciben tratamiento
curativo

55%

≥ 80 años no
reciben tratamiento
curativo

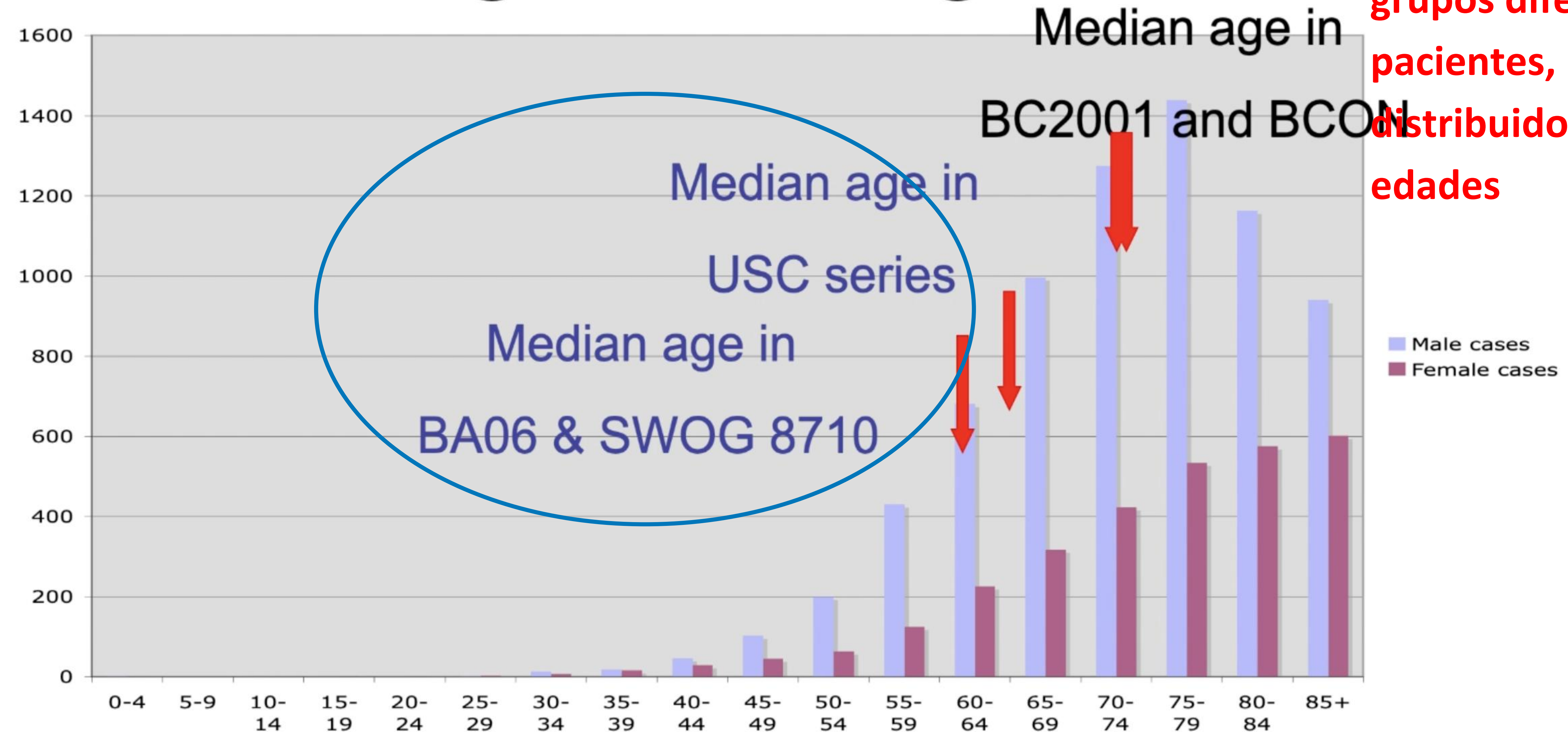
7-8%

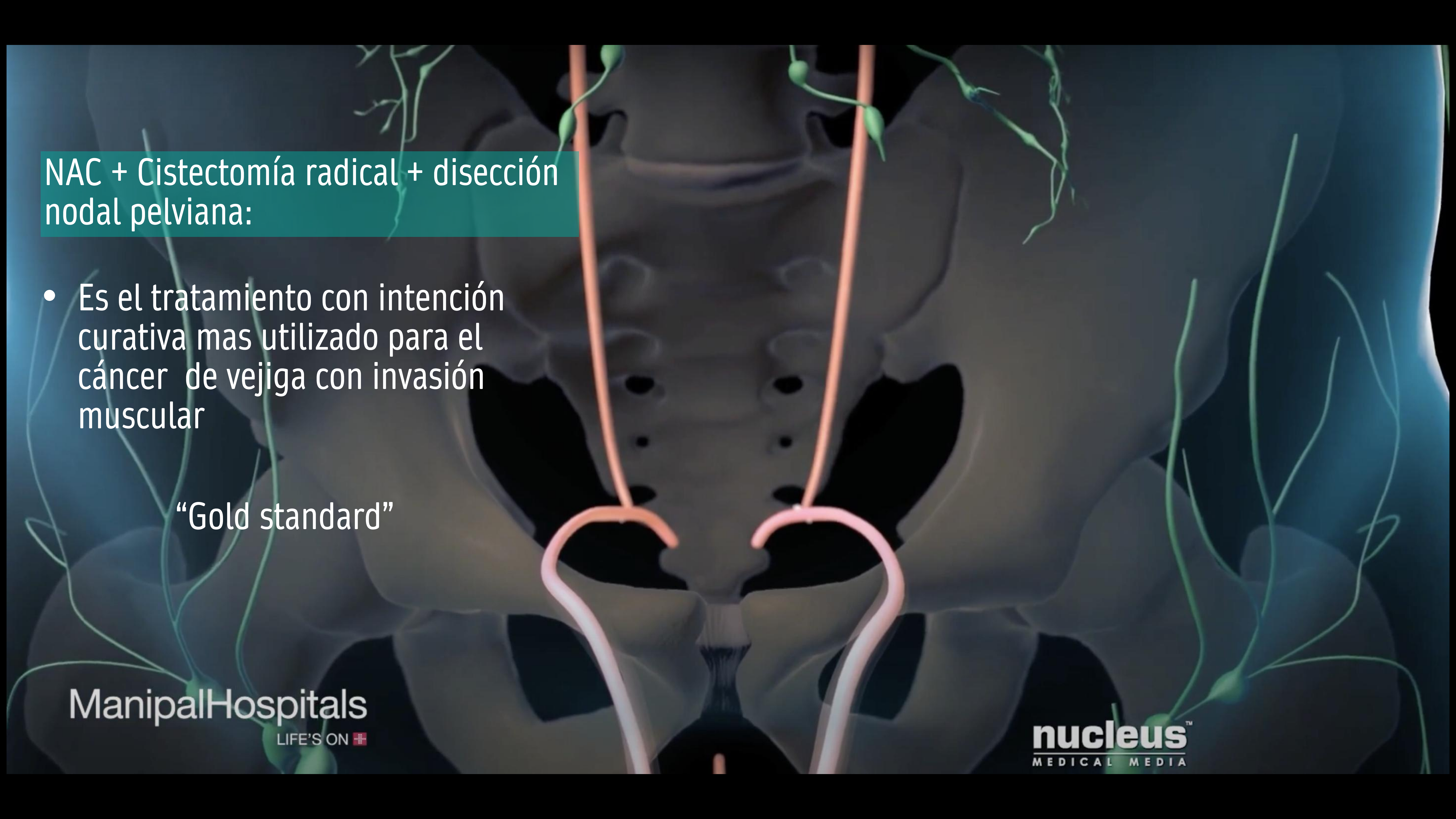
SOLO tratamiento
curativo

**Apto para
quimioradioterapi
a y No apto para
cirugía**

Age at diagnosis

La cirugía y la quimioradioterapia se relacionan con grupos diferentes de pacientes, distribuidos por edades





NAC + Cistectomía radical + disección nodal pelviana:

- Es el tratamiento con intención curativa mas utilizado para el cáncer de vejiga con invasión muscular

“Gold standard”

NAC + Cistectomía radical + disección nodal pelviana:

- Es el tratamiento con intención curativa mas utilizado para el cáncer de vejiga con invasión muscular

“Gold standard”

73
años

Edad media



Aprox
20%
30%

De los pacientes
con edad ≥ 70
años va a poder
realizar
cistectomia radical

Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis

Prof Alexandre

Andrzej Niemi

Cynthia Kuk, M

Dos técnicas estadísticas solidas independientes.

1. Emparejamiento por puntuación de propensión con. emparejamiento de tres a uno

2. Ponderación del tratamiento de probabilidad inversa.

Intenta Recrear diseños de ensayos aleatorizados.

cT2-T4N0M0
, solitario.

Hidronefro

No carcinoma in situ extenso o multilocat

Adecuada función vesical

Completa TURBT

Retrospectivo

- 1116 pacientes , 3 instituciones. 3:1match
- Carcinoma urotelial de vejiga cT2-

ar

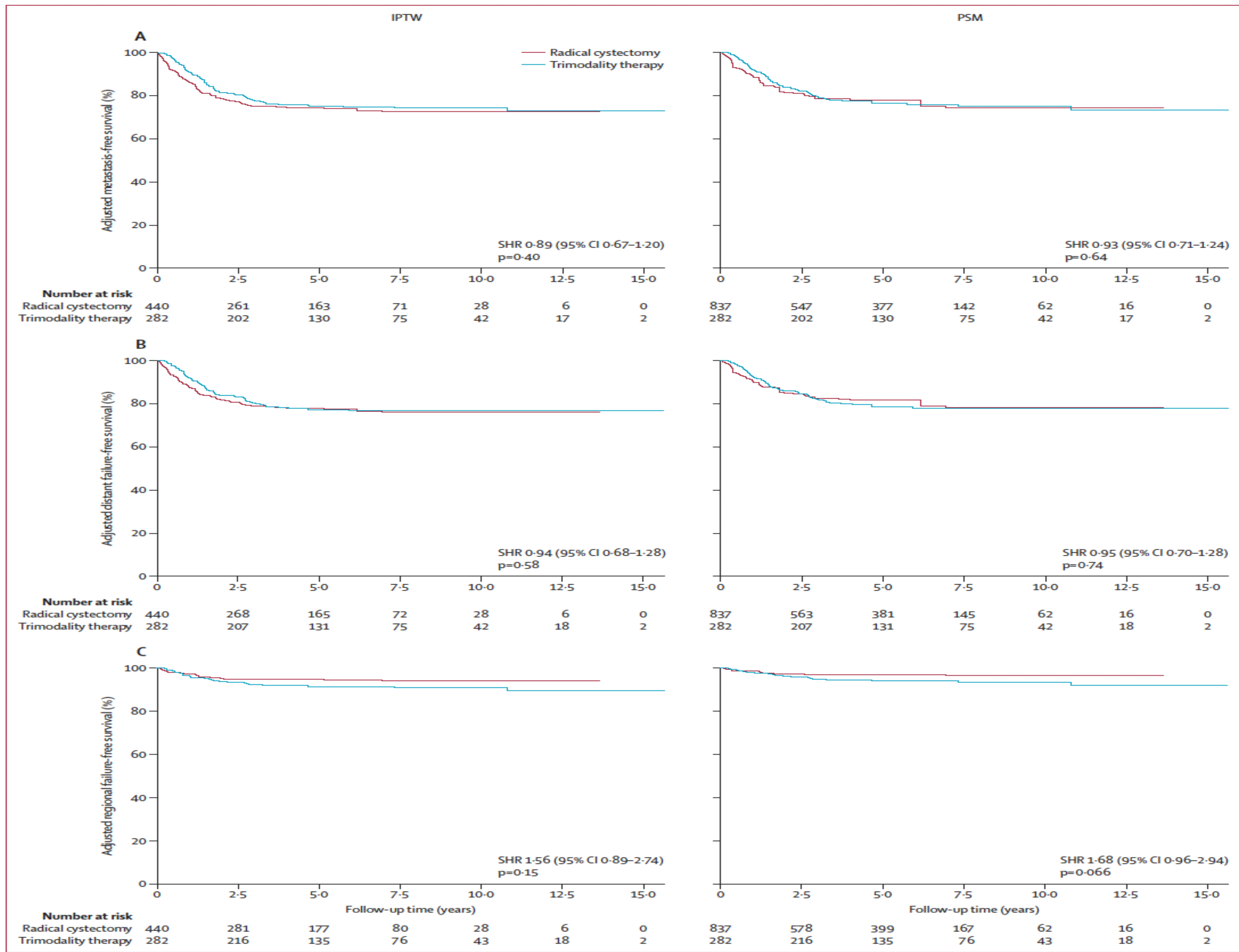
nía radical

al

eguimiento 5 años

Media de edad 71

282 pacientes terapia trimodal
QUIMIO-RADIOTERPIA



End point
1rio
SUPERVIVENCIA
LIBRE DE
METASTASIS

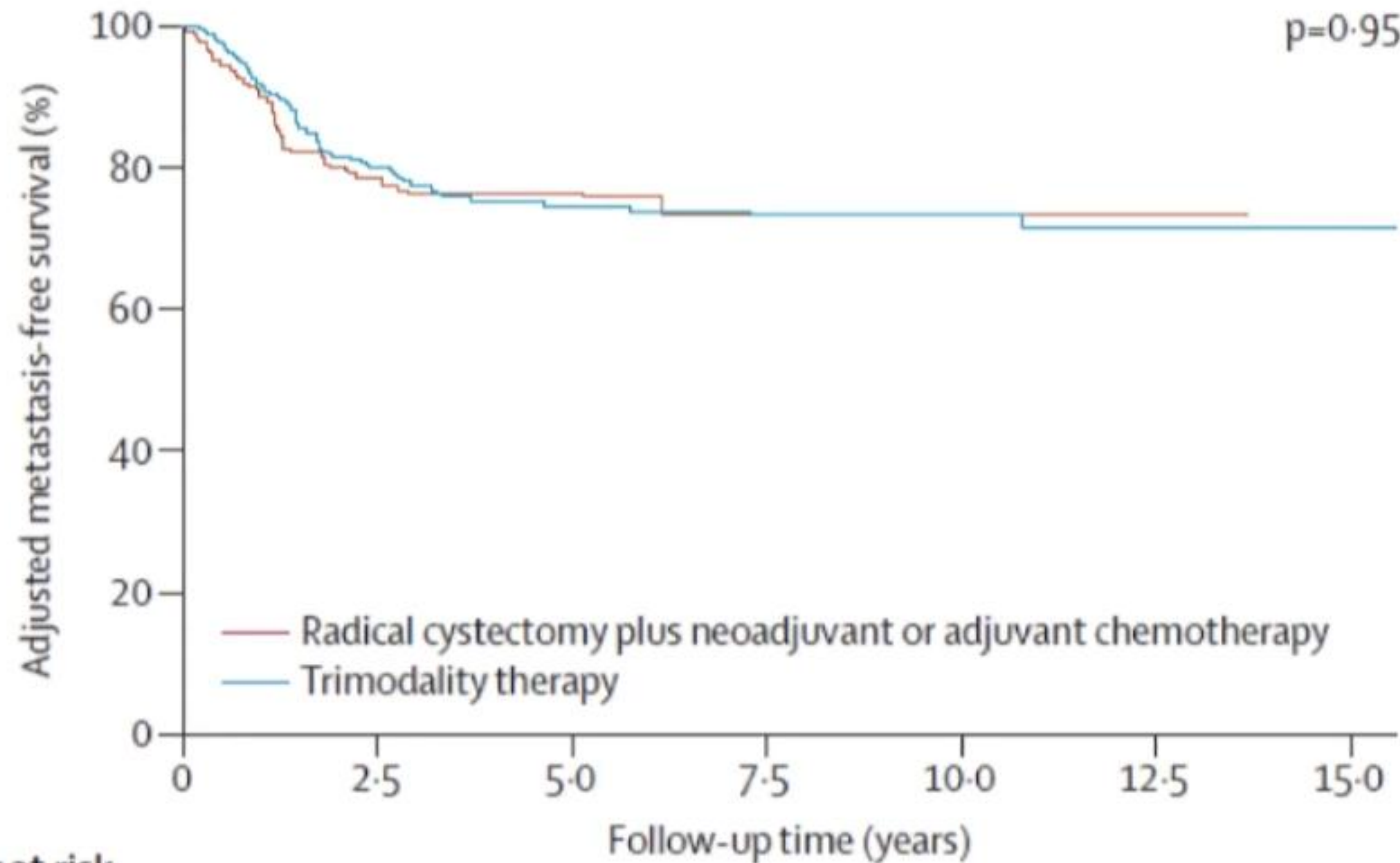
SUPERVIVENCIA
LIBRE DE
FALLA A
DISTANCIA

SUPERVIVEN
CIA LIBRE
DE FALLA
REGIONAL

Lancet Oncol 2023; 24: 669–81
Published Online May 12, 2023
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00170-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00170-5)

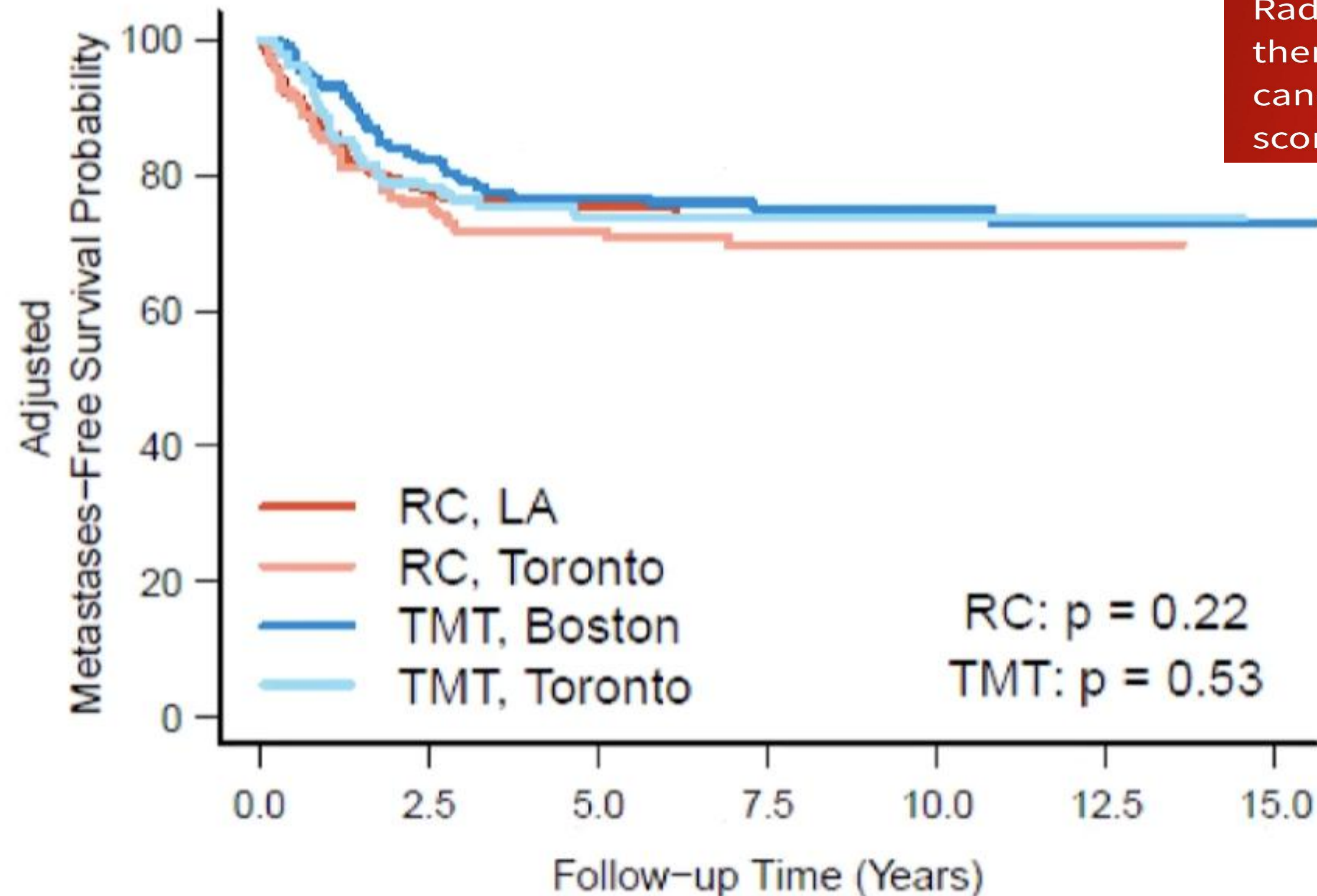
Sensitivity analysis: RC + NAC vs TMT: Adjusted MFS probability

Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis



Number at risk		Follow-up time (years)						
		0	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0
Radical cystectomy plus neoadjuvant or adjuvant chemotherapy	176	118	82	34	14	4	0	
Trimodality therapy	282	202	130	75	42	17	2	

