

Guía clínica sobre el cáncer de vejiga TaT1 (sin invasión muscular)

M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Rouprêt

© European Association of Urology 2010

ACTUALIZACIÓN LIMITADA DEL TEXTO EN MARZO DE 2009

ÍNDICE	PÁGINA
1. GENERALIDADES	332
2. EPIDEMIOLOGÍA	332
3. CLASIFICACIÓN	332
3.1 Clasificación TNM (tumor, ganglios [nodes], metástasis)	332
3.2 Graduación histológica de los tumores vesicales sin invasión muscular	333
3.2.1 Graduación de la OMS/ISUP	334
3.3 Definición controvertida de tumores sin invasión muscular (superficiales)	334
3.4 Variabilidad inter e intraobservadores en la estadificación y graduación	334
4. FACTORES DE RIESGO	334
5. DIAGNÓSTICO	335
5.1 Síntomas de los tumores vesicales TaT1	335
5.2 Exploración física	335
5.3 Estudios de imagen	335
5.3.1 Urografía intravenosa y TC	335
5.3.2 Ecografía	335
5.4 Citología urinaria	335
5.5 Análisis moleculares en orina	336
5.6 Cistoscopia	336
5.7 Resección transuretral de los tumores vesicales TaT1	336
5.8 Biopsias de la vejiga y uretra prostática	336
5.9 Cistoscopia de fluorescencia	337
5.10 Segunda resección	337
5.11 Informe anatomopatológico	337
5.12 Recomendaciones relativas a la evaluación primaria de los tumores vesicales TaT1	338
6. PREDICCIÓN DE LAS RECIDIVAS Y LA PROGRESIÓN EN LOS TUMORES TaT1	338
7. TRATAMIENTO ADYUVANTE	340
7.1 Quimioterapia intravesical	340
7.1.1 Una instilación intravesical postoperatoria inmediata de quimioterapia	340
7.1.2 Instilaciones adicionales de quimioterapia intravesical adyuvante	341
7.1.3 Optimización de la quimioterapia intravesical	341
7.2 Inmunoterapia intravesical con BCG	341
7.2.1 Eficacia del bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	341
7.2.2 Pauta óptima de BCG	342
7.2.3 Dosis óptima de BCG	342
7.2.4 Toxicidad del BCG	342
7.2.5 Indicaciones del BCG	343
7.3 Tratamiento de los fracasos del tratamiento intravesical	343
7.3.1 Fracaso de la quimioterapia intravesical	343
7.3.2 Fracaso de la inmunoterapia intravesical con BCG	343
7.4 Recomendaciones relativas al tratamiento adyuvante	344
8. CISTECTOMÍA PARA EL CÁNCER DE VEJIGA SIN INVASIÓN MUSCULAR	344

9. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON TUMORES VESICALES TaT1	344
9.1 Recomendaciones relativas a la cistoscopia de seguimiento	345
10. BIBLIOGRAFÍA	345
11. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO	351

1. GENERALIDADES

La primera guía clínica de la Asociación Europea de Urología (EAU, *European Association of Urology*) sobre el cáncer de vejiga se publicó en 2002 (1). Posteriormente se decidió elaborar guías clínicas independientes para las diferentes categorías de tumores vesicales:

- Tumores papilares TaT1 (cáncer de vejiga sin invasión muscular)
- Tumores de las vías urinarias superiores
- Carcinoma *in situ* (CIS)
- Tumores vesicales con invasión muscular.

En European Urology se han publicado guías clínicas independientes para el CIS y los tumores de las vías urinarias superiores (2-3). Esta revisión representa la guía clínica actualizada de la EAU sobre el cáncer de vejiga TaT1 (sin invasión muscular).

2. EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de vejiga es la neoplasia maligna más frecuente del aparato urinario. En Europa, la incidencia máxima (expresada en forma de TNE = tasa normalizada respecto a la edad) se comunica en sus regiones occidental (23,6 en varones y 5,4 en mujeres) y meridional (27,1 en varones y 4,1 en mujeres), seguido de la Europa septentrional (16,9 en varones y 4,9 en mujeres). La incidencia más baja se observa en los países del este de Europa (14,7 en varones y 2,2 en mujeres, respectivamente) (4).

Aproximadamente el 75 %-85 % de los pacientes con cáncer de vejiga debuta con una enfermedad limitada a la mucosa (estadio Ta, CIS) o submucosa (estadio T1).

3. CLASIFICACIÓN

3.1 Clasificación TNM (tumor, ganglios [nodes], metástasis)

La clasificación TNM de 2002 aprobada por la Unión internacional contra el cáncer (UICC) goza de una aceptación generalizada (tabla 1) (5). Difiere de las versiones anteriores en la definición de los tumores en estadio T2 y T3.

Tabla 1: Clasificación TNM de 2002 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 *in situ*: “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)

Tabla 1: Clasificación TNM de 2002 del cáncer de vejiga (continuación)

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

TX No se puede evaluar el tumor primario
NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales
N1 Metástasis en un sólo ganglio linfático de 2 cm o menos en su eje mayor
N2 Metástasis en un solo ganglio regional mayor de 2 cm, pero sin superar los 5 cm, en su eje mayor, o varios ganglios regionales, ninguno de ellos mayor de 5 cm en su eje mayor
N3 Metástasis en un ganglio linfático mayor de 5 cm en su eje mayor

M-Metástasis a distancia

MX No se pueden evaluar las 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 (ISUP, *International Society of Urological Pathology*) propusieron la nueva clasificación de los tumores uroteliales no invasores (clasificación de la OMS/ISUP de 1998), que fue publicada por la OMS en 2004 (6, 7) (tabla 2). Su principal contribución es una descripción histológica detallada de los diversos grados, aplicando criterios citológicos y estructurales específicos. Se creó un sitio web (www.pathology.jhu.edu/bladder) con ejemplos de los diversos grados para mejorar aún más la exactitud al utilizar el sistema.

Tabla 2: Graduación de la OMS de 1973 y 2004 (6,7)

Graduación de la OMS de 1973

Papiloma urotelial
Grado 1: bien diferenciado
Grado 2: moderadamente diferenciado
Grado 3: mal diferenciado

Graduación de la OMS de 2004

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/ISUP

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

Las NUPBPM se definen como lesiones que carecen de características citológicas de malignidad, pero muestran células uroteliales normales en una configuración papilar. Aunque conllevan un riesgo insignificante de progresión, no son completamente benignas y siguen presentando tendencia a recidivar. Se ha eliminado el grado intermedio (grado 2), que suscitó controversia en la clasificación de la OMS de 1973.

