

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA NO MÚSCULO INVASIVO: GUÍA DE LA ASOCIACIÓN UROLÓGICA AMERICANA (AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION, AUA)/SOCIEDAD DE UROLOGÍA ONCOLÓGICA (SOCIETY OF UROLOGIC ONCOLOGY, SUO)

Sam S. Chang, MD, MBA; Stephen A. Boorjian, MD; Roger Chou, MD; Peter E. Clark, MD; Siamak Daneshmand, MD; Badrinath R. Konety, MD, FACS, MBA; Raj Pruthi, MD, FACS; Diane Z. Quale; Chad R. Ritch, MD, MBA; John D. Seigne, MD; Eila Curlee Skinner, MD; Norm D. Smith, MD; James M. McKiernan, MD

Propósito

La tasa de supervivencia para la mayoría de los pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC, non-muscle invasive bladder cancer) es favorable; sin embargo, las tasas de recurrencia y la progresión a cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC) son criterios de valoración sustitutos importantes para el pronóstico global, puesto que son determinantes mayores de la evolución a largo plazo. Las tasas de probabilidades de recurrencia y progresión dependen de diversos factores clínicos y patológicos. En consecuencia, son importantes las capacidades para predecir los riesgos de recurrencia y progresión, así como de tratar apropiadamente la enfermedad. Esta guía proporciona un marco de trabajo clínico estratificado de acuerdo con el riesgo, para el manejo del NMIBC.

Metodología

La revisión sistemática utilizada en la creación de esta guía fue completada en parte a través de la Agencia para la Investigación y la Calidad en el Cuidado de la Salud (AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality) y mediante suplementación adicional que enfocó en mayor detalle preguntas clave adicionales y la literatura más recientemente publicada. Un bibliotecólogo 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. Las búsquedas en las bases de datos dieron como resultado 3,740 artículos potencialmente relevantes. Después de una revisión dual de los resúmenes y los títulos, 643 artículos fueron seleccionados para que se les realice una revisión dual de los textos completos; y se determinó que 149 estudios (en 192 publicaciones) cumplieron con los criterios de inclusión y fueron considerados en esta revisión. Luego, un consultor especialista en metodología actualizó la revisión de la AHRQ hasta el 2 de Septiembre del 2015. También se revisaron las listas de referencias y las revisiones sistemáticas previas en busca de estudios adicionales. Esta suplementación añadió 29 estudios a la revisión sistemática completada empleada para la creación de los enunciados de la guía.

ENUNCIADOS EN LA GUÍA

Diagnóstico

1. En el momento de la resección de una lesión sospechosa de cáncer de vejiga, el médico deberá realizar un examen cistoscópico detallado de la uretra y vejiga del paciente en su integridad, en donde se evalúe y documente el tamaño, la localización y la configuración del tumor, así como el número de lesiones y verificar la presencia de anormalidades en la mucosa. (Principio Clínico)
2. En el momento del diagnóstico inicial de un paciente con cáncer de vejiga, el médico deberá realizar una resección visual completa del (de los) tumor(es) vesical(es), siempre que sea técnicamente factible. (Principio Clínico)
3. El médico deberá realizar estudios por imágenes del tracto urinario alto como un componente de la evaluación inicial de un paciente con cáncer de vejiga. (Principio Clínico)
4. En un paciente con historia de cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC, non-muscle-invasive bladder cancer) con cistoscopia normal y citología positiva, el médico deberá considerar tomar biopsias de la próstata por la vía uretral y estudios por imágenes del tracto urinario alto, así como trabajar con técnicas mejoradas de cistoscopia (cistoscopia con luz azul, cuando se encuentre disponible), ureteroscopia, o biopsias de vejiga en forma aleatoria. (Opinión de Expertos)

Estratificación del Riesgo

5. En el momento de cada ocurrencia/recurrencia, el médico deberá asignar un estadio clínico y clasificar al paciente apropiadamente como de riesgo "bajo", "intermedio", o "alto". (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

Histologías Variantes

6. Un patólogo genitourinario con experiencia deberá revisar los especímenes de patología de un paciente en quien haya alguna duda con respecto a una histología variante o una histología que se sospeche como variante (por ejemplo, micropapilar, anidada, plasmocitoide, neuroendocrina, sarcomatoide), diferenciación escamosa o glandular extensa, o la presencia/ausencia de invasión linfovascular. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)
7. Si se considerara un abordaje preservando la vejiga en un paciente con histología variante, entonces el médico deberá realizar una resección transuretral del tumor vesical (TURBT, transurethral resection of a bladder tumor) para hacer un reestadiaje entre cuatro a seis semanas de la TURBT inicial. (Opinión de Expertos)
8. Debido a la elevada tasa de reestadiajes asociada con la histología variante, el médico deberá considerar ofrecer una cistectomía radical de inicio. (Opinión de Expertos)

Marcadores Urinarios después del Diagnóstico del Cáncer de Vejiga

9. En la búsqueda del NMIBC, el médico no deberá utilizar biomarcadores urinarios reemplazando a la evaluación cistoscópica. (Recomendación Contundente; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)
10. En un paciente con una historia de cáncer de bajo riesgo y una cistoscopia normal, el médico no deberá utilizar de rutina un biomarcador o citología urinaria durante la vigilancia. (Opinión de Expertos)
11. En un paciente con NMIBC, el médico podrá emplear biomarcadores para evaluar la respuesta a la administración intravesical de BCG (UroVysion® FISH) y adjudicar un resultado equívoco en la citología (UroVysion® FISH e ImmunoCyt™). (Opinión de Expertos)

TURBT/Resección Repetida: Momento, Técnica, Objetivo, Indicación

12. En un paciente con enfermedad no músculo invasiva que haya sido sometido a una resección inicial incompleta (no todo el tumor visible es tratado), el médico deberá realizar una resección transuretral repetida o un tratamiento endoscópico de la totalidad del tumor remanente si ello fuera técnicamente factible. (Recomendación Contundente; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)
13. En un paciente con tumores Ta de alto riesgo y alto grado, el médico deberá considerar realizar una resección transuretral repetida de la localización del tumor primario dentro de unas seis semanas de haberse realizado la TURBT inicial. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

14. En un paciente con enfermedad T1, el médico deberá realizar una resección transuretral repetida de la localización del tumor primario incluyendo a la *muscularis propria* dentro de unas seis semanas de haberse realizado la TURBT inicial. (Recomendación Contundente; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)

Terapia Intravesical; BCG/Mantenimiento; Combinaciones de Quimioterapia/BCG

15. En un paciente con sospecha o confirmación de un cáncer de vejiga de bajo riesgo o riesgo intermedio, el médico deberá considerar la administración de una instilación única de una quimioterapia intravesical postoperatoria (por ejemplo, mitomicina C o epirubicina) dentro de un plazo de 24 horas de haberse realizado la TURBT. En un paciente con sospecha de perforación o que haya sido sometido a una resección amplia, el médico no deberá utilizar quimioterapia en el postoperatorio. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)
16. En un paciente de bajo riesgo, el médico no deberá administrar una terapia intravesical de inducción. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)
17. En un paciente de riesgo intermedio, el médico deberá considerar la administración de un curso de seis semanas de quimioterapia o inmunoterapia intravesical de inducción. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)
18. En un paciente de alto riesgo con carcinoma *in situ* (CIS) recientemente diagnosticado, T1 y de alto grado, o con carcinoma urotelial Ta de alto riesgo, el médico deberá administrar un curso de inducción con BCG durante seis semanas. (Recomendación Contundente; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)
19. En un paciente de riesgo intermedio que haya respondido por completo a un curso de inducción de quimioterapia intravesical, el médico podrá utilizar una terapia de mantenimiento. (Recomendación Condicional; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)
20. En un paciente de riesgo intermedio que haya respondido por completo a la inducción con BCG, el médico deberá considerar un mantenimiento con BCG durante un año, de acuerdo con la tolerancia. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)
21. En un paciente de alto riesgo que haya respondido por completo a la inducción con BCG, el médico deberá continuar con el mantenimiento con BCG durante tres años, de acuerdo con la tolerancia. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)

Recaída con BCG y Regímenes de Salvataje

22. En un paciente de riesgo intermedio o alto riesgo con enfermedad persistente o recurrente, o con citología positiva después de haber recibido terapia intravesical, el médico deberá considerar realizar una biopsia de la uretra prostática y una evaluación del tracto urinario alto antes de la administración de una terapia intravesical adicional. (Recomendación Condicional; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)
23. En un paciente de riesgo intermedio o alto riesgo con enfermedad Ta o con CIS persistente o recurrente después de haber recibido un curso único de BCG intravesical como inducción, el médico deberá ofrecer un segundo curso de BCG. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)
24. En un paciente en buenas condiciones para ser sometido a cirugía y con enfermedad T1 de alto grado después de haber recibido un curso único de BCG intravesical como inducción, el médico deberá ofrecer una cistectomía radical. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)
25. El médico no deberá prescribir BCG adicional a un paciente que no tolere dicha terapia o que haya tenido recurrencia documentada en la TURBT de enfermedad de alto grado y no músculo invasiva y/o CIS dentro de un lapso de seis meses de haber recibido dos cursos de inducción con BCG o BCG como inducción más mantenimiento. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)
26. En un paciente con NMIBC persistente o recurrente, de riesgo intermedio o alto riesgo que no desee o que no esté en condiciones físicas para ser sometido a una cistectomía después de haber recibido dos cursos de BCG, el médico podrá recomendar que sea enrolado en un ensayo clínico. El médico podrá ofrecer a este paciente quimioterapia intravesical cuando no haya disponibilidad de ensayos clínicos. (Opinión de Expertos)

El Papel de la Cistectomía en el NMIBC

27. En un paciente con enfermedad Ta de riesgo bajo o de riesgo intermedio, el médico no deberá realizar una cistectomía radical sino hasta que hayan fracasado las modalidades en donde se preserva la vejiga (TURBT por

etapas, terapias intravesicales). (Principio Clínico)

28. En un paciente de alto riesgo que se encuentre en buenas condiciones para ser sometido a cirugía y con enfermedad T1 de alto grado persistente tras una resección repetida, o con tumores T1 y CIS, invasión linfovascular (LVI, lymphovascular invasion) o histologías variantes asociadas, el médico deberá considerar ofrecer de inicio una cistectomía radical. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)
29. En un paciente de alto riesgo con enfermedad persistente o recurrente a un año de haber recibido tratamiento con dos ciclos de inducción con BCG o BCG como mantenimiento, el médico deberá ofrecer una cistectomía radical. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

Cistoscopia Mejorada

30. En un paciente con NMIBC, el médico deberá ofrecer una cistoscopia con luz azul en el momento de realizar la TURBT, si estuviera disponible, para mejorar la detección y disminuir la recurrencia. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)
31. En un paciente con NMIBC, el médico podrá considerar el uso de estudios por imágenes en banda estrecha (NBI, narrow band imaging), para mejorar la detección y disminuir la recurrencia. (Recomendación Condicional; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

Estrategias Ajustadas de acuerdo con el Riesgo para la Vigilancia y el Seguimiento

32. Después de haber completado la evaluación y tratamiento iniciales de un paciente con NMIBC, el médico deberá realizar la primera cistoscopia de vigilancia en un plazo de tres a cuatro meses. (Opinión de Expertos)
33. Para un paciente de bajo riesgo cuya primera cistoscopia de vigilancia haya sido negativa para la presencia de un tumor, el médico deberá realizar posteriormente una cistoscopia de vigilancia seis a nueve meses más tarde; y luego anualmente en adelante; la vigilancia después de cinco años en ausencia de recurrencia deberá estar basada en una toma de decisiones compartida entre el paciente y el médico. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)
34. En un paciente con una historia de NMIBC de bajo riesgo, el médico no deberá realizar una vigilancia de rutina con estudios por imágenes del tracto urinario alto. (Opinión de Expertos)
35. En un paciente con una historia de enfermedad Ta de grado bajo y en quien se haya observado un tumor subpapilar (o tumores subpapilares) menor(es) de un centímetro, el médico podrá considerar realizar una fulguración en el consultorio como alternativa a la resección bajo anestesia. (Opinión de Expertos)
36. Para un paciente de riesgo intermedio cuya primera cistoscopia de vigilancia haya sido negativa para la presencia de un tumor, el médico deberá realizar posteriormente una cistoscopia con un estudio de citología cada 3 a 6 meses durante 2 años, luego cada 6 a 12 meses en los años 3 y 4; y luego anualmente en adelante. (Opinión de Expertos)
37. Para un paciente de alto riesgo cuya primera cistoscopia de vigilancia haya sido negativa para la presencia de un tumor, el médico deberá realizar una cistoscopia subsecuente con un estudio de citología cada tres a cuatro meses durante dos años, luego cada seis meses en los años tres y cuatro; y luego anualmente en adelante. (Opinión de Expertos)
38. Para un paciente de riesgo intermedio o de alto riesgo, el médico deberá considerar realizar vigilancia con estudios por imágenes del tracto urinario alto a intervalos de uno a dos años. (Opinión de Expertos)

INTRODUCCIÓN

Propósito

La tasa de supervivencia para la mayoría de los pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC, non-muscle invasive bladder cancer) es favorable; sin embargo, las tasas de recurrencia y la progresión a cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC) son criterios de valoración sustitutos importantes para el pronóstico global, puesto que son determinantes mayores de la evolución a largo plazo. Las tasas de probabilidades de recurrencia y progresión dependen de diversos factores clínicos y patológicos. En consecuencia, son importantes las capacidades para predecir los riesgos de recurrencia y progresión, así como de tratar apropiadamente la enfermedad. Esta guía proporciona un marco de trabajo clínico estratificado de acuerdo con el riesgo, para el manejo del NMIBC.

