

Aprobado por la Junta  
Directiva de AUA abril de  
2019.

La divulgación por parte de  
los autores de posibles  
conflictos de intereses y las  
contribuciones del autor /  
personal aparecen al final  
del artículo

Asociación Urológica Americana (AUA)/Sociedad Americana de Urología Clínica (ASCO)/  
Sociedad Americana de Radio-Oncología (ASTRO)/  
Sociedad de Urología Oncológica (SUO)

## **TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA MÚSCULO INVASIVO Y NO METASTÁSICO: GUÍA DE AUA/ASCO/ ASTRO/SUO**

Dr. Sam S. Chang, MBA; Dr. Bernard H. Bochner, FACS; Dr. Roger Chou; Dr. Robert Dreicer, MS, MACP, FASCO; Dr. Ashish M. Kamat, MBBS, FACS; Dr. Seth P. Lerner, FACS; Dr. Yair Lotan; Dr. Joshua J. Meeks, PhD; Dr. Jeff M. Michalski, MBA; Dr. Todd M. Morgan; Dra. Diane Z. Quale; Dr. Jonathan E. Rosenberg; Dr. Anthony L. Zietman; Dr. Jeffrey M. Holzbeierlein, FACS

### **Propósito**

Si bien representa aproximadamente un 25% de los pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga, el cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC, muscle-invasive bladder cancer, por sus siglas en inglés) representa un riesgo significativo de muerte que no ha cambiado en décadas. Crecientemente, los médicos y los pacientes reconocen la importancia de los esfuerzos colaborativos multidisciplinares que toman en cuenta las preocupaciones referentes a la sobrevivencia y a la calidad de vida (QOL, quality of life). Por primera vez para cualquier tipo de malignidad, la Asociación Urológica Americana (AUA), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, American Society of Clinical Oncology), la Sociedad Americana de Radio-Oncología (ASTRO, American Society for Radiation Oncology), y la Sociedad de Oncología Urológica (SUO, Society of Urologic Oncology) han formulado una guía basada en la evidencia. Esta guía proporciona un marco de trabajo clínico estratificado de acuerdo con el riesgo, para el manejo del cáncer de vejiga urotelial y músculo-invasivo; y está diseñado para ser utilizado conjuntamente con el algoritmo asociado para el tratamiento.

### **Metodología**

La revisión utilizada para elaborar esta guía fue conducida por un equipo especializado en metodología en el Centro de Práctica Basada en Evidencia Pacific Northwest (Pacific Northwest Evidence-Based Practice Center). La revisión original fue financiada por la Agencia para la Investigación y Calidad en el Cuidado de la Salud (AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality); y un reporte suplementario posterior fue financiado por la AUA, para enfocarse en preguntas clave adicionales y en la literatura publicada más recientemente. Un bibliotecólogo de investigación con experiencia en conducir búsquedas en la literatura referentes a eficacia comparativa revisó los siguientes sistemas bibliográficos: Ovid MEDLINE® (desde Enero de 1990 hasta Octubre del 2014), el Registro Central Cochrane de Estudios Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (hasta Septiembre del 2014), la base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (Cochrane Database of Systematic Reviews) (hasta Septiembre del 2014), las Evaluaciones de Tecnología en Salud (Health Technology Assessments) (hasta el tercer trimestre del 2014), la base de datos de la Evaluación Económica Nacional en Ciencias de la Salud (National Health Sciences Economic Evaluation Database) (hasta el tercer trimestre del 2014) y la base de datos de los Resúmenes de las Revisiones de los Efectos (Database of Abstracts of Reviews of Effects) (hasta el tercer trimestre del 2014), para capturar la literatura publicada y la literatura gris. El equipo de metodología buscó los estudios no publicados en los registros de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials, ClinicalStudyResults.org y la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud [World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform]), así como en los documentos de regulación (Drugs@FDA.gov y FDA Medical Devices Registration and Listing

[Registro y Enumeración de Dispositivos Médicos de la FDA]]. Se condujo una búsqueda suplementaria en los sistemas Ovid MEDLINE, así como en el Registro Central de Estudios Controlados del Sistema Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) para obtener la literatura adicionalmente publicada hasta el 2 de Febrero del 2016. Cuando existió evidencia suficiente para algún tratamiento en particular, se asignó una calificación de nivel o fortaleza de la evidencia en los grados A (alta), B (moderada) o C (baja) como sustento de las recomendaciones Contundentes, Moderadas o Condicionales. En ausencia de evidencia suficiente, se proporciona información adicional como Principios Clínicos y Opiniones de Expertos.

## ENUNCIADOS EN LA GUÍA

### EVALUACIÓN Y CONSEJERÍA INICIALES PARA EL PACIENTE

1. Antes de considerar el tratamiento, se deberá tomar una historia clínica detallada y realizar un examen físico completo, incluyendo un examen bajo anestesia, en el momento de la resección transuretral del tumor de vejiga para detectar un posible cáncer invasivo. (Principio Clínico)
2. Antes del manejo del cáncer de vejiga músculo invasivo, los médicos deberán realizar una evaluación completa para el estadiaje, incluyendo estudios por imágenes del tórax e imágenes en sección transversal del abdomen y la pelvis con una substancia de contraste administrada por la vía intravenosa si ello no estuviera contraindicado. La evaluación de laboratorio deberá incluir un perfil metabólico completo (hemograma completo, pruebas de función hepática, fosfatasa alcalina y función renal). (Principio Clínico)
3. Un patólogo genitourinario experimentado deberá revisar los especímenes de patología de un paciente cuando se sospeche la presencia de una variante histológica o si la invasión muscular fuera equívoca (por ejemplo, micropapilar, anidada, plasmocitoide, neuroendocrina, sarcomatoide, escamosa extensa o glandular extensa). (Principio Clínico)
4. Para los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo recientemente diagnosticado, se deberá conversar acerca de las opciones para un tratamiento curativo antes de determinar un plan de terapia que se base tanto en las comorbilidades del paciente como en las características del tumor. La evaluación del paciente deberá completarse utilizando un enfoque multidisciplinario. (Principio Clínico)
5. Antes del tratamiento, los médicos deberán ofrecer consejería a los pacientes en referencia a las complicaciones y las implicaciones del tratamiento en la calidad de vida (por ejemplo, impacto en la continencia, función sexual, fertilidad, disfunción intestinal, problemas metabólicos). (Principio Clínico)

## TRATAMIENTO

### QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE/ADYUVANTE

6. Utilizando un abordaje multidisciplinario, los médicos deberán ofrecer una quimioterapia neoadyuvante en base a cisplatino a los pacientes elegibles para ser sometidos a una cistectomía radical antes de dicha intervención. (Recomendación Contundente; Nivel de la Evidencia: Grado B)
7. Los médicos no deberán prescribir una quimioterapia neoadyuvante en base a carboplatino para el cáncer de vejiga clínicamente resecable en los estadios cT2-T4aN0. Los pacientes no elegibles para recibir una quimioterapia neoadyuvante en base a cisplatino deberán proceder a una terapia locoregional definitiva. (Opinión de Expertos)
8. Los médicos deberán realizar una cistectomía radical lo más pronto posible después de que el paciente haya completado una quimioterapia neoadyuvante y se haya recuperado de la misma. (Opinión de Expertos)
9. Deberá ofrecerse a los pacientes elegibles que no hayan recibido una quimioterapia neoadyuvante en base a cisplatino y que tengan enfermedad no confinada a los órganos (estadios pT3/T4 y/o N+) en la cistectomía, una quimioterapia adyuvante en base a cisplatino. (Recomendación Moderada; Nivel de la Evidencia: Grado C)

### CISTECTOMÍA RADICAL

10. Los médicos deberán ofrecer una cistectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral para los pacientes quirúrgicamente elegibles con cáncer de vejiga músculo invasivo no metastásico (M0) resecable. (Recomendación Contundente; Nivel de la Evidencia: Grado B)
11. Al realizar una cistectomía radical estándar, los médicos deberán extraer la vejiga, la próstata y las vesículas seminales en los varones; y deberán extraer la vejiga, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios y la pared vaginal anterior en las mujeres. (Principio Clínico)

12. Los médicos deberán conversar acerca de los procedimientos para la preservación de la función sexual y habrán de considerarlos en los pacientes con enfermedad confinada en los órganos y con ausencia de compromiso del cuello de la vejiga, la uretra y la próstata (varones). (Recomendación Moderada; Nivel de la Evidencia: grado C)

#### *DERIVACIÓN URINARIA*

13. En los pacientes sometidos a una cistectomía radical, deberá conversarse acerca de todas estas opciones para la derivación urinaria: conducto ileal, derivación y barrera cutánea; y neovejiga ortotópica. (Principio Clínico)
14. En los pacientes que sean sometidos a una derivación urinaria ortotópica, los médicos deberán verificar la presencia de márgenes negativos en la uretra. (Principio Clínico)

#### *MANEJO QUIRÚRGICO PERIOPERATORIO*

15. Los médicos deberán optimizar la condición de desempeño de los pacientes en el contexto perioperatorio. (Opinión de Expertos)
16. Deberá administrarse profilaxis farmacológica del tromboembolismo en el periodo perioperatorio a los pacientes que sean sometidos a una cistectomía radical. (Recomendación Contundente; Nivel de la Evidencia: Grado B)
17. En los pacientes sometidos a una cistectomía radical, deberá emplearse una terapia con antagonistas  $\mu$ -opioides para acelerar la recuperación gastrointestinal, a menos que ello esté contraindicado. (Recomendación Contundente; Nivel de la Evidencia: Grado B)
18. Los pacientes deberán recibir un adiestramiento detallado acerca del cuidado de la derivación urinaria antes de ser dados de alta del hospital. (Principio Clínico)

#### **LINFADENECTOMÍA PÉLVICA**

19. Los médicos deberán realizar una linfadenectomía pélvica bilateral en el momento de efectuar cualquier procedimiento quirúrgico con intento curativo. (Recomendación Contundente; Nivel de la Evidencia: Grado B)
20. Al realizar una linfadenectomía pélvica bilateral, los médicos deberán extirpar, como mínimo, los ganglios linfáticos de las cadenas iliaca externa e iliaca interna, así como a nivel del obturador (linfadenectomía estándar). (Principio Clínico)

#### **ABORDAJES QUE PRESERVAN LA VEJIGA**

##### *SELECCIÓN DE LOS PACIENTES*

21. Para los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo no metastásico recientemente diagnosticado y que desean preservar su vejiga, así como para aquellos con comorbilidades significativas en quienes una cistectomía radical no es una opción de tratamiento, los médicos deberán ofrecer una terapia que preserve la vejiga cuando ello sea clínicamente apropiado. (Principio Clínico)
22. En los pacientes en quienes se esté considerando una terapia que preserve la vejiga, deberá realizarse una resección transuretral con citorreducción máxima del tumor vesical; y deberá efectuarse una evaluación de la enfermedad multifocal/carcinoma in situ. (Recomendación Contundente; Nivel de la Evidencia: Grado C)

##### *RESECCIÓN TRANSURETRAL MÁXIMA DE UN TUMOR VESICAL Y CISTECTOMÍA PARCIAL*

23. Los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo que se encuentren en una buena condición médica y que hayan aceptado ser sometidos a una cistectomía radical no deberán ser sometidos a una cistectomía parcial o a una resección transuretral máxima del tumor vesical como terapia curativa primaria. (Recomendación Moderada; Nivel de la Evidencia: Grado C)

##### *TERAPIA PRIMARIA CON RADIACIÓN*

24. Para los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo, los médicos no deberán ofrecer una terapia con radiación como única medida de tratamiento curativo. (Recomendación Contundente; Nivel de la Evidencia: Grado C)

##### *TERAPIA MULTIMODAL CON PRESERVACIÓN DE LA VEJIGA*

25. Para los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo que hayan elegido una terapia multimodal con preservación de la vejiga, los médicos deberán ofrecer una resección transuretral máxima del tumor vesical, quimioterapia combinada con una terapia con radiación de haces externos; y una reevaluación cistoscópica planificada. (Recomendación Contundente; Nivel de la Evidencia: Grado B)
26. Los regímenes de quimioterapia radiosensibilizante deberán incluir a cisplatino o 5- fluorouracilo y mitomicina C. (Recomendación Contundente; Nivel de la Evidencia: Grado B)
27. Después de haber completado la terapia que preserva la vejiga, los médicos deberán realizar una vigilancia regular con tomografías computarizadas, cistoscopia; y estudios de citología urinaria. (Recomendación Contundente; Nivel de la Evidencia: Grado C)

#### **FALLA DEL TRATAMIENTO DE PRESERVACIÓN DE LA VEJIGA**

28. En los pacientes que se encuentren médicamente aptos y que tengan enfermedad músculo invasiva residual o recurrente después de una terapia con preservación de la vejiga, los médicos deberán ofrecer una cistectomía radical con una linfadenectomía pélvica bilateral. (Recomendación Contundente; Nivel de la Evidencia: Grado C)
29. En los pacientes que tengan una recurrencia de la enfermedad no músculo invasiva después de una terapia con preservación de la vejiga, los médicos podrán ofrecer medidas locales, tales como una resección transuretral del tumor de la vejiga con una terapia intravesical, o una cistectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)

#### **VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES**

##### **ESTUDIOS POR IMÁGENES**

30. Los médicos deberán obtener imágenes del tórax e imágenes en sección transversal del abdomen y la pelvis utilizando tomografía computarizada o imágenes por resonancia magnética a intervalos de 6 a 12 meses durante 2 a 3 años; y posteriormente los estudios en mención podrán continuar con una frecuencia anual. (Opinión de Expertos)

##### **VALORES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO Y MARCADORES URINARIOS**

31. Después del tratamiento para el cáncer de vejiga músculo invasivo, los pacientes deberán ser sometidos a pruebas de laboratorio a intervalos de tres a seis meses durante dos a tres años; y luego anualmente en adelante. (Opinión de Expertos)
32. Después de una cistectomía radical en los pacientes con una uretra que ha sido preservada, los médicos deberán monitorizar dicho remanente uretral en busca de recurrencias. (Opinión de Expertos)

##### **SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES**

33. Los médicos deberán conversar con los pacientes acerca de cómo se las arreglan con su diagnóstico y tratamiento de cáncer de vejiga; y deberán recomendar a los pacientes considerar participar en grupos de apoyo en cáncer o que consideren recibir consejería individual. (Opinión de Expertos)
34. Los médicos deberán estimular a los pacientes con cáncer de vejiga para que adopten estilos de vida saludables, incluyendo dejar de fumar, hacer ejercicio; e ingerir una dieta saludable, a fin de mejorar la salud y la calidad de vida en el largo plazo. (Opinión de Expertos)

##### **HISTOLOGÍA VARIANTE**

35. En los pacientes diagnosticados con una histología variante, los médicos deberán considerar las características clínicas particulares que puedan requerir una divergencia de la evaluación y el manejo estándar del carcinoma urotelial. (Opinión de Expertos)

## INTRODUCCIÓN

### PROPÓSITO

Si bien representa aproximadamente a un 25% de los pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga, el cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC, muscle-invasive bladder cancer) conlleva un riesgo significativo de muerte que no ha cambiado significativamente durante décadas. Cada vez más, tanto los médicos como los pacientes reconocen la importancia de los esfuerzos de colaboración multidisciplinarios que toman en cuenta las preocupaciones referentes a la sobrevivencia y la calidad de vida (QoL, quality of life). Por primera vez para algún tipo de malignidad, la Asociación Urológica Americana (AUA, American Urological Association), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, American Society of Clinical Oncology), la Sociedad Americana de Radio-Oncología (ASTRO, American Society for Radiation Oncology) y la Sociedad de Oncología Urológica (SUO, Society of Urologic Oncology) han formulado una guía de consenso y basada en evidencia. Esta guía proporciona un marco de trabajo clínico y estratificado para el riesgo para el manejo del cáncer de vejiga urotelial músculo invasivo.

### METODOLOGÍA

**Revisiones Sistemáticas.** La revisión sistemática utilizada para elaborar la presente guía fue conducida por un equipo especializado en metodología en el Centro de Práctica Basada en Evidencia Pacific Northwest (Pacific Northwest Evidence-Based Practice Center). La revisión original fue financiada por la Agencia para la Investigación y Calidad en Salud (AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality);<sup>1</sup> y un reporte suplementario posterior fue financiado por la AUA, a fin de centrarse en preguntas clave adicionales y en la literatura más recientemente publicada. Un bibliotecólogo especializado en investigación con experiencia en conducir búsquedas en la literatura revisó los sistemas Ovid MEDLINE® (Enero de 1990 hasta Octubre del 2014), en el Registro Central Cochrane de Estudios Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (hasta Septiembre del 2014), la base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (Cochrane Database of Systematic Reviews) (hasta Septiembre del 2014), las Evaluaciones de Tecnología en Salud (Health Technology Assessments) (hasta el tercer trimestre del 2014), la base de datos de la Evaluación Económica Nacional en Ciencias de la Salud (National Health Sciences Economic Evaluation Database) (hasta el tercer trimestre del 2014) y la base de datos de los Resúmenes de las Revisiones de los Efectos (Database of Abstracts of Reviews of Effects) (hasta el tercer trimestre del 2014), para capturar la literatura publicada y la literatura gris. El equipo de metodología buscó los estudios no publicados en los registros de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov, Current Controlled

Trials, ClinicalStudyResults.org y la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la salud [World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform]), así como en los documentos de regulación (Drugs@FDA.gov y FDA Medical Devices Registration and Listing [Registro y Enumeración de Dispositivos Médicos de la FDA]). Se buscó a mano en las listas de referencias de los estudios relevantes y las revisiones sistemáticas previas en busca de estudios adicionales. Se solicitó a los fabricantes de medicamentos y dispositivos los paquetes con la información científica a través de un aviso publicado en el Registro Federal (Federal Register). Las búsquedas iniciales en las bases de datos dieron como resultado 3,921 artículos potencialmente relevantes. Después de una revisión por duplicado de los resúmenes y los títulos, se seleccionó 295 artículos para una revisión por duplicado del texto completo; y se determinó que 39 estudios (en 41 publicaciones) cumplieron con los criterios de inclusión y fueron considerados en la presente revisión. Se condujo una búsqueda suplementaria en los sistemas Ovid MEDLINE y en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) para hallar la literatura adicionalmente publicada hasta el 2 de Febrero del 2016.

**Obtención y Manejo de la Información.** El equipo de metodología obtuvo la siguiente información y la llevó a tablas de evidencia: diseño del estudio; contexto; criterios de inclusión y exclusión; dosis y duración de los tratamientos para los grupos experimental y control; duración del seguimiento; número de sujetos sometidos a un tamizaje inicial, elegibles y enrolados; características ES-5 de la población (incluyendo la edad, la raza/origen étnico, el sexo, el estadio de la enfermedad y el estado funcional); resultados; eventos adversos; retiros debido a la aparición de eventos adversos; y fuentes de financiamiento. Los especialistas en metodología verificaron o calcularon los riesgos relativos y los intervalos de confianza (IC) al 95% asociados, sobre la base de la información proporcionada (tamaños de muestra e incidencia de los resultados en cada grupo de intervención). Los especialistas en metodología observaron las discrepancias entre los resultados calculados y reportados cuando estuvieron presentes. La extracción de la información para cada estudio fue completada por un investigador y fue revisada en forma independiente en cuanto a su exactitud y a estar completa por un segundo investigador.

**Evaluación del Riesgo de Sesgo en los Estudios Individuales.** El equipo de metodología evaluó el riesgo de sesgo para los estudios randomizados y controlados (RCTs, randomized controlled trials) y los estudios observacionales utilizando criterios adaptados a partir de los desarrollados por la Fuerza de Trabajo de

los Servicios Preventivos de los Estados Unidos (U.S. Preventive Services Task Force).<sup>2</sup> Estos criterios fueron aplicados en conjunto con el abordaje recomendado por la Guía de la AHRQ<sup>3</sup> para las intervenciones médicas. Dos investigadores evaluaron en forma independiente los riesgos de sesgo para cada estudio. Las discrepancias fueron resueltas mediante discusión y consenso. Se calificó a cada estudio como de riesgo bajo, medio, o alto para tener sesgo. Los especialistas en metodología calificaron la calidad de cada estudio randomizado y controlado sobre la base de los métodos empleados para la randomización, el ocultamiento de los grupos asignados y la naturaleza a ciegas; la similitud de los grupos bajo comparación al inicio; si se reportaba adecuadamente el abandono de la participación en el estudio y si ello era aceptable; las similitudes en el uso de intervenciones asociadas; el empleo del análisis de intención de tratarse; y evitar el reporte selectivo de resultados.<sup>2</sup> Los especialistas en metodología calificaron la calidad de cada estudio de cohortes sobre la base de si había enrolado una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; si evaluaba grupos comparables; si las tasas de pérdida del seguimiento eran reportadas y aceptables; si utilizaba métodos exactos para determinar las exposiciones, los distorsionantes potenciales y los resultados; y si realizaba ajustes para factores distorsionantes potenciales importantes (definidos como consignar como mínimo la edad, el sexo, el estadio del tumor y el grado del tumor).<sup>2</sup> Se consideró que los estudios calificados con un bajo riesgo de sesgo no tenían más que muy pequeñas deficiencias metodológicas, con resultados que probablemente fueron válidos. Los estudios calificados como de bajo riesgo de sesgo tienen algunas limitaciones metodológicas, pero ningún defecto o combinación de defectos considerado como con probabilidad de causar un sesgo mayor. En algunos casos, el artículo no reportó información importante, haciendo difícil evaluar sus métodos o sus limitaciones potenciales. La categoría de un riesgo medio para tener sesgo es amplia; y los estudios con esta calificación varían en cuanto a sus fortalezas y sus debilidades; es probable que los resultados de algunos estudios calificados con un riesgo medio para tener sesgo sean válidos, en tanto que otros pueden ser solo posiblemente válidos. Los estudios calificados como de alto riesgo de sesgo poseen limitaciones significativas que pueden invalidar los resultados. Estos poseen una limitación seria o fatal o una combinación de fallas en su diseño, análisis o reporte; grandes cantidades de información faltante (incluyendo la publicación solo de resultados preliminares en un subgrupo de pacientes asignados en forma randomizada); o discrepancias serias en el reporte. Los especialistas en metodología no excluyeron *a priori* a los estudios calificados como de alto riesgo para tener sesgo, pero se consideró a estos trabajos como los menos confiables al resumir la

evidencia, particularmente cuando se observó la presencia de discrepancias entre los estudios.