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 el riesgo potencial. Sin embargo, hasta que no se haya validado dicha clasificación en más estudios clínicos, hay que graduar los tumores mediante las clasificaciones de la OMS de 1973 y 2004 (8).

La mayoría de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha sobre los tumores vesicales TaT1 se han llevado a cabo con la clasificación en grados de la OMS de 1973, motivo por el que la presente guía clínica se basa en esta misma clasificación.

3.3 Definición controvertida de tumores sin invasión muscular (superficiales)

Un tumor papilar limitado a la mucosa se clasifica como estadio Ta según el sistema TNM. Los tumores que han invadido la lámina propia se clasifican como estadio T1. Dado que los tumores Ta y T1 pueden extirparse mediante resección transuretral (RTU), se agrupan bajo el término 'cáncer de vejiga sin invasión muscular (superficial)' con fines terapéuticos. Este término engloba los tumores planos de alto grado limitados a la mucosa, clasificados como carcinoma *in situ* (CIS). Sin embargo, las técnicas de biología molecular y la experiencia clínica han demostrado el potencial invasor sumamente maligno del CIS y las lesiones T1. Por consiguiente, los términos cáncer de vejiga sin invasión muscular y superficial constituyen una descripción subóptima.

3.4 Variabilidad inter e intraobservadores en la estadificación y graduación

A pesar de los criterios bien definidos para el diagnóstico del carcinoma urotelial, existe una variabilidad notable entre los anatomopatólogos que definen la displasia y el CIS. También hay una variabilidad interobservadores importante en la clasificación de los tumores en estadio T1 o Ta y la graduación de los tumores (9, 10). Por consiguiente, este grupo de trabajo recomienda encarecidamente que el urólogo examine los datos histológicos con el anatomopatólogo.

4. FACTORES DE RIESGO

Se conocen muchos de los factores etiológicos del desarrollo de tumores vesicales y el urólogo ha de ser consciente de los tipos de exposiciones profesionales que pueden guardar relación con carcinógenos uroteliales (11). Las aminas aromáticas fueron los primeros en ser descubiertos. Entre los grupos de riesgo figuran los trabajadores de las siguientes industrias: impresión, procesamiento del hierro y aluminio, pintura industrial y fabricación de gas y alquitrán (grado de comprobación científica: 3).

Otro factor de riesgo destacado es el tabaquismo, que triplica el riesgo de padecer un cáncer de vejiga (12, 13) (grado de comprobación científica: 3a). El tabaquismo provoca una mayor mortalidad por cáncer de vejiga durante el seguimiento a largo plazo, si bien, en un análisis multifactorial, el efecto pronóstico del tabaquismo fue más débil que el de otros factores, como estadio, grado, tamaño y multifocalidad del tumor (14).

5. DIAGNÓSTICO

5.1 Síntomas de los tumores vesicales TaT1

La hematuria es el hallazgo más frecuente en los tumores vesicales TaT1. Los tumores TaT1 no causan dolor vesical y rara vez cursan con irritación vesical, disuria o tenesmo vesical. En los pacientes que manifiestan estos síntomas hay que sospechar un CIS.

5.2 Exploración física

La exploración física no pondrá de manifiesto tumores vesicales TaT1.

5.3 Estudios de imagen

5.3.1 Urografía intravenosa y TC

Los tumores grandes se pueden ver como defectos de llenado en la vejiga. También se utiliza la urografía intravenosa (UIV) para detectar defectos de llenado en los cálices, la pelvis renal y los uréteres, así como hidronefrosis, que puede indicar la presencia de un tumor ureteral. Actualmente se pone en duda la necesidad de realizar una UIV sistemáticamente una vez que se detecta un tumor vesical debido a la baja incidencia de hallazgos significativos obtenida con este método (15-17) (grado de comprobación científica: 3). La incidencia de tumores de las vías urinarias superiores es baja (1,8 %), pero aumenta al 7,5 % en el caso de los tumores localizados en el trigono (16). El riesgo de recidiva tumoral en las vías urinarias superiores durante el seguimiento se incrementa en los tumores múltiples y de alto riesgo (18).

En muchos centros se emplea la urografía por tomografía computarizada (TC) como alternativa a la UIV convencional (19). Especialmente en el caso de tumores invasores de las vías superiores, la urografía por TC aporta más información que la UIV (grado de comprobación científica: 4). Sin embargo, la urografía por TC tiene el inconveniente de una exposición mucho mayor a la radiación que la UIV.

5.3.2 Ecografía

La ecografía se emplea cada vez con más frecuencia como método inicial para evaluar las vías urinarias. Este hecho no sólo obedece a que evita el uso de medios de contraste, sino también a que los transductores sensibles han mejorado la visualización de las vías urinarias superiores y la vejiga.

La ecografía transabdominal posibilita la caracterización de masas renales, la detección de hidronefrosis y la visualización de defectos de llenado intraluminales en la vejiga. Combinada con radiografías simples de abdomen, puede ser tan precisa como la UIV para diagnosticar la causa de una hematuria (15, 16) (grado de comprobación científica: 3).

5.4 Citología urinaria

El examen de una muestra de orina miccionada o de lavado vesical en busca de células cancerosas exfoliadas tiene una sensibilidad elevada en los tumores de alto grado pero baja en los de bajo grado (grado de comprobación científica: 3). Por consiguiente, resulta útil cuando existe una neoplasia maligna de alto grado o CIS; sin embargo, un resultado negativo no excluye la presencia de un cáncer de bajo grado.

Una citología urinaria positiva puede indicar la presencia de un tumor urotelial en algún lugar del aparato urinario, desde el cáliz hasta la vejiga y la porción proximal de la uretra pasando por los uréteres. La interpretación citológica depende del usuario (20). La evaluación es más complicada en caso de bajo rendimiento celular, infecciones urinarias, cálculos o instilaciones intravesicales. No obstante, en manos experimentadas, la especificidad supera el 90 % (21) (grado de comprobación científica: 2b). La citología debe efectuarse con orina reciente y con fijación adecuada. La orina matutina no es idónea porque presenta citólisis a menudo.

