

Guía clínica sobre el cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico

A. Stenzl (presidente), N.C. Cowan, M. De Santis, M. Kuczyk,
A.S. Merseburger, M.J. Ribal, A. Sherif, J.A. Witjes

© European Association of Urology 2010

ACTUALIZACIÓN EN ABRIL DE 2010

ÍNDICE

PÁGINA

| | |
|--|-----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 262 |
| 1.1 Acerca de la guía clínica | 262 |
| 1.2 Metodología | 262 |
| 1.2.1 Identificación de los datos | 262 |
| 1.2.2 Historial de publicaciones | 262 |
| 1.3 Resumen de la información actualizada | 263 |
| 1.4 Agradecimientos | 263 |
| 1.5 Bibliografía | 264 |
| 2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO | 264 |
| 2.1 Epidemiología | 264 |
| 2.2 Factores de riesgo del cáncer de vejiga | 264 |
| 2.2.1 Tabaquismo | 264 |
| 2.2.2 Exposición laboral a sustancias químicas | 265 |
| 2.2.3 Radioterapia | 265 |
| 2.2.4 Factores alimentarios | 265 |
| 2.2.5 Infección urinaria crónica | 265 |
| 2.2.6 Esquistosomiasis vesical | 265 |
| 2.2.7 Quimioterapia | 266 |
| 2.2.8 Tumores sincrónicos y metacrónicos de las vías urinarias superiores | 266 |
| 2.2.9 Sexo | 266 |
| 2.3 Conclusiones acerca de la epidemiología y los factores de riesgo | 267 |
| 2.4 Recomendación relativa a los factores de riesgo | 267 |
| 2.5 Bibliografía | 267 |
| 3. CLASIFICACIÓN | 269 |
| 3.1 Clasificación TNM | 269 |
| 3.2 Graduación histológica de los tumores vesicales sin invasión muscular | 269 |
| 3.2.1 Graduación de la OMS | 270 |
| 3.3 Anatomía patológica | 270 |
| 3.3.1 Manipulación de las piezas y muestras por el urólogo | 270 |
| 3.3.2 Manipulación de las piezas y muestras por el anatomopatólogo | 270 |
| 3.3.3 Anatomía patológica del cáncer de vejiga con invasión muscular | 271 |
| 3.3.4 Recomendaciones relativas a la evaluación de piezas y muestras tumorales | 271 |
| 3.4 Bibliografía | 272 |
| 4. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN | 272 |
| 4.1 Diagnóstico | 272 |
| 4.1.1 Síntomas | 272 |
| 4.1.2 Exploración física | 272 |
| 4.1.3 Estudios de imagen | 272 |
| 4.1.3.1 TC | 272 |
| 4.1.3.2 Urografía intravenosa | 273 |
| 4.1.3.3 Ecografía | 273 |
| 4.1.3.4 Recomendaciones relativas a la estadificación de los tumores vesicales confirmados | 273 |
| 4.1.4 Citología urinaria y marcadores urinarios | 273 |
| 4.1.5 Cistoscopia | 274 |
| 4.1.6 Resección transuretral (RTU) de tumores vesicales invasores | 274 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 4.1.7 | Biopsia de vejiga y (próstata) uretra aleatoria | 274 |
| 4.1.8 | Segunda resección | 274 |
| 4.1.9 | Cáncer de próstata concomitante | 275 |
| 4.1.10 | Recomendaciones relativas a la evaluación primaria de tumores vesicales presumiblemente invasores | 275 |
| 4.2 | Estudios de imagen para la estadificación de los tumores vesicales confirmados | 275 |
| 4.2.1 | Estadificación local del cáncer de vejiga invasor | 276 |
| 4.2.1.1 | RM para la estadificación local del cáncer de vejiga invasor | 276 |
| 4.2.1.2 | TC para la estadificación local del cáncer de vejiga invasor | 276 |
| 4.2.2 | Estudio por imagen de la afectación ganglionar | 276 |
| 4.2.3 | Carcinoma urotelial extravesical | 277 |
| 4.2.4 | Metástasis a distancia no ganglionares | 277 |
| 4.2.5 | Conclusiones acerca de la estadificación de tumores vesicales confirmados | 277 |
| 4.2.6 | Recomendaciones relativas a la estadificación de tumores vesicales confirmados | 277 |
| 4.3 | Bibliografía | 278 |
| 5. | FRACASO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA SIN INVASIÓN MUSCULAR | 280 |
| 5.1 | Carcinoma urotelial sin invasión muscular de alto riesgo | 280 |
| 5.2 | Carcinoma in situ | 281 |
| 5.3 | Recomendaciones relativas al fracaso del tratamiento del CVSIM | 282 |
| 5.4 | Bibliografía | 282 |
| 6. | QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE | 284 |
| 6.1 | Conclusiones acerca de la quimioterapia neoadyuvante | 285 |
| 6.2 | Recomendaciones relativas a la quimioterapia neoadyuvante | 286 |
| 6.3 | Bibliografía | 286 |
| 7. | CIRUGÍA RADICAL Y DERIVACIÓN URINARIA | 288 |
| 7.1 | Extirpación de la vejiga portadora del tumor | 288 |
| 7.1.1 | Generalidades | 288 |
| 7.1.2 | Momento de realización y retraso de la cistectomía | 288 |
| 7.1.3 | Indicaciones | 288 |
| 7.1.4 | Técnica y extensión | 289 |
| 7.1.5 | Cistectomía laparoscópica o laparoscópica con asistencia robótica (CLAR) | 290 |
| 7.2.1 | Preparación para la cirugía | 290 |
| 7.2.2 | Ureterocutaneostomía | 291 |
| 7.2.3 | Conducto ileal | 291 |
| 7.2.4 | Desviación urinaria cutánea continente | 291 |
| 7.2.5 | Derivación ureterocólica | 291 |
| 7.2.6 | Neovejiga ortotópica | 291 |
| 7.3 | Morbimortalidad | 292 |
| 7.4 | Supervivencia | 292 |
| 7.6 | Recomendaciones relativas a la cistectomía radical y la derivación urinaria | 293 |
| 7.6.1 | Recomendaciones relativas a la cistectomía radical | 293 |
| 7.6.2 | Recomendaciones relativas a la derivación urinaria | 293 |
| 7.7 | Bibliografía | 294 |
| 8. | TUMORES IRRESECABLES | 297 |
| 8.1 | Cistectomía paliativa para el carcinoma de vejiga con invasión muscular | 297 |
| 8.2 | Conclusiones acerca de los tumores irresecables | 298 |
| 8.4 | Bibliografía | 299 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 9. | RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE VEJIGA CON INVASIÓN MUSCULAR | 299 |
| 9.1.2 | Estudios aleatorizados | 299 |
| 9.1.3 | Efecto del pretratamiento de los pacientes con radioterapia neoadyuvante antes de la cistectomía | 300 |
| 9.2 | Conclusiones acerca de la radioterapia preoperatoria | 301 |
| 9.3 | Recomendaciones acerca de la radioterapia preoperatoria | 301 |
| 9.4 | Bibliografía | 301 |
| 10. | TRATAMIENTOS CON CONSERVACIÓN DE LA VEJIGA EN CASO DE ENFERMEDAD LOCALIZADA | 302 |
| 10.1 | Resección transuretral de un tumor vesical (RTUV) | 302 |
| 10.1.1 | Conclusiones y recomendaciones acerca de la RTUV | 303 |
| 10.1.2 | Bibliografía | 303 |
| 10.2 | Radioterapia externa | 303 |
| 10.2.1 | Conclusiones acerca de la radioterapia externa | 304 |
| 10.2.2 | Recomendaciones relativas a la radioterapia externa | 304 |
| 10.2.3 | Bibliografía | 304 |
| 10.3 | Quimioterapia | 305 |
| 10.3.1 | Conclusiones y recomendaciones acerca de la quimioterapia por tumores vesicales | 305 |
| 10.3.2 | Bibliografía | 306 |
| 10.4 | Tratamiento multimodal | 307 |
| 10.4.1 | Conclusiones acerca del tratamiento multimodal | 307 |
| 10.4.2 | Recomendaciones relativas al tratamiento multimodal | 307 |
| 10.4.3 | Bibliografía | 308 |
| 11. | QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE | 308 |
| 11.1 | Conclusiones y recomendaciones acerca de la quimioterapia adyuvante | 309 |
| 11.2 | Bibliografía | 309 |
| 12. | ENFERMEDAD METASTÁSICA | 310 |
| 12.1 | Factores pronósticos y decisiones terapéuticas | 310 |
| 12.3 | Quimioterapia de primera línea convencional para los pacientes 'aptos' | 311 |
| 12.5 | Poliquimioterapia sin platino | 312 |
| 12.6 | Quimioterapia en pacientes 'no aptos' para recibir cisplatino | 312 |
| 12.7 | Tratamiento de segunda línea | 312 |
| 12.8 | Enfermedad de bajo volumen y cirugía posterior a la quimioterapia | 313 |
| 12.9 | Bisfosfonatos | 313 |
| 12.10 | Conclusiones acerca de la enfermedad metastásica | 313 |
| 12.11 | Recomendaciones relativas a la enfermedad metastásica | 314 |
| 12.12 | Bibliografía | 314 |
| 13. | CALIDAD DE VIDA | 319 |
| 13.1 | Conclusiones acerca de la calidad de vida | 320 |
| 13.2 | Recomendaciones relativas a la calidad de vida | 320 |
| 13.3 | Bibliografía | 320 |

| | |
|---|-----|
| 14. SEGUIMIENTO | 322 |
| 14.1 Foco de recidiva | 322 |
| 14.1.1 Recidivas a distancia | 322 |
| 14.1.2 Tumores uretrales secundarios | 323 |
| 14.1.3 Conclusiones y recomendaciones relativas a focos de recidiva específicos | 323 |
| 14.2 Bibliografía | 324 |
| 15. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO | 325 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Acerca de la guía clínica

El equipo de guías clínicas de la Asociación Europea de Urología (*European Association of Urology*, EAU) sobre el cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico (CVIM) ha elaborado esta guía clínica para ayudar a que los urólogos evalúen el tratamiento basado en datos científicos del CVIM e incorporen las recomendaciones de la guía clínica a su práctica clínica. El equipo de guías clínicas de la EAU consta de un grupo multidisciplinar internacional de expertos en este campo.

Resulta evidente que las estrategias terapéuticas óptimas para el CVIM requieren la intervención de un equipo multidisciplinar especializado y un modelo de asistencia integral para evitar la fragmentación de la asistencia del paciente.

1.2 Metodología

1.2.1 Identificación de los datos

Se diseñaron búsquedas bibliográficas exhaustivas para cada una de las secciones de la guía clínica sobre el CVIM con la ayuda de un consultor externo experto. Tras un intenso debate interno, se realizaron búsquedas en la base de datos de revisiones sistemáticas de la Biblioteca Cochrane, en la Biblioteca Cochrane de ensayos clínicos controlados, en Medline y en Embase en la plataforma Dialog-Datastar. En las búsquedas se utilizó la terminología controlada de las bases de datos correspondientes. Se analizó tanto Mesh como Emtree para identificar términos pertinentes; neoplasias de la vejiga urinaria (Medline) y cáncer de vejiga (Embase) fueron los términos individuales más cortos disponibles.

El uso extenso de texto gratuito garantizó la sensibilidad de las búsquedas, aunque aumentó mucho el trabajo concomitante subsiguiente para los miembros del equipo que tuvieron que evaluar la cantidad más que considerable de bibliografía.

Las estrategias de búsqueda abarcaron los 10 últimos años para Medline y Embase en la mayoría de los casos. Las estrategias de ensayos aleatorizados y controlados (EAC) utilizadas se basaron en los filtros de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) y la *Modified McMaster/Health Information Research Unit* (HIRU) para EAC, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica en la plataforma OVID. Los resultados de todas las búsquedas fueron examinados por miembros del equipo. En muchos casos hubo un 'número de artículos que es necesario leer' elevado debido a la sensibilidad de la búsqueda.

Evidentemente, hay una necesidad de reevaluación continua de la información presentada en la guía clínica actual por un grupo de expertos. Ha de resaltarse que la guía clínica actual contiene información relativa al tratamiento de un paciente concreto con arreglo a una estrategia normalizada.

El grado de comprobación científica y el grado de recomendación que se ofrecen en esta guía clínica se presentan en las listas de las tablas 1 y 2. La finalidad de la graduación de las recomendaciones es proporcionar transparencia entre los datos científicos de fondo y la recomendación efectuada.

1.2.2 Historial de publicaciones

La EAU publicó una primera guía clínica sobre el cáncer de vejiga en el año 2000. En este documento se abordaba tanto el cáncer de vejiga superficial (sin invasión muscular) como el CVIM. Dado que en estas afecciones se utilizan diferentes estrategias terapéuticas, se decidió desdoblar estos temas, lo que dio lugar a una primera publicación de la guía clínica sobre el CVIM en 2004, con actualizaciones posteriores en 2007, 2009 y ésta de 2010. También hay disponible un documento de referencia rápida en el que se presentan los resultados principales. Todos los textos pueden verse y descargarse para uso personal en el sitio web de la EAU: ...

1.3 Resumen de la información actualizada

En todas las secciones se ha evaluado la bibliografía y se ha actualizado la guía clínica siempre que se dispuso de información pertinente.

Una proporción de los cánceres de vejiga sin invasión muscular (CVSIM) se manifiesta inicialmente con una evolución clínica agresiva y se consideran tumores de alto riesgo. Dichos tumores se comentan en este documento ya que su diagnóstico y tratamiento son muy similares a los del CVIM (en especial, capítulo 5).

Hay que destacar la inclusión de:

- Factores pronósticos de riesgo relacionados con el sexo y la raza y tumores de las vías urinarias superiores (capítulo 2)
- Evaluación radiológica (diagnóstico y estadificación, capítulo 4)
- Quimioterapia neoadyuvante (capítulo 6)
- Pretratamiento de los pacientes antes de la cistectomía (capítulo 9)
- Adiciones poco importantes al capítulo 10 (radioterapia externa y quimioterapia)
- Enfermedad metastásica, incluida una sección nueva dedicada a los bisfosfonatos (capítulo 12)
- Estratificación de las recidivas e inclusión de un calendario de seguimiento (capítulo 14).

1.4 Agradecimientos

El equipo manifiesta su agradecimiento al Prof. Dr. F. Algaba (anatomopatólogo urológico) por su contribución a la evaluación y revisión de la sección 3.2 en relación con la clasificación histopatológica de los tumores. El apoyo prestado por el científico de investigación Dr. J. Krabshuis ha resultado muy útil para mejorar la calidad metodológica de esta publicación.

Tabla 1: Grado de comprobación científica*.

| Grado | Tipo de datos científicos |
|-------|--|
| 1a | Datos científicos procedentes de metaanálisis de ensayos aleatorizados |
| 1b | Datos científicos procedentes de al menos un ensayo aleatorizado |
| 2a | Datos científicos procedentes de un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización |
| 2b | Datos científicos procedentes de al menos un estudio semiexperimental bien diseñado de otro tipo |
| 3 | Datos científicos procedentes de estudios no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación y casos clínicos |
| 4 | Datos científicos procedentes de informes u opiniones de comités de expertos o de la experiencia clínica de autoridades en la materia |

Modificado de Sackett y cols. (1).

Tabla 2: Grado de recomendación*.

| Grado | Naturaleza de las recomendaciones |
|-------|--|
| A | Basada en estudios clínicos de buena calidad y coherencia en los que se abordan las recomendaciones concretas y que incluyen al menos un ensayo aleatorizado |
| B | Basada en estudios clínicos bien realizados, pero sin ensayos clínicos aleatorizados |
| C | Emitida a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables |

**Modificado de Sackett y cols. (1).*

1.5 Bibliografía

1. Modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [access date March 2010]

2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

2.1 Epidemiología

En el año 2006 se diagnosticaron unos 104.400 casos nuevos de cáncer de vejiga en Europa, de los que 82.800 se produjeron en varones y 21.600 en mujeres. Esto representa el 6,6 % del total de cánceres en los varones y el 2,1 % en las mujeres, con una proporción calculada de varones:mujeres de 3,8:1,0. En los varones, el cáncer de vejiga fue el cuarto cáncer más frecuente. El cáncer de vejiga provocó el 4,1 % y 1,8 % del total de muertes por cáncer en los varones y las mujeres, respectivamente (1).

En el momento del diagnóstico del cáncer de vejiga, el 70 % de los casos se diagnostica como CVSIM y el 30 %, como enfermedad con invasión muscular. En pacientes tratados con una cistectomía radical por CVIM, el 57 % tenía invasión muscular en el momento de presentación, en tanto que el 43 % había sido diagnosticado inicialmente de CVSIM, que progresó a pesar del tratamiento con conservación del órgano (2). Aproximadamente un tercio de los pacientes diagnosticados de CVIM presenta metástasis no detectadas en el momento del tratamiento del tumor primario (3), mientras que el 25 % de los que se someten a una cistectomía radical tiene afectación ganglionar en el momento de la intervención quirúrgica.

2.2 Factores de riesgo del cáncer de vejiga

2.2.1 Tabaquismo

El tabaquismo es el factor de riesgo mejor conocido del cáncer de vejiga, de modo que causa el 50 %-65 % y el 20 %-30 % de los casos en varones y mujeres, respectivamente. En estudios en los que pueden descartarse efectos del azar, sesgos y factores de confusión con una confianza razonable se ha comprobado una relación causal entre la exposición al tabaco y el cáncer (4). Los supuestos componentes cancerígenos del humo del tabaco comprenden arilaminas, en particular, el potente carcinógeno 4-aminobifenilo (4-PBA), hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), compuestos N-nitrosos, aminas heterocíclicas y diversos epóxidos.

La incidencia del cáncer de vejiga guarda relación directa con la duración del hábito de fumar y el número de cigarrillos fumados al día (5). El riesgo de cáncer de vejiga también es mayor en quienes empiezan a fumar a una edad temprana o en quienes están expuestos a humo de tabaco ambiental durante la infancia (6). En un metaanálisis reciente se revisaron 216 estudios observacionales sobre tabaquismo y cáncer realizados entre 1961 y 2003, en los que se presentaron estimaciones de fumadores activos o ex fumadores. Las estimaciones conjuntas del riesgo de cáncer de vejiga revelaron una asociación significativa en los fumadores activos y ex fumadores. En un análisis de 21 estudios, el riesgo relativo global calculado para los fumadores activos fue de 2,77 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 2,17-3,54), mientras que un análisis de 15 estudios reveló que el riesgo relativo global calculado para los ex fumadores fue de 1,72 (IC del 95 %: 1,46-2,04) (7). Se observó una disminución inmediata del riesgo de cáncer de vejiga en los que dejaron de fumar. Esta reducción rondó el 40 % en los 1-4 años siguientes a dejar de fumar y el 60 % después de 25 años (5). El fomento del abandono del tabaquismo haría que la incidencia de cáncer de vejiga disminuyera por igual en ambos sexos.

2.2.2 Exposición laboral a sustancias químicas

La exposición laboral es el segundo factor de riesgo más importante de cáncer de vejiga. Los casos relacionados con el trabajo supusieron el 20 %-25 % de todos los casos de cáncer de vejiga en varias series. Los compuestos implicados en la exposición a sustancias químicas han sido derivados del benceno y arilaminas (2-naftilamina, 4-PBA, 4,4'-metilenedianilina y o-toluidina) y es probable que se produzca en profesiones en las que se emplean colorantes, gomas, tejidos, pinturas, cueros y productos químicos (8). Estos productos químicos han contribuido mínimamente a la incidencia actual de cáncer de vejiga en los países occidentales debido a la aplicación de normativas estrictas. De hecho, se ha constatado una tendencia a la disminución del cáncer de vejiga debido a exposición laboral, según lo indicado por un análisis conjunto de 11 estudios europeos de casos y controles sobre el cáncer de vejiga efectuados entre 1976 y 1996 (9).

Un ejemplo de exposición laboral es el de las aminas aromáticas. Estos carcinógenos probados para el urotelio pueden inactivarse mediante una vía de acetilación metabólica. La presencia de un genotipo de acetilación lenta NAT2 se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer de vejiga (10), lo que indica que los pacientes que son acetiladores lentos podrían ser más vulnerables al cáncer de vejiga que los acetiladores rápidos.

Otros factores de riesgo son la fenacetina, que la Agencia internacional para la investigación del cáncer (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) incluyó en 1987 entre los carcinógenos humanos comprobados. Algunos estudios han señalado que el riesgo de cáncer de vejiga por fenacetina depende de la dosis; sin embargo, los datos relativos a su metabolito acetaminofeno (paracetamol) son controvertidos (11).

2.2.3 Radioterapia

Se han descrito mayores tasas de neoplasias vesicales malignas secundarias después de aplicar radioterapia externa (RTE) por neoplasias ginecológicas malignas, con un riesgo relativo de entre 2 y 4 (12). En un estudio de cohortes poblacional reciente se identificó a 243.082 varones tratados por cáncer de próstata entre 1988 y 2003 en la base de datos estadounidense SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*). Las razones de incidencia normalizadas para el cáncer de vejiga que surge tras una prostatectomía radical (PR), RTE, braquiterapia (BT) y RTE-BT fueron de 0,99, 1,42, 1,10 y 1,39, respectivamente, en comparación con la población general de los Estados Unidos. El mayor riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes que se someten a RTE, BT o RTE-BT ha de tenerse en cuenta durante el seguimiento. Dado que el cáncer de vejiga tarda mucho en desarrollarse, los pacientes tratados con radioterapia a una edad temprana son los que presentan un mayor riesgo y deben ser objeto de un seguimiento estrecho (13).

2.2.4 Factores alimentarios

Se ha pensado que varios factores alimentarios están relacionados con el cáncer de vejiga; sin embargo, este vínculo sigue siendo controvertido. En la actualidad, hay pocas pruebas de una relación causal entre el cáncer de vejiga y factores alimentarios. Un metaanálisis de 38 artículos en los que se presentaron datos sobre la alimentación y el cáncer de vejiga respaldó la hipótesis de que el consumo de verduras y frutas redujo el riesgo de cáncer de vejiga (14).

2.2.5 Infección urinaria crónica

El CVIM, en especial, el carcinoma epidermoide invasor, está directamente relacionado con la presencia de una infección urinaria crónica.

2.2.6 Esquistosomiasis vesical

La esquistosomiasis (bilharziosis) vesical se considera una causa definitiva de cáncer de vejiga, con un riesgo asociado cinco veces mayor. La esquistosomiasis es la segunda infección parasitaria más frecuente después del paludismo, con unos 600 millones de personas expuestas a esta infección en África, Asia, Sudamérica y el Caribe (15). Aunque existe una relación perfectamente definida entre el

carcinoma epidermoide de vejiga y la esquistosomiasis, las tendencias están cambiando en relación con el cáncer de vejiga en zonas endémicas, como Egipto. Los datos del *National Cancer Institute* (NCI) de El Cairo, el mayor hospital oncológico terciario de Egipto, revelaron que los pacientes diagnosticados en 2005 tuvieron seis veces más posibilidades de presentar un carcinoma de células de transición que los diagnosticados en 1980 (16). El descenso de la frecuencia de cáncer de vejiga guarda relación con una disminución de la detección de huevos de esquistosoma en muestras de orina, debido probablemente a un mejor control de la enfermedad en las poblaciones rurales (17).

2.2.7 Quimioterapia

El uso de ciclofosfamida, un alquilante utilizado en el tratamiento de enfermedades linfoproliferativas y otras afecciones no neoplásicas, se ha correlacionado con el desarrollo posterior de un CVIM con un período de latencia de 6-13 años. La acroieina es un metabolito de la ciclofosfamida y es responsable de la mayor incidencia de cáncer de vejiga. Este efecto tiene lugar con independencia de la asociación de la cistitis hemorrágica con el mismo tratamiento (18, 19).

2.2.8 Tumores sincrónicos y metacrónicos de las vías urinarias superiores

En ciertos casos, existe una asociación entre tumores de las vías urinarias superiores (TVUS) y cáncer de vejiga. Se ha comunicado que la incidencia de TVUS después de un diagnóstico de CVSIM oscila entre el 1,7 % y el 26 %. Aunque los TVUS y los CVSIM sincrónicos son infrecuentes, el 46 % son invasores.

En una revisión retrospectiva de 1.529 pacientes con cáncer de vejiga superficial primario que se sometieron a un estudio inicial de las vías urinarias superiores mediante urografía excretora, aquellos con un tumor situado en el trigono vesical tuvieron casi 6 veces más probabilidades de padecer un tumor sincrónico en las vías urinarias superiores (20). Tan sólo la exploración de las vías urinarias superiores en los pacientes con un tumor localizado en el trigono o con varios tumores vesicales podría diagnosticar el 41 % o 69 % de los TVUS, respectivamente.

Además, en la bibliografía se ha descrito que la incidencia global de cáncer de vejiga después del tratamiento de TVUS es del 15 %-50 %. No se dispone de una comprobación científica de grado 1 procedente de ensayos aleatorizados prospectivos. Se ha propuesto que la siembra tumoral intraluminal y los efectos de las alteraciones de todo el campo urotelial explican las recidivas intravesicales. En la mayoría de los casos, el cáncer de vejiga aparece en los dos primeros años posteriores al tratamiento de un carcinoma de células uroteliales de las vías urinarias superiores (CCU-VUS). Sin embargo, el riesgo es de por vida y los episodios repetidos son frecuentes. En los pacientes con CCU-VUS no puede utilizarse ninguna variable para predecir de manera fiable la recidiva del cáncer de vejiga en el futuro. Los antecedentes de un cáncer de vejiga antes del tratamiento del CCU-VUS y la multifocalidad tumoral en las vías urinarias superiores son los únicos factores de riesgo clínico descritos habitualmente en la bibliografía actual (21).