**Determinación de la Fortaleza de la Evidencia.** La categorización de la fortaleza de la evidencia es conceptualmente diferente de la calidad de los estudios individuales. La fortaleza de la evidencia se refiere a la evidencia disponible para una pregunta en particular e incluye no solamente a la calidad del estudio individual, sino que también toma en consideración el diseño del estudio, la consistencia de los hallazgos a lo largo de los ensayos, la idoneidad de los tamaños de muestra; y la capacidad de generalizar las muestras, los contextos y los tratamientos, para los propósitos de la guía. La AUA categoriza a la fortaleza de la evidencia como de Grado A (estudios randomizados y controlados [RCT, randomized controlled trials] bien conducidos y altamente generalizables o estudios observacionales excepcionalmente contundentes con hallazgos consistentes), de Grado B (RCT con algunas debilidades en los procedimientos o en la capacidad para generalizar sus hallazgos o estudios observacionales moderadamente contundentes con hallazgos consistentes), o de Grado C (RCT con serias deficiencias en los procedimientos o en su capacidad para generalizar los hallazgos o con tamaños de muestra extremadamente pequeños, o estudios observacionales que son inconsistentes, tienen pequeños tamaños de muestra, o que tienen otros problemas que potencialmente distorsionan la interpretación de los resultados). Por definición, la evidencia de Grado A es aquella en la cual el Panel tiene un alto nivel de certeza, la evidencia de Grado B es aquella en la cual el Panel tiene un nivel moderado de certeza; y la evidencia de Grado C es aquella en la cual el Panel tiene un bajo nivel de certeza.<sup>4</sup>

**Nomenclatura de la AUA: Relacionando el Tipo de Enunciado con la Fortaleza de la Evidencia.** El sistema de nomenclatura de la AUA relaciona explícitamente el tipo de enunciado con la fortaleza de la evidencia, su nivel de certeza, la magnitud del beneficio o de los riesgos/cargas y la opinión del Panel con respecto al equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas (Tabla 1). Las **Recomendaciones Contundentes** son enunciados o directivas señalando que debe tomarse acción (los beneficios superan a los riesgos/cargas) o que no debe tomarse acción (los riesgos/cargas superan a los beneficios) debido a que un beneficio neto o un daño neto es substancial. Las **Recomendaciones Moderadas** son enunciados o directivas señalando que debe tomarse acción (los beneficios superan a los riesgos/cargas) o que no debe tomarse acción (los riesgos/cargas superan a los beneficios) debido a que un beneficio neto es moderado. Las **Recomendaciones Condicionales** son enunciados que no son directivas; y que se emplean cuando la evidencia indica que no existe un beneficio o daño neto aparente, o

<b>TABLA 1: Nomenclatura de la AUA para Relacionar los Enunciados de acuerdo con el Nivel de Certeza, la Magnitud del Beneficio o el Riesgo/Carga y la Fortaleza de las Evidencias</b>			
	<b>Evidencia con Fortaleza de Grado A (Alta Certeza)</b>	<b>Evidencia con Fortaleza de Grado B (Certeza Moderada)</b>	<b>Evidencia con Fortaleza de Grado C (Poca Certeza)</b>
<b>Recomendación Contundente</b>  (Beneficio neto o daño substanciales)	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa)  El beneficio neto (o el daño neto) es substancial  Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias; y es improbable que la investigación futura modifique la confianza	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa)  El beneficio neto (o el daño neto) es substancial  Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero una mejor evidencia podría modificar la confianza	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa)  El beneficio neto (o el daño neto) parece ser substancial  Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero es probable que una mejor evidencia modifique la confianza  (raramente se usa para sustentar una Recomendación Contundente)
<b>Recomendación Moderada</b>  (Beneficio o daño neto moderados)	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa)  El beneficio neto (o el daño neto) es moderado  Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias; y es improbable que la investigación futura modifique la confianza	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa)  El beneficio neto (o el daño neto) es moderado  Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero una mejor evidencia podría modificar la confianza	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa)  El beneficio neto (o el daño neto) parece ser moderado  Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero es probable que una mejor evidencia modifique la confianza
<b>Recomendación Condicional</b>  (No hay un beneficio neto aparente o un daño neto aparente)	Beneficios = Riesgos/Cargas  La mejor acción depende de las circunstancias del paciente individual  Es improbable que la investigación futura modifique la confianza	Beneficios = Riesgos/Cargas  La mejor acción depende de las circunstancias del paciente individual  Una mejor evidencia podría modificar la confianza	No está claro el balance entre los Beneficios y Riesgos/Cargas  Las estrategias alternativas pueden ser igualmente razonables  Es probable que una mejor evidencia modifique la confianza
<b>Principio Clínico</b>	Es un enunciado acerca de un componente de la atención clínica que es ampliamente aceptado por los urólogos o por otros médicos, para el cual puede o no puede haber evidencia en la literatura médica		
<b>Opinión de Expertos</b>	Es un enunciado, al cual se arribó mediante un consenso del Panel, que está basado en el entrenamiento clínico, la experiencia, el conocimiento y el juicio de los miembros, para el cual no existe evidencia		

cuando no está claro el balance entre los beneficios y los riesgos/cargas. Los tres tipos de enunciados en su totalidad pueden ser sustentados por evidencia con cualquier grado de fortaleza. Las evidencias con una fortaleza de Grado A que sustentan una Recomendación Contundente o Moderada indican que puede aplicarse el enunciado a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias; y que es *improbable* que la investigación futura *modifique la confianza*. Las evidencias con una fortaleza de Grado B como sustento de una Recomendación Contundente o Moderada indican que puede aplicarse el enunciado a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero que es *probable* que una mejor evidencia *podría modificar la confianza*. Las evidencias con una fortaleza de Grado C como sustento de una Recomendación Contundente o Moderada indican que puede aplicarse el enunciado a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero que es *probable* que una mejor evidencia *podría modificar la confianza*. Las evidencias con una fortaleza de Grado C se utilizan solamente en raras ocasiones como sustento de una Recomendación Contundente. Las Recomendaciones Condicionales también pueden ser sustentadas por evidencia con cualquier grado de contundencia. Cuando las evidencias son de una fortaleza de Grado A, el enunciado indica que los beneficios y riesgos/cargas parecen estar equilibrados, que la mejor acción depende de las circunstancias del paciente; y que es *improbable* que la investigación futura *modifique la confianza*. Cuando se utiliza la evidencia con una fortaleza de Grado B, los beneficios y los riesgos/cargas se presentan equilibrados, la mejor acción a tomarse también depende de las circunstancias de los pacientes individuales; y una mejor evidencia *podría modificar la confianza*. Cuando se utiliza la evidencia con una fortaleza de Grado C, existe incertidumbre con respecto al equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas, las estrategias alternativas serían igualmente razonables; y es *probable* que una mejor evidencia *modifique la confianza*.

Cuando aparecen vacíos en la evidencia, el Panel proporciona orientación en la forma de **Principios Clínicos** u **Opinión de Expertos**, alcanzándose el consenso utilizando una técnica de Delphi modificada si emergían diferencias de opiniones.<sup>5</sup> Un **Principio Clínico** es un enunciado acerca de un componente de la atención clínica en donde existe un amplio acuerdo entre los urólogos u otros médicos, para el cual puede o no puede haber evidencia disponible en la literatura médica. La **Opinión de Expertos** se refiere a un enunciado, al cual se arribó mediante un consenso del Panel, que está basado en el entrenamiento clínico de sus integrantes, su experiencia, su conocimiento y su entendimiento para el cual no existe evidencia.

**Proceso.** El Panel para el Càncer de Vejiga

Músculo Invasivo fue creado en el año 2014 por el Área de Educación e Investigación de la Asociación Urológica Americana (AUA, the American Urological Association Education and Research, Inc.). El Comité de Guías para la Práctica (PGC, Practice Guidelines Committee) de la AUA seleccionó al Presidente del Panel, quien a su vez designó al Vicepresidente. En un proceso colaborativo, se designó a los miembros adicionales del Panel, incluyendo a integrantes adicionales de la Sociedad Americana de Radio-Oncología (ASTRO, American Society for Radiation Oncology), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, American Society of Clinical Oncology) y la Sociedad de Oncología Urológica (SUO, Society of Urologic Oncology), los cuales fueron nominados y aprobados por el Comité de Guías para la Práctica (PGC, Practice Guidelines Committee). La AUA condujo un proceso detallado de revisión por pares. El borrador del documento de la guía fue distribuido a 128 revisores pares, de los cuales 67 enviaron sus comentarios. El Panel revisó y conversó acerca de todos los comentarios enviados; y revisó el borrador tantas veces fue necesario. Una vez finalizada, la guía fue enviada a los Cuerpos Directivos de las entidades AUA, ASTRO, ASCO y SUO para su aprobación final. Los miembros del Panel no recibieron ninguna remuneración por su trabajo. Este documento representa las primeras guías elaboradas en forma conjunta por las organizaciones citadas.

## ANTECEDENTES

### EPIDEMIOLOGÍA

Se ha predicho la ocurrencia de 79,030 casos nuevos de càncer de vejiga y 16,870 defunciones por càncer de vejiga para el año 2017 en los EE.UU. Aproximadamente un 25% de los pacientes recién diagnosticados tienen enfermedad músculo invasiva,<sup>7,8</sup> una proporción que no ha cambiado a lo largo de los últimos años, sobre la base de los resultados del registro de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results).<sup>9</sup> Adicionalmente, hasta un 50% o más de los pacientes con càncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC, non-muscle invasive bladder cancer) y de alto riesgo pueden progresar a enfermedad invasiva. La proporción de varones contra mujeres es 3:1; y la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad. Si bien las cifras del càncer de vejiga son mayores en las personas caucásicas en comparación con otros grupos étnicos, la sobrevida específica de la enfermedad es pero en forma general para las personas de origen afroamericano.<sup>6,8</sup>

### ETIOLOGÍA

No se ha entendido por completo a la totalidad de los factores que contribuyen con el desarrollo del càncer de vejiga, pero la exposición a carcinógenos (por ejemplo, el humo del tabaco) es la causa primaria, con algún

impacto de la susceptibilidad genética. El hábito de fumar tabaco es el factor de riesgo más importante y más común; y se estima que contribuye con el desarrollo de un 50% de los tumores de vejiga, estando los fumadores habituales en un mayor riesgo en comparación con los que dejaron de fumar.<sup>10,11</sup> Haber sido fumador aumenta el riesgo para desarrollar cáncer de vejiga en un factor de 2.2 (intervalo de confianza [IC] al 95%: 2.0-2.4); y ser fumador habitual incrementa dicho riesgo en un factor de 4.1 (IC al 95%: 3.7-4.5) en comparación con nunca haber fumado.<sup>10</sup> El humo de segunda mano también puede aumentar el riesgo para desarrollar cáncer de vejiga.<sup>12</sup> Después del hábito de fumar, otro factor de riesgo que predispone al desarrollo de cáncer de vejiga es la exposición ocupacional a carcinógenos, especialmente las aminas aromáticas (benzidina, 4-aminobifenil, 2-naftilamina, 4-cloro-o-toluidina), los hidrocarburos aromáticos policíclicos; y los hidrocarburos clorados, los cuales contribuyen con aproximadamente un 20% de todos los cánceres de vejiga.<sup>13-15</sup> La exposición ocupacional abarca un 25% de los diagnósticos de cáncer de vejiga en los varones y un 11% en las mujeres.<sup>16</sup>

Existen otros diversos factores de riesgo bien documentados. La irradiación pélvica por otras malignidades aumenta el riesgo para desarrollar cáncer de vejiga, con una tasa de riesgo (hazard ratio) de 1.7.<sup>17</sup> Adicionalmente, la exposición a una infección por *S. hematobium* está predominantemente asociada con un mayor riesgo para desarrollar un carcinoma de células escamosas de la vejiga; y es un problema clínico significativo en muchas naciones subdesarrolladas. Dicho proceso patológico es una entidad mucho menos común en los EE.UU. y no es el tema principal para este reporte.

La predisposición genética para desarrollar cáncer de vejiga ha sido ligada con genes involucrados en el metabolismo de agentes carcinógenos, tales como los genotipos de N-acetil transferasa y *GSTM1*-nulo.<sup>18</sup> Estudios a gran escala sobre asociación con diversos genomas también han encontrado variantes en las secuencias que pueden aumentar el riesgo para desarrollar cáncer de vejiga, tales como los sujetos con el gen transportador de urea *SLC14A* que está asociado con la concentración de la orina en los riñones; y, en consecuencia, con las variaciones en el contacto de los carcinógenos con las superficies uroteliales.<sup>19-23</sup>

El carcinoma urotelial a menudo es multifocal, con una elevada tasa de recurrencia; actualmente se desconoce la etiología exacta de esta característica. Dos de las teorías más comúnmente propuestas son las siguientes: 1) existe un defecto en el campo genético, con múltiples tumores nuevos que surgen espontáneamente; o, 2) ocurre un reimplante local de células tumorales con la resección del tumor. La

evidencia sugiere que el reimplante del tumor o la migración en la mucosa pueden ser mecanismos precoces para la multifocalidad.<sup>24</sup> Los tumores multifocales, así como las lesiones del tracto urinario alto y del tracto urinario bajo que surgen en un individuo pueden demostrar clonalidad.<sup>25</sup>

#### PRONÓSTICO

El pronóstico general de los pacientes con MIBC no ha cambiado en los últimos 30 años. En los pacientes que son sometidos a una cistectomía, las tasas de recurrencia sistémica varían de acuerdo con el estadio, pero fluctúan entre 20-30% para el estadio patológico pT2, 40% para el estadio pT3, >50% para el pT4 y aproximadamente 70% para la enfermedad con ganglios positivos.<sup>26,27</sup> La mayoría de las recurrencias ocurrirán dentro de los primeros dos a tres años después de la cistectomía; y, para ese momento, la mayoría de los pacientes con una recurrencia después de la cistectomía no han sido curados con las terapias sistémicas actuales.<sup>28</sup>

Un análisis consolidado de múltiples protocolos prospectivos del Grupo de Terapia con Radiación en Oncología (RTOG, Radiation Therapy Oncology Group) que evaluaron a la terapia en una modalidad combinada con preservación de la vejiga para el MIBC con una mediana de seguimiento de 4.3 años, encontró que las tasas de sobrevida global a 5 y a 10 años fueron 57% y 36%, respectivamente; y las tasas de sobrevida específicas para la enfermedad a 5 y a 10 años fueron 71% y 65%, respectivamente.<sup>29</sup>

Los predictores patológicos dominantes para la recurrencia y la sobrevida son el estadio del tumor y el estado de los ganglios. Otros factores para el pronóstico incluyen a los siguientes: el género, la presencia de hidronefrosis, la invasión linfovascular, el estado de los márgenes de los tejidos blandos y las características de subtipificación molecular.<sup>30-35</sup> Se ha descrito y reconocido mejor a la histología variante; y el tratamiento para estos cánceres puede variar con respecto al del carcinoma urotelial convencional. También existe un impacto significativo de las opciones para el tratamiento en los resultados, con el tipo y el momento de la terapia jugando un papel importante.<sup>36,37</sup>

#### ÁMBITO

Esta guía basada en evidencia para el cáncer urotelial de la vejiga músculo invasivo y clínicamente no metastásico (cT2-T4N0M0) se centra en la evaluación, el tratamiento y la vigilancia del MIBC; y está orientada hacia el intento curativo. El tratamiento de los pacientes con cáncer de vejiga con metástasis clínicamente evidentes está por fuera del contexto de la presente guía y no será discutido. Se discute la evaluación inicial óptima de los pacientes con MIBC, incluyendo los estudios por imágenes y un estadiaje apropiado. Se

define el papel de la cistectomía radical y la linfadenectomía pélvica bilateral. Se evalúan los regímenes de preservación de la vejiga, tales como un abordaje multimodal que combina una resección transuretral máxima de los tumores vesicales (TURBT, transurethral resection of bladder tumor), la quimioterapia y la terapia con radiación, así como una cistectomía parcial, la radiación como único tratamiento y una TURBT máxima como único tratamiento.

Adicionalmente, esta guía se referirá a aspectos de la atención en cuanto a la calidad de vida y a la importancia de una consejería cuidadosa para los pacientes. La guía también se enfocará en el momento y el modo de las pruebas utilizadas en la vigilancia de la enfermedad. Finalmente, habrá una sección dedicada a la histología variante y los aspectos específicos actuales en el manejo para ciertos cánceres no uroteliales de la vejiga.

## **EVALUACIÓN Y CONSEJERÍA INICIALES PARA LOS PACIENTES**

### **1. Antes de considerar el tratamiento, se deberá tomar una historia clínica detallada y realizar un examen físico completo, incluyendo un examen bajo anestesia, en el momento de la resección transuretral del tumor de vejiga para detectar un posible cáncer invasivo. (Principio Clínico)**

Es importante tomar una historia clínica detallada y realizar un examen clínico completo a fin de evaluar no solamente el riesgo para desarrollar cáncer de la vejiga, sino también para valorar la salud general del paciente y sus comorbilidades. Esta evaluación ayudará a determinar el manejo óptimo y podrá tener un impacto tanto en cuanto a estar listo para la cirugía como en el tipo de procedimiento o derivación urinaria que sea lo más apropiado para el paciente.<sup>38,39</sup> También identificará los riesgos potenciales de la cirugía e identificará las anomalías genitourinarias que puedan afectar la toma de decisiones en el preoperatorio o durante la operación. Un examen bajo anestesia (EUA, exam under anesthesia) proporciona información valiosa para el estadiaje clínico y la posibilidad de resección del tumor primario en la cirugía. Esta información contribuye con la determinación global del estadio clínico y con la evaluación del beneficio potencial de la quimioterapia neoadyuvante (NAC, neoadjuvant chemotherapy).<sup>40,41</sup> La presencia de una masa residual de gran tamaño/tridimensional después de una TURBT (cT3b), invasión de las estructuras adyacentes (cT4a), o fijación (cT4b) implican un estadio clínico avanzado. Si el paciente tuviera hidronefrosis en los estudios por imágenes o en la pielografía retrógrada, deberá colocarse un implante (stent) ureteral, de ser posible, para preservar o mejorar la función renal.

### **2. Antes del manejo del cáncer de vejiga músculo invasivo, los médicos deberán realizar una evaluación completa para el estadiaje, incluyendo estudios por imágenes del tórax e imágenes en sección transversal del abdomen y la pelvis con una sustancia de contraste administrada por la vía intravenosa si ello no estuviera contraindicado. La evaluación de laboratorio deberá incluir un perfil metabólico completo (hemograma completo, pruebas de función hepática, fosfatasa alcalina y función renal). (Principio Clínico)**

La meta de los estudios por imágenes en el preoperatorio es identificar, con la mayor precisión posible, el estadio clínico y confirmar que el cáncer de vejiga no tiene metástasis. El Panel reconoce la falta de tanto sensibilidad como especificidad de estas modalidades de estudios por imágenes para determinar la presencia de enfermedad metastásica intraabdominal y a distancia; y que ninguna modalidad de estudios por imágenes ha demostrado ser superior con respecto a otra. Los estudios por imágenes citados apuntan a determinar lo siguiente: 1) factibilidad y seguridad de extirpar la vejiga, 2) la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos o retroperitoneales, 3) la presencia de hidronefrosis, 4) la presencia de enfermedad en el tracto urinario alto, 5) la extensión local de la enfermedad; y 6) las posibles localizaciones de metástasis viscerales/a distancia.

La evaluación preoperatoria por imágenes recomendada consiste en obtener imágenes en sección transversal del abdomen y de la pelvis adicionalmente a las imágenes del tórax. Las modalidades más comunes de tales estudios incluyen una tomografía computarizada o imágenes por resonancia magnética del abdomen y de la pelvis.<sup>42,43</sup> Idealmente, deberá administrarse al paciente una sustancia de contraste por la vía intravenosa, que permita posteriormente hacer la evaluación de la pelvis renal y los uréteres en busca de carcinomas del tracto urinario alto. En los pacientes que no estén en capacidad de recibir el contraste por la vía intravenosa, un estudio de imágenes por resonancia magnética en sección transversal (con gadolinio, de ser posible) o estudios por imágenes sin contraste combinados con pielografía retrógrada son alternativas aceptables.

Adicionalmente a los estudios por imágenes del abdomen y la pelvis, deberá obtenerse imágenes del tórax en los pacientes. Tomando en cuenta la posibilidad de hallazgos falsos positivos, existe una fuerte asociación del cáncer de vejiga con el hábito de fumar; en consecuencia, los exfumadores podrán beneficiarse de una tomografía computarizada del tórax, en tanto que los no fumadores deberán tomarse como mínimo una radiografía de tórax (con imágenes

postero-antérieures y laterales). Los no fumadores también podrán beneficiarse de imágenes de tomografía computarizada que busquen evaluar la presencia de un cáncer metastásico.<sup>44</sup> En ausencia de niveles elevados de fosfatasa alcalina, no se requerirá realizar un estudio óseo (scan óseo), pero deberá efectuarse tal estudio si hubiera síntomas de dolor óseo.<sup>45</sup>

No se encuentra actualmente definido el papel de las imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET, positron emission tomography) para el estadiaje del cáncer de vejiga; y dicho estudio no se indica como rutina para todas las evaluaciones de estadiaje iniciales.<sup>46-48</sup> Si bien algunas investigaciones han demostrado una mayor sensibilidad para identificar ganglios linfáticos en la pelvis y lesiones del tórax en los pacientes con cáncer de vejiga invasivo, el Panel recomienda que deberán reservarse las imágenes de PET para los pacientes con resultados anormales en los estudios por imágenes del tórax, abdomen o la pelvis que requieren una evaluación en mayor detalle, o si no fuera factible realizar una biopsia de un ganglio linfático sospechoso. Las pruebas de laboratorio deberán incluir un perfil metabólico completo, puesto que la decisión de hacer una derivación urinaria en los pacientes sometidos a una cistectomía es fuertemente influenciada por la presencia de anomalías metabólicas, tales como acidosis o insuficiencia renal o hepática; y los valores anormales de las pruebas de laboratorio pueden tener un impacto en la posibilidad de administrar quimioterapia. Un perfil hematológico completo proporciona información con respecto a la anemia y a la posible presencia de una infección oculta.