5.5 Análisis moleculares en orina

Numerosos estudios se han centrado en la evaluación de marcadores moleculares urinarios. Se dispone de varios análisis basados en la detección de marcadores solubles o asociados a células (21). La mayor parte de estas pruebas tienen una mayor sensibilidad para detectar el cáncer de vejiga que la citología urinaria, pero su especificidad es menor (grado de comprobación científica: 2b). Sigue sin estar claro si estas pruebas ofrecen información adicional que resulta útil para la toma de decisiones, el seguimiento, el tratamiento y el pronóstico de los tumores vesicales sin invasión muscular (21-24). Además, hay que tener en cuenta los costes adicionales de algunas de estas pruebas.

5.6 Cistoscopia

El diagnóstico del cáncer de vejiga depende en último término 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 se ha visualizado un tumor vesical en los estudios de imagen iniciales, se puede omitir la cistoscopia diagnóstica dado que el paciente se someterá a una RTU.

Se requiere una descripción meticulosa de los hallazgos, que ha de incluir el 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.

5.7 Resección transuretral de los tumores vesicales TaT1

El objetivo de la RTU en los tumores vesicales TaT1 consiste en establecer el diagnóstico correcto y en extirpar todas las lesiones visibles.

La modalidad de resección depende del tamaño de la lesión. Los tumores pequeños (menores de 1 cm) se pueden resecar en bloque, de modo que la pieza contiene el tumor completo más una parte de la pared de la vejiga subyacente. Algunos expertos consideran que no se requiere una resección profunda en las lesiones pequeñas de grado aparentemente bajo con antecedentes de un tumor TaG1. Los tumores más grandes deben 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.

Una RTU completa y correcta es esencial para el pronóstico del paciente (25).

5.8 Biopsias de la vejiga y uretra prostática

Los tumores vesicales suelen ser multifocales. Además, los tumores TaT1 se pueden acompañar de CIS o displasia. Estas lesiones pueden manifestarse como zonas enrojecidas aterciopeladas indistinguibles de inflamación o no verse en absoluto.

Habitualmente no se recomienda practicar biopsias de mucosa de aspecto normal en pacientes con tumores TaT1, las denominadas biopsias aleatorias o biopsias mucosas de zonas seleccionadas. La probabilidad de detectar CIS, especialmente en los tumores de bajo riesgo, es extremadamente baja (menos del 2 %) y la elección del tratamiento intravesical adyuvante no está determinada por el resultado de la biopsia (26) (grado de comprobación científica: 2a). Han de realizarse biopsias de 'cono en frío' de mucosa de aspecto normal cuando la citología es positiva o cuando el tumor exofítico no tiene un aspecto papilar. Cuando se observan zonas anormales de urotelio, se recomienda tomar biopsias de 'cono en frío' o biopsias con un asa de resección. 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 TaT1. 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 (27, 28) (grado de comprobación científica: 3). En estos casos y cuando la citología es positiva, sin datos de tumor en la vejiga, o se ven alteraciones de la uretra prostática, se recomienda practicar biopsias de esta zona. La biopsia se obtiene con un asa de resección a partir del área precolicular.

5.9 Cistoscopia de fluorescencia

Como procedimiento convencional, la cistoscopia y la RTU se realizan con luz blanca. Sin embargo, el uso de luz blanca puede pasar por alto lesiones presentes pero no visibles.

La cistoscopia de fluorescencia se lleva a cabo con luz violeta 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 (29-31) (grado de comprobación científica: 2a). Sin embargo, la inflamación y la RTU o la instilación intravesical recientes pueden producir falsos positivos.

El efecto beneficioso de la RTU guiada por fluorescencia sobre la supervivencia sin recidivas se ha demostrado en varios ensayos clínicos aleatorizados de pequeño tamaño (32-34), si bien aún ha de comprobarse su utilidad para mejorar la evolución de los pacientes en cuanto a progresión o supervivencia. Hay que tener en cuenta los costes adicionales del equipo.

5.10 Segunda resección

Se ha demostrado el riesgo significativo de tumor residual después de la RTU inicial de lesiones TaT1 (25, 35) (grado de comprobación científica: 1). En el 33 %-53 % de los pacientes se observa una enfermedad persistente tras la resección de tumores T1 (35-41).

Además, es posible que la resección inicial clasifique el tumor por debajo de su estadio real. La probabilidad de que un tumor de alto grado TaT1 se haya clasificado por debajo de su estadio real y que, por tanto, presente invasión muscular es del 10 % (36, 37). Dado que el tratamiento de un tumor de alto grado TaT1 y un tumor T2 es completamente diferente, es importante una estadificación correcta.

Ha de contemplarse una segunda RTU cuando la resección inicial haya sido incompleta, por ejemplo, cuando hay tumores múltiples o grandes, o cuando el anatomopatólogo indique que la muestra no contenía tejido muscular. Además, ha de practicarse una segunda RTU cuando en la inicial se detecte un tumor de alto grado sin invasión muscular o un tumor T1.

Se ha demostrado que una segunda RTU aumenta la supervivencia sin recidivas (39, 40) (grado de comprobación científica: 2a). 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. La intervención debe incluir la resección del foco tumoral primario.

5.11 Informe anatomopatológico

El examen anatomopatológico de la pieza obtenida mediante RTU y las muestras de biopsia es un paso esencial en el diagnóstico del cáncer de vejiga. El informe anatomopatológico debe especificar el grado de la lesión y la profundidad de la invasión tumoral en la pared de la vejiga, así como ofrecer información acerca de si hay lámina propia y músculo presentes en la muestra (42).

Se recomienda una cooperación estrecha entre el urólogo y el anatomopatólogo.