2.2.9 Sexo

En un estudio retrospectivo de pacientes que se sometieron a una cistectomía radical se demostró que las mujeres tuvieron más probabilidades de ser diagnosticadas de una enfermedad con invasión muscular primaria que los varones (85 % frente al 51 %) (2). Se ha propuesto que las mujeres presentan más probabilidades de ser mayores que los varones cuando son diagnosticadas, con un efecto directo sobre su supervivencia. Además, un diagnóstico tardío es más probable en las mujeres tras la observación de hematuria, ya que, en ellas, el diagnóstico diferencial abarca enfermedades más prevalentes que el cáncer de vejiga (22).

Las diferencias en la prevalencia de cáncer de vejiga según el sexo pueden deberse a otros factores aparte del tabaco y la exposición a sustancias químicas.

- En un estudio de cohortes prospectivo extenso, la posmenopausia se asoció a un mayor riesgo de cáncer de vejiga incluso tras efectuar ajustes respecto al tabaquismo. Este resultado indica que las diferencias existentes entre ambos sexos en las concentraciones de estrógenos y

andrógenos podrían ser responsables de algunas de las diferencias observadas en la prevalencia del cáncer de vejiga según el sexo (23).

- Un análisis de los 16 registros demográficos incluidos en la base de datos SEER reveló que el 88 % de todos los pacientes de raza negra y blanca incluidos en ella fueron diagnosticados de cáncer de vejiga entre 1990 y 2003. Por término medio, las mujeres tuvieron una edad más avanzada que los varones dentro de cada categoría racial en el momento de diagnóstico del cáncer de vejiga ($p < 0,001$). Se observó la presencia de un riesgo excesivo de mortalidad por cáncer de vejiga durante los 2-3 primeros años de seguimiento en las mujeres, si bien, después de un ajuste respecto a la edad y las características del tumor, este riesgo se redujo al 30 % en las mujeres de raza blanca. Por tanto, los autores propusieron que las diferencias significativas existentes en las características del tumor y la edad en el momento de presentación no eran suficientes para explicar el exceso de riesgo de mortalidad por cáncer de vejiga en las mujeres. También deben investigarse otros factores (24, 25).

2.3 Conclusiones acerca de la epidemiología y los factores de riesgo

| Conclusión | GCC |
|---|-----|
| La incidencia de la enfermedad con invasión muscular no se ha modificado en 5 años | |
| El tabaquismo activo y pasivo sigue siendo el principal factor de riesgo, mientras que la incidencia relacionada con exposiciones está disminuyendo | 2a |
| El mayor riesgo de cáncer de vejiga de los pacientes sometidos a RTE, BT o una combinación de RTE y BT debe tenerse en cuenta durante su seguimiento. Dado que el cáncer de vejiga tarda en desarrollarse, los pacientes tratados con radioterapia a una edad temprana tienen un mayor riesgo y deben ser objeto de un seguimiento estrecho | 3 |
| La proporción calculada de varones:mujeres en relación con el cáncer de vejiga es de 3,8:1,0 Las mujeres tienen más probabilidades de ser diagnosticadas de una enfermedad con invasión muscular primaria que los varones | |
| En la actualidad, las decisiones terapéuticas no pueden fundamentarse en el uso de marcadores moleculares | |

2.4 Recomendación relativa a los factores de riesgo

| Recomendación | GR |
|--|----|
| La medida de prevención primaria más importante en relación con el CVIM consiste en eliminar el tabaquismo activo y pasivo | B |

2.5 Bibliografía

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007 Mar;18(3):581-92.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287242>
2. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, Tiguert R, Civantos F. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol* 2001 Jan;165(1):47-50.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125361>
3. Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer* 1979 Jun; 43(6):2532-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/455239>
4. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004;83:1-1438.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285078>
5. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorf U, Jöckel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 casecontrol studies. *Int J Cancer* 2000 Apr;86(2):289-94.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738259>

6. Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjønneland A, Overvad K, Chapelon FC, Nagel G, Chang-Claude J, Bergmann MM, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Oikonomou E, Berrino F, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Buenode-Mesquita HB, Kiemeny L, Gram IT, Braaten T, Lund E, Gonzalez CA, Berglund G, Allen N, Roddam A, Bingham S, Riboli E. Tobacco smoke and bladder cancer—in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2006 Nov;119(10):2412-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894557>
7. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008 Jan;122(1):155-64.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893872>
8. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002 Nov-Dec;10(6):311-22.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406054>
9. Kogevinas M, t'Mannetje A, Cordier S, Ranft U, González CA, Vineis P, Chang-Claude J, Lynge E, Wahrendorf J, Tzonou A, Jöckel KH, Serra C, Porru S, Hours M, Greiser E, Boffetta P. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes and Control* 2003 Dec;14(10):907-14.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14750529>
10. García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, Tardón A, Serra C, Carrato A, García-Closas R, Lloreta J, Castaño-Vinyals G, Yeager M, Welch R, Chanock S, Chatterjee N, Wacholder S, Samanic C, Torà M, Fernández F, Real FX, Rothman N. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005 Aug;366(9486):649-59.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112301>
11. Castela JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer* 2000 Apr;82(7):1364-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755416>
12. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2006 Jul;174(1):107-10.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947588>
13. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008 Nov;180(5):2005-9; discussion 2009-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801517>
14. Steinmaus CM, Nuñez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol* 2000 Apr;151(7):693-702.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10752797>
15. [No authors listed.] Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June, 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1-241. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715068>
16. Felix AS, Soliman AS, Khaled H, Zaghoul MS, Banerjee M, El-Baradie M, El-Kalawy M, Abd-Elsayed AA, Ismail K, Hablas A, Seifeldin IA, Ramadan M, Wilson ML. The changing patterns of bladder cancer in Egypt over the past 26 years. *Cancer Causes Control* 2008 May;19(4):421-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18188671>
17. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, El-Bolkainy T, El-Bolkainy NM. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2007 Jun;19(2):158-62.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19034337>
18. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pedersen D, Prior P, Neal F, Karjalainen S, Bell J et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995 Sept 27;63(1):1-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7558434>
19. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, Hagenbeek A, Stovall M, Banks PM, Adami J, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995 Apr;87(7):524-30.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707439>
20. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, Villavicencio H. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005 Sep;174(3):859-61; discussion 861.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093970>
21. Azémar MD, Comperat E, Richard F, Cussenot O, Rouprêt M. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol* 2009 Sep 15. [Epub ahead of print]<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762256>
22. Cárdenas-Turanzas M, Cooksley C, Pettaway CA, Sabichi A, Grossman HB, Elting L. Comparative outcomes of bladder cancer. *Obstet Gynecol* 2006 Jul;108(1):169-75.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16816072>
23. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol* 2006 Feb;163(3):236-44.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319290>

24. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer* 2009 Jan;115(1):68-74.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19072984>
25. Stenzl A. Words of Wisdom. Re: Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Eur Urol* 2010 April;57(4):729.

3. CLASIFICACIÓN

3.1 Clasificación TNM

La clasificación TNM (tumor, ganglios (*nodes*), metástasis) de los tumores malignos es el método más utilizado para clasificar el grado de diseminación del cáncer. Recientemente se ha publicado una séptima edición, en vigor desde 2010 (1). Con respecto a la edición anterior (2002), no hay modificaciones significativas en relación con el cáncer de vejiga.

Tabla 2: Clasificación TNM de 2009 del cáncer de vejiga.

T – Tumor primario

| | |
|-----|--|
| TX | No se puede evaluar el tumor primario |
| T0 | Ausencia de datos de tumor primario |
| Ta | Carcinoma papilar no invasor |
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i> : “tumor plano” |
| T1 | El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial |
| T2 | El tumor invade el músculo |
| T2a | El tumor invade el músculo superficial (mitad interna) |
| T2b | El tumor invade el músculo profundo (mitad externa) |
| T3 | El tumor invade el tejido perivesical |
| T3a | Microscópicamente |
| T3b | Macroscópicamente (masa extravesical) |
| T4 | El tumor invade cualquiera de las estructuras siguientes: próstata, útero, vagina, pared de la pelvis, pared abdominal |
| T4a | El tumor invade la próstata, el útero o la vagina |
| T4b | El tumor invade la pared de la pelvis o la pared abdominal |

N – Ganglios linfáticos

| | |
|----|--|
| NX | No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales |
| N0 | Ausencia de metástasis ganglionares regionales |
| N1 | Metástasis en un solo ganglio linfático en la pelvis verdadera (hipogástricos, obturadores, ilíacos externos o presacros) |
| N2 | Metástasis en varios ganglios linfáticos en la pelvis verdadera (hipogástricos, obturadores, ilíacos externos o presacros) |
| N3 | Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos ilíacos comunes |

M – Metástasis a distancia

| | |
|----|------------------------------------|
| M0 | Ausencia de metástasis a distancia |
| M1 | Metástasis a distancia |

3.2 Graduación histológica de los tumores vesicales sin invasión muscular

En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad internacional de patología urológica (*International Society of Urological Pathology*, ISUP) propusieron una nueva clasificación de los tumores uroteliales no invasores. Fue publicada por la OMS en 2004 (2, 3) (tabla 3). Su principal contribución es una descripción histológica detallada de los diversos grados, aplicando criterios cito-

lógicos y estructurales específicos. Se creó un sitio web (<http://www.pathology.jhu.edu/bladder>) con ejemplos de los diversos grados con el fin de mejorar aún más la exactitud al utilizar el sistema.

Tabla 3: Graduación de la OMS de 1973 y 2004 (2, 3)

| |
|--|
| <p>Graduación de la OMS de 1973</p> <ul style="list-style-type: none">• Papiloma urotelial• Grado 1: bien diferenciado• Grado 2: moderadamente diferenciado• Grado 3: poco diferenciado <p>Graduación de la OMS de 2004</p> <ul style="list-style-type: none">• Papiloma urotelial• Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno (NUPBPM)• Carcinoma urotelial papilar de bajo grado• Carcinoma urotelial papilar de alto grado |
|--|

3.2.1 Graduación de la OMS

La graduación de la OMS de 2004 diferencia entre papiloma, neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno (NUPBPM) y carcinomas uroteliales de bajo y alto grado.

El papiloma está compuesto por un núcleo fibrovascular delicado recubierto de urotelio normal. Una NUPBPM se define como un tumor fibrovascular papilar recubierto de urotelio proliferado que supera el espesor normal. Aunque las NUPBPM presentan un riesgo insignificante de progresión, no son completamente benignas y tienen tendencia a recidivar. El grupo del carcinoma urotelial papilar de bajo grado comprende todos los casos anteriores de grado 1 (OMS 1973) y algunos casos anteriores de grado 2 (en caso de existir una variación de las características estructurales y citológicas con un aumento alto).

Se recomienda utilizar la clasificación de la OMS de 2004, ya que ello se traduciría en un diagnóstico uniforme de los tumores, que se clasifican mejor según su riesgo potencial. Sin embargo, hasta que dicha clasificación no se haya validado en más estudios clínicos, hay que graduar los tumores mediante las clasificaciones de la OMS de 1973 y 2004 (4).

En la mayor parte de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha sobre tumores vesicales se ha empleado la clasificación de la OMS de 1973, motivo por el que se utiliza en la edición de 2010 de esta guía clínica.

3.3 Anatomía patológica

3.3.1 Manipulación de las piezas y muestras por el urólogo

En las piezas de resección transuretral (RTU), las zonas superficial y profunda del tumor han de enviarse por separado al laboratorio de anatomía patológica. Cuando se han realizado biopsias aleatorias de la mucosa plana, cada una de estas biopsias también debe enviarse por separado.

En caso de cistectomía radical, la fijación vesical debe efectuarse lo antes posible. El anatomopatólogo debe abrir la pieza desde la uretra hasta la cúpula vesical y fijar la muestra en formol. En determinadas circunstancias, el urólogo también puede encargarse de este procedimiento. En una pieza de cistectomía femenina ha de comprobarse la longitud del segmento uretral extirpado en bloque con la pieza, preferiblemente por parte del cirujano urológico (5).

3.3.2 Manipulación de las piezas y muestras por el anatomopatólogo

La manipulación de piezas debe seguir las normas generales publicadas por un grupo colaborador de anatomopatólogos y urólogos (6). Es importante señalar que puede resultar muy difícil confirmar

la presencia de una lesión neoplásica mediante el examen macroscópico de la pieza de cistectomía después de RTU o quimioterapia, por lo que debe incluirse toda la zona retraída o ulcerada.

Es obligatorio estudiar la uretra, el uréter, la próstata en los varones y los bordes radiales (7). En caso de cistectomía con conservación de la uretra debe documentarse el grado de disección uretral, la integridad de la próstata, concretamente en el vértice (en los varones), y la inclusión de todo el cuello de la vejiga y la cantidad de uretra adyacente (en las mujeres).

3.3.3 Anatomía patológica del cáncer de vejiga con invasión muscular

En el cáncer de vejiga invasor no suele haber casos de NUPBPM o carcinoma de bajo grado. Todos los casos son carcinomas uroteliales de alto grado (grado II o III en la clasificación de la OMS de 1973). Por este motivo, no puede facilitarse más información pronóstica mediante la graduación del cáncer de vejiga con invasión muscular (8). Sin embargo, algunos subtipos morfológicos son importantes para facilitar el pronóstico y las decisiones terapéuticas:

- carcinomas microcíticos
- carcinomas uroteliales con diferenciación epidermoide o glandular parcial
- carcinomas de células fusiformes
- algunos carcinomas uroteliales con diferenciación trofoblástica
- carcinoma urotelial micropapilar
- carcinoma anidado.

A efectos de estadificación, se recomienda la clasificación TNM de 2002/2009 (6ª o 7ª edición). El patrón de invasión muscular puede aportar cierta información pronóstica. La mayoría de los casos presentan crecimiento nodular o cordonal, si bien en torno al 44 % muestra un patrón infiltrante. Según algunos autores (8), la mediana de supervivencia de un paciente con un patrón infiltrante es menor que la de otro con otros tipos de patrones ($p = 0,06$). La invasión de los vasos sanguíneos y la infiltración ganglionar tienen una importancia pronóstica independiente (9). Parece que la categoría pN guarda una relación estrecha con el número de ganglios linfáticos estudiados por el anatomopatólogo. Por este motivo, algunos autores han señalado que deben investigarse más de nueve ganglios linfáticos para asignar correctamente un pNO (10).

Se están estudiando nuevos marcadores pronósticos (11). En la actualidad, no existen pruebas suficientes para recomendar el uso sistemático del marcador pronóstico p53 en la enfermedad con invasión muscular de alto riesgo, ya que no aportará datos suficientes en los que fundamentar el tratamiento de un paciente concreto.

3.3.4 Recomendaciones relativas a la evaluación de piezas y muestras tumorales

| |
|--|
| Recomendaciones relativas a la evaluación de piezas y muestras tumorales |
| <i>Evaluaciones obligatorias</i> |
| • Profundidad de la invasión (categorías pT2 frente a pT3a, pT3b o pT4) |
| • Bordes con prestación de especial atención al borde radial |
| • Subtipo histológico, si tiene consecuencias clínicas |
| • Representación ganglionar amplia (más de nueve) |
| <i>Evaluaciones opcionales</i> |
| • Invasión de los vasos sanguíneos de la pared de la vejiga |
| • Patrón de invasión muscular |

3.4 Bibliografía

1. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262-265.<http://cancerstaging.blogspot.com/2005/02/urinary-bladder.html>
2. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998 Dec;22(12):1435-48.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850170>
3. Sauter G, Algaba F, Amin M, Busch C, Chevillet J, Gasser T, Grignon DJ, Hofstadter F, Lopez-Beltran A, Epstein JI. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34.
4. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004 Aug;46(2):170-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245809>
5. Stenzl A. Current Concepts for Urinary Diversion in Women. *Eur Urol (EAU Update Series 1)*;2003: 91-9.
6. Lopez-Beltran A, Bassi PF, Pavone-Macaluso M, Montironi R, European Society of Urology; Urology Working Group. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. A joint proposal of the European Society of Urology and the Urology Working Group. *Vichows Arch* 2004 Aug;445(2):103-10.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15185074>
7. Herr HW. Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens. *Cancer* 2002;95(3):668-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209761>
8. Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, Tiguert R, Sakr W, Wood DP Jr, Pontes JE, Grignon DJ. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. *Am J Surg Pathol* 2000 Jul;24(7):980-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895820>
9. Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2003 Mar;169:955-60.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576821>
10. Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2008 Jan; 18(1):1-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090481>
11. Tiguert R, Lessard A, So A, Fradet Y. Prognostic markers in muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2002 Aug;20:190-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196903>

4. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

4.1 Diagnóstico

4.1.1 Síntomas

La hematuria indolora es un dato habitual. Además, algunos pacientes refieren tenesmo vesical, disuria, polaquiuria y dolor pélvico. En los tumores más avanzados aparece dolor pélvico y todos los síntomas relacionados con una obstrucción de las vías urinarias.

4.1.2 Exploración física

La exploración física debe incluir una palpación bimanual del recto y la vagina. En los pacientes con tumores localmente avanzados puede identificarse una masa pélvica palpable. Además, ha de realizarse una exploración bimanual antes y después de la RTU para valorar si existe una masa palpable o si el tumor se encuentra fijado a la pared de la pelvis (1, 2).

4.1.3 Estudios de imagen

4.1.3.1 TC

La urografía por tomografía computarizada (TC) multidetector es la modalidad de imagen de elección para el diagnóstico y la estadificación del cáncer de vías urinarias superiores y de vejiga (3). La

urografía por TC presenta una mayor exactitud diagnóstica en relación con los cánceres uroteliales que la urografía intravenosa (UIV) (grado de comprobación científica: 2b), pero tiene el inconveniente de una mayor exposición a la radiación.

4.1.3.2 Urografía intravenosa

La urografía intravenosa (UIV) se utiliza principalmente para detectar defectos de llenado en los cálices, la pelvis renal y los uréteres, así como hidronefrosis, lo que puede indicar la presencia de un tumor ureteral. La UIV también puede detectar tumores grandes, que se pueden ver como defectos de llenado en la vejiga. Actualmente se pone en duda la necesidad de practicar una UIV sistemática una vez que se detecta un tumor vesical por la baja incidencia de hallazgos importantes obtenidos con este método (4-6) (grado de comprobación científica: 3). La incidencia de TVUS es baja (1,8 %), pero aumenta al 7,5 % en el caso de los tumores localizados en el trigono (5).

4.1.3.3 Ecografía

La ecografía transabdominal posibilita la caracterización de masas renales voluminosas, la detección de hidronefrosis y la visualización de defectos de llenado intraluminales en la vejiga. Ayuda en el diagnóstico de cálculos cuando se combina con radiografías abdominales (grado de comprobación científica: 3) (1, 2).

4.1.3.4 Recomendaciones relativas a la estadificación de los tumores vesicales confirmados

| Recomendación | GR |
|--|----|
| Diagnóstico del cáncer de vejiga invasor <ul style="list-style-type: none"> • Cistoscopia y biopsia • Estudios de imagen sólo cuando la estadificación supondrá un cambio en la selección de las opciones terapéuticas | |
| Estadificación local en los pacientes considerados idóneos para recibir tratamiento radical <ul style="list-style-type: none"> • Resonancia magnética con contraste dinámico rápido • TC multidetector con contraste | B |
| Pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular confirmado <ul style="list-style-type: none"> • TC multidetector de tórax, abdomen y pelvis, incluida una urografía por TC multidetector para realizar una exploración completa de las vías urinarias superiores • Algunas alternativas menores (por ejemplo, cuando no se dispone de TC multidetector) son la urografía excretora y una radiografía de tórax | B |

4.1.4 Citología urinaria y marcadores urinarios

El examen de una muestra de orina miccionada u obtenida mediante lavado vesical en busca de células cancerosas exfoliadas tiene una sensibilidad elevada en los tumores de alto grado (grado de comprobación científica: 3). Por consiguiente, resulta útil cuando existe una neoplasia maligna de alto grado o un carcinoma *in situ* (CIS).

Una citología urinaria positiva puede indicar la presencia de un tumor urotelial en algún lugar de las vías urinarias, desde el cáliz hasta la vejiga y la porción proximal de la uretra, pasando por los uréteres. La interpretación citológica depende del usuario (7). La evaluación es más complicada en caso de bajo rendimiento celular, infecciones urinarias, cálculos o instilaciones intravesicales. En manos expertas, sin embargo, la especificidad supera el 90 % (8) (grado de comprobación científica: 2b). La citología se debe efectuar con orina reciente y con fijación adecuada. La orina matutina no es idónea porque presenta citólisis a menudo. No hay ningún marcador urinario autorizado expresamente para el diagnóstico del cáncer de vejiga invasor. Sin embargo, dado que la mayoría de los tumores invasores son de alto grado, el valor predictivo positivo de los marcadores podría ser superior (9).

4.1.5 Cistoscopia

El diagnóstico del cáncer de vejiga depende básicamente de la exploración cistoscópica de la vejiga y del examen histológico del tejido resecado. Por lo general, la cistoscopia se efectúa en un principio en el consultorio, con instrumentos flexibles. Cuando en los estudios de imagen iniciales, como TC, resonancia magnética o ecografía, se ha observado un tumor vesical sin duda alguna, puede omitirse la cistoscopia diagnóstica porque el paciente se someterá a una RTU para obtener un diagnóstico histológico.

Se requiere una descripción meticulosa de los hallazgos, que ha de incluir la consignación del lugar, tamaño, número y aspecto (papilar o sólido) de los tumores, así como una descripción de las alteraciones de la mucosa. Se recomienda emplear un diagrama vesical.

4.1.6 Resección transuretral (RTU) de tumores vesicales invasores

El objetivo de la RTU es permitir un diagnóstico correcto por parte del anatomopatólogo, lo que supone la inclusión de músculo vesical en las biopsias por resección de tamaño suficiente.

La modalidad de resección depende del tamaño de la lesión. Los tumores pequeños (menores de 1 cm) pueden researse en bloque; en este caso, la pieza contiene el tumor completo más una parte de la pared de la vejiga subyacente, incluido músculo vesical. Los tumores grandes tienen que researse por separado en fracciones, que comprenden la parte exofítica del tumor, la pared de la vejiga subyacente con el músculo detrusor y los bordes de la zona de resección. Hay que enviar al anatomopatólogo las piezas de las distintas fracciones en recipientes independientes para que pueda hacer un diagnóstico correcto. En la medida de lo posible, ha de evitarse la cauterización durante la resección para evitar la destrucción del tejido.

4.1.7 Biopsia de vejiga y (próstata) uretra aleatoria

Los tumores vesicales suelen ser multifocales. Además, los tumores se pueden acompañar de CIS o displasia. Estas lesiones pueden manifestarse como zonas enrojecidas aterciopeladas indistinguibles de inflamación o no verse en absoluto.

Las biopsias de mucosa de aspecto normal en pacientes con tumores vesicales, denominadas biopsias aleatorias (biopsias-A) o biopsias mucosas de zonas seleccionadas, sólo se recomiendan cuando se observan zonas fluorescentes con diagnóstico fotodinámico (DFD). La cistoscopia de fluorescencia se lleva a cabo con luz azul filtrada tras la instilación intravesical de un fotosensibilizante, habitualmente ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o hexaminolevulinato (HAL). Se ha confirmado que la biopsia y la resección guiadas por fluorescencia son más sensibles que los procedimientos convencionales para detectar tumores malignos, sobre todo CIS (10-12) (grado de comprobación científica: 2a). Sin embargo, la inflamación, una RTU reciente o la instilación intravesical pueden producir resultados falsamente positivos. El material obtenido con biopsias aleatorias o dirigidas debe enviarse para examen anatomopatológico en recipientes independientes.

Se ha descrito afectación de la uretra y los conductos prostáticos en varones con tumores vesicales. Aunque se desconoce el riesgo exacto, parece ser mayor cuando el tumor está localizado en el trigono o el cuello de la vejiga, en presencia de CIS de vejiga y en caso de tumores múltiples (13, 14) (grado de comprobación científica: 3). En estos casos y cuando la citología es positiva o se ven alteraciones de la uretra prostática, se recomiendan biopsias de esta zona. La biopsia se obtiene con un asa de resección a partir del área precolicular. Ha de tenerse especial precaución con los tumores ubicados en el cuello de la vejiga y el trigono en mujeres en las que se prevé la conservación de la uretra en una intervención ulterior de neovejiga ortotópica. Las biopsias preoperatorias del cuello de la vejiga son aconsejables, pero no obligatorias, siempre que se obtengan cortes congelados del borde de la uretra en el momento de la intervención quirúrgica (grado de comprobación científica: 4).

4.1.8 Segunda resección

Tras la RTU inicial hay un riesgo notable de presentar tumor residual (15, 16) (grado de comprobación científica: 1). En el 33 %-53 % de los pacientes se observa enfermedad persistente (16-22).

Además, es posible que la resección inicial clasifique el tumor por debajo de su estadio real. Existe una probabilidad del 10 % de que tumores clasificados inicialmente en un estadio inferior realmente presenten invasión muscular (17, 18). La estadificación correcta es extremadamente importante porque influirá directamente en la modalidad de tratamiento. Siempre se debe efectuar una segunda RTU cuando la primera haya sido incompleta, por ejemplo, cuando hay tumores múltiples o grandes o cuando el anatomopatólogo indica que la muestra no contenía tejido muscular. Además, se debe practicar una segunda RTU cuando en la inicial se detecte un tumor sin invasión muscular de alto grado o un tumor T1. No hay unanimidad con respecto a la estrategia y el momento de la segunda RTU. La mayoría de los autores recomiendan la resección al cabo de 2-6 semanas de la RTU inicial. El procedimiento debe incluir la resección del foco tumoral primario.

4.1.9 Cáncer de próstata concomitante

Ha de considerarse la exclusión de un cáncer de próstata progresivo ya que el 25 %-46 % de los pacientes remitidos para una cistectomía por cáncer de vejiga (23, 24) parecen tener un cáncer de próstata en la anatomía patológica final. A menos que se extirpe toda la próstata durante la cistectomía, debe descartarse cualquier tipo de cáncer de próstata.