**3. Un patólogo genitourinario experimentado deberá revisar los especímenes de patología de un paciente cuando se sospeche la presencia de una variante histológica o si la invasión muscular fuera equívoca (por ejemplo, micropapilar, anidada, plasmocitoide, neuroendocrina, sarcomatoide, escamosa extensa o glandular extensa). (Principio Clínico)**

La identificación de un cáncer de vejiga con una histología variante puede ser todo un reto, con una gran variabilidad entre los observadores que se ha hallado en los patólogos.<sup>49</sup> El Panel recomienda que las láminas de los especímenes de patología obtenidos en la TURBT sean evaluados por un patólogo genitourinario con experiencia si se sospechara la presencia de una histología variante; e idealmente deberá describirse el porcentaje de cáncer que incluye una histología variante. Una nueva evaluación por patología de los especímenes obtenidos en la

cistectomía podrá identificar variantes que modifiquen el tratamiento hasta en un 33% de los pacientes.<sup>50,51</sup> En comparación con los carcinomas de un origen urotelial puro, los tumores con una histología variante pueden estar más avanzados localmente; y ello podrá influir en las decisiones acerca de la cirugía, la quimioterapia perioperatoria o la preservación de la vejiga.<sup>52-54</sup> El Panel reconoce que los biomarcadores moleculares probablemente sean de ayuda en la subtipificación del cáncer de vejiga y podrán influir en las elecciones de tratamiento en futuro. Posteriormente en el presente documento, el Panel describe las diferencias actuales en los planes de evaluación y de tratamiento resumidas para los pacientes con ciertas patologías con una histología variante.

**4. Para los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo recientemente diagnosticado, se deberá conversar acerca de las opciones para un tratamiento curativo antes de determinar un plan de terapia que se base tanto en las comorbilidades del paciente como en las características del tumor. La evaluación del paciente deberá completarse utilizando un enfoque multidisciplinario. (Principio Clínico)**

Con el fin de ofrecerle al paciente todas las opciones terapéuticas potenciales y para comprometerlo(a) en una toma compartida de decisiones, el Panel recomienda una conversación multidisciplinaria que involucre a las siguientes especialidades: cirugía, quimioterapia y radioterapia. En algunos centros de práctica, el paciente está en capacidad de tener consultas con múltiples especialistas. Alternativamente, como mínimo, este abordaje multidisciplinario incluiría conversar acerca de los riesgos y beneficios potenciales de todas las modalidades de terapia aceptadas, tomando en cuenta las preferencias de los pacientes. Para una intervención quirúrgica, ello incluiría una conversación acerca del beneficio potencial de una NAC, así como sobre los riesgos y la morbilidad asociados con una cistectomía radical. El médico a cargo deberá informar a los pacientes acerca de todas las formas de derivación urinaria y los cambios en el estilo de vida asociados con cada modalidad de derivación. En los pacientes que son candidatos para una derivación (o que desean una derivación) del continente, deberá considerarse referir al paciente a un urólogo entrenado en estas derivaciones.<sup>55</sup> Deberá tomarse en cuenta el apoyo geriátrico o nutricional para mejorar la condición de los pacientes en una condición frágil, de edad avanzada o con un pobre estado cardíaco o nutricional, en quienes esté planeado realizar la cirugía, pero que esté asociada con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad.<sup>56,57</sup> Para aquellos pacientes que estén considerando la preservación de su vejiga, se prefiere tener consultas y conversar sobre el caso con un equipo multidisciplinario. El urólogo, el oncólogo radioterapeuta

y el especialista en oncología médica deberán determinar si el tumor del paciente y su condición clínica son favorables para establecer tal régimen. Estas características incluirían: 1) un tumor unifocal, 2) ausencia de carcinoma in situ (CIS), 3) sin evidencia de hidronefrosis; y 4) un tumor que pueda ser resecado por completo por la vía transuretral.

**5. Antes del tratamiento, los médicos deberán ofrecer consejería a los pacientes en referencia a las complicaciones y las implicaciones del tratamiento en la calidad de vida (por ejemplo, impacto en la continencia, función sexual, fertilidad, disfunción intestinal, problemas metabólicos) (Principio Clínico)**

Los pacientes con MIBC experimentan múltiples problemas con respecto a la calidad de vida (QOL, quality of life). La enfermedad no tratada puede tener un impacto en la continencia y dar como resultado sangrado a partir del tumor primario, así como dolor y múltiples síntomas del tracto urinario bajo. Los tratamientos tales como la cistectomía radical y la derivación urinaria pueden tener un impacto significativo en la continencia, la función sexual, la fertilidad, el funcionamiento intestinal y en los parámetros metabólicos, entre otros. Similarmente, los abordajes multimodales, incluyendo a la quimioterapia y a la terapia con radiación pueden tener un impacto significativo en la QOL. Si bien la curación usualmente es la meta primaria, es importante conversar con los pacientes acerca de las implicaciones de las diferentes opciones para el tratamiento antes de tomar una decisión final con respecto al abordaje terapéutico, puesto que los pacientes pueden otorgar valores diferentes a estos temas, en comparación con sus médicos.<sup>58</sup>

Existe información considerable acerca de la QOL en los pacientes que tienen MIBC, centrándose en la cistectomía y en la derivación urinaria para informar a los pacientes acerca de las opciones quirúrgicas. Están disponibles diversos instrumentos para evaluar los resultados reportados por los pacientes (PROs, patient-reported outcomes) incluyendo a cinco instrumentos de PRO específicos para el cáncer de vejiga (tres de los cuales han sido validados) que se centran en la experiencia de los pacientes con NMIBC,<sup>59,60</sup> los pacientes con MIBC (cáncer de vejiga músculo invasivo [muscle-invasive bladder cancer]),<sup>61</sup> y en los pacientes a lo largo del espectro del NMIBC y el MIBC.<sup>62,63</sup> Antes del tratamiento, deberá conversarse acerca de los impactos agudo y a largo plazo de la terapia. Los pacientes deberán entender el posible impacto de la edad y el género en la probabilidad de ocurran complicaciones después de la cistectomía, con los pacientes de edad avanzada y las mujeres experimentando mayores frecuencias de

complicaciones.<sup>64,65</sup>

Una revisión de los procedimientos de cistectomía realizados en pacientes mayores de 65 años de edad encontró las tasas de complicaciones ocuparon un rango extensor e incluyen a las siguientes: íleo (2–32%), infecciones (principalmente pielonefritis, 5–39%) y las complicaciones relacionadas con la derivación urinaria (hasta un 33%).<sup>65</sup> Si bien se ha observado una proporción significativa de las complicaciones son menos severas, se han observado complicaciones de alto grado en aproximadamente un 20% de los pacientes tras haber sido sometidos a una cistectomía radical.<sup>54</sup> Las tasas de mortalidad son menores de un 3% en la mayoría de las series, pero pueden ser tan altas como 4–6% en los pacientes mayores de 75 años de edad.<sup>66–68</sup> Las tasas de ingresos fluctúan entre 10–30%,<sup>68–70</sup> y una revisión retrospectiva reciente reportó que, de los pacientes reingresados, un 26% requirieron ser admitidos en una unidad de cuidados intensivos.<sup>71</sup> Un estudio prospectivo randomizado y controlado reciente, el cual comparó a la cistectomía radical abierta contra la modalidad asistida por robot, encontró complicaciones similares de los grados 2– 5 a 90 días, definidas de acuerdo con el sistema Clavien modificado, las cuales se observaron en un 62% y en un 66% de los pacientes sometidos a cistectomía radical asistida por robots y cistectomía radical abierta, respectivamente, siendo la mayoría de un grado bajo.<sup>72</sup>

También se ha asociado a la terapia multimodal que preserva la vejiga con toxicidades tempranas y tardías (a más de 120 días después de la terapia). En un estudio prospectivo realizado en 44 pacientes con cáncer de vejiga localizado que fueron sometidos a una TURBT máxima y a una quimioterapia concurrente en base a platino, juntamente con una terapia con radiación (64 Gy en 32 fracciones para la vejiga en su integridad y 55 Gy a los ganglios pélvicos), un 68% experimentaron toxicidad gastrointestinal precozmente (todos los casos fueron de los grados 1 y 2); y un 84% experimentaron toxicidad genitourinaria precoz reversible (Grado 1: 39%, Grado 2: 34%, Grado 3: 11%). Adicionalmente, las toxicidades, gastrointestinal y genitourinaria tardías tuvieron frecuencias de 27% y 29%, respectivamente.<sup>73</sup> A pesar de estos efectos tardíos, la QOL reportada por los pacientes sometidos a una terapia multimodal preservando la vejiga en una serie señaló que un 85% de los pacientes tuvieron urgencia urinaria ocasional o ninguna urgencia, un 25% tuvieron síntomas moderados referentes al control intestinal; y un 50% tuvieron una función eréctil normal.<sup>74</sup> Si bien ello no ha sido documentado, deberá conversarse acerca de una probabilidad levemente mayor de que ocurra una malignidad secundaria. También se necesita informar a los pacientes de que requerirán una evaluación continua de su vejiga con cistoscopia; y que podrán requerir una cistoscopia en el futuro si su enfermedad desarrollara una recaída al

interior de la vejiga.

Aparte de los problemas tempranamente relacionados con el tratamiento, es crítico conversar con los pacientes acerca de las consecuencias del tratamiento en el largo plazo. Existen consecuencias importantes en el control urinario y en la función. Los pacientes que son sometidos a una derivación urinaria con un conducto ileal tendrán que lidiar con dispositivos externos y problemas potenciales de fugas o complicaciones del estroma.<sup>75</sup> Una consejería preoperatoria por un terapeuta especializado en enterostomía proporciona una valiosa instrucción y se recomienda hacerla antes de la cirugía. Los pacientes con reservorios cutáneos continentes requieren hacerse auto-cateterismo durante el resto de sus vidas y tienen el potencial para desarrollar incontinencia a través del estroma, estrechamiento, pouchitis, cálculos en el reservorio y disturbios metabólicos. Los pacientes con neovejiga tienen riesgo para desarrollar incontinencia (especialmente durante las horas de la noche), contractura en el cuello vesical, disfunción miccional con retención, formación de fistulas, así como el riesgo de problemas metabólicos. El riesgo para desarrollar retención urinaria, el cual ha sido descrito en la literatura como hipercontinencia (falla en evacuar), es mayor en las mujeres.<sup>76</sup>

Las tasas de cateterismo en los varones son de hasta un 10%; y varían entre 30-50% para las mujeres.<sup>77-84</sup> También existen riesgos significativos de que ocurra disfunción sexual. La cistectomía preservando los nervios no se utiliza comúnmente, y aun con este abordaje, el riesgo para que ocurra impotencia es de 40% o más.<sup>85</sup> Similarmente, una revisión que evaluó la función sexual femenina después de haber efectuado una cistectomía radical y una derivación urinaria encontró que se reportaron frecuentemente la pérdida de deseo sexual y trastornos orgásmicos (49% y 39%, respectivamente). También se reportó dispareunia y trastornos de la lubricación vaginal en un 25% y un 9.5%, respectivamente. En las pacientes mujeres que fueron sometidas a una cistectomía preservando los órganos ginecológicos o preservando los nervios, la incidencia de la disfunción sexual se redujo a un 10% en comparación con una frecuencia de 59% en aquellas que fueron sometidas a una cistectomía convencional.<sup>86</sup> Si bien la mayoría de las no se encuentran en el grupo de edad en donde la fertilidad es un factor importante, también se requiere conversar acerca del impacto en la fertilidad con las pacientes jóvenes. Adicionalmente, la preservación del útero, la pared vaginal anterior y los ovarios puede ser una opción para las mujeres en casos altamente seleccionados. Deberá conversarse con atención acerca de las opciones para la preservación de la próstata y las vesículas seminales (en los varones que deseen preservación de la fertilidad), en referencia al control del cáncer.

Las terapias multimodales para el cáncer de vejiga que preservan dicho órgano también pueden afectar adversamente la función urinaria y la función sexual en el largo plazo. Los médicos deberán informar a los pacientes acerca de los cambios potenciales en la función sexual resultantes del tratamiento del cáncer de vejiga; y deberán referir a los pacientes a los profesionales médicos apropiados para el tratamiento de la función sexual cuando ello esté indicado.

Si bien la información es escasa, existe un impacto dañino conocido de la radiación en la pelvis sobre la función sexual, tanto en los varones como en las mujeres.<sup>87</sup> Adicionalmente, tal como se ha observado líneas arriba, existe un riesgo para el desarrollo tardío de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal.<sup>73</sup> Los síntomas urinarios pueden ir desde manifestaciones obstructivas, tales como una disminución del chorro, a síntomas irritativos, tales como frecuencia/urgencia/nocturia; y sangrado. Los síntomas intestinales pueden incluir deposiciones sueltas, diarrea, hematoquecia, o tenesmo.

Los problemas metabólicos y nutricionales también pueden ser el resultado de las derivaciones urinarias.<sup>75</sup> La resección de un segmento ileal o colónico del intestino puede dar como resultado malabsorción de las sales biliares, aunque ello es poco común en los conductos. El empleo del íleon distal también puede llevar a una absorción inadecuada del complejo del factor intrínseco de la vitamina B12, dando como resultado anemia megaloblástica o síntomas neurológicos. También existe un riesgo para que ocurran anomalías en los electrolitos, debido a la reabsorción de los metabolitos excretados, con una acidosis metabólica hiperclorémica e hipokalémica que representa la anomalía más común en los segmentos ileal y colónico. Se requiere que los pacientes sean informados acerca de que podrán necesitarse medicaciones para corregir estas anomalías. Diversos estudios han observado una caída en la función renal en el largo plazo en los pacientes sometidos a una cistectomía.<sup>88</sup> Un estudio realizado en 1,631 pacientes que fueron sometidos a una cistectomía encontró que a 10 años después de una cistectomía radical, el riesgo de reducción de la función renal fue similar para las derivaciones en incontinencia y continencia (71% y 74%, respectivamente,  $p=0.13$ ).<sup>88</sup> También puede haber un alto riesgo para desarrollar fracturas después de una cistectomía, posiblemente como consecuencia de acidosis metabólica. Un estudio basado en la población utilizando los resultados ligados de los sistemas SEER-Medicare que incluyeron a 50,520 pacientes, de los cuales 4,878 fueron sometidos a cistectomía y derivación urinaria, encontró que la cistectomía estuvo asociada con un riesgo 21% mayor para sufrir una fractura en el esqueleto (razón de riesgos [HR, hazard ratio] ajustada: 1.21; intervalo de confianza [IC] al

95%: 1.10 a 1.32) en comparación con no ser sometido a una cistectomía.<sup>89</sup>

## TRATAMIENTO

### QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE/ADYUVANTE

#### 6. Utilizando un abordaje multidisciplinario, los médicos deberán ofrecer una quimioterapia neoadyuvante en base a cisplatino a los pacientes elegibles para ser sometidos a una cistectomía radical antes de dicha intervención. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado B)

El Panel respalda el empleo de una quimioterapia basada en cisplatino antes de efectuar una cistectomía radical, sustentado predominantemente en dos estudios randomizados en fase III y a gran escala, los cuales evaluaron los efectos de la quimioterapia neoadyuvante (NAC, neoadjuvant chemotherapy) contra no administrar NAC en la mortalidad. El estudio más grande (n= 976) evaluó a cisplatino, metotrexato y vinblastina (CMV) administrados como NAC contra no administrar una NAC antes de realizar una cistectomía radical, una terapia con radiación, o ambas.<sup>90</sup> El estudio en mención demostró un menor riesgo de mortalidad específica para el cáncer con el abordaje combinado (NAC seguida por cistectomía) en comparación con la cistectomía o la terapia con radiación como únicos tratamientos, o con estas dos últimas modalidades de tratamiento sin una NAC. Después de una mediana del seguimiento inicialmente reportada como de cuatro años, la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR: 0.85, IC al 95%: 0.71 a 1.02), pero un seguimiento más prolongado (mediana, 8 años)<sup>91</sup> en dicha investigación reportó que la NAC llevó a un riesgo significativamente menor de mortalidad específica por el cáncer (HR: 0.74, IC al 95%: 0.57 a 0.96) en el subgrupo de pacientes que fueron sometidos a una cistectomía radical (n= 428). También hubo una reducción de 16% en la mortalidad específica por el cáncer en aquellos pacientes que recibieron tres ciclos de CMV antes de ser sometidos a una cistectomía radical o a una terapia con radiación. Ello llevó a un aumento en la sobrevida específica para el cáncer a 3 años de 50-56%, a un incremento en la sobrevida a 10 años de 30-36%; y a una ventaja en la mediana de la sobrevida de 7 meses (de 37 a 44 meses). Otro estudio<sup>92</sup> (n= 307) realizado con una terapia neoadyuvante consistente en metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino (MVAC) más una cistectomía radical con linfadenectomía regional estuvo asociado con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas (59% contra 65%, HR: 0.75, IC al 95%: 0.57 a 1.00) y de mortalidad por cáncer de vejiga (35% contra 50%, HR: 0.60, IC al 95%: 0.41 a 0.82) en comparación con cistectomía más linfadenectomía sin NAC después de una mediana de 8.7 años de seguimiento. La combinación neoadyuvante MVAC

también estuvo asociada con una mediana más prolongada de la sobrevida (77 contra 46 meses, p= 0.05). Una diversidad de otros estudios no fueron capaces de mostrar diferencias significativas en la sobrevida; sin embargo, muchos de ellos utilizaron regímenes que ya no se emplean en la práctica clínica.<sup>93-96</sup> Diversos estudios clínicos en fase II, no randomizados y en un solo grupo, han evaluado a esquemas con dosis intensificadas (dosis densas) de MVAC y gemcitabina y cisplatino; y han reportado actividad clínica significativa.<sup>97,98</sup> Se ha evaluado a estos regímenes en el contexto de la metástasis y se encontró que tuvieron actividad similar, con toxicidad comparable o menor.<sup>99-101</sup>

*No existen factores predictivos o características clínicas validadas (incluyendo la edad) asociadas con una probabilidad aumentada o disminuida de respuesta y beneficio utilizando una quimioterapia neoadyuvante en base a cisplatino*

Múltiples estudios retrospectivos han evaluado a los biomarcadores predictivos de una respuesta a la NAC en el MIBC, pero ninguno ha sido validado en forma prospectiva. Un estudio prospectivo que evaluó al esquema MVAC antes de una cistectomía en cáncer de vejiga de alto riesgo y confinado al órgano, con alteraciones p53 mediante inmunohistoquímica, no encontró ninguna asociación con los resultados.<sup>102</sup> Diversas series retrospectivas han sugerido parámetros clínicos y moleculares para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la NAC. Sin embargo, estas investigaciones no han sido puestas a prueba ni validadas en forma prospectiva; y, en consecuencia, el Panel no recomienda ningún esquema de este tipo en la actualidad.<sup>36,41,103-105</sup> Un estudio prospectivo a nivel nacional se encuentra examinando este problema, pero los resultados aún no están disponibles.

*Aun no se ha definido al mejor régimen y la mejor duración para la NAC en base a cisplatino*

Ningún estudio randomizado prospectivo que se haya completado ha comparado a gemcitabina y cisplatino (GC) contra otros regímenes como NAC para el MIBC. Varios estudios retrospectivos de cohortes sugieren que no habría una diferencia significativa en los resultados entre los esquemas GC y MVAC, aunque las investigaciones en mención no pueden ser consideradas como evidencia concluyente.<sup>106-109</sup> Como tales, los regímenes actuales con evidencia de Nivel A sustentan el uso de CMV o MVAC en el contexto de neoadyuvancia.

Permanece sin definir la duración óptima de la NAC. La mayoría de los estudios han evaluado tres a cuatro ciclos de quimioterapia preoperatoria a lo largo de alrededor de tres meses, aunque varios estudios más pequeños han evaluado regímenes intensificados acortados utilizando seis a ocho semanas de

quimioterapia.<sup>97,98</sup> No han aparecido estudios randomizados que hayan comparado los resultados entre las diferentes duraciones de la terapia.

*La decisión con respecto a la elegibilidad para administrar una NAC en base a cisplatino deberá sustentarse en las comorbilidades y en la condición de desempeño, incluyendo a la condición cardíaca y la presencia de neuropatía periférica, pérdida de la audición y disfunción renal*

La elegibilidad para recibir cisplatino es un determinante mayor para ser candidato a ser tratado con una NAC. Las toxicidades de cisplatino, incluyendo a la nefrotoxicidad, una función cardíaca disminuida, neurotoxicidad y pérdida de la audición, imposibilitan que un 30-50% de los pacientes con MIBC reciban con seguridad una quimioterapia en base a cisplatino.<sup>110</sup> Adicionalmente, una menor condición de desempeño (PS, performance status) (PS  $\geq 2$  según la OMS o el ECOG [Grupo Cooperativo en Oncología del Este, Eastern Cooperative Oncology Group] para la condición de desempeño en la escala de Karnofsky en  $\leq 60-70\%$ ) está asociada con mayores efectos tóxicos de cisplatino. Por lo general se considera que la disfunción renal de inicio con una depuración de creatinina estimada o calculada en  $< 60$  mL/minuto imposibilita a los pacientes recibir una quimioterapia en base a cisplatino, aunque pacientes seleccionados pueden ser tratados utilizando dosis divididas de cisplatino y una hidratación agresiva. Se considera que la insuficiencia cardíaca de los tipos III-IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York (New York Heart Association Class III-IV heart failure) (limitación marcada o severa en las actividades) es motivo de exclusión, debido al volumen de fluido por la vía intravenosa que se requiere para la administración con seguridad de cisplatino. Una pérdida de la audición de inicio, consistente en una reducción  $> 25$  dB en por lo menos un oído en dos frecuencias contiguas (pérdida de la audición de grado 2 según el CTCAE [Criterios de Terminología Común para los Eventos Adversos, Common Terminology Criteria for Adverse Events] v4.0) también es considerada como una contraindicación, puesto que cisplatino puede llevar a una pérdida adicional de 20 dB en los pacientes, dando como resultado una pérdida auditiva severa. La neuropatía periférica inducida por cisplatino está aumentada en los pacientes con una neuropatía sensorial preexistente; y ello puede imposibilitar el tratamiento.