Metodología

Revisión Sistemática. La revisión sistemática utilizada en la creación de esta guía fue completada en parte a través de la Agencia para la Investigación y la Calidad en el Cuidado de la Salud (AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality) y mediante suplementación adicional que enfocó en mayor detalle preguntas clave adicionales y la literatura más recientemente publicada. Un bibliotecólogo 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. Las búsquedas en las bases de datos dieron como resultado 3,740 artículos potencialmente relevantes. Después de una revisión dual de los resúmenes y los títulos, 643 artículos fueron seleccionados para que se les realice una revisión dual de los textos completos; y se determinó que 149 estudios (en 192 publicaciones) cumplieron con los criterios de inclusión y fueron considerados en esta revisión. Luego, un consultor especialista en metodología actualizó la revisión de la AHRQ hasta el 2 de Septiembre del 2015. También se revisaron las

listas de referencias y las revisiones sistemáticas previas en busca de estudios adicionales. Esta suplementación añadió 29 estudios a la revisión sistemática completada empleada para la creación de los enunciados de la guía.

Extracción y Manejo de la Información. Para los estudios referentes al tratamiento, se extrajo la siguiente información para generar tablas de evidencia: diseño de los estudios, contexto, criterios de inclusión y exclusión, dosis y duración del tratamiento en los grupos experimentales y control, duración del seguimiento, número de sujetos que pasaron por la primera selección (tamizaje), número de sujetos elegibles y características de la población enrolada (incluyendo a la edad, raza, sexo, estadio de la enfermedad y estado funcional), resultados, eventos adversos, retiros debido a la aparición de eventos adversos; y fuentes de financiamiento. Se calcularon los valores del riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95 por ciento asociados, sobre la base de la información proporcionada (tamaños de las muestras y la incidencia de los resultados en cada grupo de intervención). Se observaron las discrepancias entre los resultados calculados y los reportados cuando estuvieron presentes.

Para los estudios referentes a la precisión del diagnóstico, se resumió la siguiente información: contexto, prueba o pruebas para el tamizaje, método para recolectar la información, estándar de referencia, criterios de inclusión, características de la población (incluyendo a las siguientes: edad, sexo, raza, presencia del hábito de fumar, signos o síntomas; y el estadio o grado previo del cáncer de vejiga), la proporción de los individuos con cáncer de vejiga, el estadio y el grado del cáncer de vejiga, la definición de un examen positivo en el tamizaje, la proporción de individuos que no fueron sujetos a evaluación en la prueba de tamizaje, la proporción que no pasó por el estándar de referencia, los resultados y las fuentes de financiamiento. Siempre que fue posible, se crearon tablas de dos por dos a partir de la información proporcionada (tamaño de la muestra, prevalencia, sensibilidad y especificidad); y se compararon con las mediciones calculadas de la precisión del diagnóstico sobre la base de las tablas de dos por dos con los resultados reportados. Se observaron las discrepancias entre los resultados calculados y los 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 precisión y su integridad por un segundo investigador.

Evaluación del Riesgo de Sesgo en los Estudios Individuales. Se evaluó el riesgo para sesgo en los ensayos randomizados y en los estudios observacionales utilizando criterios adaptados de aquellos que fueron desarrollados por la Fuerza de

Trabajo de los Servicios Preventivos de los Estados Unidos (U.S. Preventive Services Task Force).¹ Se calificó a los estudios sobre la prevención del diagnóstico empleando criterios adaptados del instrumento para la Evaluación de la Calidad de los Estudios sobre la Precisión del Diagnóstico (QUADAS-2, Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2).² Se aplicaron estos criterios en conjunto con los abordajes recomendados en la Guía de Métodos (Methods Guide) de la AHRQ³ en busca de las intervenciones médicas y la Guía de Métodos de la AHRQ para las Revisiones de las Pruebas Médicas (Methods Guide for Medical Test Reviews).⁴ Dos investigadores evaluaron en forma independiente el riesgo para sesgo en cada uno de los estudios. Se resolvieron las discrepancias mediante la discusión y el consenso. Cada estudio fue calificado con estos grados del riesgo para sesgo: "bajo," "medio" o "alto".³

Determinación of 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 alguna pregunta particular e incluye no solamente a la calidad de los estudios individuales, sino que también toma en cuenta el diseño del estudio, la consistencia de los hallazgos a lo largo de los estudios, la idoneidad de los tamaños de muestra; y la capacidad de poder 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.⁵

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 perjuicio 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 o un daño 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 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 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 *modifique 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 contundencia 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 contundencia de Grado B, los beneficios y los riesgos/cargas parecen estar equilibrados; y 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 contundencia 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*.

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			
	Fortaleza de la Evidencia A (Alta Certeza)	Fortaleza de la Evidencia B (Certeza Moderada)	Fortaleza de la Evidencia C (Poca Certeza)
Recomendación Contundente (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)
Recomendación Moderada (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
Recomendación Condicional (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
Principio Clínico	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		
Opinión de Expertos	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 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. 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 Cáncer de Vejiga no Músculo Invasivo fue creado en el año 2014 por el Área de Educación e Investigación de la Asociación Urológica Americana (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 de Oncología Urológica (SUO, Society of Urologic Oncology) con experticia específica en esta área, 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 66 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 al PGC y al Consejo de Ciencia y Calidad (Science & Quality Council) para su aprobación. Luego, el documento fue enviado a la Junta Directiva de la AUA para su aprobación final. El financiamiento del Panel fue proporcionado por la AUA; los miembros del Panel no recibieron ninguna remuneración por su trabajo.

ANTECEDENTES

Epidemiología

El cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC, non-muscle-invasive bladder cancer) representa aproximadamente un 75% de los 74,000 casos nuevos estimados de cáncer de vejiga diagnosticados en los Estados Unidos en el año 2015.^{7,8} El cáncer de vejiga es más común en los varones en comparación con las mujeres, con una proporción de aproximadamente 3:1; y es la cuarta malignidad sólida más común en los varones. Se estima que ocurrieron unas 16,000 defunciones en el año 2015, afectando predominantemente a los varones.^{7,9} El cáncer de vejiga afecta primariamente a los americanos de origen caucásico, así como a aquellos mayores de 65 años,

con tasas de mortalidad relativamente estables desde el año 1975.⁹

La información de los registros nacionales del programa de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales (SEER, Surveillance Epidemiology and End Results) de los Estados Unidos demuestra que la incidencia de todos los estadios del NMIBC se ha mantenido relativamente estable durante el periodo de 1988-2006; sin embargo, la incidencia ajustada del estadio Ta ha aumentado significativamente, en tanto que los estadios Tis y T1 han disminuido ligeramente.¹⁰

Etiología

Factores de riesgo. Múltiples factores están asociados con la carcinogénesis en la vejiga; sin embargo, el hábito de fumar tabaco es el factor de riesgo más significativo y más común.¹¹ Si bien dejar de fumar puede disminuir en algo el riesgo de carcinogénesis, las personas que han sido fumadoras aún tienen un mayor riesgo para desarrollar cáncer de vejiga en comparación con aquellos que nunca fumaron.¹¹ Con respecto al NMIBC, el consumo habitual de tabaco y la exposición acumulativa durante la vida pueden estar asociados con la recurrencia y la progresión.^{12,13} Si bien se trata de una lista incompleta, el Panel ha identificado otros factores de riesgo más comunes. La exposición ocupacional a carcinógenos químicos, tales como las aminas aromáticas, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y al arsénico, es otro factor de riesgo reportado.^{14,15} Los pacientes con otras malignidades, tales como linfomas y leucemias, los cuales reciben tratamiento con ciclofosfamida, pueden estar en riesgo para desarrollar cáncer de vejiga.^{16,17} Los pacientes con el síndrome de Lynch también pueden estar en un mayor riesgo para desarrollar un carcinoma urotelial de la vejiga, así como del tracto urinario alto.^{18,19} Las infecciones también aumentan el riesgo para desarrollar cáncer de vejiga; en particular, *Schistosoma hematobium*, el patógeno responsable de la esquistosomiasis, son un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma de células escamosas de la vejiga en ciertas regiones del mundo.²⁰ Al revisar el carcinoma a células escamosas de la vejiga, el uso crónico de catéteres también constituye un factor de riesgo. Adicionalmente, el ácido aristolóquico, un compuesto natural que se encuentra en diversas plantas del género *Aristolochia*, se ha relacionado con el carcinoma urotelial del tracto urinario alto.²¹ Otro factor de riesgo conocido incluye a la irradiación de la pelvis con haces externos.²²

Mecanismo Molecular y Genética. En la actualidad no existe una causa genética o hereditaria aceptada para el cáncer de vejiga; sin embargo, los estudios sugieren que la inestabilidad genómica y las mutaciones/alteraciones en las vías genéticas pueden jugar un papel en la carcinogénesis de la vejiga. Los estudios sugieren que los polimorfismos en dos genes

detoxicantes de carcinógenos, GSTM-1 y NAT-2, pueden ser responsables de una mayor susceptibilidad para desarrollar cáncer de vejiga en ciertos pacientes.²³ La delección del cromosoma 9 es una alteración genética comúnmente hallada en el NMIBC, con pérdida de la heterocigosidad (LOH, loss of heterozygosity) de 9p, una delección homocigótica de CDKN2A; y una pérdida de la expresión de p16 en el NMIBC prediciendo la sobrevida libre de recurrencias.²⁴⁻²⁶ Las mutaciones en los genes supresores de tumores pueden llevar a una ruptura de la regulación del ciclo celular y predispone a la carcinogénesis. El carcinoma in situ (CIS) frecuentemente demuestra mutaciones en los siguientes genes supresores de tumores: TP53, RB1 (retinoblastoma) y PTEN.²⁷ Los oncogenes que promueven el desarrollo de las células tumorales y las alteraciones en las estructuras FGFR3, PIK3CA y RAS son comunes en el NMIBC.^{27,28}

Presentación y Diagnóstico

El síntoma más común en la presentación es hematuria no dolorosa (macroscópica o microscópica). De acuerdo con la Guía de la AUA para el diagnóstico, la evaluación y el seguimiento de los pacientes con microhematuria asintomática (AMH, asymptomatic microhematuria), la frecuencia de las malignidades en el tracto urinario en la AMH es aproximadamente 2.6%.²⁹ Los síntomas irritativos en la micción (por ejemplo, frecuencia, urgencia, disuria) también pueden estar asociados con un CIS en los pacientes que no tienen signos de una infección del tracto urinario. El examen físico rara vez revela hallazgos significativos en los pacientes con NMIBC. Sin embargo, podrá realizarse un examen bimanual bajo anestesia en el momento de la resección transuretral del tumor vesical (TURBT, transurethral resection of bladder tumor); y deberá hacerse cuanto antes si el tumor pareciera ser invasivo. Si bien no está indicado para la búsqueda de rutina y la evaluación de la AMH, podrá utilizarse el estudio de citología de la orina (emitida o por barbotaje) en la vigilancia del cáncer de vejiga en ciertos pacientes, puesto que posee altos valores de sensibilidad y valor predictivo positivo en los tumores de alto grado y en el CIS.^{30,31} Las imágenes axiales con contraste, tales como la tomografía computarizada (CT, computed tomography) o por resonancia magnética (MRI, magnetic resonance imaging) son la modalidad recomendada para obtener imágenes durante el manejo diagnóstico del cáncer de vejiga. También podrá emplearse una pielografía retrógrada y una urografía intravenosa cuando no estén disponibles la CT o la MRI. La ultrasonografía abdomino-pélvica por sí sola puede no proporcionar detalles anatómicos suficientes en las imágenes del tracto urinario alto durante el manejo diagnóstico del cáncer de vejiga.³²

Se confirma el diagnóstico de cáncer de vejiga mediante la visualización directa del tumor y de otras

anormalidades en la mucosa con una excisión endoscópica utilizando cistoscopia y TURBT. Un procedimiento adecuado de TURBT requiere la resección completa de todo el tumor visible con un muestreo adecuado de la vejiga para determinar la profundidad de la invasión.

