ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS

www.elsevier.es/actasuro

Original – Cáncer de vejiga

Actualización de las Guías Clínicas de la Asociación Europea de Urología sobre el carcinoma vesical músculo-invasivo y metastásico*

A. Stenzl^a, N.C. Cowan^b, M. De Santis^c, G. Jakse^d, M.A. Kuczyk^e, A.S. Merseburger^e, M.J. Ribaf^f, A. Sherif^g y J.A. Witjes^h

^aDepartamento de Urología, Universidad Eberhard-Karls Tuebingen, Tuebingen, Alemania

^bDepartamento de Radiología, Hospital Churchill, Oxford, Reino Unido

^c3er Departamento médico an ACR-ITR/ceaddp AND Ibi-acr Vienna-CTO, Kaiser Franz Josef Spital, Viena, Austria

^dClínica Urológica, University Clinic, Aachen, Alemania

^eDepartamento de Urología y Urología Oncológica, Hannover Medical School (MHH), Hannover, Alemania

^fDepartamento de Urología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^gDepartamento de Urología, Universidad Karolinska, Hospital Stockholm, Suecia

^hDepartamento de Urología, Universidad Radboud, Centro Médico Nijmegen, Nijmegen, Países Bajos

R E S U M E N

Palabras clave:

Cáncer vesical músculo-invasivo

Quimioterapia

Cistectomía

Derivación urinaria

Guías clínicas

Contexto: la aparición de nuevos datos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de cáncer vesical músculo-invasivo y metastásico (CaV-MiM) ha obligado a una actualización de las Guías sobre el CaV-MiM de la Asociación Europea de Urología (EAU).

Objetivo: revisión de las nuevas guías de la EAU para el CAV-MiM.

Evidencia adquirida: un grupo de urólogos, oncólogos y radiólogos designados por el Comité de Guías Clínicas de la EAU ha realizado un exhaustivo trabajo de revisión de la literatura procedente de Medline, el registro central Cochrane de revisiones sistemáticas y las citas bibliográficas de publicaciones y artículos de revisión. Se han tenido en cuenta las recomendaciones basadas en la literatura previa disponible sobre este aspecto. Además, han sido añadidos niveles de evidencia y grados de recomendación, según las modificaciones del Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Evidencia sintetizada: el diagnóstico de cáncer vesical músculo-invasivo (CaVMI) se realiza mediante la resección transuretral y el consiguiente estudio histopatológico. Una vez confirmada la existencia de CaVMI es preciso realizar el estadiaje mediante tomografía computarizada toraco-abdomino-pélvica, si se dispone de ella. Actualmente, la quimioterapia adyuvante solamente se recomienda en el contexto de ensayos clínicos. La cistectomía radical es el tratamiento de elección en ambos sexos, y la linfadenectomía debe constituir una parte integral de la misma. Tanto a hombres como a mujeres se les debe ofrecer la

*La traducción del presente artículo ha sido realizada por José Luis Pontones Moreno, del Servicio de Urología del Hospital Universitario La Fe, de Valencia (España), y se ha llevado a cabo con el permiso de la Asociación Europea de Urología.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pontones_jos@gua.es (J.L. Pontones)

0210-4806/\$ - see front matter © 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

sustitución vesical ortotópica siempre que no existan contraindicaciones, tales como la existencia de tumor en el margen uretral. En la actualidad, los tratamientos multimodales para la conservación vesical en casos de enfermedad localizada constituyen un alternativa terapéutica solamente en pacientes seleccionados, adecuadamente informados, y en aquellos en los que se desestima la cistectomía por motivos clínicos o personales. Los protocolos de seguimiento deben diseñarse sobre la base de: a) historia natural de la recurrencia; b) probabilidades de recurrencia; c) deterioro funcional en localizaciones específicas; y d) consideraciones sobre el tratamiento de la recurrencia. En la enfermedad metastásica el tratamiento de primera línea para los pacientes con un estado general adecuado para tolerar el cisplatino es la quimioterapia combinada basada en este fármaco. Actualmente no existe una quimioterapia estandarizada de segunda línea.

Conclusiones: estas guías de la EAU constituyen un resumen de la exhaustiva visión de conjunto de las guías recientemente actualizadas del CaV-MiM, publicadas en las guías clínicas de la EAU, también disponibles en la *National Guideline Clearinghouse*

© 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Update of the Clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma

A B S T R A C T

Keywords:

Muscle invasive bladder cancer
Chemotherapy
Cystectomy
Urinary diversion
Guideline

Context: New data regarding diagnosis and treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer (MiM-BC) has emerged and led to an update of the European Association of Urology (EAU) guidelines for MiM-BC.

Objective: To review the new EAU guidelines for MiM-BC.

Evidence acquisition: A comprehensive workup of the literature obtained from Medline, the Cochrane central register of systematic reviews, and reference lists in publications and review articles was developed and screened by a group of urologists, oncologists, and radiologist appointed by the EAU Guideline Committee. Previous recommendations based on the older literature on this subject were taken into account.

Levels of evidence and grade of guideline recommendations were added, modified from the Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence.

Evidence synthesis: The diagnosis of muscle-invasive bladder cancer (BCa) is made by transurethral resection (TUR) and following histopathologic evaluation. Patients with confirmed muscle-invasive BCa should be staged by computed tomography (CT) scans of the chest, abdomen, and pelvis, if available. Adjuvant chemotherapy is currently only advised within clinical trials. Radical cystectomy (RC) is the treatment of choice for both sexes, and lymph node dissection should be an integral part of cystectomy. An orthotopic bladder substitute should be offered to both male and female patients lacking any contraindications, such as no tumour at the level of urethral dissection. Multimodality bladder-preserving treatment in localised disease is currently regarded only as an alternative in selected, well-informed, and compliant patients for whom cystectomy is not considered for clinical or personal reasons. An appropriate schedule for disease monitoring should be based on: a) natural timing of recurrence; b) probability of disease recurrence; c) functional deterioration at particular sites; and d) consideration of treatment of a recurrence. In metastatic disease, the first-line treatment for patients fit enough to sustain cisplatin is cisplatin-containing combination chemotherapy. Presently, there is no standard second-line chemotherapy.