**7. Los médicos no deberán prescribir una quimioterapia neoadyuvante en base a carboplatino para el cáncer de vejiga clínicamente resecable en los estadios cT2-T4aN0. Los pacientes no elegibles para recibir una quimioterapia neoadyuvante en**

**base a cisplatino deberán proceder a una terapia locoregional definitiva. (Opinión de Expertos)**

Existe información insuficiente para recomendar el uso de regímenes no basados en cisplatino como NAC o como quimioterapia adyuvante (AC, adjuvant chemotherapy) para el MIBC. Si bien existen ciertos resultados sugerentes en estudios clínicos de cohortes,<sup>111</sup> no se dispone de evidencia de alto nivel que sustente que los regímenes en base a carboplatino lleven a una mejor sobrevida en este contexto en el MIBC. Las tasas de reducción del estadio en estas series parecen ser menores en comparación con lo registrado con la quimioterapia en base a cisplatino; y hacen falta resultados comparativos con la cistectomía radical como único tratamiento o con las combinaciones neoadyuvantes en base a cisplatino. En el contexto de la enfermedad metastásica, se considera que las combinaciones basadas en carboplatino son inferiores, sobre la base de los resultados de estudios randomizados a pequeña escala.<sup>112,113</sup>

**8. Los médicos deberán realizar una cistectomía radical lo más pronto posible después de que el paciente haya completado una quimioterapia neoadyuvante y se haya recuperado de la misma. (Opinión de Expertos)**

Si bien existe información proveniente de estudios retrospectivos con respecto a un espacio de tiempo seguro desde el momento de completarse la quimioterapia hasta la cistectomía, no existe información de estudios prospectivos acerca del momento óptimo para realizar la cistectomía después de haber administrado una NAC; y ello aún no ha sido definido;<sup>114</sup> sin embargo, el Panel recomienda realizar una cistectomía radical, preferiblemente dentro de seis a ocho semanas de haber completado la quimioterapia; y a no más de cuatro meses después de haberse completado la misma, a menos que ello sea médicamente no aconsejable. Es crítico que haya una colaboración multidisciplinaria frecuente entre los especialistas en oncología médica y los urólogos para la implementación a tiempo de una terapia integrada. Un retardo adicional puede disminuir el beneficio terapéutico del tratamiento sistémico.

**9. Deberá ofrecerse a los pacientes elegibles que no hayan recibido una quimioterapia neoadyuvante en base a cisplatino y que tengan enfermedad no confinada a los órganos (estadios pT3/T4 y/o N+) en la cistectomía, una quimioterapia adyuvante en base a cisplatino. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)**

Ningún estudio clínico randomizado ha demostrado una mejora significativa en la sobrevida global con la AC.

Cuatro estudios reportaron que la AC estuvo asociada con un menor riesgo de mortalidad con respecto a no administrar AC, pero ningún estudio ha reportado un beneficio estadísticamente significativo.<sup>115-118</sup> Un estudio (n= 50) no encontró diferencias entre la combinación CMV administrada como adyuvante contra ninguna AC en la sobrevida a 5 años (52% contra 32%, RR: 0.71, IC al 95%: 0.43 a 1.15).<sup>115</sup> Tampoco hubo diferencias en el subgrupo de pacientes (n=15) en quienes se halló la presencia de ganglios negativos (71% contra 25%, RR: 0.38, IC al 95%: 0.11 a 1.31). Otro estudio no encontró diferencias entre cisplatino y gemcitabina empleados como terapia adyuvante contra no administrar AC en la sobrevida a 5 años en la totalidad de los pacientes (43% contra 54%, p= 0.24) o en el subgrupo de pacientes con ganglios negativos (65% contra 73%, p= 0.65).<sup>116</sup> Un estudio (n=83) no encontró diferencias en la sobrevida entre cisplatino y metotrexato administrados como terapia adyuvante contra ninguna AC en pacientes con ganglios negativos después de un seguimiento con una mediana de 69 meses (49% contra 38%).<sup>118</sup>

El estudio a mayor escala asignó en forma randomizada a 284 pacientes para recibir una quimioterapia adyuvante de combinación inmediata en base a cisplatino, sea con MVAC, con MVAC en dosis intensificadas, o con gemcitabina y cisplatino contra un tratamiento en la recaída.<sup>119</sup> El estudio citado no demostró una mejora significativa en la sobrevida global con el tratamiento inmediato en comparación con el diferido (HR ajustada: 0.78, IC al 95%: 0.56-1.08; p= 0.13). Sin embargo, el tratamiento inmediato si prolongó la sobrevida libre de progresión por un tiempo estimado de 1.12 años (HR: 0.54, IC al 95%: 0.4-0.73, p<0.0001).

La totalidad de los estudios sobre la AC fue terminada prematuramente; y, en consecuencia, tales investigaciones carecen del poder para proporcionar evidencia suficiente como para establecer en una forma definitiva el beneficio de la AC en el MIBC. Sin embargo, los meta-análisis han sugerido un posible beneficio, aunque basado en resultados de una calidad variable.<sup>120,121</sup> En consecuencia, el Panel considera que a los pacientes elegibles para ser tratados con cisplatino y con características patológicas de alto riesgo que no reciban una NAC se les ofrezca una terapia adyuvante después de haber sido sometidos a una cistectomía radical, sobre la base de una consulta multidisciplinaria y la firma de un consentimiento informado detallado. En los pacientes que no sean elegibles para recibir cisplatino, es razonable considerar referir a estos pacientes a ensayos clínicos.

### **CISTECTOMÍA RADICAL**

#### **10. Los médicos deberán ofrecer una cistectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral para los pacientes quirúrgicamente elegibles**

#### **con cáncer de vejiga músculo invasivo no metastásico (M0) resecable. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado B)**

Para el MIBC no metastásico, una cistectomía radical en combinación con una NAC es el estándar para el tratamiento.<sup>122</sup> Se ha comparado a la cistectomía radical sea como único tratamiento o en combinación con quimioterapia en los pacientes con MIBC clínicamente no metastásico contra una terapia que preserva la vejiga en un estudio randomizado y controlado,<sup>123</sup> en estudios retrospectivos de cohortes<sup>124-130</sup>; y en un ensayo clínico no randomizado y controlado.<sup>131</sup> Siete estudios evaluaron la sobrevida global con las terapias que preservan la vejiga en comparación con una cistectomía radical.<sup>123-129</sup> Un estudio de cohortes a nivel de la población (n= 1,843) encontró que la terapia de preservación de la vejiga estuvo asociada con una menor sobrevida a 5 años en comparación con una cistectomía radical (27.9% contra 46.5%).<sup>124</sup> Se observó una menor probabilidad de mortalidad asociada con una cistectomía en el análisis de múltiples variables después de hacer el ajuste para las variables clínico-patológicas individuales (HR para la mortalidad: 0.79, IC al 95%: 0.67 a 0.93) así como en un análisis ajustado para la propensión (HR: 0.79, IC al 95%: 0.65 a 0.95). Sin embargo, la revisión de la Agencia para la Investigación y Calidad en el Cuidado de la Salud (AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality) encontró que los estudios citados tuvieron problemas metodológicos, al igual que sesgos en términos de las comparaciones de la sobrevida; ninguno evaluó la calidad de vida.<sup>1</sup>

Un estudio retrospectivo de cohortes (n =108) también encontró que la cistectomía radical estuvo asociada con una mayor probabilidad de sobrevida (50% contra 58% a 10 años) después de haber realizado los ajustes para la edad, el estadio del tumor, el estado de los ganglios, el grado del tumor y la multiplicidad del mismo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR: 0.62, IC al 95%: 0.28 a 1.43).<sup>129</sup> Otros cuatro estudios de cohortes evaluaron a la mortalidad por todas las causas, pero no intentaron hacer los ajustes en busca de factores distorsionantes potenciales.<sup>125-128</sup> Mientras que las diferencias en varios estudios no fueron estadísticamente significativas, un estudio (n=145) encontró que la radioterapia estuvo asociada con una menor probabilidad de sobrevida a 3 años en comparación con una cistectomía radical (39% contra 69%, p= 0.03).<sup>127</sup> Otro estudio (n=148) encontró que una terapia de radiación con preservación de la vejiga o una TURBT máxima estuvieron, cada una, asociadas con un mayor riesgo de mortalidad específica por el cáncer de vejiga a 5 años en comparación con la cistectomía radical en pacientes con tumores T2 o T3 (82% contra 75% contra 57%), aunque la diferencia solamente fue estadísticamente significativa para la terapia con radiación (RR: 1.44, IC al 95%: 1.02 a

2.05).<sup>126</sup>

Si bien en la actualidad se utilizan los abordajes tanto abierto como robótico en la cistectomía, existe evidencia insuficiente para recomendar en favor o en contra de la cistectomía robótica sobre la base de los resultados oncológicos y/o funcionales. Sobre la base de tres estudios randomizados a pequeña escala<sup>132-134</sup> así como en resultados observacionales y revisiones sistemáticas, la cistectomía robótica está asociada con un mayor tiempo operatorio, mayores costos, una menor pérdida de sangre, un resultado similar en los ganglios linfáticos y ninguna diferencia clara en las tasas de complicaciones mayores.<sup>135</sup>

Deberá ofrecerse consejería a los pacientes que estén considerando someterse a una cistectomía radical acerca de la elevada tasa de complicaciones, tanto agudas como crónicas, como se ha señalado anteriormente en la presente guía.<sup>136,137</sup> Ello es particularmente crítico, dado que los pacientes sometidos a una cistectomía usualmente son de mayor edad y tienen múltiples condiciones comórbidas. Conjuntamente con la complejidad del proceso en sí, la tasa de complicaciones perioperatorias es elevada; y los reingresos al hospital son tan frecuentes como en un 26% a 30 días.<sup>138,139</sup> En consecuencia, una evaluación del estado de salud para la anestesia y la cirugía es un componente clave del proceso de toma de decisiones en los pacientes con MIBC. Esta es una evaluación multifactorial; y a menudo requiere un equipo multidisciplinario, incluyendo a un anesthesiólogo y a un médico de atención primaria; y, cuando sea apropiado, con la participación de especialistas en geriatría, neumología y/o cardiología.

**11. Al realizar una cistectomía radical estándar, los médicos deberán extraer la vejiga, la próstata y las vesículas seminales en los varones; y deberán extraer la vejiga, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios y la pared vaginal anterior en las mujeres. (Principio Clínico)**

Una cistectomía radical involucra extirpar la vejiga (cistectomía), juntamente con los órganos que se extienden más allá de la vejiga. En consecuencia, en los varones, ello incluye a la próstata y las vesículas seminales; y en las mujeres incluye a la pared vaginal anterior, el útero, el cuello uterino, las trompas de Falopio y los ovarios. Ello se basa en un Principio Clínico; y puede modificarse tal como se especifica más adelante en pacientes seleccionados (ver el enunciado N° 12). Deberá ofrecerse una consejería preoperatoria en los pacientes que tengan cáncer en el cuello de la vejiga (o en la uretra prostática en los varones) con respecto a la posible necesidad del antedicho procedimiento.<sup>55,140</sup> En los varones que tengan un cáncer invasivo en el margen de la resección en la uretra apical, deberá efectuarse una uretrectomía

(inmediata o diferida). Ello podrá evaluarse con una sección de biopsia por congelación o en el estudio final de patología realizado en el momento de la cistectomía radical.<sup>141</sup> Deberá hacerse una uretrectomía en las mujeres que no hayan sido cometidas a una reconstrucción con una neovejiga, con el fin de reducir la probabilidad de que ocurra un margen quirúrgico positivo o una recurrencia del tumor.

**12. Los médicos deberán conversar acerca de los procedimientos para la preservación de la función sexual y habrán de considerarlos en los pacientes con enfermedad confinada en los órganos y con ausencia de compromiso del cuello de la vejiga, la uretra y la próstata (varones). (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)**

La preservación de la función sexual es segura y factible en muchos pacientes sometidos a una cistectomía radical. En todos los pacientes que deseen la preservación de la función sexual y que se encuentren sexualmente activos, deberá conversarse acerca de un procedimiento de preservación de los nervios y ofrecerse dicha opción en tanto en cuanto no comprometa el control oncológico.<sup>142</sup> En las mujeres, puede realizarse una cistectomía radical preservando la vagina cuando hacerlo no comprometa el control del tumor, tal como es en el caso de la ausencia de cáncer en el trigono o en la base de la vejiga.<sup>143</sup> También deberá considerarse preservar los ovarios para mantener la homeostasis hormonal; y podrán preservarse la pared vaginal anterior y/o el útero en ausencia de una extensión directa del tumor. No se ha asociado a la preservación de los ovarios con una recurrencia del cáncer de vejiga; y en las pacientes que no tengan un riesgo hereditario conocido para desarrollar cáncer de ovario o de mama, puede no ser necesario realizar una ooforectomía.<sup>144</sup> En los varones, podrá ofrecerse preservar la próstata o la preservación de la cápsula de la próstata a individuos altamente seleccionados con biopsias de la uretra prostática y transrectal de la próstata negativas, en quienes la fertilidad y la función sexual sean consideraciones importantes. La información acerca de la seguridad de la preservación de la próstata está basada en resultados limitados de estudios observacionales, lo cual indica una necesidad de tener mejor información referente a los resultados oncológicos, así como para orientar su empleo y entender su eficacia en la preservación de la función sexual.<sup>85,145</sup> Deberá observarse que los procedimientos para la preservación de los nervios en los varones podrán ofrecer tasas similares de preservación de la función sexual en comparación con una cistectomía que preserva la próstata.

*DERIVACIÓN URINARIA*

**13. En los pacientes sometidos a una cistectomía**

**radical, deberá conversarse acerca de todas estas opciones para la derivación urinaria: conducto ileal, derivación y barrera cutánea; y neovejiga ortotópica. (Principio Clínico)**

La elección de la derivación urinaria posee un impacto significativo en la calidad de vida a largo plazo para los pacientes que son sometidos a una cistectomía radical; y cada tipo de derivación está asociado con sus propias complicaciones potenciales específicas. Conversar acerca de los pros y contras de cada abordaje es un componente esencial de la educación en el preoperatorio. El Panel enfatizó que los médicos primero deberán determinar si un paciente es o no candidato(a) para cada una de las opciones de la derivación; y deberá ofrecerse consejería a los pacientes acerca de la totalidad de las tres categorías de derivación urinaria, si no estuvieran contraindicadas. La idoneidad de los segmentos intestinales apropiados es un factor determinante crítico para la creación de un reservorio cutáneo continente o de una neovejiga ileal. Si hubiera una cantidad limitada de intestino disponible o si el paciente no deseara realizarse un auto-cateterismo, entonces un conducto ileal puede ser la derivación más apropiada. Si el íleon no estuviera disponible, entonces un conducto del colon o una derivación cutánea del continente puede ser la opción preferida para la derivación.<sup>146</sup>

Las contraindicaciones absolutas para una derivación del continente incluyen a las siguientes: 1) una longitud insuficiente del segmento intestinal; 2) una función motora inadecuada o problemas psicológicos que limiten la capacidad de realizar el auto-cateterismo; 3) función renal o hepática inadecuadas, lo cual aumenta el riesgo para el desarrollo de anomalías metabólicas como consecuencia de la reabsorción de la orina desde las derivaciones del continente (por ejemplo, una tasa de filtración glomerular estimada [eGFR, estimated glomerular filtration rate] <45); 4) presencia de cáncer en el margen uretral (específicamente para la neovejiga ortotópica); y 5) enfermedad con un estrechamiento significativo de la uretra que no sea corregible.<sup>75</sup>

Los pacientes deberán entender que el conducto ileal es el tipo de derivación urinaria más comúnmente utilizado. Es una derivación incontinente que utiliza un segmento corto del íleon distal; la preservación de los 15 cm más distales puede reducir los problemas relacionados con la absorción de la vitamina B12, de las vitaminas liposolubles y las sales biliares.<sup>147</sup> Las derivaciones urinarias ortotópicas, o neovejigas, representan el tipo más común de derivación continente. Si bien existen diversas técnicas diferentes, el principio de conectar un segmento de intestino destubularizado y plegado a la uretra es un principio común. La principal base racional para este abordaje es semejar lo más cercanamente posible los aspectos

funcionales y la imagen corporal de una vejiga nativa. Si bien los estudios han arribado a diferentes conclusiones; y como la mayoría muestra que los pacientes que han recibido una buena consejería poseen niveles equivalentes de satisfacción, sin importar el tipo de derivación, diversos estudios han reportado resultados mejores o marginalmente mejores en la calidad de vida con las neovejigas en comparación con otros tipos de derivación.<sup>148,149</sup>

El último tipo de derivación es el reservorio cutáneo continente. Mientras que existen muchas técnicas para crear reservorios continentes que pueden cateterizarse, la meta es crear un reservorio de baja presión a partir de intestino destubularizado con un canal continente que pueda cateterizarse hacia la piel y que pueda evitar el flujo involuntario de la orina. Se utiliza este tipo de reservorio en los pacientes que desean evitar un dispositivo en el estoma y preservar la continencia, pero que no son candidatos para una neovejiga o que no desean este tipo de derivación. Estas derivaciones aun requieren los mismos criterios de selección que los empleados en los pacientes con neovejiga, incluyendo la capacidad/el deseo de hacer el cateterismo y tener una función renal adecuada.<sup>150</sup>

**14. En los pacientes que sean sometidos a una derivación urinaria ortotópica, los médicos deberán verificar la presencia de márgenes negativos en la uretra. (Principio Clínico)**

La evaluación por patología del estado del margen uretral en el momento de la cirugía es la mejor práctica para determinar si un paciente es elegible para que se le practique una derivación ortotópica. Se ha reportado que el riesgo promedio para el desarrollo de cáncer en la uretra retenida se encuentra en 1-17% en forma global en múltiples series contemporáneas de cistectomía, ocurriendo la mayoría dentro de los dos primeros años después de la cirugía.<sup>151,152</sup> Los factores de riesgo reportados incluyen a los siguientes: multiplicidad del tumor, patrón papilar, carcinoma in situ (CIS), tumor en el cuello de la vejiga, compromiso de la uretra prostática; e invasión del estroma prostático. Si bien el compromiso de la próstata es el factor de riesgo más significativo para el cáncer en la uretra, ello no deberá imposibilitar que se realice una derivación ortotópica, asegurándose que el análisis intraoperatorio de la muestra de biopsia por congelación del margen uretral no tenga evidencia de tumor.<sup>153,154</sup> La biopsias preoperatorias de la uretra prostática no han demostrado ser tan confiables como las biopsias por congelación de la uretra; y no deberán ser una razón para excluir a los pacientes de una derivación ortotópica.<sup>155</sup>

En las mujeres con MIBC, una revisión detallada de la literatura encontró que el compromiso de la uretra por el tumor ocurre en solo aproximadamente un 12% de los pacientes que son sometidos a una cistectomía.<sup>156</sup>

El compromiso del cuello vesical, de la base posterior de la vejiga, o de la pared vaginal anterior con un carcinoma urotelial es un factor de riesgo importante para un compromiso de la uretra por el tumor; y el estudio con una biopsia por congelación intraoperatoria de la uretra proximal es un abordaje confiable para confirmar la idoneidad de las candidatas femeninas para una que sean sometidas a una derivación ortotópica. En los pacientes con masas palpables (estadio  $\geq$ T3b) en el examen bimanual, también deberán obtenerse biopsias intraoperatorias por congelación de los márgenes uretral y vaginal si se estuviera considerando establecer una neovejiga.<sup>157</sup>

#### MANEJO QUIRÚRGICO PERIOPERATORIO

### 15. Los médicos deberán optimizar la condición de desempeño de los pacientes en el contexto perioperatorio. (Opinión de Expertos)

Dado el riesgo significativo de morbilidad y el tiempo de recuperación prolongado asociado con una cistectomía radical, el Panel recomienda una optimización perioperatoria del paciente en concordancia con los principios para una mejor vía de recuperación.<sup>158</sup> Si bien no recomendó el uso de un protocolo específico para una mejor recuperación después de la cirugía (ERAS, enhanced recovery after surgery), existe una serie de componentes importantes que deberán ser considerados para todo paciente que sea sometido a una cistectomía radical. Un porcentaje substancial de pacientes con MIBC se encuentran malnutridos en el momento del diagnóstico; y la malnutrición en el preoperatorio está asociada con un aumento significativo en el riesgo de mortalidad en el postoperatorio.<sup>56,159,160</sup> Los pacientes sometidos a cistectomía y que se encuentren en alto riesgo para desarrollar malnutrición deberán recibir consejería nutricional como parte de su preparación para la cirugía, con el objetivo de optimizar su estado nutricional antes del procedimiento. Adicionalmente, todos los pacientes sometidos a tratamiento por un cáncer de vejiga deberán recibir consejería referente a dejar de fumar. Ello está basado en múltiples estudios que sustentan la importancia de dejar de fumar antes de hacer la cistectomía, tanto para reducir las complicaciones postoperatorias como para mejorar el control oncológico a largo plazo.<sup>161-163</sup> Durante el periodo perioperatorio inmediato, los médicos podrán considerar no prescribir como rutina una preparación intestinal mecánica cuando solo se haya de utilizar el intestino delgado para la reconstrucción del tracto urinario. Si bien los resultados de estudios prospectivos randomizados y controlados sustentan que no se use una preparación intestinal antes de una cirugía colorrectal, también existe cierta información que sugiere un beneficio potencial en el contexto de la resección colorrectal.<sup>164-167</sup> Adicionalmente, información

limitada sugiere que no existe un mayor riesgo de que ocurran complicaciones perioperatorias en ausencia de una preparación intestinal mecánica antes de la cistectomía.<sup>168,169</sup> También se dispone de información que sustenta considerar una carga de carbohidratos en el preoperatorio con el fin de disminuir la resistencia a la insulina en el postoperatorio y acortar la duración de la estancia en el hospital.<sup>170,171</sup> La carga de carbohidratos no parece llevar a un aumento en el riesgo de la anestesia, a pesar de la ingesta de fluidos por la vía oral a pocas horas de la cirugía; y puede mejorar la comodidad del paciente y acelerar la recuperación de la función intestinal. Durante la cirugía e inmediatamente después de dicho procedimiento, deberá utilizarse una estrategia restrictiva de las transfusiones en ausencia de enfermedad arterial coronaria o de otros factores mitigantes, siguiendo las guías de la Asociación Americana de Bancos de Sangre (American Association of Blood Bank).<sup>172</sup> Si bien no se dispone de estudios randomizados específicamente realizados en cistectomía que hayan evaluado las diferentes estrategias para las transfusiones, una estrategia restrictiva no parece aumentar el riesgo de ocurrencia de eventos adversos o de la mortalidad en comparación con una estrategia liberal para las transfusiones.<sup>173-175</sup> Otras consideraciones en el intraoperatorio deberán incluir el mantenimiento de la normotermia y de niveles normales de glucosa en sangre durante la cistectomía, con el fin de minimizar el riesgo para el desarrollo de infecciones en el postoperatorio. Adicionalmente, el manejo de fluidos durante la cirugía deberá buscar evitar el exceso de éstos; y podrá utilizarse la hipovolemia para reducir la pérdida de sangre y acelerar la recuperación de la función intestinal. En general, el empleo de estas vías clínicas está asociado con un menor uso de narcóticos, una menor incidencia de íleo en el postoperatorio; y una estancia más corta en el hospital.<sup>176</sup>