Estadaje y Gradación

Se separa el estadaje del cáncer de vejiga en el estadio clínico y el estadio patológico, tal como lo describe el Comité Conjunto Americano para el Cáncer (AJCC, American Joint Committee on Cancer), también conocida como la clasificación TNM, Tumor-Node-Metastases (tumor, ganglios, metástasis).³³ El estadio clínico refleja los hallazgos histológicos en la TURBT; el examen físico realizado por el médico, incluyendo el examen bimanual bajo anestesia; y los hallazgos en las imágenes radiológicas. El reporte patológico de la TURBT deberá indicar si está presente invasión de la lamina propria y de la muscularis propria, así como el grado de compromiso, si lo hubiere. Adicionalmente, el patólogo deberá hacer esfuerzos para examinar el espécimen en busca de invasión linfovascular (LVI, lymphovascular invasion) cuando sea aplicable, puesto que ello está asociado con un peor pronóstico.³⁴⁻³⁷ El estadaje patológico, también conocido como estadaje quirúrgico, está basado en la magnitud de la

TABLA 2: Estadaje de los tumores primarios (T) en el cáncer de vejiga³³

TX	No puede evaluarse el tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (CIS)
T1	El tumor invade la <i>lamina propria</i>
T2	El tumor invade la <i>muscularis propria</i>
T2a	El tumor invade la <i>muscularis propria</i> superficial (mitad interna)
T2b	El tumor invade la <i>muscularis propria</i> profunda (mitad externa)
T3	El tumor invade el tejido/la grasa perivesical
T3a	El tumor invade microscópicamente el tejido/la grasa perivesical
T3b	El tumor invade macroscópicamente el tejido y la grasa perivesical (masa extravescical)
T4	El tumor invade la próstata, el útero, la vagina, la pared de la pelvis, o la pared abdominal
T4a	El tumor invade a los órganos adyacentes (útero, ovarios, estroma de la próstata)
T4b	El tumor invade la pared de la pelvis y/o la pared abdominal

enfermedad después de la resección quirúrgica de la vejiga (cistectomía parcial contra cistectomía radical) y de los ganglios linfáticos pélvicos adyacentes. De acuerdo con el sistema de estadiaje del AJCC, el NMIBC incluye lo siguiente: (1) tumores papilares confinados a la mucosa epitelial (estadio Ta), (2) tumores que invaden el tejido subepitelial (por ejemplo, en la lámina propia; T1) y (3) Tis. (Tabla 2).

El grado del tumor es un factor pronóstico importante para determinar los riesgos de recurrencia y progresión en el cáncer de vejiga. Antes de la clasificación revisada del año 2004, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 1973 era el formato ampliamente aceptado para la gradación de las neoplasias de la vejiga.^{38,39} La versión de 1973 denominaba a los tumores papiloma, de los grados 1, 2, o 3, en tanto que la revisión del año 2004 denominó a los tumores como de grado 'bajo' o 'alto'. El grado 2 en la clasificación de 1973 o los tumores de grado 'intermedio' ahora han sido reclasificados como de grado 'bajo' o 'alto', dependiendo de la morfología celular.^{38,39} Adicionalmente, la clasificación del año 2004 introdujo la nueva categoría de neoplasia urotelial papilar con un bajo potencial maligno, para describir a las lesiones con una cifra aumentada de capas uroteliales al compararse contra el papiloma, pero sin las características citológicas de malignidad. El sistema de gradación de la OMS/Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP, International Society of Urological Pathology) del año 2004 ahora es el sistema más ampliamente utilizado y aceptado en los Estados Unidos. (Tabla 3)

TABLA 3: Clasificación de las Neoplasias Uroteliales no Músculo Invasivas de la Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional de Patólogos Urológicos para el Año 2004³⁸

Hiperplasia (plana y papilar)
Atipia reactiva
Atipia de significado desconocido
Displasia urotelial
CIS urotelial
Papiloma urotelial
Neoplasia urotelial papilar con un bajo potencial maligno
Carcinoma urotelial papilar de grado bajo y no músculo invasivo
Carcinoma urotelial papilar de alto grado y no músculo invasivo

Pronóstico

El pronóstico para la sobrevida de los pacientes con NMIBC es relativamente favorable, con la sobrevida específica para el cáncer (CSS, cancer-specific survival) en la enfermedad de alto grado que fluctúa en aproximadamente 70-85% a 10 años; y un valor mucho más elevado en la enfermedad de grado bajo.^{40,41} Las tasas de recurrencia y de progresión a un cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC, muscle-invasive bladder cancer) son criterios de valoración sustitutos para el pronóstico en el NMIBC, puesto que estos valores son determinantes mayores de la evolución en el largo plazo. Sin embargo, el NMIBC es un grupo clínicamente heterogéneo de cánceres, con un amplio rango de probabilidades de recurrencia y progresión que dependen en diversos factores clínicos y patológicos. Por ejemplo, el seguimiento a largo plazo de las lesiones Ta de grado bajo demuestra una tasa de recurrencia de aproximadamente 55%, pero con un porcentaje mucho menor (6%) que experimenta progresión del estadio.⁴² En contraste, las lesiones T1 de alto grado tienen tanto un riesgo significativo de recurrencia (45%) como una mayor probabilidad de progresión (17%) en series de una sola institución.⁴⁰ En consecuencia, la capacidad para predecir la recurrencia y el riesgo de progresión en el NMIBC, sobre la base de las características de la enfermedad específicas para el paciente, posee significado para el pronóstico. La estratificación del riesgo en el NMIBC ayuda a tomar decisiones personalizadas para el tratamiento y las estrategias de vigilancia, en contraste con un abordaje "de talla única".

Estratificación del Riesgo

Se ha realizado un esfuerzo significativo para desarrollar herramientas dedicadas a la estratificación del riesgo y proponer un pronóstico. Un sistema ampliamente utilizado es la calculadora de riesgo de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer), el cual está basado en los resultados combinados de siete estudios que incluyeron a pacientes con NMIBC.⁴³ Con el empleo de variables clínicas y patológicas en un sistema de puntajes, la calculadora de la EORTC proporciona una probabilidad de recurrencia y progresión a uno y cinco años, respectivamente. Los factores importantes para la recurrencia identificados por el estudio de la EORTC incluyen a la tasa de recurrencias previa, el número de tumores y el tamaño del tumor.⁴³ Con respecto a la progresión, los factores importantes incluyen al estadio T, la presencia de CIS, y el grado. Una segunda herramienta para la estratificación del riesgo es la desarrollada por el Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO).⁴⁴ Estos modelos son ejemplos de sistemas para la estratificación del riesgo que han sido cuidadosamente contruidos; sin

embargo, éstos poseen limitaciones. Ambas herramientas se encuentran limitadas por la falta de aplicabilidad a las poblaciones habituales de pacientes, debido a que pocos pacientes de la cohorte para el desarrollo recibieron mantenimiento con BCG, fueron sometidos a una resección transuretral para reestadaje, o recibieron mitomicina C en una dosis única en el postoperatorio. Una actualización reciente del nomograma de la EORTC para la estratificación del riesgo intentó referirse a la falta de mantenimiento con BCG en los estudios anteriores, analizando una cohorte de pacientes que fueron tratados con BCG durante uno a tres años. Esta cohorte actualizada en el estudio no tuvo pacientes con CIS y nuevamente estuvo limitada por la ausencia de una nueva resección como rutina.⁴⁵ Adicionalmente, el calculador del riesgo de la EORTC utiliza el sistema de gradación de la OMS del año 1973 para generar probabilidades de riesgo, en oposición a la versión del año 2004. Tal como se ha mencionado previamente, la revisión del año 2004 es la clasificación actualmente aceptada para establecer el grado de los tumores; por tanto, las tablas de riesgo de la EORTC no se utilizan comúnmente en los Estados Unidos.

Se evalúan los agrupamientos de riesgo de acuerdo con su capacidad para predecir la evolución de los pacientes que se percibe son similares entre sí. La herramienta más comúnmente utilizada para evaluar la precisión de los agrupamientos de riesgo es el índice de concordancia (C-index). Este instrumento es una medición de la capacidad de una herramienta para la evaluación del riesgo con el fin de separar a aquellos pacientes con el resultado de interés de aquellos que no tienen el resultado de interés (por ejemplo, recurrencia o progresión).⁴⁶ Un valor de 0.5 en el C-index implica que la capacidad para predecir la evolución no es mejor que el azar. Para el estudio original del EORTC, los valores del C-index para la recurrencia y la progresión fueron 0.66 y 0.75, respectivamente; y 0.64 y 0.7, respectivamente, en el estudio CUETO.^{43,44} Una limitación adicional importante de los modelos existentes para la estratificación del riesgo es que ninguno ha reportado mediciones formales de calibración (el grado en el cual las estimaciones para el riesgo predichas y observadas coinciden). Diversos estudios han evaluado en forma retrospectiva la capacidad de los modelos de la EORTC y del estudio CUETO para predecir el riesgo de recurrencia y de progresión en otras poblaciones de pacientes.⁴⁷⁻⁵² Estos intentos de hacer una validación externa empleando otras poblaciones de pacientes han producido resultados variables en el C-index; y subrayan el hecho de que ambos instrumentos están limitados por una calibración subóptima y por sesgos inherentes sobre la base de sus diseños. La evaluación de los estudios citados que investigan la utilidad de la estratificación del riesgo en múltiples poblaciones demuestra que tienen una capacidad pobre a regular

para discriminar el riesgo de una recurrencia (C-index en 0.52 a 0.66); y una capacidad buena a regular (C-index en 0.62 a 0.81) para discriminar el riesgo de progresión.

El Panel reconoce que la evidencia de Nivel A no sustenta que la estratificación afecte la recurrencia y la progresión de la enfermedad, o la sobrevida. Sin embargo, a pesar de la falta de evidencia que confirme una influencia positiva en la evolución clínica, el Panel está de acuerdo en que existe valor en crear categorías fundamentales que estimen ampliamente las probabilidades de recurrencia y progresión. El Panel decidió la creación de tal sistema, resumiendo a las categorías como de 'bajo riesgo', 'riesgo intermedio' y 'alto riesgo' para la recurrencia y/o para la progresión. (Tabla 4) Este sistema para el agrupamiento del riesgo es una herramienta simple, con el propósito de utilizarse en la práctica clínica como un marco de trabajo general para orientar la consejería de los pacientes y ayudar en las decisiones correspondientes al tratamiento y la vigilancia sobre la base del pronóstico. Si bien existen similitudes entre las categorías de riesgo actuales que han sido delineadas en la Guía y en la estratificación por la EORTC, deberá observarse que no están basadas en un meta-análisis o en estudios originales; y representan el consenso del Panel en referencia a las probabilidades de recurrencia y progresión. Para desarrollar los agrupamientos de riesgo actuales, el Panel estableció definir primero a aquellos que se encontraban en un riesgo mínimo y máximo para hacer recurrencia y/o progresión. Luego, se incorporaron en el sistema de agrupamiento numerosos escenarios clínicos sobre la base de las características de la enfermedad; y cada uno fue colocado en una categoría sobre la base de un consenso unánime de los expertos y en la información publicada disponible. El Panel también reconoce que el grupo de riesgo intermedio es en cierta forma heterogéneo; y la evolución de los pacientes al interior de este grupo aún puede exhibir cierta variación a lo largo del espectro del riesgo de recurrencia y progresión.