5.12 Recomendaciones relativas a la evaluación primaria de los tumores vesicales TaT1

- Ecografía renal y vesical, UIV o TC en casos seleccionados (tumores localizados en el trigono). (Grado de recomendación: B)
- Cistoscopia con descripción del tumor (localización, tamaño, número y aspecto) y las alteraciones de la mucosa. Se recomienda un diagrama vesical. (Grado de recomendación: C).
- Análisis de orina
- Citología urinaria
- RTU en una pieza en el caso de tumores pequeños (menores de 1 cm), con inclusión de una parte de la pared de la vejiga subyacente. (Grado de recomendación: B)
- RTU en fracciones (con inclusión de tejido muscular) en el caso de tumores grandes. (Grado de recomendación: B)
- Biopsias del urotelio de aspecto normal y biopsias de la mucosa de aspecto normal cuando la citología es positiva o cuando el tumor exofítico no tiene aspecto papilar. (Grado de recomendación: C)
- Biopsia de la uretra prostática en el caso de tumores del cuello de la vejiga, cuando existe o se sospecha un CIS de vejiga, en el caso de una citología positiva sin indicios de tumor en la vejiga o cuando se ven alteraciones de la uretra prostática. En caso de no haberse practicado durante el procedimiento inicial, puede llevarse a cabo en el momento de la segunda resección. La biopsia se obtiene con un asa de resección a partir del área precolicular. (Grado de recomendación: C)
- Si se dispone del equipo pertinente, biopsia guiada por fluorescencia cuando se sospecha un CIS de vejiga (por ejemplo, citología positiva, tumor recidivante con antecedentes de una lesión de alto grado). (Grado de recomendación: 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. (Grado de recomendación: 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. (Grado de recomendación: C)

6. PREDICCIÓN DE LAS RECIDIVAS Y LA PROGRESIÓN EN LOS TUMORES TaT1

La forma clásica de clasificar a los pacientes con tumores TaT1 consiste en distribuirlos en grupos de riesgo según los factores pronósticos derivados de análisis multifactoriales. Con esta técnica se propuso distribuir a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto (43). Sin embargo, al utilizar estos grupos de riesgo no suelen hacerse diferencias entre el riesgo de recidiva y progresión. Aunque los factores pronósticos pueden indicar un riesgo elevado de recidiva, el riesgo de progresión puede seguir siendo bajo, mientras que otros tumores pueden conllevar un riesgo alto de recidiva y progresión.

Con el fin de predecir por separado los riesgos a corto y largo plazo de recidiva y progresión en pacientes concretos, la Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) elaboró un sistema de puntuación y tablas de riesgo (44). El fundamento de estas tablas es la base de datos de la EORTC, que contenía datos individuales de 2.596 pacientes diagnosticados de tumores TaT1 que fueron aleatorizados en siete estudios de la EORTC. No se incluyó a pacientes exclusivamente con CIS. El 78 % recibió tratamiento intravesical, en su mayor parte quimioterapia. Sin embargo, no se sometieron a una segunda

RTU ni recibieron BCG de mantenimiento. El sistema de puntuación está basado en los seis factores clínicos y anatomopatológicos más importantes:

- número de tumores
- tamaño del tumor
- frecuencia de recidiva anterior
- categoría T
- presencia de un CIS concomitante
- grado del tumor.

En la tabla 3 se recogen las ponderaciones aplicadas a diversos factores para calcular las puntuaciones totales de recidiva y progresión. En la tabla 4 se muestran las puntuaciones totales estratificadas, como en el artículo original (44), en cuatro categorías que reflejan las diversas probabilidades de recidiva y progresión al cabo de 1 y 5 años. Mediante una combinación de dos de las cuatro categorías de manera definida en la recidiva y la progresión, el grupo de trabajo de la EAU aconseja usar, tal como se muestra en la columna situada más a la derecha de la tabla 4, un sistema de 3 niveles que define grupos de riesgo bajo, intermedio y alto de recidiva y progresión.

Tabla 3: Ponderación utilizada para calcular las puntuaciones de recidiva y progresión

Factor	Recidiva	Progresión
Número de tumores		
Único	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Diámetro del tumor		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Frecuencia de recidiva anterior		
Primario	0	0
≤ 1 recidiva/año	2	2
> 1 recidiva/año	4	2
Categoría		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS concomitante		
No	0	0
Sí	1	6
Grado (OMS de 1973)		
G1	0	0
G2	1	6
G3	2	5
Puntuación total	0-17	0-23

CIS = *carcinoma in situ*

Tabla 4: Probabilidad de recidiva y progresión según la puntuación total

Puntuación de recidiva	Probabilidad de recidiva al cabo de 1 año		Probabilidad de recidiva al cabo de 5 años		Grupo de riesgo de recidiva
	%	(IC del 95 %)	%	(IC del 95 %)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Riesgo bajo
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)	Riesgo intermedio
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)	Riesgo alto

Puntuación de progresión	Probabilidad de progresión al cabo de 1 año		Probabilidad de progresión al cabo de 5 años		Grupo de riesgo de progresión
	%	(IC del 95 %)	%	(IC del 95 %)	
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)	Riesgo bajo
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)	Riesgo intermedio
7-13	5	(4-7 %)	17	(14-20)	Riesgo alto
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)	

Nota: pueden obtenerse calculadoras electrónicas para las tablas 3 y 4 en

7. TRATAMIENTO ADYUVANTE

7.1 Quimioterapia intravesical

7.1.1 Una instilación intravesical postoperatoria inmediata de quimioterapia

Aunque una RTU moderna podría erradicar totalmente, por sí sola, un tumor TaT1, estos tumores recidivan en un porcentaje elevado de casos y progresan a un cáncer de vejiga con invasión muscular en un pequeño número de ellos. La gran variabilidad de la tasa de recidivas a los 3 meses indica que la RTU es incompleta o produce recidivas en un porcentaje considerable de pacientes (25). Por tanto, en todos los casos es necesario contemplar el tratamiento adyuvante.

En un metaanálisis de siete ensayos aleatorizados (1.476 pacientes con una mediana de seguimiento de 3,4 años), una instilación inmediata de quimioterapia después de la RTU disminuyó el porcentaje de pacientes con recidivas en un 12 % (del 48,4 % al 36,7 %) y las posibilidades de recidiva en un 39 %. El efecto beneficioso se confirmó en tumores tanto únicos como múltiples (45) (grado de comprobación científica: 1a).

La diferencia del 12 % significa que, por cada 100 pacientes, pueden evitarse 12 RTU con una instilación postoperatoria, es decir, que hay que tratar a 8,5 pacientes para prevenir una recidiva. Dado que los costes de una RTU, anestesia y hospitalización en la mayoría de los países superan en 8,5 veces el coste de una instilación, se considera que este procedimiento es rentable. El efecto puede explicarse por la destrucción de las células tumorales circulantes, inmediatamente después de la RTU, o como un efecto ablativo (quimiorresección) de las células tumorales residuales en el lugar de la resección.