Adjusted Metastasis-free Survival probability by treatment group and center

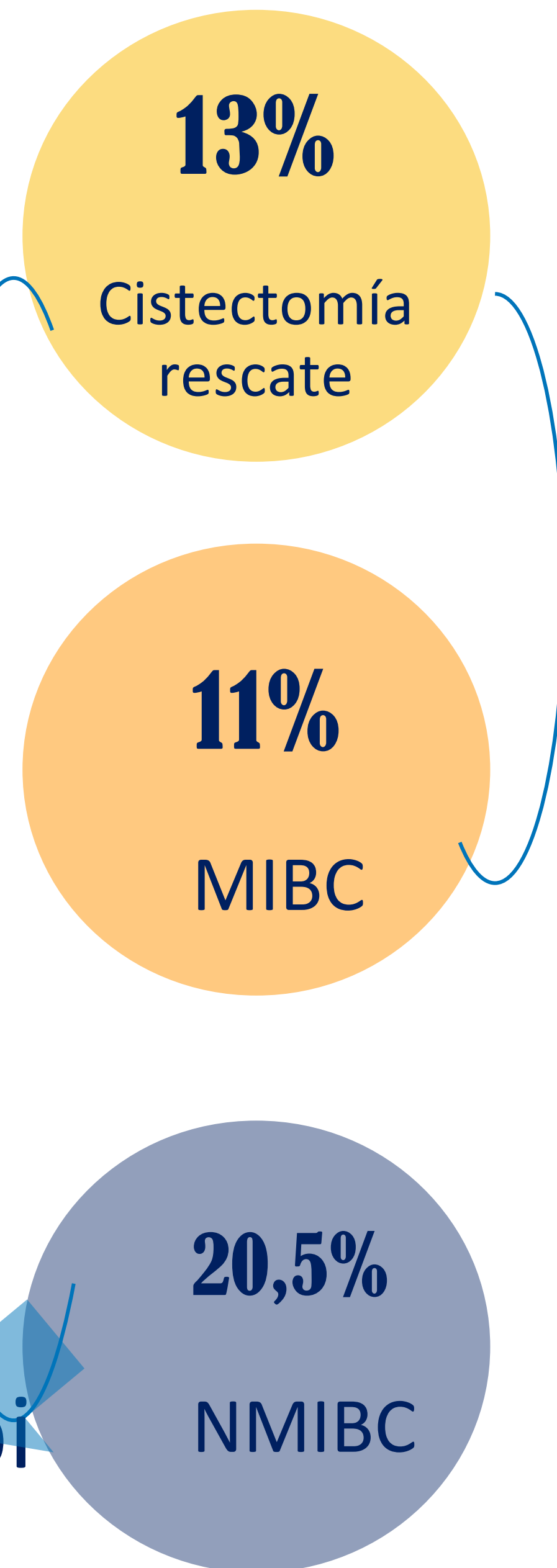


Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis

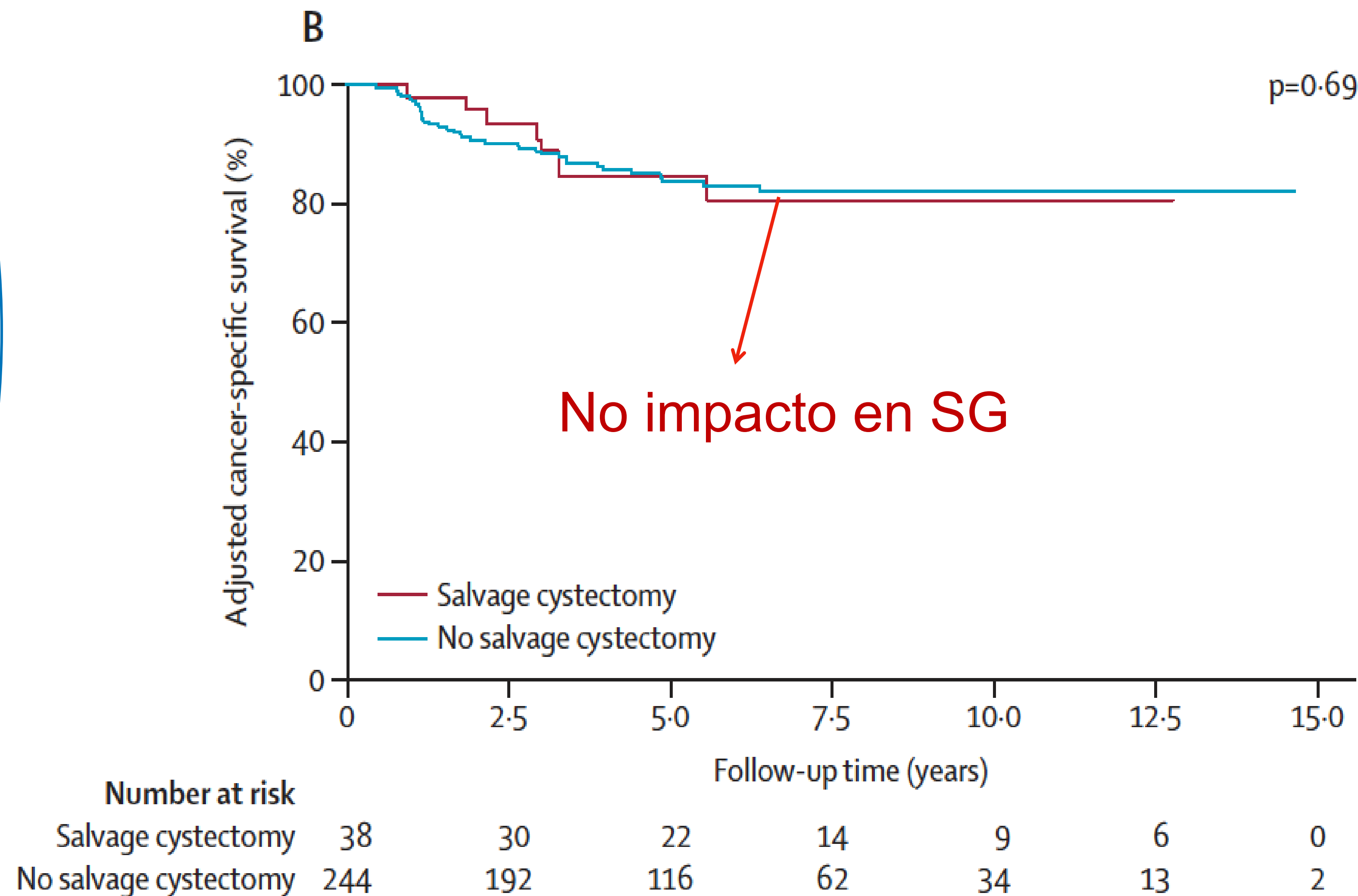
TMT

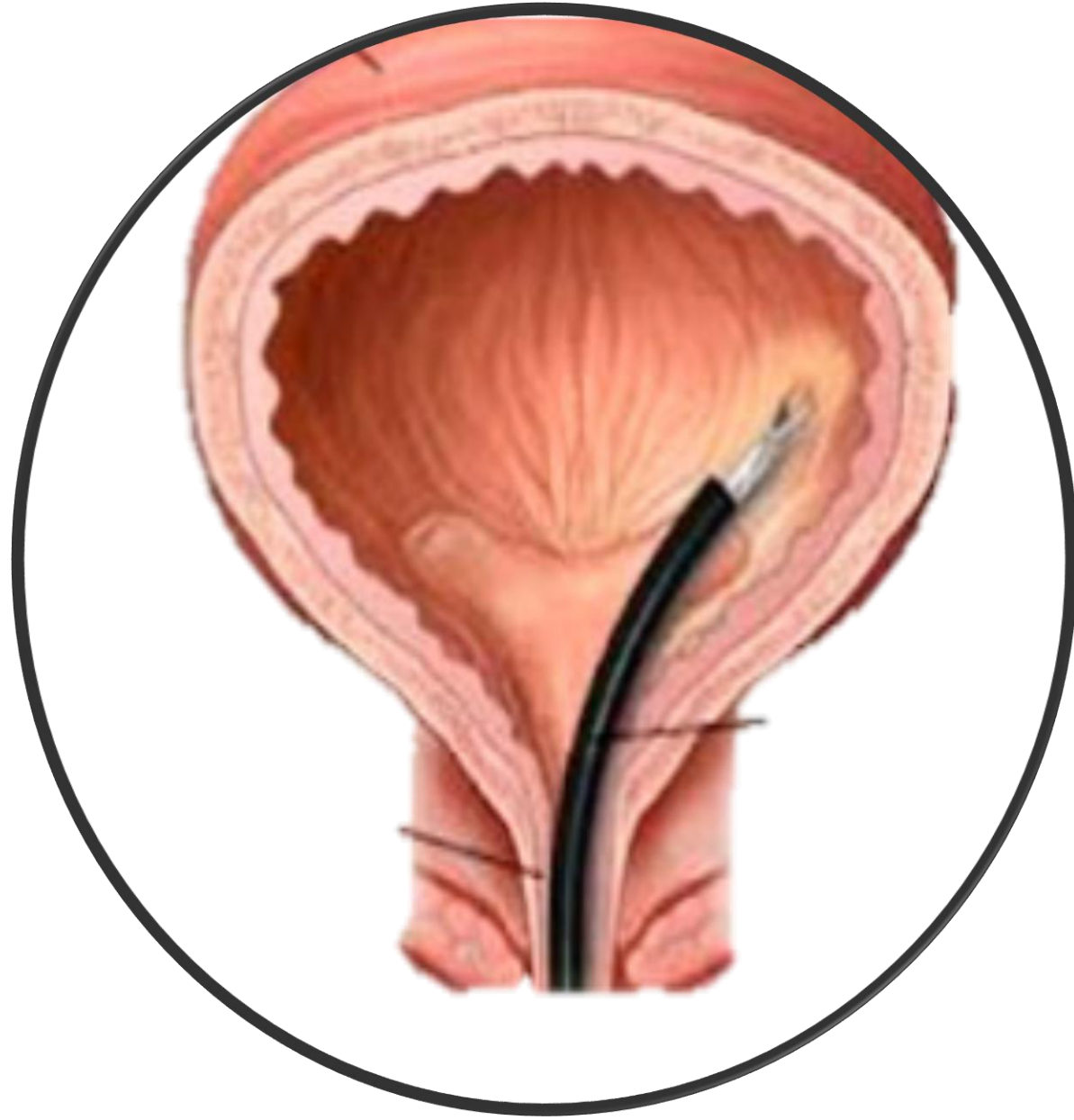
TERAPIA TRIMODAL

Rescate
endoscópico



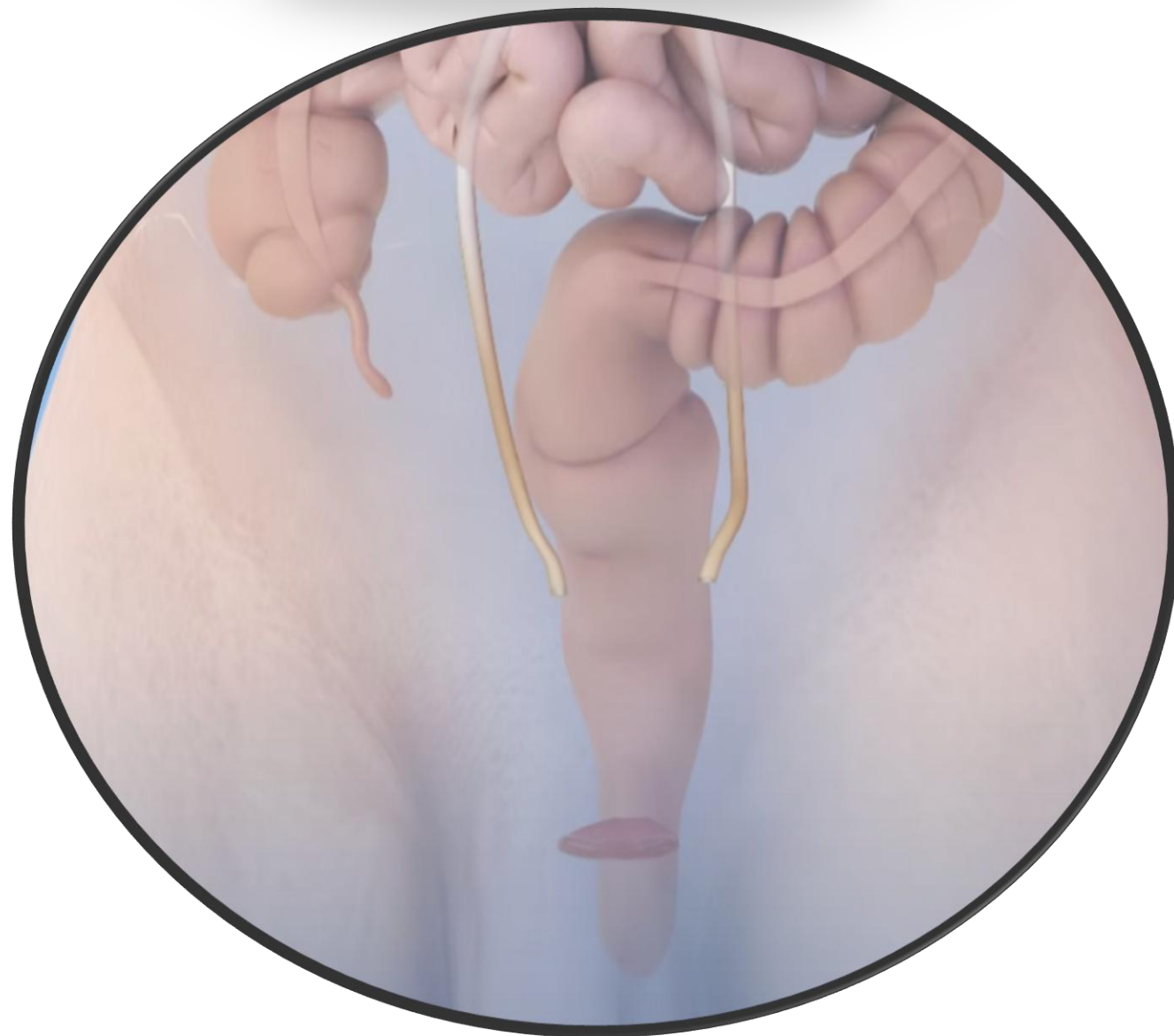
Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis





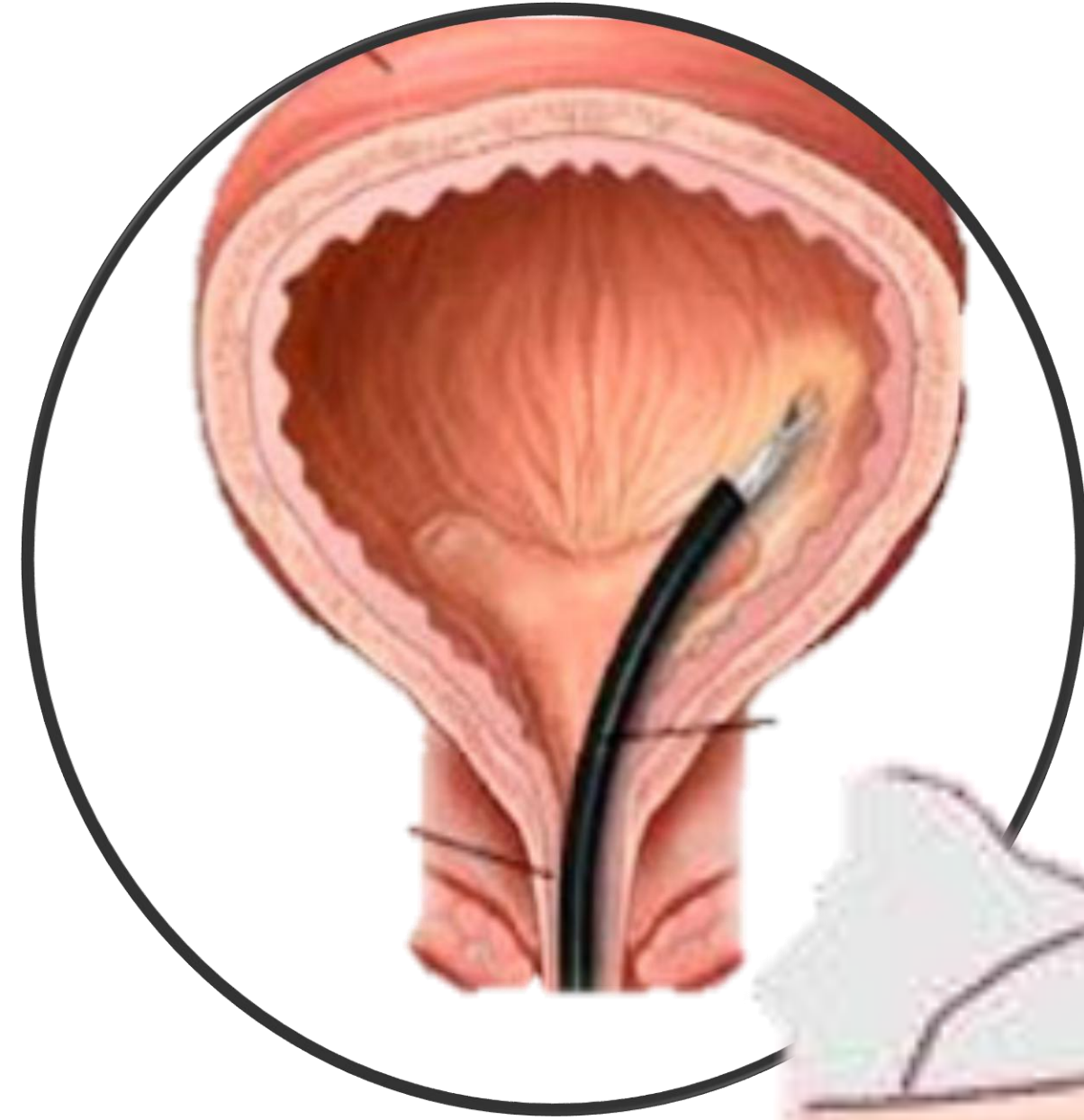
Cistoscopia 3er mes
post TMT

Cistoscopia hace parte
del protocolo de TMT



Cistectomía de
rescate
contribuye al
éxito de la
terapia trimodal





Cistoscopia 3er mes
post TMT



Resección de
recidiva
contribuye al
éxito de la
terapia trimodal



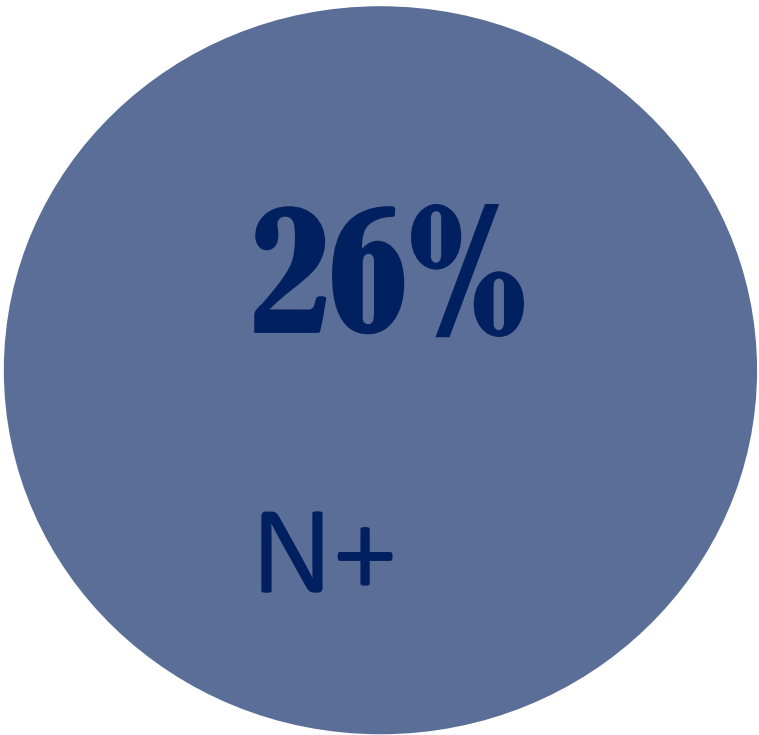
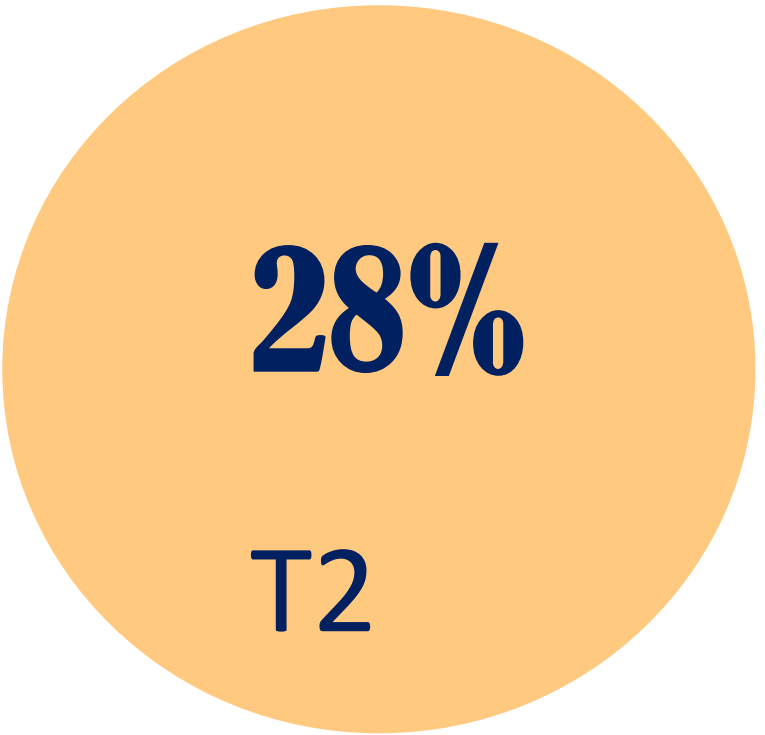
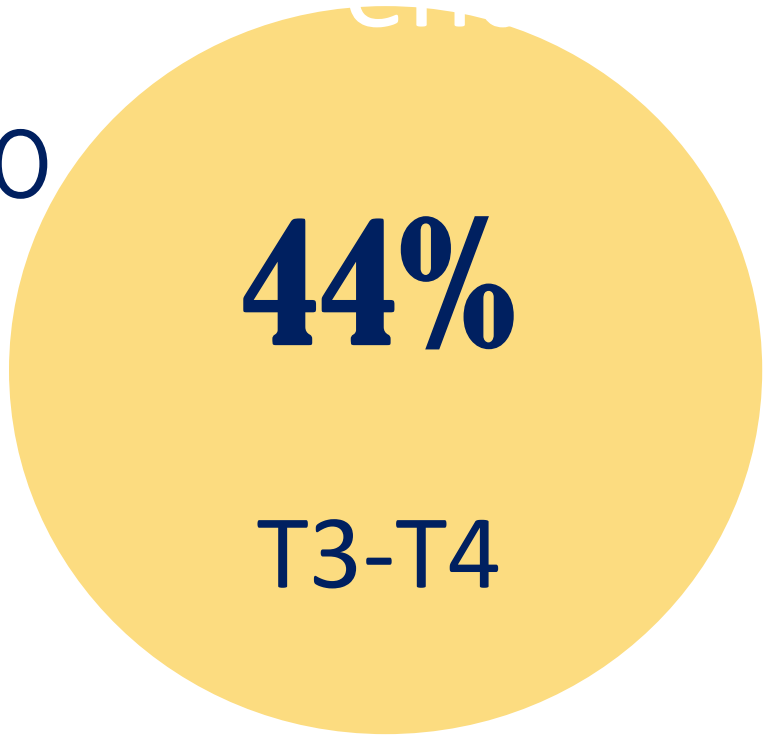
90% cT2N0