4.1.10 Recomendaciones relativas a la evaluación primaria de tumores vesicales presumiblemente invasores

| Recomendación | GR |
|--|----|
| Ecografía renal y vesical, UIV o TC antes de la RTU | B |
| Cistoscopia con descripción del tumor (localización, tamaño, número y aspecto) y las alteraciones de la mucosa. Se recomienda un diagrama vesical | C |
| RTU en bloque en caso de tumores pequeños (< 1 cm), junto con una resección profunda con parte del músculo vesical subyacente | B |
| RTU en fracciones (con inclusión de tejido muscular) en caso de tumores más grandes | B |
| Biopsias del urotelio de aspecto normal Biopsias de mucosa de aspecto normal cuando la citología es positiva o cuando el tumor exofítico no tiene un aspecto papilar o en caso de fluorescencia si se emplea DFD | C |
| Biopsia de la uretra prostática en caso de tumores del cuello de la vejiga, cuando exista o se sospeche un CIS de vejiga o cuando se vean alteraciones de la uretra prostática | C |
| Inspección cuidadosa con examen histológico del cuello de la vejiga y el borde de la uretra, ya sea antes o en el momento de la cistoscopia en las mujeres que vayan a someterse a una neovejiga ortotópica ulterior | C |
| Una segunda RTU a las 2-6 semanas de la resección inicial cuando ésta haya sido incompleta o cuando se detecte un tumor de alto grado o T1 | B |
| El informe anatomopatológico debe especificar el grado del tumor y la profundidad de la invasión tumoral, así como si hay lámina propia y músculo en la muestra | C |

4.2 Estudios de imagen para la estadificación de los tumores vesicales confirmados

Los estudios de imagen sólo están indicados cuando tienen consecuencias clínicas. El tratamiento y el pronóstico del cáncer de vejiga invasor se encuentran determinados por el estadio y el grado del tumor (25). La estadificación del tumor debe ser exacta para seleccionar el tratamiento correcto en la práctica clínica. El uso de TC y RM ha sustituido en gran medida a otras modalidades de imagen para la estadificación del cáncer de vejiga invasor.

El objetivo de la obtención de imágenes para la estadificación del cáncer de vejiga invasor es:

- Evaluar el grado de invasión local del tumor

- Detectar diseminación tumoral a los ganglios linfáticos
- Detectar diseminación tumoral a otros órganos distantes (hígado, pulmones, huesos, peritoneo, pleura, riñones, suprarrenales y otros).

4.2.1 Estadificación local del cáncer de vejiga invasor

Tanto la TC como la RM pueden emplearse para evaluar la invasión local (26), pero no pueden detectar invasión microscópica de la grasa perivesical (T3a) (27). Así pues, el objetivo de la obtención de imágenes mediante TC y RM consiste en detectar una enfermedad T3b o superior.

4.2.1.1 RM para la estadificación local del cáncer de vejiga invasor

La RM tiene una resolución del contraste de tejidos blandos superior a la de la TC, pero una peor resolución espacial. En estudios realizados antes de que apareciera la TC multidetector (TCMD) se comunicó que la RM era más exacta para la evaluación local. La exactitud de la RM para la estadificación del tumor primario oscila entre el 73 % y el 96 % (85 % de media). Estos valores fueron un 10 %-33 % (19 % de media) mayores que los obtenidos con TC (28).

La RM con contraste dinámico rápido ayuda a diferenciar un tumor vesical de los tejidos circundantes porque el realce del tumor se produce antes que el de la pared de la vejiga normal debido a la neovascularización (29, 30). La RM dinámica rápida con imágenes obtenidas a un ritmo de una imagen por segundo ayuda a diferenciar un tumor de una reacción posbiopsia (29).

En 2006 se estableció un vínculo entre medios de contraste a base de gadolinio (MC-Gd) y la fibrosis sistémica nefrótica (FSN) que puede causar una fibrosis sistémica debilitante o mortal. Se acepta de forma generalizada que los pacientes con una función renal disminuida (FGe < 60 ml/min) o muy disminuida (FGe < 30 ml/min) tienen riesgo de presentar FSN y en ellos debe evitarse el uso de MC-Gd lineales no iónicos (gadodiamida, gadopentetato de dimeglumina y gadoversetamida). Algunos centros recomiendan el uso de medios de contraste macrocíclicos estables (gadobutrol, gadoterato de meglumina o gadoteridol) en estas circunstancias, mientras que otros aconsejan el uso de medios de contraste yodados y la realización de TC con contraste (31) (grado de comprobación científica: 4).

4.2.1.2 TC para la estadificación local del cáncer de vejiga invasor

Las ventajas de la TC comprenden un menor tiempo de obtención, una mayor cobertura en una única pausa de respiración y una menor vulnerabilidad a diversos factores del paciente.

La TC no permite distinguir entre los estadios Ta a T3a, pero tiene utilidad clínica para detectar invasión de la grasa perivesical (T3b) y los órganos adyacentes. La exactitud de la TC para determinar la extensión extravesical del tumor oscila entre el 55 % y el 92 % (32) y aumenta con una enfermedad más avanzada (33).

Un estudio de Kim y cols. con el fin de determinar la exactitud de la TCMD para la detección y estadificación del cáncer de vejiga reveló que la TC deparó una menor sensibilidad (89 %) y una mayor especificidad (95 %) que la RM para diagnosticar invasión perivesical, mientras que la tasa de detección del cáncer y la exactitud global para identificar invasión perivesical fueron similares (34). Estos resultados se explican por la mejor visualización de la invasión de la grasa perivesical en la RM, pero sólo porque la inflamación leve que rodea al cáncer de vejiga remeda la invasión perivesical, lo que provoca la clasificación en un estadio superior con la RM.

4.2.2 Estudio por imagen de la afectación ganglionar

La evaluación del estado ganglionar basada simplemente en el tamaño se ve limitada por la incapacidad de la TC y la RM para identificar metástasis en ganglios linfáticos de dimensiones normales o mínimamente agrandados. La sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares es baja, de entre el 48 % y el 87 %. La especificidad también es baja porque el aumento de tamaño de los ganglios puede deberse a afecciones benignas. En general, los resultados de la TC y la RM para detectar metástasis ganglionares en diversos tumores pélvicos primarios son similares (35-39). Los ganglios

pélvicos mayores de 8 mm y los abdominales mayores de 10 mm de diámetro máximo del eje corto (DMEC) deben considerarse aumentados de tamaño en la TC y RM (40, 41).

En la actualidad, no hay pruebas que respalden el uso sistemático de PET-TC en la estadificación ganglionar del CV, aunque este método se ha evaluado con resultados dispares en pequeños ensayos prospectivos (42, 43).

4.2.3 Carcinoma urotelial extravesical

La urografía por TC multidetector es la técnica de elección para diagnosticar un cáncer urotelial de las vías urinarias superiores (44, 45). La urografía por TCMD debería incorporarse al protocolo de estadificación mediante TC para descartar un carcinoma extravesical.

4.2.4 Metástasis a distancia no ganglionares

Antes de cualquier tratamiento con intención curativa resulta esencial determinar la presencia de metástasis a distancia. La TCMD y la RM son los instrumentos diagnósticos de elección para detectar metástasis en los pulmones y el hígado. Las metástasis óseas o cerebrales en el momento de presentación de un cáncer de vejiga invasor son raras. Así pues, la gammagrafía ósea y otros estudios de imagen cerebral no se encuentran indicados sistemáticamente a menos que el paciente manifieste síntomas o signos concretos indicativos de metástasis óseas o cerebrales (46, 47). La RM es más sensible y específica para diagnosticar metástasis óseas que la gammagrafía ósea (48, 49) (grado de comprobación científica: 2b).

4.2.5 Conclusiones acerca de la estadificación de tumores vesicales confirmados

| Conclusión | GCC |
|---|------|
| El diagnóstico del cáncer de vejiga invasor se realiza mediante cistoscopia y biopsia | |
| Los estudios de imagen sólo se utilizan para fines de estadificación formal cuando supondrán un cambio en la selección de las opciones terapéuticas | |
| En todos los tumores T1 en que se contempla el tratamiento conservador se recomienda una segunda RTU antes de decidir el tratamiento definitivo | |
| Decisión sobre el tratamiento definitivo | |
| La RM es la modalidad de elección cuando se evalúa al paciente en relación con un tratamiento radical. La TCMD, debido a su mayor especificidad, puede ser equivalente a la RM con respecto a la estadificación local | |
| La TC se recomienda cuando existe sospecha de enfermedad localmente avanzada o metastásica que descarta el tratamiento radical | 2b-3 |

4.2.6 Recomendaciones relativas a la estadificación de tumores vesicales confirmados

| Recomendación | GR |
|--|----|
| Para una estadificación local óptima se recomienda el uso de RM con contraste dinámico rápido o TCMD con contraste en los pacientes considerados idóneos para recibir tratamiento radical | B |
| En los pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular confirmado, la TCMD de tórax, abdomen y pelvis es la forma óptima de estadificación, con inclusión de una urografía por TCMD para realizar una exploración completa de las vías urinarias superiores. Cuando no se dispone de TCMD, algunas alternativas menores son la urografía excretora y una radiografía de tórax | B |

4.3 Bibliografía

1. Fossa SD, Ous S, Berner A. Clinical significance of the 'palpable mass' in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol* 1991 Jan;67(1):54-60.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1993277>
2. Wijkström H, Norming U, Lagerkvist M, Nilsson B, Näslund I, Wiklund P. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol* 1998 May;81(5):686-91.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634042>
3. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, Takahashi S, Cohan RH. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008 Jan;18(1):4-17.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17973110>
4. Goessl C, Knispel HH, Millar K, Klän R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997 Feb;157(2):480-1.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996338>
5. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, Villavicencio H. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005 Sep;174(3):859-61.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093970>
6. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol* 1998 Jul;160(1):45-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628602>
7. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, Tammela TL; FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002 Mar;41(3):284-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180229>
8. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3rd, Bono AV, Getzenberg RH, Goebell P, Schmitz-Dräger BJ, Schalken JA, Fradet Y, Marberger M, Messing E, Droller MJ. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005 Dec;66 (6 Suppl 1):35-63.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399415>
9. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast Th. Urine Markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005 Jun;47(6):736-48.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925067>
10. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M; Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004 Jan;171(1):135-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665861>
11. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmström PU, Jocham D, Brennhovd B, Johansson E, Gärtner T, Lange N, van den Bergh H, Leisinger HJ. Hexyl aminolevulinic acid fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photo-diagnosis of superficial bladder cancer—a multicenter study. *J Urol* 2003 Jul;170(1):226-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796694>
12. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief Ch, Hofstetter A, Hartmann A, Knuechel R, Karl A, Tritschler S, Zaak D. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007 Feb;69(2):260-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320660>
13. Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991 Nov;146(5):1207-12.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942262>
14. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005 Nov;48(5):760-3.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005563>
15. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden A, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffieux C, Sylvester RJ; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May;41(5):523-31.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074794>
16. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saïghi D, Debré B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003 Mar;43(3):241-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12600426>
17. Jakse G, Algaba F, Malmström PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004 May;45(5):539-46.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082193>
18. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001 Mar;165(3):808-10.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176474>

19. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Gallé G, Habermann H, Trummer H, Pummer K, Hubmer G. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002 Feb;59(2):220-3.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834389>
20. Grimm MO, Steinhoff Ch, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vögeli, TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003 Aug;170(2 Pt 1):433-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853793>
21. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006 May;175(5):1641-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600720>
22. Jahnson S, Wiklund F, Duchek M, Mestad O, Rintala E, Hellsten S, Malmström PU. Results of secondlook resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(3):206-10.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16127800>
23. Damiano R, Di Lorenzo G, Cantiello F, De Sio M, Perdonà S, D'Armiento M, Autorino R. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. *Eur Urol* 2007 Sep;52(3):648-57.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600614>
24. Gakis G, Schilling D, Bedke J, Sievert KD, Stenzl A. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex-sparing surgery. *BJU Int* 2010 Feb;105(4):468-71.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102366>
25. Jewett HJ. Proceedings: Cancer of the bladder. Diagnosis and Staging. *Cancer* 1973 Nov;32(5): 1072-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4757902>
26. Husband JE, Olliff JF, Williams MP, Heron CW, Cherryman GR. Bladder cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology* 1989 Nov;173(2):435-40.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2798874>
27. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1693-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799162>
28. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MR imaging and a comparison with CT. *Eur Radiol* 1996;6(2):129-33.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797968>
29. Barentsz JO, Jager GJ, van Vierzen PB, Witjes JA, Strijk SP, Peters H, Karssemeijer N, Ruijs SH. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1996 Oct;201(1):185-93.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8816542>
30. Mallampati GK, Siegelman ES. MR imaging of the bladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2004 Aug;12(3):545-55.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271370>
31. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. *Radiol Clin North Am* 2009 Sep;47(5):827-31.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744597>
32. Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 2003 Apr 180(4):1045-54.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646453>
33. Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB, Carroll PR, Hricak H. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 1994 Oct;193(1):239-45.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090898>
34. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004 Jun;231(3):725-31.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118111>
35. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared- rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996 Dec;167(6):1503-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956585>
36. Yang WT, Lam WW, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000 Sep;175(3):759-66.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954463>
37. Kim SH, Kim SC, Choi BI, Han MC. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology* 1994 Mar;190(3):807-11.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8115631>
38. Kim SH, Choi BI, Lee HP, Kang SB, Choi YM, Han MC, Kim CW. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology* 1990 Apr;175(1):45-51.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2315503>

39. Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE, Van de Voorde WA, Baert AL, Baert LV. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology* 1994 Feb;190(2):315-22.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284375>
40. Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, de la Rosette JJ, van der Graaf M. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol* 1999;9(9):1722-36.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10602944>
41. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology* 1991 Aug;180(2):319-22.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2068292>
42. Swinnen G, Maes A, Pottel H, Vanneste A, Billiet I, Lesage K, Werbrout P. FDG-PET/CT for the Preoperative Lymph Node Staging of Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2009 May 18. [Epub ahead of print]<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477579>
43. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, Siegel C, Cao D, Gao F, Siegel BA. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 Sep 10;27(26): 4314-20<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652070>
44. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography (MDCTU) for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int* 2007 Jun;99(6): 1363-70.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428251>
45. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, Takahashi S, Cohan RH; CT Urography Working Group of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008 Jan;18(1):4-17.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17973110>
46. Braendengen M, Winderen M, Fosså SD. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol* 1996 Jan;77(1):36-40.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653315>
47. Brismar J, Gustafson T. Bone scintigraphy in staging bladder carcinoma. *Acta Radiol* 1988 Mar-Apr; 29(2):251-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2965914>
48. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, Goyen M, Oberhoff C, Debatin JF, Ruehm SG, Barkhausen J. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 2004 Oct;233(1):139-48.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15317952>
49. Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol* 2005 Jul;55(1):33-40.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950099>

5. FRACASO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA SIN INVASIÓN MUSCULAR

5.1 Carcinoma urotelial sin invasión muscular de alto riesgo

La tasa de recidivas y progresión del CVSIM se asocia estrechamente al grado del tumor y la invasión de la lámina propia. La progresión a tumores T2 varía entre el 6 % y el 25 % en los tumores Ta y del 27 % al 48 % en los T1 de cualquier grado. La capacidad inter e intraobservador variable para graduar y estadificar, así como la integridad de la RTU, son variables básicas que confunden los resultados de los estudios a largo plazo actuales de la RTU, con o sin tratamiento intravesical.

El error de clasificación por debajo del estadio real en los tumores TaT1 del 35 % al 62 %, presentado en series amplias de cistectomía, se debe a la presencia de tumores recurrentes con un tratamiento previo a la cistectomía en gran medida desconocido y a la ausencia de una segunda RTU (1-3) (grado de comprobación científica: 3). Esta última identifica al 24 %-49 % de los tumores T2 diagnosticados inicialmente como tumores sin invasión muscular (4, 5) (grado de comprobación científica: 3). Sin embargo, a pesar de estos inconvenientes, metaanálisis recientes han demostrado que el tratamiento intravesical de mantenimiento con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) previene las recidivas (6, 7), pero no la progresión. Hasta ahora, no se han constatado ventajas significativas en cuanto a supervivencia global o específica de la enfermedad en comparación con la ausencia de tratamiento intravesical (8-10) (grado de comprobación científica: 1).

La tasa de progresión de la enfermedad es baja en los pacientes con tumores pequeños (< 3 cm) y sin CIS asociado. El 20 % de los pacientes experimenta progresión a los 5 años y en torno al 90 % mantiene la vejiga intacta durante un seguimiento máximo de 10 años (11) (grado de comprobación científica: 2). Sin embargo, en un estudio multicéntrico prospectivo publicado recientemente, la tasa de progresión fue significativamente menor que la comunicada con anterioridad, aun cuando se tuvo en cuenta la presencia de un CIS concomitante. Es probable que esto se debiera a la combinación de una segunda resección antes de la inclusión en el ensayo y al tratamiento de mantenimiento como parte del protocolo (12) (grado de comprobación científica: 1b).

Puede contemplarse una cistectomía inicial en función de la multiplicidad del tumor, el tamaño, la presencia de un CIS concomitante y la existencia de un tumor urotelial de la uretra prostática (13) (grado de recomendación: C). Aunque el porcentaje de pacientes con tumores TaT1 primarios y la indicación de la cistectomía en los tumores TaT1 no se especifican en series extensas de cistectomía, la supervivencia sin recidivas a los 10 años es del 80 % aproximadamente y similar a la obtenida con RTU y tratamiento de mantenimiento con BCG (1, 3, 14, 15) (grado de comprobación científica: 3). En caso de enfermedad Ta/T1 recidivante, casi siempre asociada a CIS, la clasificación por debajo del estadio real en el momento de la cistectomía es del 34 %, aunque la supervivencia a los 10 años no difiere significativamente en los pacientes con tumores pT1 y pT2 (16) (grado de comprobación científica: 3). Esto contrasta con una publicación anterior en la que se señaló una evolución significativamente peor de los pacientes con RTU previa (17) (grado de comprobación científica: 3).

Sin duda, el mejor tratamiento para los pacientes con recidivas con invasión muscular es la cistectomía radical. Sin embargo, es posible que el resultado en cuanto a presencia de metástasis ganglionares y supervivencia sin cáncer sea inferior al de pacientes con el mismo estadio tumoral, pero que se someten a una cistectomía radical en la primera visita (18) (grado de comprobación científica: 3).

Existe incertidumbre sobre el tratamiento de los pacientes que presentan recidivas tumorales a pesar del tratamiento con BCG debido a las diferentes pautas de tratamiento con BCG y a la ausencia de una definición uniforme de fracaso del BCG. Se ha indicado que la recidiva (persistencia) del tumor a los 9 meses a pesar del tratamiento con BCG se asocia a una probabilidad del 30 % de tumores invasores y mortalidad por enfermedad metastásica (19) (grado de comprobación científica: 3). Solsona y cols. constataron que el 80 % de los pacientes con enfermedad persistente al cabo de 3 meses presentó progresión a una enfermedad con invasión muscular (20) (grado de comprobación científica: 3). Además, la obtención de muestras tisulares adecuadas de la uretra prostática es un factor esencial para considerar el resultado del tratamiento conservador, ya que los tumores uretrales se asocian a una disminución significativa de la supervivencia sin tumor (21) (grado de comprobación científica: 3). Sin embargo, con una selección y una vigilancia cuidadosas puede lograrse una respuesta completa duradera en los pacientes diagnosticados de carcinoma superficial de células de transición de la vejiga con afectación de la uretra prostática (22). A tenor de estos datos, la cistectomía debe practicarse en los pacientes apropiados al menos a los 9 meses, ya que el tratamiento adicional con BCG depara una tasa de respuesta de tan sólo el 27 %-51 % y de duración desconocida (23, 24) (grado de recomendación: C). La quimioterapia de rescate se acompaña de una respuesta limitada y no debe ofrecerse (25, 26) (grado de comprobación científica: 3).

Los pacientes con enfermedad superficial que presentan recidiva en los dos años siguientes a la RTU inicial más tratamiento con BCG tienen una evolución mejor que aquellos que ya presentan enfermedad con invasión muscular, lo que indica que la cistectomía ha de realizarse en el momento de la primera recidiva, incluso en caso de enfermedad superficial (grado de comprobación científica: 3; grado de recomendación: C) (18).

5.2 Carcinoma in situ

El CIS primario limitado a la vejiga se trata con BCG intravesical, lo que depara una tasa de respuestas completas del 83 %-93 % (27, 28) (grado de comprobación científica: 2). El CIS asociado a Ta/T1 se trata con arreglo al tumor evidente.

Aproximadamente el 50 % de los pacientes presenta enfermedad recidivante con invasión muscular o tumor extravesical (27, 29) (grado de comprobación científica: 2). Entre el 11 % y el 21 % fallece por la enfermedad en los 5-7 años siguientes a una respuesta completa inicial (27, 30) (grado de comprobación científica: 2). Los pacientes sin respuesta o con respuesta incompleta tienen un riesgo significativo de progresión del tumor del 33 % al 67 % (20, 31) (grado de comprobación científica: 2). Ha de practicarse una cistectomía en los pacientes con respuesta incompleta al cabo de 9 meses, con recidiva tumoral en la vejiga o con recidiva extravesical (grado de recomendación: B).

5.3 Recomendaciones relativas al fracaso del tratamiento del CVSIM

| Recomendación | GR |
|---|----|
| En los pacientes con tumores TaT1 de alto grado se recomienda una RTU completa y tratamiento intravesical (véase la guía clínica de la EAU sobre el cáncer de vejiga sin invasión muscular [32]) | B |
| En todos los tumores T1 con riesgo alto de progresión (es decir, grado alto, multifocalidad, CIS y tamaño del tumor, según se indica en la guía clínica de la EAU sobre el cáncer de vejiga sin invasión muscular [32]), la cistectomía radical inmediata es una opción | B |
| En todos los pacientes T1 en los que fracasa el tratamiento intravesical, la cistectomía es una opción. Un retraso de la cistectomía aumenta el riesgo de progresión y muerte específica por el cáncer | B |

5.4 Bibliografía

- Hautmann RE, Gschwend JE, de Petroni RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006 Aug;176(2):486-92.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813874>
- Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer UE. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003 Feb;21(4):690-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586807>
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Feb;19(3):666-75.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016>
- Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001 Mar;165(3):808-10.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176474>
- Herr WH. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999 Jul;162(1):74-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379743>
- Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Coles B, Mason M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003231.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917955>
- Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, Prescott S, Kirkali Z, van de Beek C, Gorlia T, de Reijke TM; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Long-term efficacy results of EORTC Genito-Urinary Group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, Bacillus Calmette-Guérin, and Bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2009 Dec 18. [Epub ahead of print]<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034729>
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002 Nov;168(5):1964-70.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>
- Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004 Apr;63(4):682-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879>

10. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, Solsona E, Di Stasi SM, Witjes JA. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):247-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692>
11. Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, Daricello G, Allegro R, Pavone-Macaluso M. TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors: recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years. *Eur Urol* 2004 Jun;45(6):730-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15149744>
12. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, Mestad O, Hellström P, Hellsten S, Malmström PU; Members of the Urothelial Cancer Group of the Nordic Association of Urology. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):25-31.
13. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C; European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41(2):105-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074395>
14. Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, Scarpone P, Pansadoro A, Sternberg CN. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guérin: 18-year experience. *Urology* 2002 Feb;59(2):227-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834391>
15. Margel D, Tal R, Golan S, Kedar D, Engelstein D, Baniel J. Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *Urology* 2007 Jan;69(1):78-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270621>
16. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC, Groshen S, Lieskovsky G, Boyd SD, Skinner DG. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995 Sep;76(5):833-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625187>
17. Stöckle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R. Radical cystectomy—often too late? *Eur Urol* 1987;13(6):361-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3428318>
18. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001 Oct;166(4):1296-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547061>
19. Merz VW, Marth D, Kraft R, Ackermann DK, Zingg EJ, Studer UE. Analysis of early failures after intravesical instillation therapy with bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol* 1995 Feb;75(2):180-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7850322>
20. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. *BJU Int* 2004 Dec;94(9):1258-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610101>
21. Huguet J, Crego M, Sabaté S, Salvador J, Palou J, Villavicencio H. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol* 2005 Jul;48(1):53-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967252>
22. Taylor JH, Davis J, Schellhammer P. Long-term follow-up of intravesical bacillus Calmette-Guérin treatment for superficial transitional-cell carcinoma of the bladder involving the prostatic urethra. *Clin Genitourin Cancer* 2007 Sep;5(6):386-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956711>
23. Brake M, Loertzer H, Horsch R, Keller H. Recurrence and progression of stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1697-701. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799163>
24. Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, Donadio D, Florio A, Maurelli S, Lauretti S, Sternberg CN. Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: longterm results. *J Urol* 1995 Dec;154(6):2054-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500457>
25. Malmström PU, Wijkström H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlén BJ. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1999 Apr;161(4):1124-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081852>
26. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajsman Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000 Mar;163(3):761-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687972>

27. Jakse G, Hall R, Bono A, Höltl W, Carpentier P, Spaander JP, van der Meijden AP, Sylvester R. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001 Aug;40(2):144-50.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528191>
28. Losa A, Hurler R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol* 2000 Jan;163(1):68-71.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604316>
29. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1124-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737480>
30. de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, Hall RR, Brausi M, van de Beek K, Landsoght KE, Carpentier P; European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Genito-Urinary Group. Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer--Genito-Urinary Group Phase III Trial (30906). *J Urol* 2005 Feb;173(2):405-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643181>
31. Hudson MA, Herr WH. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 1):564-72.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861485>
32. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J. EAU Guidelines on TaT1 (Nonmuscle invasive Bladder Cancer). In: EAU Guidelines. Edition presented at the 24th EAU Congress, Stockholm, Sweden, 2009. ISBN-978-90-79754-09-0.<http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online/>

6. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El tratamiento habitual de los pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular es la cistectomía radical. Sin embargo, este tratamiento de referencia sólo depara supervivencia a los 5 años en alrededor del 50 % de los casos (1-5). A fin de mejorar estos resultados satisfactorios se ha investigado el uso de quimioterapia perioperatoria desde los años ochenta.