### 16. Deberá administrarse profilaxis farmacológica del tromboembolismo en el periodo perioperatorio a los pacientes que sean sometidos a una cistectomía radical. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado B)

El riesgo para desarrollar tromboembolismo después de una cirugía pélvica mayor, tal como una cistectomía radical, es significativo; y expone a los pacientes a una complicación postoperatoria potencialmente letal. Muchos pacientes que son sometidos a una cistectomía poseen varios de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de una trombosis, tal como se ha descrito en el Enunciado de las Mejores Prácticas para la Prevención de la Trombosis Venosa Profunda de la AUA (AUA Best Practice Statement for the Prevention of Deep Vein Thrombosis) dirigido para los pacientes que se someten a una cirugía urológica.<sup>177</sup> Se ha demostrado que el uso de compresión neumática

intermitente, juntamente con agentes farmacológicos, tales como heparina no fraccionada en dosis bajas (LDUH, low-dose unfractionated heparin) y las heparinas de bajo peso molecular (LMWH, low molecular weight heparin) reducen el riesgo para la ocurrencia de tromboembolismo en los pacientes que son sometidos a una variedad de procedimientos de cirugía general, urológica y ortopédica.<sup>178-181</sup> En consecuencia, dado el riesgo significativo de morbilidad y mortalidad, así como con la evidencia contundente que sustenta la eficacia de la profilaxis, el Panel recomienda el empleo de una combinación de profilaxis mecánica y farmacológica en los pacientes sometidos a una cistectomía radical. Deberá tenerse muy en cuenta el inicio de la profilaxis farmacológica justo antes de la inducción de la anestesia; sin embargo, deberán ponderarse los riesgos del sangrado contra los beneficios de la profilaxis al determinar el momento de la administración de la heparina. Aún están por definirse el momento y la duración óptimos de la quimioprofilaxis para la prevención del tromboembolismo venoso ara los pacientes que son sometidos a una cistectomía radical. Sin embargo, existe evidencia creciente que sugiere que una dosis preoperatoria podrá disminuir el riesgo de ocurrencia de tromboembolismo venoso. Puede ser beneficiosa una cobertura perioperatoria con hasta cuatro semanas de tratamiento después de la cirugía.<sup>182,183</sup>

**17. En los pacientes sometidos a una cistectomía radical, deberá emplearse una terapia con antagonistas  $\mu$ -opioides para acelerar la recuperación gastrointestinal, a menos que ello esté contraindicado. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado B)**

El retraso en el retorno de la función intestinal es un evento común después de una cistectomía radical; y es una causa de morbilidad y de estancia prolongada en el hospital. Se ha demostrado que el empleo de antagonistas de los receptores activos a nivel periférico para los  $\mu$ -opioides favorece la recuperación de la función intestinal y reduce la duración de la estancia en el hospital en los pacientes sometidos a una cistectomía radical y otros procedimientos quirúrgicos abdominales.<sup>184-186</sup> La información que sustenta el empleo de antagonistas de los receptores para  $\mu$ -opioides incluye un estudio prospectivo randomizado y controlado realizado en 277 pacientes, el cual demostró una mejora significativa en el tiempo para la recuperación de la función intestinal después de una cistectomía radical (5.5 días contra 6.8 días,  $p < 0.001$ ); y una menor duración de la estancia en el hospital (7.4 días contra 10.1 días;  $p = 0.005$ ). Se administra la primera dosis justo antes de la cirugía; y luego se continúa hasta que pueda tolerarse la dieta o por un máximo de 15 dosis. Otras complicaciones postoperatorias son similares en los pacientes que reciben antagonistas de los receptores para  $\mu$ -opioides,

aunque estas terapias están contraindicadas en los pacientes que han tomado opioides durante una semana o más antes de la cirugía.

**18. Los pacientes deberán recibir un adiestramiento detallado acerca del cuidado de la derivación urinaria antes de ser dados de alta del hospital. (Principio Clínico)**

La derivación urinaria después de una cistectomía radical puede tener un impacto significativo en la calidad de vida relacionada con la salud; y la educación de los pacientes, incluyendo el marcado preoperatorio del estoma con un terapeuta especializado en enteroestomas, tiene un papel crítico en preparar a los pacientes para el cuidado a largo plazo de su tracto urinario reconstruido. Una educación apropiada acerca del manejo del estoma con enfermeras especializadas puede acortar la duración de la estancia en el hospital y reducir las complicaciones posteriores relacionadas con el estoma.<sup>187</sup> Una enseñanza detallada también puede mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes sometidos a una cirugía del estoma.<sup>188</sup> Adicionalmente, la educación dirigida hacia los pacientes en referencia a otros tipos de derivaciones, tales como las derivaciones cutáneas del continente y las derivaciones ortotópicas, es esencial en preparar a los pacientes para su manejo posterior a la cistectomía.

**LINFADENECTOMÍA PÉLVICA**

**19. Los médicos deberán realizar una linfadenectomía pélvica bilateral en el momento de efectuar cualquier procedimiento quirúrgico con intento curativo. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado B)**

Los estudios de mapeo de los pacientes con un cáncer de vejiga invasivo han documentado las vías de progresión de dicha condición.<sup>189,190</sup> La diseminación secuencial desde los ganglios linfáticos en la parte baja de la pelvis hacia los ganglios linfáticos más proximales en la pelvis y el retroperitoneo es el patrón general para la diseminación; y el riesgo para el desarrollo de metástasis en los ganglios linfáticos regionales está asociado con la profundidad de la invasión del tumor primario. Los resultados de una variedad de estudios han demostrado que una linfadenectomía pélvica puede mejorar la sobrevida específica de la enfermedad y el riesgo de recurrencia en la pelvis en comparación con no realizar una linfadenectomía pélvica en el momento de efectuar la cistectomía radical.<sup>191-194</sup> Deberá realizarse una linfadenectomía pélvica bilateral en todos los pacientes, incluyendo a aquellos con compromiso unilateral de la pared vesical, debido a un riesgo documentado de cruce hacia la cadena linfática contralateral. Efectuar una linfadenectomía pélvica bilateral completa puede ser difícil o puede no ser posible en subgrupos de pacientes que hayan sido

sometidos a una cirugía pélvica previa extensa, a una terapia con radiación previa en la pelvis, o en aquellos con enfermedad vascular extensa.

La información referente a la linfadenectomía pélvica en el momento de la linfadenectomía parcial es limitada; sin embargo, deberá realizarse una linfadenectomía pélvica bilateral completa en los pacientes sometidos a una cistectomía parcial como intento curativo. Diversas series han reportado que la linfadenectomía es subutilizada y a menudo es menos extensa en los pacientes que son sometidos a una cistectomía parcial.<sup>195,196</sup> No obstante, dado el papel bien documentado de una linfadenectomía pélvica bilateral completa en el momento de efectuarse la cistectomía radical, existe una fuerte base racional para extrapolar los mismos resultados al contexto de una cistectomía parcial.

**20. Al realizar una linfadenectomía pélvica bilateral, los médicos deberán extirpar, como mínimo, los ganglios linfáticos de las cadenas iliaca externa e iliaca interna, así como a nivel del obturador (linfadenectomía estándar). (Principio Clínico)**

La calidad de la evidencia no sustenta en la actualidad una recomendación uniforme para la magnitud óptima de la linfadenectomía pélvica a fin de maximizar el beneficio terapéutico. Sin embargo, con el objetivo de facilitar un estadiaje adecuado, se necesita completar como mínimo una linfadenectomía estándar (cadenas iliaca externa e iliaca interna bilateral y los ganglios linfáticos del obturador), con >12 ganglios linfáticos que hayan sido evaluados.<sup>197</sup> El número de ganglios linfáticos identificados por el patólogo es un marcador sustituto para la idoneidad de la linfadenectomía. Ello refleja la calidad y lo completo de la disección quirúrgica, así como la calidad del examen patológico.<sup>198</sup> El envío de paquetes separados de ganglios parece facilitar la identificación de los ganglios linfáticos; y está asociado con una cifra creciente de ganglios linfáticos reportados.

Once estudios de cohortes encontraron que una linfadenectomía más extensa (con sus límites extendiéndose por encima de la bifurcación de la arteria iliaca común hasta la bifurcación de la arteria aorta, o más allá de ésta) estuvo asociada con una mejora de la mortalidad por todas las causas o de la mortalidad específica por el cáncer de vejiga en comparación con una linfadenectomía menos extensa, pero los estudios tuvieron limitaciones metodológicas, incluyendo a la variabilidad en las técnicas de linfadenectomía evaluadas y por la inconsistencia en los resultados.<sup>191-194,199-206</sup> Seis estudios de cohortes encontraron que una linfadenectomía más extensa (por encima de la bifurcación de las arterias iliacas comunes) estuvo asociada con un menor riesgo de recurrencia o progresión del cáncer de vejiga; pero, una vez más, la mayoría de los estudios tuvo serias

limitaciones metodológicas y resultados inconsistentes.<sup>207-212</sup>

**ABORDAJES QUE PRESERVAN LA VEJIGA**

**SELECCIÓN DE LOS PACIENTES**

Deberá conversarse en cada caso individual acerca de un abordaje multimodal para la preservación de la vejiga, con sus méritos y desventajas. Los estudios que sustentan las estrategias para la preservación de la vejiga, como regla general, tienen poblaciones de pacientes altamente seleccionadas. En la actualidad no existen estudios randomizados que comparen a la NAC y la cistectomía radical contra las terapias multimodales de preservación de la vejiga. Al revisar los estudios disponibles acerca de los protocolos multimodales con preservación de la vejiga que emplean una TURBT, una terapia con radiación y quimioterapia para pacientes cuidadosamente seleccionados, el Panel no encontró ninguna evidencia contundente para determinar si una cistectomía inmediata mejoraba o no la sobrevida al compararse contra los protocolos con una preservación inicial de la vejiga que emplean a la cistectomía de salvataje como terapia para un cáncer de vejiga persistente.<sup>123-131</sup> Adicionalmente, no existe ninguna evidencia de gran calidad que compare directamente a la calidad de vida entre las diferentes opciones de tratamiento; en lugar de ello, una serie de estudios reporta los resultados acerca de la calidad de vida referente a la salud y hacen comparaciones contra otras terapias. El Panel también reconoce que realmente existen otros regímenes multimodales de preservación de la vejiga, los cuales, si bien tienen una menor eficacia oncológica al igual que menos resultados, realmente existen; y pueden ser una opción razonable para ciertos pacientes, especialmente para aquellos que tienen una peor condición de desempeño.

**21. Para los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo no metastásico recientemente diagnosticado y que desean preservar su vejiga, así como para aquellos con comorbilidades significativas en quienes una cistectomía radical no es una opción de tratamiento, los médicos deberán ofrecer una terapia que preserve la vejiga cuando ello sea clínicamente apropiado. (Principio Clínico)**

Deberá considerarse una terapia con preservación de la vejiga para todos los pacientes con un cáncer invasivo. Adicionalmente, deberá considerarse una terapia que preserve la vejiga para todos los pacientes con un cáncer invasivo. Además, dicha terapia deberá ofrecerse a todos aquellos para quienes una cistectomía esté médicamente contraindicada. El tipo y la magnitud de la terapia para preservar la vejiga que se ofrece a estos individuos dependerán de su edad, de su tumor y de las comorbilidades. Las opciones incluyen a una TURBT máxima, una cistectomía parcial con

linfadenectomía, una terapia primaria con radiación; y una terapia multimodal. Cada una de estas opciones ofrece a los pacientes un tratamiento que intenta evitar una cistectomía radical, pero la probabilidad de éxito de la erradicación local de su cáncer invasivo varía. El abordaje que preserva la vejiga que es preferido por el Panel es un plan multimodal que incluye una TURBT máxima, quimioterapia sistémica, terapia con radiación y cistoscopia en una forma continuada, a fin de evaluar la respuesta. Para cada uno de estos abordajes, aun se requiere considerar fuertemente realizar una cistectomía y conversar al respecto con los pacientes.

**22. En los pacientes en quienes se esté considerando una terapia que preserve la vejiga, deberá realizarse una resección transuretral con citorreducción máxima del tumor vesical; y deberá efectuarse una evaluación de la enfermedad multifocal/carcinoma in situ. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado C)**

El Panel recomienda realizar una resección transuretral máxima para extraer toda la enfermedad visible. En múltiples estudios prospectivos, la capacidad para resecar la totalidad del tumor predijo la mejor respuesta en las terapias que preservan la vejiga. En estudios prospectivos realizados por el Grupo de Terapia con Radiación en Oncología (RTOG, Radiation Therapy Oncology Group) y de instituciones individuales, las tasas de control local son aproximadamente un 20% mayores si se logra una resección visiblemente completa con la TURBT.<sup>213-215</sup> En los análisis de múltiples variables, este factor es independiente del tamaño y el estadio del tumor.

Los pacientes con tumores de gran tamaño que no pueden ser resecados con la TURBT, con CIS multifocal, tumores T3/T4; y/o con la presencia de hidronefrosis no son candidatos ideales para cualquier tipo de terapia que preserve la vejiga. Las biopsias tomadas en forma aleatoria pueden ayudar a asegurar que no exista un CIS asociado. Si bien los pacientes con estas características pueden ser curados con un tratamiento multimodal consistente en una TURBT máxima, quimioterapia sistémica; y radiación, la probabilidad de que ello ocurra es baja; y la probabilidad de que se requiera una cistectomía de salvataje es significativa.<sup>123-131,213-220</sup>

Para los pacientes con MIBC recién diagnosticado, se desconoce cómo la histología variante afecta la evolución asociada con una terapia multimodal que preserva la vejiga. Los pacientes con adenocarcinomas, sarcomas y carcinomas a células escamosas no han sido incluidos en estudios prospectivos acerca de la preservación de la vejiga en base a radiación; y, en consecuencia, no deberán recibir esta terapia a menos que se encuentren en una condición médica inadecuada como para ser sometidos a una cistectomía.

**RESECCIÓN TRANSURETRAL MÁXIMA DE UN TUMOR VESICAL Y CISTECTOMÍA PARCIAL**

**23. Los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo que se encuentren en una buena condición médica y que hayan aceptado ser sometidos a una cistectomía radical no deberán ser sometidos a una cistectomía parcial o a una resección transuretral máxima del tumor vesical como terapia curativa primaria. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)**

Si bien hasta la fecha no se dispone de estudios randomizados de comparación directa, la cistectomía radical ofrece un beneficio terapéutico significativo para la vasta mayoría de pacientes en comparación con una cistectomía parcial o una TURBT máxima.<sup>216</sup> Los pocos estudios de cohortes existentes que comparan una TURBT máxima como único tratamiento contra una cistectomía radical para evaluar la mortalidad global o la mortalidad específica en la vejiga o la recurrencia locorregional no proporcionan una orientación absoluta debido a las limitaciones metodológicas en los estudios, los resultados inconsistentes y las estimaciones imprecisas. Similarmente, hubo evidencia insuficiente proveniente de los estudios de cohorte en referencia a los resultados de una cistectomía parcial en comparación con una cistectomía radical en cuanto al riesgo de la mortalidad global o la mortalidad específica en la vejiga o en la recurrencia locorregional debido a las limitaciones metodológicas en los estudios, los resultados inconsistentes y las estimaciones imprecisas. Con la excepción de la quimioterapia multimodal que preserva la vejiga y la terapia con radiación, los tratamientos aparte de la cistectomía radical (por ejemplo, cistectomía parcial, TURBT como única terapia, quimioterapia como único tratamiento o radiación como única terapia), están asociados con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en los análisis no ajustados.<sup>216,218,219,221</sup>

En un grupo de pacientes altamente seleccionado, podrá considerarse realizar una cistectomía parcial o una TURBT máxima. Los criterios de selección incluyen una localización accesible del tumor, un tamaño <3 cm, ausencia de CIS multifocal, ausencia de hidronefrosis, función vesical adecuada; y ausencia de enfermedad residual T1 o de un estadio más avanzado. Para estos pacientes seleccionados, puede considerarse realizar una TURBT máxima, lo cual puede lograrse.<sup>131,220</sup> Deberá informarse a los pacientes que aproximadamente un 40% de las personas tratadas en esta manera finalmente requerirán una cistectomía y pueden tener un mayor riesgo de mortalidad por el cáncer de vejiga.

Podrá ofrecerse a los pacientes que no se encuentren en buenas condiciones como para ser sometidos a una cistectomía o a una terapia multimodal de preservación

de la vejiga una TURBT radical y máxima como único tratamiento, si tuvieran un tumor que puede ser macroscópicamente reseccionado por completo; y para el cual una TURBT repetida sea negativa. Los estudios han demostrado que una proporción significativa de pacientes con MIBC de tamaño pequeño que tienen una nueva resección negativa pueden ser controlados a nivel local con una TURBT. Un estudio multicéntrico demostró una sobrevida específica para el cáncer de 81.9% a 5 años con una frecuencia de vejigas intactas en un 75.5% en los pacientes tratados con esta modalidad.<sup>131</sup> La proporción del control del cáncer varía de acuerdo con las series y los criterios de selección. No está claro qué proporción pequeña de todos los pacientes con MIBC son por cierto apropiados para este abordaje; y, en consecuencia, el Panel considera que esta indicación es limitada.

Para los pacientes que estén en una condición médica inadecuada o que declinen ser sometidos a una cistectomía o ir a una terapia multimodal y que tengan un MIBC solitario y pequeño en una localización de donde pueda ser extirpado por completo con un margen negativo adecuado y una capacidad funcional residual de la vejiga adecuada; y sin un CIS concomitante, los médicos podrán ofrecer una cistectomía parcial y una linfadenectomía pélvica bilateral. Los médicos deberán ofrecer quimioterapia en el perioperatorio para los pacientes con MIBC elegibles a ser tratados con cisplatino que hayan escogido ser sometidos a una cistectomía parcial y una linfadenectomía pélvica.

#### TERAPIA PRIMARIA CON RADIACIÓN

**24. Para los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo, los médicos no deberán ofrecer una terapia con radiación como única medida de tratamiento curativo. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado C)**

La terapia con radiación como único tratamiento, en la forma de una terapia de radiación con haces externos (EBRT, external beam radiation therapy), ha producido resultados de sobrevida específica y global de la enfermedad que fueron inferiores con respecto a lo reportado con la terapia multimodal. La terapia con radiación administrada como único tratamiento se ha asociado con tasas elevadas de falla a nivel de la pelvis; se han reportado tasas de control local a cinco años en 31-50%, pero estas pueden ser subestimaciones, ya que los pacientes que desarrollan enfermedad metastásica durante este periodo de tiempo tienen una menor probabilidad de pasar por una vigilancia continua de la vejiga.<sup>222-227</sup>

Si bien se ha identificado a una serie de factores como más favorables para una terapia primaria con radiación, una terapia única primaria con radiación ha demostrado una menor eficacia en comparación con otras

estrategias multimodales para la preservación de la vejiga.

Para los pacientes con un MIBC de tamaño pequeño en el domo o cúpula de la vejiga que haya sido extirpado con una cistectomía parcial o una TURBT, no se ha determinado si una braquiterapia intersticial reduce las tasas de recurrencia a nivel local. Se ha utilizado a la braquiterapia intersticial en diversos centros especializados para tratar MIBC de tamaño pequeño y solitarios. Si bien han aparecido reportes de elevadas tasas de control local en la literatura, la calidad de dicha evidencia es baja; y es clave el papel de la selección de los pacientes.<sup>228-230</sup>

#### TERAPIA MULTIMODAL PARA LA PRESERVACIÓN DE LA VEJIGA

**25. Para los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo que hayan elegido una terapia multimodal con preservación de la vejiga, los médicos deberán ofrecer una resección transuretral máxima del tumor vesical, quimioterapia combinada con una terapia con radiación de haces externos; y una reevaluación cistoscópica planificada. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado B)**

La base racional para combinar a la TURBT, la quimioterapia concurrente y la EBRT (terapia de radiación con haces externos, external beam radiation therapy), tiene dos vertientes. Ciertos agentes citotóxicos pueden sensibilizar a las células tumorales a los efectos de la radiación; por tanto, aumentando la muerte de tales células en una modalidad sinérgica. Adicionalmente, hasta un 50% de los pacientes con MIBC pueden albergar metástasis ocultas. La adición de una quimioterapia sistémica posee el potencial para mejorar el control local y regional; y la incorporación de regímenes con múltiples agentes en base a platino puede proporcionar un beneficio adicional en el contexto neoadyuvante para el control de la enfermedad metastásica oculta en un estadio temprano.