Un rasgo específico en el Sistema de Estratificación del Riesgo en la Guía de las entidades AUA/SUO es la incorporación de una terapia intravesical previa con BCG para el pronóstico. Existe información limitada que demuestra que los pacientes que tienen enfermedad persistente o recurrente a seis meses después de la terapia con BCG se encuentran en un mayor riesgo para desarrollar progresión de la enfermedad.^{53,54} En esta manera, el Panel razona que los pacientes que se encuentran en un riesgo intermedio y que demuestran fracasar con la administración de la BCG deberán ser reestratificados hacia el grupo de alto riesgo. La base racional para este abordaje es que aquellos pacientes que no responden a una terapia intravesical estándar probablemente albergan una enfermedad más agresiva en comparación con lo implicado a partir de sus

TABLA 4: Estratificación del Riesgo según la AUA para el Cáncer de Vejiga no Músculo Invasivo

Bajo Riesgo	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo
Ta de LG ^a , solitario, ≤ 3 cm	Recurrencia dentro de 1 año, Ta de LG	T1 de HG
PUNLMP ^b	Ta de LG, solitario, > 3 cm	Cualquier Ta de HG y recurrente
	Ta de LG, multifocal	Ta de HG, >3 cm (o multifocal)
	Ta de HG ^c , ≤ 3 cm	Cualquier CIS ^d
	T1 de LG	Cualquier falla de la BCG en un paciente de HG
		Cualquier histología variante
		Cualquier LVI ^e
		Cualquier compromiso de HG en la uretra prostática

^aLG = de grado bajo (low grade); ^bPUNLMP = neoplasia papilar urotelial con un bajo potencial maligno (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential); ^cHG = de alto grado (high grade); ^dCIS= carcinoma *in situ*; ^eLVI = invasión linfovascular (lymphovascular invasión)

características clínicas o patológicas; en consecuencia, la falta de respuesta sirve como un marcador sustituto para un mayor riesgo de hacer recurrencia y/o progresión de la enfermedad. El Panel también entiende y aprecia que al interior de cada uno de estos estratos de riesgo un paciente individual puede tener más o menos rasgos preocupantes que pueden influir en su manejo.

El Panel reconoce la necesidad de realizar una validación de estos grupos de riesgo en cohortes contemporáneas y a gran escala de pacientes, con el fin de valorar el desempeño del modelo para predecir la recurrencia y la progresión de la enfermedad.

ENUNCIADOS DE LA GUÍA

Diagnosis

- 1. En el momento de la resección de una lesión sospechosa de cáncer de vejiga, el médico deberá realizar un examen cistoscópico detallado de la uretra y vejiga del paciente en su integridad, en donde se evalúe y documente el tamaño, la localización y la configuración del tumor, así como el número de lesiones y verificar la presencia de anomalías en la mucosa. (Principio Clínico)**

El diagnóstico del cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC, non-muscle-invasive bladder cancer) se basa en la cistoscopia y en la toma de muestras de tejidos. La evaluación cistoscópica inicial a menudo se realiza en el contexto del consultorio, con o sin biopsias del/de los tumores(es) visualizado

(s). La cistoscopia flexible, en conjunto con un agente anestésico lubricante tópico, disminuye el malestar de los pacientes durante el procedimiento, particularmente en los varones.⁵⁵ La mayoría de los casos de NMIBC es tratada inicialmente con una resección transuretral, pero un cuidadoso examen cistoscópico de la uretra y la vejiga en su integridad deberá preceder a la resección.⁵⁶ Sin embargo, los cirujanos podrán proceder directamente a realizar una resección transuretral del tumor vesical (TURBT, transurethral resection of a bladder tumor) si la tomografía computarizada (CT, computed tomography) o las imágenes por resonancia magnética (MRI, magnetic resonance imaging) revelan la presencia de una lesión de la vejiga durante la evaluación de la hematuria. Durante la resección, los tumores con un tamaño significativo deberán ser resecados y rotulados. Deberá documentarse en una forma consistente la localización anatómica de los tumores con respecto al cuello de la vejiga y los orificios ureterales, así como la configuración del tumor (papilar o sénil), así como el tamaño y el número de tumores (por ejemplo, con un diagrama, descripción en un texto), a fin de tener información para el seguimiento a futuro y evaluar la respuesta al tratamiento.

- 2. En el momento del diagnóstico inicial de un paciente con cáncer de vejiga, el médico deberá realizar una resección visual completa del (de los) tumor(es) vesical(es), siempre que sea técnicamente factible. (Principio Clínico)**

Una TURBT incompleta es probablemente un factor contributivo significativo para las recurrencias tempranas del cáncer de vejiga, puesto que los tumores se observan en la primera cistoscopia de vigilancia en hasta un 45%

de los pacientes.⁵⁷ En consecuencia, una TURBT completa es crítica en el manejo del NMIBC para tener el tipo preciso del tumor, así como hacer el estadiaje, la gradación y la optimización de los resultados de los pacientes.⁵⁷⁻⁵⁹ La ausencia del músculo detrusor en los especímenes de resección está asociada con un mayor riesgo de un subestadiaje, presencia de enfermedad residual en una TURBT repetida; y con una recurrencia precoz del tumor.^{59,60} Adicionalmente a una resección completa, el examen bimanual bajo anestesia después de haber efectuado la TURBT también puede asistir con el estadiaje clínico. Los métodos mejorados en la cistoscopia y las nuevas técnicas de resección, tales como el electrocauterio bipolar, podrán servir para favorecer una resección completa y reducir las complicaciones de la TURBT.⁶¹⁻⁶³ Sin embargo, para los pacientes con una historia de tumores Ta pequeños y de grado bajo, la cistoscopia realizada en el consultorio y la fulguración de las recurrencias pequeñas, o aun la vigilancia cistoscópica son opciones para el tratamiento; y pueden disminuir la carga terapéutica global.⁶⁴⁻⁶⁷ Se requieren experiencias clínicas emergentes a mayor escala y estudios confirmatorios, para validar estos abordajes conservadores.

3. El médico deberá realizar estudios por imágenes del tracto urinario alto como un componente de la evaluación inicial de un paciente con cáncer de vejiga. (Principio Clínico)

En los pacientes con una historia conocida de cáncer de vejiga, los tumores del tracto urinario alto ocurren en menos del 5% de los pacientes; y pueden ser evaluados con técnicas de imágenes comunes, incluyendo a la pielografía retrógrada, la CT y la MRI, así como con la ultrasonografía transabdominal (US), en casos seleccionados. La urografía con CT o la urografía con resonancia magnética (MR, magnetic resonance) tienen ventajas con respecto al US, mostrando no solamente una hidronefrosis potencial, sino también los defectos de llenado, así como los ganglios linfáticos regionales y los órganos adyacentes. El US y la pielografía retrógrada están típicamente reservados para los pacientes con una función renal que no tolera la CT o la MRI mejoradas con contraste. La incidencia global de hallazgos significativos con las imágenes del tracto urinario alto en los pacientes con cáncer de vejiga es baja, pero aumenta con los tumores del trigono, el carcinoma in situ (CIS) y la enfermedad de alto riesgo.^{68,69} No está claro el momento para un estudio por imágenes inicial del tracto urinario alto para el cáncer de vejiga, pero probablemente deberá ser estratificado para el riesgo; y por lo general dentro de unos seis meses del diagnóstico inicial. Deberán realizarse estudios por imágenes repetidos del tracto urinario alto cada uno a dos años en un paciente de alto riesgo.

4. En un paciente con historia de cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC, non-muscle-invasive bladder cancer) con cistoscopia normal y citología positiva, el médico deberá considerar tomar biopsias de la próstata por la vía uretral y estudios por imágenes del tracto urinario alto, así como trabajar con técnicas mejoradas de cistoscopia (cistoscopia con luz azul, cuando se encuentre disponible), ureteroscopia, o biopsias de vejiga en forma aleatoria. (Opinión de Expertos)

La probabilidad de detectar un CIS en biopsias aleatorias de la vejiga en pacientes con enfermedad de bajo riesgo es extremadamente baja, pero aumenta significativamente en los pacientes con enfermedad de alto riesgo o con citología positiva.^{70,71} Similarmente, el compromiso de la uretra prostática es muy poco común en los varones con enfermedad de bajo riesgo, pero aumenta substancialmente en la presencia de CIS, enfermedad multifocal; y en los tumores del cuello vesical y del trigono.^{40,72} Más aun, las técnicas de cistoscopia mejoradas, incluyendo a la cistoscopia con luz azul (BLC, blue light cystoscopy) y las imágenes en banda estrecha (NBI, narrow-band imaging), parecen ser particularmente valiosas para el diagnóstico de un carcinoma urotelial en el contexto de una citología positiva, pero con una cistoscopia de luz blanca negativa (WLC, white light cystoscopy).^{73,74}

Estratificación del Riesgo

5. En el momento de cada ocurrencia/recurrencia, el médico deberá asignar un estadio clínico y clasificar al paciente apropiadamente como de riesgo "bajo", "intermedio", o "alto". (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

Al crear el Sistema para la Estratificación del Riesgo en la Guía de la AUA/SUO (Asociación Urológica Americana, Sociedad de Oncología Urológica [Society of Urological Oncology]) (Guideline Risk Stratification System) (ver la Tabla 4), el Panel decidió adherirse a los principios generales de los modelos de la EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer [European Organization for Research and Treatment of Cancer]) y CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico) al incluir a los factores que se había encontrado que tienen un impacto significativo en los riesgos de recurrencia y progresión, tales como el tamaño del tumor, la focalidad del tumor, el grado y el estadio. Sin embargo, adicionalmente, el Panel incorporó evidencia proveniente de otros estudios, la cual ha demostrado que la invasión linfovascular, el compromiso de la uretra prostática, una histología variante y una pobre

respuesta a la BCG también confieren un alto riesgo para la progresión a invasión muscular.^{53,54,75-77}

La estratificación del riesgo para cada paciente es un proceso dinámico e iterativo. Los pacientes pueden tener recurrencia en múltiples ocasiones durante la continuidad de su manejo; y pueden enfrentar intervenciones terapéuticas repetitivas, tales como una terapia intravesical. Aquellos pacientes que hacen recurrencia después de una terapia estándar intravesical óptima probablemente albergan una enfermedad más agresiva que aquella implicada por las características clínicas o patológicas; como tales, una evaluación y una clasificación continua del riesgo son necesarias para un manejo óptimo de los pacientes antes de cada decisión concerniente al tratamiento.

Histologías Variantes

6. Un patólogo genitourinario con experiencia deberá revisar los especímenes de patología de un paciente en quien haya alguna duda con respecto a una histología variante o histología que se sospeche como variante (por ejemplo, micropapilar, anidada, plasmocitoide, neuroendocrina, sarcomatoide), diferenciación escamosa o glandular extensa, o la presencia/ausencia de invasión linfovascular. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

El reporte de patología deberá especificar la presencia y el porcentaje de una histología variante (por ejemplo, diferenciación escamosa y/o glandular, micropapilar, anidada, plasmocitoide, neuroendocrina, sarcomatoide), así como la presencia o ausencia de invasión linfovascular (LVI, lymphovascular invasion). Estas variantes histológicas actualmente reconocidas son menos comunes; y pueden influir en el pronóstico de la enfermedad y en las elecciones del tratamiento. El Panel reconoce que se continuará determinando los subtipos patológicos y moleculares futuros; y que estos podrán requerir una revisión secundaria. En los casos de enfermedad no músculo invasiva, es obligatorio hacer una nueva resección para descartar la presencia de enfermedad músculo invasiva, dada la elevada frecuencia de progresión en el estadio con una histología variante. Diversos estudios sugieren que la diferenciación variante puede afectar la sobrevida; sin embargo, existe poca información debido a lo inusual de la mayoría de las variantes. Algunas de las variantes, tales como la micropapilar, han sido descritas bastante recientemente (1994); y otras no han sido reconocidas o han sido colocadas en estadios menos avanzados.⁷⁸ En un estudio de la Clínica Mayo, la reevaluación patológica de especímenes de cistectomía identificó histologías variantes en hasta una tercera parte de los pacientes que fueron inicialmente clasificados como carcinoma urotelial puro.⁷⁹ En

comparación con los pacientes con carcinoma urotelial puro, aquellos con una histología variante tienen una mayor incidencia de enfermedad localmente avanzada y una peor sobrevida.⁸⁰⁻⁸²

Se define al diagnóstico de LVI por la presencia de tumor dentro de los espacios revestidos por el endotelio. Numerosos estudios han documentado la importancia clínica de la LVI como un importante marcador pronóstico para determinar un estadio más comprometido, el compromiso de los ganglios linfáticos, la recurrencia y una menor sobrevida global.³⁴⁻³⁷ En consecuencia, el comité piensa que es importante el reporte de la presencia o ausencia de LVI.

7. Si se considerara un abordaje preservando la vejiga en un paciente con histología variante, entonces el médico deberá realizar una resección transuretral del tumor vesical (TURBT, transurethral resection of a bladder tumor) para hacer un reestadiaje entre cuatro a seis semanas de la TURBT inicial. (Opinión de Expertos)

Históricamente, las histologías variantes han sido poco apreciadas y subreportadas, pero se está acumulando información con respecto a su agresividad. Con su riesgo potencial, el comité piensa que si el médico está considerando cualquier tratamiento que preserve la vejiga, entonces como mínimo, deberá realizarse una nueva TURBT para determinar el estadio clínico de estos tipos de tumor.