Conclusions: These EAU guidelines are a short, comprehensive overview of the updated guidelines of (MiM-BC) as recently published in the EAU guidelines and also available in the National Guideline Clearinghouse.

© 2009 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La mayoría de las publicaciones relativas al cáncer vesical músculo-invasivo y metastásico (CaV-MiM) se basan en estudios retrospectivos, incluyendo algunos grandes estudios multicéntricos y otros controlados bien diseñados. Disponemos de pocos estudios aleatorizados sobre el diagnóstico y tratamiento quirúrgico del CaV-MiM, y los datos cualificados basados en la evidencia, referidos a aspectos clínicos relevantes, no alcanzan los niveles habitualmente obtenidos en algunas de las especialidades médicas.

Métodos

Las recomendaciones descritas en las actuales guías clínicas están basadas en una búsqueda bibliográfica extensa realizada por medio de Medline, el registro central Cochrane de revisiones sistemáticas y las citas bibliográficas de publicaciones y artículos de revisión. Se han tenido presentes las recomendaciones basadas en la literatura previa disponible sobre este aspecto¹. La última actualización sobre el CaV-MiM se ha realizado a través de las referencias bibliográficas encontradas en Medline y en otras bases de datos públicas. Con los resultados obtenidos de esta búsqueda todos los miembros del comité establecieron las conclusiones y recomendaciones sobre cada uno de los aspectos relativos al CaV-MiM. Los niveles de evidencia y grados de recomendación se establecen de acuerdo al *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence*². El objetivo de los grados de recomendación es aportar transparencia entre la evidencia subyacente y la recomendación ofrecida. Finalmente, se resumen las conclusiones más importantes, prestando mayor interés a los cambios aparecidos en relación con las versiones anteriores de las guías, con los correspondientes niveles de evidencia (LE: 1-4; tabla 1) y grados de recomendación (A-C; tabla 1).

Epidemiología y factores de riesgo

En el año 2006, en Europa, el número estimado de pacientes diagnosticados de cáncer vesical (CaV) fue de 104.000 (82.800

en hombres y 21.600 en mujeres), lo que representa el 6,6% del total de cánceres diagnosticados en hombres y el 2,1% en mujeres. La proporción de acuerdo con el sexo fue de 3,8:1, respectivamente. En hombres el CaV fue el cuarto cáncer más frecuente. El CaV ocasiona el 4,1% del total de muertes por cáncer en hombres y el 1,8% de las muertes en mujeres³. El tabaco es el principal factor de riesgo claramente relacionado con el CaV, estando presente en alrededor del 50-65% de casos en hombres y el 20-30% de casos en mujeres. La exposición laboral se considera el segundo factor de riesgo más importante. Según diferentes series el 20-25% del total de casos de CaV están relacionados con el trabajo, con tendencia decreciente en series recientes⁴. Se ha descrito un incremento de la tasa de cáncer vesical secundario a radioterapia externa (EBRT) empleada en neoplasias ginecológicas, con un riesgo relativo de 2-4⁵; en pacientes con cáncer de próstata (CaP), la incidencia de CaV fue significativamente más baja en los tratados mediante prostatectomía radical (PR) que en aquellos sometidos a EBRT⁶. Las diferencias de prevalencia de CaV observadas en relación con el sexo parecen deberse a causas distintas al tabaco o la exposición química^{7,8}.

Distribución por grado y estadio

La clasificación TNM del año 2002, aprobada por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), está ampliamente aceptada y es la base para las actuales guías⁹. Es aconsejable la utilización de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2004, ya que debe conducir a un diagnóstico más homogéneo de los tumores¹⁰. Sin embargo, mientras que la clasificación OMS-2004 no ha sido validada por medio de nuevos ensayos clínicos, el grado de los tumores debe ser establecido usando ambas clasificaciones (OMS-1973 y 2004). La mayoría de ensayos clínicos publicados hasta hoy han utilizado la clasificación OMS-1973; en consecuencia, estas guías están basadas en dicha clasificación.

Procedimientos diagnósticos

Es obligado realizar un examen bimanual antes y después de la resección transuretral (RTU) para evaluar la existencia de una masa palpable y si el tumor está adherido a la pared

Tabla 1- Niveles de evidencia y grados de recomendación de las guías usados por la European Association of Urology modificados de Sackett et al²

Nivel	Tipo de evidencia
1a	Evidencia obtenida a partir de metaanálisis de estudios aleatorizados
1b	Evidencia obtenida de al menos un estudio aleatorizado
2a	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
2b	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
3	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
4	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio
Grado	Origen de la recomendación
A	Basado en estudios clínicos de buena calidad y consistencia con respecto a la recomendación específica y requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado
B	Basado en estudios clínicos bien diseñados, pero sin incluir estudios aleatorizados
C	Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad

Tabla 2- Recomendaciones sobre el estadiaje en tumores vesicales

Diagnóstico de CaV invasivo
Cistoscopia y biopsia Estudios de imagen sólo cuando el estadiaje origine discrepancias en la selección de las opciones terapéuticas
Estadiaje local para pacientes candidatos a cistectomía radical (grado de recomendación: B)
RM rápida dinámica con contraste TCMD con contraste
Para pacientes con CaV invasivo confirmado (grado de recomendación: B)
TCMD de tórax, abdomen y pelvis, incluyendo UTCMD para estudio completo del tracto urinario superior Alternativas de menor utilidad (si no se dispone de TCMD) son la urografía intravenosa y la radiografía simple de tórax (grado de recomendación: B)
CaV: cáncer vesical; RM: resonancia magnética; TCMD: tomografía computarizada multidetección (helicoidal); UTCMD: uro-tomografía computarizada multidetección (helicoidal).