Un componente importante de la terapia multimodal es la resección máxima de todo el tumor visible con una TURBT antes de una EBRT y quimioterapia. Se ha demostrado en series prospectivas que esta modalidad de manejo mejora el control local en aproximadamente un 20%.<sup>231</sup>

Para los pacientes que pueden ser operados y que estén recibiendo una terapia multimodal por etapas, los médicos deberán ofrecer una evaluación a mediados del curso de tratamiento, a fin de permitir una selección temprana de aquellos que no respondan antes que se administre una radioterapia de consolidación. Ello podrá facilitar que se realice una cistectomía de salvataje. La totalidad de las estrategias para la preservación de la

vejiga indican un seguimiento de cerca y hacer una cistectomía de salvataje en forma precoz.<sup>231,232</sup> La cirugía en la pelvis es más difícil después de haber administrado previamente una ERBT a dosis plenas, con una posible tasa más elevada de complicaciones; y la radiación podrá limitar la elección de las derivaciones urinarias, así como la capacidad de realizar un procedimiento de cirugía que preserve los nervios.<sup>233</sup> Idealmente, los pacientes serían evaluados en un momento más temprano durante su EBRT; y se identificará a aquellos que tengan poca probabilidad de tener una respuesta patológica completa, y se les ofrecerá una cistectomía. Algunas de las estrategias multimodales detienen la administración de radiación al llegar a una dosis de 40-45 Gy (aproximadamente 2/3 de la dosis total), repiten la cistoscopia y toman una nueva biopsia; y, si persistiera el tumor músculo invasivo, recomiendan efectuar la cistectomía en ese momento. Si bien ello suena atractivo para los médicos, no existe ninguna evidencia actual señalando que este abordaje realmente reduzca la tasa de complicaciones de una cistectomía de salvataje. Para los pacientes que no se encuentran en una buena condición médica como para ser sometidos a cirugía, podrá omitirse esta evaluación a mediados del curso de tratamiento; y estos pacientes pueden ser tratados ininterrumpidamente con una dosis definitiva de radiación, juntamente con una quimioterapia concurrente.

Es difícil comparar la cirugía multimodal para la preservación de la vejiga contra una cistectomía radical. Mucho de la información, incluyendo a un estudio randomizado y controlado al igual que múltiples series de cohortes y registros, han comparado a la EBRT con y sin quimioterapia contra la cistectomía radical.<sup>123-129</sup> El estudio en mención no encontró diferencias en la sobrevida global entre los dos abordajes, aunque se observó un mayor riesgo de falla locorregional en el grupo manejado con la preservación de la vejiga.<sup>123</sup> Desafortunadamente, ninguno de los estudios citados hizo las correcciones adecuadas para la edad, las comorbilidades, el estado de los ganglios y el estadiaje patológico en comparación con el estadiaje clínico. Mak et al. han reportado una tasa de sobrevida a 5 años en 57% para todos los pacientes del estudio, de los cuales un 80% tuvieron una vejiga intacta.<sup>231</sup> No está claro cuál es la proporción de pacientes que de inicio eligieron una preservación de la vejiga, finalmente requieren ser sometidos a una cistectomía en un contexto por fuera de un estudio. Las tasas reportadas de preservación de la vejiga pueden depender del grado en la evaluación y selección inicial de los pacientes. En consecuencia, el Panel actualmente considera que una terapia multimodal con preservación de la vejiga es el tratamiento preferido en estos pacientes que desean la preservación de dicho órgano y que entienden los riesgos particulares

asociados con este abordaje, o en aquellos que no se encuentran en condiciones médicas apropiadas para someterse a una cirugía.

**26. Los regímenes de quimioterapia radiosensibilizante deberán incluir a cisplatino o 5-fluorouracilo y mitomicina C. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado B)**

Un estudio randomizado ha evaluado directamente el valor de la adición de una quimioterapia a una EBRT definitiva.<sup>234</sup> El estudio 2001 sobre Cáncer de Vejiga (Bladder Cancer 2001) realizado en 360 pacientes demostró que una quimioirradiación concurrente utilizando 5-fluorouracilo (5-FU) y mitomicina C mejoró significativamente la sobrevida libre de enfermedad locorregional en comparación con la radiación como único tratamiento (67% contra 54% a dos años; HR: 0.68, P = 0.03, con un seguimiento con una mediana de 70 meses). La sobrevida a 5 años fue mayor con la quimio-radioterapia (48% contra 35%; HR: 0.82; P = 0.16), pero el estudio no tuvo el poder para determinar una diferencia en la sobrevida global. No se observó ningún incremento en la toxicidad tardía en la vejiga.

Muchos estudios prospectivos han reportado frecuencias elevadas de control local (>70%) en los pacientes seleccionados para recibir tratamiento en protocolos que incluyeron a cisplatino con o sin 5-FU. En estudio randomizado y controlado canadiense comparó a pacientes que recibieron radiación con o sin cisplatino; y encontró que el control locorregional se favoreció con el empleo de cisplatino.<sup>235</sup> Sin embargo, el estudio estuvo debilitado por su tamaño pequeño (96 pacientes) y por su inclusión de pacientes que recibieron radiación tanto en el preoperatorio como en forma definitiva. Sigue sin definirse el régimen preciso de quimioterapia en combinación con radiación, puesto que se ha estudiado a varios regímenes en base a cisplatino en modalidades neoadyuvante, concurrente y adyuvante (por ejemplo, cisplatino administrado como agente único, CMV, cisplatino + paclitaxel o cisplatino + gemcitabina).<sup>231</sup> En el contexto neoadyuvante, una quimioterapia con CMV redujo el riesgo de muerte, sin importar una terapia local definitiva (sean radiación o cistectomía definitivas);<sup>90,91</sup> sin embargo, no se utilizó quimioirradiación concurrente como terapia local definitiva en el estudio en mención.

Los regímenes alternativos a cisplatino o 5-FU y mitomicina C pueden incluir a gemcitabina y los taxanos, puesto que estos medicamentos también pueden mejorar el control local. Una serie de estudios randomizados en fase II y ensayos prospectivos en fases I-II sugirieron que pueden agregarse gemcitabina y taxanos a la EBRT, para producir tasas de control similares a las registradas con la EBRT con cisplatino o 5-FU y mitomicina C.<sup>236-238</sup> Los estudios, si bien fueron lo suficientemente grandes como para evaluar la

toxicidad, fueron muy pequeños y tuvieron un poder insuficiente como para realizar comparaciones directas de la eficacia o para respaldar su uso rutinario.

**27. Después de haber completado la terapia que preserva la vejiga, los médicos deberán realizar una vigilancia regular con tomografías computarizadas, cistoscopia; y estudios de citología urinaria. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado C)**

Después de un tratamiento con preservación de la vejiga, los médicos deberán abordar todos los problemas vesicales e intestinales que puedan ser resultado del tratamiento; y considerar referir a los pacientes a profesionales médicos con experiencia para su evaluación y tratamiento. Aquellos pacientes que se haya demostrado con una biopsia que tienen una respuesta completa con los protocolos de preservación de la vejiga, permanecen en riesgo para tener recurrencias tanto invasivas como no invasivas, así como para el desarrollo de tumores nuevos en el tracto urinario alto. Las recurrencias pueden ser manejadas exitosamente con una terapia de salvataje que se instale con rapidez. Si bien no existe una evidencia directa que determine la frecuencia óptima de la vigilancia, la mayoría de los protocolos de preservación de la vejiga recomiendan hacer un seguimiento cuidadoso. Es probable que las tasas de sobrevida global que se han alcanzado en las series con preservación de la vejiga que parecen ser comparables con las obtenidas con una cistectomía inmediata, se deban, en parte, al empleo de una vigilancia intensiva con una cistectomía precoz como salvataje en los pacientes con enfermedad residual/recurrente, así como por una cuidadosa selección de los pacientes. Los protocolos publicados recomiendan realizar una cistoscopia cada 3 meses durante el primer año, cada 4 a 6 meses en el segundo año; y cada 6-12 meses en adelante.<sup>231, 232</sup> Adicionalmente, el Panel recomienda tomar imágenes en sección transversal del abdomen y la pelvis, así como imágenes del tórax cada seis meses durante los primeros dos años; aunque una vez más, no existe información publicada señalando que ello mejore la sobrevida.

**FALLA DEL TRATAMIENTO CON PRESERVACIÓN DE LA VEJIGA**

**28. En los pacientes que se encuentren médicamente aptos y que tengan enfermedad músculo invasiva residual o recurrente después de una terapia con preservación de la vejiga, los médicos deberán ofrecer una cistectomía radical con una linfadenectomía pélvica bilateral. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado C)**

Aproximadamente un 30% de los pacientes

seleccionados para recibir tratamiento con una terapia multimodal para preservar la vejiga tendrán una recurrencia invasiva.<sup>235</sup> Deberá ofrecerse nuevamente una cistectomía, si el paciente estuviera en una condición médica adecuada, como procedimiento de salvataje. Si bien no existe evidencia directa que demuestre el valor de una cistectomía de salvataje, es probable que las tasas de sobrevida relativamente altas que se han alcanzado en las series que estudian la preservación de la vejiga se deban, en parte, al uso de una vigilancia cercana y por el empleo de una cistectomía precoz de salvataje para los pacientes con enfermedad invasiva.

Deberá informarse a los pacientes a quienes se ofrece una cistectomía radical con una linfadenectomía pélvica bilateral después de una terapia de preservación de la vejiga, que es probable que la morbilidad sea mayor en comparación con la observada en la cistectomía inicial. También deberá compartirse esta información con los pacientes; y se les explicará al respecto antes de decidir acerca de algún abordaje multimodal con preservación de la vejiga. Adicionalmente, las opciones para una derivación urinaria podrán ser más limitadas.

**29. En los pacientes que tengan una recurrencia de la enfermedad no músculo invasiva después de una terapia con preservación de la vejiga, los médicos podrán ofrecer medidas locales, tales como una resección transuretral del tumor de la vejiga con una terapia intravesical, o una cistectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)**

Las series de casos muestran que las recurrencias del NMIBC después de una terapia de preservación de la vejiga aun podrán ser manejadas con medidas locales estándar similares a las utilizadas en el NMIBC *de novo*. Sin embargo, la presencia de una recaída de un NMIBC predice una mayor probabilidad de hacer recaídas adicionales en el futuro, incluyendo a las recurrencias tanto del NMIBC como del MIBC.<sup>239</sup>

**VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES**

**ESTUDIOS POR IMÁGENES**

**30. Los médicos deberán obtener imágenes del tórax e imágenes en sección transversal del abdomen y la pelvis utilizando tomografía computarizada o imágenes por resonancia magnética a intervalos de 6 a 12 meses durante 2 a 3 años; y posteriormente los estudios en mención podrán continuar con una frecuencia anual. (Opinión de Expertos)**

El Panel recomienda tomar imágenes del tórax y hacer estudios por imágenes en sección transversal, preferiblemente con la administración de una

substancia de contraste por la vía intravenosa e imágenes retardadas para evaluar el sistema colector y también otras localizaciones de la enfermedad. Es importante la evaluación radiográfica del abdomen y la pelvis para lo siguiente: 1) la detección de un cáncer en el tracto urinario alto; 2) la detección de la enfermedad en las localizaciones más comunes para el desarrollo de recurrencias, progresión y metástasis, incluyendo a la pelvis, el retroperitoneo, el hígado, los pulmones y los huesos; y 3) las preocupaciones en la derivación urinaria por problemas tales como la hidronefrosis.

En términos de los cánceres del tracto urinario alto, un meta-análisis que incluyó a 13,185 participantes de 27 estudios encontró que la prevalencia global de un cáncer de células transicionales en el tracto urinario alto después de haber realizado una cistectomía fluctuó desde 0.75% a 6.4%.<sup>240</sup> En 14 de los estudios, 63 de 166 pacientes (38%) con cánceres del tracto urinario alto fueron diagnosticados mediante investigaciones en el seguimiento, mientras que en el 62% restante, el diagnóstico estuvo basado en la presencia de síntomas tales como la hematuria. Cuando se emplearon los estudios por imágenes del tracto urinario alto en la vigilancia, la frecuencia de detección primaria fue 29.6%. De 5,537 pacientes que fueron sometidos a estudios por imágenes del tracto urinario alto, se diagnosticó cáncer de uréter y/o de la pelvis renal en 7.6/1,000. Muchas veces los síntomas pueden preceder al diagnóstico de un cáncer en el tracto urinario alto a pesar de la vigilancia; y estos cánceres pueden presentarse aún más allá de los primeros dos años después de haber recibido un tratamiento definitivo.<sup>241,242</sup>

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET, positron emission tomography) y tomografía computarizada (CT, computed tomography) pueden ayudar a resolver los hallazgos anormales equívocos y potencialmente identificar otras localizaciones de las metástasis, pero no deberán ser usadas como rutina para los estudios por imágenes en la vigilancia, puesto que no existe información actualizada que sustente su superioridad con respecto a los estudios por imágenes convencionales. Los estudios por imágenes a más allá de cinco años deberán basarse en una toma compartida de decisiones entre el paciente y el médico. Los sobrevivientes a largo plazo permanecen en riesgo para el desarrollo de tumores del tracto urinario alto, especialmente en aquellos que continúan con el hábito de fumar. Adicionalmente los estudios por imágenes podrán detectar un deterioro del tracto urinario alto relacionado con la derivación. En consecuencia, los estudios por imágenes del tracto urinario alto, incluyendo al ultrasonido, son de utilidad.

## **VALORES DE LABORATORIO Y MARCADORES EN LA ORINA**

### **31. Después del tratamiento para el cáncer de**

### **vejiga músculo invasivo, los pacientes deberán ser sometidos a pruebas de laboratorio a intervalos de tres a seis meses durante dos a tres años; y luego anualmente en adelante. (Opinión de Expertos)**

Después de una cistectomía y una derivación urinaria, todos los pacientes deberán pasar por una evaluación de los niveles de los electrolitos y de la función renal, puesto que los estudios han demostrado que una proporción significativa de pacientes puede experimentar una declinación de la función renal a lo largo del tiempo, en asociación con una derivación urinaria.<sup>243-246</sup> Adicionalmente, dependiendo del tipo, la posición y de la longitud del intestino utilizada, el potencial para el desarrollo de hipokalemia, hiponatremia, y/o acidosis metabólica hipokalémica e hiperclorémica es variable. En el seguimiento, deberán evaluarse los niveles de la vitamina B12, puesto que existe un mayor riesgo para que ocurra deficiencia y el daño neurológico consecuente en los pacientes que son sometidos a una resección de >60 cm del íleon, así como en aquellos pacientes en quienes se utiliza el íleon terminal.<sup>247,248</sup> No se ha validado la evaluación del perfil hematológico completo y de las pruebas de función hepática para la vigilancia del cáncer.

Si bien la citología de la orina es no invasiva y la muestra es fácil de recolectar, su rendimiento global es bajo;<sup>249,250</sup> y aquellos pacientes con una citología positiva podrán no manifestar la presencia de tumores durante varios años. En un meta-análisis de la vigilancia posterior al tratamiento, los autores estimaron que se requeriría efectuar 2,000 exámenes citológicos de la orina para poder encontrar un solo caso de cáncer invasivo del tracto urinario alto.<sup>240</sup> En consecuencia, el Panel concluye que puede utilizarse la citología de la orina para monitorizar la aparición de recurrencia después de la cistectomía, pero que su sensibilidad es baja para el cáncer del tracto urinario alto; y que existen dificultades con la interpretación después de haber realizado una derivación urinaria. Deberá observarse que la orina recolectada de una derivación urinaria intestinal o con una vejiga previamente irradiada puede contener células epiteliales intestinales descamadas o atipia debido a la terapia, lo cual puede reducir la especificidad del diagnóstico. Cuando se utiliza la citología urinaria en la vigilancia, la tasa de detección primaria fue 7%; y con los estudios por imágenes del tracto urinario alto subió a 29.6%.<sup>240</sup> En consecuencia, existe información insuficiente que sustenta el empleo rutinario de la citología o de los marcadores tumorales basados en la orina en la detección de los cánceres uroteliales del tracto urinario alto.

Diversos biomarcadores urinarios nuevos pueden ser promisorios para detectar un cáncer recurrente en la vejiga o los cánceres del tracto urinario alto después de

una terapia primaria.<sup>251,252</sup> Estas pruebas están basadas en proteínas o en células; y han sido evaluadas extensivamente en la enfermedad no músculo invasiva.<sup>253</sup> No obstante, la sensibilidad y la especificidad de estos biomarcadores no sustentan su empleo de rutina para la vigilancia del MIBC después de la terapia. En el contexto de un tratamiento previo del MIBC, no se ha evaluado o validado en detalle a las pruebas citadas en los pacientes después de una cistectomía previa con una derivación urinaria o después de una terapia con preservación de la vejiga.

**32. Después de una cistectomía radical en los pacientes con una uretra que ha sido preservada, los médicos deberán monitorizar dicho remanente uretral en busca de recurrencias. (Opinión de Expertos)**

Se ha reportado que el riesgo para el desarrollo de cánceres uroteliales en la uretra retenida es aproximadamente 4-17% en múltiples estudios contemporáneos sobre cistectomía.<sup>254,255</sup> Los factores de riesgo para el desarrollo de un cáncer uretral incluyen a los siguientes: multiplicidad del tumor, patrón papilar, CIS, tumor en el cuello vesical, compromiso de la mucosa de la uretra prostática e invasión del estroma prostático. Algunos estudios sugieren que una derivación ortotópica puede tener un efecto protector, aunque ello simplemente puede representar un sesgo de selección, puesto que muchos de los factores de riesgo mencionados líneas arriba también se utilizan para excluir a los pacientes de una derivación ortotópica.<sup>254-256</sup> Los pacientes que se encuentran sintomáticos (por ejemplo, dolor, sangrado uretral) en el momento del diagnóstico del cáncer uretral tienden a tener malignidades en estadios más avanzados en comparación con los pacientes con cánceres uretrales asintomáticos. La citología con lavado uretral es un método específico para detectar un CIS en la uretra retenida y puede detectar un cáncer uretral en ausencia de síntomas.<sup>257,258</sup> Si bien la información varía en términos de un beneficio en la sobrevida asociado con los lavados uretrales,<sup>259,260</sup> parece ser que la citología en un lavado uretral puede ser una herramienta de valor en los pacientes de mayor riesgo con una uretra retenida.<sup>151</sup> Esto es algo a considerar durante el seguimiento; y los pacientes deberán someterse a un examen físico de la uretra; y deberán reportar cualquier síntoma uretral, tales como secreción o manchado de la prenda.

**SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES**

**33. Los médicos deberán conversar con los pacientes acerca de cómo se las arreglan con su diagnóstico y tratamiento de cáncer de vejiga; y deberán recomendar a los pacientes considerar participar en grupos de apoyo en cáncer o que consideren recibir consejería individual. (Opinión de Expertos)**

A lo largo de los últimos 25 años, se ha realizado extensa investigación acerca de los efectos positivos de los grupos de apoyo como un método para enfrentar el cáncer y mejorar la calidad de vida. Los grupos de apoyo ayudan a reducir los tres factores de estrés más importantes asociados con el cáncer: soledad no deseada, pérdida del control y pérdida de la esperanza. Existe una variedad de diferentes tipos de grupos de apoyo, incluyendo a aquellos que son específicos para la enfermedad, aquellos que son facilitados por profesionales y aquellos que son facilitados por sobrevivientes del cáncer. Existen grupos de apoyo para el cáncer basados en la comunidad y orientados hacia la persona (incluyendo a los grupos de apoyo específicos para el cáncer de vejiga), así como grupos de apoyo específicos para el cáncer de vejiga en la Internet. Los sitios web de ayuda incluyen a la Red de Promoción en el Cáncer de Vejiga (Bladder Cancer Advocacy Network), [www.bcan.org](http://www.bcan.org); la Comunidad de Apoyo para el Cáncer (Cancer Support Community), [www.cancersupportcommunity.org](http://www.cancersupportcommunity.org); Cuidado del Cáncer (Cancer Care), [www.cancer.org](http://www.cancer.org); la Sociedad Americana de Cáncer de Vejiga (American Bladder Cancer Society), [www.bladdercancersupport.org](http://www.bladdercancersupport.org), la Sociedad Americana de Cáncer (American Cancer Society), [www.cancer.org](http://www.cancer.org), y la Fundación del Tratamiento en Urología (Urology Care Foundation), [www.urologyhealth.org](http://www.urologyhealth.org). Para aquellos pacientes que no estén interesados en participar en un grupo de apoyo, podrá estar disponible un asesoramiento individual a través de un(a) trabajador(a) social especializado(a) en oncología, un(a) psicólogo(a) u organizaciones religiosas locales.

**34. Los médicos deberán estimular a los pacientes con cáncer de vejiga para que adopten estilos de vida saludables, incluyendo dejar de fumar, hacer ejercicio; e ingerir una dieta saludable, a fin de mejorar la salud y la calidad de vida en el largo plazo. (Opinión de Expertos)**

El cáncer de vejiga es la segunda neoplasia maligna más común relacionada con el tabaco.<sup>261</sup> El tratamiento exitoso del cáncer puede verse significativamente comprometido por el uso continuo del tabaco.<sup>262</sup> Un diagnóstico de cáncer de vejiga es una oportunidad para promover el abandono del hábito de fumar. Los médicos pueden y deberán desempeñar un papel integral para influir en los patrones de consumo de tabaco en los pacientes con cáncer de vejiga.

La mayoría de los pacientes con cánceres relacionados con el hábito de fumar parecen estar motivados para abandonar dicho hábito en el momento de su diagnóstico. Es ideal un abordaje por etapas para dejar de fumar, con un sólido apoyo y una breve consejería por parte del médico para dejar de fumar. Además, es crítico proporcionar información básica para todos los

pacientes en cada contacto durante el primer mes del diagnóstico, seguido de un tratamiento más intensivo (tratamiento farmacológico y asesoramiento por un especialista en consumo de tabaco) para aquellos que tengan dificultades para dejar de fumar o para mantener dicha abstinencia.<sup>263</sup> Los pacientes pueden ser cuidadosamente ajustados a las estrategias específicas para dejar de fumar. Algunos fumadores pueden dejar de fumar con la ayuda de consejería o de intervenciones psicológicas, mientras que otros podrían requerir terapias de reemplazo de nicotina o medicamentos para dejar de fumar con éxito. Dados los significativos beneficios para la salud derivados de abandonar el hábito de fumar, pueden utilizarse medicamentos en pacientes seleccionados, con una monitorización adecuada.