La quimioterapia neoadyuvante, es decir, la administración de quimioterapia a pacientes con un carcinoma urotelial de vejiga operable antes de la cirugía definitiva (o radioterapia) prevista, tiene muchas ventajas, entre ellas:

- La quimioterapia se administra en el momento más temprano, cuando la carga prevista de micrometástasis es baja.
- La quimiosensibilidad *in vivo* está demostrada.
- Cabe prever que la tolerabilidad de la quimioterapia sea mejor antes que después de la cistectomía.

Los inconvenientes de la quimioterapia neoadyuvante comprenden:

- En cuanto a la estadificación clínica mediante TC o RM, es probable que se produzca una clasificación por encima o por debajo del estadio real, con una exactitud de la estadificación de tan sólo el 70 % (6, 7). El exceso de tratamiento es una de las posibles consecuencias negativas.
- La cistectomía diferida puede comprometer el resultado en los pacientes que no son sensibles a la quimioterapia (8, 9).

Han de tenerse en cuenta los efectos secundarios de la quimioterapia neoadyuvante que afectan a la variable de morbilidad quirúrgica. En un ensayo aleatorizado (10) se observó la misma distribución de complicaciones postoperatorias de grado 3-4 en los dos grupos del estudio (10). Sin embargo, en general, la neuropatía y la anemia preoperatoria fueron más frecuentes en el grupo de quimioterapia. En los ensayos nórdicos combinados NCS1+NCS2, (n = 620), la quimioterapia neoadyuvante no tuvo efectos adversos importantes sobre el porcentaje de cistectomías practicables. En el análisis por intención de tratar, la frecuencia de cistectomía fue del 86 % en el grupo experimental y del 87 % en el grupo de control. No obstante, según las cifras brutas, 218 de los 306 pacientes experimentales y sometidos a cistectomía recibieron los tres ciclos de quimioterapia (71 %). Otros 23 recibieron 1 ó

2 ciclos y 3 fueron objeto de una reducción de la dosis de cisplatino mayor del 25 %, lo que se traduce en que el 78 % recibió algún tratamiento neoadyuvante (11).

En varios ensayos aleatorizados en fase III se investigó la cuestión de si la quimioterapia neoadyuvante mejoraba la supervivencia, con resultados contradictorios (12-28). La mayoría de los pacientes tenían ≤ 70 años, un estado funcional (EF) de 0-1 y un aclaramiento de creatinina $> 50-60$ ml/min, debido al tipo de quimioterapia (cisplatino en monoterapia o poliquimioterapia con cisplatino) programada.

Las diferencias en el diseño de los ensayos radicarón principalmente en el tipo de quimioterapia (es decir, cisplatino en monoterapia o poliquimioterapia) y el número de ciclos previstos. Desde el punto de vista estadístico, los estudios difirieron en tamaño, características de los pacientes (por ejemplo, estadios T clínicos incluidos) y tipo de tratamiento definitivo permitido (cistectomía, radioterapia o ambas).

Debido a la falta de claridad, aun cuando se había efectuado un número considerable de ensayos aleatorizados, se realizaron tres metaanálisis para responder la pregunta esencial de si la quimioterapia neoadyuvante prolonga la supervivencia (29-31).

- En el primer metaanálisis, publicado en 2003 (29), se incluyeron 10 ensayos aleatorizados (salvo los resultados del estudio INT 0080 y [20]) y reveló una reducción del 13 % del riesgo de mortalidad, equivalente a un efecto beneficioso absoluto del 5 % a los 5 años (aumento de la supervivencia global del 45 % al 50 %).
- En el segundo metaanálisis, publicado en 2004 (30), se incluyeron 11 de 16 ensayos aleatorizados con datos de supervivencia global de 2.605 pacientes. Se observó una disminución estadísticamente significativa del riesgo de mortalidad (10 %), lo que se correspondió con una mejora absoluta de la supervivencia global del 5 % (del 50 % al 55 %).
- En el metaanálisis más reciente, publicado en 2005 (32), con datos actualizados de pacientes independientes de 11 ensayos aleatorizados (3.005 pacientes), también se observó un efecto beneficioso estadísticamente significativo sobre la supervivencia a favor de la quimioterapia neoadyuvante. Los resultados de este análisis confirmaron los datos ya publicados y demostraron una mejora absoluta del 5 % de la supervivencia a los 5 años. El ensayo combinado nórdico reveló un efecto beneficioso absoluto del 8 % sobre la supervivencia a los 5 años y del 11 % en el subgrupo T3 clínico, lo que se traduce en nueve pacientes a los que es necesario tratar (11). Hay que señalar que sólo la poliquimioterapia a base de cisplatino con al menos un quimioterápico adicional produjo un efecto beneficioso significativo (29, 31); los regímenes estudiados fueron MVA(E)C, CMV, CM, cisplatino/doxorubicina, cisplatino/5-fluorouracilo (5-FU) y CarboMV. Hasta ahora, se desconoce si los regímenes de quimioterapia más modernos tienen la misma eficacia.

Se ha afirmado que la presencia de micrometástasis es menor en los tumores más pequeños (T2) que en los más extensos (T3b-T4b). Los tumores en estadio T4 muestran tendencia a un mayor grado de clasificación por debajo del estadio clínico real debido a que se detectan depósitos ganglionares macrometastásicos con mayor frecuencia en las piezas poscistectomía de estos tumores extensos (32). Otros datos respaldan el uso de quimioterapia neoadyuvante en el subgrupo de tumores T2b-T3b (clasificación T3 antigua), lo que se ha demostrado que depara una mejora moderada, pero notable, de la supervivencia a largo plazo y un descenso significativo del estadio TNM.

6.1 Conclusiones acerca de la quimioterapia neoadyuvante

| Conclusión | GCC |
|---|-----|
| La poliquimioterapia neoadyuvante con cisplatino mejora la supervivencia global en un 5 %-7 % a los 5 años, con independencia del tipo de tratamiento definitivo utilizado | 1a |
| La quimioterapia neoadyuvante tiene sus limitaciones en cuanto a selección de pacientes, desarrollo actual de la técnica quirúrgica y combinaciones actuales de quimioterapia | |

6.2 Recomendaciones relativas a la quimioterapia neoadyuvante

| Recomendación | GR |
|---|----|
| La poliquimioterapia neoadyuvante con cisplatino debe contemplarse en el cáncer de vejiga con invasión muscular, con independencia del tratamiento definitivo | A |
| La quimioterapia neoadyuvante no se recomienda en los pacientes con un EF \geq 2 o con insuficiencia renal | B |

6.3 Bibliografía

1. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):296-304.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16518661>
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Sep;19(3):666-75.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016>
3. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, Reuter V. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001 Apr;165(4):1111-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257649>
4. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, Pagano F. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999 May;161(5):1494-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210380>
5. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamalla A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997 Aug;158(2): 393-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224310>
6. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, Schnetzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P, De Paula F, Scarpone P, De Carli P, Pizzo M, Platania A, Amini M. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003 Apr;97(7):1644-52.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655521>
7. Herr HW, Scher HI. Surgery of invasive bladder cancer: is pathologic staging necessary? *Semin Oncol* 1990 Oct;17(5):590-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2218571>
8. Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003 Jan;169(1):110-5; discussion 115.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478115>
9. Stein JP. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol* 2003 Jan;169(1):116-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478116>
10. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr, Raghavan D, Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003 Aug;349(9):859-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
11. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, Malmström PU; Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol* 2004 Mar;45(3):297-303.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036674>
12. Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, Sandeman TF, Conn IG, Teriana N, Dunn J, Boulas J, Latief T. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991 Jun;67(6):608-15.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2070206>
13. Font A, Saladie JM, Carles J, Pinsach L, Barnardas A, et al. Improved survival with induction chemotherapy in bladder cancer: preliminary results of a randomized trial. *Ann Oncol* 1994;5:71, abstr #355.
14. Martínez-Piñero JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, Escudero A, Jimenez Cruz F, Isorna S. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2):964-73.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853584>
15. Rintala E, Hannisdahl E, Fosså SD, Hellsten S, Sander S. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. Nordic Cystectomy Trial I. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27(3):355-62.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8290916>

16. Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellström P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996 Jun;155(6):1903-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618283>
17. [No authors listed] Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for Muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999 Aug;354(9178):533-40.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470696>
18. Hall R. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (m) and vinblastin (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:178A, abstr 710.
19. Bassi P PG, Cosciani S, Lembo A, Anselmo G, Sperandio P, et al . Neoadjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: The G.U.O.N.E. multicenter phase III trial. *Eur Urol* 1998 (Suppl);33:142, abstr 567.
20. Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, Malmström PU; Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer–Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(6):419-25.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623505>
21. Sengeløv L, von der Maase H, Lundbeck F, Barlebo H, Colstrup H, Engelholm SA, Krarup T, Madsen EL, Meyhoff HH, Mommsen S, Nielsen OS, Pedersen D, Steven K, Sørensen B. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol* 2002;41(5):447-56.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12442921>
22. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr, Raghavan D, Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003 Aug;349(9):859-66.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
23. Italian Bladder Cancer Study Group (GISTV). Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a randomized prospective clinical trial. *J Chemother* 1996;8(suppl 4):345-6.
24. Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, Guarneri D, Scarpati D, Venturini M, Franzone P, Giudici S, Martorana G, Boccardo F, et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Aug;33(1):173-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7642415>
25. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, Donnelly BJ, Venner PM, Perez CA, Murray KJ, Doggett RS, True LD. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998 Nov;16(11):3576-83.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817278>
26. Marcuello E TJ, Villavicencio H, Algaba F, Maroto P, Huidobro G, et al. A phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (NCT) in patients (PTS) with invasive bladder cancer (IBC). Preliminary results: NCT improves pathological complete response rate. *Eur J Cancer* 1995;31A:S241, abstr 1155.
27. Cannobio L CA, Boccardo F, Venturini M, Orsatti M, Vitale V, et al. A randomized study between neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) before radical cystectomy and cystectomy alone in bladder cancer. A 6 year follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:245, abstr 654.
28. Abol-Eneim H E-MM, El Baz M, Ghoneim MA. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. *Br J Urol* 1997;79 (Suppl 4): 174.
29. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003 Jun;361(9373):1927-34.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801735>
30. Winkvist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H; Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 1):561-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713760>
31. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005 Aug;48(2):202-205; discussion 205-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939524>
32. Sherif A HL, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, Malmstrom PU, Wijkström H; Nordic Urothelial Cancer Group. Downstaging and pathoanatomical outcome following neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma: An analysis of selected patients from two combined randomised prospective Nordic trials. *Urology* 2006;68(Suppl 1):137, MP-1307.

7. CIRUGÍA RADICAL Y DERIVACIÓN URINARIA

7.1 Extirpación de la vejiga portadora del tumor

7.1.1 Generalidades

La cistectomía radical es el tratamiento de referencia del cáncer de vejiga con invasión muscular localizado en la mayoría de los países del hemisferio occidental (1, 2). El nuevo interés en aspectos relacionados con la calidad de vida ha aumentado la tendencia hacia las modalidades de tratamiento con conservación de la vejiga, como la radioterapia o la quimioterapia (véanse las secciones 9 y 10). El estado funcional y la edad influyen en la elección del tratamiento primario, así como en el tipo de derivación urinaria con cistectomía que se reserva para los pacientes jóvenes sin enfermedades coexistentes y con un mejor estado funcional. La utilidad de evaluar la salud general antes de recomendar y proceder a la cirugía se ha puesto de relieve en un reciente análisis multifactorial, en el que se constató una asociación entre enfermedades coexistentes y resultados anatomopatológicos y de supervivencia adversos después de la cistectomía radical (3).

Sigue habiendo controversia acerca de la edad, la cistectomía radical y el tipo de derivación urinaria. La cistectomía se acompaña de la mayor reducción del riesgo de mortalidad relacionada y no relacionada con la enfermedad en los pacientes mayores de 80 años (3). El estudio unicéntrico retrospectivo sobre la cistectomía más extenso que se ha efectuado hasta ahora reveló que los pacientes mayores de 80 años presentaron una mayor morbilidad postoperatoria, pero no una mayor mortalidad. Algunos pacientes incluso se sometieron con éxito a una técnica de neovejiga en este grupo, si bien la mayoría fueron tratados mediante una derivación con conducto ileal (4).

7.1.2 Momento de realización y retraso de la cistectomía

En una serie retrospectiva de 153 pacientes con una indicación clara de cirugía radical por un cáncer de vejiga localmente avanzado, un retraso del tratamiento durante más de 90 días después del diagnóstico principal produjo un aumento significativo de la enfermedad extravesical (81 % frente al 52 %) (5).

El retraso de la cistectomía no sólo afecta al pronóstico, sino también al tipo de derivación urinaria. En el cáncer urotelial de vejiga limitado al órgano, el tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico primario y la cistectomía fue de 12,2 meses en los pacientes con neovejiga y de 19,1 meses en aquellos con conducto ileal. Fue aún más llamativo en los pacientes diagnosticados de un cáncer invasor limitado al órgano; en los pacientes con neovejiga, el tiempo medio transcurrido hasta la intervención quirúrgica fue de 3,1 meses y en aquellos con conducto ileal, de 15,1 meses (6). Se han observado resultados similares en una serie de 247 pacientes en los que la supervivencia sin recidivas superiores y la supervivencia global fueron significativamente mayores en los tratados en un plazo de 90 días que en los tratados tras un período más prolongado (7).

7.1.3 Indicaciones

Tradicionalmente, la cistectomía radical se recomienda en los pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular T2-T4a, N0-Nx, M0 (1). Otras indicaciones son tumores superficiales de alto riesgo y recurrentes, Tis resistente a BCG, T1G3 (véase la sección 5), así como enfermedad papilar extensa que no puede controlarse con RTU y tratamiento intravesical aislado.

La cistectomía de rescate se encuentra indicada en los pacientes que no responden al tratamiento conservador, en las recidivas tras tratamientos con conservación de la vejiga, en carcinomas no uroteliales (estos tumores responden mal a la quimioterapia y la radioterapia) y como intervención meramente paliativa, por ejemplo, por formación de fistulas, dolor o macrohematuria recurrente (véase la sección 8.1, Cistectomía paliativa).

7.1.4 Técnica y extensión

La cistectomía radical supone la extirpación de la vejiga y los órganos adyacentes, es decir, próstata y vesículas seminales en los varones y útero y anejos uterinos en las mujeres (8). Sin embargo, recientemente se ha cuestionado la inclusión de toda la próstata en los varones, así como la extensión de la uretrectomía y resección vaginal en las mujeres (9, 10).

Se han propuesto diversas técnicas de cistoprostatectomía parcial con conservación de la próstata en varones con tumores localizados y se han publicado los resultados de series con un seguimiento más prolongado (11-13). No existe un estudio aleatorizado en el que se compare a pacientes con y sin porciones remanentes de la próstata y será difícil de realizar. Estudios de autopsias y estudios en que se analizó la incidencia no sospechada de cáncer de próstata en piezas de cistoprostatectomía indican que en el 23 %-54 % de los pacientes se identifica un cáncer de próstata en la pieza de cistoprostatectomía. Hasta el 29 % de estos cánceres pueden ser clínicamente significativos, localmente recurrentes o incluso metastásicos en pacientes sometidos a una cistectomía radical con conservación del tejido prostático (14-16).

Además, se detectó un cáncer urotelial de próstata en el 32 % y 33 % (69/240 y 77/235 casos, respectivamente) de los pacientes que se sometieron a una cistoprostatectomía radical (15, 17). En otro estudio, 50/121 de las piezas de cistoprostatectomía (41 %) extirpadas por un cáncer urotelial tenían un cáncer de próstata no sospechado. Veinticuatro de estos 50 tumores (48 %) fueron clínicamente significativos. En el mismo estudio, 58/121 pacientes (48 %) presentaron un carcinoma urotelial de próstata, de los que 19 (33 %) tenían afectación apical (18). En conjunto, en las series mencionadas anteriormente, tan sólo el 26 %-33 % de los pacientes que se sometieron a una cistoprostatectomía por un cáncer de vejiga carecía de cáncer de próstata o cáncer urotelial prostático en la pieza.

Sin embargo, al individualizar la indicación para conservar las vesículas seminales y la cápsula prostática en un grupo de 31 pacientes, el riesgo oncológico fue pequeño, con una probabilidad elevada de conservar la potencia (19).

La cistectomía radical también supone una disección de los ganglios linfáticos regionales. Existe una cantidad notable de bibliografía sobre la extensión de la linfadenectomía. No obstante, los datos relativos a su importancia clínica son controvertidos. En estudios retrospectivos se ha comunicado que la linfadenectomía ampliada (extirpación de los ganglios obturadores, ilíacos internos, externos y comunes y presacros, así como los de la bifurcación aórtica) mejora la supervivencia en los pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular. No obstante, aún se desconoce la utilidad curativa de la disección ganglionar y queda por definir una disección ganglionar normalizada (20-22).

Hay varios estudios de localización en relación con la linfadenectomía (23, 24) que demostraron tanto retrospectiva como prospectivamente que, en los pacientes con cáncer de vejiga, no se identifican ganglios fuera de la pelvis cuando los ganglios linfáticos pélvicos están exentos de tumor. Asimismo, la supervivencia sin progresión y la supervivencia global podrían estar relacionadas con la cantidad de ganglios linfáticos extirpados durante la intervención quirúrgica. En estudios retrospectivos se ha propuesto que la extirpación de más de 15 ganglios linfáticos resulta suficiente para evaluar el estado ganglionar, así como que es beneficiosa para la supervivencia global (21, 24, 25). En estos estudios no se tuvieron en cuenta las diferencias interindividuales en el número de ganglios linfáticos retroperitoneales y pélvicos ni las dificultades en el procesamiento del tejido extirpado por los anatomopatólogos (20).

Debe researse un segmento ureteral distal (longitud no especificada) y, en caso de CIS, ha de obtenerse un corte congelado para evaluar los bordes quirúrgicos (8, 26). La uretrectomía se recomienda cuando hay bordes positivos a la altura de la disección uretral o bordes positivos en cualquier parte de la pieza vesical (en ambos sexos), cuando el tumor primario se encuentra localizado en el cuello de la vejiga o la uretra (en las mujeres) o cuando el tumor infiltra extensamente la próstata (1, 27, 28).

7.1.5 Cistectomía laparoscópica o laparoscópica con asistencia robótica (CLAR)

La cistectomía laparoscópica y la CLAR han demostrado ser viables en ambos sexos (29, 30). En pequeñas series se han llevado a cabo cistectomías con linfadenectomía, con arreglo a los mismos principios aplicados en la cistectomía y la evisceración anterior durante varios decenios (31). Sin embargo, estas técnicas siguen siendo experimentales debido al escaso número de casos comunicados, la ausencia de datos relativos a resultados oncológicos y funcionales a largo plazo y posibles sesgos de selección (32, 33).

La propia cistectomía y la derivación urinaria subsiguiente pueden llevarse a cabo con ayuda manual, con asistencia robótica o sin ayuda (34). Hasta ahora, la mayoría de los autores se han mostrado a favor de una técnica extracorpórea basándose en la tecnología disponible y utilizando segmentos intestinales para la derivación urinaria (35). No se dispone de datos sobre el efecto de la cistectomía laparoscópica sobre la calidad de vida de los pacientes, la supervivencia global o la supervivencia específica del tumor.

7.2 Desviación urinaria después de una cistectomía radical

Desde un punto de vista anatómico, actualmente se utilizan tres opciones después de la cistectomía:

- Derivación abdominal, como ureterocutaneostomía, conducto ileal o de colon y varias formas de reservorio continente.
- Derivación uretral, que incluye diversas formas de reservorio digestivo acoplado a la uretra como derivación urinaria ortotópica continente (neovejiga, sustitución de vejiga ortotópica).
- Derivaciones rectosigmoideas, como una uretero(ileo)rectostomía.

Se han utilizado diferentes tipos de segmentos intestinales para reconstruir las vías urinarias, entre ellos, estómago, íleon, colon y apéndice (36). En varios estudios se han comparado ciertos aspectos de calidad de vida relacionada con la salud, como la función sexual, la continencia urinaria y la imagen corporal, en cohortes de pacientes con diversos tipos de derivación urinaria. Sin embargo, se necesitan más investigaciones sobre el estadio del tumor y la situación funcional preoperatorios, la situación socioeconómica, el intervalo hasta la intervención primaria, etc.

7.2.1 Preparación para la cirugía

En el caso de una cistectomía, se necesitan los mismos preparativos generales que para cualquier otra intervención de cirugía pélvica y abdominal mayor. Cuando la derivación urinaria se construye a partir de segmentos del tubo digestivo, ha de tenerse en cuenta la longitud o el tamaño de los segmentos correspondientes y su fisiopatología a la hora de almacenar la orina (37). A pesar de la interrupción necesaria y la reanastomosis del intestino, es posible que no sea necesaria una preparación intestinal formal (38). Además, el tiempo de recuperación intestinal se ha reducido mediante el uso de la movilización precoz, la oralización precoz y la estimulación digestiva con metoclopramida y chicles (39).

Los pacientes que van a someterse a una derivación urinaria continente tienen que ser motivados para aprender acerca de la derivación y ser manualmente diestros a la hora de manipularla. Entre las contraindicaciones de formas más complejas de derivación urinaria figuran:

- Enfermedades neurológicas y psiquiátricas debilitantes.
- Esperanza de vida corta.
- Insuficiencia hepática o renal.
- CCT del borde uretral u otros bordes quirúrgicos.

Las contraindicaciones relativas específicas de una neovejiga ortotópica comprenden la radioterapia preoperatoria en dosis altas, una enfermedad con estenosis compleja de la uretra y la incontinencia grave relacionada con el esfínter uretral (40-42).

7.2.2 Ureterocutaneostomía

La derivación ureteral a la pared abdominal es la forma más sencilla de derivación cutánea. Se considera un procedimiento seguro. Por tanto, es de elección en los pacientes de edad avanzada, o comprometidos de otro modo, que requieren una derivación supravesical (43, 44). Sin embargo, otros autores han demostrado que, en pacientes ancianos muy seleccionados, todas las demás formas de derivaciones urinarias húmedas y secas, incluidas las sustituciones vesicales ortotópicas, son posibles (4).

Técnicamente, se conecta a la piel un uréter que va unido al otro más corto de forma terminolateral (transuretero-ureterocutaneostomía) o se anastomosan ambos uréteres directamente a la piel. Debido al menor diámetro de los uréteres, se ha observado una estenosis del estoma con más frecuencia que en los estomas intestinales (43).

7.2.3 Conducto ileal

El conducto ileal sigue siendo una opción consolidada con resultados conocidos y previsibles. Sin embargo, hasta el 48 % de los pacientes presenta complicaciones precoces, tales como infecciones urinarias, pielonefritis, fugas ureteroileales y estenosis (45). Las principales complicaciones en los estudios de seguimiento a largo plazo consisten en complicaciones relacionadas con el estoma en hasta el 24 % de los casos y alteraciones funcionales y morfológicas de las vías urinarias superiores en hasta el 30 % (46-48). En la serie de Berna de 131 pacientes sometidos a seguimiento durante un mínimo de 5 años se observó un aumento de las complicaciones con un mayor seguimiento (mediana de seguimiento de 98 meses) (46): la tasa de complicaciones aumentó del 45 % al cabo de 5 años hasta el 94 % en los que sobrevivieron más de 15 años. En este último grupo, el 50 % y el 38 % de los pacientes presentaron alteraciones de las vías urinarias superiores y urolitiasis, respectivamente.

7.2.4 Desviación urinaria cutánea continente

Puede utilizarse un reservorio ileal destubularizado de baja presión como derivación urinaria cutánea continente para autosondaje; también se han descrito reservorios gástricos, ileocecales y de sigma (49-51). Se pueden emplear diferentes técnicas antirreflujo (8). La mayoría de los pacientes tienen un reservorio que funciona bien, de modo que la continencia diurna y nocturna se aproxima al 93 % (52). En un estudio en el que se revisaron retrospectivamente los resultados de más de 800 pacientes se observó una estenosis del estoma en el 23,5 % de aquellos con un estoma de apéndice y en el 15 % con un pezón ileal invaginado eferente. En el 10 % de los pacientes se produjo litiasis en el reservorio (52-54). En una pequeña serie de mujeres irradiadas previamente se produjo incontinencia y estenosis del estoma en el 18 % (8/44 pacientes) (55).

7.2.5 Derivación ureterocólica

La forma más antigua y frecuente consistía, principalmente, en una conexión con reflujo y, con posterioridad, en una conexión antirreflujo de los uréteres al rectosigma intacto (uretero[recto]sigmoidostomía) (56, 57). La mayoría de las indicaciones de esta intervención han quedado obsoletas debido a una incidencia elevada de infecciones de las vías urinarias superiores y al riesgo a largo plazo de presentar un cáncer de colon (58, 59). La polaquiuria de origen intestinal y la incontinencia de urgencia fueron efectos secundarios adicionales de este tipo de derivación urinaria. Sin embargo, quizá sea posible evitar los problemas anteriores interponiendo un segmento de íleon entre los uréteres y el recto o sigma a fin de incrementar la capacidad y evitar una interacción directa entre urotelio, mucosa del colon y heces y orina (60).

7.2.6 Neovejiga ortotópica

Hoy día, en ambos sexos se emplea con frecuencia una sustitución vesical ortotópica con anastomosis a la uretra.