...Pero



Discordancia
entre estadio
clínico vs.
patológico

CISTECTOMÍA RADICAL

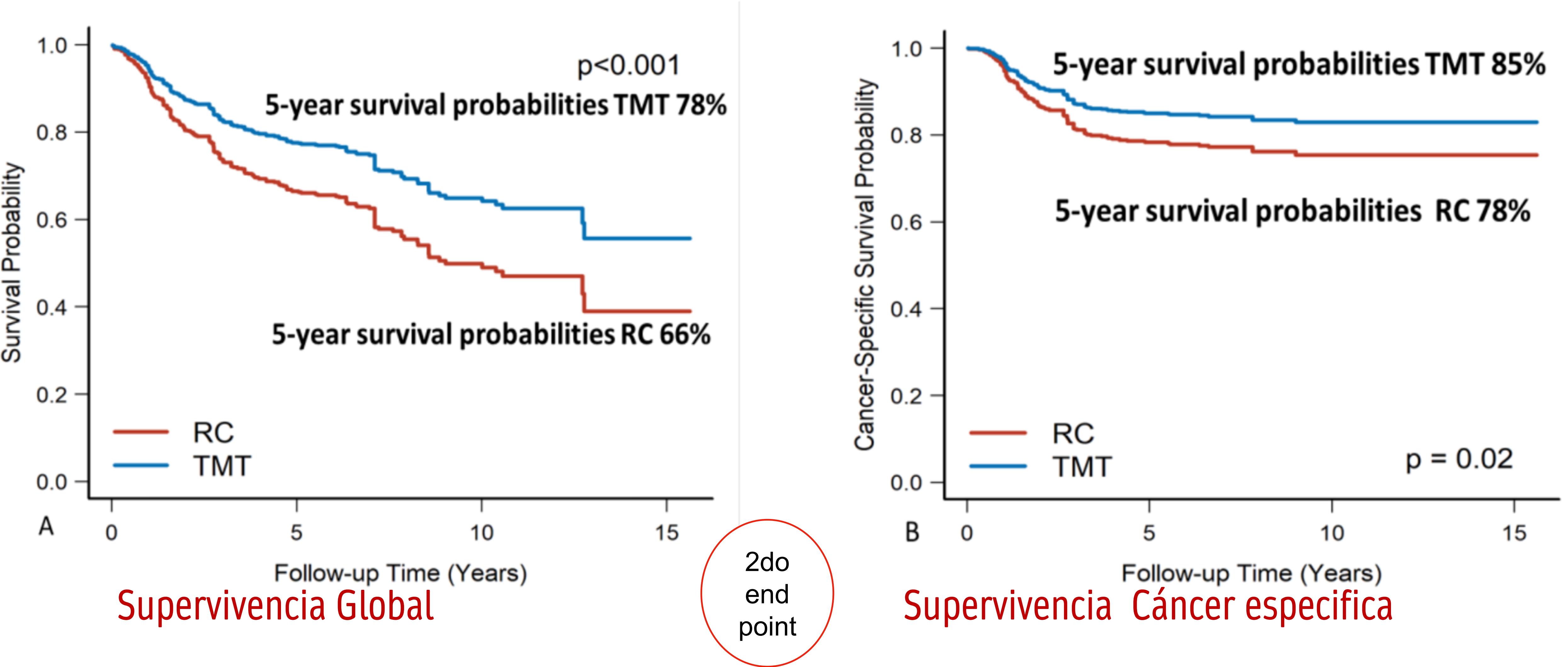


Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis



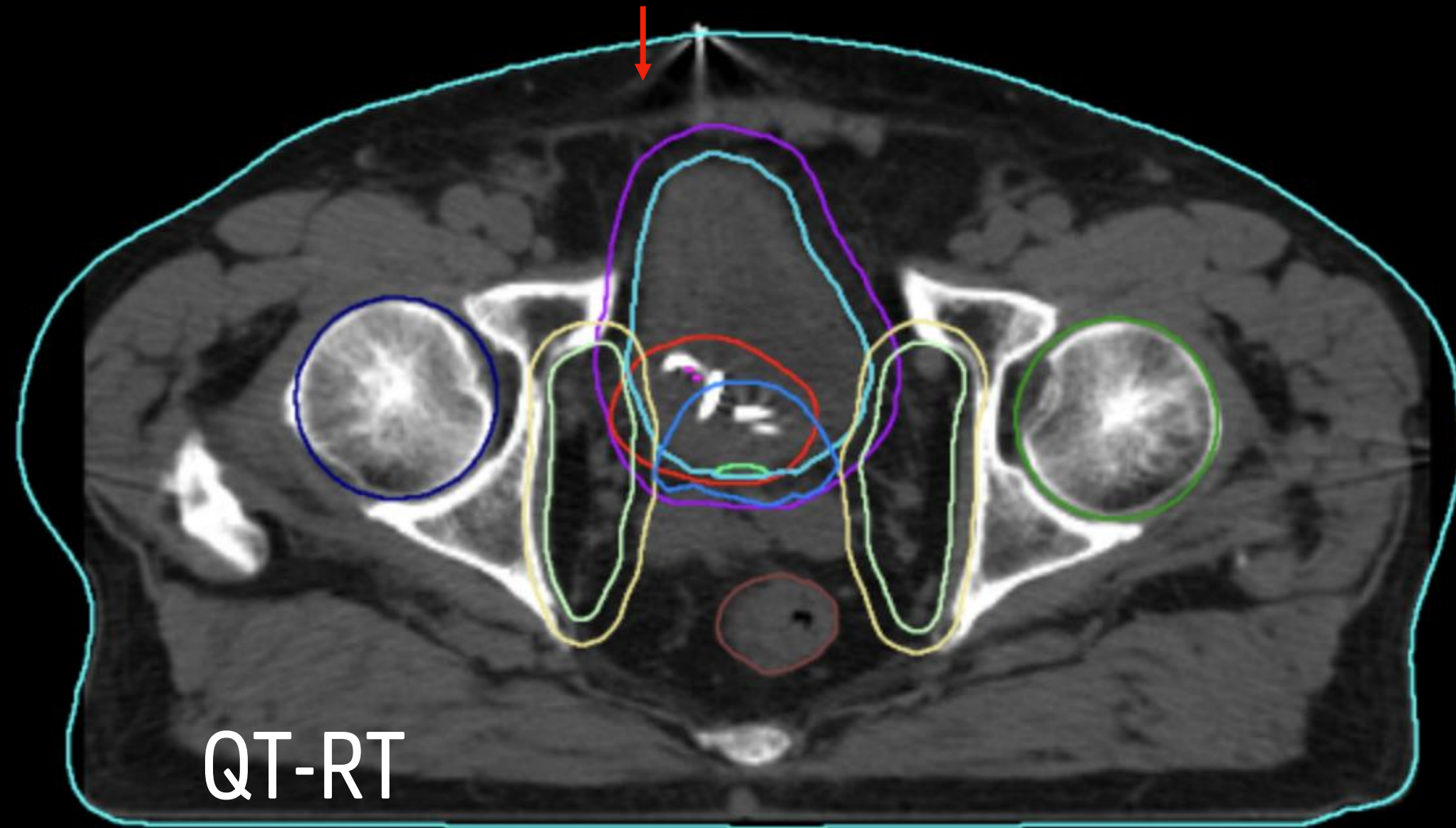
Cirugía
óptima

Serie multiinstitucional demuestra excelentes resultados con preservación de vejiga



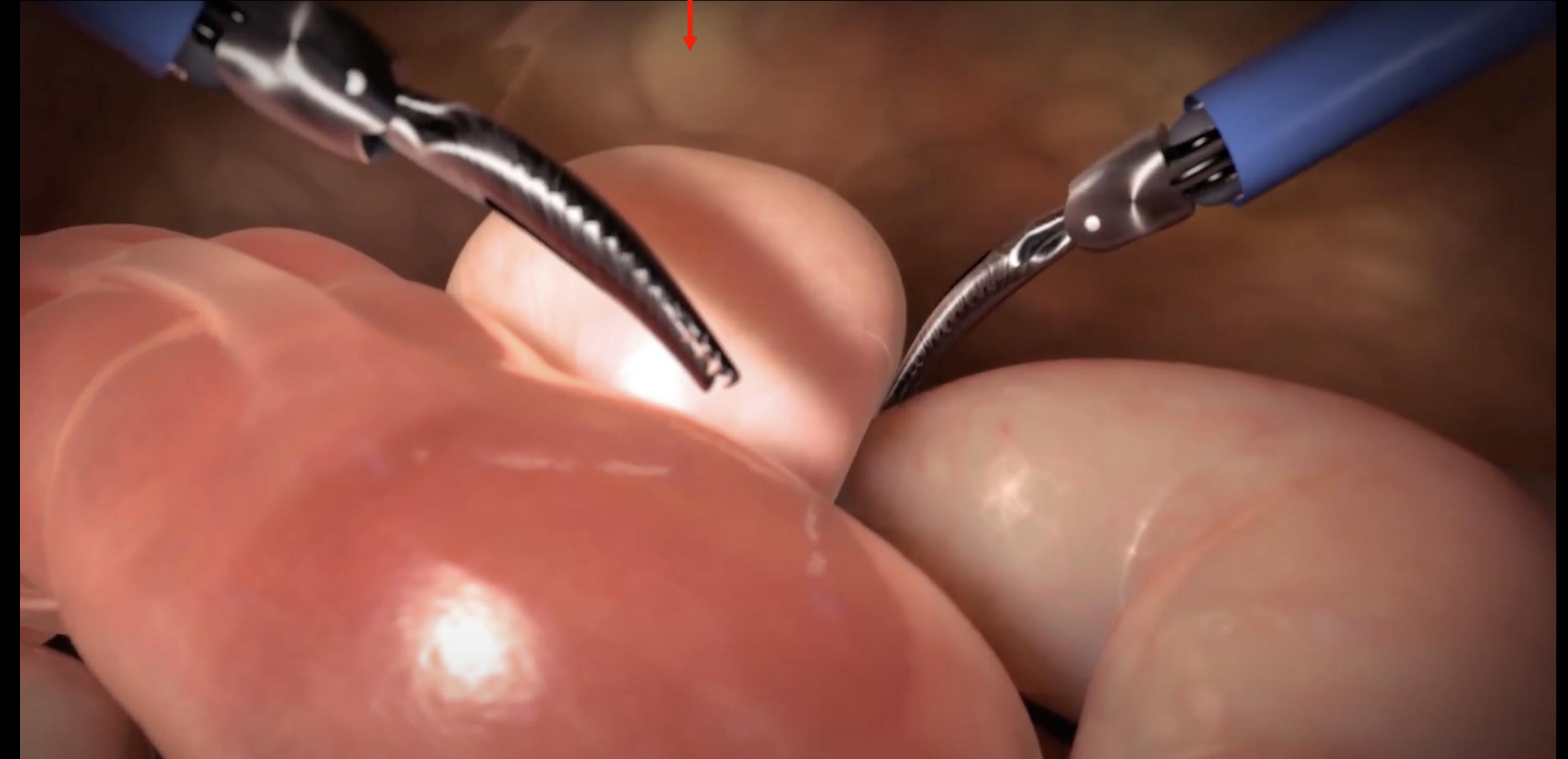
CONCLUSIÓN

Máxima TURBT



vs.

QT Neoadyu/adyuvante



TMT:

- Es una **alternativa de tratamiento equivalente a la cirugía** en pacientes con invasión muscular adecuadamente seleccionados.
- Permite mejorar calidad de vida a largo plazo sin comprometer los resultados oncológicos.
- Requiere un seguimiento estricto** y diligente **debido al riesgo de recurrencia** en la vejiga (11% con invasión muscular, 20% sin invasión muscular)

***La cistectomía de rescate oportuna es parte integral del manejo de la terapia trimodal sin afectar OS**

RWD Results Can Actually be Harmful = Use With Caution



Surgical patients:

- Younger
- Less aggressive disease
- Rarely performed for palliative purposes
- High socioeconomic status
- Few racial minorities
- Fewer comorbid conditions

Surgery has been shown to:

- Improves OS in low risk Pca within just 3 years over no treatment, and even compared to men without cancer!

Is it treatment effect you are measuring or confounding?

Fig. 2 Forest plots of survival outcomes of trimodal therapy (TMT) vs radical cystectomy (RC). **A**, overall survival (OS), **B**, cancer-specific survival (CSS) and **C**, metastasis-free survival (MFS). HR, hazard ratio; REML, Residual maximum likelihood.

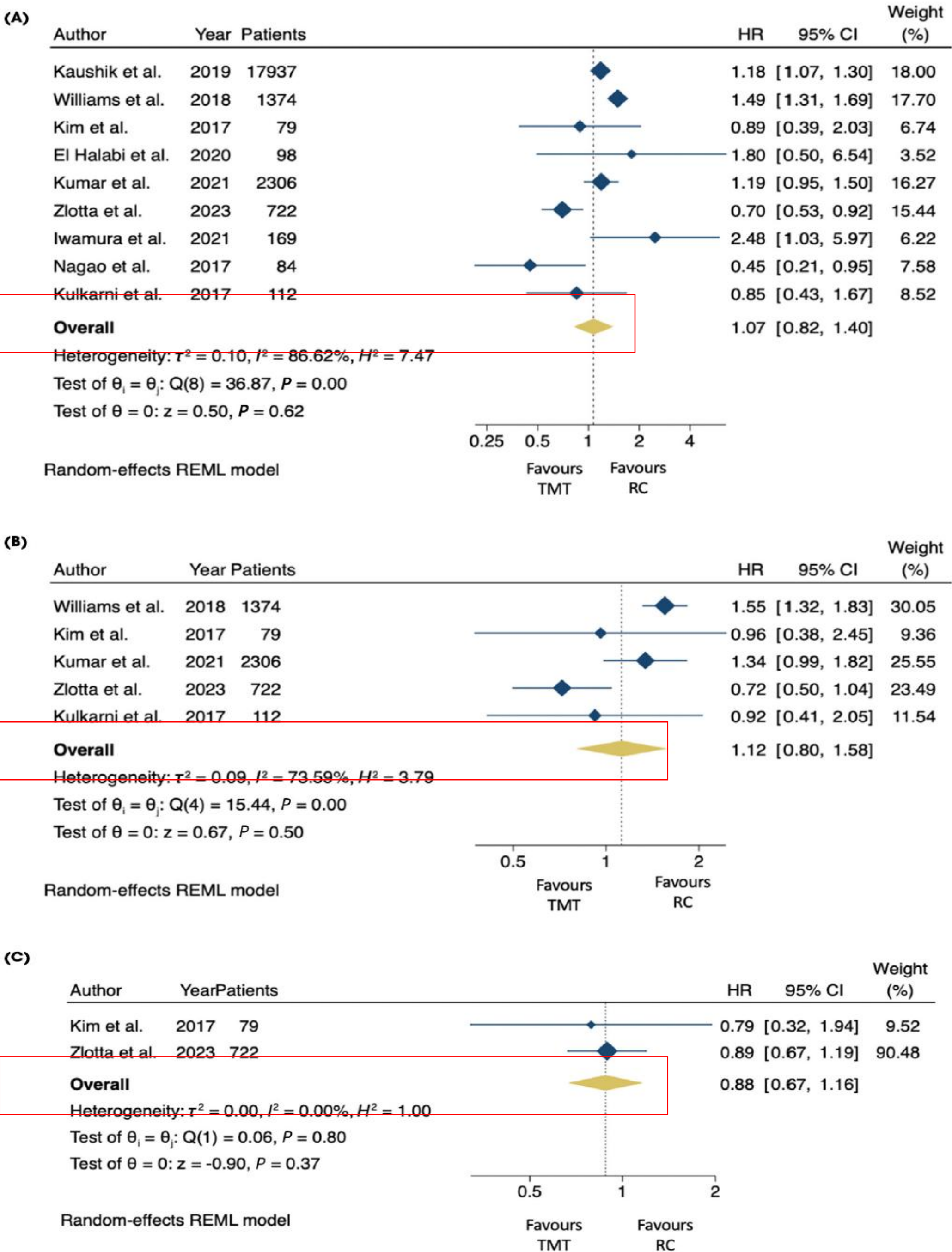
Review

Trimodal therapy vs radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies

No diferencia en supervivencia global

No diferencia en supervivencia cáncer específica

No diferencia en supervivencia libre de metástasis



calidad de vida con Cistectomía radical VS. TMT



Cistectomía radical relacionada con :