Los sobrevivientes del cáncer tienen necesidades de salud especiales, particularmente debido a los riesgos de los efectos tardíos de la recurrencia del cáncer. Los estudios han demostrado que una dieta saludable ayuda a prevenir los efectos tardíos, como la obesidad, las enfermedades cardíacas y el síndrome metabólico. Los investigadores también están estudiando si ciertos hábitos de dieta y ejercicio en los sobrevivientes del cáncer pueden reducir la recurrencia de la enfermedad o evitar que se formen nuevos cánceres. Una dieta saludable incluye consumir una variedad de verduras, frutas, cereales integrales y legumbres.<sup>264</sup> Esta dieta saludable es esencial para lograr y mantener un peso saludable, al igual que realizar actividad física.

## HISTOLOGÍA VARIANTE

**35. En los pacientes diagnosticados con una histología variante, los clínicos deberán considerar las características clínicas particulares que puedan requerir tener alguna divergencia con respecto a la evaluación y el manejo estándar para el carcinoma urotelial. (Opinión de Expertos)**

Conforme se reconozcan las variantes histológicas, también podrá entenderse mejor la más adecuada atención y evaluación, las cuales podrán definirse cada vez mejor. Es importante señalar que las recomendaciones para el tratamiento anteriormente descritas NO podrán aplicarse para estos pacientes que representan un número pequeño pero significativo.

Múltiples estudios retrospectivos y estudios prospectivos a pequeña escala con un solo grupo de pacientes sustentan el uso de quimioterapia sistémica en pacientes con MIBC neuroendocrino a células pequeñas/de alto grado, aunque aún no está definido el régimen óptimo.<sup>265-269</sup> Se prefieren los regímenes optimizados para el carcinoma de pulmón a células pequeñas, tales como el uso de cisplatino y etopósido. Debido a la diseminación sistémica precoz del carcinoma a células pequeñas, algunos expertos

administran regímenes en base a carboplatino (por ejemplo, carboplatino-etopósido) en los pacientes que no son elegibles para recibir cisplatino. Para este subtipo histológico, se prefiere la NAC antes que la AC.<sup>270</sup> También podrá considerarse la quimioirradiación en base a platino utilizando regímenes de quimioterapia similares a los empleados en el cáncer de pulmón de células pequeñas, puesto que no existe una modalidad estándar para el control local de esta rara entidad.<sup>271-274</sup>

No está claro el uso de la quimioterapia perioperatoria en el MIBC con otras variantes histológicas. Los beneficios de la quimioterapia perioperatoria en el MIBC siguen siendo controversiales, puesto que el porcentaje del componente micropapilar tal vez juegue un papel.<sup>275-277</sup> Para otros subtipos histológicos puros (escamoso, adenocarcinoma, sarcomatoide), la quimioterapia perioperatoria no se recomienda en forma rutinaria, ya que generalmente se considera que estos tumores son resistentes a la quimioterapia.

## INVESTIGACIÓN FUTURA

Se requiere poner énfasis en diversas áreas clave en la investigación para el futuro, a fin de mejorar el manejo clínico y proporcionar una vía para obtener mejores resultados en los pacientes con cáncer de vejiga invasivo.

**Detección y marcadores.** Se requiere una mejor detección de las células del cáncer de vejiga mediante tecnología de estudios por imágenes u otros medios, para identificar a los pacientes con enfermedad de alto riesgo y a aquellos con enfermedad avanzada. Ello incluye a las imágenes cistoscópicas y radiográficas de la enfermedad localizada y técnicas de evaluación más efectivas y más precisas para la evaluación de los ganglios linfáticos regionales y las localizaciones a distancia. Se considera como de alta prioridad la definición del papel de las imágenes obtenidas en la tomografía por emisión de positrones (PET, positron emission tomography) y del mejor agente para obtener las imágenes de PET, así como la investigación y la validación de otras nuevas tecnologías.

Puede utilizarse la citología de la orina para monitorizar la aparición de recurrencia después de haber realizado una resección transuretral de los tumores vesicales (TURBT, transurethral resection of bladder tumor) y una cistectomía, pero las dificultades con la interpretación después de la derivación urinaria han limitado su utilidad después de haber extirpado la vejiga. La terapia con radiación puede alterar la apariencia de las células eliminadas y a menudo ello puede llevar a resultados atípicos. Los marcadores urinarios actuales tienen un papel limitado en la monitorización de rutina en busca de una recurrencia del carcinoma urotelial después de una cistectomía radical debido a la frecuencia de los resultados falsos positivos. Los estudios futuros deberán centrarse en el desarrollo de marcadores

basados en la orina y en el suero que puedan ser empleados para identificar las recurrencias precoces a nivel urotelial y/o a distancia.

Deberá explotarse el mayor conocimiento ganado a partir de los estudios genéticos detallados sobre el cáncer de vejiga invasivo; y deberán validarse los marcadores que puedan utilizarse para orientar en el diagnóstico y en la toma de decisiones terapéuticas. Ello incluiría la identificación de marcadores para el pronóstico con capacidad de estratificar a los pacientes en riesgo para el desarrollo de enfermedad avanzada, marcadores predictivos de la respuesta a los agentes de quimioterapia/inmunoterapia, así como a las terapias en base a radiación. Adicionalmente, se necesitan más estudios para evaluar y validar la información pronóstica y predictiva obtenida a partir de las nuevas clasificaciones moleculares del cáncer de vejiga.

**Terapia.** La rápida introducción de nuevos agentes de inmunoterapia en el armamentario terapéutico para el tratamiento del cáncer de vejiga ha comenzado a ser promisorio. Estudios en fase II y fase III ahora han demostrado actividad antitumoral significativa de los anticuerpos anti-PD-1 y anti-PDL-1 en el contexto de la enfermedad metastásica. Se requieren muchos estudios para definir mejor el papel de estos medicamentos administrados como agentes únicos o en combinación con otras terapias para todos los estadios del cáncer de vejiga.

Además, se necesitan estudios adicionales para integrar mejor a la terapia multimodal en los pacientes con cáncer de vejiga invasivo. Ejemplos específicos de ello incluyen el papel de la quimioterapia adyuvante en los pacientes que previamente han recibido una quimioterapia neoadyuvante seguida por cirugía, pero que aún tienen patología de alto riesgo (enfermedad invasiva residual o compromiso de los ganglios linfáticos regionales); así como el papel de la radiación en los pacientes que son sometidos a una cistectomía radical por enfermedad T3 y T4, incluyendo el empleo de una terapia con radiación en el intraoperatorio.

En términos de la cirugía, la tecnología robótica ha ingresado en el tratamiento de los pacientes con cáncer de vejiga invasivo, con la esperanza de que mejore la morbilidad asociada con la cistectomía radical. Se necesitan resultados de largo plazo para demostrar la eficacia oncológica, el potencial para tener mejores resultados clínicos y en la calidad de vida utilizando esta nueva tecnología, en comparación con las técnicas abiertas estándar. Estudios randomizados y controlados actualmente en desarrollo podrán proporcionar información adicional acerca de la utilidad de la cirugía robótica en el cáncer de vejiga músculo invasivo. (NCT01157676)

La linfadenectomía pélvica es una parte importante de

una cistectomía radical, mejorando el control de la enfermedad local/regional y proporcionando mejores resultados en el largo plazo. Aún está por definirse la magnitud exacta de la linfadenectomía. Los resultados de los estudios quirúrgicos a largo plazo y con un poder apropiado ayudarán a definir el mayor beneficio de una linfadenectomía "ampliada" en comparación con una linfadenectomía "estándar". (NCT01224665 y LEA AUO AB 25/02)

La tecnología de regeneración de tejidos continúa avanzando, estimulando la esperanza de que el reemplazo de los órganos pueda estar disponible en el futuro. Se requiere el apoyo de la investigación básica y translacional para llevar a la regeneración tisular hacia el uso clínico para los pacientes que requieren la extirpación de la vejiga por tener un cáncer invasivo de dicho órgano.

Adicionalmente, se necesitan estudios que enfatizen los resultados reportados por los pacientes (PRO, patient-reported outcomes) después del tratamiento del cáncer de vejiga invasivo. Esta información es necesaria para ayudar a apoyar aún más los resultados centrados en los pacientes, así como para identificar áreas específicas del tratamiento que requieran más atención, a fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**Vigilancia.** Finalmente, se requiere definir las estrategias óptimas para la vigilancia después del tratamiento definitivo del cáncer de vejiga en su forma invasiva, a fin de identificar las recurrencias en la pelvis, a distancia y uroteliales. Particularmente, queda por establecerse el papel de los estudios por imágenes y de laboratorio específicos, así como el intervalo de tiempo apropiado para realizarlos; y se requieren estudios a futuro para definir los abordajes específicos para cada paciente.

## REFERENCIAS

1. Chou R, Selph S, Buckley D, Gustafson K, Griffin J, Grusing S, Gore J. Treatment of Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer. Comparative Effectiveness Review No. 152. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00014-1.) AHRQ Publication No. 15-EHC015-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; June 2015.
2. U.S. Preventive Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force Procedure Manual. 2008. [www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/methods/procmmanual.htm](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/methods/procmmanual.htm). Se accedió el 4 de Abril del 2014.
3. Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. AHRQ Publication No. 10(14)-EHC063-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2014. Capítulos disponibles en [www.effectivehealthcare.ahrq.gov](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov).
4. Faraday M, Hubbard H, Kosiak B et al: Staying at the cutting edge: a review and analysis of evidence reporting and grading; the recommendations of the American Urological Association. *BJU Int* 2009; **104**: 294.
5. Hsu C and Sandford BA: The Delphi technique: making sense of consensus. *Practical Assessment, Research & Evaluation* 2007; **12**: 1.
6. Siegel RL, Miller KD and Jemal A: Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2016; **67**: 7.
7. Smith AB, Deal AM, Woods ME et al: Muscle-invasive bladder cancer: evaluating treatment and survival in the National Cancer Data Base. *BJU Int* 2014; **114**: 719.
8. Burger M, Catto JW, Dalbagni G et al: Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013; **63**: 234.
9. Charlton ME, Adamo MP, Sun L et al: Bladder cancer collaborative stage variables and their data quality, usage, and clinical implications: a review of SEER data, 2004-2010. *Cancer* 2014; **120**: 3815.
10. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR et al: Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011; **306**: 737.
11. Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M et al: Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15**: 1348.
12. Jiang X, Yuan JM, Skipper PL et al: Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County. *Cancer Res* 2007; **67**: 7540.
13. Rushton L, Bagga S, Bevan R et al: Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 2010; **102**: 1428.
14. Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT et al: Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. *Occup Environ Med* 2008; **65**: 347.
15. Koutros S, Silverman DT, Baris D et al: Hair dye use and risk of bladder cancer in the New England bladder cancer study. *Int J Cancer* 2011; **129**: 2894.
16. Van der Poel HG, Mungan NA and Witjes JA: Bladder cancer in women. *Int Urogynecol J and pelvic floor dysfunction* 1999; **10**: 207.
17. Abern MR, Dude AM, Tsivian M et al: The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol* 2013; **31**: 1628.
18. An Y, Li H, Wang KJ et al: Meta-analysis of the relationship between slow acetylation of N-acetyltransferase 2 and the risk of bladder cancer. *Genet Mol Res* 2015; **14**: 16896.
19. Guey LT, García-Closas M, Murta-Nascimento C et al: EPICURO/Spanish Bladder Cancer Study investigators. Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes. *Eur Urol* 2010; **57**: 283.
20. Kiemeny LA, Sulem P, Besenbacher S et al: A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 2010; **42**: 415.
21. Kiemeny LA, Thorlacius S, Sulem P et al: Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 2008; **40**: 1307.
22. Wu X, Ye Y, Kiemeny LA et al: A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer

- identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 2009; **41**: 991.
23. Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N et al: A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; **42**: 978.
  24. Bryan RT, Collins SI, Daykin MC et al: Mechanisms of recurrence of Ta/T1 bladder cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; **92**: 519.
  25. Lamy P, Nordentoft I, Birkenkamp-Demtröder K et al: Paired exome analysis reveals clonal evolution and potential therapeutic targets in urothelial carcinoma. *Cancer Res* 2016; **76**: 5894.
  26. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS et al: Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006; **176**: 1354.
  27. International Bladder Cancer Nomogram Consortium, Bochner BH, Kattan MW et al: Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3967.
  28. Seisen T, Sun M, Leow JJ et al: Efficacy of high-intensity local treatment for metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a propensity score-weighted analysis from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 2016; [publicado en versión electrónica antes que impresa].
  29. Mak RH, Hunt D, Shipley WU et al: Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233 *J Clin Oncol* 2014; **32**: 3801.
  30. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M et al: Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes. *Eur Urol* 2016; **69**: 300.
  31. Lotan Y, Gupta A, Shariat SF et al: Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 6533.
  32. Choi W, Czerniak B, Ochoa A et al: Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2014; **11**: 400.
  33. Xylinas E, Rink M, Novara G et al: Predictors of survival in patients with soft tissue surgical margin involvement at radical cystectomy. *Ann Surg Oncol* 2013; **20**: 1027.
  34. Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014; **507**: 315.
  35. Sjodahl G, Lauss M, Lovgren K et al: A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; **18**: 3377.
  36. Choi W, Porten S, Kim S et al: Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014; **25**: 152.
  37. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD et al: Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; **111**: 3110.
  38. Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ et al: Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2008; **112**: 2384.
  39. Lotan Y, Amiel G, Boorjian SA et al: Comprehensive handbook for developing a bladder cancer cystectomy database. *Bladder Cancer Think Tank; Bladder Cancer Advocacy Network*.
  40. Marshall, VF: The relation of the preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesicle neoplasms. *J Urol* 1952; **68**: 714.
  41. Culp SH, Dickstein RJ, Grossman HB et al: Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. *J Urol* 2014; **191**: 40.
  42. Husband JE, Olliff JF, Williams MP et al: Bladder cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology* 1989; **173**: 435.
  43. Vargas HA, Akin O, Schoder H et al: Prospective evaluation of MRI, <sup>11</sup>C- acetate PET/CT and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer. *Eur J Radiol* 2012; **81**: 4131.
  44. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force: Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; **160**: 330.
  45. Braendengen M, Winderen M and Fosså SD: Clinical significance of routine pre-cystectomy

- bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol* 1996; **77**: 36.
46. Aljabery F, Lindblom G, Skoog S et al: PET/CT versus conventional CT for detection of lymph node metastases in patients with locally advanced bladder cancer. *BMC Urol* 2015; **15**: 87.
  47. Jeong IG, Hong S, You D et al: FDG PET-CT for lymph node staging of bladder cancer: a prospective study of patients with extended pelvic lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2015; **22**: 3150.
  48. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD et al: Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 4314.
  49. Sangoi AR, Beck AH, Amin MB et al: Interobserver reproducibility in the diagnosis of invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract among urologic pathologists. *Am J Surg Pathol* 2010; **34**: 1367.
  50. Linder BJ, Boorjian SA, Cheville JC et al: The impact of histological reclassification during pathology re-review-- evidence of a Will Rogers effect in bladder cancer? *J Urol* 2013; **190**: 1692.
  51. Hansel DE, Amin MB, Comperat E et al: A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol* 2013; **63**: 321.
  52. Kim SP, Frank I, Cheville JC et al: The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol* 2012; **188**: 405.
  53. Linder BJ, Frank I, Cheville JC et al: Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *J Urol* 2013; **189**: 1670.
  54. Wang JK, Boorjian SA, Cheville JC et al: Outcomes following radical cystectomy for micropapillary bladder cancer versus pure urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *World J Urol* 2012; **30**: 801.
  55. Kassouf W, Spiess PE, et al: Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction *J Urol* 2008; **180**: 164.
  56. Psutka SP, Carrasco A, Schmit GD et al: Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer* 2014; **120**: 2910.
  57. Carli F, Awasthi R, Gillis C et al: Optimizing a frail elderly patient for radical cystectomy with a prehabilitation program. *Can Urol Assoc J* 2014; **8**: E884.
  58. Chhabra KR, Sacks GD and Dimick JB: Surgical decision making: challenging dogma and incorporating patient preferences. *JAMA* 2017; **317**: 357.
  59. Bladder Cancer: EORTC QLQ-NMIBC24, EORTC QLQBLM30 [Internet]. Disponible en: <http://groups.eortc.be/qol/bladder-cancer-eortc-qlq-nmibc24-eortc-qlq-blm30>.
  60. Blazeby JM, Hall E, Aaronson NK et al: Validation and reliability testing of the EORTC QLQ-NMIBC24 questionnaire module to assess patient-reported outcomes in non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2014; **66**: 1148.
  61. Anderson CB, Feurer ID, Large MC et al: Psychometric characteristics of a condition-specific, health-related quality-of-life survey: the FACT-Vanderbilt Cystectomy Index. *Urology* 2012; **80**: 77.
  62. Gilbert SM, Dunn RL, Hollenbeck BK et al: Development and validation of the Bladder Cancer Index: a comprehensive, disease specific measure of health related quality of life in patients with localized bladder cancer. *J Urol* 2010; **183**: 1764.
  63. Danna BJ, Metcalfe MJ, Wood EL et al: Assessing symptom burden in bladder cancer: an overview of bladder cancer specific health-related quality of life instruments. *Bladder Cancer* 2016; **2**: 329.
  64. Siegrist T, Savage C, Shabsigh A et al: Analysis of gender differences in early perioperative complications following radical cystectomy at a tertiary cancer center using a standardized reporting methodology. *Urol Oncol* 2010; **28**: 112.
  65. Froehner M, Brausi MA, Herr HW et al: Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol* 2009; **56**: 443.
  66. Quek ML, Stein JP, Daneshmand S et al: A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. *J Urol* 2006; **175**: 886.
  67. Novara G, Catto JW, Wilson T et al: Systematic review and cumulative analysis of perioperative

- outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015; **67**: 376.
68. Bream MJ, Maurice MJ, Altschuler J et al: Increased use of cystectomy in patients 75 and older: a contemporary analysis of survival and perioperative outcomes from the National Cancer Database. *Urology* 2017; **100**: 72.
  69. Djaladat H, Katebian B, Bazargani ST et al: 90-Day complication rate in patients undergoing radical cystectomy with enhanced recovery protocol: a prospective cohort study. *World J Urol* 2016; [Publicado en versión electrónica antes que impresa].
  70. Chappidi MR, Kates M, Stimson CJ et al: Causes, timing, hospital costs and perioperative outcomes of index vs nonindex hospital readmissions after radical cystectomy: implications for regionalization of care. *J Urol* 2017; **197**: 296.
  71. Hu M, Jacobs BL, Montgomery JS et al: Sharpening the focus on causes and timing of readmission after radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2014; **120**: 1409.
  72. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD et al: Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: a randomized clinical trial. *Eur Urol* 2015; **67**: 1042.
  73. Murthy V, Masodkar R, Kalyani N et al: Clinical outcomes with dose-escalated adaptive radiation therapy for urinary bladder cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; **94**: 60.
  74. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U et al: Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol* 2003; **170**: 1772.
  75. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W et al: Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. *BJU Int* 2014; **113**: 11.
  76. Gross T, Meierhans Ruf SD, Meissner C et al: Orthotopic ileal bladder substitution in women: factors influencing urinary incontinence and hypercontinence. *Eur Urol* 2015; **68**: 664.
  77. Hautmann RE, de Petriconi RC and Volkmer BG: Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010; **184**: 990.
  78. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M et al: Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute--lessons to be learned. *J Urol* 2006; **176**: 161.
  79. Ali-el-Dein B, Shaaban AA, Abu-Eideh RH et al: Surgical complications following radical cystectomy and orthotopic neobladders in women. *J Urol* 2008; **180**: 206.
  80. Ahmadi H, Skinner EC, Simma-Chiang V et al: Urinary Functional Outcome Following Radical Cystoprostatectomy and Ileal Neobladder Reconstruction in Male Patients. *J Urol* 2013; **189**: 1782.
  81. Hautmann RE, Paiss T and de Petriconi R: The ileal neobladder in women: 9 years of experience with 18 patients. *J Urol* 1996; **155**: 76.
  82. Hautmann RE, de Petriconi R, Kleinschmidt K et al: Orthotopic ileal neobladder in females: impact of the urethral resection line on functional results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000; **11**: 224.
  83. Stein JP, Ginsberg DA and Skinner DG: Indications and technique of the orthotopic neobladder in women. *Urol Clin North Am* 2002; **29**: 725.
  84. Bartsch G, Daneshmand S, Skinner EC et al: Urinary functional outcomes in female neobladder patients. *World J Urol* 2014; **32**: 221.
  85. Colombo R, Pellucchi F, Moschini M et al: Fifteen-year single-centre experience with three different surgical procedures of nerve-sparing cystectomy in selected organ-confined bladder cancer patients. *World J Urol* 2015; **33**: 1389.
  86. Zahran MH, Fahmy O, El-Hefnawy AS et al: Female sexual dysfunction post radical cystectomy and urinary diversion. *Climacteric* 2016; **20**: 1.
  87. Feuerstein MA and Goenka A: Quality of life outcomes for bladder cancer patients undergoing bladder preservation with radiotherapy. *Curr Urol Rep* 2015; **16**: 75.
  88. Eisenberg MS, Thompson RH, Frank I et al: Long-term renal function outcomes after radical cystectomy. *J Urol* 2014; **191**: 619.
  89. Gupta A, Atoria CL, Ehdaie B et al: Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 3291.
  90. International Collaboration of Trialists: Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive

- bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **354**: 533.
91. International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group et al: International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 2171.
  92. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 859.
  93. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R et al: Five-year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996; **155**: 1903.
  94. Rintala E, Hannisdahl E, Fossa SD et al: Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. *Nordic Cystectomy Trial I. Scand J Urol Nephrol* 1993; **27**: 355.
  95. Sengelov L, von der Maase H, Lundbeck F et al: Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncologica*. 2002; **41**: 447.
  96. Sherif A, Rintala E, Mestad O et al: Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer -- Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002; **36**: 419.
  97. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R et al: Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 1895.
  98. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J et al: Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 1889.
  99. Bamias A, Dafni U, Karadimou A et al: Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol* 2013; **24**: 1011.
  100. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH et al: 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.
  101. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH et al: Randomized phase III trial of high-dose intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MCAV) 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.
  102. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S et al: Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 3443.
  103. Van Allen EM, Mouw KW, Kim P et al: Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov* 2014; **4**: 1140.
  104. Lee JK, Havaleshko DM, Cho H et al: A strategy for predicting the chemosensitivity of human cancers and its application to drug discover. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; **104**: 13086.
  105. Plimack ER, Dunbrack RL, Brennan TA et al: Defects in DNA repair predict response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015; **68**: 959.
  106. Fairey AS, Daneshmand S, Quinn D et al: Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs. methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective analysis from the University of Southern California. *Urol Oncol* 2013; **31**: 1737.
  107. Pal SK, Ruel NH, Wilson TG et al: Retrospective analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin-based regimens for muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2012; **10**: 246.
  108. Yeshchina O, Badalato GM, Wosnitzer MS et al: Relative efficacy of perioperative gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin in the management of

- locally advanced urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2012; **79**: 384.
109. Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S et al: Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2015; **121**: 2586.
  110. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J et al: A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 211.
  111. Koie T, Ohyama C, Yamamoto H et al: Neoadjuvant gemcitabine and carboplatin followed by immediate cystectomy may be associated with a survival benefit in patients with clinical T2 bladder cancer. *Med Oncol* 2014; **31**: 949.
  112. Dogliotti L, Carteni G, Siena S et al: Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007; **52**: 134.
  113. Dreicer R, Manola J, Roth BJ et al: Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004; **100**: 1639.
  114. Alva AS, Tallman CT, He C et al: Efficient delivery of radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2012; **118**: 44.
  115. 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.
  116. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A et al: Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2012; **23**: 695.
  117. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA et al: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991; **145**: 459.
  118. Bono AV, Benvenuti C, Gibba A et al: Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urologica Italica* 1997; **11**: 5.
  119. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM et al: Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; **16**: 76.
  120. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS et al: Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014; **66**: 42.
  121. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration: Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **19**: CD06018.
  122. Stenzl A, Witjes JA and Comperat E: Guidelines on bladder cancer muscle-invasive and metastatic. *EAU* 2012.
  123. Sell A, Jakobsen A, Nerstrom B et al: Treatment of advanced bladder cancer category T2 T3 and T4a. A randomized multicenter study of preoperative irradiation and cystectomy versus radical irradiation and early salvage cystectomy for residual tumor. DAVECA protocol 8201. Danish Vesical Cancer Group. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991; **138**: 193.
  124. Bekelman JE, Handorf EA, Guzzo T et al: Radical cystectomy versus bladder-preserving therapy for muscle-invasive urothelial carcinoma: examining confounding and misclassification bias in cancer observational comparative effectiveness research. *Value Health* 2013; **16**: 610.
  125. Goossens-Laan CA, Leliveld AM, Verhoeven RHA et al: Effects of age and comorbidity on treatment and survival of patients with muscle-invasive bladder cancer. *Int J Cancer* 2014; **135**: 905.
  126. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C et al: Long-term follow-up of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol* 1997; **158**: 389.
  127. Kalogeris D, Lampri E, Goussia A et al: Radical therapy for muscle-infiltrating bladder cancer (cystectomy or radiotherapy): does age affect the final therapeutic benefit for the patient? *J BUON* 2008; **13**: 353.