El momento de la instilación es fundamental. En todos los estudios, la instilación se administró en las 24 horas siguientes. En un estudio se comunicó que, cuando la primera instilación no se administró el mismo día que la RTU, se produjo una duplicación del riesgo relativo de recidiva (46) (grado de comprobación científica: 2a).

No hay ningún medicamento que sea más eficaz que los demás. Mitomicina C, epirrubicina y doxorubicina han mostrado efectos beneficiosos (45) (grado de comprobación científica: 1b).

En todos los pacientes debe administrarse una instilación postoperatoria inmediata de quimioterapia después de la RTU de un cáncer de vejiga probablemente sin invasión muscular. Se han descrito

complicaciones graves en pacientes en los que se extravasó el medicamento (47). Por tanto, la instilación inmediata debe omitirse en caso de sospecha o certeza de una perforación intra o extraperitoneal, que tiene más probabilidades de aparecer en los procedimientos extensos de RTU.

Hay que dar instrucciones claras al personal de enfermería para que controle el flujo libre de la sonda vesical al final de la instilación.

7.1.2 Instilaciones adicionales de quimioterapia intravesical adyuvante

La necesidad de tratamiento intravesical adyuvante adicional depende del pronóstico del paciente. En los casos con un riesgo bajo de recidiva tumoral (véase la tabla 4), una sola instilación inmediata disminuye el riesgo de recidiva y puede considerarse el tratamiento de referencia en estos pacientes (45) (grado de comprobación científica: 1a). No debe administrarse más tratamiento a estos pacientes antes de una recidiva posterior. En otros casos, sin embargo, sigue siendo un tratamiento incompleto ya que la probabilidad de recidiva o progresión es considerable.

El efecto de la instilación inmediata de quimioterapia se produce durante el primer y el segundo año (48, 49) (grado de comprobación científica: 1b). A partir de los datos de cinco ensayos aleatorizados (49) se ha calculado que la reducción de las recidivas persiste aproximadamente 500 días.

La elección entre quimioterapia o inmunoterapia adicional depende en gran medida del riesgo que hay que reducir: recidiva o progresión. En un metaanálisis de datos de la EORTC y el *Medical Research Council*, en el que se comparó la quimioterapia intravesical con la RTU aislada, se demostró que la quimioterapia previene la recidiva pero no la progresión (50) (grado de comprobación científica: 1a). La eficacia de la quimioterapia intravesical para disminuir el riesgo de recidiva tumoral se confirmó en otros dos metaanálisis en tumores primarios (51) y recurrentes (52).

Se sigue debatiendo la duración y la frecuencia con que deben administrarse las instalaciones de quimioterapia intravesical. Según una revisión sistemática de la bibliografía de estudios clínicos aleatorizados, en la que se compararon distintas pautas de instilaciones de quimioterapia intravesical, tan sólo puede llegarse a la conclusión de que aún no se han definido la duración y la intensidad ideales de la pauta debido a la existencia de datos contradictorios (53).

7.1.3 Optimización de la quimioterapia intravesical

Un estudio aleatorizado ha demostrado que la adaptación del pH urinario, la disminución de la excreción urinaria y el tamponamiento de la solución intravesical reducen la tasa de recidivas (54) (grado de comprobación científica: 1b).

En otro ensayo aleatorizado se constató que la concentración fue más importante que la duración del tratamiento (55) (grado de comprobación científica: 1b). A la vista de estos datos, que han de confirmarse, parece aconsejable pedir a los pacientes que no beban la mañana antes de la instilación y que disuelvan el medicamento en una solución tamponada a un pH óptimo.

7.2 Inmunoterapia intravesical con BCG

7.2.1 Eficacia del bacilo de Calmette-Guérin (BCG)

En varios metaanálisis se han abordado cuestiones importantes referentes a la eficacia del BCG en los tumores vesicales TaT1. Sin embargo, ninguno de ellos se basa en datos de pacientes individuales.

En cuatro metaanálisis se confirmó que el BCG después de la RTU es superior a la RTU aislada o a RTU y quimioterapia en lo que respecta a prevenir las recidivas de los tumores TaT1 (56-59) (grado de comprobación científica: 1a).

Dos metaanálisis demostraron que el tratamiento con BCG previene, o al menos retrasa, el riesgo de progresión del tumor (60, 61) (grado de comprobación científica: 1a). En un metaanálisis efectuado por la EORTC se evaluaron los datos de 4.863 pacientes incluidos en 24 estudios

aleatorizados. Un total de 3.967 (81,6 %) pacientes presentaban únicamente tumores papilares y 896 (18,4 %), un CIS primario o concomitante. Se emplearon cinco cepas diferentes de BCG y en 20 de los 24 ensayos se utilizó alguna forma de mantenimiento con BCG. Tan sólo en cuatro estudios se empleó un ciclo de inducción de 6 semanas. Con una mediana de seguimiento de 2,5 años y un máximo de 15 años, 260 de los 2.658 pacientes (9,8 %) tratados con BCG presentaron progresión en comparación con 304 de los 2.205 (13,8 %) incluidos en los grupos de control (RTU aislada, RTU más quimioterapia intravesical o RTU más otra inmunoterapia). Esto se traduce en una reducción del 27 % de las posibilidades de progresión con el tratamiento con BCG ($p = 0,0001$). La magnitud de la reducción es similar en los pacientes con tumores papilares TaT1 y en aquellos con CIS (61).

Sin embargo, en otros dos metaanálisis se indicó un posible sesgo a favor del BCG al incluir en los estudios a pacientes tratados previamente con quimioterapia intravesical (62, 63).

7.2.2 Pauta óptima de BCG

A fin de obtener una eficacia óptima, el BCG ha de administrarse en una pauta de mantenimiento (59-61) (grado de comprobación científica: 1a). En el metaanálisis de la EORTC tan sólo se beneficiaron los pacientes que recibieron BCG de mantenimiento. En los cuatro estudios en que no se administró mantenimiento no se observó ninguna reducción de la progresión. En los 20 ensayos en que se administró alguna forma de mantenimiento con BCG se observó una reducción del 37 % de las posibilidades de progresión ($p = 0,00004$). El metaanálisis no pudo determinar cuál fue la pauta más eficaz de mantenimiento con BCG (61). En sus metaanálisis, Bohle y cols. llegaron a la conclusión de que se necesita al menos un año de mantenimiento con BCG para demostrar la superioridad del BCG sobre mitomicina C en cuanto a prevención de la recidiva o progresión (59, 60).