En estudios contemporáneos se ha descrito la seguridad y la fiabilidad a largo plazo de esta técnica. En varios centros grandes ha pasado a ser la derivación de elección para la mayoría de los pacientes que se

someten a una cistectomía (1, 42, 61). El íleon terminal es el segmento gastrointestinal más utilizado para la sustitución vesical y hay menos experiencia con el colon ascendente, incluido el ciego, y el sigma (1). El vaciamiento del reservorio anastomosado a la uretra requiere esfuerzo abdominal, peristaltismo intestinal y relajación del esfínter. Hasta en el 22 % de los pacientes se describe morbilidad precoz y tardía (62, 63). Entre las complicaciones a largo plazo figuran incontinencia diurna (8 %-10 %) y nocturna (20 %-30 %), estenosis ureterointestinal (3 %-18 %), retención urinaria (4 %-12 %) en ambos sexos, alteraciones metabólicas y carencia de vitamina B12 en series con 1.054 y más de 1.300 pacientes (42, 64). En un estudio reciente, en el que se comparó el control del cáncer y los patrones de recidiva de la enfermedad en pacientes tratados con neovejiga y conducto, no se identificaron diferencias en cuanto a supervivencia específica del cáncer entre los dos grupos al ajustar respecto al estadio anatomopatológico (65). La recidiva uretral en los pacientes tratados con neovejiga parece rara (1,5 %-7 % en ambos sexos) (42, 66). Estos resultados indican que la elección de una neovejiga en ambos sexos no compromete el resultado oncológico de la cistectomía. Sigue siendo objeto de debate si una neovejiga es mejor en relación con la calidad de vida que una desviación urinaria incontinente (67-69).

Se han descrito diversas formas de protección del reflujo hacia las vías urinarias superiores, tales como un túnel isoperistáltico simple, una invaginación ileal, una prolongación ileal estrechada implantada de forma subserosa y una implantación (sub)mucosa o subserosa directa de los uréteres (54, 63, 63). Según los resultados a largo plazo comunicados, todos estos métodos protegen las vías urinarias superiores de manera suficiente.

7.3 Morbimortalidad

En un reciente estudio a largo plazo exhaustivo (n = 1.054) se comunicó mortalidad perioperatoria en el 3 % de los casos y complicaciones prematuras, definidas como complicaciones de cualquier tipo en los tres meses siguientes a la intervención quirúrgica, en el 28 % (61, 64). La morbilidad tardía suele deberse al tipo de derivación urinaria (véase *anteriormente*). La morbilidad prematura asociada a la cistectomía radical por un CVSIM (de alto riesgo de progresión de la enfermedad) es similar y no inferior a la que acompaña a los tumores con invasión muscular (70). En general, los cirujanos y los hospitales con un mayor volumen de casos y, por tanto, con más experiencia han observado una menor morbimortalidad (71).

7.4 Supervivencia

Los datos de investigación han puesto de manifiesto buenos resultados de supervivencia:

- Según una base de datos multicéntrica de 888 pacientes consecutivos sometidos a una cistectomía y linfadenectomía por cáncer de vejiga, el resultado a los 5 años fue del 58 % para la supervivencia media sin recidivas y del 66 % para la supervivencia específica del cáncer de vejiga (72).
- La supervivencia sin recidivas y global en un estudio unicéntrico extenso de 1.054 pacientes de ambos sexos fue del 68 % y 66 % a los 5 años y del 60 % y 43 % a los 10 años, respectivamente (2).
- En pacientes con ganglios positivos, las tasas de supervivencia específica de la enfermedad y global a los 10 años en otro estudio fueron del 27,7 % y 20,9 %, respectivamente (73). En esta cohorte, las tasas de supervivencia específica de la enfermedad y global a los 10 años fueron del 72,9 % y 49,1 % en caso de enfermedad limitada al órgano (definida como \leq pT3a) y del 33,3 % y 22,8 % en caso de enfermedad no limitada al órgano (73).
- En otro estudio, la supervivencia sin recidivas a los 5 años fue del 76 % en los pacientes con tumores pT1, del 74 % con tumores pT2, del 52 % con tumores pT3 y del 36 % con tumores pT4 (74). El estadio del tumor y la afectación ganglionar son los únicos factores predictivos independientes de la supervivencia (75).

7.5 Conclusiones acerca de la derivación urinaria después de una cistectomía radical

| Conclusión | LE |
|---|----|
| La cistectomía es el tratamiento curativo de elección de un cáncer de vejiga localizado | A |
| Un mayor volumen de casos reduce la morbimortalidad de la cistectomía | B |
| La cistectomía radical supone una extirpación de ganglios linfáticos regionales, cuya extensión anatómica aún no se ha definido suficientemente | |
| La cistectomía radical en ambos sexos no debe incluir la extirpación de la totalidad de la uretra en todos los casos, la cual podría servir como salida de una sustitución vesical ortotópica | |
| El íleon terminal y el colon son los segmentos intestinales de elección para una derivación urinaria | |
| El tipo de derivación urinaria no afecta al resultado oncológico | |
| La cistectomía laparoscópica y laparoscópica con asistencia robótica es viable, pero sigue en fase de investigación | |

7.6 Recomendaciones relativas a la cistectomía radical y la derivación urinaria

7.6.1 Recomendaciones relativas a la cistectomía radical

| Recomendación | GR |
|---|----|
| La cistectomía radical se recomienda en el CV sin invasión muscular T2-T4a, N0-NX, M0 y de alto riesgo (tal como se ha descrito anteriormente) | B |
| Ausencia de radioterapia preoperatoria | A |
| La disección ganglionar debe formar parte de la cistectomía, si bien no se ha determinado la extensión de la misma | B |
| La conservación de la uretra es razonable cuando los bordes son negativos. Cuando no se acopla una sustitución vesical, ha de comprobarse la uretra con regularidad | B |
| La cistectomía laparoscópica y laparoscópica con asistencia robótica pueden ser opciones. Sin embargo, los datos actuales no han demostrado suficientemente las ventajas o los inconvenientes de la cistectomía laparoscópica | C |

7.6.2 Recomendaciones relativas a la derivación urinaria

| Recomendación | GR |
|---|----|
| Se recomienda el tratamiento en centros con experiencia en los principales tipos de técnicas de derivación y asistencia postoperatoria | B |
| Antes de la cistectomía ha de informarse debidamente al paciente de todas las alternativas posibles y la decisión final debe basarse en un consenso entre paciente y cirujano | B |
| La preparación intestinal preoperatoria no es obligatoria; las medidas de un plan de asistencia perioperatoria (programa de recuperación 'rápida') reducen el tiempo de recuperación intestinal | C |
| A los pacientes de ambos sexos que carecen de contraindicaciones y sin tumor en la uretra ni a la altura de la disección uretral se les debe ofrecer una sustitución vesical ortotópica | B |

7.7 Bibliografía

1. World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. Urinary diversion. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):17-49.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280907>
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Feb;19(3):666-75.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016>
3. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol* 2003 Jan;169(1):105-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478114>
4. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, Skinner EC, Thangathurai D, Mikhail MS, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer* 1998 Jul;83(1):141-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655304>
5. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA Jr. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1085-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501697>
6. Hautmann RE, Paiss T. Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? *J Urol* 1998 Jun;159(6):1845-50.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598473>
7. Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003 Jan;169(1):110-5; discussion 115.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478115>
8. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, Sievert K, Anastasiadis A, Seibold J, Corvin S. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series* 2005;3:138-46.
9. Vallancien G, Abou El Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, Guillonnet B. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol* 2002 Dec;168(6):2413-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441929>
10. Muto G, Bardari F, D'Urso L, Giona C. Seminal sparing cystectomy and ileocapsuloplasty: long-term followup results. *J Urol* 2004 Jul;172(1):76-80.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201741>
11. Botto H, Sebe P, Molinie V, Herve JM, Yonneau L, Leuret T. Prostatic capsule- and seminal-sparing cystectomy for bladder carcinoma: initial results for selected patients. *BJU Int* 2004 Nov;94(7):1021-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541120>
12. Gakis G, Schilling D, Bedke J, Sievert KD, Stenzl A. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex-sparing surgery. *BJU Int* 2010 Feb;105(4):468-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102366>
13. Colombo R, Bertini R, Salonia A, Da Pozzo LF, Montorsi F, Brausi M, Roscigno M, Rigatti P. Nerve and seminal sparing radical cystectomy with orthotopic urinary diversion for select patients with superficial bladder cancer: an innovative surgical approach. *J Urol* 2001 Jan;165(1):51-5; discussion 55.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125362>
14. Abdelhady M, Abusamra A, Pautler SW, Chin JL, Izawa JI. Clinically significant prostate cancer found incidentally in radical cystoprostatectomy specimens. *BJU Int* 2007 Feb;99(2):326-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026595>
15. Pettus JA, Al-Ahmadie H, Barocas DA, Koppie TM, Herr H, Donat SM, Dalbagni G, Reuter VE, Olgac S, Bochner BH. Risk assessment of prostatic pathology in patients undergoing radical cystoprostatectomy. *Eur Urol* 2008 Feb;53(2):370-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689003>
16. Weizer AZ, Shah RB, Lee CT, Gilbert SM, Daignault S, Montie JE, Wood DP Jr. Evaluation of the prostate peripheral zone/capsule in patients undergoing radical cystoprostatectomy: defining risk with prostate capsule sparing cystectomy. *Urol Oncol* 2007 Nov-Dec;25(6):460-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18047952>
17. Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, Truong LD, Amiel G, Wheeler TM. Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol* 2006 Jun;37(6):726-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16733214>
18. Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, Shook MF, Smith JA Jr., Shappell SB. Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 1):646-51.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713778>

19. Ong CH, Schmitt M, Thalmann GN, Studer UE. Individualized seminal vesicle sparing cystoprostatectomy combined with illeal orthotopic bladder substitution achieves good functional results. *J Urol* 2010 Apr;183(4):1337-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171690>
20. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002 Mar;167(3): 1295-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832716>
21. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000 May;85(7): 817-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792159>
22. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998 Dec;160(6 Pt 1):2015-9; discussion 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817313>
23. Ghoneim MA, Abol-Enein H. Lymphadenectomy with cystectomy: is it necessary and what is its extent? *Eur Urol* 2004 Oct;46(4):457-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363560>
24. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005 Apr;23(10):2358-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800327>
25. Studer UE, Collette L. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):887-9; discussion 889-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956714>
26. Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur Urol* 2002 Feb;41(2):124-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074398>
27. Stenzl A, Colleselli K, Bartsch G. Update of urethra-sparing approaches in cystectomy in women. *World J Urol* 1997;15(2):134-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9144904>
28. Nagele U, Kuczyk M, Anastasiadis AG, Sievert KD, Seibold J, Stenzl A. Radical cystectomy and orthotopic bladder replacement in females. *Eur Urol* 2006 Aug;50(2):249-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806663>
29. Chade DC, Laudone VP, Bochner BH, Parra RO. Oncological outcomes after radical cystectomy for bladder cancer: open versus minimally invasive approaches. *J Urol* 2010 Mar;183(3):862-69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083269>
30. Kasraeian A, Barret E, Cathelineau X, Rozet F, Galiano M, Sanchez-Salas R, Vallancien G. Robot-Assisted Laparoscopic Cystoprostatectomy with Extended Pelvic Lymphadenectomy, Extracorporeal Enterocystoplasty, and Intracorporeal Enterourethral Anastomosis: Initial Montsouris Experience (*). *J Endourol* 2010 Mar 10. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20218885>
31. Schumacher MC, Jonsson MN, Wiklund NP. Does extended lymphadenectomy preclude laparoscopic or robot-assisted radical cystectomy in advanced bladder cancer? *Curr Opin Urol* 2009 Sep;19(5): 527-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19553823>
32. Hautmann RE. The oncologic results of laparoscopic radical cystectomy are not (yet) equivalent to open cystectomy. *Curr Opin Urol*. 2009 Sep;19(5):522-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19550335>
33. Ng CK, Kauffman EC, Lee MM, Otto BJ, Portnoff A, Ehrlich JR, Schwartz MJ, Wang GJ, Scherr DS. A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy. *Eur Urol* 2010 Feb;57(2):274-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560255>
34. Cathelineau X, Jaffe J. Laparoscopic radical cystectomy with urinary diversion: what is the optimal technique? *Curr Opin Urol* 2007 Mar;17(2):93-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285017>
35. Haber GP, Campbell SC, Colombo JR, Jr, Fergany AF, Aron M, Kaouk J, Gill IS. Perioperative outcomes with laparoscopic radical cystectomy: "pure laparoscopic" and "open-assisted laparoscopic" approaches. *Urology* 2007 Nov;70(5):910-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068447>
36. Stenzl A. Bladder substitution. *Curr Opin Urol* 1999 May;9(3):241-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10726098>
37. Madersbacher S, Studer UE. Contemporary cystectomy and urinary diversion. *World J Urol* 2002 Aug;20(3):151-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196898>
38. Pruthi RS, Nielsen M, Smith A, Nix J, Schultz H, Wallen EM. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. *J Am Coll Surg* 2010 Jan;210(1):93-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123338>

39. Kouba EJ, Wallen EM, Pruthi RS. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology* 2007 Dec;70(6):1053-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158012>
40. Tanrikut C, McDougal WS. Acid-base and electrolyte disorders after urinary diversion. *World J Urol* 2004 Sep;22(3):168-71.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290206>
41. Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol* 2004 Sep;22(3): 157-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15316737>
42. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):305-14.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16830152>
43. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 2005 Aug;66(2): 299-304.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040096>
44. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, Zeybek N, Erten K, Ozgok Y. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol Int* 2006;77(3):245-50.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17033213>
45. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, Horenblas S. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008 Apr;53(4):834-44.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904276>
46. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W, Studer UE. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003 Mar;169(3):985-90.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576827>
47. Wood DN, Allen SE, Hussain M, Greenwell TJ, Shah PJ. Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. *J Urol* 2004 Dec;172(6 Pt 1):2300-3.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538253>
48. Neal DE. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 Jun;290(6483):1695-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3924218>
49. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am* 1999 Feb;26(1):125-47, ix.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086055>
50. Gerharz EW, Köhl UN, Melekos MD, Bonfig R, Weingärtner K, Riedmiller H. Ten years' experience with the submucosally embedded in situ appendix in continent cutaneous diversion. *Eur Urol* 2001 Dec;40(6):625-31.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805408>
51. Jonsson O, Olofsson G, Lindholm E, Törnqvist H. Long-time experience with the Kock ileal reservoir for continent urinary diversion. *Eur Urol* 2001 Dec;40(6):632-40.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805409>
52. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, Gerharz EW, Pahernik S, Riedmiller H, Thüroff JW. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):315-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16676186>
53. Wiesner C, Stein R, Pahernik S, Hähn K, Melchior SW, Thüroff JW. Long-term followup of the intussuscepted ileal nipple and the in situ, submucosally embedded appendix as continence mechanisms of continent urinary diversion with the cutaneous ileocecal pouch (Mainz pouch I). *J Urol* 2006 Jul;176(1):155-9; discussion 159-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753391>
54. Thoeny HC, Sonnenschein MJ, Madersbacher S, Vock P, Studer U.E. Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? *J Urol* 2002 Nov;168(5):2030-4; discussion 2034.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394702>
55. Leissner J, Black P, Fisch M, Höckel M, Hohenfellner R. Colon pouch (Mainz pouch III) for continent urinary diversion after pelvic irradiation. *Urology* 2000 Nov;56(5):798-802.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068305>
56. Simon J. Ectopia Vesicae (Absence of the anterior walls of the Bladder and the pubic abdominal parietes) Operation for directing the orifices of the ureteres into the rectum, temporary success. *JAMA* 1911;56:398.
57. Coffey R. Physiologic implantation of the severed ureter or common bile duct into the intestine. *JAMA* 1911;56:397.
58. Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ, Rosen L, Riether RD. Neoplasia after ureterosigmoidostomy. *Dis Colon Rectum* 1999 Dec;42(12):1632-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613486>
59. Gerharz EW, Turner WH, Kälble T, Woodhouse CR. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int* 2003 Jan;91(2):143-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519116>

60. Kälble T, Busse K, Amelung F, Waldherr R, Berger MR, Edler L, Riedmiller H. Tumor induction and prophylaxis following different forms of intestinal urinary diversion in a rat model. *Urol Res* 1995;23(6):365-70.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8788273>
61. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):296-304.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16518661>
62. Stein JP, Dunn MD, Quek ML, Miranda G, Skinner DG. The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. *J Urol* 2004 Aug;172(2):584-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247737>
63. Abol-Enein H, Ghoneim M.A. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol* 2001 May;165(5):1427-32.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342891>
64. Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int* 2003 Jul;92(1):12-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823375>
65. Yossepowitch O, Dalbagni G, Golijanin D, Donat SM, Bochner BH, Herr HW, Fair WR, Russo P. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol* 2003 Jan;169(1):177-81.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478130>
66. Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner D.G. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol* 2005 Apr;173(4):1163-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758728>
67. Gerharz EW, Månsson A, Hunt S, Skinner EC, Mansson W. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. *J Urol* 2005 Nov;174(5):1729-36.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217273>
68. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, Kemmler G, Bartsch G, Höltl L, Stenzl A. Life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *Semin Urol Oncol* 2001 Feb;19(1):18-23.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11246729>
69. Porter MP, Penson DF. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. *J Urol* 2005 Apr;173(4): 1318-22.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758789>
70. Cookson MS, Chang SS, Wells N, Parekh DJ, Smith JA Jr. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol* 2003 Jun;169(1):101-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478113>
71. Eastham JA. Do high-volume hospitals and surgeons provide better care in urologic oncology? *Urol Oncol* 2009 Jul-Aug;27(4):417-21.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573772>
72. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Lerner SP. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2414-22; discussion 2422.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085118>
73. Gschwend JE, Dahm P, Fair W.R. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol* 2002 Apr;41(4):440-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074817>
74. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer UE. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003 Feb;21(4):690-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586807>
75. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, Pagano F. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999 May;161(5):1494-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210380>

8. TUMORES IRRESECABLES

8.1 Cistectomía paliativa para el carcinoma de vejiga con invasión muscular

En los pacientes con tumores localmente avanzados irreseables (T4b, con invasión de la pared de la pelvis o abdominal), la cistectomía radical no suele ser una opción terapéutica (1). El tratamiento de estos pacientes sigue siendo un reto clínico. Estos pacientes son candidatos a recibir tratamientos paliativos, como radioterapia paliativa.

Los tumores localmente avanzados irresecables pueden acompañarse de diversos síntomas debilitantes, tales como hemorragia, dolor, disuria y obstrucción urinaria. Se dispone de varias opciones terapéuticas para los pacientes que manifiestan estos síntomas. En el cáncer de vejiga avanzado complicado con hemorragia, la cistectomía con derivación urinaria es el tratamiento más invasor. Entraña la mayor morbilidad y sólo debería contemplarse cuando no exista ninguna otra alternativa (1).

En los pacientes con un cáncer pélvico localmente avanzado y afectación de la vejiga suele practicarse una cistectomía radical paliativa con derivación urinaria mediante segmentos intestinales para aliviar síntomas tales como dolor, hemorragia recurrente, tenesmo vesical y formación de fístulas (2).

Zebic y cols. (2005) (3) analizaron de manera retrospectiva a pacientes ≥ 75 años que se habían sometido a una cistectomía radical con fines curativos o paliativos. Las indicaciones de la cistectomía paliativa fueron neoplasia pélvica maligna avanzada con síntomas miccionales irritativos intensos, dolor intenso y macrohematuria recurrente con necesidad de transfusiones de sangre (3). Zebic y cols. (2005) llegaron a la conclusión de que las personas de edad avanzada tienen un mayor riesgo de morbilidad perioperatoria, especialmente los que presentan neoplasias pélvicas malignas muy avanzadas y se han sometido a una cistectomía paliativa (3).

El cáncer de vejiga con invasión muscular avanzado puede cursar con obstrucción ureteral. En los tumores invasores, el mecanismo de la obstrucción ureteral obedece probablemente a una combinación de bloqueo mecánico por el tumor e invasión de los orificios ureterales por células tumorales que interfieren en el peristaltismo ureteral. Una obstrucción ureteral bilateral, o una obstrucción unilateral con un riñón funcionando solitario, puede provocar uremia. El tratamiento de estos pacientes sigue siendo un dilema. El-Tabey y cols. (2005) (4) examinaron de forma retrospectiva las historias clínicas de pacientes que debutaron con un cáncer de vejiga y uremia obstructiva. A aquellos con tumores vesicales localmente avanzados irresecables (23 pacientes, 37,7 %) se les trató con tubos de nefrostomía permanente para aliviar la obstrucción; la cistectomía radical no fue una opción. Diez se sometieron a cirugía (26,3 %); se llevó a cabo una cistectomía paliativa sin linfadenectomía por afectación ganglionar avanzada en cuatro casos y por enfermedad localmente avanzada con infiltración de la pared de la pelvis en seis. En los 10 pacientes se comunicó una recidiva pélvica local en el primer año de seguimiento (4).

En otro estudio se describió la evolución postoperatoria de una cistectomía radical primaria en 20 pacientes con cáncer de vejiga T4 (de los que siete casos eran T4b). Los autores llegaron a la conclusión de que la cistectomía primaria por un cáncer de vejiga T4 fue técnicamente viable y se acompañó de una morbilidad relacionada con el tratamiento muy tolerable (5).

8.2 Conclusiones acerca de los tumores irresecables

| |
|--|
| La cistectomía radical primaria en el cáncer de vejiga T4b no es una opción curativa |
| Cuando hay síntomas, la cistectomía radical puede ser una opción terapéutica/paliativa |

Pueden utilizarse formas intestinales o extraintestinales de derivación urinaria con o sin cistectomía paliativa

8.3 Recomendaciones relativas a los tumores irresecables

| Recomendación | GR | GCC |
|---|----|-----|
| En los pacientes con tumores localmente avanzados irresecables (T4b), la cistectomía radical primaria no es una opción curativa | | B |
| La indicación para practicar una cistectomía paliativa es el alivio de los síntomas | | |
| La morbilidad de la cirugía y la calidad de vida deben sopesarse frente a otras opciones | 3 | B/C |

8.4 Bibliografía

1. Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1177-82.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145365>
2. Ubrig B, Lazica M, Waldner M, Roth S. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. *Urology* 2004 May;63(5):973-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134993>
3. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int* 2005 Jun;95(9):1211-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15892803>
4. El-Tabey NA, Osman Y, Mosbah A, Mohsen T, Abol-Enein H. Bladder cancer with obstructive uremia: oncologic outcome after definitive surgical management. *Urology* 2005 Sep;66(3):531-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140072>
5. Nagele U, Anastasiadis AG, Merseburger AS, Corvin S, Hennenlotter J, Adam M, Sievert KD, Stenzl A, Kuczyk MA. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol* 2007 Aug;25(4):401-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525849>

9. RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE VEJIGA CON INVASIÓN MUSCULAR

9.1 Radioterapia preoperatoria

9.1.1 Estudios retrospectivos

En varios estudios retrospectivos se ha analizado el efecto de la radioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de vejiga.

- La serie retrospectiva más amplia (n = 526) reveló que la radioterapia preoperatoria en una dosis de 50 Gy dio lugar a un descenso del estadio TNM en el 73 % de los pacientes cT3 en comparación con el 29 % de los que no recibieron radioterapia preoperatoria (1, 2). El control local mejoró del 72 % al 91 % en los pacientes pT3b (n = 91), pero no en los pT2 o pT3a, mientras que la supervivencia global mejoró del 40 % al 52 %.
- Los resultados de un estudio no aleatorizado en el que se compararon 40 Gy, 5-20 Gy y ausencia de radioterapia demostraron que tan sólo la radioterapia preoperatoria con 40 Gy redujo el riesgo de recidiva local del 27 % al 11 % y mejoró la supervivencia del 21 % al 63 % (3).
- En general, casi todos los estudios retrospectivos sobre la radioterapia preoperatoria en dosis de 40-50 Gy, seguida de cistectomía al cabo de 4-6 semanas, han revelado (1-9):
 - un descenso del estadio TNM del tumor (40 %-65 % de los pacientes)
 - un mayor riesgo de recidiva local (10 %-42 %)
 - una mejora de la supervivencia (11 %-12 %).
- Algunos estudios han revelado que la mejora del control local fue máxima en los tumores T3b (2-4).
- Otros estudios han demostrado que la consecución de una remisión completa anatomopatológica (RCap) fue un factor pronóstico de supervivencia (3-5).
- En un estudio retrospectivo (5) se observó un aumento no significativo de la toxicidad debida a la radioterapia preoperatoria (10 % frente al 3 %).

9.1.2 Estudios aleatorizados

Se han publicados cinco estudios aleatorizados en los que se investigó el uso de radioterapia preoperatoria.

- En el ensayo aleatorizado más extenso (n = 234 pacientes evaluables) se administró radioterapia

preoperatoria en una dosis de 45 Gy en fracciones de 1,8-2,2 Gy sobre tumores con invasión muscular. Los resultados revelaron un aumento significativo de la RCap (del 9 % al 34 %) a favor de la radioterapia preoperatoria y un incremento no significativo de la supervivencia a los 5 años del 33 % al 45 % (10). En los pacientes no tratados con quimioterapia adyuvante, la supervivencia fue significativamente mayor que en los que recibieron radioterapia preoperatoria (25 % 52 %). La RCap fue un factor pronóstico de una mejor supervivencia. Una limitación importante fue la exclusión del análisis de casi el 50 % de los pacientes por no haber recibido el tratamiento previsto.