128. Kotwal S, Choudhury A, Johnston C et al: Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; **70**: 456.
129. Nieuwenhuijzen JA, Pos F, Moonen LMF et al: Survival after bladder-preservation with brachytherapy versus radical cystectomy; a single institution experience. *Eur Urol*, 2005; **48**: 239.
130. Rincon Mayans A, Rosell Costa D, Zudaire Bergera JJ et al: Response and progression-free survival in T2 to T4 bladder tumors treated with trimodality therapy with bladder preservation. *Actas Urol Esp* 2010; **34**: 775.
131. Solsona E, Climent MA, Iborra I et al: Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase 2 non-randomized comparative trial with radical cystectomy. *Eur Urol* 2009; **55**: 911.
132. Parekh DJ, Messer J, Fitzgerald J et al: Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. *J Urol* 2013; **189**: 474.
133. Messer JC, Punnen S, Fitzgerald J et al: Health-related quality of life from a prospective randomised clinical trial of robot-assisted laparoscopic vs open radical cystectomy. *BJU Int* 2014; **114**: 896.
134. Nix J, Smith A, Kurpad R et al: Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. *Eur Urol* 2010; **57**: 196.
135. Yuh B, Wilson T, Bochner B et al: Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015; **67**: 402.
136. Shabsigh A, Korets R, Vora KC et al: Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009; **55**: 164.
137. Lowrance WT, Rumohr JA, Chang SS et al: Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 2008; **179**: 1313.
138. Stimson CJ, Chang SS, Barocas DA et al: Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *J Urol* 2010; **184**: 1296.
139. Hu M, Jacobs BL, Montgomery JS et al: Sharpening the focus on causes and timing of readmission after radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2014; **120**: 1409.
140. Gaya JM, Matulay J, Badalato GM et al: The role of preoperative prostatic urethral biopsy in clinical decision-making at the time of radical cystectomy. *Can J Urol* 2014; **21**: 7228.
141. Kates M, Ball MW, Chappidi MR et al: Accuracy of urethral frozen section during radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol* 2016; **34**: 532.
142. Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR et al: Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year follow-up. *J Urol* 1996; **155**: 490.
143. Bhatta Dhar N, Kessler TM, Mills RD et al: Nerve-sparing radical cystectomy and orthotopic bladder replacement in female patients. *Eur Urol* 2007; **52**: 1006.
144. Salem H and El-Mazny A: Primary and secondary malignant involvement of gynaecological organs at radical cystectomy for bladder cancer: review of literature and retrospective analysis of 360 cases. *J Obstet Gynaecol* 2012; **32**: 590.
145. Jacobs BL, Daignault S, Lee CT et al: Prostate capsule sparing versus nerve sparing radical cystectomy for bladder cancer: results of a randomized, controlled trial. *J Urol* 2015; **193**: 64.
146. Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T et al: ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary Diversion 2013; **63**: 67.
147. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle J et al: Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003; **169**: 985.
148. Ghosh A and Somani BK: Recent trends in postcystectomy health-related quality of life (qol) favors neobladder diversion: systematic review of the literature. *Urology* 2016; **93**: 22.
149. Philip J, Manikandan R, Venugopal S et al: Orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion after cystectomy--a quality-of-life based comparison. *Ann R Coll Surg Engl* 2009; **91**: 565.
150. Hussein Al Awamlh Al B, Wang LC, Nguyen DP et al: Is continent cutaneous urinary diversion a

- suitable alternative to orthotopic bladder substitute and ileal conduit after cystectomy? *BJU Int* 2015; **116**: 805.
151. Chan Y, Fisher P, Tilki D et al: Urethral recurrence after cystectomy: current preventative measures, diagnosis and management. *BJU Int* 2016; **117**: 563.
  152. Stein JP, Clark P, Miranda G et al: Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol* 2005; **173**: 1163.
  153. Kanaroglou A and Shayegan B: Management of the urethra in urothelial bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2009; **3**: S211.
  154. Wu SD, Simma-Chang V and Stein JP: Pathologic guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. *Rev Urol* 2006; **8**: 54.
  155. Leuret T, Hervé JM, Barré P et al: Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. *Eur Urol* 1998; **33**: 170.
  156. Stein JP, Penson DF, Wu SD et al: Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. *J Urol* 2007; **178**: 756.
  157. Chen ME, Pisters LL, Malpica A et al: Risk of urethral, vaginal and cervical involvement in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a contemporary cystectomy series from M. D. Anderson Cancer Center. *J Urol* 1997; **157**: 2120.
  158. Collins JW, Patel H, Adding C et al: Enhanced recovery after robot-assisted radical cystectomy: EAU Robotic Urology Section Scientific Working Group consensus view. *Eur Urol* 2016. **70**: 649.
  159. Karl A, Staehler M, Bauer R et al: Malnutrition and clinical outcome in urological patients. *Eur J Med Res* 2011; **16**: 469.
  160. Gregg JR, Cookson MS, Phillips S et al: Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2011; **185**: 90.
  161. Hemal S, Krane LS, Richards KA et al: Risk factors for infectious readmissions following radical cystectomy: results from a prospective multicenter dataset. *Therapeutic Advances in Urology* 2016; **8**: 167.
  162. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA et al: Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2014; **65**: 742.
  163. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF et al: The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol* 2016; **70**: 458.
  164. Güenaga KF, Matos D and Wille-Jørgensen P: Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD001544.
  165. Contant CME, Hop WCJ, van't Sant HP et al: Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007; **370**: 2112.
  166. Kiran RP, Murray AC, Chiuzan C et al: Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. *Ann Surg* 2015; **262**: 416.
  167. Morris MS, Graham LA, Chu DI et al: Oral antibiotic bowel preparation significantly reduces surgical site infection rates and readmission rates in elective colorectal surgery. *Ann Surg* 2015; **261**: 1034.
  168. Hashad MME, Atta M, Elabbady A et al: Safety of no bowel preparation before ileal urinary diversion. *BJU Int* 2012; **110**: E1109.
  169. Large MC, Kiriluk KJ, DeCastro GJ et al: The impact of mechanical bowel preparation on postoperative complications for patients undergoing cystectomy and urinary diversion. *J Urol* 2012; **188**: 1801.
  170. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W et al: Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg* 2013; **37**: 259.
  171. Bilku DK, Dennison AR, Hall TC et al: Role of preoperative carbohydrate loading: a systematic review. *Ann R Coll Surg Engl* 2014; **96**: 15.
  172. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S et al: Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Ann Intern Med* 2012; **157**: 49.
  173. Linder BJ, Frank I, Cheville JC et al: The impact of perioperative blood transfusion on cancer recurrence and survival following radical cystectomy. *Eur Urol* 2013; **63**: 839.

174. Morgan T, Barocas DA, Chang SS et al: The relationship between perioperative blood transfusion and overall mortality in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol* 2013; **31**: 871.
175. Chalfin HJ, Liu JJ, Gandhi N et al: Blood transfusion is associated with increased perioperative morbidity and adverse oncologic outcomes in bladder cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy. *Ann Surg Oncol* 2016; **23**: 2715.
176. Xu W, Daneshmand S, Bazargani ST et al: Postoperative pain management after radical cystectomy: comparing traditional versus enhanced recovery protocol pathway. *J Urol* 2015; **194**: 1209.
177. Forrest JB, Clemens JQ, Finamore P et al: AUA Best Practice Statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. *J Urol* 2009; **181**: 1170.
178. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S et al: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1162.
179. Bergqvist D: Low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery. *Br J Surg* 2004; **91**: 965.
180. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; **133**: 381S.
181. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ et al: American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2012; **94**: 746.
182. Rasmussen MS, Jørgensen LN and Wille-Jørgensen P: Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD004318.
183. Forster R and Stewart M: Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **3**: CD004179.
184. Kauf TL, Svatek RS, Amiel G et al: Alvimopan, a peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonist, is associated with reduced costs after radical cystectomy: economic analysis of a phase 4 randomized, controlled trial. *J Urol* 2014; **191**: 1721.
185. Lee CT, Chang SS, Kamat AM et al: Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2014; **66**: 265.
186. Vaughan-Shaw PG, Fecher IC, Harris S et al: A meta-analysis of the effectiveness of the opioid receptor antagonist alvimopan in reducing hospital length of stay and time to GI recovery in patients enrolled in a standardized accelerated recovery program after abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* 2012; **55**: 611.
187. Chaudhri S, Brown L, Hassan I et al: Preoperative intensive, community-based vs. traditional stoma education: a randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2005; **48**: 504.
188. Colwell JC and Gray M: Does preoperative teaching and stoma site marking affect surgical outcomes in patients undergoing ostomy surgery? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2007; **34**: 492.
189. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H et al: Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004; **171**: 139.
190. Vazina A, Dugi D, Shariat SF et al: Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol* 2004; **171**: 1830.
191. Abdollah F, Sun M, Schmitges J et al: Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy. *BJU Int* 212; **109**: 1147.
192. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G et al: Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 202; **167**: 1295.
193. Konety BR, Joslyn SA and O'Donnell MA: Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. *J Urol* 2003; **169**: 946.
194. Shirotake S, Kikuchi E, Matsumoto K et al: Role of pelvic lymph node dissection in lymph node-negative patients with invasive bladder cancer.

- Jpn J Clin Oncol 2010; **40**: 247.
195. Fahmy N, Aprikian A, Tanguay S et al: Practice patterns and recurrence after partial cystectomy for bladder cancer. *World J Urol* 2010; **28**: 419.
  196. Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF et al: Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysis. *Urology* 2009; **74**: 858.
  197. Amin MB, Edge S, Greene F et al: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed: Springer International Publishing. 2017.
  198. Bochner BH, Cho D, Herr HW et al: Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping. *J Urol* 2004; **172**: 1286.
  199. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB et al: Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 2781.
  200. Brossner C, Pycha A, Toth A et al: Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? *BJU Int* 2004; **93**: 64.
  201. Brunocilla E, Perneti R, Schiavina R et al: The number of nodes removed as well as the template of the dissection is independently correlated to cancer-specific survival after radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 2013; **45**: 711.
  202. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM et al: Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol* 2008; **179**: 873.
  203. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW et al: Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000; **85**: 817.
  204. Poulsen AL, Horn T and 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.
  205. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC et al: Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol* 2011; **186**: 1261.
  206. Simone G, Papalia R, Ferriero M et al: Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol* 2013; **20**: 390.
  207. Morgan TM, Barocas DA, Penson DF et al: Lymph node yield at radical cystectomy predicts mortality in node-negative and not node-positive patients. *Urology* 2012; **80**: 632.
  208. Siemens DR, Mackillop WJ, Peng Y et al: Lymph node counts are valid indicators of the quality of surgical care in bladder cancer: a population-based study. *Urol Oncol* 2015; **33**: 425.e15.
  209. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K et al: Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer* 2006; **107**: 2368.
  210. Stein JP, Cai J, Groshen S et al: Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol* 2003; **170**: 35.
  211. Wright JL, Lin DW and Porter MP: The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer* 2008; **112**: 2401.
  212. Froehner M, Novotny V, Heberling U et al: Relationship of the number of removed lymph nodes to bladder cancer and competing mortality after radical cystectomy. *Eur Urol* 2014; **66**: 987.
  213. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU et al: The initial results in muscle-invading bladder cancer of RTOG 95-06: a phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on initial response. *Oncologist* 2000; **5**: 471.
  214. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS et al: RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; **57**: 665.
  215. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU et al: Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 2009; **73**: 833.

216. Herr HW: Outcome of patients who refuse cystectomy after receiving neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2008; **54**: 126.
217. Herr HW, Bajorin DF and Scher HI: Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1298.
218. Holzbeierlein JM, López-Corona E, Bochner BH et al: Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol* 2004; **172**: 878.
219. Kassouf W, Swanson D, Kamat AM et al: Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2006; **175**: 2058.
220. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 89.
221. Herr HW, Bajorin DF and Scher HI: Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1298.
222. Duncan W and Quilty PM: The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage x-ray therapy. *Radiother Oncol* 1986; **7**: 299.
223. Blandy JP, Jenkins BJ, Fowler CG et al: Radical radiotherapy and salvage cystectomy for T2/3 cancer of the bladder. *Prog Clin Biol Res* 1988; **260**: 447.
224. Jenkins BJ, Caulfield MJ, Fowler CG et al: Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2/T3) bladder cancer. *Br J Urol* 1988; **62**: 342.
225. Gospodarowicz MK, Rider WD, Keen CW et al: Bladder cancer: long term follow-up results of patients treated with radical radiation. *Clin Oncol* 1991; **3**: 155.
226. Jahnson S, Pedersen J and Westman G: Bladder carcinoma - a 20-year review of radical irradiation therapy. *Radiother Oncol* 1991; **22**: 111.
227. Fossa SD, Waehre H, Aass N et al: Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer. A retrospective analysis of 317 patients. *Cancer* 1993; **72**: 3036.
228. Rozan R, Albuisson E, Donnarieix D et al: Interstitial iridium-192 for bladder cancer (a multicentric survey: 205 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; **24**: 469.
229. Pernot M, Hubert J, Guillemin F et al: Combined surgery and brachytherapy in the treatment of some cancers of the bladder (partial cystectomy and interstitial iridium-192). *Radiother Oncol* 1996; **38**: 115.
230. Pos F, Horenblas S, Dom P et al: Organ preservation in invasive bladder cancer: brachytherapy, an alternative to cystectomy and combined modality treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **61**: 678.
231. Mak R, Hunt D, Shipley W et al: Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined modality therapy: a pooled analysis of RTOG protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 3801.
232. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU et al: Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012; **61**: 705.
233. Eswara JR, Efstathiou JA, Heney NM et al: Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2012; **187**: 463.
234. James ND, Hussain SA, Hall E et al: Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1477.
235. Coppin C, Gospodarowicz M, James K et al: Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 2901.
236. Choudhury A, Swindell R, Logue JP et al: Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 733.
237. Herman JM, Smith DC, Montie J et al: Prospective quality of life assessment in patients receiving concurrent gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy. *Urology* 2004; **64**: 69.
238. Mitin T, Hunt D, Shipley WU et al: Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-

- cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; **14**: 863.
239. Zietman AL, Grocela J, Zehr E et al: Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology* 2001; **58**: 380.
240. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M et al: Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol* 2012; **188**: 2046.
241. Sanderson KM, Cai J, Miranda G et al: 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.
242. Tran W, Serio AM, Raj GV et al: Longitudinal risk of upper tract recurrence following radical cystectomy for urothelial cancer and the potential implications for long-term surveillance. *J Urol* 2008; **179**: 96.
243. Hall MC, Koch MO and McDougal WS: Metabolic consequences of urinary diversion through intestinal segments. *Urol Clin North Am* 1991; **18**: 725.
244. Harraz AM, Mosbah A, El-Assmy A et al: Renal function evaluation in patients undergoing orthotopic bladder substitution: a systematic review of literature. *BJU Int* 2014; **114**: 484.
245. Amini E and Djaladat H: Long-term complications of urinary diversion. *Curr Opin Urol* 2015; **25**: 570.
246. Krajewski W, Piszczek R, Krajewska M et al: Urinary diversion metabolic complications - underestimated problem. *Adv Clin Exp Med* 2014; **23**: 633.
247. Tan WS, Lamb BW, and Kelley D: Complications of radical cystectomy and orthotopic reconstruction. *Adv Urol* 2015; **2015**: 323157.
248. Van der Aa, F, Joniau S, Van Den Branden VD et al: Metabolic changes after urinary diversion. *Adv Urol* 2011; **2011**.
249. Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R et al: Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer--who is at risk? *J Urol* 2009; **182**: 2632.
250. Raj GV, Bochner BH, Serio AM et al: Natural history of positive urinary cytology after radical cystectomy. *J Urol* 2006; **176**: 2000.
251. Sullivan PS, Nooraie F, Sánchez H et al: Comparison of Immuno-Cyt, UroVysion, and urine cytology in detection of recurrent urothelial carcinoma: a "split-sample" study. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2009; **117**: 167.
252. Dimashkieh H, Wolff DJ, Smith TM et al: Evaluation of Urovysion and cytology for bladder cancer detection: a study of 1835 paired urine samples with clinical and histologic correlation. *Cancer (Cancer Cytopathol)*. 2013; **121**: 591.
253. Chang SS, Boorjian SA, Chou R et al: Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol* 2016; **196**: 1021.
254. Sherwood JB and Sagalowsky AI: The diagnosis and treatment of urethral recurrence after radical cystectomy. *Urol Oncol* 2006; **24**: 356.
255. Clark PE and Hall MC: Contemporary management of the urethra in patients after radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2005; **32**: 199.
256. Tobisu KI, Tanaka Y, Mizutani T et al: Transitional cell carcinoma of the urethra in men following cystectomy for bladder cancer: Multivariate analysis for risk factors. *J Urol* 1991; **146**: 1551.
257. Nieder AM, Sved PD, Gómez P et al: Urethral recurrence after cystoprostatectomy: implications for urinary diversion and monitoring. *Urology* 2004; **64**: 950.
258. Knapik JA and Murphy WM: Urethral wash cytopathology for monitoring patients after cystoprostatectomy with urinary diversion. *Cancer* 2003; **99**: 352.
259. Lin DW, Herr HW and Dalbagni G: Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. *J Urol* 2003; **169**: 961.
260. Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ et al: Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol* 2011; **60**: 1266.
261. Bassett JC, Gore JL, Chi AC et al. Impact of a bladder cancer diagnosis on smoking behavior. *J Clin Oncol*, 2012; **30**: 1871.
262. Karam-Hage M, Cinciripini P and Gritz E: Tobacco use and cessation for cancer survivors: an overview for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2014;

- 64:** 272-90.
263. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Smoking in Cancer Care (PDQ®): Health Professional Version. 2014 Jun 20. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
264. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Nutrition in Cancer Care (PDQ®): Health Professional Version. 2016 Jan 8. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2016.
265. Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Grossman HB et al: Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 2592.
266. Patel SG, Stimson CH, Zaid HB et al: Locoregional small cell carcinoma of the bladder: clinical characteristics and treatment patterns. *J Urol* 2014; **191**: 329.
267. Choong NW, Quevedo JF and Kaur JS: Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 2005; **103**: 1172.
268. Quek ML, Nichols PW, Yamzon J et al: Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder: the university of southern California experience. *J Urol* 2005; **174**: 93.
269. Kaushik D, Frank I, Boorjian SA et al: Long-term results of radical cystectomy and role of adjuvant chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol* 2015; **22**: 549.
270. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA et al: Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M.D. Anderson cancer experience. *J Urol* 2004; **172**: 481.
271. Eswara JR, Heney JM, Wu CL et al: Long-term outcomes of organ preservation in patients with small cell carcinoma of the bladder. *Urol Int* 2015; **94**: 401.
272. Mattes MD, Kan CC, Dalbagni G et al: External beam radiation therapy for small cell carcinoma of the urinary bladder. *Pract Radiat Oncol* 2015; **5**: e17.
273. Meijer RP, Meinhardt W, van der Poel HG et al: Local control rate and prognosis after sequential chemoradiation for small cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol* 2013; **20**: 778.
274. Bryant CM, Dang LH, Stechmiller BK et al: Treatment of small cell carcinoma of the bladder with chemotherapy and radiation after transurethral resection of a bladder tumor. *Am J Clin Oncol* 2016; **39**: 69.
275. Meeks JJ, Taylor JM, Matsushita K et al: Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer. *BJU Int* 2013; **111**: E325.
276. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR et al: Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer* 2007; **110**: 62.
277. Ghoneim IA, Miocinovic R, Stephenson AJ et al: Neoadjuvant systemic therapy or early cystectomy? Single-center analysis of outcomes after therapy for patients with clinically localized micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2011; **77**: 867.