pélvica^{11,12}. Cuando en el examen cistoscópico se sospecha la existencia de un CaV invasivo deben ser practicados estudios de imagen adecuados, previamente a la RTU. Después de la RTU es imposible diferenciar la reacción inflamatoria de la grasa perivesical del crecimiento tumoral¹³. La urografía tomográfica computarizada helicoidal (UTCMD) es la prueba de imagen preferida para el diagnóstico y estadiaje del cáncer vesical y del tracto urinario superior (tabla 2). Esta técnica puede ser considerada como una alternativa a la urografía intravenosa (UIV)¹⁴ en los tumores invasivos del tracto urinario superior, puesto que proporciona una información más completa (LE: 4), pero presenta el inconveniente de una mayor exposición radiológica que la UIV convencional. La UIV permite detectar tumores vesicales grandes como defectos de repleción o deformidades de la pared vesical. La UIV también proporciona información sobre la presencia de un tumor ureteral que aparece como un defecto de repleción o la existencia de hidronefrosis. En la actualidad se cuestiona la necesidad de una UIV en los pacientes diagnosticados de tumor vesical debido a la baja incidencia de hallazgos significativos detectados con esta exploración^{14,15} (LE: 3). La incidencia de tumores del tracto urinario superior es baja (1,8%), aunque puede alcanzar hasta un 7,5% en el caso de tumores localizados en el trigono¹⁶. La ecografía transabdominal permite la caracterización de masas renales grandes, la detección de hidronefrosis y visualizar defectos de llenado intravesicales. En combinación con la radiografía simple de abdomen puede ser tan exacta como la UIV para el diagnóstico del origen de una hematuria¹⁷ (LE: 3). El estudio por medio de la citología urinaria y los marcadores urinarios obtiene una sensibilidad y especificidad superior al 90% en tumores de alto grado o carcinoma *in situ*^{18,19} (LE: 2b). Este aspecto es especialmente útil en el CaV-MiM, puesto que la mayoría de estos tumores son de alto grado. Esto mismo es también aplicable a los marcadores urinarios, si bien ninguno de ellos ha sido registrado como marcador específico para el diagnóstico de CaV invasivo. El diagnóstico definitivo depende de la exploración endoscópica de la vejiga y el exa-

men histopatológico del tejido resecado. En principio, la cistoscopia se practica de modo ambulatorio, con instrumentos flexibles o rígidos. Cuando un tumor vesical es visualizado mediante una ecografía meticulosa, tomografía computarizada (TC) helicoidal o una resonancia magnética nuclear (RMN), la cistoscopia puede ser obviada, ya que el paciente deberá ser sometido a una RTU para obtener el diagnóstico histológico.

Resección transuretral del tumor vesical invasivo

El objetivo de cualquier RTU o re-RTU en los tumores vesicales invasivos es conseguir el diagnóstico de certeza, lo cual implica incluir músculo en los fragmentos resecados. Para más información pueden consultarse las Guías del CaV no músculo invasivo recientemente publicadas²⁰.

Biopsias de la vejiga y uretra prostática

La afectación de los ductus y la uretra prostática en varones con tumor vesical suele ser más frecuente cuando el tumor está localizado en el trigono o en el cuello vesical, en presencia de CIS vesical difuso, y en tumores multifocales^{19,20} (LE: 3). En estos casos y/o cuando se observan anomalías en la uretra prostática, es aconsejable tomar biopsias con asa de resección de la uretra precolicular (grado de recomendación C). En las mujeres debemos tener un cuidado especial en los tumores del trigono y del cuello vesical, cuando se considere la posibilidad de preservación uretral para una sustitución vesical ortotópica. Las biopsias del cuello vesical en mujeres son recomendables aunque no obligatorias, pues permiten el análisis en fresco del margen uretral en el momento de la cirugía de sustitución²¹ (LE: 4).

Cáncer de próstata asociado

Los estudios para cáncer de próstata deben realizarse de acuerdo con las guías EAU sobre CaP²².

Estadíaie

Técnicas de imagen

Estadíaie local del cáncer vesical invasivo

La TC y la RMN pueden utilizarse para la evaluación del nivel de invasión local²³, pero no permiten detectar la invasión microscópica de la grasa perivesical (T3a). Por tanto, el objetivo del estudio mediante TC y RMN es la detección de la enfermedad estadio T3b o más avanzada. En la vejiga la RMN consigue una mejor resolución para el estudio de tejidos blandos en comparación con la TC, pero tiene una peor resolución espacial. En la época en que no se disponía de tomografía computarizada multidireccional (TCMD), la RMN proporcionaba una mayor exactitud en el estadíaie local. En los tumores primarios la RMN presenta una exactitud que oscila entre el 73-96% (media: 85%). Estas cifras son un 10-33% (media: 19%) más altas que las conseguidas mediante el diagnóstico con TC.

El estudio mediante RMN rápida dinámica con contraste nos ayuda a diferenciar el tumor vesical de los tejidos circundantes, ya que el tumor se contrasta más precozmente que la pared vesical normal debido a la neovascularización tumoral¹³. Esta modalidad de RMN obtiene imágenes a una velocidad de una imagen por segundo, por lo que es muy útil para distinguir el tumor de la reacción tisular posbiopsia¹³. Las ventajas de la TC incluyen la mayor rapidez de la exploración, una más amplia cobertura con una simple inspiración y menor susceptibilidad a algunos factores individuales propios del paciente. La exactitud de la TC para establecer la extensión extravesical del tumor varía entre el 55 y el 92%²⁴, y aumenta cuanto más avanzada es la enfermedad²⁵.

La exactitud de la TCMD en la detección y estadíaie del CaV mostró una menor sensibilidad (89 frente a 100%) y una mayor especificidad (95 frente a 73%) comparada con la RMN en el diagnóstico de la invasión perivesical, mientras que la tasa de detección de cáncer y la exactitud global para la invasión perivesical fueron similares²⁶.