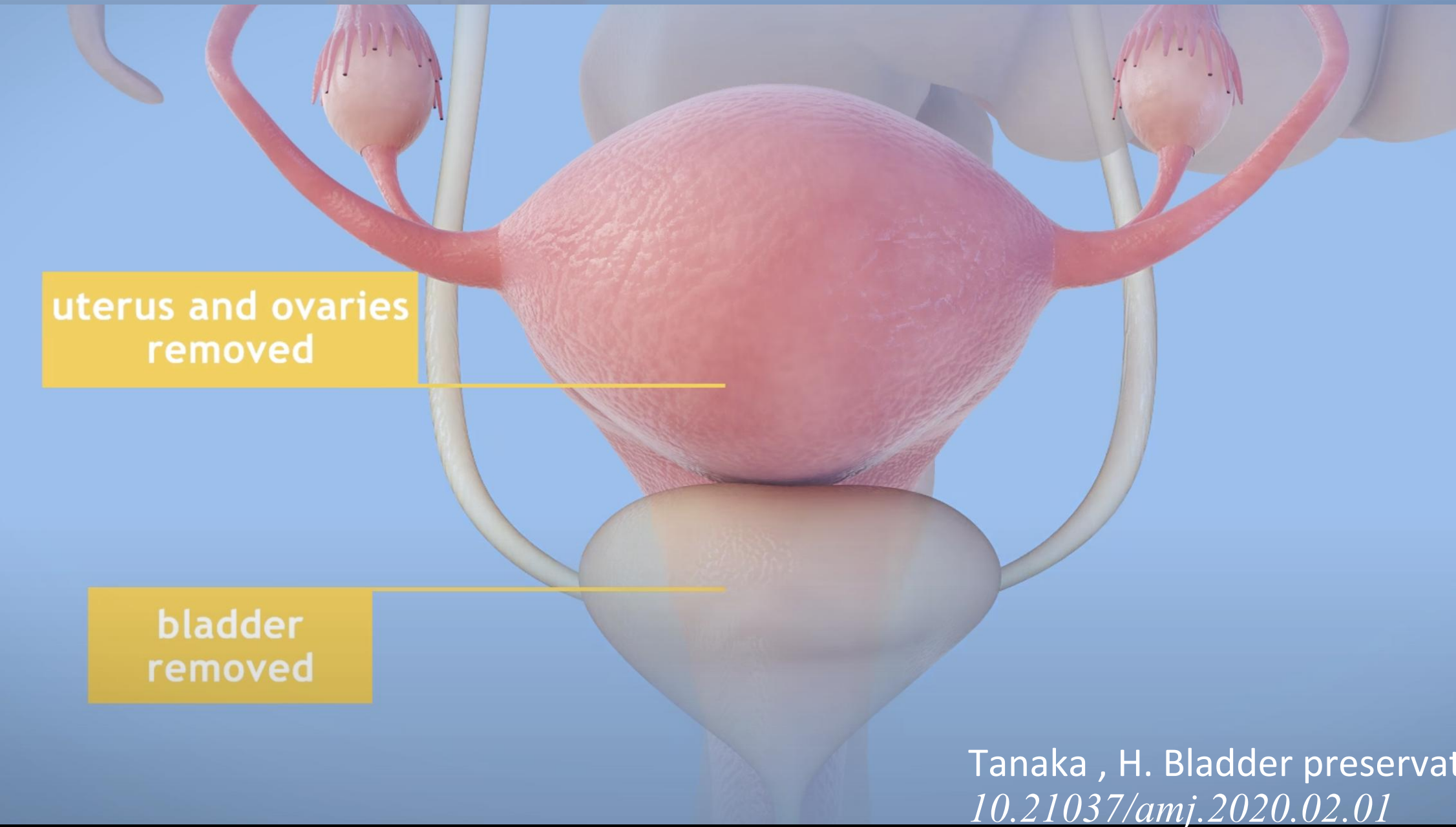
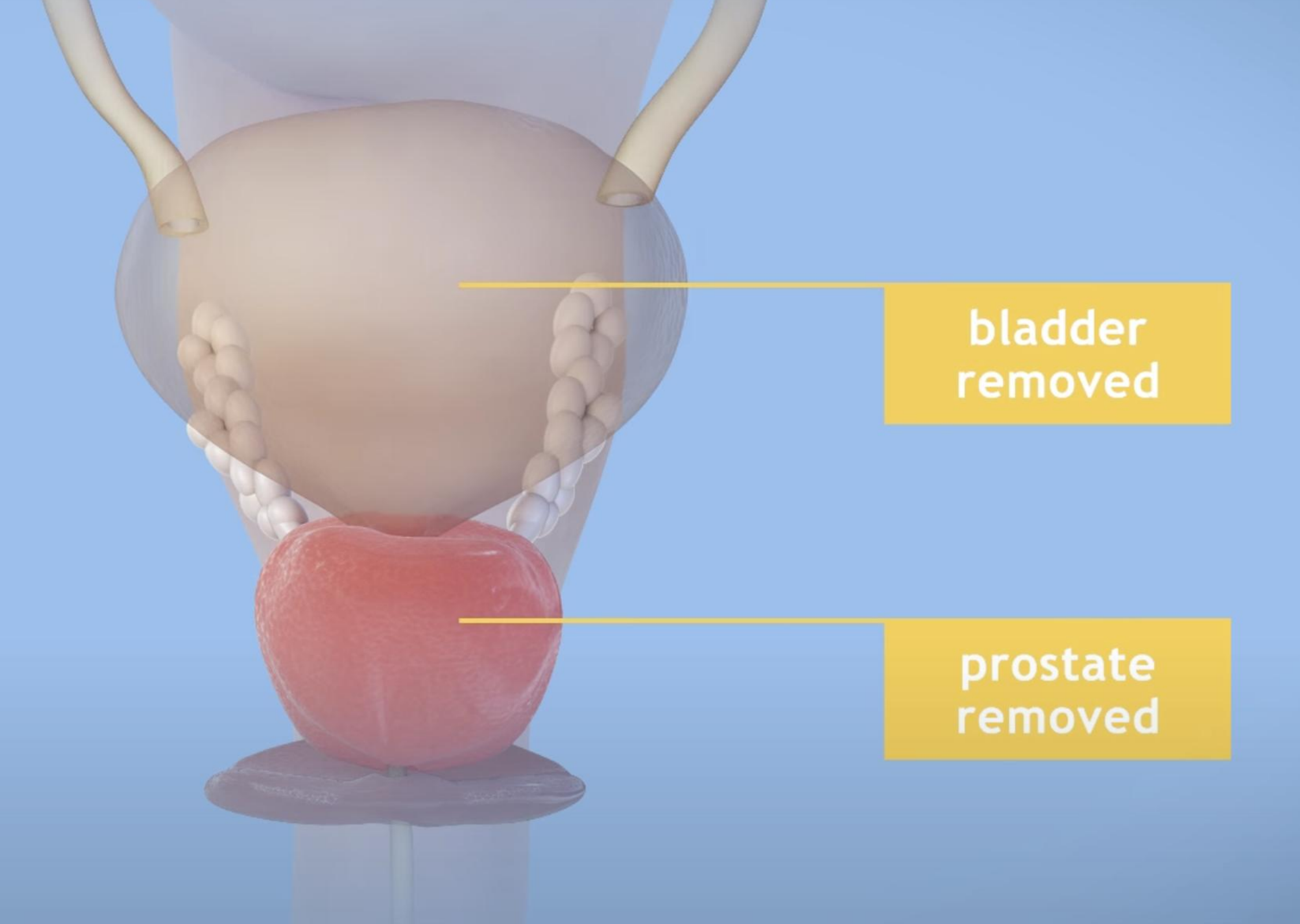
< calidad de vida, especialmente en pacientes quienes recibieron conducto ileal

> Afectación en función sexual, especialmente en hombres

TMT relacionada con:

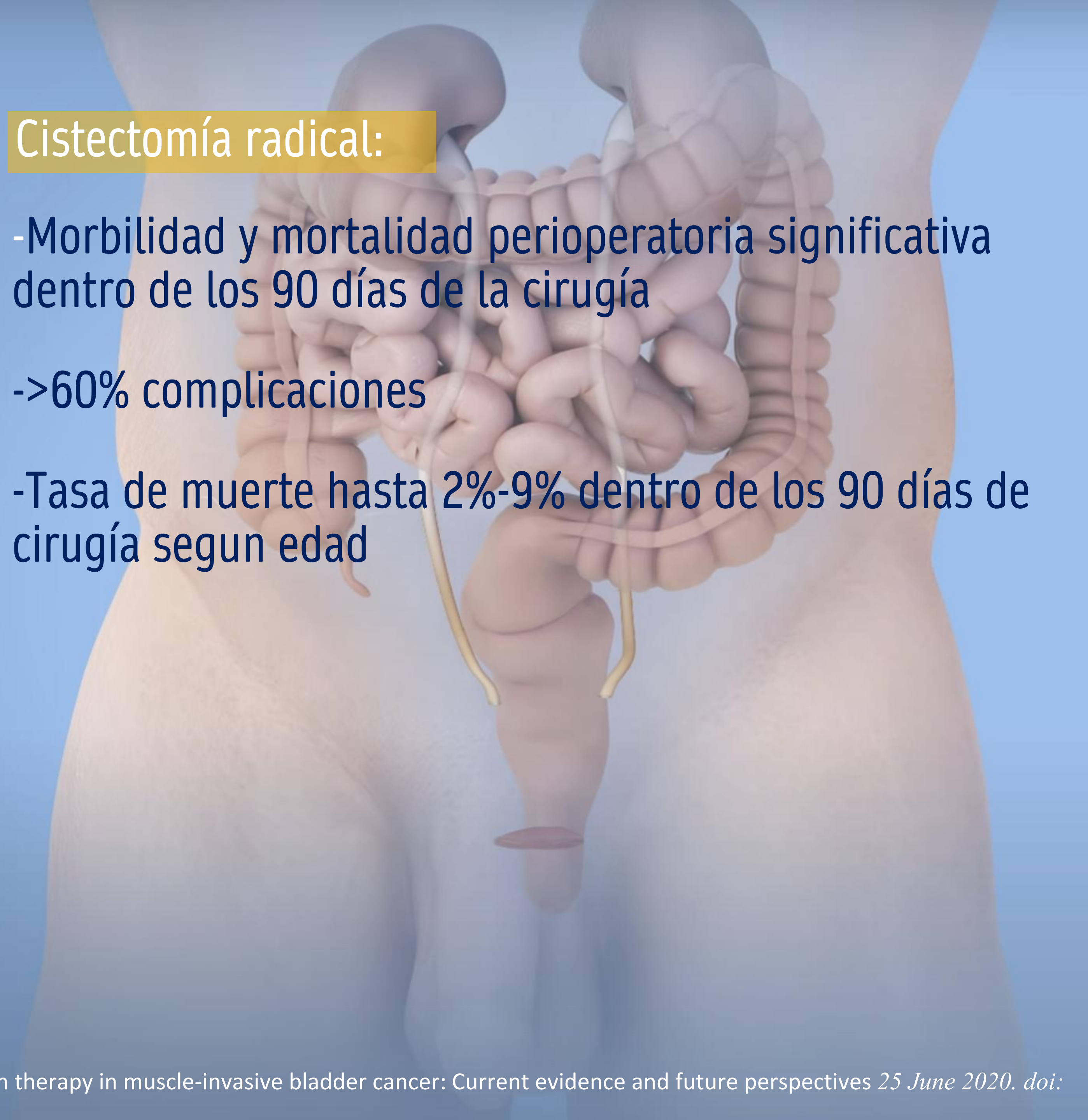
> puntuación en el funcionamiento físico, emocional, social y cognitivo

< impacto por el diagnóstico y por el tratamiento

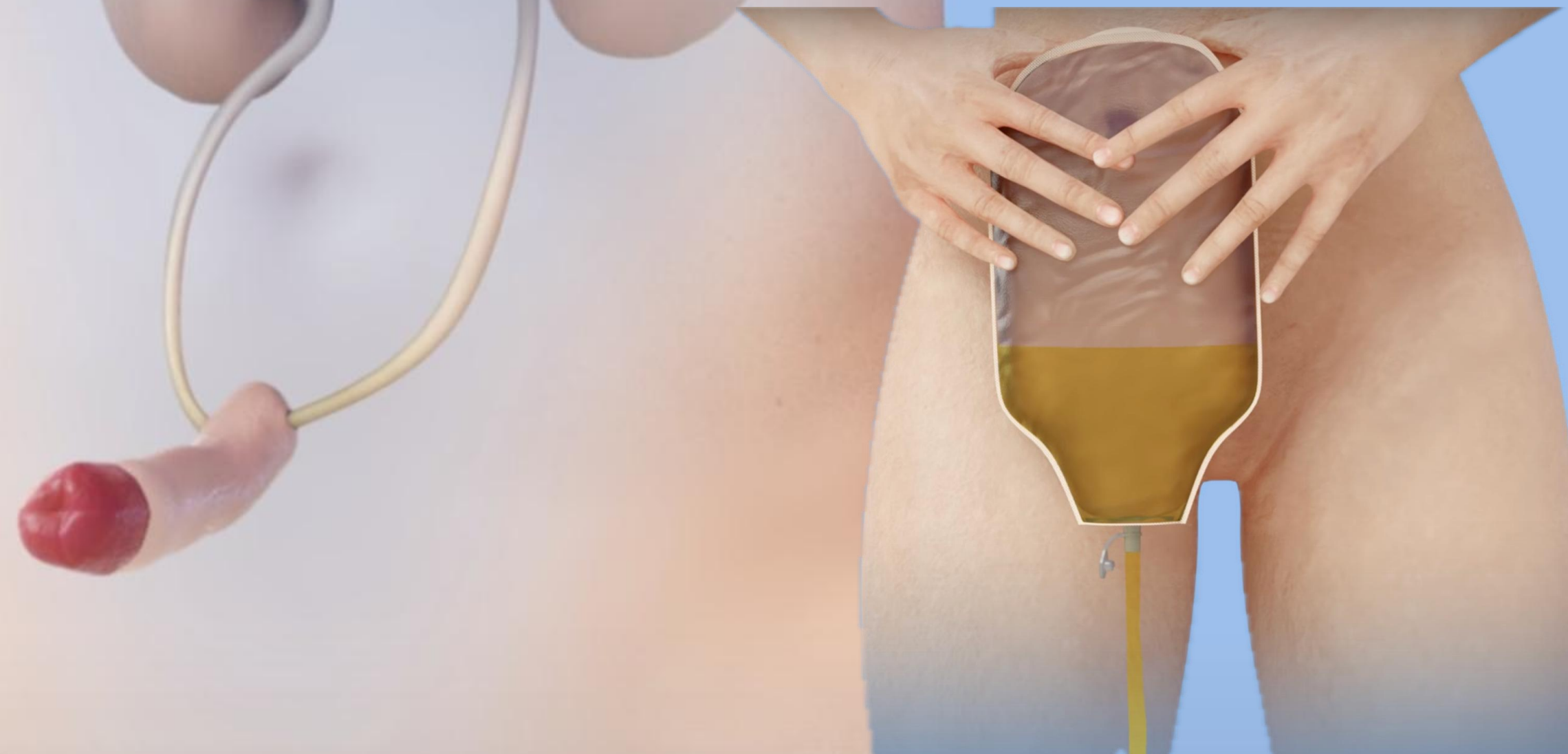


Cistectomía radical:

- Morbilidad y mortalidad perioperatoria significativa dentro de los 90 días de la cirugía
- >60% complicaciones
- Tasa de muerte hasta 2%-9% dentro de los 90 días de cirugía según edad



Cistectomía radical:



Ileal conduit



Neobladder

Detrimento en
calidad de vida

Impacto negativo en
función sexual

>riesgo de suicidio en
hombres solteros

Review

Trimodal therapy vs radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies

Francesco Ditonno^{1,4}, Alessandro Veccia⁴ , Francesca Montanaro⁴, Greta Pettenuzzo⁴, Antonio Franco^{1,5}, Celeste Manfredi^{1,6}, Luca Triggiani⁷, Cosimo De Nunzio⁵ , Marco De Sio⁶, Mariangela Cerruto⁴, Simone Crivellaro², Alexander Kutikov³, Riccardo Autorino¹  and Alessandro Antonelli⁴ 

Conclusión :

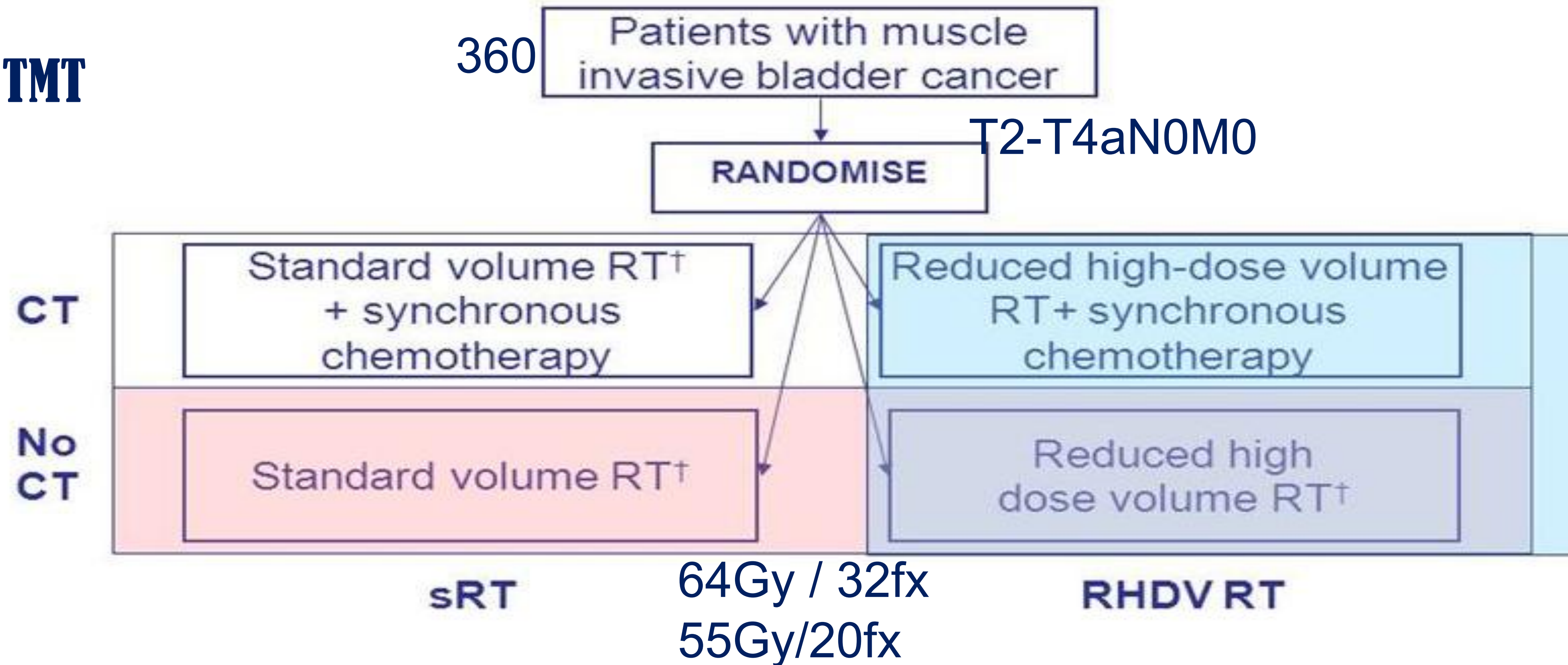
- TMT genera resultados en SG, CSS y MFS similares a los obtenidos con cistectomía radical
- TMT podría ofrecer mejor calidad de vida
- TMT surge como una alternativa equivalente a Cistectomía radical y debe ofrecerse a todos los candidatos elegibles en un proceso multidisciplinario
- Estos resultados se informaron en una población no altamente seleccionada, lo que posiblemente los haga aplicables a un escenario del mundo real

THE
REAL
WORLD

BC2001: Trial design

phase 3 trial

TMT

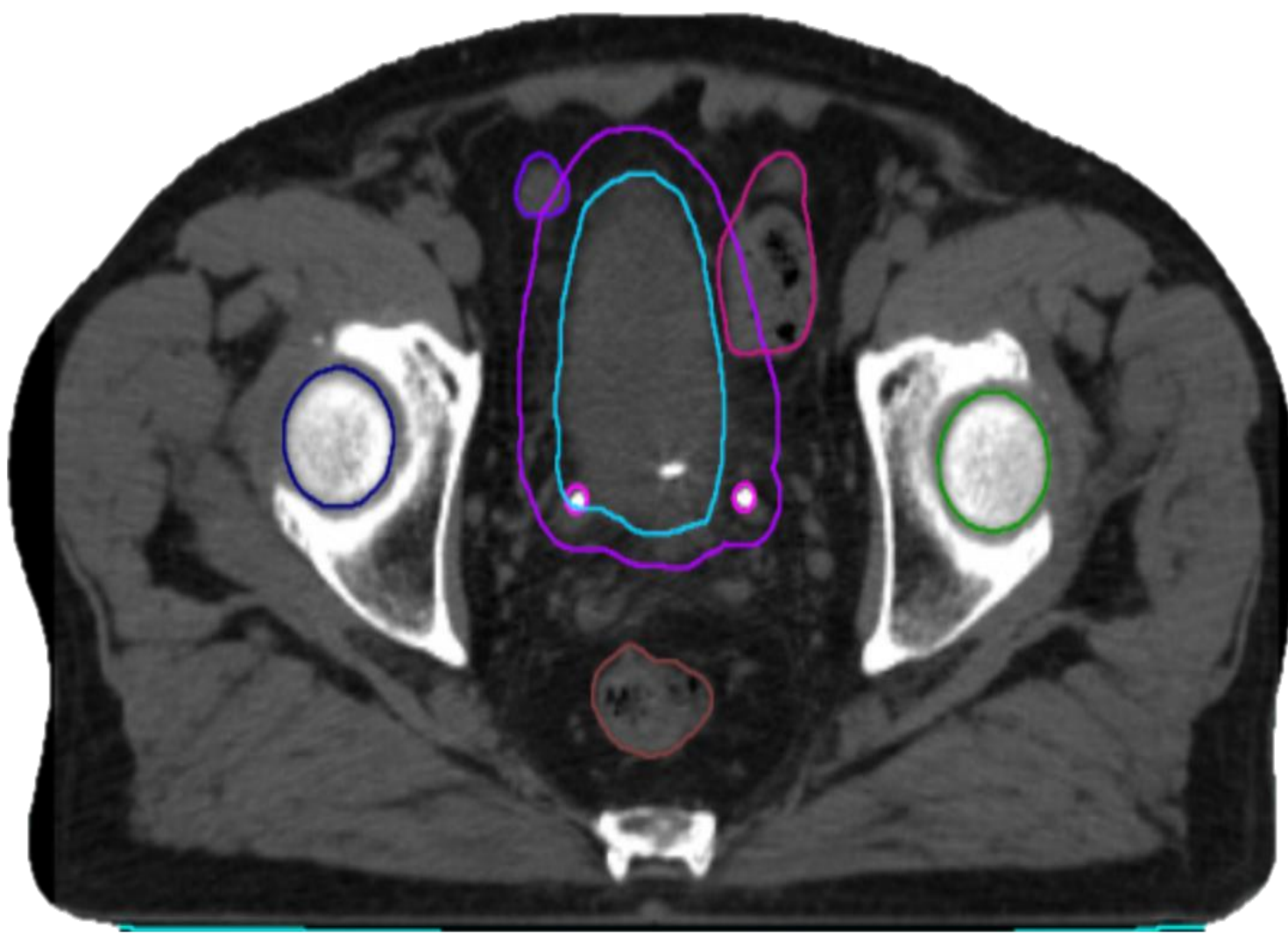


Pragmatic design: Centres could offer double or either single randomisation
Patients ineligible for one randomisation could participate in other