La presencia de una histología variante dentro del espécimen de TURBT está uniformemente asociada con enfermedad de alto grado y casi siempre invasiva. En un estudio, el 86% de los pacientes con una histología variante presentaron enfermedad músculo invasiva en la TURBT en comparación con un 53% de aquellos que tuvieron un carcinoma urotelial puro de alto grado. En la cistectomía, se encontró que un 64% de los pacientes con histología variante tuvieron enfermedad T3-T4 en comparación con un 34% de aquellos con un carcinoma urotelial puro de alto grado.⁸³ De este modo, los pacientes con características de histología mixta por lo general no son buenos candidatos para los protocolos que preservan la vejiga; y se les maneja mejor con una modalidad agresiva de tratamiento.⁸⁴

8. Debido a la elevada tasa de reestadiajes asociada con la histología variante, el médico deberá considerar ofrecer una cistectomía radical de inicio. (Opinión de Expertos)

Existe falta de evidencia con respecto a la eficacia de la terapia intravesical para los pacientes con un carcinoma urotelial no músculo invasivo y una histología variante. Dada la elevada frecuencia de un estadiaje con mayor compromiso asociado con una histología variante y la presencia de LVI, los cirujanos deberán considerar ofrecer a los pacientes una cistectomía precoz.⁸³⁻⁸⁵

Marcadores en la Orina después del Diagnóstico del Cáncer de Vejiga

9. En la búsqueda del NMIBC, el médico no deberá utilizar biomarcadores urinarios reemplazando a la evaluación cistoscópica. (Recomendación Contundente; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)

Durante muchos años, los investigadores han intentado identificar y utilizar marcadores urinarios para la detección del cáncer de vejiga. La citología de la orina emitida ha sido la base del diagnóstico del cáncer de vejiga basado en la orina, desde la descripción inicial por Papanicolaou y Marshall.⁸⁶ Sin embargo, la citología de la orina posee diversas desventajas, incluyendo una pobre sensibilidad para los tumores de grado bajo/estadio bajo, falta de consistencia entre los observadores, una serie de

lecturas (por ejemplo, atípica, atípica-sospechosa, no diagnóstica), la necesidad de enviar el espécimen a un laboratorio externo; y una demora para obtener los resultados.⁸⁷ Estas desventajas han inspirado la búsqueda de un marcador urinario más sensible para el cáncer de la vejiga.

Se ha investigado y desarrollado a varios marcadores a lo largo de las últimas tres décadas, con cinco de estos marcadores que han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, Food and Drug Administration) y/o que se encuentran comercialmente disponibles en los Estados Unidos.^{88,89} Las pruebas NMP22® y BTA® son en base a proteínas, en tanto que las pruebas UroVysion® FISH, ImmunoCyt™ y Cxbladder™ son en base a células. Se presentan en la Tabla 5 la sensibilidad consolidada, juntamente con la sensibilidad, la especificidad y las tasas de probabilidades positivas y negativas.⁹⁰

TABLA 5: Características del Desempeño de los Marcadores Urinarios Comúnmente Empleados y Aprobados por la FDA⁹⁰

Marcador	Sensibilidad	Especificidad	Razón de probabilidades positiva (IC al 95%)	Razón de probabilidades negativa (IC al 95%)
NMP22® cuantitativo			3.05 (2.28-4.10)	0.40 (0.32-0.50)
Global	69%	77%		
Diagnóstico	67%	84%		
Vigilancia	61%	71%		
NMP22® cualitativo			4.89 (3.23-7.40)	0.48 (0.33-0.71)
Global	58%	88%		
Diagnóstico	47%	93%		
Vigilancia	70%	83%		
BTA® cuantitativo Global			2.52 (1.86-3.41)	0.47 (0.37-0.61)
Diagnóstico	65%	74%		
Vigilancia	76%	53%		
	58%	79%		
BTA® cualitativo			2.80 (2.31-3.39)	0.47 (0.30-0.55)
Global	64%	77%		
Diagnóstico	76%	78%		
Vigilancia	60%	76%		
UroVysion® FISH			5.02 (2.93-8.60)	0.42 (0.30-0.59)
Global	63%	87%		
Diagnóstico	73%	95%		
Vigilancia	55%	80%		
ImmunoCyt™			3.49 (2.82-4.32)	0.29 (0.20-0.41)
Global	78%	78%		
Diagnóstico	85%	83%		
Vigilancia	75%	76%		
Cxbladder™	82%	85%	5.53 (4.28-7.15)	0.13-0.36)

La prueba NMP22® está disponible como un método a trabajarse en el lugar de atención (NMP22BladderChek®) o en un formato más cuantitativo. Esta prueba identifica una proteína de la matriz nuclear que está involucrada en el complejo de la mitosis. La prueba BTA® identifica un antígeno de la membrana basal que está relacionado con el factor H del complemento y que está presente en la orina en niveles aumentados en los pacientes con cáncer de vejiga. Al igual que la prueba NMP22®, la prueba BTA® también está disponible en formatos cualitativos y cuantitativos. Ambas pruebas han sido aprobadas por la FDA para su evaluación inicial y la vigilancia del cáncer de vejiga; sin embargo, estos marcadores urinarios en base a proteínas tienen una tendencia a mostrar falsos positivos en la presencia de inflamación, lo cual da como resultado una menor especificidad en comparación con la citología de la orina. Ello puede dar como resultado someter a los pacientes a evaluaciones diagnósticas innecesarias.

La prueba UroVysion® (FISH, hibridación con fluorescencia in situ [fluorescence in situ hybridization]) identifica a los números de copias alterados de cuatro cromosomas específicos, o la pérdida de regiones del cromosoma 9p utilizando sondas fluorescentes. La prueba ImmunoCyt™ identifica a tres glicoproteínas de la superficie celular que están presentes en la membrana de las células cancerosas y que pueden utilizarse juntamente con la citología para mejorar la sensibilidad de esta. La prueba Cxbladder™ identifica la presencia de cinco fragmentos del ácido ribonucleico mensajero (mARN) en la orina que son expresados en niveles elevados en los pacientes con cáncer de vejiga.⁸⁹ Uno de tales fragmentos, CXCR2, es un marcador inflamatorio que ayuda a discriminar los casos falsos positivos. Esta prueba parece estar en capacidad de distinguir entre los tumores de bajo grado y de alto grado; y puede tener un mejor rendimiento en comparación con los marcadores en base a proteínas, tales como NMP22® y BTA®. Si bien no es una lista completa, dada la menor especificidad de la totalidad de los otros marcadores urinarios actualmente disponibles en la citología de la orina, así como por otras preocupaciones, no ha sido ampliamente adoptado el uso de los marcadores citados.

Las comparaciones directas de los marcadores de proteínas, tales como NMP22® y BTA®, sugieren que existen pocas diferencias en cuanto a la sensibilidad o la especificidad entre ellos. La comparación entre ImmunoCyt™ y UroVysion® FISH sugiere que ImmunoCyt™ posee una mayor sensibilidad, pero una menor especificidad con respecto a UroVysion® FISH. La mayoría de los estudios que evaluaron a estos marcadores utilizaron a la cistoscopia como estándar de oro para detectar los tumores, en tanto que algunos emplearon a la evaluación por patología del espécimen

de la biopsia como referencia final. Es difícil realizar comparaciones directas entre los marcadores; y dada la incertidumbre en la sensibilidad, estas pruebas **no pueden** utilizarse para reemplazar a la cistoscopia.

Continúa evaluándose el papel de los marcadores como adjuntos a la cistoscopia en algunas instancias seleccionadas, juntamente con la citología de la orina. Un análisis detallado de la literatura demostró que los marcadores urinarios poseen mayor sensibilidad y especificidad conforme aumentan tanto el grado como el estadio del tumor. La sensibilidad de los marcadores urinarios mejora en los pacientes con tumores de mayor tamaño. Diversos estudios han examinado a los marcadores para el tamizaje en busca de un cáncer de vejiga en poblaciones de alto riesgo.^{92,93} El empleo de los marcadores urinarios podría potencialmente reducir la frecuencia de la cistoscopia en el tamizaje.⁹⁴ Si bien es una idea interesante, la prevalencia del cáncer de vejiga aun en individuos de alto riesgo no es lo suficientemente alta como para justificar que se haga un tamizaje de rutina en la actualidad. Más aun, los marcadores de proteínas utilizados en el lugar de atención y que se emplean en el tamizaje no parecen ser de ayuda para identificar a los cánceres detectables en el tamizaje;^{94,95} en consecuencia, no puede respaldarse este abordaje.

10. En un paciente con una historia de cáncer de bajo riesgo y una cistoscopia normal, el médico no deberá utilizar de rutina un biomarcador o citología urinaria durante la vigilancia. (Opinión de Expertos)

Se ha evaluado a muchos marcadores urinarios y aun varios han sido aprobados por la FDA en el contexto de la vigilancia del cáncer de vejiga recurrente. Sin embargo, mientras que exhiben una excelente sensibilidad, particularmente en los tumores de grado bajo, su especificidad aun es menor con respecto a la de la citología urinaria; y si bien la sensibilidad de la citología para el cáncer de alto riesgo y de riesgo intermedio puede aproximarse a un 80%, su nivel para detectar un cáncer de bajo riesgo es bajo (aproximadamente un 20%).^{87,96} En consecuencia, esta baja sensibilidad hace que la citología tenga poco uso en este contexto.⁹⁷ Mientras que la prueba ImmunoCyt™ parece tener los máximos valores de sensibilidad y especificidad en el contexto de la vigilancia, la sensibilidad aún se queda corta con respecto a la citología urinaria. Como los tumores de vejiga recurrentes detectados durante la vigilancia tienden a ser de menor tamaño en comparación con los tumores primarios, la cantidad de proteínas expresada por estos tumores de menor tamaño también es menor. Ello ha llevado a que se sugiera que se requiere utilizar puntos de corte más bajos para los marcadores en base a proteínas, tales como NMP22®, apuntando a mejorar

la sensibilidad para detectar los tumores recurrentes pequeños de la vejiga. Si bien por lo menos un estudio prospectivo randomizado reportó que cuando el médico conoce el resultado del marcador, él/ella detecta y toma biopsias a más tumores,⁹⁸ aún se desconoce si ello da como resultado algún beneficio o perjuicio clínico. Entre otras cosas, los nuevos marcadores en la orina estuvieron dirigidos específicamente para superar la baja tasa de detección de la citología urinaria en los tumores de grado bajo, pero ello se obtuvo a expensas de la especificidad. Con la falta global de la combinación de especificidad y sensibilidad efectivas para los pacientes de bajo riesgo, el Panel piensa que no deberán utilizarse de rutina para la vigilancia los biomarcadores urinarios y la citología actualmente empleados para la vigilancia en estos pacientes.

11. En un paciente con NMIBC, el médico podrá emplear biomarcadores para evaluar la respuesta a la administración intravesical de BCG (UroVysion® FISH) y adjudicar un resultado equívoco en la citología (UroVysion® FISH e ImmunoCyt™). (Opinión de Expertos)

La presencia de inflamación significativa inmediatamente después de la instilación de BCG puede afectar la precisión de la citología urinaria. Pueden utilizarse los marcadores urinarios para evaluar la respuesta a la terapia intravesical con BCG. Al examinar los cambios en los resultados de la prueba UroVysion® FISH antes y después de un curso de inducción o tras un curso de inducción + mantenimiento con BCG, varios estudios han observado una correlación entre la respuesta a la BCG y la probabilidad de progresión de la enfermedad.⁹⁹⁻¹⁰³ Sobre la base de los estudios citados, parece ser que la presencia de un resultado persistentemente positivo en la prueba UroVysion® FISH después de haber completado la inducción con BCG predice una pobre respuesta a la terapia con BCG, con una mayor probabilidad de recurrencia y progresión. Sobre la base de esta información, los médicos pueden utilizar la prueba UroVysion® FISH como una primera guía para predecir la respuesta a la terapia intravesical con BCG. No se ha evaluado a plenitud la utilidad de los marcadores en base a proteínas en este contexto; pero, al igual que con la citología, la inflamación también puede impactar negativamente en su capacidad para predecir una respuesta.

Puede ocurrir un resultado equívoco en la citología de la orina en tanto como un 21% de los pacientes que estén siendo evaluados por hematuria.¹⁰⁴ Realizar un manejo diagnóstico completo para descartar la presencia de cáncer típicamente es el abordaje de base en muchos de estos pacientes con lecturas atípicas en la citología; y es una razón por la cual ya no se respalda su empleo de rutina en muchos pacientes con

resultados de citología atípica; y es una razón por la cual ya no se respalda su empleo en las evaluaciones de la hematuria. Aun en los pacientes con cánceres de alto grado, la citología puede ser interpretada como sospechosa o atípica.^{105,106} En consecuencia, el uso de otra prueba para dirimir una lectura de citología atípica o equívoca puede ser de ayuda para reducir la necesidad de realizar evaluaciones diagnósticas innecesarias en los pacientes con cáncer de vejiga de riesgo intermedio y alto riesgo. Diversos estudios han utilizado las pruebas ImmunoCyt™¹⁰⁷ y UroVysion® FISH¹⁰⁸ en este contexto. Se ha encontrado que estos dos marcadores urinarios ayudan a distinguir entre los pacientes con malignidad contra la ausencia de recurrencias.