Técnicas de imagen para la afectación ganglionar y metástasis

La evaluación de la afectación ganglionar basada solamente en el tamaño está limitada por la incapacidad de la TC y la RMN de identificar metástasis en ganglios de tamaño normal o ligeramente aumentados. Las sensibilidades para detectar metástasis ganglionares son bajas, oscilando entre un 48 y un 87%. Las especificidades también son bajas, alcanzando un 64%, aunque la afectación ganglionar puede ser el resultado de una patología benigna. En conjunto, los resultados obtenidos por la TC y la RMN en la detección de metástasis ganglionares son similares para varios tumores pélvicos primarios^{27,28}. Ganglios pélvicos > 8 mm y abdominales > 10 mm de diámetro máximo en su eje más corto (DMEC) deben considerarse como ganglios aumentados de tamaño en los estudios con TC y RMN^{14,28-31}.

Antes de cualquier tratamiento con intención curativa es esencial descartar la existencia de metástasis a distancia. La TCMD y la RMN son las técnicas diagnósticas electivas en la

detección de metástasis pulmonares y hepáticas (LE: 2b-3).

Las metástasis óseas y cerebrales son raras en el CaV invasivo; en consecuencia, la gammagrafía ósea y la exploración cerebral mediante técnicas de imagen no están indicadas, excepto cuando el paciente presente síntomas o signos específicos que sugieran la presencia de metástasis en dichas localizaciones^{14,29}. La RMN es más sensible y específica para el diagnóstico de la enfermedad ósea que la gammagrafía^{31,32} (LE: 2b).

Carcinoma vesical músculo-invasivo localizado

Quimioterapia neoadyuvante

Las ventajas de la quimioterapia neoadyuvante (administrada a pacientes con carcinoma vesical de células transicionales clínicamente operable antes de realizar la cirugía o radioterapia planeadas) son múltiples: la quimioterapia es administrada en un estadio más precoz, cuando el volumen de la enfermedad micrometastásica es probablemente menor; se puede probar la quimiosensibilidad *in vivo*, y es esperable una mejor tolerancia a la quimioterapia antes de realizar la cistectomía. Sin embargo, también existen algunas desventajas considerables con la quimioterapia neoadyuvante. Los errores en el estadíaie pueden resultar en un sobretratamiento, retraso de la cistectomía y empeorar la evolución de los pacientes resistentes a la quimioterapia³³⁻³⁵; los efectos adversos de la quimioterapia pueden alterar la evolución de la cistectomía y la derivación urinaria³⁶. En estudios y metaanálisis recientemente publicados consigue una mejoría de la supervivencia global (SG) de un 5-8%, por lo que se aconseja que la quimioterapia neoadyuvante con combinaciones basadas en cisplatino se tenga en cuenta como opción en el CaV músculo-invasivo, independientemente de cuál sea el tratamiento definitivo (grado de recomendación: A)³⁷⁻⁴⁰.

La quimioterapia neoadyuvante no se recomienda en pacientes con un *performance status* (PS) ≥ 2 y con déficit de función renal (grado de recomendación: B). La quimioterapia como terapia única no está recomendada como tratamiento primario del CaV localizado (grado de recomendación: A)⁴¹.

Cirugía radical y derivación urinaria

En la mayoría de países occidentales, actualmente, la cistectomía radical (CR) constituye el tratamiento estándar del CaV músculo-invasivo localizado^{42,43}. El interés sobre los aspectos relacionados con la calidad de vida (QoL) ha promovido la tendencia a la preservación uretral para poder realizar una neovejiga ortotópica, al igual que la conservación de los nervios autonómicos intrapélvicos para mejorar la potencia y la continencia, y de igual forma a modalidades de tratamiento de conservación vesical como la radioterapia (RT) y/o quimioterapia. La edad y el PS influyen en la elección del tratamiento primario del tumor, al igual que en el tipo de derivación urinaria⁴⁴. La demora en la realización de la cistectomía (convencionalmente considerada como el tratamiento transcurridos 90 días desde el diagnóstico) influyen tanto en

Tabla 3- Recomendaciones sobre cistectomía radical y derivación urinaria en ambos sexos

CR en T2-T4a, N0-NX, M0, y CaV no músculo-invasivo de alto riesgo como se describe anteriormente (grado de recomendación: B)
No existe indicación de RT preoperatoria (grado de recomendación: A)
La linfadenectomía debe ser parte integrante de la cistectomía. No está establecida la extensión de la misma (grado de recomendación: B)
Es razonable la preservación uretral si los márgenes son negativos; si no se realiza sustitución vesical la uretra debe ser estudiada regularmente (grado de recomendación: B)
La sustitución vesical ortotópica debe ser ofrecida tanto a hombres como a mujeres en ausencia de contraindicaciones, y cuando no exista tumor en la uretra ni en el margen uretral (grado de recomendación: B)
La cistectomía laparoscópica y robótica pueden ser una opción; los datos actuales, sin embargo, no aportan suficiente información sobre sus ventajas e inconvenientes (grado de recomendación: C)
Es recomendable realizar el tratamiento en centros con experiencia en técnicas de derivaciones complejas y su manejo postoperatorio (grado de recomendación: B)
Antes de la cistectomía el paciente debe ser informado adecuadamente sobre todas las posibles alternativas, y la decisión final debe estar consensuada entre el paciente y el cirujano (grado de recomendación: B)

CaV: cáncer vesical; CR: cistectomía radical; RT: radioterapia.

la evolución de la enfermedad como en el tipo de derivación urinaria^{33,45}. Las recomendaciones sobre cistectomía y derivación urinaria se encuentran recogidas en la tabla 3.

Técnica y extensión de la cirugía

La CR conlleva la exéresis de la vejiga y de los órganos adyacentes, incluyendo la próstata y las vesículas seminales en el hombre y el útero y los anexos en la mujer⁴⁶, además de los ganglios linfáticos correspondientes. Sin embargo, recientemente, ha sido cuestionada la extirpación completa de la próstata en los hombres y la resección vaginal en las mujeres^{47,48}. Se han propuesto diversas técnicas de cistoprostatectomía con conservación parcial de la próstata en varones con cáncer localizado, y han sido publicados los resultados de una serie con un largo periodo de seguimiento. Los estudios de autopsia, al igual que los dirigidos a detectar la presencia de CaP en las piezas de cistoprostatectomía, sugieren que en aproximadamente 23-54% de los pacientes se encuentra un CaP en los sometidos a esta técnica, siendo un cáncer clínicamente significativo, localmente recurrente o incluso metastásico hasta en un 29% de los casos⁴⁹⁻⁵¹. En conjunto, en algunas series, solamente en un 26-33% de los pacientes que se someten a cistoprostatectomía no se encuentra ni CaP ni carcinoma prostático urotelial.