- En el ensayo del *Southwest Oncology Group* (SWOG) (n = 124), en el que se utilizó una dosis preoperatoria de 5 x 4 Gy, no se constató una ventaja sobre la supervivencia (11).
- Un estudio egipcio efectuado en pacientes con cáncer de vejiga causado por esquistosomiasis (predominio de carcinomas epidermoides, n = 92) reveló una ventaja significativa sobre la supervivencia en los tumores > T3, pero con una diferencia pequeña y no significativa en la totalidad del grupo (12).
- Un pequeño estudio aleatorizado de 44 pacientes (13) reveló un aumento significativo de la RCap (18 %-55 %) y un pequeño aumento de la supervivencia a los 5 años (61 %-72 %, no significativo), pero los resultados se vieron limitados por una población pequeña de pacientes y las diferentes pautas de radioterapia (32-54 Gy).
- En otro estudio pequeño de tres grupos (n = 72) se aleatorizó a los pacientes entre cirugía, cirugía con radioterapia preoperatoria (45 Gy en 4-5 semanas) y radioterapia aislada (50-60 Gy en 4-6 semanas) (14). La radioterapia preoperatoria deparó que el 24 % de los pacientes lograra una RCap. No se observaron diferencias significativas en cuanto a supervivencia y toxicidad entre los tres grupos.
- En ninguno de los estudios mencionados anteriormente se comunicaron aumentos de la toxicidad debida a la radioterapia preoperatoria.
- El efecto sobre la tasa de recidivas locales no se documentó de manera específica en ninguno de los estudios.
- En tres de los estudios aleatorizados se analizó el descenso del estadio TNM y se constató un aumento de la RCap después de la radioterapia preoperatoria del 9 % al 34 % (10), del 0 % al 24 % (14) y del 18 % al 55 % (13).
- No se notificaron recidivas locales (10, 14) ni fueron similares en ninguno de los estudios aleatorizados (13).
- En los cinco estudios aleatorizados se analizó la supervivencia. En el estudio más extenso se comprobó una ventaja significativa sobre la supervivencia del 25 % al 52 % en los pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante (10). El estudio egipcio reveló una ventaja sobre la supervivencia tan sólo en los pacientes en estadio T3 o superior (12). En ninguno de los estudios se constató una ventaja significativa sobre la supervivencia en la totalidad del grupo.
- Un metaanálisis de los ensayos aleatorizados sobre la utilidad de la radioterapia preoperatoria reveló una razón de posibilidades para la diferencia en la supervivencia a los 5 años de 0,71 (IC del 95 %: 0,48-1,06). Sin embargo, este metaanálisis se vio potencialmente sesgado por los muchos pacientes del ensayo más extenso que no recibieron el tratamiento previsto. Cuando se excluyeron los resultados del estudio más extenso, la razón de posibilidades pasó a ser de 0,95 (IC del 95 %: 0,57-1,55), lo que indica que no se había constatado una mejora de la supervivencia con la radioterapia preoperatoria (15, 16).

9.1.3 Efecto del pretratamiento de los pacientes con radioterapia neoadyuvante antes de la cistectomía

En un estudio reciente se comparó el resultado a largo plazo del pretratamiento de los pacientes antes de la cistectomía con radioterapia neoadyuvante (n = 90) en comparación con la ausencia de

pretratamiento con radioterapia (n = 97). El estadio clínico de los tumores fue de T1-3. Se produjo un descenso del estadio TNM a T0 tras la cistectomía en el 7 % (7/97) sin radioterapia y en el 57 % (51/90) con radioterapia. En los tumores cT3, estos resultados fueron del 0 % (0/16) y 59 % (19/34), respectivamente. El descenso del estadio TNM dio lugar a una SSP más prolongada. En los tumores cT3 también se observó una prolongación significativa de la supervivencia específica de la enfermedad. Sin embargo, los resultados se ven limitados por el número reducido de pacientes y la naturaleza retrospectiva del estudio.

Otro estudio retrospectivo reciente sobre la radioterapia neoadyuvante también reveló una ventaja sobre la supervivencia, aunque los resultados también se vieron limitados (17).

9.2 Conclusiones acerca de la radioterapia preoperatoria

| Conclusión | GCC |
|---|-----|
| No se ha demostrado que la radioterapia preoperatoria para el cáncer de vejiga con invasión muscular operable aumente la supervivencia | 2 |
| La radioterapia preoperatoria del cáncer de vejiga con invasión muscular operable, con una dosis de 45-50 Gy en fracciones de 1,8-2 Gy, depara un descenso del estadio TNM después de 4-6 semanas | 2 |
| La radioterapia preoperatoria con una dosis de 45-50 Gy en fracciones de 1,8-2 Gy no parece aumentar significativamente la toxicidad después de la intervención quirúrgica | 3 |
| En bibliografía más antigua se ha propuesto que la radioterapia preoperatoria disminuye la recidiva local del cáncer de vejiga con invasión muscular | 3 |

9.3 Recomendaciones acerca de la radioterapia preoperatoria

| Recomendación | GR |
|--|----|
| La radioterapia preoperatoria no se recomienda para mejorar la supervivencia | B |
| La radioterapia preoperatoria para el cáncer de vejiga con invasión muscular operable provoca un descenso del estadio TNM del tumor al cabo de 4-6 semanas | B |

9.4 Bibliografía

- Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, Swanson DA, von Eschenbach AC. Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. Long term follow-up and prognostic factors for 338 patients. *Cancer* 1994 Nov;74(10):2819-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7954243>
- Cole CJ, Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, Swanson DA, von-Eschenbach AC. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 May;32(2):331-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7751174>
- Spera JA, Whittington R, Littman P, Solin LJ, Wein AJ. A comparison of preoperative radiotherapy regimens for bladder carcinoma. The University of Pennsylvania experience. *Cancer* 1988 Jan; 61(2):255-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3334959>
- Pollack A, Zagars GK, Cole CJ, Dinney CP, Swanson DA, Grossman HB. Significance of downstaging in muscle-invasive bladder cancer treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jan;37(1):41-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9054875>
- Chougule P, Aygun C, Salazar O, Young JJ Jr, Prempre T, Amin P. Radiation therapy for transitional cell bladder carcinoma. A ten-year experience. *Urology* 1988 Aug;32(2):91-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3135646>
- Batata MA, Chu FC, Hilaris BS, Whitmore WF, Kim YS, Lee MZ. Bladder cancer in men and women treated by radiation therapy and/or radical cystectomy. *Urology* 1981 Jul;18(1):15-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6789529>

7. Fosså SD, Ous S, Berner A. Clinical significance of the 'palpable mass' in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol* 1991 Jan;67(1):54-60.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1993277>
8. Gilloz A, Héritier P. Comparative study of actuarial survival rates in P3 P4 (N+ Mo) transitional cell carcinoma of bladder managed by total cystectomy alone or associated with preoperative radiotherapy and pelvic lymphadenectomy. *Prog Clin Biol Res* 1984;162B:15-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6504893>
9. Smith JA, Batata M, Grabstald H, Sogani PC, Herr H, Whitmore WF Jr. Preoperative irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 1982 Mar;49:869-973.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6800628>
10. Slack NH, Bross ID, Prout GR. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. *J Surg Oncol* 1977;9:393-405.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/330958>
11. Smith JA, Crawford ED, Paradelo JC, Blumenstein B, Heschmann BR, Grossmann HB, Christie DW. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol* 1997 Mar;157:805-7; discussion 807-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072571>
12. Ghoneim MA, Ashamalla AK, Awaad HK, Whitmore WF Jr. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol* 1985 Aug;134(2): 266-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3894693>
13. Anderström C, Johanson S, Nilsson S, Unsgaard B, Wahlqvist L. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 1983;9(3):142-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6861819>
14. Blackard CE, Byar DP. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and III carcinoma of the bladder. *J Urol* 1972 Dec;108(6):875-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5082739>
15. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998 May;18(3b):1931-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677446>
16. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):567-81.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596515>
17. Granfors T, Tomic R, Ljungberg B. Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(4): 293-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363744>

10. TRATAMIENTOS CON CONSERVACIÓN DE LA VEJIGA EN CASO DE ENFERMEDAD LOCALIZADA

10.1 Resección transuretral de un tumor vesical (RTUV)

Cuando se selecciona a pacientes con un cáncer de vejiga inicialmente invasor que presentan un estadio pT0 o pT1 en la segunda resección para someterse a la resección transuretral de un tumor vesical (RTUV) aislada, aproximadamente la mitad de ellos tendrán que someterse a una cistectomía radical por cáncer con invasión muscular recidivante, con una tasa de mortalidad específica de la enfermedad que asciende al 47 % en este grupo (1, 2).

Parece que un estado sin enfermedad en la RTU de reestadificación es crucial para tomar la decisión de no practicar una cistectomía radical (3, 4). La RTU aislada sólo es posible como opción terapéutica cuando el crecimiento tumoral se encuentra limitado a la capa muscular superficial y las biopsias de reestadificación son negativas para tumor residual (5). Una RTU aislada sólo debe considerarse como opción terapéutica cuando el paciente no es adecuado para someterse a una cistectomía o técnica multimodal con conservación de la vejiga, o cuando rechaza la cirugía abierta (6).

10.1.1 Conclusiones y recomendaciones acerca de la RTUV

| Conclusión y recomendación | GCC | GR |
|--|-----|----|
| La RTU aislada no es una opción de tratamiento curativo en la mayoría de los pacientes | 2a | B |

10.1.2 Bibliografía

1. Barnes RW, Dick AL, Hadley HL, Johnston OL. Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. *Cancer Res* 1977 Aug;37(8 Pt 2):2895-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/872119>
2. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001 Jan;19(1):89-93.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134199>
3. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monrós JL, Casanova J, Calabuig C. Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term follow-up of a prospective study. *J Urol* 1998 Jan;159:95-98; discussion 98-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400445>
4. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Johansson SL. Long-term follow-up of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol* 1997 Aug;158(2):389-92.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224309>
5. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol* 1987 Nov;138(5):1162-3.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3669160>
6. Whitmore WF Jr, Batata MA, Ghoneim MA, Grabstald H, Unal A. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol* 1977 Jul;118(1 Pt 2):184-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/875217>

10.2 Radioterapia externa

El campo diana suele abarcar sólo la vejiga, con un margen de seguridad de 1,5-2 cm para tener en cuenta los movimientos inevitables de los órganos (1-4). No se ha demostrado un efecto beneficioso con campos pélvicos más amplios. La dosis objetivo de radioterapia curativa en el cáncer de vejiga es de 60-66 Gy, con un refuerzo posterior mediante radioterapia externa o braquiterapia intersticial. La dosis diaria suele ser de 1,8-2 Gy y el ciclo de radioterapia no debe superar las 6-7 semanas para reducir al mínimo la repoblación de células cancerosas. El uso de técnicas modernas de radioterapia convencional se acompaña de morbilidad importante, relacionada y diferida sobre la vejiga urinaria o el intestino en menos del 5 % de los pacientes sin tumor (5-9). Además de la respuesta a la radioterapia, algunos factores pronósticos importantes en cuanto al resultado son:

- tamaño del tumor
- hidronefrosis
- integridad de la RTUV inicial.

Las tasas de supervivencia global a los 5 años en los pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular oscilan entre el 30 % y el 60 %, con una tasa de supervivencia específica del cáncer del 20 % y 50 %, con o sin respuesta completa después de la radioterapia, respectivamente (10-14).

Los factores pronósticos de éxito se investigaron en una serie unicéntrica italiana de 459 pacientes irradiados, con inclusión de aproximadamente un 30 % de pacientes T1 inadecuados, con un seguimiento medio de 4,4 años. Los factores significativos fueron:

- edad
- categoría T (en todos los parámetros medidos)
- dosis tumoral (sólo en la supervivencia sin recidivas) en un análisis multifactorial de supervivencia (15).

A tenor de los estudios disponibles, un análisis Cochrane ha demostrado que la cistectomía radical ejerce un efecto beneficioso sobre la supervivencia global en comparación con la radioterapia (16).

La radioterapia externa puede ser un tratamiento alternativo en los pacientes que no son adecuados para someterse a cirugía radical, tal como se ha demostrado en un grupo de 92 ancianos o pacientes discapacitados con cáncer de vejiga T2-4 N0-1 M0 y una mediana de edad de 79 años. La dosis total administrada fue de 55 Gy en 4 semanas. La tasa de remisiones completas mediante cistoscopia a los 3 meses fue del 78 %, la tasa de control local a los 3 años fue del 56 % y la supervivencia global a los 3 años fue del 36 %. En el 81 % de los pacientes se demostró capacidad vesical previa al tratamiento (17).

10.2.1 Conclusiones acerca de la radioterapia externa

| Conclusión | GCC |
|--|-----|
| La radioterapia externa aislada sólo debe considerarse una alternativa terapéutica cuando el paciente no es adecuado para someterse a una cistectomía o una técnica multimodal con conservación de la vejiga | 3 |
| La radioterapia también puede utilizarse para detener la hemorragia de origen tumoral cuando no se logra el control local mediante manipulación transuretral debido al crecimiento local extenso del tumor | 3 |

10.2.2 Recomendaciones relativas a la radioterapia externa

| Recomendación | GR |
|---|----|
| Hay pruebas de que la radioterapia aislada es menos eficaz que el tratamiento curativo (cirugía o tratamiento trimodal) | 3 |

10.2.3 Bibliografía

- Gospodarowicz MK, Blandy JP. Radiation therapy for organ-conservation for invasive bladder carcinoma. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, eds. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Lippincott: Williams and Wilkins, 2000; pp. 487-496.
- Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiother Oncol* 1986 Dec;7(4):299-310.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3101140>
- Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, Connolly JG, Jewett MA, Thomas GM, Herman JG, Garrett PG, Chua T, Duncan W et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol* 1989 Dec;142(6):1448-53; discussion 1453-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2585617>
- Gospodarowicz MK, Quilty PM, Scalliet P, Tsujii H, Fossa SD, Horenblas S, Isaka S, Prout GR, Shipley WU, Wijnmaalen AJ et al. The place of radiation therapy as definitive treatment of bladder cancer. *Int J Urol* 1995 Jun;2(Suppl 2):41-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7553304>
- Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, Althausen AF, Heney NM. Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Nov;39(4):937-43.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9369144>
- Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumor repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1991 Jul;21(3):163-70.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1924851>
- De Neve W, Lybeert ML, Goor C, Crommelin MA, Ribot JG. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995 Sep;36(3):183-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8532904>
- Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, Rödel C, Schoenberg M, Shipley W. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):80-92.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280910>
- Whitmore WF Jr, Batata MA, Ghoneim MA, Grabstald H, Unal A. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol* 1977 Jul;118(1 Pt 2):184-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/875217>

10. Pollack A, Zagars GZ. Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder. *Semin Urol Oncol* 1996 May;14(2):86-95.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8734736>
11. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, Crommelin MA, Ribot JG. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995 Sep;36(3):183-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8532904>
12. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, Brook S. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Jan;31(2):247-54.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7836076>
13. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992 Jun;326(24):1593-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1584260>
14. Näslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year followup of a randomized clinical trial. *Acta Oncol* 1994;33(4):397-402.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8018372>
15. Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, Vitali E, De Tomasi D, Caraffini B, Scheda A, Bertocchi M, Somensari A, Buglione M, Magrini SM. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006 Feb;18(1):52-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477920>
16. Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002079.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869621>
17. Piet AH, Hulshof MC, Pieters BR, Pos FJ, de Reijke TM, Koning CC. Clinical Results of a concomitant boost radiotherapy technique for muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2008 Jun;184(6):313-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18535807>

10.3 Quimioterapia

La quimioterapia aislada rara vez produce respuestas completas duraderas. En general, una tasa de respuestas completas clínicas del 56 %, según lo comunicado en algunas series, debe sopesarse frente a un error de estadificación superior al 60 % (1-2). La respuesta a la quimioterapia es un factor pronóstico del resultado del tratamiento y la supervivencia final (3), aunque puede verse confundida por la selección de los pacientes.

Varios grupos han descrito el efecto de la quimioterapia sobre tumores resecables (estrategia neoadyuvante), así como sobre tumores primarios irresecables (4-7). La quimioterapia neoadyuvante con 2-3 ciclos de MVAC o CMV dio lugar a un descenso del estadio TNM del tumor primario en diferentes series prospectivas (4-6). En ensayos en fase II y III se lograron respuestas completas anatómicas de tumores primarios de vejiga en el 12 %-50 % de los pacientes tras recibir MVAC y en el 12 %-22 % de los tratados con gemcitabina/cisplatino (GC) (4-6, 8-16). En series contemporáneas con GC seguido de cistectomía radical se han comunicado tasas inferiores de pT0, lo que podría guardar relación con una falta de densidad de dosis y una demora inapropiada de la cirugía (17).

En lo que se refiere a la conservación de la vejiga, la respuesta se evalúa únicamente mediante cistoscopia y TC, seguido de una vigilancia estrecha. Esta estrategia es propensa a un error de estadificación inmanente, lo que podría poner al paciente en riesgo de sufrir recidivas locales o metástasis consecutivas.

En pacientes muy seleccionados, una estrategia de conservación de la vejiga con RTU de la vejiga y quimioterapia sistémica a base de cisplatino, preferiblemente con MVAC, podría deparar supervivencia a largo plazo con una vejiga intacta (18). Sin embargo, no puede recomendarse el uso sistemático de esta estrategia.

10.3.1 Conclusiones y recomendaciones acerca de la quimioterapia por tumores vesicales

| Conclusión | GCC |
|---|-----|
| Se han comunicado respuestas locales completas y parciales con la quimioterapia a base de cisplatino como tratamiento primario de tumores localmente avanzados en pacientes muy seleccionados | 2b |

| Recomendación | GR |
|---|----|
| La quimioterapia aislada no se recomienda como tratamiento primario del cáncer de vejiga localizado | A |

10.3.2 Bibliografía

1. Scher HI, Yagoda A, Herr HW, Sternberg CN, Bosl G, Morse MJ, Sogani PC, Watson RC, Dershow DD, Reuter V et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 1988;139(3):470-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343728>
2. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1298-301.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552029>
3. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, Schnetzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P, De Paula F, Scarpone P, De Carli P, Pizzo M, Platania A, Amini M. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003 Apr 1;97(7):1644-52.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655521>
4. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr, Raghavan D, Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003 Aug 28;349(9):859-66.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
5. [No authors listed] Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):533-40.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470696>
6. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Griffin PP, Zietman AL, Shipley WU. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997 Mar;15(3):1022-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060542>
7. Als AB, Sengelov L, von der Maase H. Long-term survival after gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: focus on supplementary treatment strategies. *Eur Urol* 2007 Aug;52(2):478-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383078>
8. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED Jr., Bander N, Weiselberg LR. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1988 Mar;139(3):461-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343727>
9. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990 Jun;8(6):1050-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2189954>
10. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992 Jul;10(7):1066-73.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607913>
11. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, Levine EG, Murphy B, Aisner J, Kuzel T, Nicol S, Oh W, Stadler W. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000 May;18(9):1921-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784633>
12. Stadler WM, Hayden A, von der Maase H, Roychowdhury D, Dogliotti L, Seymour L, Kaufmann D, Moore M. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):153-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474531>
13. Moore MJ, Winquist EW, Murray N, Tannock IF, Huan S, Bennett K, Walsh W, Seymour L. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999 Sep;17(9):2876-81.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561365>
14. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999 Oct;17(10):3173-81.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506615>
15. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001 Mar;165(3):811-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176475>
16. von der Maase H, Andersen L, Crinò L, Weinknecht S, Dogliotti L. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 1999 Dec;10(12):1461-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10643537>

17. Weight CJ, Garcia JA, Hansel DE, Fergany AF, Campbell SC, Gong MC, Jones JS, Klein EA, Dreicer R, Stephenson AJ. Lack of pathologic down-staging with neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary series. *Cancer* 2009 Feb 15;115(4):792-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19127557>
18. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, Schnetzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P, De Paula F, Scarpone P, De Carli P, Pizzo M, Platania A, Amini M. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003 Apr;97(7):1644-52.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655521>

10.4 Tratamiento multimodal

En estrategias recientes con conservación de órganos se combina RTUV, quimioterapia y radioterapia (1-5). La razón que justifica la aplicación de RTUV y radioterapia es la consecución del control local del tumor. La aplicación de quimioterapia sistémica, con mayor frecuencia en forma de metotrexato, cisplatino y vinblastina (MCV), tiene como finalidad la erradicación de micrometástasis. En muchos protocolos se utiliza cisplatino o 5-FU y, recientemente, gemcitabina con radioterapia debido a su utilidad probada como radiosensibilizadores. La quimioterapia a base de cisplatino en combinación con radioterapia, tras la RTUV, depara una tasa de respuestas completas del 60 %-80 %.

Se recomienda practicar una cistectomía precoz en los pacientes que no logran una respuesta completa tras un tratamiento combinado. Esto permitirá que en torno al 40 %-45 % sobreviva con la vejiga intacta al cabo de 4-5 años (5).

En ensayos de técnicas multimodales con conservación de la vejiga y series de cistectomía se ha comunicado una supervivencia a largo plazo comparable del 50 %-60 % a los 5 años de seguimiento. Sin embargo, ambas estrategias terapéuticas no se han comparado directamente y los pacientes incluidos en series multimodales están muy seleccionados (5-8).

Una estrategia multimodal con conservación de la vejiga requiere una colaboración multidisciplinar muy estrecha y un grado elevado de cumplimiento del paciente. Aun cuando el paciente haya mostrado una respuesta completa a una estrategia multimodal con conservación de la vejiga, ésta sigue siendo un posible origen de recidivas. Cabe esperar que aproximadamente la mitad de los pacientes sobreviva con la vejiga original intacta. Un estado T0 en el momento de repetir la RTU tras la resección transuretral inicial del tumor primario, seguida de quimioterapia en combinación con radioterapia, se identificó como variable con importancia pronóstica. Sin embargo, incluso estos últimos pacientes presentan un riesgo de por vida de presentar recidivas tumorales intravesicales con necesidad de vigilancia meticulosa y múltiples procedimientos invasores. Se ha propuesto que una demora de la cistectomía radical debido a una estrategia inicial con conservación de la vejiga incrementa el riesgo de metástasis ganglionares hasta una tasa de ganglios linfáticos positivos del 26 % cuando la cistectomía resulta necesaria por un fracaso del tratamiento.

10.4.1 Conclusiones acerca del tratamiento multimodal

| Conclusión | GCC |
|--|-----|
| Las tasas de supervivencia a largo plazo son similares en caso de éxito del tratamiento multimodal | 3 |
| El retraso del tratamiento quirúrgico puede afectar a la supervivencia | 2b |

10.4.2 Recomendaciones relativas al tratamiento multimodal

| Recomendación | GR |
|---|----|
| La RTUV aislada no es una opción de tratamiento curativo en la mayoría de los pacientes | B |
| La radioterapia aislada es menos eficaz que la cirugía | B |
| La quimioterapia aislada no se recomienda como tratamiento primario del cáncer de vejiga localizado | B |

| | |
|--|---|
| El tratamiento multimodal es una alternativa en pacientes seleccionados, bien informados y cumplidores en los que no se contempla la cistectomía por motivos clínicos o personales | B |
|--|---|

10.4.3 Bibliografía

1. Shipley WU, Kaufman DS, Zietman AL, Griffin PP, Heney NM, Althausen AF. Selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A(Suppl 5):S239.
2. Shipley WU, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Zietman AL. An update of selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *Eur Urol* 1998;33 Suppl 4:32-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9615208>
3. Housset M, Dufour E, Maulard-Durtux C. Concomitant 5-fluoracil (5-FU)-cisplatin (CDDP) and bifractionated split course radiation therapy (BSCRT) for invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:1139A (abstr). http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=30&abstractID=11564
4. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, Ott OJ, Krause FS, Schrott KM, Dunst J, Sauer R, Rödel C. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol* 2006 May;24(15):2318-24.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710030>
5. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002 Jul;20(14):3061-71.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118019>
6. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, Kaufman DS, Young RH, Althausen AF, Heney NM, Shipley WU. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology* 2001 Sep;58(3):380-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549485>
7. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, Althausen AF, Zietman AL. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002 Jul;60(1):62-7; discussion 67-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100923>
8. Wittlinger M, Rödel CM, Weiss C, Krause SF, Kühn R, Fietkau R, Sauer R, Ott OJ. Quadrimodal treatment of high-risk T1 and T2 bladder cancer: transurethral tumor resection followed by concurrent radiochemotherapy and regional deep hyperthermia. *Radiother Oncol* 2009 Nov;93(2):358-63.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837472>

11. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La quimioterapia adyuvante después de una cistectomía radical en pacientes con enfermedad pT3/4 o afectación ganglionar (N+) sin metástasis clínicamente detectables (M0) es objeto de debate (1, 2). Los efectos beneficiosos de la quimioterapia en el contexto adyuvante comprenden:

- La quimioterapia se administra después de una estadificación anatomopatológica exacta
- Se evita el exceso de tratamiento en los pacientes con un riesgo bajo de micrometástasis
- No se retrasa el tratamiento quirúrgico definitivo, sobre todo en los pacientes que no son sensibles a la quimioterapia.

Los inconvenientes de la quimioterapia adyuvante comprenden:

- No es posible una evaluación de la quimiosensibilidad *in vivo* del tumor
- Retraso o intolerancia de la quimioterapia, debido a morbilidad postoperatoria.

No hay datos suficientes a favor del uso sistemático de la quimioterapia adyuvante (2, 8). Hasta ahora, sólo se han publicados cinco ensayos aleatorizados sobre la quimioterapia adyuvante (3-7) y un metaanálisis (8), con datos actualizados de pacientes individuales de seis ensayos y un total de tan sólo 491 pacientes para el análisis de la supervivencia. Además, la calidad de todos estos ensayos no es óptima y contaron con deficiencias graves, tales como un tamaño pequeño de la muestra (potencia estadística insuficiente), quimioterapia inferior a la habitual, interrupción prematura de la inclusión de

pacientes y defectos en el diseño y el análisis estadístico, incluidos criterios de valoración irrelevantes o ausencia de recomendaciones acerca de la quimioterapia de rescate por recidivas o metástasis (2). No hay datos suficientemente convincentes para emitir una recomendación clara acerca del uso de la quimioterapia adyuvante.

A tenor de los datos disponibles hasta ahora, no está claro si la quimioterapia adyuvante inmediata o la quimioterapia en el momento de la recidiva es superior o si estas dos estrategias son equivalentes en cuanto a la supervivencia global final. En actualizaciones de ensayos recientes, la poliquimioterapia a base de cisplatino logró supervivencia sin enfermedad a largo plazo, incluso en la enfermedad metastásica, aunque principalmente en pacientes con tan sólo metástasis ganglionares y con un buen estado funcional (9-11).

En los ensayos clínicos hay que incluir pacientes con enfermedad extravesical o afectación ganglionar después de la cistectomía siempre que sea posible. En los pacientes no aptos para participar en protocolos, la quimioterapia adyuvante a base de cisplatino constituye una opción siempre que estén bien informados de la escasez de datos disponibles.