Aunque se han probado algunas modificaciones, las instilaciones de BCG de inducción se administran clásicamente con arreglo a la pauta de inducción empírica cada 6 semanas introducida por Morales hace 30 años. Sin embargo, se han utilizado muchas pautas de mantenimiento diferentes, que varían desde un total de 10 instilaciones administradas en 18 semanas hasta 30 instilaciones durante 3 años (64). Sigue sin conocerse el número óptimo de instilaciones de inducción y la frecuencia y la duración óptimas de las instilaciones de mantenimiento. A tenor del grado de respuesta inmunitaria intravesical, se piensa que tres instilaciones semanales consecutivas logran una respuesta máxima (65).

7.2.3 Dosis óptima de BCG

A fin de reducir la toxicidad del BCG, algunos autores han propuesto instilaciones de una tercera o cuarta parte de la dosis de BCG. Al comparar un tercio de la dosis con una dosis plena de BCG en 500 pacientes, el Club urológico español de tratamiento oncológico (CUETO) no observó diferencias globales en cuanto a eficacia. Sin embargo, hubo indicios de que una dosis plena de BCG podría ser más eficaz en caso de enfermedad multifocal (66, 67) (grado de comprobación científica: 1b). Aunque menos pacientes notificaron toxicidad con la dosis reducida, la incidencia de toxicidad sistémica grave fue similar en los grupos de dosis convencional y reducida. El mismo grupo español comprobó, en un estudio aleatorizado y prospectivo, que un tercio de la dosis convencional de BCG podría ser la dosis eficaz mínima en los tumores de riesgo intermedio. Una disminución adicional a una sexta parte de la dosis conllevó una reducción de la eficacia para prevenir las recidivas sin disminución de la toxicidad (68).

7.2.4 Toxicidad del BCG

Suponiendo que el tratamiento de mantenimiento sea necesario para lograr una eficacia óptima, el problema de la toxicidad del BCG adquiere más relevancia. Debido a los efectos secundarios más pronunciados del BCG en comparación con la quimioterapia intravesical, sigue habiendo reticencia a utilizar BCG. Las muertes originadas por sepsis por BCG y la elevada frecuencia de cistitis inducida por BCG han puesto en peligro el uso de BCG. Sin embargo, al aumentar la experiencia en la aplicación del BCG, ahora parece que los efectos secundarios son menos prominentes. Se observan

efectos adversos graves en menos del 5 % de los pacientes y pueden tratarse con eficacia en casi todos los casos (69) (grado de comprobación científica: 1b).

Tras la absorción sistémica del medicamento pueden surgir complicaciones importantes. Por tanto, no debe administrarse BCG durante las dos primeras semanas después de una RTU, a los pacientes con hematuria ni tras un sondaje traumático.

7.2.5 Indicaciones del BCG

Aunque el BCG es un tratamiento muy eficaz, existe el consenso de que no todos los pacientes con cáncer de vejiga sin invasión muscular deben ser tratados con BCG a causa del riesgo de toxicidad. En último término, la elección del tratamiento depende del riesgo de recidiva y progresión del paciente.

El uso de BCG no modifica la evolución natural de la enfermedad en los tumores con un riesgo bajo de recidiva y progresión (véase la tabla 4) y se puede considerar un tratamiento excesivo para esta categoría. En los pacientes con tumores con un riesgo alto de progresión, en los que no se practica una cistectomía, y después de una instilación inmediata de quimioterapia está indicado el uso de BCG con una pauta de mantenimiento.

Aunque en los metaanálisis se incluyó a pacientes con un riesgo intermedio de progresión (59, 60), no se dispone de una confirmación independiente de la superioridad del BCG en estos pacientes.

Se puede ofrecer BCG a este grupo cuando la quimioterapia se tolera mal o el paciente sigue teniendo recidivas a pesar de las instilaciones repetidas de quimioterapia. En tal caso, el BCG debe administrarse durante un mínimo de un año.

7.3 Tratamiento de los fracasos del tratamiento intravesical

7.3.1 Fracaso de la quimioterapia intravesical

Los pacientes con recidivas sin invasión muscular después de la quimioterapia intravesical pueden beneficiarse de las instilaciones de BCG (62).

7.3.2 Fracaso de la inmunoterapia intravesical con BCG

Se considera que el tratamiento con BCG ha fracasado en las situaciones siguientes:

Cuando se detecta un tumor con invasión muscular durante el seguimiento.

Cuando hay un tumor sin invasión muscular de alto grado presente al cabo de 3 y 6 meses (70). En los pacientes con presencia de tumor a los 3 meses, un ciclo adicional de BCG logra una respuesta completa en más del 50 % de los casos, en pacientes tanto con tumores papilares como con CIS (70, 71).

Todo empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento con BCG, como un número mayor de recidivas, un T más alto o un grado mayor o la aparición de CIS, a pesar de una respuesta inicial (grado de comprobación científica: 3).

Los pacientes con una recidiva posterior después de finalizar el tratamiento con BCG pueden ser tratados con arreglo a la clasificación del riesgo (tablas 3 y 4).

La sustitución del BCG por quimioterapia intravesical o instilaciones de quimioterapia asistidas por un dispositivo puede deparar respuestas en casos seleccionados con fracaso del BCG sin invasión muscular. Sin embargo, la experiencia es limitada y se considera que estas estrategias son experimentales. Dado el elevado riesgo de aparición de un tumor con invasión muscular en estos pacientes (70, 72) (grado de comprobación científica: 3), se recomienda firmemente una cistectomía inmediata en caso de fracaso del BCG.