TARGET DEFINITION

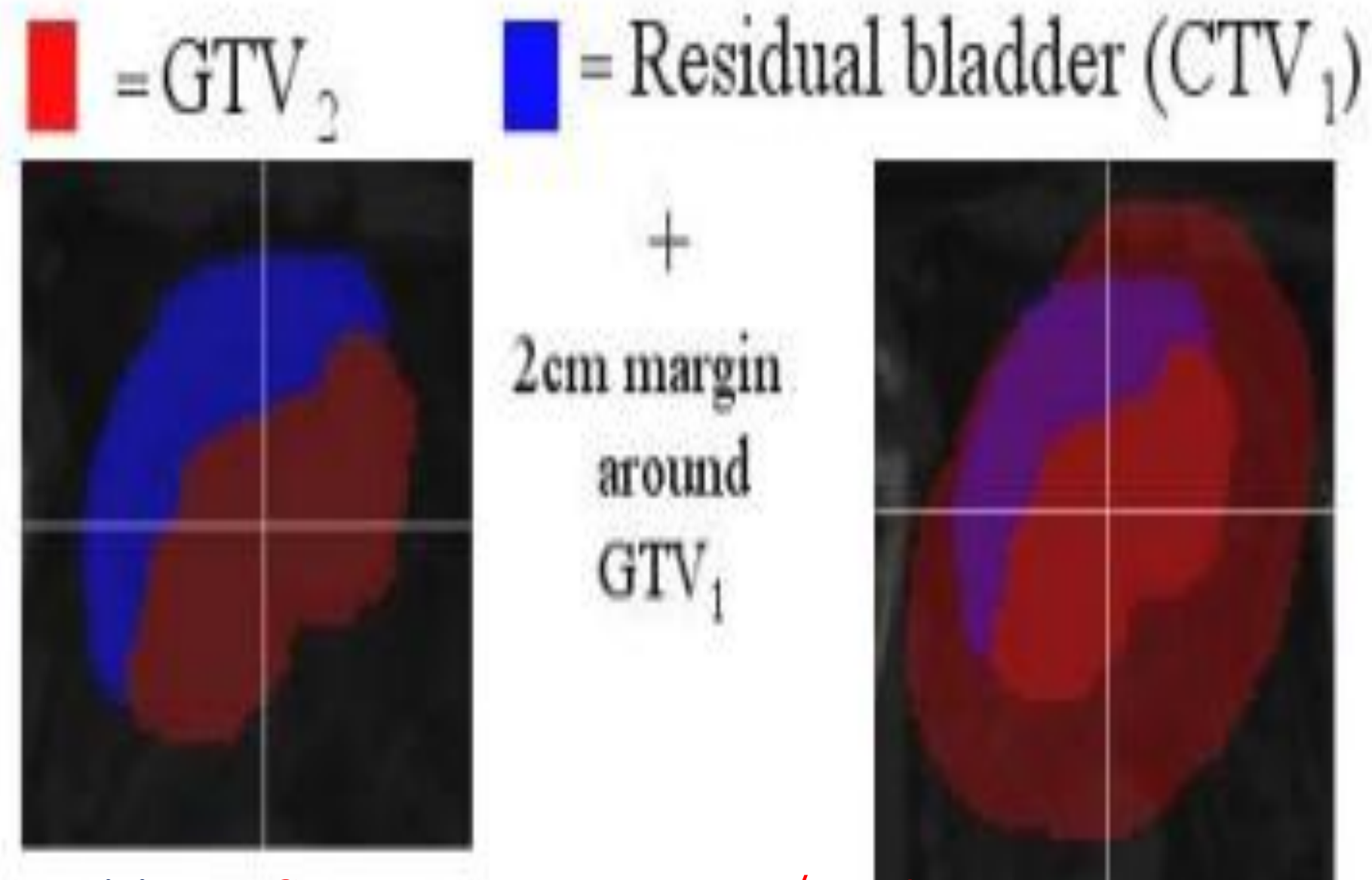
STANDAR VOLUME RT

64gy/32fx toda la vejiga
0
55Gy/20fx toda la vejiga



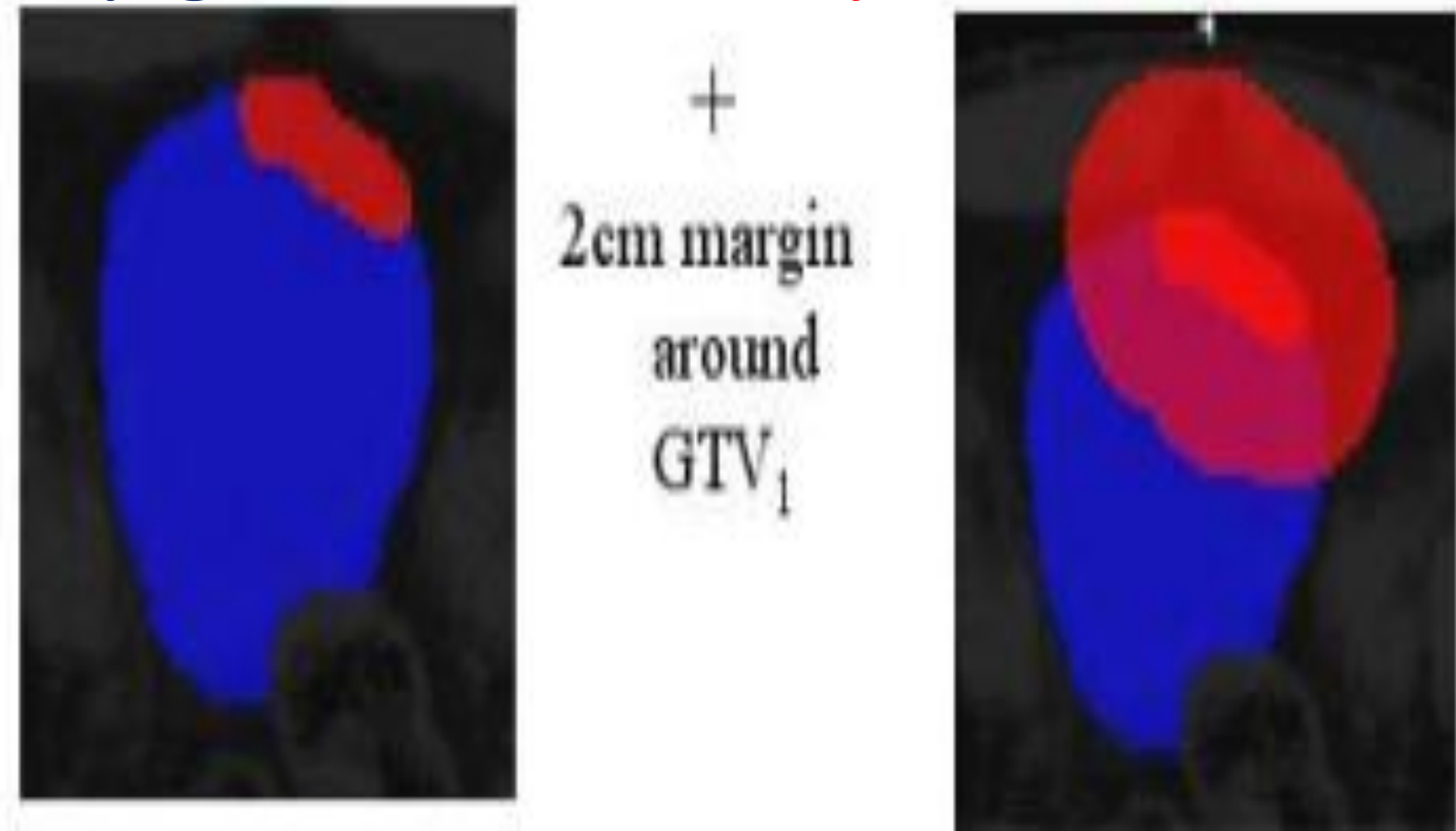
REDUCE HIGH DOSE VOLUME RT

Patient 1: Large gross tumour with small bladder, with margin around GTV_1 , no scope for bladder avoidance.



52Gy toda la vejiga SIB tumor 64gy/32fx
44Gy toda la vejiga SIB tumor 55Gy/20fx

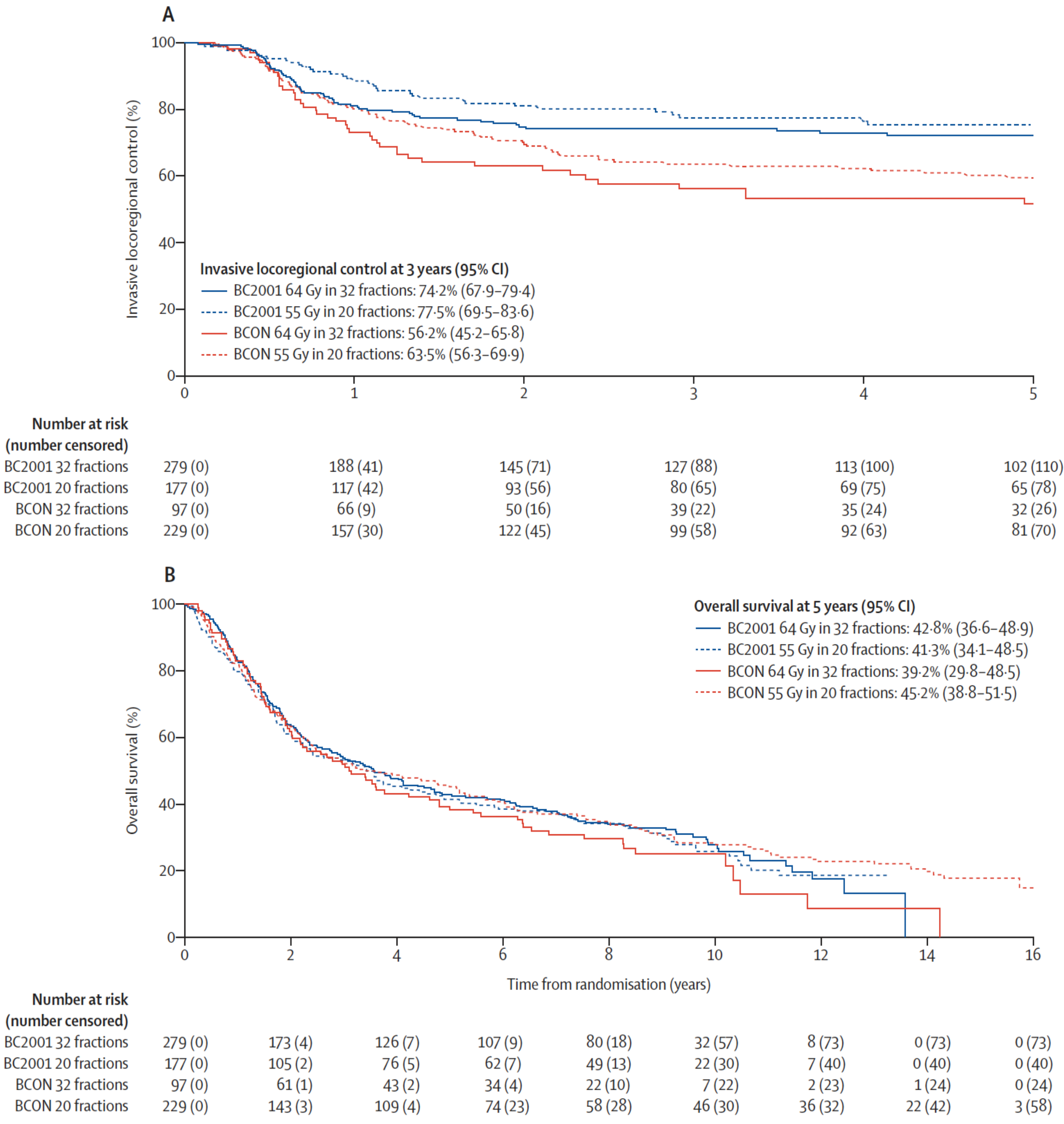
Patient 2: Smaller gross tumour, with an empty bladder that retains some urine.



The study supports the adoption of a hypofractionated regimen for the standard of care for bladder preservation in patients with MIBC

Esquema de radioterapia
hipofraccionado con 55 Gy en 20 fracciones no fue inferior a 64 Gy en 32 fracciones en relación a Toxicidad tardía en vejiga y recto

El análisis ajustado sugiere que el esquema hipofraccionado mejora del control locorregional al 5% , a pesar de que los pacientes en el grupo de hipofraccionamiento tenían factores de mal pronóstico