En estudios retrospectivos la linfadenectomía extendida ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con CaV músculo-invasivo. Sin embargo, el valor terapéutico de la misma todavía se desconoce, y aún está por determinar una disección linfática estandarizada⁵²⁻⁵⁴. Existen algunos estudios retrospectivos y prospectivos^{55,56} relativos a las regiones anatómicas que deben incluirse en la linfadenectomía, que demuestran que en los pacientes con CaV, cuando los ganglios linfáticos pélvicos están libres de tumor, los ganglios extrapelvianos también están libres de afectación. Además, tanto la SG como la supervivencia libre de progresión podrían estar correlacionadas con la cantidad de ganglios extirpados durante la cirugía^{53,56}.

Se debe resear un segmento ureteral distal (de longitud no especificada) y, en situaciones como la existencia de CIS, es necesario evaluar una sección en fresco del margen quirúrgico ureteral^{46,57}.

Es recomendable (en ambos sexos) realizar la uretrectomía cuando exista un margen positivo en el límite de la disección uretral, o cuando el tumor primario esté localizado en el cuello vesical o en la uretra (en mujeres), o si el tumor infiltra extensamente la próstata^{41,43,57}.

Derivación urinaria tras cistectomía radical

Desde un punto de vista anatómico se consideran tres posibles formas de derivación: abdominal, uretral y rectosigmoidea. Para la reconstrucción del tracto urinario se han utilizado diferentes segmentos del tracto intestinal, incluyendo estómago, íleon, colon y el apéndice⁵⁸. Aunque diversos estudios han comparado ciertos aspectos relacionados con la QoL, como la función sexual, la continencia urinaria y la imagen corporal en grupos de pacientes con diferentes tipos de derivación urinaria, se necesitan más estudios en este campo relativos al estadiaje preoperatorio del tumor y el estado funcional del paciente, la situación socioeconómica, el intervalo hasta la cirugía primaria y algunos otros.

Los pacientes candidatos a cualquier tipo de derivación urinaria tienen que estar motivados para aprender y ser lo suficientemente habilidosos para manejarse con su derivación. Enfermedades neurológicas o psiquiátricas debilitantes, una expectativa vital corta, el deterioro de las funciones renal o hepática y la presencia de carcinoma transicional en el margen uretral o en otro margen quirúrgico son contraindicaciones para la práctica de las derivaciones más complejas. Son contraindicaciones específicas para realizar una neovejiga ortotópica: altas dosis de RT preoperatoria, estenosis uretrales complejas y la incontinencia severa por deficiencia del esfínter uretral⁵⁹⁻⁶¹.

Resultados oncológicos de la cirugía

En la literatura encontramos cifras de supervivencia libre de recurrencia y global a los 5 años en hombres y mujeres del 66-68% y 58-66% respectivamente, y a los 10 años del 60-73% y 43-49% respectivamente⁶². Estos resultados no han sido alcanzados en las grandes series con tratamientos de conservación vesical para estadios equivalentes (ver más adelante).

La cistectomía conlleva la mayor reducción del riesgo de muerte cáncer-específica y no específica en los pacientes mayores de 80 años⁶³. El mayor estudio retrospectivo sobre cistectomía, de una única institución, existente hasta nuestros días demuestra que los pacientes mayores de 80 años presentaban una mayor morbilidad postoperatoria, pero no se observó una mayor mortalidad⁶⁴.

A pesar del hecho de que la RT preoperatoria, en pacientes con CaV músculo-invasivo subsidiario de cirugía, produce una disminución del estadio después de 4-6 semanas, esta práctica no está recomendada para mejorar la supervivencia (grado de recomendación: B)⁶⁵.

Cistectomía paliativa en el cáncer vesical músculo-invasivo

La cistectomía paliativa con derivación urinaria usando segmentos intestinales se practica en los pacientes con cáncer pélvico localmente avanzado y afectación vesical, con la finalidad de aliviar síntomas tales como el dolor, la hemorragia recurrente, la urgencia o la aparición de fístulas⁶⁶. En los pacientes con tumores localmente avanzados inoperables (pT4b) la CR no es aconsejable como opción curativa de tratamiento primario (grado de recomendación: B). La única indicación para realizar una cistectomía paliativa es aliviar los síntomas, y la morbilidad de la cirugía y la QoL deben ser sopesadas frente a otras opciones (grado de recomendación: B/C; LE: 3).

Terapias de conservación vesical

En la mayoría de pacientes con CaV localizado, la RTU, la RT o la quimioterapia aisladas no están indicadas como opción de tratamiento curativo primario (grado de recomendación: B). Se han descrito tasas favorables de supervivencia a largo plazo con métodos de tratamiento multimodal combinando RTU, RT y quimioterapia^{41,67-69}. Sin embargo, una estrategia multimodal de conservación vesical requiere una cooperación multidisciplinar muy estrecha y un elevado grado de cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Incluso cuando un paciente presenta una respuesta completa al tratamiento multimodal, la vejiga mantiene todo el potencial para la recurrencia tumoral. Aproximadamente la mitad de los pacientes pueden esperar conservar su vejiga nativa intacta. Después de completado el tratamiento multimodal un estatus T0 en repetidas RTU se considera un factor de gran valor pronóstico^{67,70}. No obstante, incluso los pacientes con mejor pronóstico presentan un riesgo vital de recurrencia tumoral intravesical a largo plazo, lo que obliga a una vigilancia meticulosa y múltiples procedimientos invasivos. Parece ser que la demora en la CR debida a un tratamiento inicial de conservación vesical aumenta el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos hasta una tasa de ganglios positivos del 26%, cuando la cistectomía es obligada por el fracaso del tratamiento conservador (LE: 2b). Actualmente, la terapia multimodal en la enfermedad localizada sólo es considerada como una alternativa en pacientes seleccionados, bien informados y motivados en los que no se plantea la cistectomía por razones clínicas o motivos personales (grado de recomendación: B).