Algunos pacientes pueden presentarse con un resultado positivo en el marcador urinario a la vez que la vejiga tiene una apariencia libre de tumor en la cistoscopia. Una proporción de estos pacientes, más no la totalidad de ellos, desarrolla subsecuentemente tumores que son identificables en la cistoscopia. En tales instancias, el marcador urinario está en capacidad de identificar un tumor antes que se manifieste, dando como resultado un resultado "anticipatorio positivo" en la prueba. Entre los nuevos marcadores, se ha encontrado que UroVysion® FISH produce un resultado "anticipatorio positivo" en la prueba en aproximadamente 30-40% de los pacientes.^{109,110} Un estudio reciente sugiere que los pacientes con una citología atípica y un resultado positivo del marcador UroVysion® FISH pueden desarrollar tumores identificables recurrentes más tempranamente que los pacientes con un resultado negativo en el marcador UroVysion® FISH.¹¹¹ A la luz de estos resultados, estos pacientes deberán continuar bajo vigilancia cercana, pero no todos desarrollarán tumores identificables.

**Resección transuretral del tumor vesical (TURBT, transurethral resection of a bladder tumor)/
Resección Repetida: Momento, Técnica, Meta, Indicación**

12. En un paciente con enfermedad no músculo invasiva que haya sido sometido a una resección inicial incompleta (no todo el tumor visible es tratado), el médico deberá realizar una resección transuretral repetida o un tratamiento endoscópico de la totalidad del tumor remanente si ello fuera técnicamente factible. (Recomendación Contundente; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)

Una resección incompleta probablemente es un factor contributorio significativo para lo que se ha descrito y diagnosticado como recurrencias tempranas, puesto que se han observado tumores en la primera evaluación cistoscópica hasta en un 45% de los pacientes.⁵⁷ El Panel reconoce circunstancias específicas, aunque raras, en las cuales es improbable que la resección

transuretral tenga un impacto en el manejo clínico; y podrá omitirse dicho procedimiento en los pacientes con enfermedad no músculo invasiva que han tenido una resección incompleta. Ejemplos de tales pacientes incluyen a aquellos con tumores de gran volumen y alto grado que no pueden ser sometidos a una resección endoscópica y en quienes se ha planeado efectuar una cistectomía radical de inmediato. Un ejemplo adicional incluye a los pacientes con un tumor que ha sido diagnosticado al interior de un divertículo vesical y en quienes se planea realizar una resección quirúrgica subsecuente (por ejemplo, una cistectomía parcial o radical). Sin embargo, para la mayoría de los pacientes, una resección completa es esencial para hacer un estadiaje adecuado y un manejo clínico óptimo.

Si bien los cirujanos podrán utilizar la cistoscopia con luz azul (BLC, blue light cystoscopy) para esta situación, cabe señalar que existe evidencia insuficiente en este contexto de una resección transuretral repetida para sustentar el empleo rutinario de la BLC contra la cistoscopia estándar con luz blanca (WLC, white light cystoscopy), particularmente a la luz del incremento observado en los diagnósticos falsos positivos con la BLC después de una TURBT reciente.¹¹²⁻¹¹⁴

13. En un paciente con tumores Ta de alto riesgo y alto grado, el médico deberá considerar realizar una resección transuretral repetida de la localización del tumor primario dentro de unas seis semanas de haberse realizado la TURBT inicial. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

Puede encontrarse tumor residual en el momento de una resección repetida en hasta un 50% de los pacientes con enfermedad Ta de alto grado, con hasta un 15% de tales tumores cuyo estadio muestra progresión.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Los tumores de mayor tamaño y multifocales (esto es, los tumores de alto riesgo) se encuentran en un riesgo particularmente aumentado para tener una resección inicial incompleta; y esta resección incompleta probablemente es un factor contributorio significativo para que haya tumores inadecuadamente tratados que luego son diagnosticados como recurrencias tempranas.¹¹⁹ No obstante ello, el Panel reconoce la carencia de información que demuestre un beneficio terapéutico absoluto de una resección repetida para los tumores Ta de alto grado, en los cuales se realizó una resección inicial visualmente completa; y reconoce que, en casos seleccionados; por ejemplo, las lesiones Ta pequeñas y de alto grado en las cuales se haya efectuado una resección inicial visualmente completa, una resección repetida puede no ser necesaria. En consecuencia, el Panel recomienda considerar cuidadosamente la resección repetida para estos pacientes.

14. En un paciente con enfermedad T1, el médico deberá realizar una resección transuretral repetida de la localización del tumor primario incluyendo a la muscularis propia dentro de unas seis semanas de haberse realizado la TURBT inicial. (Recomendación Contundente; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)

La resección transuretral repetida en los pacientes con tumores T1 logra beneficio diagnóstico, pronóstico y terapéutico. Desde el punto de vista del diagnóstico, es común que ocurra un subestadiaje de la enfermedad en estos pacientes; en consecuencia, una segunda resección ofrece una visualización más detallada para la presencia de enfermedad músculo invasiva. Se ha reportado que se amplía el estadiaje a enfermedad músculo invasiva en aproximadamente un 30% de los pacientes con tumores T1.¹¹⁵ El riesgo de ampliar el estadiaje está relacionado con la presencia o ausencia de la muscularis propia en el espécimen inicial en la resección, con las frecuencias de ampliación del estadiaje que varían desde 40-50% en los pacientes en quienes no hay presencia de músculo en el primer espécimen de TURBT a 15-20% en los pacientes con presencia de músculo en la primera TURBT.¹¹⁵ Se recomienda repetir la resección aun cuando la TURBT inicial haya demostrado la presencia de muscularis propia, dado el riesgo para que ocurra una ampliación del estadiaje en dicho contexto. Adicionalmente, la patología en la resección repetida contiene un valor pronóstico que puede orientar el manejo clínico posterior. Podrá ofrecerse a los pacientes en quienes se encuentre enfermedad músculo invasiva una quimioterapia neoadyuvante y una cistectomía radical, así como un tratamiento local definitivo en tres modalidades. La presencia de enfermedad T1 residual en el momento de la resección repetida está asociada con una progresión subsecuente del riesgo que se aproxima a un 80%. Entonces, deberá darse consejería a estos pacientes acerca del beneficio potencial de una cistectomía precoz.¹²⁰ Alternativamente, podrá considerarse a los pacientes con enfermedad no invasiva en la resección repetida para una preservación inicial de la vejiga con una terapia intravesical.

En términos de un beneficio terapéutico, se ha reportado que aproximadamente un 50-70% de los pacientes con tumores T1 en series de cistoscopia con luz blanca que tienen enfermedad residual en el momento de la TURBT repetida.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Adicionalmente, la resección repetida está asociada con mejores tasas de respuesta a la terapia intravesical con BCG, específicamente con un menor riesgo de una subsecuente recurrencia y progresión del tumor.¹²¹⁻¹²³ Más aún, un estudio randomizado prospectivo realizado en pacientes con tumores T1 tratados con mitomicina C intravesical demostró que una TURBT repetida redujo significativamente las tasas de recurrencia y progresión.¹²⁴

El Panel reconoce que, para pacientes seleccionados, es improbable que una resección transuretral repetida tenga impacto en el manejo clínico; y, en consecuencia, puede omitirse. Tales pacientes incluyen a aquellos con enfermedad no músculo invasiva de alto riesgo que no serían considerados elegibles para recibir quimioterapia neoadyuvante, aun si se hubiera documentado enfermedad músculo invasiva y para quienes se planea realizar una cistectomía radical inmediata. Adicionalmente, no se encuentra bien definido el papel de una resección transuretral repetida para los pacientes con histología no urotelial pura; en consecuencia, el manejo de estos pacientes deberá ser individualizado, otorgándose consideración a la histología específica del tumor, así como a las comorbilidades de los pacientes y el estado de la función renal.

Terapia Intravesical; Combinaciones de BCG/ Mantenimiento; Quimioterapia/BCG

15. En un paciente con sospecha o confirmación de un cáncer de vejiga de bajo riesgo o riesgo intermedio, el médico deberá considerar la administración de una instilación única de una quimioterapia intravesical postoperatoria (por ejemplo, mitomicina C o epirubicina) dentro de un plazo de 24 horas de haberse realizado la TURBT. En un paciente con sospecha de perforación o que haya sido sometido a una resección amplia, el médico no deberá utilizar quimioterapia en el postoperatorio. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)

La base racional para una instilación postoperatoria de quimioterapia intravesical incluye tanto la destrucción del tumor microscópico residual en el lugar de la TURBT y de las células tumorales dispersas al interior de la vejiga.¹²⁵⁻¹²⁷ Se ha demostrado en múltiples estudios que una única instilación postoperatoria de una quimioterapia intravesical después de una TURBT disminuye la recurrencia del tumor, sin que ello tenga efectos en la progresión o en la sobrevida. Tres meta-análisis separados han demostrado en múltiples estudios han reportado que una sola instilación postoperatoria de quimioterapia reduce significativamente la recurrencia de los tumores en un 10-15% en comparación con la TURBT como único tratamiento.¹²⁸⁻¹³⁰ Mitomicina C y epirubicina administradas por la vía intravesical con un tiempo de espera de una a dos horas entre los dos agentes disminuyen la recurrencia en este contexto, pero no han aparecido estudios de comparaciones directas entre estos dos agentes hasta la fecha. Una sola instilación de quimioterapia intravesical en el postoperatorio parece tener el efecto máximo en los pacientes con tumores únicos pequeños y de bajo

grado^{131,132} y puede reducir las recurrencias aun cuando se administre una terapia intravesical adyuvante adicional.¹³³⁻¹³⁶ Sin embargo, en los pacientes con tumores rápidamente recurrentes y con múltiples tumores de mayor tamaño, esta instilación postoperatoria no sería tan beneficiosa.¹³⁶ En los estudios sobre una instilación única se ha administrado el medicamento dentro de un plazo de 24 horas; y existe la base racional fisiológica para este tratamiento precoz, puesto que las células tumorales se implantan y son cubiertas por la matriz extracelular en unas pocas horas, tal como se ha visto en diversos estudios in vitro y en modelos en roedores.¹³⁷⁻¹³⁹ Los efectos colaterales más comunes de una instilación única de quimioterapia en el postoperatorio son síntomas irritativos del tracto urinario bajo, pero se han reportado complicaciones severas en pacientes en quienes ocurrió extravasación del medicamento.^{140,141} En consecuencia, deberá evitarse una quimioterapia intravesical inmediata cuando la TURBT haya sido extensa, se sospeche perforación, la presencia de sangrado significativo requiera irrigaciones de la vejiga, o que el tumor parezca ser invasivo.

16. En un paciente de bajo riesgo, el médico no deberá administrar una terapia intravesical de inducción. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

Los pacientes con NMIBC de bajo riesgo tienen una probabilidad de recurrencia en aproximadamente 30-40% a 5 años.⁴³ Tal como se ha señalado previamente, se ha demostrado en múltiples estudios y meta-análisis que una dosis única de quimioterapia intravesical disminuye el riesgo de recurrencia, con un número que requiere tratarse en aproximadamente 8.5.¹³⁶ Estudios posteriores han encontrado que los pacientes con una mayor probabilidad de beneficiarse de una dosis única en el postoperatorio son aquellos con NMIBC de bajo riesgo.¹³⁶ Varios estudios han examinado la adición de diversas combinaciones de quimioterapia intravesical después de haber administrado una dosis única postoperatoria con el objetivo de disminuir aún más el riesgo de una recurrencia. Los estudios sobre el uso adicional de mitomicina C¹⁴² y epirubicina¹⁴³⁻¹⁴⁵ han demostrado que no hay beneficio de los cursos adicionales de quimioterapia en comparación con una dosis única en el postoperatorio; y, en la mayoría de los casos, se ha demostrado un mayor riesgo para que ocurran efectos colaterales.