7.4 Recomendaciones relativas al tratamiento adyuvante

- El tipo de tratamiento intravesical se basa en los grupos de riesgo según se indica en la tabla 4
- En los pacientes con un riesgo bajo de recidiva y progresión del tumor, se recomienda encarecidamente una instilación inmediata de quimioterapia como tratamiento adyuvante completo. (Grado de recomendación: A)
- En los pacientes con un riesgo intermedio o alto de recidiva y un riesgo intermedio de progresión, una instilación inmediata de quimioterapia debe seguirse de más instilaciones de quimioterapia o de un mínimo de un año de BCG. (Grado de recomendación: A)
- Si se administra quimioterapia, se aconseja utilizar el medicamento a su pH óptimo y mantener la concentración del mismo durante la instilación reduciendo el aporte de líquidos. La pauta y la duración óptimas de las instilaciones de quimioterapia siguen sin estar claras, aunque es probable que deban administrarse durante 6 a 12 meses. (Grado de recomendación: B)
- En los pacientes con un riesgo alto de progresión del tumor, tras una instilación inmediata de quimioterapia, está indicada la administración intravesical de BCG durante al menos un año. (Grado de recomendación: A)
- Puede ofrecerse una cistectomía radical inmediata a los pacientes que corren un mayor riesgo de progresión del tumor. En los pacientes con fracaso del BCG se recomienda la cistectomía. (Grado de recomendación: C)
- Los riesgos absolutos de recidiva y progresión no siempre indican el riesgo en el que resulta óptimo un determinado tratamiento. La elección del tratamiento puede contemplarse de manera diferente en función del riesgo que sea aceptable para el paciente concreto y para el urólogo.

8. CISTECTOMÍA PARA EL CÁNCER DE VEJIGA SIN INVASIÓN MUSCULAR

Muchos expertos consideran razonable proponer una cistectomía inmediata a los pacientes con un tumor sin invasión muscular que corren un riesgo elevado de progresión. Según las tablas de riesgo de la EORTC (véanse las tablas 3 y 4), se trata de:

- múltiples tumores de alto grado recurrentes
- tumores T1 de alto grado
- tumores de alto grado con CIS concomitante.

En los pacientes sin invasión muscular con fracaso del BCG se recomienda una cistectomía tal como se ha mencionado anteriormente. El aplazamiento de la cistectomía en estos pacientes puede conllevar una disminución de la supervivencia específica de la enfermedad (73).

9. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON TUMORES VESICALES TaT1

A causa del riesgo de recidiva y progresión, los pacientes con tumores vesicales TaT1 han de ser objeto de seguimiento; sin embargo, la frecuencia y la duración de las cistoscopias deberían reflejar el grado de riesgo de cada paciente. Mediante el uso de tablas de riesgo (véanse las tablas 3 y 4) se pueden predecir los riesgos a corto y largo plazo de recidiva y progresión en pacientes concretos y adaptar el calendario de seguimiento en consonancia (44):

- a. La detección inmediata de recidivas con invasión muscular y recidivas de alto grado sin invasión muscular es fundamental porque un retraso en su diagnóstico y tratamiento pone en peligro la vida del paciente.

- b. La recidiva tumoral en el grupo de bajo riesgo casi siempre es de grado bajo y estadio bajo. Las recidivas papilares de grado bajo, pequeñas y no invasoras (Ta) no suponen un peligro inmediato para el paciente y su detección precoz no es esencial para el éxito del tratamiento (74-81) (grado de comprobación científica: 2b).
- c. El resultado de la primera cistoscopia después de la RTU al cabo de 3 meses es un factor pronóstico muy importante de recidiva y progresión (44, 72, 82, 83) (grado de comprobación científica: 1a). Así pues, la primera cistoscopia siempre debe realizarse 3 meses después de la RTU en todos los pacientes con un tumor vesical TaT1.

Faltan estudios aleatorizados en los que se investigue la posibilidad de disminuir con seguridad las cistoscopias de seguimiento. Por tanto, las recomendaciones siguientes están basadas exclusivamente en experiencia retrospectiva.

9.1 Recomendaciones relativas a la cistoscopia de seguimiento

- Los pacientes con tumores con un riesgo bajo de recidiva y progresión deben someterse a una cistoscopia al cabo de 3 meses. En caso de ser negativa, se aconseja efectuar la siguiente cistoscopia a los 9 meses y, posteriormente, una vez al año durante 5 años. (Grado de recomendación: C)
- Los pacientes con tumores con un riesgo alto de progresión deben someterse a una cistoscopia y una citología urinaria al cabo de 3 meses. En caso de ser negativas, las siguientes cistoscopias y citologías han de repetirse cada 3 meses durante un período de 2 años, cada 4 meses en el tercer año, luego cada 6 meses hasta los 5 años y anualmente a partir de entonces. Se recomienda una exploración anual de las vías superiores. (Grado de recomendación: C)
- Los pacientes con un riesgo intermedio de progresión (en torno a un tercio de los pacientes) deben seguir un esquema de seguimiento intermedio con cistoscopia y citología, adaptado en función de factores personales y subjetivos. (Grado de recomendación: C)

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C; European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002 Feb;41(2):105-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074395>
2. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden APM, Sylvester R, Boehle A, Rintala E, Lobel B; European Association of Urology. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2004 Aug;46(2):147-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245806>
3. van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, Rintala E; for the EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005 Sep;48(3):363-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994003>
4. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globcan 2002, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*, IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARCC Press, 2004.
5. Sobin DH, Wittekind Ch, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002. pp. 199-202.
6. 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>
7. 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.
8. 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>
 9. Murphy WM, Takezawa K, Maruniak NA. Interobserver discrepancy using the 1998 WHO/ISUP classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care. *J Urol* 2002 Sep;168(3): 968-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187201>
 10. Bol MG, Baak J, Buhr-Wildhagen S, Kruse AJ, Kjellevoid K, Janssen EA, Mestad O, Øgreid P. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2003 Apr;169(4):1291-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629345>
 11. McCahy PJ, Harris CA, Neal DE. The accuracy of recording of occupational history in patients with bladder cancer. *Br J Urol* 1997 Jan;79(1):91-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043504>
 12. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000 Aug;89(3):630-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10931463>
 13. 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, Kiemenev 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>
 14. Aveyard P, Adab P, Cheng KK, Wallace D, Hey K, Murphy MF. Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review. *BJU Int* 2002 Aug;90(3):228-39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133057>
 15. 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>
 16. 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 tumors. *J Urol* 2005 Sep;174(3):859-61; discussion 861.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093970>
 17. 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>
 18. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Pérez J, Vicente-Rodríguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol* 2000 Oct;164(4):1183-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992362>
 19. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006 Dec;16(12):2670-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953373>
 20. 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>
 21. 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>

22. Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt P, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003 Jun;169(6):1975-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771702>
23. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. *Urology* 2003 Jan;61(1):109-18; discussion 118.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559279>
24. 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>
25. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffoux 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>
26. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999 Apr;35(4): 267-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419345>
27. 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>
28. 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>
29. 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>
30. 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: a new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer – a multicenter study. *J Urol* 2003 Jul;170(2):226-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796694>
31. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief C, 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>
32. Daniiltschenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, Loening SA, Schnorr D. Longterm benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2129-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280742>
33. Babjuk M, Soukup V, Petrik R, Jirsa M, Dvoráček J. 5-aminolaevulinic acid -induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int* 2005 Oct;96(6):798-802.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16153204>
34. Denziger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, Filbeck T. Clinically relevant risk of reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid –induced fluorescence diagnosis: 8-years results of prospective randomized study. *Urology* 2007 Apr;69(4):675-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445650>
35. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi 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>
36. 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>

37. 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>
38. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Gallé G, Habermann H, Trummer H, Pummer K, Hubner 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>
39. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli, 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>
40. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, Özen 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>
41. Jahnsen 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>
42. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004 Mar;45(3):257-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036668>
43. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954628>
44. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, Newling DW, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):466-75; discussion 475-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>
45. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126782>
46. Kaasinen E, Rintala E, Hellström P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P, Korhonen H, Liukkonen T; FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002 Aug;42(2):167-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160589>
47. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol* 2004 Sep;46(3):336-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306104>
48. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monrós JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol* 1999 Apr;161(4):1120-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081851>
49. Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, Kotake T. Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. *Cancer* 1999 Nov;86(9):1818-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10547556>
50. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffoux C, van der Meijden A, Parkmar MK, Bijnens L. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Part on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1996 Dec;156(6):1934-40; discussion 1940-1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911360>

51. Huncharek M, Geschwind J-F, Witherspoon B, McGarry R, Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2000 Jul;53(7):676-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10941943>
52. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001 Jan-Feb;21(1B):765-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11299841>
53. Sylvester RJ, Oosterlinck W and Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008 Apr;53(4):709-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207317>
54. Au JL, Baladament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, Pollifrone DL, Harbrecht JD, Chin JL, Lerner SP, Miles BJ; International Mitomycin C Consortium. International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 Apr;93(8):597-604.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309436>
55. Kuroda M, Nijima T, Kotake T, Akaza H, Hinotsu S; 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer –The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUICRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. *Eur Urol* 2004 May;45(5):600-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082202>
56. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001 Aug;88(3):209-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488731>
57. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006 Jun;67(6):1216-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765182>
58. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a metaanalysis of randomized trials. *BJU Int* 2004 Mar;93(4):485-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008714>
59. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003 Jan;169(1):90-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478111>
60. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004 Apr;63(4):682-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879>
61. 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>
62. Huncharek M, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Am J Clin Oncol*. 2003 Aug;26(4):402- 7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12902895>
63. Huncharek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004 Oct;27(5):522-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596924>
64. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarasody 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>

65. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, Drowart A, Decok M, Pirson M, Jurion F, Palfiet K, Denis O, Simon J, Schulmann CC. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000 Apr;37(4):470-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765079>
66. Martínez-Piñero JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastian JL, Pertusa C, Rioja LA, Martínez- Piñero L, Vela R, Camacho JE, Nogueira JL, Pereira I, Resel L, Muntanola P, Galvis F, Chesa N, de Torres JA, Carballido J, Bernuy C, Arribas S, Madero R; for CUETO (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002 May;89(7):671-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966623>
67. Martínez-Piñero JA, Martínez-Piñero L, Solsona E, Rodríguez RH, Gómez JM, Martín MG, Molina JR, Collado AG, Flores N, Isorna S, Pertusa C, Rabadan M, Astobieta A, Camacho JE, Arribas S, Madero R; Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1242-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145378>
68. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Fernández Gómez JM, Molina JR, Chantada V, Camacho JE, Piñero LM, Rodríguez RH, Isorna S, Blas M, Martínez-Piñero JA, Madero R; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: lowdose bacillus Calmette-Guerin (27mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007 Nov;52(5):1398-406.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485161>
69. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta, T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003 Oct;44(4):429-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499676>
70. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003 May;169(5):1706-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686813>
71. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, Torres A, Watson R, Kurth KH. High grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005 Dec;66 (6 Suppl 1):90-107.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399418>
72. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):685-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953125>
73. Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH, Vickers AJ, Dalbagni G. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1283-6; discussion 1286.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382713>
74. Oge O, Erdem E, Atsü N, Ahin A, Ozen H. Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with low-grade pTa bladder tumor. *Eur Urol* 2000 Mar;37(3):271-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720851>
75. Holmäng S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SL. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol* 2001 Apr;165(4):1124-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257652>
76. Fujii Y, Kawakami S, Koga F, Nemoto T, Kihara K. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 2003 Oct;92(6):559-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511033>
77. Leblanc B, Duclos AJ, Bénard F, Côté J, Valiquette L, Paquin JM, Mauffette F, Faucher R, Perreault JP. Long-term follow-up of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999 Dec;162(6):1946-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569544>

78. Zieger K, Wolf H, Olsen PR, Hojgaard K. Long-term follow-up of non-invasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression. *BJU Int* 2000 May;85(7):824-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792160>
79. Borhan A, Reeder JE, O'Connell MJ, Wright KO, Wheelless LL, di Sant' Agnese PA, McNally ML, Messing EM. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2106-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771728>
80. Soloway MS, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small recurrent, non-invasive papillary bladder tumours. *J Urol* 2003 Aug;170(2 Pt 1):438-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853794>
81. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, Katz R, Shapiro A. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):303-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413659>
82. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1634-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912378>
83. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol* 2005 Apr;173(4):1108-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758711>

11. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

Esta lista no incluye todas las abreviaturas más frecuentes.

5-ALA	ácido 5-aminolevulínico
BCG	bacilo de Calmette-Guérin
CIS	carcinoma <i>in situ</i>
CUETO	Club urológico español de tratamiento oncológico
EAU	Asociación Europea de Urología (<i>European Association of Urology</i>)
ECO	ecografía
EORTC	Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
HAL	ácido hexaminolevulínico
ISUP	Sociedad internacional de patología urológica (<i>International Society of Urological Pathology</i>)
NUPBPM	neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno
OMS	Organización Mundial de la Salud
RTU	resección transuretral
TC	tomografía computarizada
TNE	tasa normalizada respecto a la edad
TNM	Tumor, Ganglios (<i>Nodes</i>), Metástasis
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 sin invasión muscular 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 guía clínica 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.