En los ensayos publicados sobre quimioterapia adyuvante aleatorizada se han utilizado entre tres y cuatro ciclos de CMV (cisplatino, metotrexato y vinblastina), CISCA (cisplatino, ciclofosfamida y doxorubicina), MVA(EG) (metotrexato, vinblastina, doxorubicina o epirubicina y cisplatino) y CM (cisplatino y metotrexato) (12). No hay pruebas de que poliquimioterapias más modernas o con carboplatino sean tan eficaces. Los pacientes que no sean aptos para recibir cisplatino no deben recibir quimioterapia adyuvante.

11.1 Conclusiones y recomendaciones acerca de la quimioterapia adyuvante

| Conclusión | GCC |
|---|-----|
| La quimioterapia adyuvante es objeto de debate. Ningún ensayo aleatorizado ni metaanálisis ha deparado datos suficientes que respalden el uso sistemático de la quimioterapia adyuvante | 1a |

| Recomendación | GR |
|---|----|
| La quimioterapia adyuvante se recomienda en el contexto de ensayos clínicos, pero no para uso sistemático porque no se ha estudiado suficientemente | B |

11.2 Bibliografía

1. Cohen SM, Goel A, Phillips J, Ennis RD, Grossbard ML. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist* 2006 Jun;11(6):630-40.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16794242>
2. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol* 2000 Jul;11(7):851-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997813>
3. Bono A, Benvenuti C, Gibba A, Guazzeri S, Cosciani-Cunico S, Anselmo G. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997;11(1):5-8.
4. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996 Feb;155(2):495-9; discussion 499-500.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558644>
5. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Rossmann M, Gertenbach U, Thüroff JW, Huber C, Hohenfellner R. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995 Jan;153(1):47-52.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966789>
6. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, Markwalder R, Senn E, Sonntag RW. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994 Jul;152(1):81-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201695>

7. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Krailo M, Groshen S. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol* 1990 Nov;8(4):279-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2284533>
8. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol* 2005 Aug;48(2):189-199; discussion 199-201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939530>
9. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jul;23(21):4602-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041>
10. Sternberg CN. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Semin Oncol* 2007 Apr;34(2):122-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382795>
11. Stadler WM, Hayden A, von der Maase H, Roychowdhury D, Dogliotti L, Seymour L, Kaufmann D, Moore M. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):153-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474531>
12. Lehmann J, Retz M, Wiemers C, Beck J, Thüroff J, Weining C, Albers P, Frohneberg D, Becker T, Funke PJ, Walz P, Langbein S, Reiher F, Schiller M, Miller K, Roth S, Kälbe T, Sternberg D, Wellek S, Stöckle M; AUO-AB 05/95. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol* 2005 Aug;23(22):4963-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939920>

12. ENFERMEDAD METASTÁSICA

Aproximadamente el 30 % de los pacientes con cáncer urotelial debuta con enfermedad con invasión muscular; cerca de la mitad recidiva después de la cistectomía radical en función del estadio anatomopatológico del tumor primario y del estado ganglionar. Las recidivas locales representan en torno al 30 % de las recidivas, mientras que las metástasis a distancia son más frecuentes. Alrededor del 10 %-15 % de los pacientes ya tiene metástasis en el momento del diagnóstico (1). Antes del desarrollo de una quimioterapia eficaz, los pacientes con cáncer urotelial metastásico rara vez superaban una mediana de supervivencia de 3-6 meses (2).

12.1 Factores pronósticos y decisiones terapéuticas

El cáncer de vejiga es un tumor quimiosensible. Las tasas de respuesta varían en función de factores relacionados con el paciente y la enfermedad antes del tratamiento. Se han determinado algunos factores pronósticos de la respuesta y la supervivencia. En un análisis multifactorial, un EF de Karnofsky menor o igual al 80 % y la presencia de metástasis viscerales fueron factores pronósticos independientes de una supervivencia escasa tras el tratamiento con MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino). Estos factores pronósticos de 'Bajorin' (3) también se han validado para poli-quimioterapias más modernas (4, 5) y son esenciales para evaluar los resultados de estudios en fase II y estratificar ensayos en fase III (6, 7). Se obtuvieron más datos sobre el valor pronóstico de una fosfatasa alcalina elevada y el número de focos de enfermedad ($> 0 \leq 3$) de forma prospectiva (8). Un análisis retrospectivo reveló que, en pacientes ancianos, un EF (Eastern Cooperative Oncology Group) de 2-3 y una concentración de hemoglobina < 10 mg/dl fueron factores predictivos independientes de una supervivencia escasa (9). La edad no influye en la respuesta ni los efectos tóxicos (9).

Además de estos factores pronósticos, las decisiones terapéuticas deben basarse en la función renal del paciente para determinar si éste es suficientemente 'apto' para recibir un régimen combinado con cisplatino (aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/min, EF, comorbilidad) (10-14). Hasta ahora, no existe una definición aceptada de forma general de los pacientes 'aptos' o 'no aptos' (15).

12.2 Monoquimioterapia

Se han descrito tasas variables de respuesta a monoquimioterapia de primera línea, con tan sólo un 12 % con cisplatino en comparación con MVAC (7), un 12 % con carboplatino (10), un 42 % con paclitaxel (16), un 31 % con fordocetaxel (17), un 29 % con metotrexato, un 19 % con doxorubicina, un 15 % con epirubicina, un 13 % con mitomicina C, un 35 % con 5-FU, un 14 % con paravinblastina, un 29 % con ifosfamida y un 8 % con ciclofosfamida (18, 19). El dato más sólido en relación con la monoterapia es una tasa de respuesta aproximada del 25 % con gemcitabina como tratamiento de primera y segunda línea en varios ensayos en fase II de mayor tamaño (20-27).

Las respuestas a monoterapias suelen durar poco y las respuestas completas son raras. Cabe destacar que no se ha comunicado supervivencia sin enfermedad a largo plazo con monoquimioterapia. La mediana de supervivencia en estos pacientes es de tan sólo 6-9 meses. No cabe esperar que los pacientes con un EF de la OMS de 3-4, con o sin factores pronósticos negativos adicionales, se beneficien de la poliquimioterapia. El abordaje más adecuado de este grupo de pacientes consiste en el tratamiento paliativo óptimo o, como máximo, monoquimioterapia.

12.3 Quimioterapia de primera línea convencional para los pacientes 'aptos'

La poliquimioterapia con cisplatino ha sido el tratamiento de referencia desde finales de los años ochenta. MVAC ha resultado ser superior a la monoterapia con cisplatino y CISCA (cisplatino, ciclofosfamida y doxorubicina) (7, 28) y, más recientemente, a cisplatino/docetaxel (29). MVAC y gemcitabina/cisplatino (GC) han prolongado la supervivencia hasta 14,8 y 13,8 meses, respectivamente (30-32). No se ha demostrado que ninguna de las dos combinaciones sea superior a la otra, pero no se ha analizado la equivalencia, con unas tasas de respuesta del 46 % y 49 % con MVAC y GC, respectivamente. Los resultados de supervivencia a largo plazo confirmaron la equivalencia prevista de los dos regímenes (8). La principal diferencia entre las combinaciones mencionadas anteriormente fue la toxicidad, siendo GC menos tóxica (32). MVAC se tolera mejor con el uso de G-CSF (29, 33).

MVAC en dosis altas (HD-MVAC) con G-CSF es menos tóxico y más eficaz que el régimen MVAC habitual en cuanto a densidad de dosis, respuesta completa y supervivencia a los 2 años. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la mediana de supervivencia entre los dos regímenes (34, 35).

Se ha comprobado que todos los focos de enfermedad responden a la poliquimioterapia a base de cisplatino, si bien se han comunicado con mayor frecuencia en los ganglios linfáticos. Se ha descrito una tasa de respuesta del 66 % y 77 % con MVAC y HD-MVAC, respectivamente, en ganglios linfáticos retroperitoneales frente al 29 % y 33 % en focos extraganglionares (34). Los focos de enfermedad también influyen en la supervivencia a largo plazo. En la enfermedad con afectación ganglionar exclusiva, el 20,9 % de los pacientes siguieron vivos a los 5 años en comparación con tan sólo el 6,8 % de aquellos con metástasis viscerales (8).

Aún se está investigando una mayor intensificación del tratamiento por medio del uso de nuevos regímenes triples en dosis altas o la adición de tratamientos dirigidos. Estas estrategias deben reservarse para los ensayos clínicos y no son adecuadas para uso sistemático (36, 37).

12.4 Quimioterapia con carboplatino en pacientes 'aptos'

No se ha comprobado que la quimioterapia con carboplatino sea equivalente a combinaciones con cisplatino. Sin embargo, probablemente es inferior, por lo que no debe considerarse intercambiable ni de referencia. En el único estudio en fase III aleatorizado de quimioterapia con carboplatino se observó una tasa de respuesta desalentadora de tan sólo el 28,2 % en el grupo experimental (paclitaxel/carboplatino) en comparación con MVAC y tuvo que cerrarse de forma prematura debido a un ritmo bajo de acumulación de pacientes. Así pues, no existen datos científicos de que este doblete tenga una eficacia suficiente para uso en primera línea (38).

Varias poliquimioterapias con carboplatino o cisplatino en ensayos aleatorizados en fase II han deparado tasas de respuestas completas más bajas y una menor supervivencia global en los grupos de carboplatino (39-41).

12.5 Poliquimioterapia sin platino

Se han estudiado combinaciones con gemcitabina y paclitaxel en diferentes pautas como tratamientos de primera y segunda línea. Aparte de toxicidad pulmonar grave con un régimen semanal de ambos medicamentos, esta combinación fue bien tolerada y logró tasas de respuesta del 38 % y 60 % en ambas líneas. Dado que no existe una comparación aleatorizada con la quimioterapia con cisplatino de referencia, no se recomienda la poliquimioterapia sin platino como primera línea en los pacientes que son suficientemente aptos (27, 42-48).

12.6 Quimioterapia en pacientes 'no aptos' para recibir cisplatino

Hasta el 50 % de los pacientes no son aptos para recibir quimioterapia con cisplatino, ya sea por un EF deficiente o por insuficiencia renal, o por la existencia de comorbilidad que impide una hidratación de volumen elevado (49, 50). En estos casos, resulta razonable una combinación con carboplatino o la monoquimioterapia (10, 11). Las combinaciones sin platino, como quimioterapia de primera línea en los pacientes con dos factores pronósticos adversos (filtración glomerular < 50-60 ml/minuto y EF \geq 2) deben reservarse para uso experimental porque no se han evaluado en pacientes puramente 'no aptos' y podrían ser demasiado tóxicas.

Los ensayos con pacientes 'no aptos' bien definidos o pacientes con varios factores pronósticos adversos son raros. El primer ensayo aleatorizado en fase II/III en este contexto lo llevó a cabo el EORTC y en él se comparó carboplatino/vinblastina/metotrexato con carboplatino/gemcitabina en pacientes que no eran aptos para recibir cisplatino. El análisis en fase II de este ensayo reveló que los pacientes con ambos factores de estratificación (EF de 2 e insuficiencia renal) no se beneficiaron de la poliquimioterapia. En este subgrupo de pacientes de mal pronóstico han de emplearse otras modalidades terapéuticas, tales como monoterapia, tratamiento paliativo óptimo o medicamentos con mecanismos alternativos de acción en el seno de ensayos clínicos (51).

12.7 Tratamiento de segunda línea

Los datos relativos a la quimioterapia de segunda línea son muy variables y los factores pronósticos no están claros en este contexto. Los factores pronósticos propuestos comprenden la elección de quimioterapia de primera línea (perioperatoria/metastásica), quimiosensibilidad previa, duración de la respuesta al tratamiento de primera línea, presencia de metástasis viscerales, EF y factores pronósticos de 'Bajorin'. Hasta hace poco, no había una quimioterapia definida de referencia en este contexto. La reexposición 12 meses o más después de la respuesta a un régimen anterior de quimioterapia es una estrategia razonable.

Las tasas de respuesta de segunda línea a paclitaxel (semanal), docetaxel, oxaliplatino, ifosfamida, topotecán, lapatinib, gefitinib y bortezomib oscilan entre el 0 % y el 13 % en pequeños ensayos en fase II (52-60). Aunque gemcitabina también ha deparado tasas de respuesta excelentes en el contexto de segunda línea (20, 24-27), la mayoría de los pacientes ya reciben este medicamento como parte del tratamiento de primera línea.

En un ensayo en fase II, pemetrexed 500 mg/m², administrado cada 3 semanas, se demostró una tasa de respuesta prometedora del 28 % y una toxicidad controlable con la adición de suplementos de vitamina B12 y ácido fólico y profilaxis con dexametasona (61). Esta tasa de respuesta excelente no pudo confirmarse en un segundo ensayo más pequeño (62).

Paclitaxel/gemcitabina deparó unas tasas de respuesta del 38 %-60 %, en función de la respuesta previa al tratamiento y la indicación de la quimioterapia previa. Por desgracia, no se han realizado ensayos en fase III aleatorizados adecuados para evaluar el valor real de esta combinación de segunda línea (2, 43, 47).

Vinflunina, un nuevo alcaloide de la vinca de tercera generación, ha logrado una tasa de respuestas objetivas del 18 % y control de la enfermedad en el 67 % (63). Hace poco se ha publicado un ensayo en fase III aleatorizado de vinflunina más el tratamiento paliativo óptimo (TPO) frente al TPO aislado en pacientes con progresión después del tratamiento de primera línea con poliquimioterapia con platino por enfermedad metastásica (64). Los resultados revelaron una actividad moderada (tasa de respuesta global, 8,6 %), un efecto clínico beneficioso con un perfil de seguridad favorable y, lo que es más importantes, un efecto beneficioso sobre la supervivencia a favor de vinflunina, que fue estadísticamente significativo en la población de pacientes elegibles (no en la población IT). En relación con el tratamiento de segunda línea en el cáncer urotelial avanzado o metastásico, este ensayo alcanzó el grado más alto de comprobación científica jamás comunicado. En la actualidad, vinflunina es el único tratamiento de segunda línea aprobado; cualquier otro tratamiento debe efectuarse en el contexto de ensayos clínicos.

12.8 Enfermedad de bajo volumen y cirugía posterior a la quimioterapia

Con la poliquimioterapia con cisplatino pueden obtenerse tasas de respuesta excelentes en los pacientes con tan sólo metástasis ganglionares, un EF bueno y una función renal adecuada, lo que comprende un alto grado de respuestas completas, de modo que hasta el 20 % de los pacientes presentó supervivencia sin enfermedad a largo plazo (8, 35, 65, 66). La migración del estadio podría intervenir en este avance pronóstico positivo.

Un estudio retrospectivo sobre la cirugía posterior a la quimioterapia después de una respuesta completa o parcial indicó que la cirugía podría contribuir a la supervivencia sin enfermedad a largo plazo en pacientes seleccionados (67-69).

12.9 Bisfosfonatos

Se ha comunicado que la prevalencia de metástasis óseas (MO) en los pacientes con cáncer urotelial avanzado/metastásico es del 30 %-40 % (70). Las complicaciones óseas por MO ejercen un efecto perjudicial sobre el dolor y la calidad de vida y también conllevan una mayor mortalidad (71). Los bisfosfonatos reducen y retrasan los episodios relacionados con el esqueleto debidos a MO al inhibir la resorción ósea. Por consiguiente, en los pacientes con MO, con independencia del tipo de cáncer, debe plantearse el tratamiento con bisfosfonatos (71).

Hasta la fecha, tan sólo un ensayo en fase III aleatorizado y controlado con placebo publicado, pero hasta ahora sin revisión científica externa, ha confirmado el efecto beneficioso del ácido zoledrónico en el tratamiento de las MO por cáncer urotelial. Los pacientes con cáncer urotelial tratados con ácido zoledrónico presentaron una reducción de los episodios relacionados con el esqueleto, así como una mejora de la calidad de vida y la supervivencia global al cabo de un año. El ácido zoledrónico es el único bisfosfonato que ha sido estudiado (72) y autorizado para el tratamiento de las MO en todos los tipos de tumores. El tratamiento con bisfosfonatos debe ir acompañado de suplementos de calcio y vitamina D. Los regímenes posológicos deben seguir las recomendaciones oficiales correspondientes y ajustarse con arreglo a las enfermedades preexistentes (71).

12.10 Conclusiones acerca de la enfermedad metastásica

| Conclusión | GCC |
|--|-----|
| El carcinoma urotelial es un tumor quimiosensible | |
| El estado funcional y la presencia o ausencia de metástasis viscerales son factores pronósticos independientes de la supervivencia. Estos factores son al menos tan importantes como el tipo de quimioterapia administrada | 3 |

| | |
|--|----|
| La poliquimioterapia con cisplatino puede lograr una mediana de supervivencia de hasta 14 meses, con comunicación de supervivencia sin enfermedad a largo plazo en aproximadamente el 15 % de los pacientes con enfermedad ganglionar y un buen estado funcional | 1b |
| La monoquimioterapia depara tasas bajas de respuesta de duración generalmente corta | 2a |
| La poliquimioterapia con carboplatino es menos eficaz que la quimioterapia a base de cisplatino en cuanto a respuesta completa y supervivencia | 2a |
| La poliquimioterapia sin platino ha logrado respuestas notables en el contexto de primera y segunda línea, pero no se ha evaluado frente a la quimioterapia de referencia en pacientes aptos o en un grupo de pacientes puramente no aptos | 2a |
| Hasta ahora, no hay ninguna quimioterapia de referencia definida para los pacientes 'no aptos' con cáncer urotelial avanzado o metastásico | 2b |
| Vinflunina alcanzó el grado más elevado de comprobación científica jamás comunicado para uso en segunda línea | 1b |
| La cirugía posterior a la quimioterapia después de una respuesta parcial o completa podría contribuir a la supervivencia sin enfermedad a largo plazo | 3 |
| El ácido zoledrónico es el único bisfosfonato estudiado y aprobado en todos los tipos de cáncer, incluido el cáncer urotelial, que ha demostrado reducir y retrasar los episodios relacionados con el esqueleto en caso de metástasis óseas | 2a |

12.11 Recomendaciones relativas a la enfermedad metastásica

| Recomendación | GCC | GR |
|---|-----|----|
| Los factores pronósticos orientan la elección del tratamiento | | B |
| Tratamiento de primera línea para los pacientes aptos: poliquimioterapia a base de cisplatino con GC, MVAC, preferiblemente con G-CSF, o HD-MVAC con G-CSF | | A |
| En los pacientes aptos para recibir cisplatino no se recomienda el tratamiento de primera línea: no se recomienda el uso de carboplatino y de poliquimioterapia sin platino | | B |
| Tratamiento de primera línea en los pacientes no aptos para recibir cisplatino: poliquimioterapia con carboplatino o monoterapias | | C |
| Tratamiento de segunda línea: vinflunina en los pacientes con progresión después de la poliquimioterapia a base de platino por enfermedad metastásica o en ensayos clínicos | | A* |
| Los pacientes con metástasis óseas deben recibir tratamiento con bisfosfonatos | 1b | A |
| <i>*El grado de recomendación A se encuentra debilitado por un problema de significación estadística.</i> | | |

12.12 Bibliografía

1. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. J Urol 2005 Jul;174(1):14-20.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947569>
2. Sternberg CN, Vogelzang NJ. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. Crit Rev Oncol Hematol 2003 Jun;46(Suppl):S105-S115.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850531>

3. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999 Oct;17(10):3173-81.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506615>
4. Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, Climent MA, González-Larriba JL, Carles J, de la Cruz JJ, Guillem V, Díaz-Rubio E, Cortés-Funes H, Baselga J; Spanish Oncology Genitourinary Group. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer* 2002 Aug;95(4):751-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209718>
5. Sengeløv L, Kamby C, von der Maase H. Metastatic urothelial cancer: evaluation of prognostic factors and change in prognosis during the last twenty years. *Eur Urol* 2001 Jun;39(6):634-42.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464051>
6. Bajorin D. The phase III candidate: can we improve the science of selection? *J Clin Oncol* 2004 Jan;22(2):211-3.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665614>
7. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992 Jul;10(7):1066-73.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607913>
8. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jul;23(21):4602-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041>
9. Bamias A, Efsthathiou E, Mouloupoulos LA, Gika D, Hamilos G, Zorzou MP, Kakoyiannis C, Kastiritis E, Bozas G, Papadimitriou C, Dimopoulos MA. The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2005 Feb;16(2):307-13.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668289>
10. Bellmunt J, Albanell J, Gallego OS, Ribas A, Vicente P, Carulla J, De Torres J, Morote J, Lopez M, Solé LA. Carboplatin, methotrexate, and vinblastine in patients with bladder cancer who were ineligible for cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1992 Oct;70(7):1974-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1525774>
11. Bellmunt J, de Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001 Nov;37(17):2212-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11677109>
12. Yagoda A. Chemotherapy of metastatic bladder cancer. *Cancer* 1980 Apr;45(7 Suppl):1879-88.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7189443>
13. Raj GV, Iasonos A, Herr H, Donat SM. Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for Cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006 Jul;24(19):3095-100.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809735>
14. Carles J, Nogué M, Domènech M, Pérez C, Saigi E, Villadiego K, Guasch I, Ibeas R. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* 2000 Jun;59(1):24-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895062>
15. Sternberg CN, Donat SM, Bellmunt J, Millikan RE, Stadler W, De Mulder P, Sherif A, von der Maase H, Tsukamoto T, Soloway MS. Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemoth
16. Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, Neuberg D, Johnson DH, Smith JL, Hudes GR, Schultz SM, Loehrer PJ. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994 Nov;12(11):2264-70.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7525883>
17. de Wit R, Kruij WH, Stoter G, de Boer M, Kerger J, Verweij J. Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer; results of a phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer* 1998 Nov;78(10):1342-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823976>
18. Yagoda A. Chemotherapy of urothelial tract tumors. *Cancer* 1987 Aug;60(3 Suppl):574-85.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3297286>
19. Roth BJ, Bajorin DF. Advanced bladder cancer: the need to identify new agents in the post-M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) world. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2):894-900.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853569>

20. von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003 Feb;3(1):11-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597345>
21. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, Huan S, Murray N. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997 Dec;15(12):3441-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9396395>
22. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997 Nov;15(11):3394-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9363871>
23. Marengo D, Castagneto B, Zai S. Gemcitabine monochemotherapy in the elderly patient with advanced bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:150b (abstr 2414).
24. Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, Calabresi F. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 1994 Feb;5(2):182-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8186164>
25. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, Luporini G, Gridelli C, Frassinetti GL, Oliva C, Pacini M, De Lena M. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998 Jul;34(8):1208-12.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849481>
26. Gebbia V, Testa A, Borsellino N, Mauceri G, Varvara F, Tirrito ML, Sambataro D, Fallica G. Single agent 2',2'-difluorodeoxycytidine in the treatment of metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Clin Ter* 1999 Jan-Feb;150(1):11-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367539>
27. Albers P, Siener R, Härtle M, Fallahi M, Haeutle D, Perabo FG, Steiner G, Blatter J, Müller SC; German TCC Study Group of the German Association of Urologic Oncology. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma – prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie* 2002 Feb;25(1):47-52.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893883>
28. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990 Jun;8(6):1050-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2189954>
29. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, Bafaloukos D, Kalofonos C, Xiros N, Zervas A, Mitropoulos D, Samantas E, Pectasides D, Papakostas P, Gika D, Kourousis C, Koutras A, Papadimitriou C, Bamias C, Kosmidis P, Dimopoulos MA; Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004 Jan;22(2):220-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665607>
30. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED, Bander N et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989 Dec;64(12): 2448-58.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2819654>
31. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED Jr., Bander N, Weiselberg LR. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1988 Mar;139(3):461-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343727>
32. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000 Sep;18(17):3068-77.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674>
33. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, Sternberg C, Wong G, Grous J, Yagoda A, Fain K, Moore MA, Clarkson B et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988 Jun;318(22):1414-22.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2452983>
34. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes F, Spina M, van Groeningen CJ, de Balincourt C, Collette L; European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001 May;19(10):2638-46.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352955>

35. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes JA, Spina M, van Groeningen CJ, Duclos B, Roberts JT, de Balincourt C, Collette L; EORTC Genito-Urinary Cancer Group. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006 Jan;42(1):50-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330205>
36. Milowsky MI, Nanus DM, Maluf FC, Mironov S, Shi W, Iasonos A, Riches J, Regazzi A, Bajorin DF. Final results of sequential doxorubicin plus gemcitabine and ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol* 2009 Sep 1;27(25):4062-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636012>
37. Hussain MH, MacVicar GR, Petrylak DP, Dunn RL, Vaishampayan U, Lara PN Jr, Chatta GS, Nanus DM, Glode LM, Trump DL, Chen H, Smith DC; National Cancer Institute. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol* 2007 Jun 1;25(16):2218-24.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538166>
38. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kross S, Edelman MJ, Hudes GR, Wilding G. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004 Apr;100(8):1639-45.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15073851>
39. Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, Barbanti G, De Capua B, De Lauretis A, Salvestrini F, Mondillo S, Francini G. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer* 1996 Jan;77(2):344-51.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625244>
40. Carteni G, Dogliotti L, Crucitta E, Martoni A, Siena S, Onat H, Bertetto O, Bono A, Amadori D, Marini L. Phase II randomised trial of gemcitabine plus cisplatin (GP) and gemcitabine plus carboplatin (GC) in patients (pts) with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (TCCU). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: abstr 1543.http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=102093
41. Bellmunt J, Ribas A, Eres N, Albanell J, Almanza C, Bermejo B, Solé LA, Baselga J. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997 Nov;80(10):1966-72.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366300>
42. Sternberg CN, Calabrò F, Pizzocaro G, Marini L, Schnetzer S, Sella A. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001 Dec;92(12):2993-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753976>
43. Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, O'Rourke T, Ortega G, Steis RG, Morrissey LH, Johnson V, Hainsworth JD. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2001 Jun;19(12):3018-24.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408496>
44. Parameswaran R, Fisch MJ, Ansari RH, Fox EP, Sweeney CJ, Einhorn LH. A Hoosier Oncology Group phase II study of weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional cell (TCC) carcinoma of the bladder. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;200:abstr 798.http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=10&abstractID=798
45. Guardino AE, Srinivas S. Gemcitabine and paclitaxel as second line chemotherapy for advanced urothelial malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: abstr 2413.http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=16&abstractID=2413
46. Fechner GH, Siener R, Reimann M et al. Randomized phase II trial of gemcitabine and paclitaxel with or without maintenance treatment in patients with cisplatin refractory transitional cell carcinoma. *J Urol* 2002;167(Suppl 4):abstr 284.
47. Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel T, Todd MB, Raghavan D, Oh WK, Smith MR, Nicol SJ, Stadler WW. Gemcitabine (G) and paclitaxel (P) every two weeks (GP2w): a completed multicenter phase II trial in locally advanced or metastatic urothelial cancer (UC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: abstr 767.http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+&+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=16&abstractID=767
48. Calabrò F, Lorusso V, Rosati G, Manzione L, Frassinetti L, Sava T, Di Paula ED, Alonso S, Sternberg CN. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer*. 2009 Jun 15;115(12):2652-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396817>