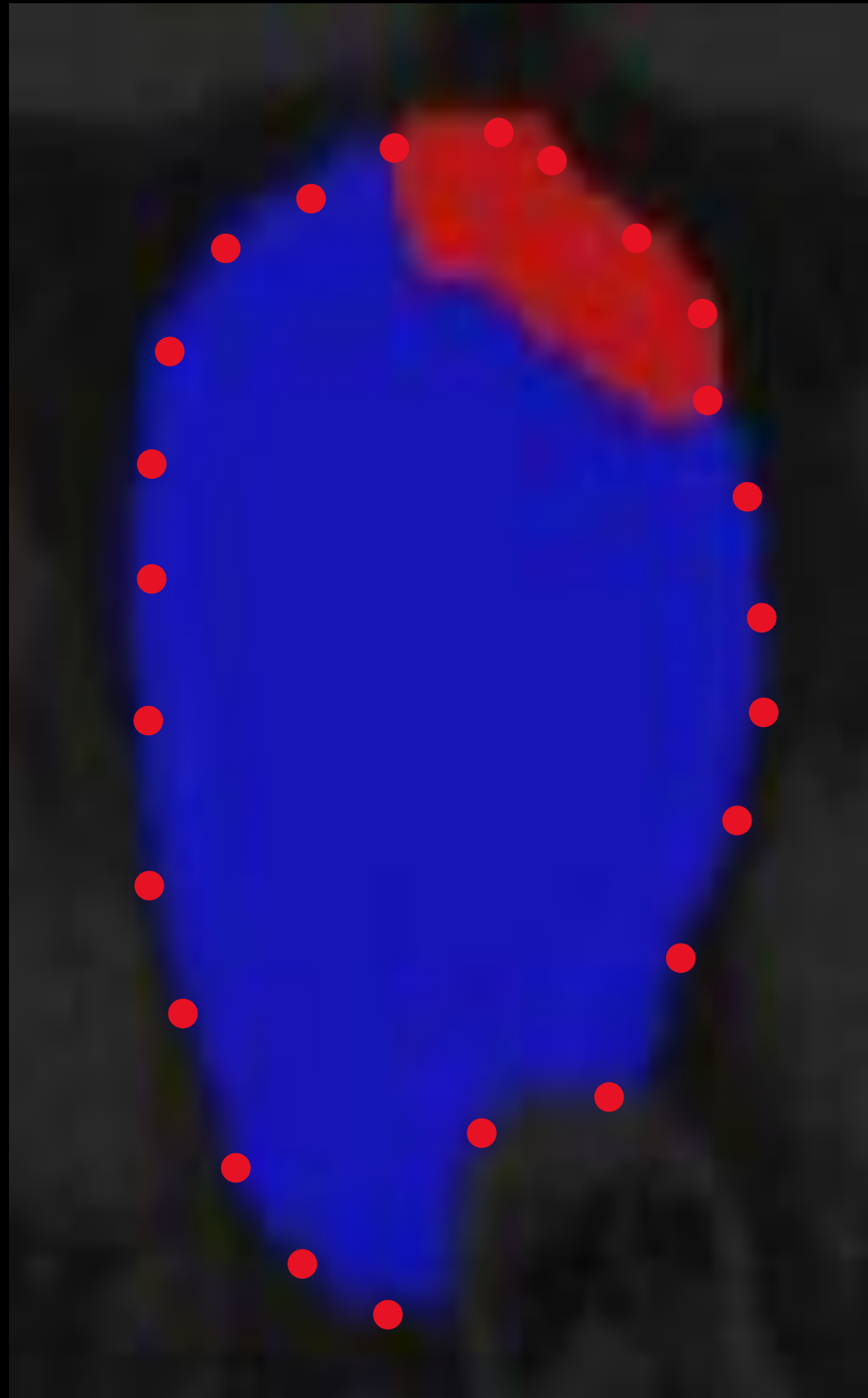


BC2001

STANDAR VOLUME RT

CTV
55GY/20FX

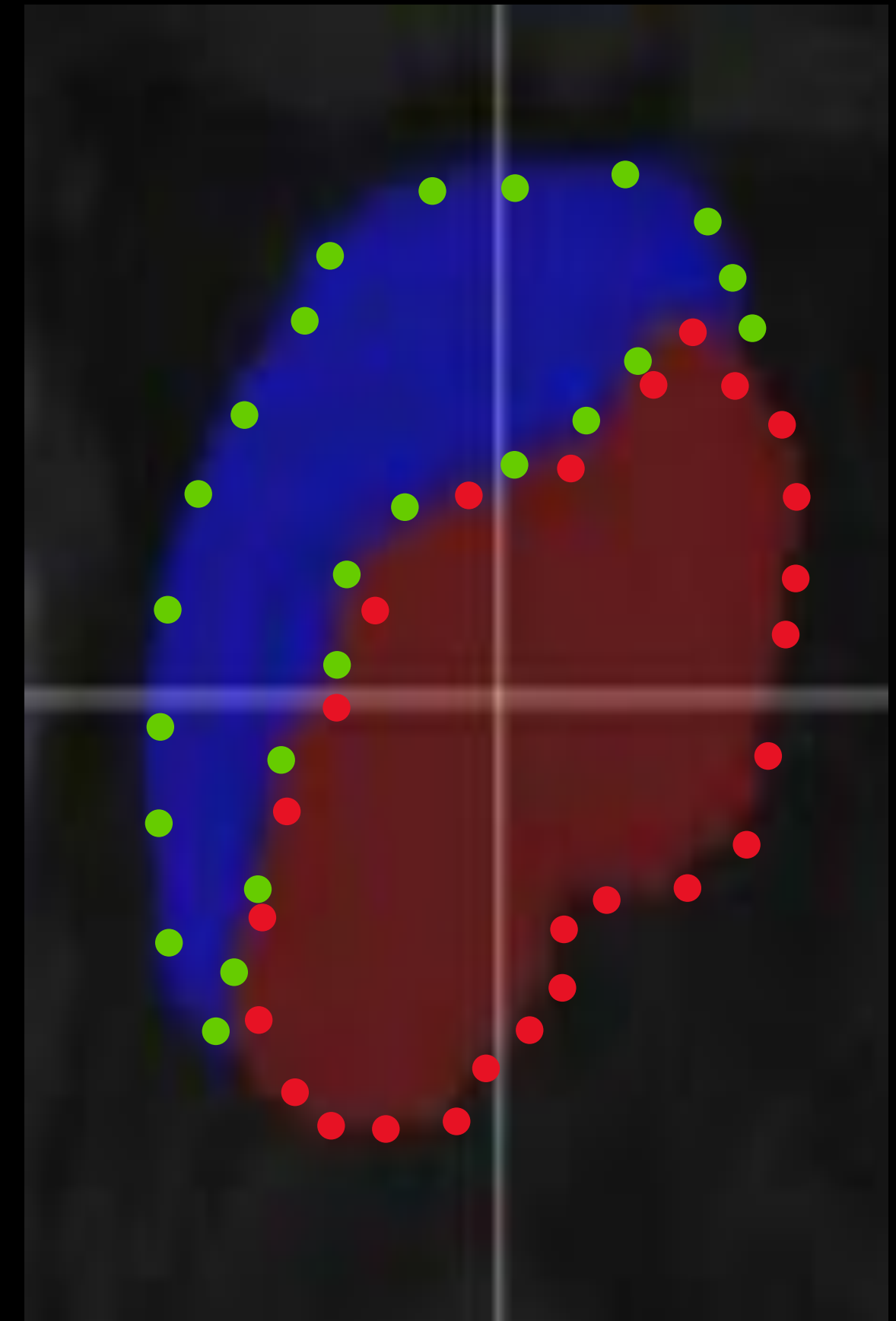
Toda la
vejiga



CTV
55Gy/20FX
Solo el
tumor

CTV
44Gy/20FX
Resto de
vejiga

REDUCE HIGH DOSE VOLUME RT

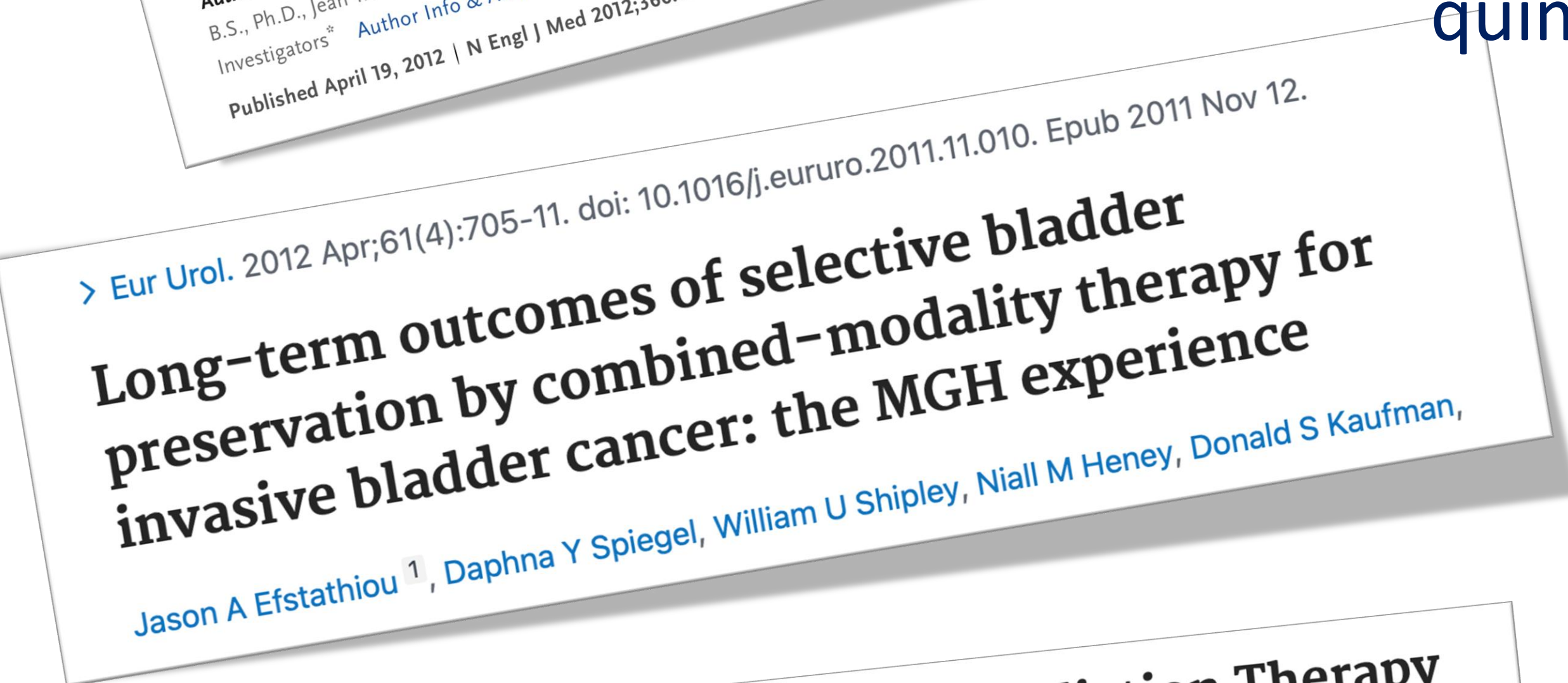


No diferencias en recurrencia local o toxicidad

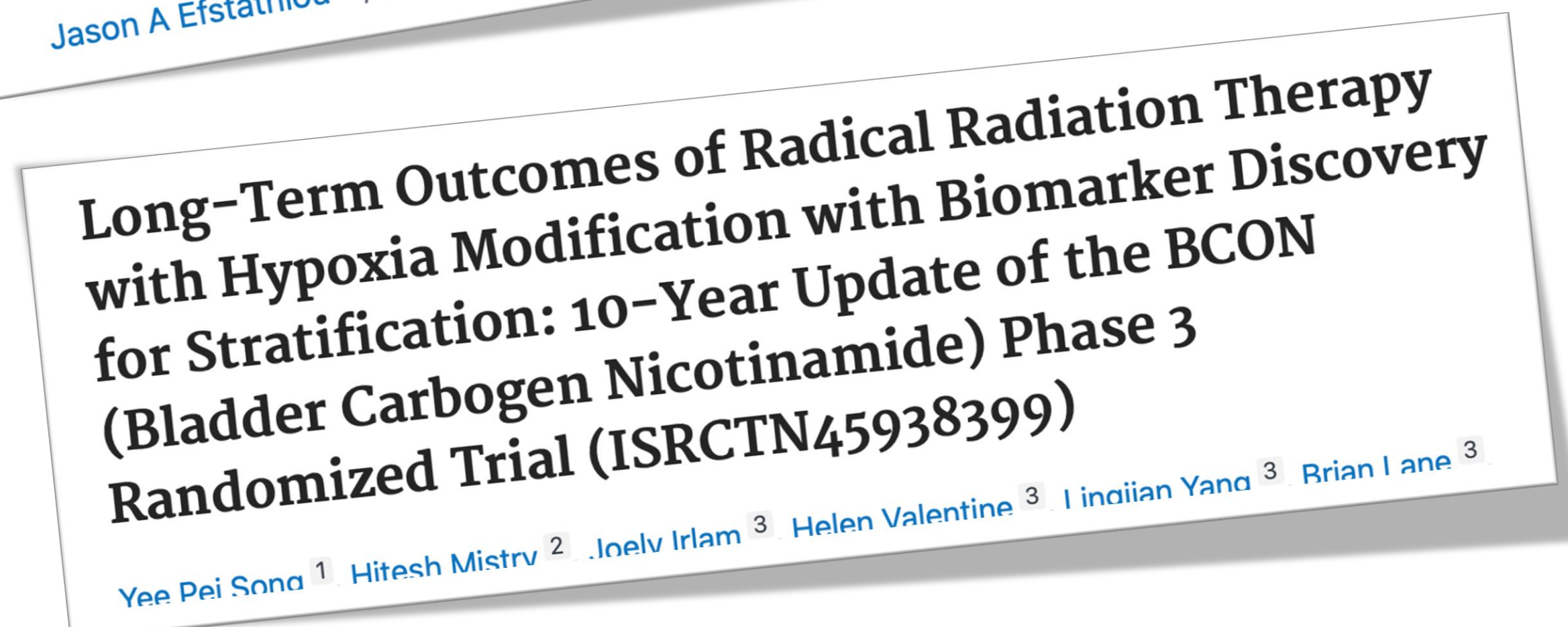


>1/3 de los pacientes se realizó sólo una biopsia o una TURBT incompleta,

>1/3 masa residual en el momento del tratamiento; a pesar de esto, la supervivencia libre de enfermedad locoregional fue superior al 80 % con quimiorradiación



Se logró una respuesta completa en el 57% de los pacientes con una TURBT visiblemente incompleta



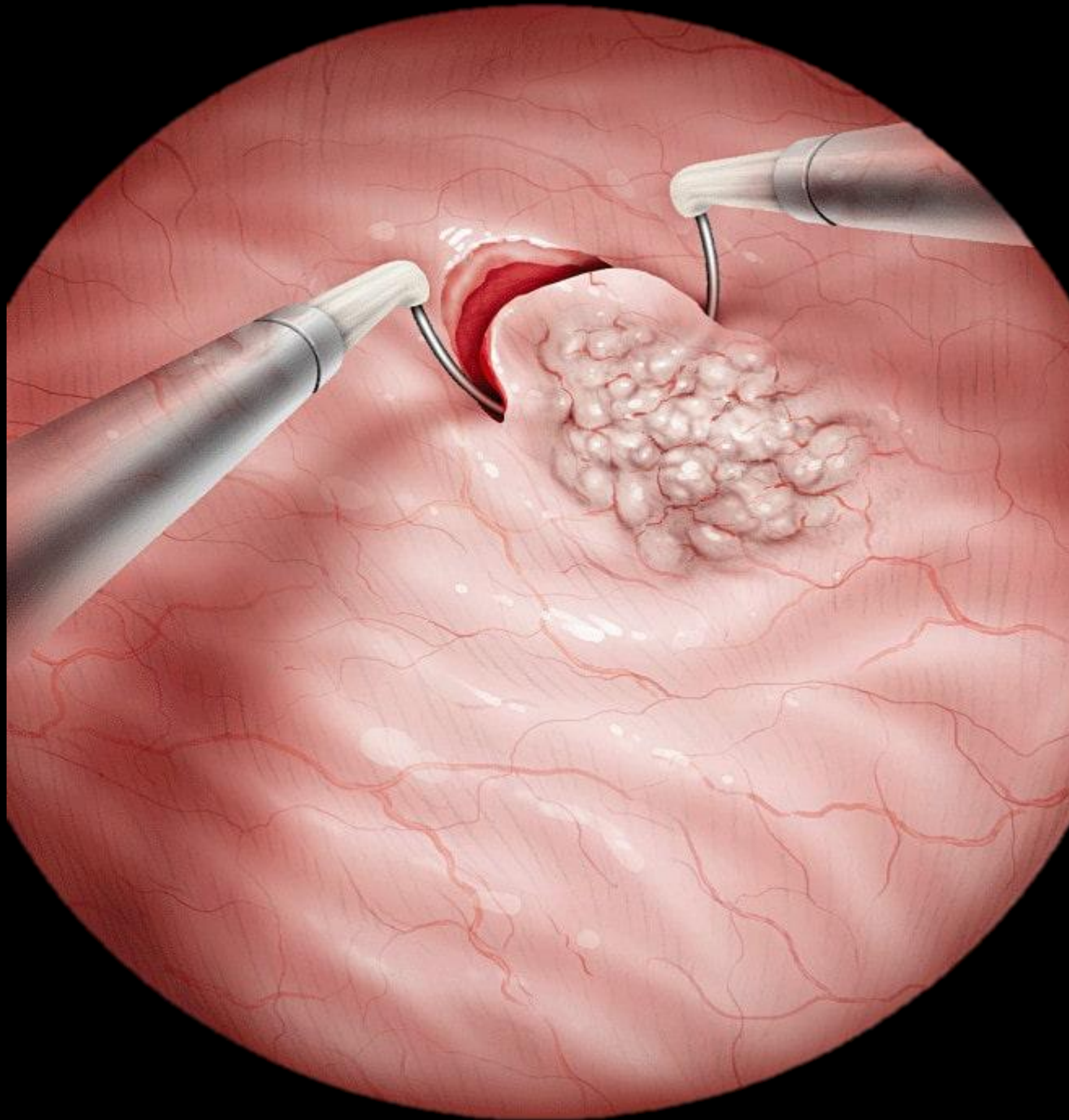
Altas tasas de control local a pesar de altas proporciones de pacientes con resecciones TURBT incompletas

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

*Raymond H. Mak, Daniel Hunt, William U. Shipley, Jason A. Efstathiou, William J. Tester, Michael P. Hagan,
Donald S. Kaufman, Niall M. Heney, and Anthony L. Zietman*

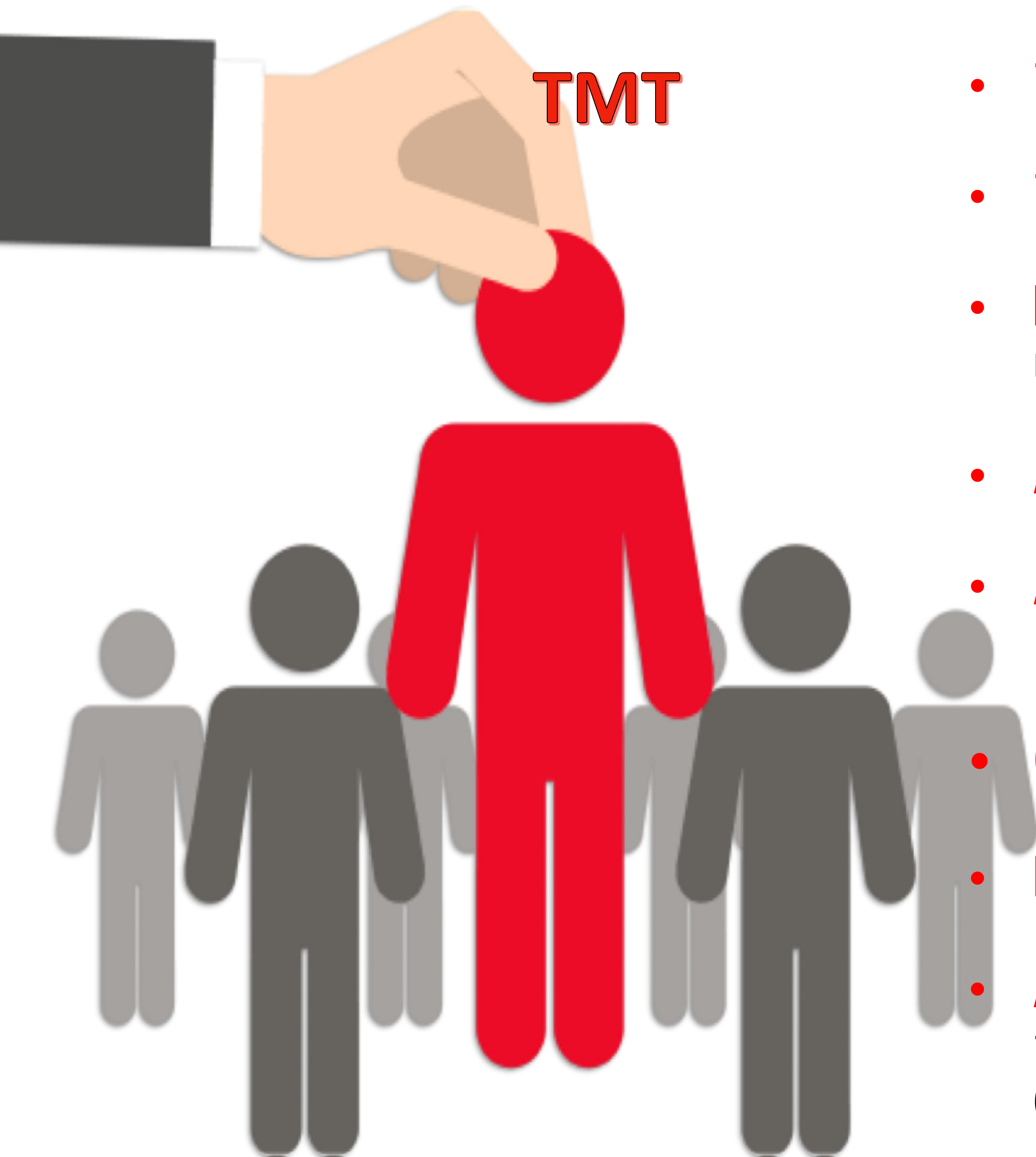
TURBT visiblemente completa se asoció con una tasa de respuesta completa más alta en ambos análisis univariable y multivariable, por lo que recomendamos un TURBT agresiva y visiblemente completa cuando sea posible.

Sin embargo, la incapacidad realizar una TURBT completa no debería impedir un intento en la preservación de la vejiga, porque más del 50% de los pacientes con una TURBT incompleta aún pueden tener una respuesta completa



**TURBT incompleta no
es un criterio de
exclusión para
terapia trimodal**

SELECCIÓN DE PACIENTE IDEAL

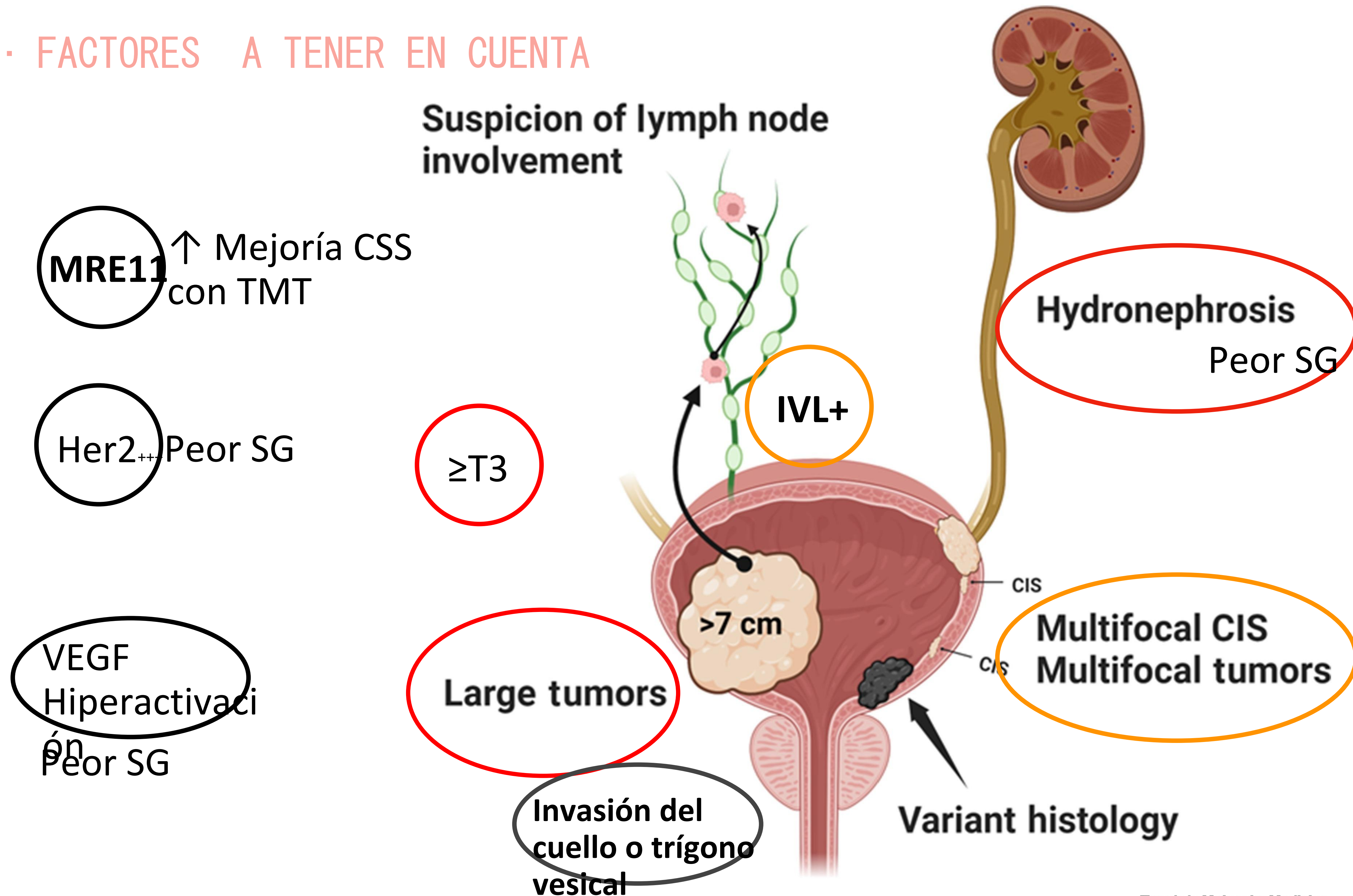


TMT

Tumor unifocal < 7cm de diámetro

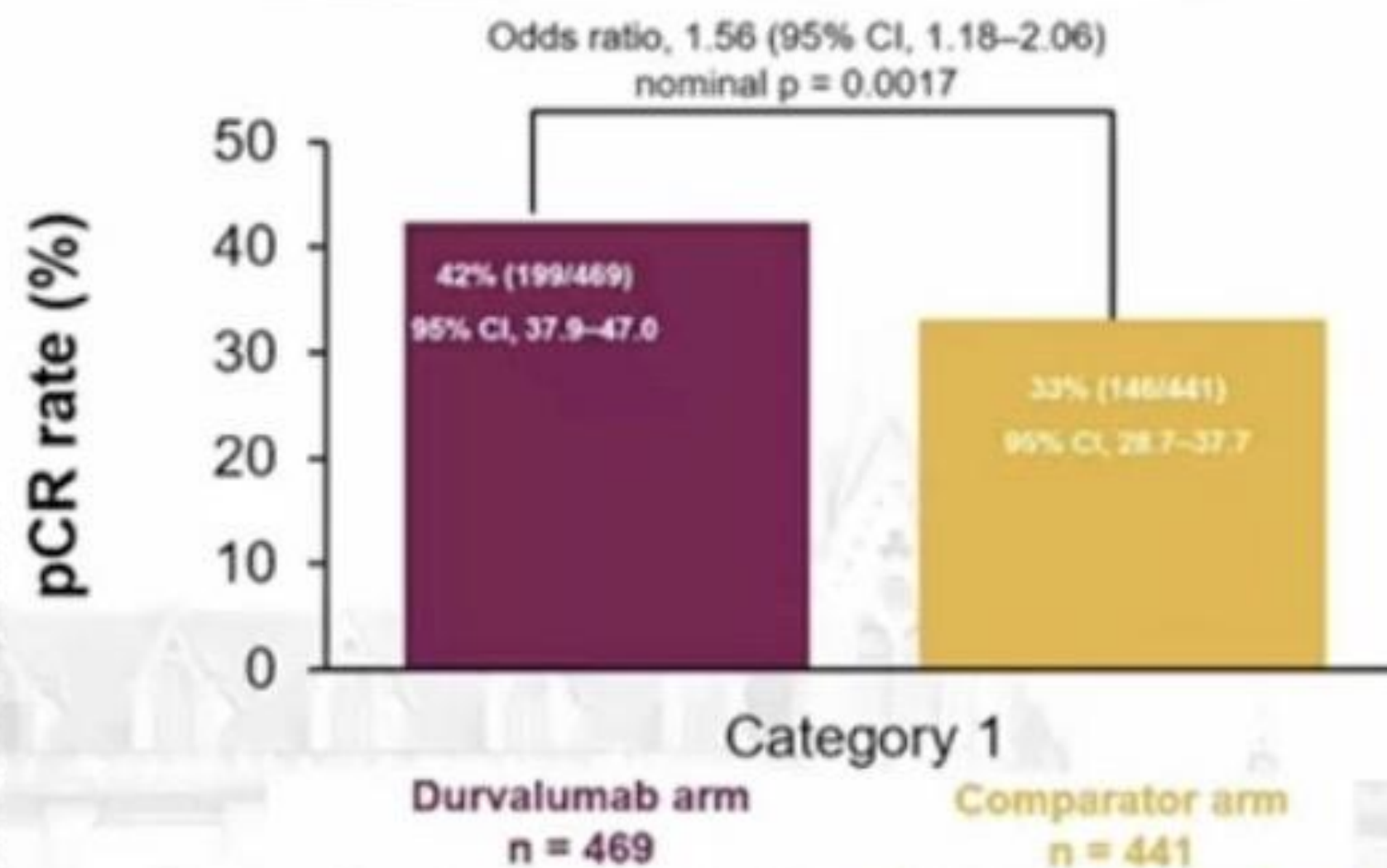
- T2 ideal - T3-T4a aceptable
- TURBT máxima ideal - TURBT incompleta aceptable
- No hidronefrosis asociada ideal - hidronefrosis unilateral aceptable , no aceptable bilateral
- Ausencia de CIS extenso- Aceptable CIS limitado
- Adecuada función vesical-No síntomas irritativos severos
- Candidato a seguimiento con cistoscopia
- Histología Urotelial o pequeñas células
- Adecuada función renal si CDDP - Aceptable función renal si 5FU-Mitomicina , gemcitabine, Carbógeno y nicotinamida