Quimioterapia en el cáncer vesical no localizado

Quimioterapia adyuvante

Hasta la actualidad solamente han sido publicados 5 estudios aleatorizados sobre quimioterapia adyuvante y un metaanálisis, con datos actualizados de pacientes individualizados de 6 ensayos y un total de 491 pacientes para el análisis de supervivencia^{37,71-75}.

Además, todos estos estudios son subóptimos y con importantes deficiencias, tales como pequeño tamaño muestral, uso de quimioterapia subestándar, cese precoz del reclutamiento de pacientes y defectos en el diseño y análisis estadístico, incluyendo objetivos irrelevantes o ausencia de recomendaciones relativas a la quimioterapia de rescate para recaídas o metástasis⁷⁶. Los datos no son lo bastante consistentes para dar unas recomendaciones, que serían confusas, sobre el uso de quimioterapia adyuvante (LE: 1a). En consecuencia, la quimioterapia adyuvante sólo se contempla en el contexto de ensayos clínicos, y no para uso rutinario, ya que no está lo suficientemente estudiada (grado de recomendación: A).

Quimioterapia en la enfermedad metastásica

El CaV es un tumor quimiosensible. Las tasas de respuesta varían en función de diversas características del paciente y de la enfermedad. La quimioterapia basada en fármaco único proporciona una tasa de respuestas baja y esta es, generalmente, de corta duración (LE: 2a).

Se conocen los factores pronósticos de respuesta y supervivencia⁷⁷. Las combinaciones de quimioterápicos basadas en el cisplatino constituyen el tratamiento estándar desde finales de los años ochenta. Metotrexato, vinblastina, doxorubicina (adriamicina) y cisplatino (M-VAC) y gemcitabina con cisplatino (GC) consiguen prolongar la supervivencia hasta los 14,8 y 13,8 meses, respectivamente⁷⁸⁻⁸¹. Aunque la equivalencia no ha sido estudiada, ninguna de las combinaciones ha demostrado ser superior a la otra, obteniendo tasas de respuesta del 46 y el 49% para M-VAC y GC, respectivamente. Los resultados de supervivencia a largo plazo confirmaron la equivalencia sospechada de los dos regímenes. La principal diferencia entre ambas combinaciones fue la toxicidad, siendo GC menos lesiva. Con las combinaciones basadas en cisplatino, los pacientes que presentan únicamente metástasis ganglionares, un buen PS y una buena función renal pueden conseguir unas tasas de respuesta excelentes, incluyendo un alto índice de respuestas completas, encontrando una supervivencia libre de enfermedad de hasta un 20% (LE:1b)^{33,78,82,83}. Las combinaciones que contienen carboplatino son menos efectivas que la quimioterapia basada en cisplatino en términos de tasas de respuesta completa y supervivencia (LE: 2a).

Otras combinaciones de quimioterápicos que no contienen cisplatino han proporcionado buenas respuestas cuando se han utilizado en primera y segunda línea, tanto en pacientes seleccionados con buen estado general o en grupos de pacientes no seleccionados con deterioro del estado general, pero estas combinaciones no han sido contrastadas frente

Tabla 4- Conclusiones y recomendaciones para el seguimiento del cáncer músculo-invasivo de acuerdo a la situación específica

Condición	Conclusión o recomendación	NE o grado de recomendación
Tumor uretral secundario	El estadiaje y tratamiento deben realizarse igual que en el tumor uretral primario	3
	En tumores no invasivos es aconsejable el tratamiento conservador del órgano	C
	Con enfermedad invasiva aislada debe practicarse la uretrectomía	B
	Los lavados uretrales y la citología no están recomendados como procedimiento estándar en el seguimiento	A
Recurrencia pélvica	Tiene mal pronóstico	2b
	El tratamiento debe ser individualizado dependiendo de la extensión local y de los síntomas	
	RT, quimioterapia y posiblemente la cirugía son opciones de tratamiento (solos o en combinación)	C
Recurrencia en tracto urinario superior	El estudio mediante técnicas de imagen del tracto urinario superior solamente está indicado en caso de síntomas. La nefroureterectomía radical puede prolongar la supervivencia	B

NE: nivel de evidencia; RT: radioterapia.

a la quimioterapia estándar (LE: 2a). Ensayos en fase 2 de terapia de segunda línea, con pocos pacientes, evidencian tasas de respuesta moderadas para quimioterapia con un único fármaco o combinaciones que no contienen cisplatino (LE: 2a). La cirugía posquimioterapia, después de respuestas parciales o completas, puede contribuir a mejorar la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo (LE: 3). El PS y la presencia o ausencia de metástasis viscerales son factores pronósticos independientes de supervivencia. Estos factores son tan importantes como el tipo de quimioterapia (LE: 3).

La indicación de tratamiento y selección de pacientes para el mismo se decide en función de los factores pronósticos (grado de recomendación: B). El tratamiento de primera línea en pacientes con un estado general capaz de tolerar el cisplatino debe ser una combinación que contenga dicho fármaco como GC, M-VAC (preferiblemente asociado a factor estimulante de colonias de granulocitos [GCSF]), o M-VAC a altas dosis con GCSF (grado de recomendación: A). Carboplatino y las combinaciones sin platino no están recomendadas como tratamiento de primera línea en pacientes con buen estado general (grado de recomendación: B), excepto cuando su estado de salud no tolere cisplatino (grado de recomendación: C). En la actualidad, todavía no existen datos suficientes para sustentar una recomendación en relación con la quimioterapia estándar de segunda línea. En consecuencia, la terapia de segunda línea debe ser considerada en el contexto de un ensayo clínico. En esta situación debe tenerse presente la posibilidad de emplear paclitaxel/gemcitabina o un fármaco único, siempre que el paciente presente un buen PS (grado de recomendación: C).