49. Nogué-Aliguer M, Carles J, Arrivi A, Juan O, Alonso L, Font A, Mellado B, Garrido P, Sáenz A; Spanish Cooperative Group. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer* 2003 May;97(9):2180-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712469>
50. Balducci L. Evidence-based management of cancer in the elderly. *Cancer Control* 2000 Jul-Aug;7(4):368-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895132>
51. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, Skoneczna I, Marreaud S, de Wit R, Sylvester R. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009 Nov 20;27(33):5634-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668>
52. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002 Feb;20(4):937-40.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844814>
53. Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, Johnson PW, Waxman J. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer* 1997;75(4):606-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052419>
54. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Sadan S, Kelly WK, Scher HI, Bajorin DF. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997 May;15(5):1853-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164195>
55. Moore M, Winqvist E, Vokes E, Hirte H, Hoving K, Stadler W. Phase II study of oxaliplatin in patients with inoperable, locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract (TCC) who have received prior chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: abstr 1638.http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=100319
56. Witte RS, Manola J, Burch PA, Kuzel T, Weinschel EL, Loehrer PJ Sr. Topotecan in previously treated advanced urothelial carcinoma: an ECOG phase II trial. *Invest New Drugs* 1998;16(2):191-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9848585>
57. Petrylak D, Faulkner J, Van Veldhuizen P, Mansukhani M, Crawford E. Evaluation of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium: a Southwest Oncology Group Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: abstr 1619.http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=104215
58. Sridhar S, Stadler W, Le L, Hedley D, Pond G, Wright J, Vokes E, Thomas S, Moore M. Phase II study of bortezomib in advanced or metastatic urothelial cancer. A trial of the Princess Margaret Hospital [PMH] Phase II Consortium. *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol 23, No 16S Part I of II (June 1 Suppl), 2005:4677.http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=34&abstractID=33648
59. Wulfing C, Machiels J, Richiels D, Grimm M, Treiber U, de Groot M, Beuzeboc P, Farrel J, Stone NL, Leopold L, El-Hariry I. A single arm, multicenter, open-label, phase II study of lapatinib as 2L treatment of pts with locally advanced/metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract. *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol 23, No 16S, Part I of II (June 1 Suppl) 2005:4594.http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=34&abstractID=31739
60. Witte RS, Elson P, Bono B, Knop R, Richardson RR, Dreicer R, Loehrer PJ Sr. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1997 Feb;15(2):589-93.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053481>
61. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, Vaughn DJ, Arning M, Curiel RE, Obasaju CK, Wang Y, NicolSJ, Kaufman DS. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2006 Jul;24(21):3451-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849761>
62. Galsky MD, Mironov S, Iasonos A, Scattergood J, Boyle MG, Bajorin DF. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Invest New Drugs* 2007 Jun;25(3):265-70.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17146733>
63. Culine S, Theodore C, De Santis M, Bui B, Demkov T, Lorenz J, Rolland F, Delgado FM, Longerey B, James N. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer* 2006 May;94(10):1395-401.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622447>
64. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winqvist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing

- regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009 Sep 20;27(27):4454-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687335>
65. Stadler WM. Gemcitabine doublets in advanced urothelial cancer. *Semin Oncol* 2002 Feb;29(1 Suppl 3):15-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11894003>
66. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, Redman B, Smith DC. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001 May;19(9):2527-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331332>
67. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001 Mar;165(3):811-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176475>
68. Sweeney P, Millikan R, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Pettaway CA, Grossman HB, Dinney CP, Swanson DA, Pisters LL. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol* 2003 Jun;169(6):2113-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771730>
69. Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, Shen Y, Swanson DA, Logothetis CJ, Millikan RE. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M.D. Anderson experience. *J Urol* 2004 Jan;171(1):145-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665863>
70. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001 Jun;27(3):165-76. Review. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11417967>
71. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crinò L, Dirix L, Gnani M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thürlimann B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008 Mar;19(3):420-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299>
72. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004 Jun 15;100(12):2613-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197804>

13. CALIDAD DE VIDA

La evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) tiene en cuenta la función física, emocional y social.

Se han validado varios cuestionarios, por ejemplo, FACT (Evaluación funcional del tratamiento del cáncer)-G (1), QLQ-C30 del EORTC (1) y SF (Cuestionario abreviado)-36 (3, 4), para evaluar la CVRS en los pacientes con cáncer de vejiga. Ha de emplearse una prueba psicométrica, como el FACT-B, para registrar la morbilidad del cáncer de vejiga. Recientemente, nuevas técnicas de entrevista intensiva añaden información útil a los conocimientos de la CVRS, lo que depende en gran medida de las preferencias individuales de los pacientes en vida (5).

Por desgracia, en la mayoría de los estudios retrospectivos no se evalúa la asociación entre CVRS y problemas concretos del cáncer de vejiga después de la cistectomía, como incontinencia o potencia. Además, tan sólo en raras ocasiones se han tenido en cuenta covariables importantes, como la edad del paciente, el estado mental, la capacidad de afrontamiento o el sexo (6). Sigue siendo difícil predecir el efecto de los síntomas posterapéuticos dadas las diferencias individuales en la tolerancia a los síntomas.

Existe cierta polémica acerca del mejor tipo de derivación urinaria en relación con la calidad de vida del paciente (7). En algunos estudios no se han demostrado diferencias (8, 9). Como resultado de la mejora de las técnicas quirúrgicas y la sustitución vesical ortotópica, algunos estudios más recientes se muestran a favor de los sustitutos vesicales continentes (10-17). En un estudio (17) se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a CVRS a favor de las neovejigas. En particular, se ha demostrado que los parámetros de CVRS constituyen un factor pronóstico independiente de la supervivencia global (18). Los pacientes con un sustituto vesical continente normalmente presentan

puntuaciones más favorables que aquellos con una derivación incontinente, según lo evaluado mediante la imagen corporal, la actividad social y la función física (11, 16).

En el cáncer de vejiga incurable o metastásico, la CVRS se reduce debido a los problemas miccionales asociados, la hemorragia, el dolor y, por tanto, la alteración de la vida social y sexual (19). Puede obtenerse alivio de los síntomas relacionados con la vejiga mediante cirugía paliativa (20), radioterapia (21) o quimioterapia (22), aunque hay muy poca bibliografía en la que se describa la CVRS en pacientes con cáncer de vejiga tratados de forma paliativa (23).

Otros tratamientos definitivos del cáncer de vejiga con invasión muscular, por ejemplo, procedimientos con conservación de la vejiga trimodales, han deparado supervivencias similares en comparación con la cistectomía. Sin embargo, la repercusión en la CVRS ha sido controvertida (24-29).

13.1 Conclusiones acerca de la calidad de vida

| Conclusión | GCC |
|--|-----|
| No se han realizado estudios prospectivos aleatorizados sobre la CVRS en los que se evalúen diferentes formas de tratamiento definitivo del cáncer de vejiga invasor | |
| La CVRS global tras la cistectomía sigue siendo buena en la mayoría de los pacientes, con independencia del tipo de derivación urinaria utilizado. Algunos datos indican que las derivaciones continentes deparan una mejor CVRS | 2b |

13.2 Recomendaciones relativas a la calidad de vida

| Recomendación | GR |
|---|----|
| La CVRS en los pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular debe evaluarse mediante cuestionarios validados | A |
| Deben ofrecerse desviaciones urinarias continentes por motivos de CVRS, siempre que la edad del paciente, la personalidad, la capacidad de afrontamiento y las variables tumorales sean adecuadas | C |

13.3 Bibliografía

1. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993 Mar;11(3):570-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445433>
2. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993 Mar;85(5):365-76.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
3. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 Jun;30(6):473-83.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>
4. Ware JE Jr, Keller SD, Gandek B, Brazier JE, Sullivan M. Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. International Quality of Life Assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 1995 Summer;11(3):525-51.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7591551?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=2
5. Ramirez A, Perrotte P, Valiquette L, Benard F, McCormack M, Saad F, Fournier C, Shariat S, Karakiewicz PI. Exploration of health-related quality of life areas that may distinguish between continent diversion and ileal conduit patients. *Can J Urol* 2005 Feb;12(1):2537-42.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15777491>
6. Månsson A, Caruso A, Capovilla E, Colleen S, Bassi P, Pagano F, Månsson W. Quality of life after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution: a comparison between Italian and Swedish men. *BJU Int* 2000 Jan;85(1):26-31.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619940>

7. World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. Urinary diversion. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):17-49.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280907>
8. Månsson A, Davidsson T, Hunt S, Månsson W. The quality of life in men after radical cystectomy with a continent cutaneous diversion or orthotopic bladder substitution: is there a difference? *BJU Int* 2002 Sep;90(4):386-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175394>
9. Wright JL, Porter MP. Quality-of-life assessment in patients with bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007 Mar;4(3):147-54.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347659>
10. van der Veen JH, van Andel G, Kurth KH. Quality-of-life assessment in bladder cancer. *World J Urol* 1999 Aug;17(4):219-24.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10460404>
11. Dutta SC, Chang SC, Coffey CS, Smith JA Jr, Jack G, Cookson MS. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. *J Urol* 2002 Jul;168(1):164-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050514>
12. Okada Y, Oishi K, Shichiri Y, Kakehi Y, Hamaguchi A, Tomoyoshi T, Yoshida O. Quality of life survey of urinary diversion patients: comparison of continent urinary diversion versus ileal conduit. *Int J Urol* 1997 Jan;4(1):26-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179663>
13. Gerharz EW, Weingärtner K, Dopatka T, Köhl UN, Basler HD, Riedmiller HN. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: results of a retrospective interdisciplinary study. *J Urol* 1997 Sep;158(3 Pt 1):778-85.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258080>
14. Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, Boyd S, Lieskovsky G, Skinner DG. Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, cutaneous or urethral kock pouch. *J Urol* 1999 Jul;162(1):77-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379744>
15. Hara I, Miyake H, Hara S, Gotoh A, Nakamura I, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer: a comparison of ileal conduit and orthotopic bladder replacement. *BJU Int* 2002 Jan;89(1):10-13.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11849152>
16. Hardt J, Filipas D, Hohenfellner R, Egle UT. Quality of life in patients with bladder carcinoma after cystectomy: first results of a prospective study. *Qual Life Res* 2000 Feb;9(1):1-12.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10981202>
17. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, Kemmler G, Bartsch G, Höftl L, Stenzl A. Life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *Semin Urol Oncol* 2001 Feb;19(1):18-23.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11246729>
18. Roychowdhury DF, Hayden A, Liepa AM. Health-related quality-of-life parameters as independent prognostic factors in advanced or metastatic bladder cancer. *J Clin Oncol* 2003 Feb;21(4):673-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586805>
19. Fosså SD, Aaronson N, Calais da Silva F, Denis L, Newling D, Hosbach G, Kaalhus O. Quality of life in patients with muscle-infiltrating bladder cancer and hormone-resistant prostatic cancer. *Eur Urol* 1989;16(5):335-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2476317>
20. Nagele U, Anastasiadis AG, Merseburger AS, Corvin S, Hennenlotter J, Adam M, Sievert KD, Stenzl A, Kuczyk MA. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol* 2007 Aug;25(4):401-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525849>
21. Fokdal L, Høyer M, von der Maase H. Radical radiotherapy for urinary bladder cancer: treatment outcomes. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006 Feb;6(2):269-79.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445379?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=1
22. Rödel C, Weiss C and Sauer R. Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: the European perspective. *Semin Radiat Oncol* 2005 Jan;15(1):28-35.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15662604>
23. Mommsen S, Jakobsen A, Sell A. Quality of life in patients with advanced bladder cancer. A randomized study comparing cystectomy and irradiation—the Danish Bladder Cancer Study Group (DAVECA protocol 8201). *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1989;125:115-20.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2699072>
24. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002 Jul;20(14):3061-71.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118019>
25. Merseburger AS, Kuczyk MA. The value of bladder-conserving strategies in muscle-invasive bladder carcinoma compared with radical surgery. *Curr Opin Urol* 2007 Sep;17(5):358-62.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762631>

26. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, Rödel C, Schoenberg M, Shipley W. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):80-92.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280910>
27. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(35):5536-44.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158539>
28. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS. Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. *Ann Med* 2000 Feb;32(1):34-42.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10711576>
29. Lodde M, Palermo S, Comploj E, Signorello D, Mian C, Lusuardi L, Longhi E, Zanon P, Mian M, PychaA. Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2005 Jun;47(6):773-8; discussion 778-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925072>

14. SEGUIMIENTO

Un calendario de control de la enfermedad adecuado ha de basarse en:

- cronología natural de las recidivas
- probabilidad de recidiva de la enfermedad
- deterioro funcional en lugares concretos
- posibilidades de tratamiento de una recidiva (1).

Hace poco se ha presentado un nomograma, basado en 728 pacientes cistectomizados. Los factores predictivos habituales fueron el estadio anatomopatológico del tumor primario (pTN) y el estado ganglionar (pN). La predicción de las recidivas aumentó en un 3,2 % cuando en el nomograma se incluyó: edad, invasión linfovascular, CIS, quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante y radioterapia adyuvante (2).

En series actuales de cistectomía se ha demostrado una probabilidad de recidiva pélvica del 5 %-15 %. Casi todas las recidivas se manifiestan durante los primeros 24 meses, a menudo en los 6-18 meses posteriores a la cirugía. Sin embargo, se han producido recidivas tardías hasta 5 años después de la cistectomía. De nuevo, el pTN y el pN fueron predictivos de la aparición de recidivas pélvicas.

Los pacientes tienen un mal pronóstico tras la recidiva pélvica. Incluso con tratamiento, la mediana de supervivencia oscila entre 4 y 8 meses después del diagnóstico. El tratamiento definitivo puede conseguir, en ocasiones, una supervivencia prolongada, si bien, en la mayoría de los casos, proporciona un alivio significativo de los síntomas. El tratamiento consiste en quimioterapia sistémica, cirugía local o radioterapia.

14.1 Foco de recidiva

14.1.1 Recidivas a distancia

Se observan recidivas a distancia hasta en el 50 % de los pacientes tratados con cistectomía. Casi todas las recidivas se producen durante los primeros 24 meses, aunque se ha observado progresión después de más de 10 años (3). De nuevo, el pTN y el pN fueron factores de riesgo (4).

Los focos más probables de recidiva a distancia son los pulmones, el hígado y los huesos (5). Rara vez se observan recidivas en las vías urinarias superiores (2 %-7 %). Sin embargo, cuando aparecen, suelen hacerlo en los 22-40 meses siguientes a la cistectomía (1,5-7). A menudo, los regímenes de vigilancia no logran detectar tumores antes de que surjan síntomas. La nefroureterectomía radical puede lograr una supervivencia prolongada (6).

14.1.2 Tumores uretrales secundarios

La incidencia de tumores uretrales secundarios es del 5 %-17 % y es especialmente probable que aparezcan al cabo de 1-3 años de la cirugía. En la mayoría de los pacientes ya no está justificada la uretrectomía profiláctica en el momento de la cistectomía. En los varones, el factor de riesgo más importante de aparición de recidiva uretral es la invasión del estroma prostático (21 %-64 %) (8-10).

En las mujeres, el factor de riesgo es la afectación del cuello de la vejiga (11). Muchos estudios han demostrado que el riesgo de recidiva uretral tras una derivación ortotópica (0,9 %-4 %) (8, 12-14) es significativamente menor que después de una derivación no ortotópica (6,4 %-11,1 %) (8, 13).

Hay pocos datos y consenso en relación con el seguimiento uretral, de modo que algunos autores recomiendan la vigilancia sistemática mediante citología de lavado uretral y citología urinaria (12), mientras que otros ponen en duda la necesidad de la vigilancia uretral sistemática (12, 15-17). No parece que los lavados uretrales y la citología urinaria tengan efectos sobre la supervivencia (15, 18, 19).

El tratamiento se ve influido por el estadio local y el grado de un episodio uretral:

- En el CIS de uretra, las instilaciones de BCG han deparado tasas de éxito del 83 % (14).
- En caso de enfermedad invasora debe practicarse una uretrectomía cuando la uretra es el único foco de enfermedad.
- La quimioterapia sistémica se encuentra indicada en caso de enfermedad a distancia (5).

14.1.3 Conclusiones y recomendaciones relativas a focos de recidiva específicos

| Foco de recidiva | Conclusión | GCC | Recomendación | GR |
|---------------------------|--|-----|---|----|
| Tumor uretral secundario | La estadificación y el tratamiento han de llevarse a cabo como en el caso de un tumor uretral primario | | El tratamiento conservador local es posible en caso de un tumor no invasor | |
| | | | En la enfermedad invasora aislada debe realizarse una uretrectomía | |
| | | | No se recomiendan los lavados uretrales ni la citología | |
| Recidiva pélvica | Mal pronóstico El tratamiento debe individualizarse en función de la extensión local del tumor | | Radioterapia, quimioterapia y, posiblemente, cirugía son opciones de tratamiento, ya sean solas o en combinación | |
| Vías urinarias superiores | | | Los estudios de imagen específicos de las vías urinarias superiores sólo están indicados en caso de síntomas clínicos La nefrectomía radical puede lograr una supervivencia prolongada | |

Variante 2: CCT invasor con o sin cistectomía*.

| Procedimiento radiológico | Escala de valoración ¹ | Nivel relativo de radiación* |
|---|-----------------------------------|------------------------------|
| Radiografía de tórax | 9 | Mínimo |
| TC de abdomen y pelvis sin y con contraste (urografía por TC) | 8 | Alto |
| Radiografía del conducto de derivación | 8 | Intermedio |
| Urografía intravenosa convencional | 5 | Intermedio |
| RM de abdomen y pelvis con y sin contraste | 5 | Ausente |
| TC de abdomen y pelvis con contraste | 5 | Alto |
| TC de tórax con contraste | 3 | Intermedio |
| Ecografía de pelvis (vejiga) | 3 | Ausente |
| FDG-PET de cuerpo entero en caso de sospecha o metástasis ganglionares | 2 | Alto |
| Después de 5 años de seguimiento puede detenerse la vigilancia oncológica y seguir con vigilancia funcional | | |

¹ 1 es el menos apropiado; 9 es el más apropiado

*Adaptado de: American College of Radiology. *Follow-up Imaging of Bladder Carcinoma*. Fecha de origen: 1996; fecha de la última revisión: 2000.

14.2 Bibliografía

1. Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, Pansadoro V, Thüroff J, Soloway MS, Chang S, Benson M, Fukui I. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):3-16.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280906>
2. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, Gilad AE, Lotan Y, Rogers CG, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Perrotte P, Sagalowsky AI, Schoenberg M, Lerner SP. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1354-61; discussion 1361-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952631>
3. Mathers MJ, Zumbe J, Wyler S, Roth S, Gerken M, Hofstädter F, Klotz T. Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. *World J Urol* 2008 Jun;26(3):251-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421461>
4. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, Abol-Enein H, Mosbah A, Ashamallah A, el-Baz MA. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol* 2008 Jul;180(1):121-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485392>
5. Bochner BH, Montie JE, Lee CT. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology bladder cancer: invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2003 Nov;30(4):777-89.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14680314>
6. Sanderson KM, Cai J, Miranda G, Skinner DG, Stein JP. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol* 2007 Jun;177:2088-94.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509294>
7. Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur Urol* 2002 Feb;41(2):124-31.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074398>
8. Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, Stein JP, Elmajian DA, Chen SC, Groshen S, Lieskovsky G, Skinner DG. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol* 1996 Nov;156(5):1615-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863551>
9. Hardeman SW, Soloway MS. Urethral recurrence following radical cystectomy. *J Urol* 1990 Sep;144(3):666-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2388323>

10. Levinson AK, Johnson DE, Wishnow KI. Indications for urethrectomy in an era of continent urinary diversion. *J Urol* 1990 Jul;144(1):73-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2359182>
11. Stenzl A, Draxl H, Posch B, Colleselli K, Falk M, Bartsch G. The risk of urethral tumors in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2):950-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853581>
12. Huguet J, Palou J, Serrallach M, Solé-Balcells FJ, Salvador J, Villavicencio H. Management of urethral recurrence in patients with Studer ileal neobladder. *Eur Urol* 2003 May;43(5):495-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12705993>
13. Nieder AM, Sved PD, Gomez P, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS. Urethral recurrence after cystoprostatectomy: implications for urinary diversion and monitoring. *Urology* 2004 Nov;64(5):950-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533484>
14. Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, Studer UE. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol* 2004 Sep;172(3):937-42.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311003>
15. Lin DW, Herr HW, Dalbagni G. Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. *J Urol* 2003 Mar;169(3):961-3.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576822>
16. Sherwood JB, Sagalowsky AI. The diagnosis and treatment of urethral recurrence after radical cystectomy. *Urol Oncol* 2006 Jul-Aug;24(4):356-61.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818191>
17. Slaton JW, Swanson DA, Grossman HB, Dinney CP. A stage specific approach to tumor surveillance after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999 Sep;162(3 Pt 1):710-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458349>
18. Erckert M, Stenzl A, Falk M, Bartsch G. Incidence of urethral tumor involvement in 910 men with bladder cancer. *World J Urol* 1996;14(1):3-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8646239>
19. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Miranda G, Cai J, Lieskovsky G, Skinner DG. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol* 2004 Oct;172(4 Pt 1):1342-7.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371837>

15. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

En esta lista no se incluyen todas las abreviaturas más frecuentes.

| | |
|------------|---|
| 4-ABP | 4-aminobifenilo |
| 5-ALA | ácido 5-aminolevulínico |
| 5-FU | 5-fluorouracilo |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| BCG | bacilo de Calmette-Guérin |
| biopsias-A | biopsias aleatorias |
| BT | braquiterapia |
| CCT | carcinoma de células de transición |
| CCU-VUS | carcinoma de células uroteliales de las vías urinarias superiores |
| CIS | carcinoma in situ |
| CISCA | cisplatino, ciclofosfamida y doxorubicina |
| CLAR | cistectomía laparoscópica con asistencia robótica |
| CM | cisplatino y metotrexato |
| CMV | cisplatino, metotrexato y vinblastina |
| CV | cáncer de vejiga |
| CVIMM | Cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico |
| CVRS | calidad de vida relacionada con la salud |

| | |
|---------|---|
| CVSIM | cáncer de vejiga sin invasión muscular |
| DFD | diagnóstico fotodinámico |
| DPI | datos de pacientes independientes |
| EAC | ensayo aleatorizado y controlado |
| EAU | Asociación Europea de Urología (European Association of Urology) |
| ECO | ecografía |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EF | estado funcional |
| EORTC | Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (European Organization for Research and Treatment of Cancer) |
| FACT | Evaluación funcional del tratamiento del cáncer |
| FG | filtración glomerular |
| FSN | fibrosis sistémica nefrótica |
| GC | gemcitabina y cisplatino |
| G-CSF | factor estimulante de las colonias de granulocitos |
| HAL | hexaminolevulinato |
| HAP | hidrocarburos aromáticos policíclicos |
| HD-MVAC | metotrexato en dosis altas, vinblastina, doxorubicina y cisplatino |
| HIRU | Health Information Research Unit |
| IARC | Agencia internacional para la investigación del cáncer (International Agency for Research on Cancer) |
| IC | intervalo de confianza |
| ISUP | Sociedad internacional de patología urológica (International Society of Urological Pathology) |
| MCV | metotrexato, cisplatino y vinblastina |
| MRC | Medical Research Council (Reino Unido) |
| MVA(E)C | metotrexato, vinblastina, doxorubicina o epirubicina y cisplatino |
| MVAC | metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino |
| NAT | N-acetiltransferasa |
| NUPBPM | neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PET | tomografía por emisión de positrones |
| RACO | radioterapia acelerada con carbógeno |
| RANCO | radioterapia acelerada con nicotinamida de carbógeno |
| RCap | remisión completa anatomopatológica |
| RM | resonancia magnética |
| RTE | radioterapia externa |
| RTU | resección transuretral |

| | |
|-------|---|
| RTUV | resección transuretral de un tumor vesical |
| SEER | Surveillance Epidemiology and End Results |
| SF-36 | Cuestionario abreviado de 36 apartados |
| SG | supervivencia global |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SWOG | Southwest Oncology Group |
| TC | tomografía computarizada |
| TCMD | TC multidetector |
| TNM | Tumor, Ganglios (Nodes), Metástasis |
| TVUS | tumores de las vías urinarias superiores |
| UC | uretrrocistoscopia |
| UICC | Unión internacional contra el cáncer |
| UIV | urografía intravenosa |

Conflictos de intereses

Todos los miembros del grupo responsable de la redacción de la guía clínica sobre el cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico han declarado todas las relaciones que tienen y que podrían percibirse como posible fuente de conflictos de intereses. Esta información está archivada en la base de datos de la oficina central de la Asociación Europea de Urología. Este documento de guías clínicas se elaboró con el apoyo económico de la Asociación Europea de Urología. No participaron fuentes externas de financiación y apoyo. La EAU es una organización sin ánimo de lucro y la financiación se limita a asistencia administrativa y gastos de desplazamiento y reunión. No se han facilitado honorarios ni otros tipos de reembolso.