... FACTORES A TENER EN CUENTA

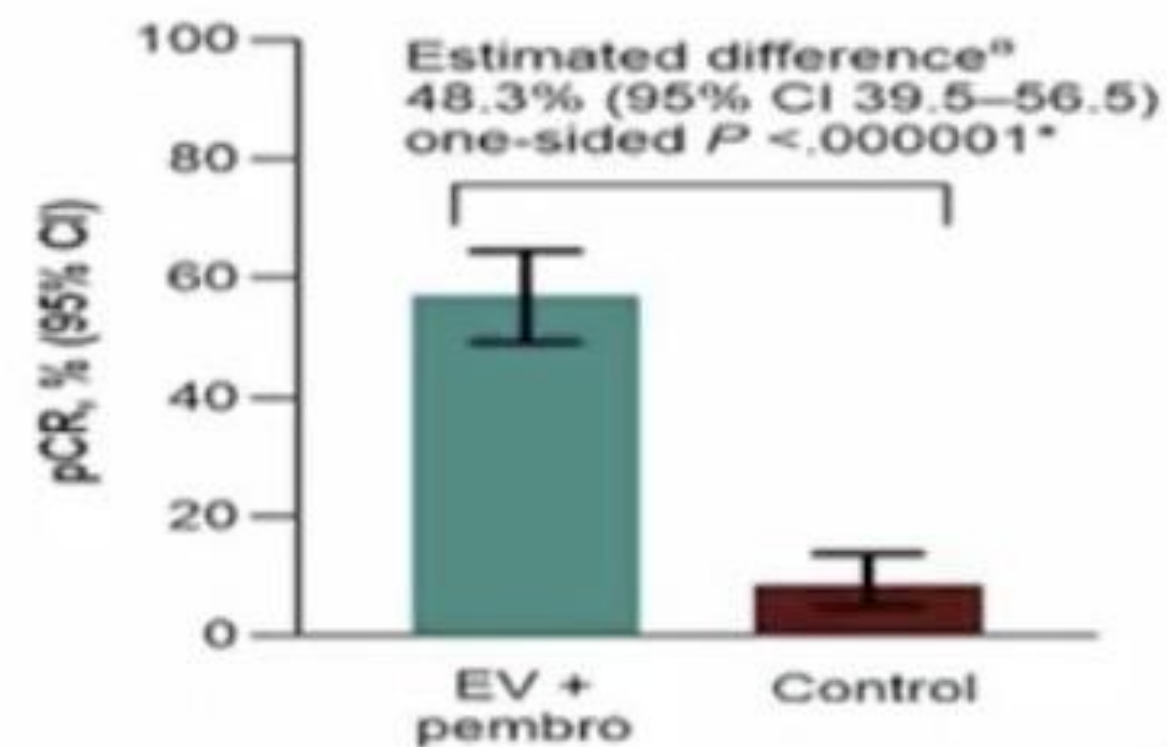


Niagara Trial

AUA 2025: pCR rate in patients who underwent RC

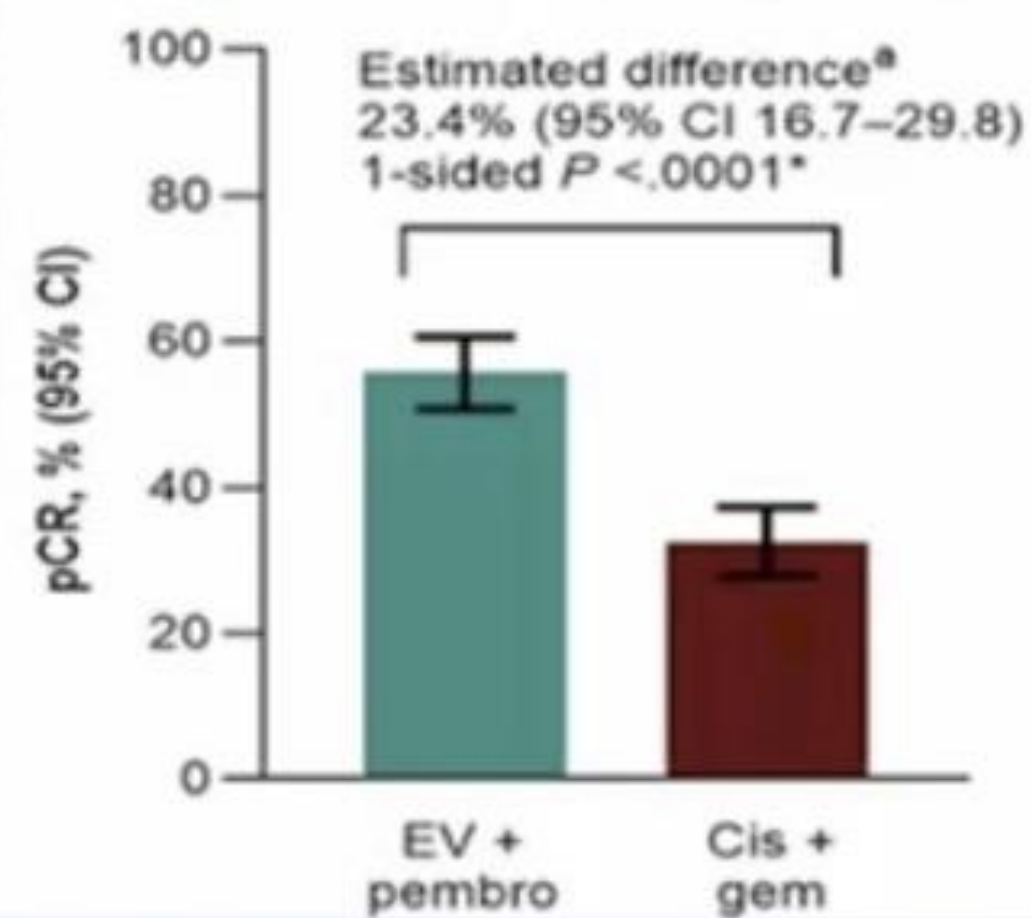


Keynote 905/EV 303



Statistical significance (one-sided boundary 0.00025),
modified Miettinen and Nurminen method.

Keynote B15/EV 304

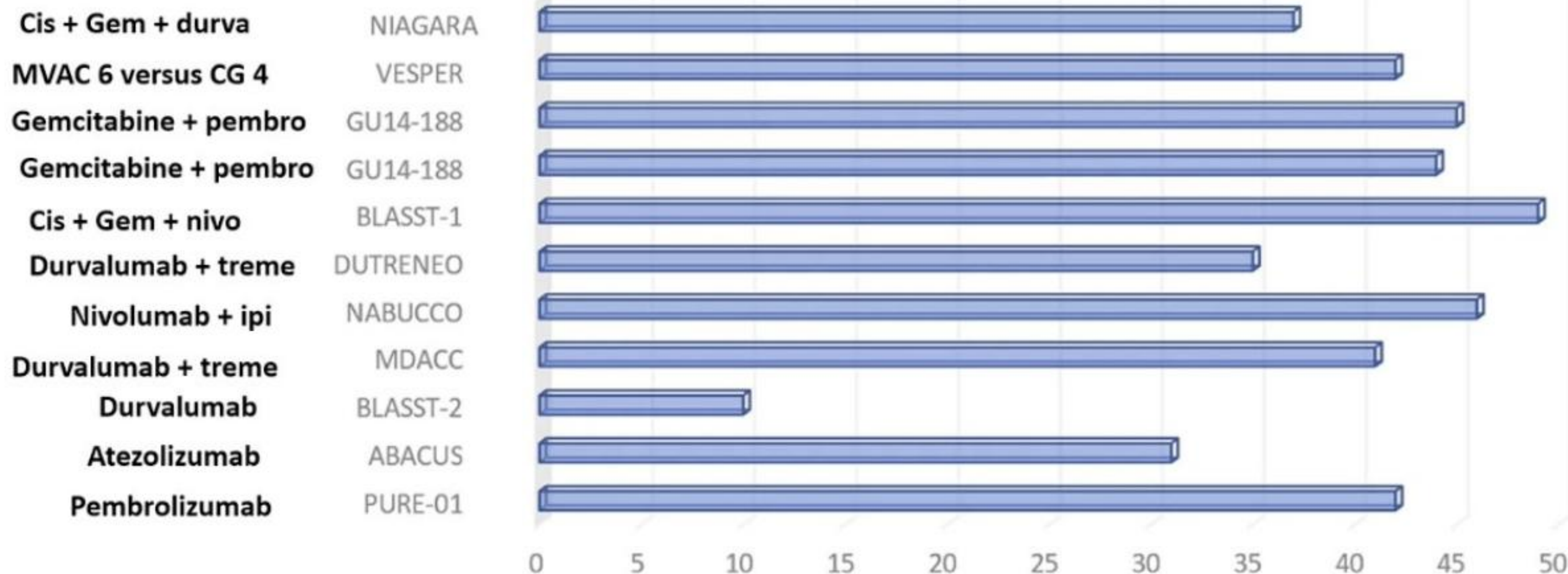




Revisiting Neoadjuvant Chemotherapy in Cisplatin-eligible MIBC

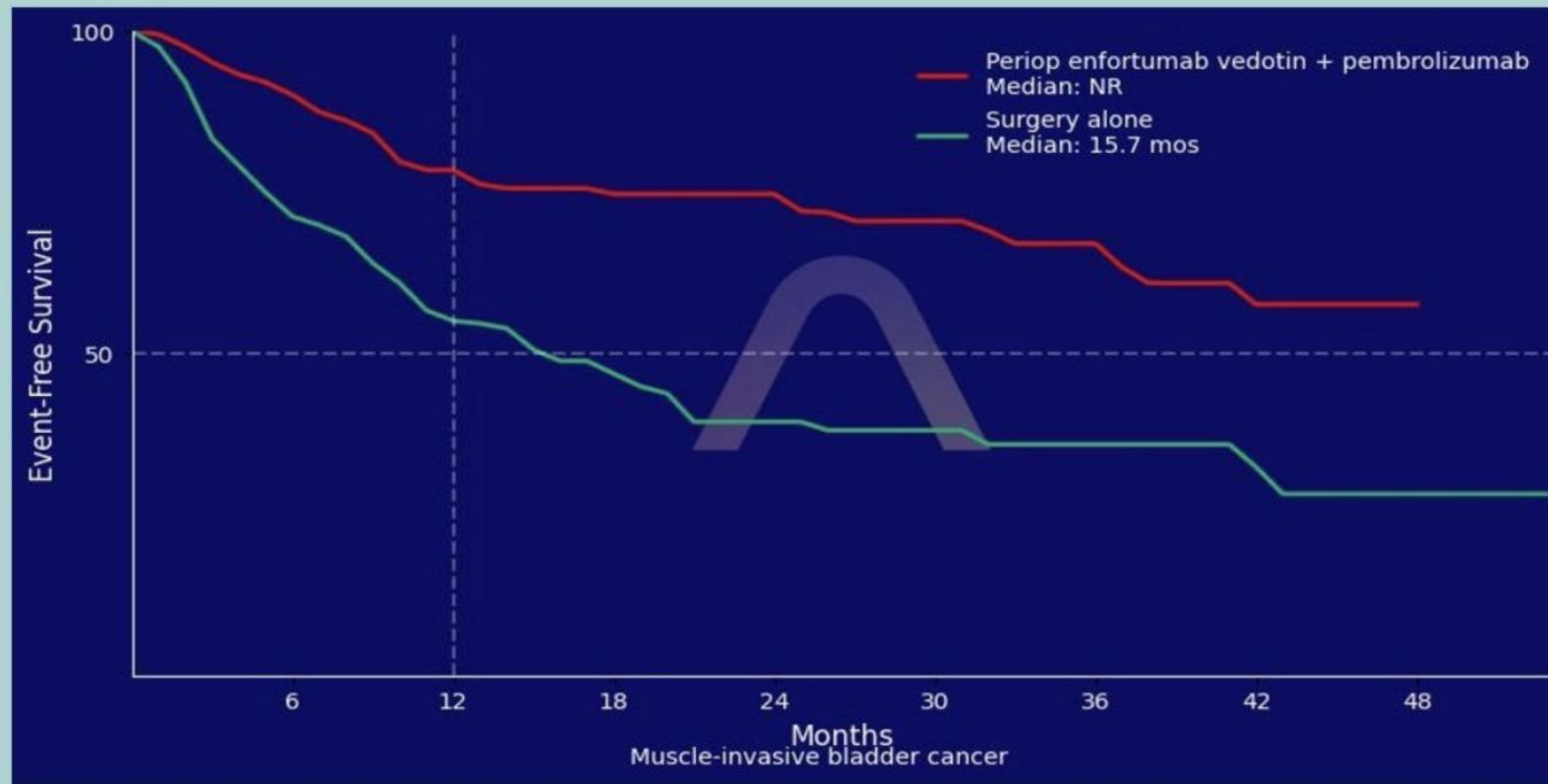
Molina-Cerrillo J, Catto J, Kamat AM, Necchi A, Roupert M, Grande E. Eur Urol Oncol. 2026 Feb;9(1):168-180

Pathological Complete Responses (pCR) (%)



2026

Periop Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab for Bladder Cancer



No eligible para platinos

STUDY

Phase 3, open-label, randomized trial [KEYNOTE-905/EV-303]

Muscle-invasive bladder cancer ineligible for cisplatin

Enfortumab vedotin+pembrolizumab (n=170) vs surgery alone (n=174).

EFFICACY

pCR: 57.1% vs 8.6% (periop therapy vs. surgery alone)

2-yr EFS: 74.7% vs 39.4% (HR 0.40 [0.28-0.57])

2-yr OS: 79.7% vs 63.1% (HR 0.50 [0.33-0.74])