17. En un paciente de riesgo intermedio, el médico deberá considerar la administración de un curso de seis semanas de quimioterapia o inmunoterapia intravesical de inducción. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)

El grupo de pacientes con cáncer de vejiga de riesgo intermedio es heterogéneo y se encuentra

primariamente en riesgo para desarrollar recurrencia antes que progresión. Tal como se ha señalado previamente, existen herramientas que puede utilizar el médico, aunque con una precisión incierta, para estimar si un paciente de este grupo posee un mayor o menor riesgo para desarrollar recurrencia.⁴³ En consecuencia, la decisión de administrar o no una terapia intravesical adicional (diferente de la dosis del postoperatorio inmediato) y el tipo de terapia intravesical adicional pueden basarse en la evaluación por el médico del riesgo para desarrollar recurrencia, la morbilidad de las TURBT posteriores, la sintomatología y la historia de los pacientes; y la toxicidad de la terapia.

Los meta-análisis han demostrado que BCG (3 estudios, RR [riesgo relativo]: 0.56, IC [intervalo de confianza] al 95%: 0.43 a 0.71, I₂= 0%), mitomicina C (8 estudios, RR: 0.71, IC al 95%: 0.57 a 0.89, I₂= 72%), doxorubicina (10 estudios, RR: 0.80, IC al 95%: 0.72 a 0.88, I₂= 46%) y epirubicina (9 estudios, RR: 0.63, IC al 95%: 0.53 a 0.75, I₂= 64%) en su totalidad reducen el riesgo para una recurrencia en comparación con no administrar una terapia intravesical.⁹⁰ Tal como se ha observado previamente, se ha demostrado que la BCG es superior con respecto a doxorubicina o epirubicina; y similar a mitomicina con respecto a prevenir la recurrencia.⁹⁰ Sin embargo, la BCG tiene un mayor riesgo para el desarrollo de eventos adversos, tanto locales (cistitis granulomatosa, disuria, hematuria) como sistémicos (fiebre), en comparación con la mayoría de las quimioterapias intravesicales.⁹⁰ En consecuencia, cuando el riesgo para desarrollar recurrencia es moderado y se considera que la terapia intravesical es apropiada, una quimioterapia intravesical mejor tolerada podrá tener una mejor relación de riesgo contra beneficio en comparación con la BCG cuando la meta primaria sea prevenir las recurrencias.

Si mitomicina C es el agente elegido, existe evidencia proveniente de un estudio randomizado que señala que puede favorecerse la eficacia del tratamiento utilizando un programa de administración optimizado que consiste en un periodo de deshidratación (no ingerir fluidos durante 8 horas antes del tratamiento), alcalinización de la orina (1.3 gramos de NaHCO₃ por la vía oral en la noche anterior a la terapia, en la mañana de la misma y a 30 minutos antes de administrar la terapia intravesical), un drenaje completo y confirmado de la vejiga antes de administrar la terapia intravesical (residuo post-micción <10 mL determinado con un estudio de ultrasonido de la vejiga); y una mayor concentración de mitomicina C (40 mg en 20 mL de agua estéril).¹⁴⁶

18. En un paciente de alto riesgo con carcinoma in situ (CIS) recientemente diagnosticado, T1 y de alto grado, o con carcinoma urotelial Ta

de alto riesgo, el médico deberá administrar un curso de inducción con BCG durante seis semanas. (Recomendación Contundente; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)

Los pacientes con NMIBC de alto riesgo recién diagnosticado poseen una probabilidad de recurrencia en 60-70% y una probabilidad de progresión a enfermedad músculo invasiva o de cáncer de vejiga metastásico en 10-45% dentro de 5 años.⁴³ Múltiples estudios y meta-análisis han demostrado que un curso de inducción con BCG durante seis semanas disminuye el riesgo de recurrencia.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ En análisis adicionales realizados para esta revisión sistemática, se demostró que la BCG fue superior en la prevención de la recurrencia (3 estudios, RR: 0.56, IC al 95%: 0.43 a 0.71, I₂= 0%) y de la progresión (4 estudios, RR: 0.39, IC al 95%: 0.24 a 0.64, I₂= 40%) en comparación con no administrar ninguna terapia intravesical.⁹⁰ BCG fue superior a doxorubicina (2 estudios, RR: 0.31, IC al 95%: 0.16 a 0.61 y RR: 0.75, IC al 95%: 0.64 a 0.88), epirubicina (5 estudios, RR: 0.54, IC al 95%: 0.40 a 0.74, I₂= 76%) y mitomicina (cuando se añade un mantenimiento con BCG a la inducción [5 estudios, RR: 0.79, IC al 95%: 0.71 a 0.87, I₂= 0%]) en la prevención de la recurrencia.⁹⁰

Existe evidencia insuficiente para recomendar una cepa particular de BCG: El bacilo Calmette-Guérin es un microorganismo heterogéneo, con por lo menos ocho cepas diferentes que se utilizan en la terapia intravesical en todo el mundo.¹⁵¹ Si bien existe evidencia insuficiente para recomendar a una cepa con respecto a otra, diversos estudios a pequeña escala sugieren que cepas diferentes pueden tener eficacia diferente. Por ejemplo, un estudio realizado en pacientes con NMIBC que comparó a las dos cepas más comúnmente utilizadas en los Estados Unidos (BCG Tice contra BCG Connaught) reportó que un curso de 6 semanas con BCG Connaught dio como resultado una sobrevida libre de recurrencias que fue significativamente mejor (74.0%; IC al 95%: 62.8–87.2) en comparación con BCG Tice (48.0%; IC al 95%: 35.5–65.1; p= 0.0108). Sin embargo, no hubo diferencia alguna en la sobrevida libre de progresión.¹⁵²

Existe evidencia insuficiente para prescribir una cepa particular de BCG: Siete estudios han comparado a la BCG administrada en dosis estándar contra la BCG en dosis reducidas administradas en una variedad de cepas diferentes, en diversas combinaciones y permutas. La mayoría de los estudios no encontraron diferencias claras entre la BCG administrada en dosis estándar con respecto a la BCG en dosis reducidas en términos de la recurrencia y de otros resultados.⁹⁰ En favor de la BCG en dosis estándar, un meta-análisis por Zhu et al. demostró una mejor sobrevida libre de recurrencias con la dosis estándar en comparación con una dosis reducida (HR

[razón de riesgos, hazard ratio]= 1.162; IC al 95%: 1.051-1.285; P= 0.003), pero no hubo diferencias en la sobrevida libre de progresión (HR= 1.151; IC al 95%: 0.853-1.554; P= 0.356).¹⁵³ El estudio individual a mayor escala, realizado en 1,355 pacientes (EORTC 30962) comparó a diferentes concentraciones de la BCG (dosis plena contra 1/3 de la dosis) y diferentes esquemas de mantenimiento con la BCG (1 año contra 3 años) y no encontró diferencias en la sobrevida libre de recurrencias entre 1/3 de la dosis y la dosis completa, administradas durante 1 año o por 3 años. Sin embargo, en los pacientes en alto riesgo (pacientes con tumores T1 de alto grado), el esquema de tres años con dosis plenas tuvo una mejor sobrevida libre de recurrencias (HR: 1.61; IC al 95%: 1.13-2.30; p= 0.009) en comparación con el esquema que administró 1/3 de la dosis durante 1 año, llevando a los autores a recomendar BCG administrada en dosis plenas en este subgrupo de pacientes (aunque el estudio EORTC 30962 no tuvo formalmente el poder para poner a prueba esta hipótesis).¹⁵⁴ En la mayoría de los estudios, la reducción de la dosis estuvo asociada con un menor riesgo para que ocurran efectos colaterales locales y sistémicos.⁹⁰ Sin embargo, en esta investigación no hubo diferencias en el riesgo de ocurrencia de efectos colaterales locales o sistémicos o en la tasa de discontinuación entre BCG en dosis plenas y BCG administrado en 1/3 de la dosis.¹⁵⁴ Es importante señalar que el estudio EORTC 30962 no incluyó a pacientes con CIS.

Existe evidencia insuficiente para recomendar el uso de BCG en combinación con otros agentes intravesicales: Existe un interés significativo por desarrollar combinaciones sinérgicas que mejoren la eficacia de la BCG en prevenir la recurrencia y la progresión del cáncer de vejiga. Se ha combinado a la BCG con una quimioterapia intravesical para evaluar el concepto que señala que la reacción inflamatoria causada por la quimioterapia aumenta la exposición de la fibronectina. Como la BCG se une al urotelio y a las células tumorales a través de la fibronectina, una mayor exposición de la fibronectina deberá mejorar la respuesta inmunológica. Desafortunadamente, los estudios desarrollados hasta la fecha no han demostrado consistentemente una menor recurrencia o una menor progresión con tales combinaciones. Un meta-análisis realizado en el año 2013 encontró que la BCG adyuvante seguida por una terapia de mantenimiento es el estándar apropiado para el manejo en comparación con la terapia de combinación. Más recientemente, el trabajo CUETO 93009, un estudio randomizado sobre mitomicina secuencial seguida por BCG contra BCG administrada como agente único en pacientes con cáncer de vejiga de riesgo intermedio o de alto riesgo encontró un mejor intervalo libre de enfermedad a 5 años (HR: 0.57; IC al 95%: 0.39-0.83; p= 0.003), con el costo de una mayor

toxicidad en el grupo que recibió la terapia secuencial. Es incierta la relevancia clínica de la reducción en la recurrencia, puesto que no se utilizó ninguna terapia de mantenimiento.¹⁵⁶

Una estrategia alternativa para mejorar la respuesta inmune es agregar citocinas u otros agentes a la BCG. En un estudio realizado en 670 pacientes, Nepple comparó a BCG + mantenimiento contra BCG con Interferón α 2B + mantenimiento +/- megadosis de vitaminas. No se encontró ninguna diferencia en la sobrevida libre de enfermedad a dos años con alguna de estas terapias de combinación.¹⁵⁷

A pesar de estos resultados decepcionantes de la terapia de combinación obtenidos hasta la fecha, sigue habiendo un interés considerable en desarrollar nuevas combinaciones sinérgicas, con diversos estudios clínicos actualmente en desarrollo que examinan diferentes combinaciones, así como técnicas quirúrgicas no disponibles en los Estados Unidos. Una de tales terapias incluye a la quimio-hipertermia, la cual puede ser un tratamiento efectivo, pero requiere estudios adicionales y no se encuentra actualmente disponible en los Estados Unidos.¹⁵⁸

Deberá ofrecerse a los pacientes con características de mayor riesgo, tales como aquellos con enfermedad T1 persistente de alto grado en una resección repetida, con tumores T1 y CIS asociado, presencia de invasión linfocelular, o con histologías variantes, una cistectomía radical como alternativa a la BCG.

19. En un paciente de riesgo intermedio que haya respondido por completo a un curso de inducción de quimioterapia intravesical, el médico podrá utilizar una terapia de mantenimiento. (Recomendación Condicional; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

Tal como se ha descrito previamente, la información disponible sustenta el empleo de mitomicina C, doxorubicina y epirubicina como opciones para una terapia de inducción intravesical en pacientes con NMIBC de riesgo intermedio. Relativamente pocos estudios evalúan directamente el beneficio de la terapia de mantenimiento para aquellos pacientes que responden por completo (definidos como una cistoscopia normal y citología normal, sin evidencia de cáncer en la patología si se realizara una biopsia de la vejiga) a un curso de inducción de una quimioterapia intravesical.¹³⁵ Si se realizara una biopsia de la vejiga o una TURBT, a fin de cumplir con la definición de una respuesta completa, no se detecta ninguna evidencia de cáncer. Adicionalmente, es difícil generalizar los hallazgos de los estudios disponibles debido a la variabilidad de las características de los tumores en las poblaciones tratadas y en los regímenes de dosificación para cada estudio. En el caso de mitomicina C existe un solo estudio que se centró en los pacientes con

enfermedad de mayor riesgo (T1, de mayor grado, multifocalidad, o recurrente), el cual reportó que la adición de tres años de terapia de mantenimiento en comparación con un curso de inducción durante solo seis semanas con mitomicina C (20 mg) redujo la tasa de recurrencia a la mitad (RR: 2.5, IC al 95%: 1.5-4.2) sin ninguna diferencia clara en los eventos adversos.¹⁵⁹

A la inversa, en el caso de epirubicina, dos estudios que compararon la terapia de inducción con y sin un régimen de mantenimiento no pudieron encontrar ninguna diferencia significativa en las tasas de recurrencia.^{160,161} Un estudio realizado en 395 pacientes por Serretta et al. no encontró ninguna diferencia significativa en la tasa de recurrencia a cuatro años cuando compararon un curso de inducción consistente en seis instilaciones semanales de epirubicina (80 mg) contra el mismo curso de inducción más un mantenimiento mensual durante un año (tasa de recurrencia en 46% contra 50%, $p=0.26$).¹⁶¹ Similarmente, un estudio realizado en 148 pacientes realizado por Okamura et al. comparó un curso de inducción con epirubicina durante seis semanas (40 mg) contra el mismo curso de inducción más un mantenimiento administrado una vez por mes durante un año; y reportó que no hubo diferencias en la sobrevida libre de recurrencias a tres años (75% contra 77%, $p=0.62$).¹⁶⁰ En ambas investigaciones, no hubo una diferencia significativa en la frecuencia de los eventos adversos entre los dos grupos en el estudio. Sin embargo, es importante señalar que existen cinco estudios que compararon diferentes regímenes de inducción más mantenimiento; y demostraron un beneficio de una creciente intensidad de las dosis de epirubicina en la recurrencia de la enfermedad.¹⁶²⁻¹⁶⁶ Si bien estas investigaciones variaron considerablemente en cuanto a sus criterios de inclusión de pacientes y en los regímenes de dosificación, el análisis conducido para la presente revisión⁹⁰ encontró que, en general, una exposición más intensiva a epirubicina intravesical estuvo asociada con un menor riesgo de recurrencia. En el caso de doxorubicina, dos estudios que compararon una terapia intravesical de inducción contra inducción más terapia de mantenimiento durante un año¹⁶⁷ o dos años¹⁶⁸ demostraron que el mantenimiento no estuvo asociado con alguna mejora significativa en las tasas de recurrencia. Para la totalidad de los tres agentes citados, no hubo evidencia que sugiera que, cuando se analizó, la terapia de mantenimiento haya reducido la progresión de la enfermedad o la mortalidad relacionada con el cáncer en el estudio NMIBC. En consecuencia, el Panel consideró que, si bien había cierta evidencia que sustenta el empleo de una quimioterapia intravesical de mantenimiento en aquellos pacientes con una respuesta completa después de la terapia de inducción, no podría respaldarse su uso de rutina; y se requieren más estudios para evaluar esta pregunta.