Seguimiento de los pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo

Los autores desean enfatizar el hecho de que cualquier recomendación sobre el seguimiento está plenamente establecida en función de un consenso de expertos y datos con nivel de evidencia 4. Un protocolo adecuado para el

control de la enfermedad debe tener en cuenta la historia natural de la recurrencia, la probabilidad de la misma, el deterioro funcional de algunos órganos específicos y las posibilidades de tratamiento de una recurrencia⁸⁴. En general, el periodo de vigilancia oncológica puede ser concluido después de 5 años de seguimiento, pero es aconsejable continuar la vigilancia especialmente dirigida a los aspectos funcionales relacionados con el tipo de derivación urinaria y el estado general del paciente. En las tablas 4 y 5 se describen las recomendaciones y sugerencias sobre los aspectos generales del seguimiento en diferentes estadios y situaciones específicas.

El pronóstico de un paciente con una recurrencia pélvica depende del tipo de recurrencia. La quimioterapia sistémica, la cirugía de rescate local o la radioterapia consiguen aumentar la supervivencia en algunos casos, y una mejoría importante de los síntomas en la mayoría de pacientes.

Las metástasis a distancia se presentan hasta en un 50% de los pacientes tratados mediante cistectomía. La mayoría de ellas aparecen en los primeros 24 meses, aunque se han descrito casos de progresión después de 10 años de seguimiento. El estadio patológico y la afectación ganglionar representan factores de riesgo. Las localizaciones más frecuentes de metástasis a distancia son los pulmones, el hígado y los huesos⁸⁵. Las recurrencias en el tracto urinario superior son infrecuentes (2-7%), pero cuando acontecen suelen desarrollarse en los primeros 22-40 meses tras la cistectomía^{56,84,85}. Los protocolos de vigilancia suelen fracasar en la detección precoz de estos tumores antes de la aparición de los síntomas. No obstante, la nefroureterectomía radical puede prolongar la supervivencia⁸⁶.

La incidencia de recurrencias en la uretra es del 5-17%, y es especialmente frecuente entre el primer y tercer año después de la cirugía. La uretrectomía profiláctica, durante la cistectomía no está justificada en la mayoría de pacientes. En los varones el factor de riesgo más importante para el desarrollo de recurrencia uretral es la invasión del estroma prostático (21-64%)^{87,88}. En las mujeres el factor de riesgo es la presencia de tumor en el cuello vesical⁸⁹. Numerosos estudios demues-

Tabla 5- Sugerencias de seguimiento basadas en el estadio del tumor inicial poscistectomía

	Meses postcistectomía								
	3	6	12	18	24	30	36	48	60
< pT1									
Ecografía renal	x	—	—	—	—	—	—	—	—
TC/RM tor/abd mas TUS*	—	—	x	—	x	—	x	x	x
Lab**, sed, cultivo y citología	x	x	x	—	x	—	x	x	x
pT2									
Ecografía renal	x	—	—	—	—	—	—	—	—
TC/RM tor/abd más TUS*	—	x	x	x	x	—	x	x	x
Lab**, sed, cultivo y citología	x	x	x	—	x	—	x	x	x
> PT3 o N+									
Ecografía renal	x	—	—	—	—	—	—	—	—
TC/RM tor/abd más TUS*	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Lab**, sed, cultivo y citología	x	x	x	—	x	x	x	x	x

*Debe practicarse ureteropielografía retrógrada con recogida selectiva de orina del tracto urinario superior; **análisis de sangre, incluyendo creatinina sérica, o test de función renal y gasometría sanguínea; abd: abdominal; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; lab: estudios de laboratorio; sed: sedimento urinario; tor: torácico; TUS: tracto urinario superior.

tran que el riesgo de afectación uretral después de derivación ortotópica (0,9-4%)^{87,90,91} es significativamente menor que cuando se realiza una derivación no ortotópica (6,4-11,1%). La práctica rutinaria de lavados uretrales y citología urinaria no parece tener ningún beneficio sobre la supervivencia^{92,93}.

B I B L I O G R A F Í A

- Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom P-U, Stockle M, Sternberg C. The EAU Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol*. 2002;41:105-12.
- Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (consultado el 24 de octubre de 2008).
- 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;18:581-92.
- Kogevinas M, Mannetje A, Cordier S, Ranft U, González CA, Vineis P, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control*. 2003;14:907-14.
- 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*. 2005;174:107-10.
- Boorjian S, Cowan JE, Konety BR, DuChane J, Tewari A, Carroll PR, et al. Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *J Urol*. 2007;177:883-7.
- 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;165:47-50.
- McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol*. 2006;163:236-44.
- Sobin DH, Wittekind Ch, editores. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2002. p. 199-202.
- Sauter G, Algaba F, Amin M, Busch C, Cleville J, Gasser T, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. En: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, editores. *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon, France: IARCC Press; 2004. p. 29-34.
- Jiménez RE, Gheiler E, Oskanian P, Tiguert R, Sakr W, Wood DP Jr, et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:980-7.
- Fossa SD, Ous S, Berner A. Clinical significance of the "palpable mass" in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after preoperative radiotherapy. *Br J Urol*. 1991;67:54-60.
- Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Resnick MI. Limitations of computed tomography in the preoperative staging of upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2000;56:930-4.
- 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;18:4-17.
- Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary. *J Urol*. 1998;160:45-8.
- Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol*. 2005;174:859-61.
- Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol*. 2006;16:2670-86.
- Raitanen MP, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol*. 2002;41:284-9.
- Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3rd, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus

- Panel on bladder tumor markers. *Urology*. 2005;66 Suppl 1:35-63.
20. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008;54:303-14.
 21. Stenzl A, Colleselli K, Bartsch G. Update of urethra-sparing approaches in cystectomy in women. *World J Urol*. 1997;15:134-8.
 22. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;53:68-80.
 23. Damiano R, Di Lorenzo G, Cantiello F, De Sio M, Perdonà S, D'Armiento M, et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. *Eur Urol*. 2007;52:648-57.
 24. Mallampati GK, Siegelman ES. MR imaging of the bladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2004;12:545-55, vii.
 25. 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;231:725-31.
 26. 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;180:1045-54.
 27. 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;167:1503-7.
 28. Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, de la Rosette JJ, van der Graaf M. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol*. 1999;9:1722-36.
 29. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*. 2007;99:1363-70.
 30. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology*. 1991;180:319-22.
 31. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, Goyen M, Oberhoff C, Debatin JF, et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology*. 2004;233:139-48.
 32. Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol*. 2005;55:33-40.
 33. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, Schnetzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer*. 2003;97:1644-52.
 34. 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;169:110-5.
 35. Stein JP. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol*. 2003;169:116-7.
 36. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:859-66.
 37. Vale CA. Advanced Bladder Cancer (ABC). Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol*. 2005;48:189-201.
 38. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*. 1999;354:533-40.
 39. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*. 2004;45:297-303.
 40. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. European Organization for Research, 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;19:2638-46.
 41. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol*. 1998;16:1298-301.
 42. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, et al. Urinary diversion. *Urology*. 2007;69 Suppl:17-49.
 43. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:666-75.
 44. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of comorbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol*. 2003;169:105-9.
 45. Hautmann RE, Paiss T. Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? *J Urol*. 1998;159:1845-50.
 46. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, Sieverd KD, Anastasiadis A, Seibold J, et al. Cystectomy: technical considerations in male and female patients. *EAU Update Series*. 2005;3:138-46.
 47. Vallancien G, Abou El, Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol*. 2002;168:2413-7.
 48. Muto G, Bardari F, D'Urso L, Giona C. Seminal sparing cystectomy and ileocapsuloplasty: long-term follow-up results. *J Urol*. 2004;172:76-80.
 49. Abdelhady M, Abusamra A, Pautler SE, Chin JL, Izawa JI. Clinically significant prostate cancer found incidentally in radical cystoprostatectomy specimens. *BJU Int*. 2007;99:326-9.
 50. Pettus JA, Al-Ahmadie H, Barocas DA, Koppie TM, Herr H, Donat SM, et al. Risk assessment of prostatic pathology in patients undergoing radical cystoprostatectomy. *Eur Urol*. 2008;53:370-5.
 51. Weizer AZ, Shah RB, Lee CT, Gilbert SM, Daignault S, Montie JE, et al. Evaluation of the prostate peripheral zone/capsule in patients undergoing radical cystoprostatectomy: defining risk with prostate capsule sparing cystectomy. *Urol Oncol*. 2007;25:460-4.
 52. 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;167:1295-8.
 53. 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;85:817-23.
54. 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;160:2015-9.
 55. Ghoneim MA, Abol-Enein H. Lymphadenectomy with cystectomy: is it necessary and what is its extent? *Eur Urol.* 2004;46:457-61.
 56. 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;23:2358-65.
 57. Schumacher MC, Scholz M, Weise ES, Fleischmann A, Thalmann GN, Studer UE. Is there an indication for frozen section examination of the ureteral margins during cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol.* 2006;176:2409-13.
 58. Stenzl A. Bladder substitution. *Curr Opin Urol.* 1999;9:241-5.
 59. Tanrikut C, McDougal WS. Acid-base and electrolyte disorders after urinary diversion. *World J Urol.* 2004;22:168-71.
 60. Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol.* 2004;22:157-67.
 61. 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;24:305-14.
 62. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol.* 2002;41:440-8.
 63. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, Dunn RL, Underwood W 3rd, Montie JE, et al. Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older. *Urology.* 2004;64:292-7.
 64. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, Skinner EC, Thangathurai D, Mikhail MS, et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer.* 1998;83:141-7.
 65. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Stahl E. Asystematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol.* 2003;42:567-81.
 66. Ubrig B, Lazica M, Waldner M, Roth S. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. *Urology.* 2004;63:973-5.
 67. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol.* 2002;20:3061-71.
 68. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, Kaufman DS, Young RH, Althausen AF, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of T_a, T₁, and T_{is} recurrence within the retained bladder. *Urology.* 2001;58:380-5.
 69. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology.* 2002;60:62-7.
 70. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol.* 2001;19:89-93.
 71. Sternberg CN. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Semin Oncol.* 2007;34:122-8.
 72. 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;155:495-9.
 73. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Rossmann M, Gertenbach U, et al. 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;153:47-52.
 74. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 1994;152:81-4.
 75. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Krailo M, et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol.* 1990;8:279-84.
 76. 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;11:851-6.
 77. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:3173-81.
 78. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. 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;23:4602-8.
 79. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer.* 1989;64:2448-58.
 80. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol.* 1990;8:1050-5.
 81. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, Van Oosterom AT, et al. 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;42:50-4.
 82. Stadler WM, Hayden A, von der Maase H, Roychowdhury D, Dogliotti L, Seymour L, et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol.* 2002;7:153-7.
 83. 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;19:2527-33.
 84. Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, Pansadoro V, Thüroff J, Soloway MS, et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology.* 2007;69 Suppl 1:3-16.
 85. 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;30:777-89.
 86. 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 follow-up. *J Urol.* 2007;177:2088-94.
 87. Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, Stein JP, Elmajian DA, Chen SC, et al. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol.* 1996;156:1615-9.

88. Levinson AK, Johnson DE, Wishnow KI. Indications for urethrectomy in an era of continent urinary diversion. *J Urol.* 1990;144:73-5.
89. 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;153:950-5.
90. Nieder AM, Sved PD, Gomez P, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS. Urethral recurrence after cystoprostatectomy: implications for urinary diversion and monitoring. *Urology.* 2004;64:950-4.
91. Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, Studer UE. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol.* 2004;172:937-42.
92. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Miranda G, Cai J, Lieskovsky G, et al. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol.* 2004;172:1342-7.
93. Lin DW, Herr HW, Dalbagni G. Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. *J Urol.* 2003;169:961-3.