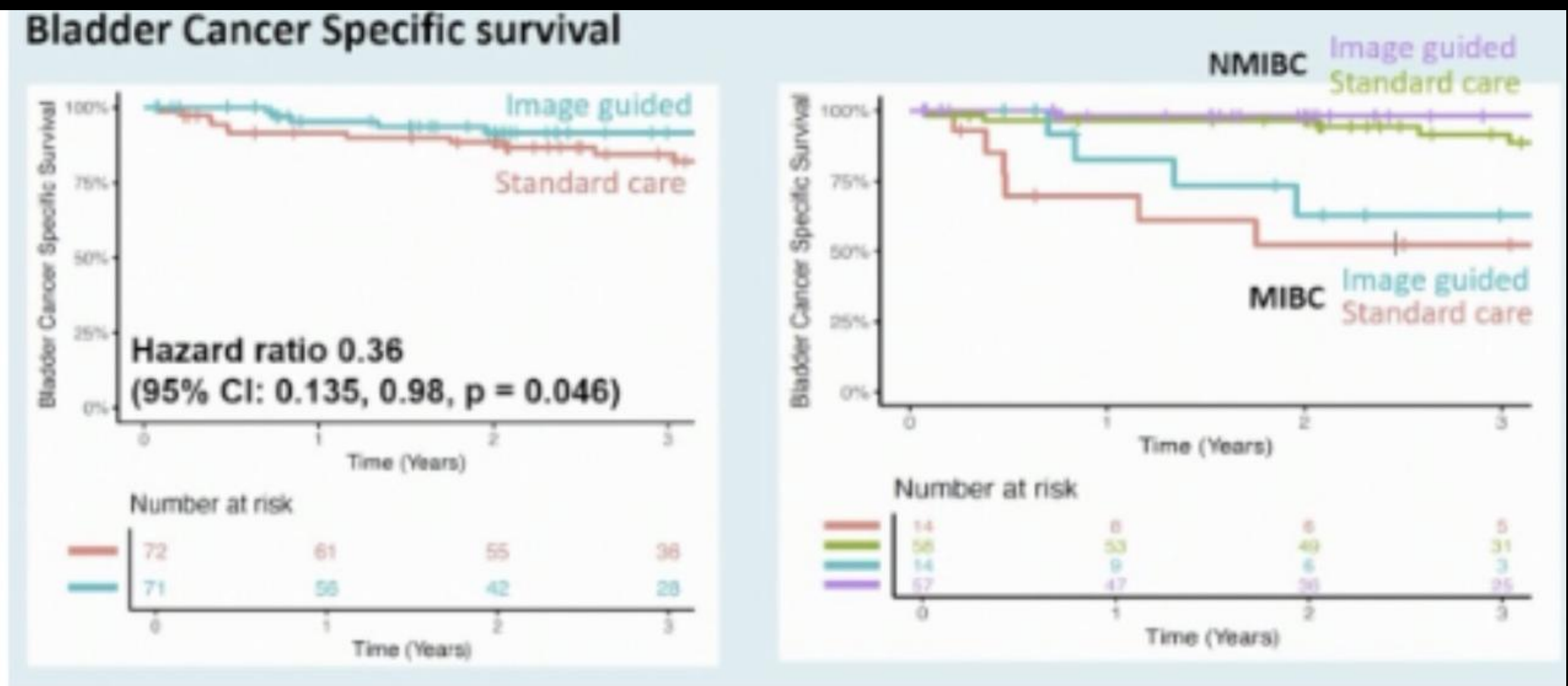
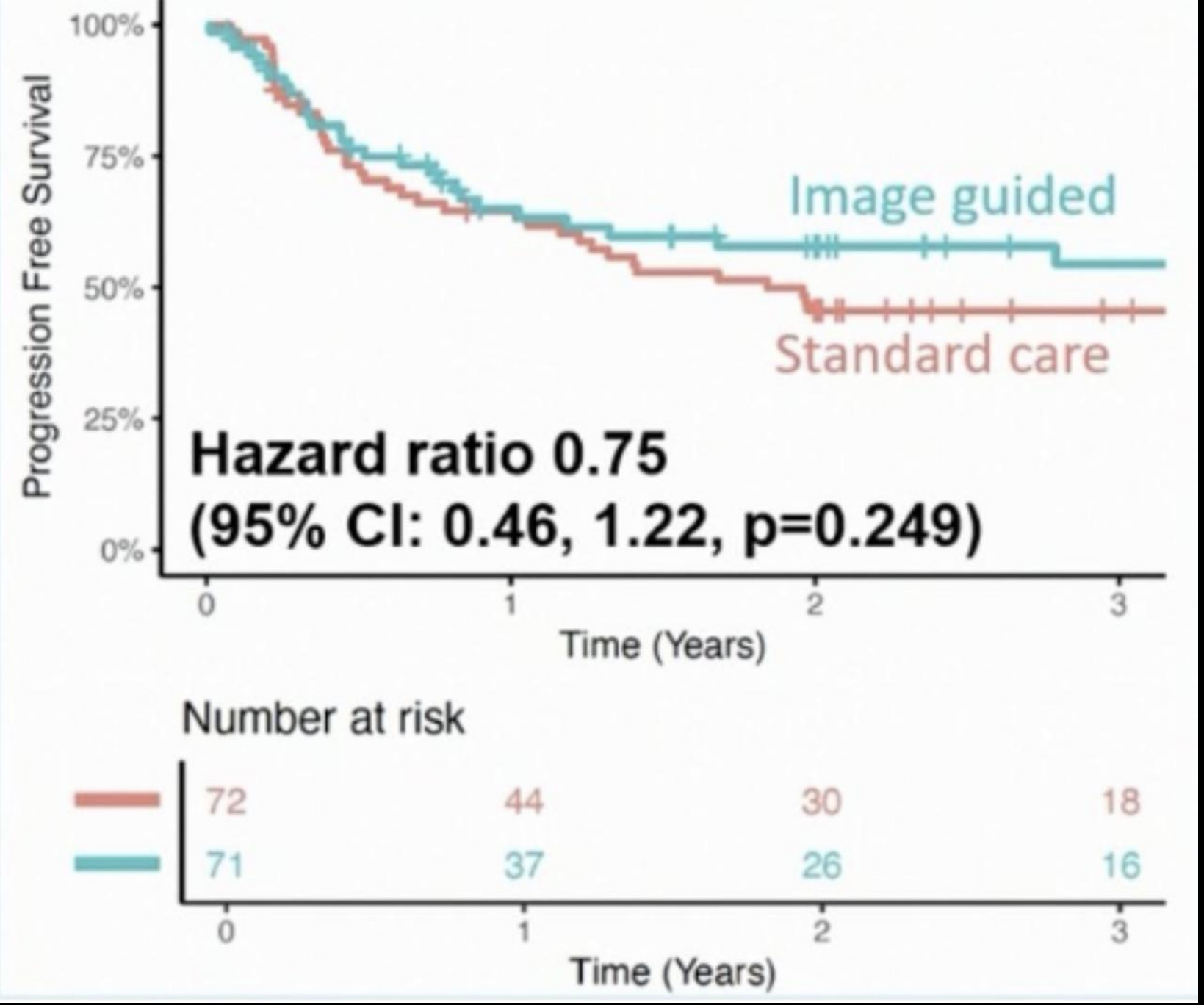
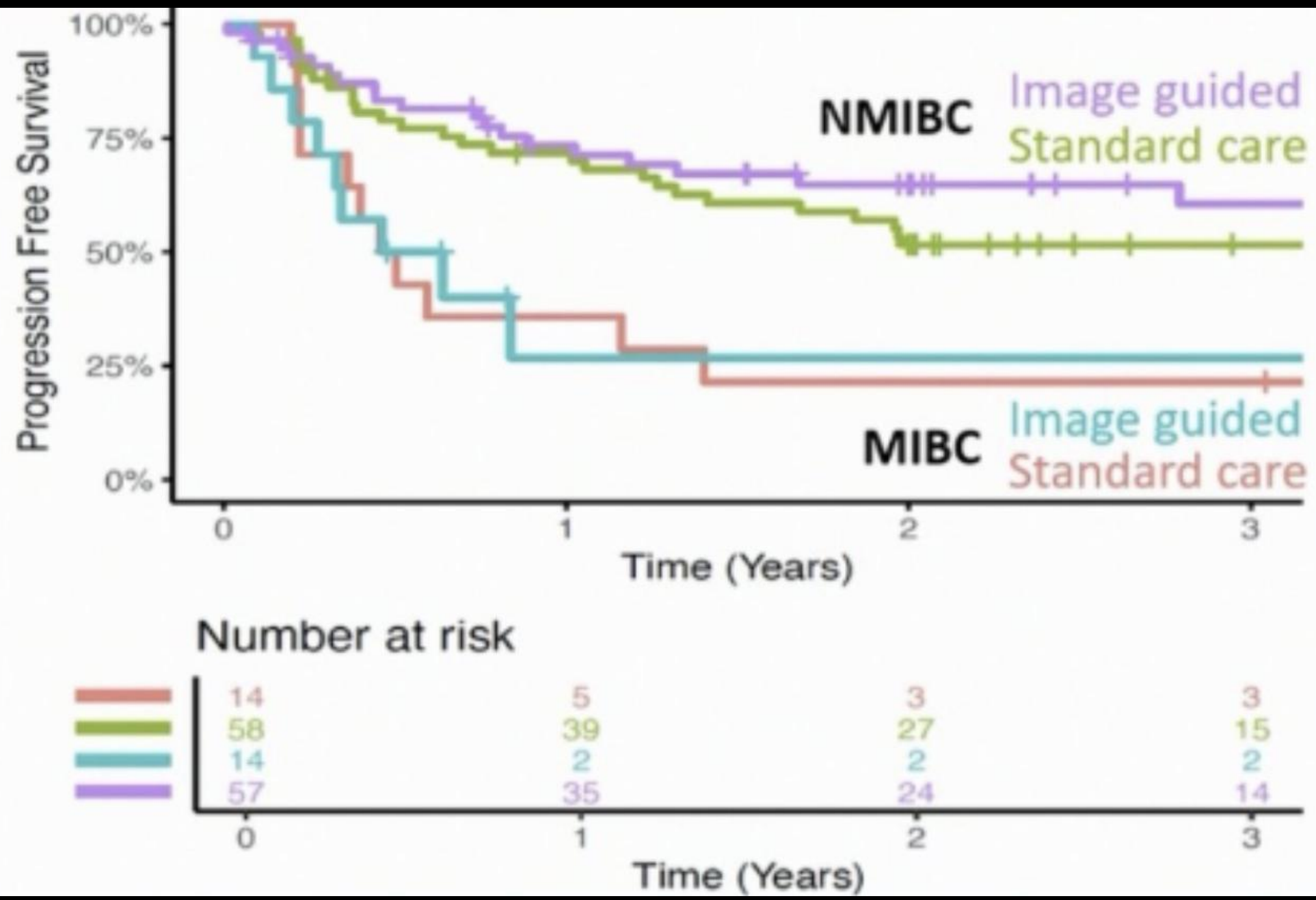
SAFETY

Grade ≥ 3 AEs: 71.3% vs 45.9%.

Serious AEs: 58.1% vs 40.9%.

Deaths related to AEs: 7.8% vs 5.7%.

EAU 2026: Randomized Comparison of MRI versus Transurethral Resection for Staging New Bladder Cancers: Final Survival Analysis from the BladderPath Trial

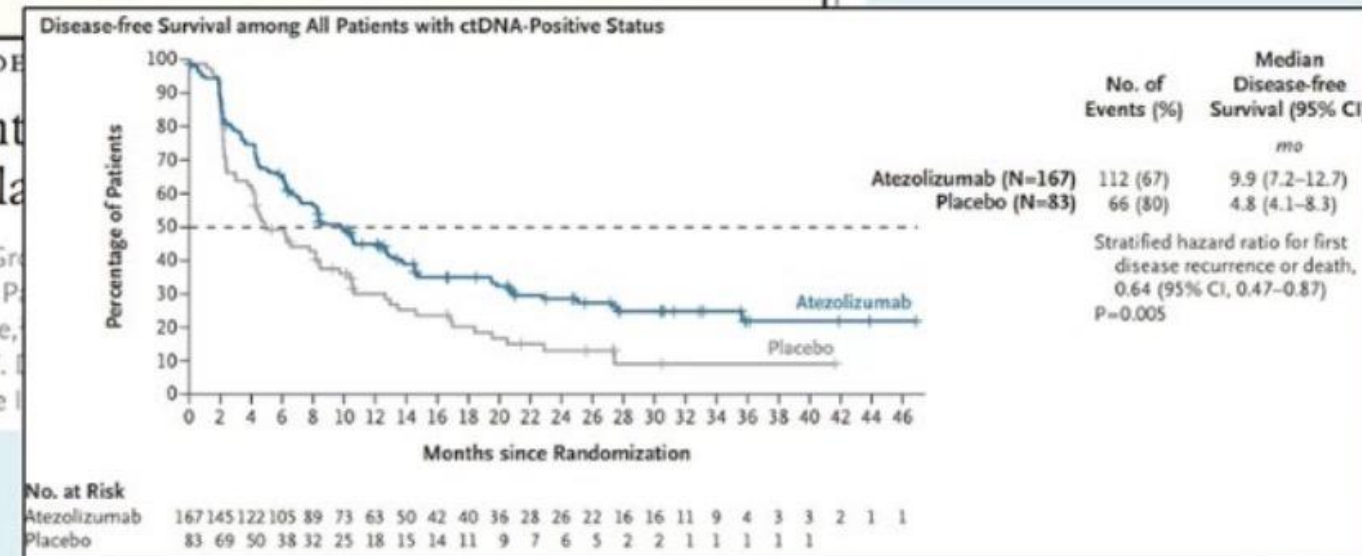


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

ctDNA-Guided Adjuvant Bladder Cancer Treatment

T. Powles,¹ A.G. Kann,² D. Castellano,³ M. Grivas,⁴ L. Makarov,^{5,6} S. Jiang,¹⁰ J.H. Ku,¹¹ S.H. Park,¹² R. Morales-Barrera,¹³ E.F. Giunta,¹⁴ J.L. Lee,¹⁵ F. Grandi,¹⁶ W. Zou,¹⁷ Z.J. Assaf,¹⁸ J. Vuky,¹⁹ V. Tannir,²⁰ for the IMvigor011 Investigators



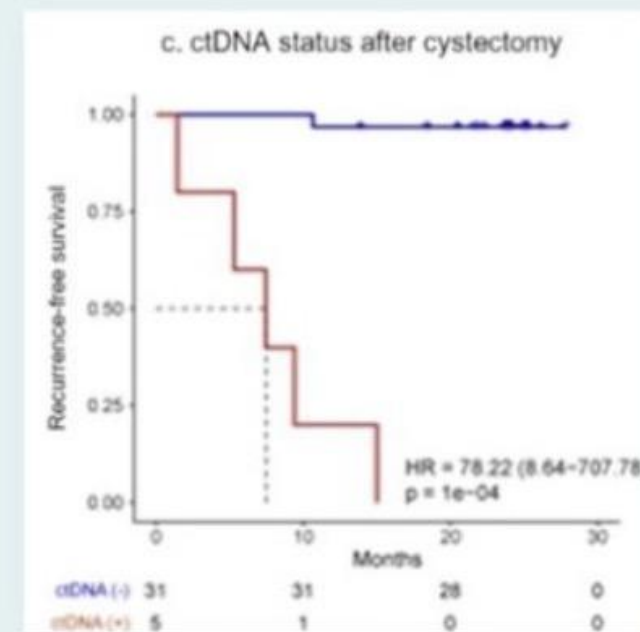
IMvigor011

La positividad del ctDNA predice fuertemente la recurrencia

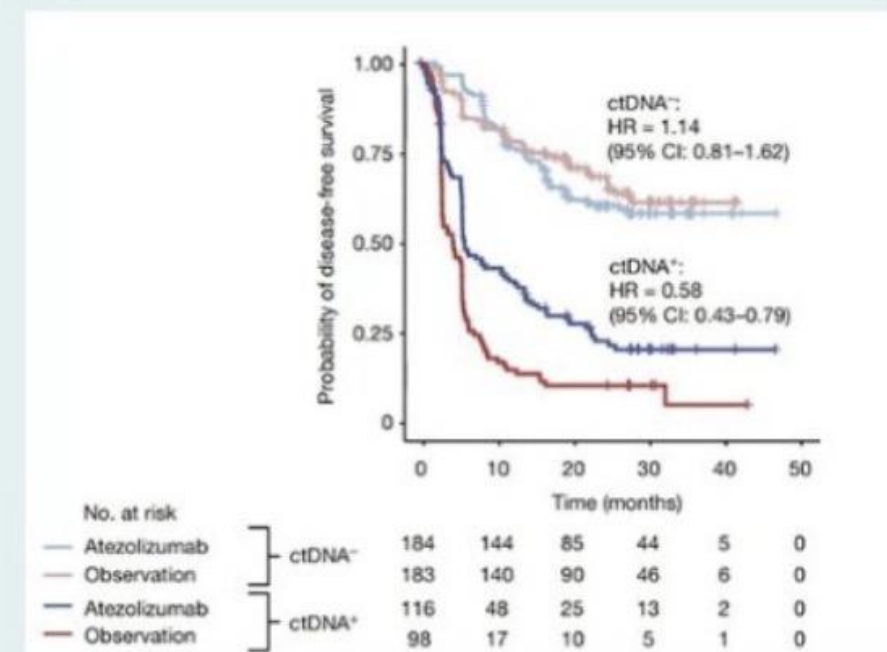
después de la cistectomía radical.

- ctDNA + → riesgo de recaída significativamente mayor.

El tratamiento con atezolizumab guiado por ctDNA mejoró la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con ctDNA positivo.

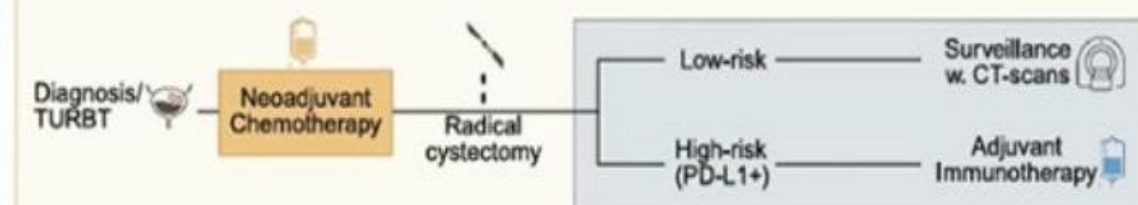


ABACUS trial
Szabados et al, European Urology, 2022

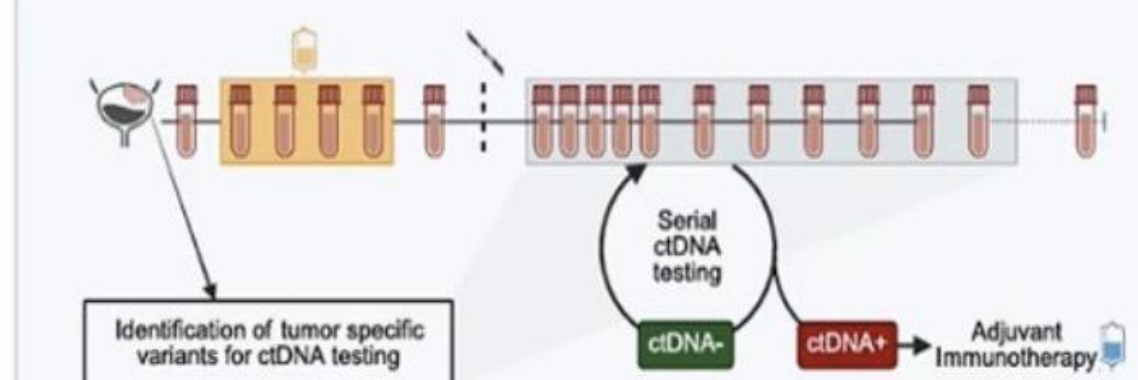


Imvigor 010
Powles et al., Nature. 2021

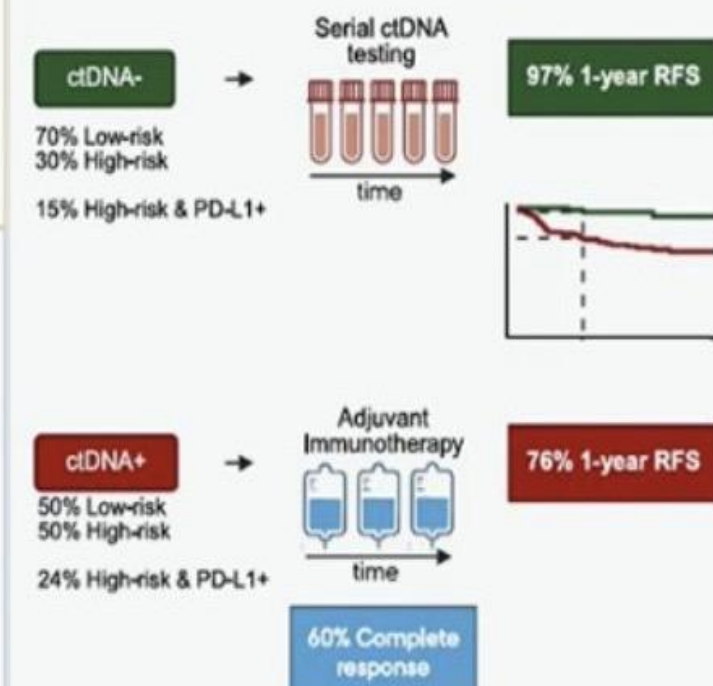
Current strategy: clinical and pathological risk assessments



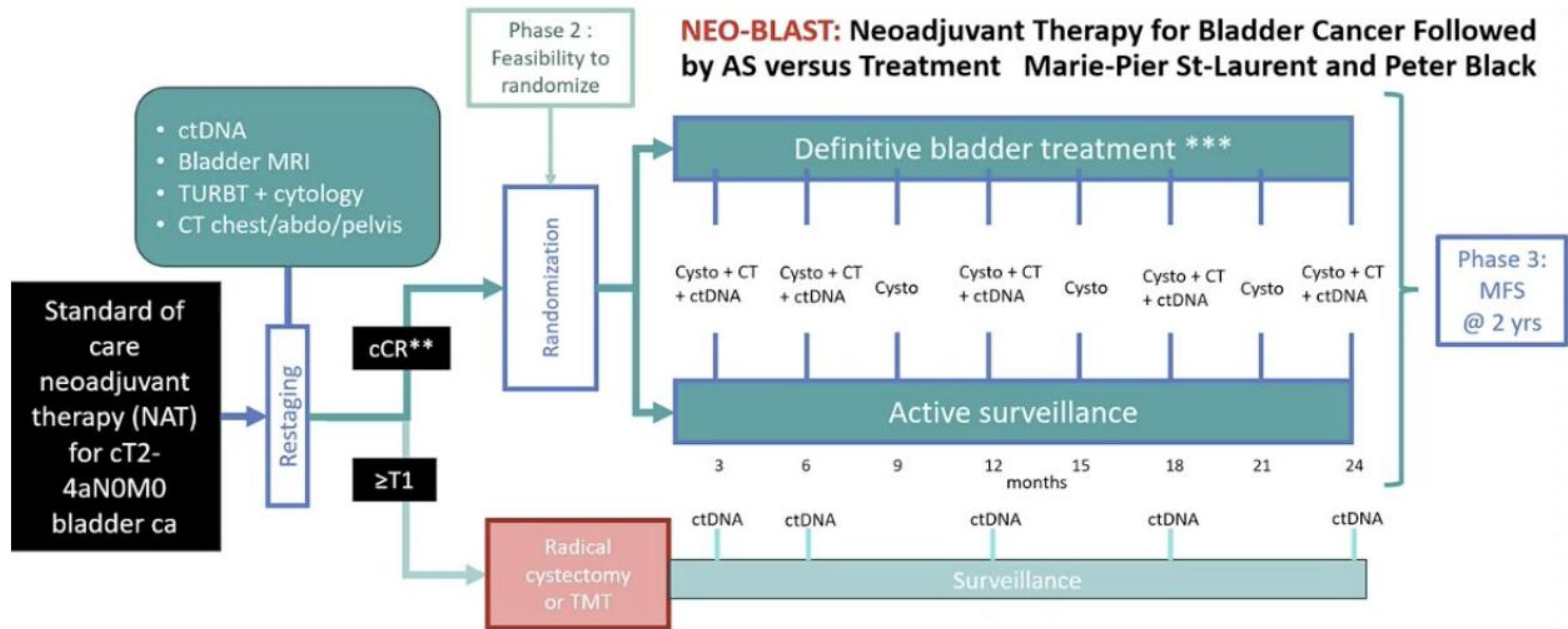
TOMBOLA strategy: ctDNA-based risk assessments



Key Findings: ctDNA refines risk of recurrence beyond clinical and pathological assessment



TOMBOLA



****Definition of cCR:**

- Negative MRI (VI-RADS 0-1-2)
- Negative repeat TURBT (< cT1, no extensive CIS)
- Negative ctDNA
- No mets (negative conventional CT/MRI or PET-CT)

Exploratory: Negative utDNA

*NAT = any SOC regimen approved at time of enrolment (Cisplatin, EV, IO, etc.)

*** Patient/investigator's choice; Radical cystectomy or TMT

NCT06537154, PI: Dr. St-Laurent.

Courtesy of Drs St-Laurent and Black

Future of MIBC treatment after neoadjuvant therapy?

Clinical restaging

Cystoscopy
Biopsy/TURBT
Urine cytology
MRI
Urinary ctDNA
ctDNA

Clinical CR

VI-RADS < 1
UtDNA negative
ctDNA negative



No local therapy

Clinical CR

VI-RADS 2
UtDNA positive
ctDNA negative



Radiation

NO Clinical CR

VI-RADS 0-5
UtDNA positive or negative
ctDNA negative



Radiation vs RC

ctDNA POSITIVE



Systemic therapy

El futuro del cáncer de vejiga músculo-invasivo (CVMI) podría depender de las decisiones clínicas, no de la cirugía.

Las tasas de respuesta patológica completa (RPC) alcanzan aproximadamente el 57 % tras la terapia neoadyuvante moderna.

El campo avanza hacia la preservación de la vejiga guiada por biomarcadores.