20. En un paciente de riesgo intermedio que haya respondido por completo a la inducción con BCG, el médico deberá considerar un mantenimiento con BCG durante un año, de acuerdo con la tolerancia. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

Aproximadamente un 70% de los pacientes que reciben BCG se quejan por la aparición de efectos colaterales, con un 8% de estos que son lo suficientemente severos como para discontinuar el tratamiento.¹⁶⁹ La toxicidad del mantenimiento a largo plazo y la falta de estudios de gran calidad para sustentar el valor de un mantenimiento más prolongado a lo largo de un curso de reinducción en el momento de la recaída han llevado a algunos a cuestionar el uso rutinario de un programa de mantenimiento durante tres años,¹⁷⁰ especialmente en los pacientes de menor riesgo. En un análisis de subgrupos en el estudio EORTC 30962, tres años de mantenimiento administrando dosis plenas no fue superior a un mantenimiento durante un año con dosis plenas (HR: 0.88; IC al 95%: 0.64-1.21; $p=0.4380$)¹⁵⁴ en un grupo de riesgo intermedio (tal como se definió con un puntaje ≤ 6 para la progresión del riesgo y un puntaje ≤ 9 para la recurrencia utilizando el calculador de riesgo del EORTC).⁴³ Considerando la información de los meta-análisis que sustenta la necesidad de una terapia de mantenimiento con los resultados del estudio EORTC 30962 que sugieren que un mantenimiento más prolongado no es necesario, el Panel respalda un año de terapia de mantenimiento en el paciente con NMIBC de riesgo intermedio que ha respondido a un curso de inducción con BCG.

21. En un paciente de alto riesgo que haya respondido por completo a la inducción con BCG, el médico deberá continuar con el mantenimiento con BCG durante tres años, de acuerdo con la tolerancia. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)

Diversos meta-análisis han reportado que la superioridad de la BCG en comparación con una quimioterapia intravesical para prevenir la recurrencia y la progresión del NMIBC de alto riesgo está restringida a aquellos pacientes que reciben una terapia de mantenimiento.^{135,171,172} Se desconocen el esquema óptimo y la duración de la terapia de mantenimiento. Un esquema de mantenimiento de tres años para aquellos que pueden tolerarlo es sustentado por los resultados de los estudios SWOG 8507¹⁷³ y EORTC 30962.¹⁵⁴ El estudio SWOG 8507 demostró que BCG como mantenimiento, administrada como una instilación semanal durante 3 semanas en los meses 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 en comparación con una inducción con BCG como agente único, aumentó la sobrevida libre de recurrencias a 5 años, de 41% a 60%

($P < 0.0001$).¹⁷³ El estudio EORTC 30692, el cual empleó un régimen similar, demostró que los pacientes de alto riesgo (alto grado, T1) que recibieron tres años de mantenimiento en dosis plenas tuvieron una mayor probabilidad de permanecer libres de enfermedad a cinco años en comparación con los que recibieron un año de mantenimiento (HR: 1.61; IC al 95%: 1.13-2.30; $P = 0.009$).¹⁵⁴

Recaída con la BCG y Regímenes de Salvataje

22. En un paciente de riesgo intermedio o alto riesgo con enfermedad persistente o recurrente, o con citología positiva después de haber recibido terapia intravesical, el médico deberá considerar realizar una biopsia de la uretra prostática y una evaluación del tracto urinario alto antes de la administración de una terapia intravesical adicional. (Recomendación Condicional; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

El carcinoma urotelial, particularmente el carcinoma in situ (CIS), es considerado como una enfermedad de escenarios cambiantes, estado todo el urotelio en riesgo en los individuos afectados. Los médicos deberán estar alerta de las localizaciones por fuera de la vejiga como fuentes potenciales de tumores metacrónicos. Mientras que la evaluación diagnóstica inicial incluye la visualización radiográfica/endoscópica del tracto urinario en su integridad, el urotelio extravascular permanece en un alto riesgo para el desarrollo posterior de un tumor. Adicionalmente, estas localizaciones pueden albergar la enfermedad y contribuir con la recurrencia del cáncer dentro de la vejiga.

Por cierto, la recurrencia de los tumores involucra a la uretra prostática en un 24-39% de los pacientes con NMIBC.^{174,175} Adicionalmente, aproximadamente un 20% de los pacientes con una citología positiva pero sin tumores vesicales visibles después de una respuesta completa a la BCG tienen recurrencias uretrales.¹⁷⁶ Mientras tanto, se descubren tumores metacrónicos del tracto urinario alto en hasta un 25% de los pacientes con NMIBC;¹⁷⁵ y los pacientes con recurrencias más frecuentes en la vejiga tienen un mayor riesgo para un diagnóstico en el tracto urinario alto.¹⁷⁷ Es más, un estudio reciente realizado en pacientes con enfermedad no músculo invasiva y de alto riesgo que fracasaron con dos o más cursos de BCG demostró la presencia de carcinoma en el tracto urinario alto y/o uretral en más de la mitad de los casos durante el seguimiento. Sin embargo, es importante señalar que el riesgo global para que los pacientes con cáncer de vejiga desarrollen un carcinoma del tracto urinario alto es bajo (0.8% a 10%).¹⁷⁹⁻¹⁸¹

Se amerita realizar estudios por imágenes del tracto urinario alto y una biopsia de la uretra prostática, para

evaluar localizaciones potenciales del tumor que puedan servir como una fuente para la recurrencia en la vejiga en los pacientes con enfermedad persistente o recurrente después de una terapia intravesical. La técnica para la evaluación de la uretra prostática es de acuerdo con el criterio del cirujano, siendo abordajes aceptables la resección transuretral en asa y la biopsia de la uretra prostática en una copa fría (cold cup) en las posiciones de las 5 y 7 horas.^{176,182} Es el consenso del Panel que la evaluación del tracto urinario alto sea realizada con estudios por imágenes con contraste (por ejemplo, tomografía computarizada o urografía con resonancia magnética, pielografía intravenosa [IVP, intravenous pyelogram], o una pielografía retrógrada). Adicionalmente, en el momento de la evaluación cistoscópica, podrá obtenerse citología ureteral bilateral selectiva mediante lavado. Luego, podrá efectuarse una evaluación diagnóstica en mayor detalle mientras se está a la espera de los hallazgos de estas investigaciones iniciales.

Si bien el cáncer de vejiga representa la fuente más común de un resultado positivo de citología en la orina emitida,¹⁸³ deberá evaluarse tanto el tracto urinario alto como la uretra prostática en busca de una recurrencia del tumor en los pacientes con un resultado persistentemente positivo en la citología después de una terapia intravesical en ausencia de enfermedad demostrada en la vejiga. En particular, el Panel apoya la investigación del tracto urinario alto y de la uretra antes de efectuar terapias adicionales dirigidas hacia la vejiga en los pacientes con resultados positivos en la citología y sin evidencia de enfermedad concurrente en la vejiga. Para estos pacientes con resultados positivos en la citología y una cistoscopia negativa, los cirujanos deberán considerar el empleo de una cistoscopia guiada con fluorescencia para evaluar la vejiga. Por cierto, se ha demostrado que la BLC aumenta la detección del CIS en un 20-40%,^{61,114,184} y se ha demostrado que es beneficiosa en la detección de tumores adicionales, específicamente en los pacientes con resultados positivos en la citología y una cistoscopia con luz blanca negativa.^{185,186} No obstante, el Panel reconoce que no se ha evaluado directamente el valor de la BLC hasta la fecha comparándolo contra biopsias de la vejiga tomadas al azar en este contexto; y que la tasa de falsos positivos con la BLC puede estar aumentada en los pacientes que han sido tratados recientemente con la BCG.^{114,184,187}

Cabe señalar que el Panel reconoce que puede posponerse la evaluación del tracto urinario alto y de la uretra en algunos pacientes seleccionados que hayan recibido un curso de inducción único de BCG intravesical y que posteriormente tengan evidencia persistente de enfermedad y que vayan a recibir un segundo curso de BCG.

23. En un paciente de riesgo intermedio o alto riesgo con enfermedad Ta o con CIS persistente o recurrente después de haber recibido un curso único de BCG intravesical como inducción, el médico deberá ofrecer un segundo curso de BCG. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: C)

Aproximadamente un 50% de los pacientes que tienen NMIBC persistente o recurrente después de haber recibido un único curso de inducción con BCG responden a un segundo curso de inducción con dicha vacuna.¹⁸⁸⁻¹⁹¹ Deberá ofrecerse a tales pacientes, particularmente a aquellos con Ta o CIS después de haber recibido un segundo curso de inducción con BCG, un nuevo tratamiento con dicho compuesto, asumiendo que el paciente haya tolerado el curso de inducción inicial con BCG. Este nuevo tratamiento podrá consistir en un segundo curso de inducción de seis semanas de duración; o, particularmente para los pacientes con CIS, tres tratamientos semanales, los cuales representarían efectivamente la primera terapia de mantenimiento de estos pacientes.^{192,193}

Si bien se ha reportado el uso de interferón alfa 2b (IFN- α 2B) en combinación con BCG en los pacientes previamente tratados con dicho compuesto,^{194,197} no se ha comparado directamente a este régimen contra un segundo curso de BCG administrada como agente único; y, en consecuencia, sigue sin conocerse el valor aditivo adicional de la BCG con IFN- α 2B con respecto a BCG como agente único en este contexto. Adicionalmente, cuando se compara contra la inducción y el mantenimiento con BCG en una población que nunca antes ha recibido dicho compuesto, el grupo que recibió la combinación de BCG con IFN- α 2B no tuvo mejoría en las tasas de recurrencia del tumor y desarrolló más efectos colaterales.¹⁵⁷ El Panel considera que no deberá utilizarse esta combinación como terapia inicial primaria. Además, un estudio randomizado en Fase II demostró que gemcitabina administrada por la vía intravesical estuvo asociada con una mayor sobrevida libre de recurrencia a dos años en comparación con la BCG (19% contra 3%; $p < 0.008$) en pacientes con una recurrencia no músculo invasiva y de alto riesgo después de haber administrado un curso único de BCG, aunque sin una diferencia significativa en la progresión.¹⁹⁸ Sin embargo, el pequeño tamaño de muestra en el estudio ($n = 80$), la elevada tasa de recurrencia de la enfermedad observada en el grupo tratado con BCG; y la falta de una validación contundente posterior generan dudas acerca de la posibilidad de generalizar los hallazgos de dicha investigación.

24. En un paciente en buenas condiciones para ser sometido a cirugía y con enfermedad T1 de alto grado después de haber recibido un curso único de BCG intravesical como

inducción, el médico deberá ofrecer una cistectomía radical. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

El Panel reconoce el significado adverso en el pronóstico de la enfermedad T1 de alto grado en los pacientes tratados con BCG como inducción.¹⁹⁹ Los resultados han demostrado una sobrevida adversa específica para el cáncer en los pacientes con recurrencia del NMIBC después de haber sido tratados con BCG que son sometidos a una cistectomía tardía en comparación con un procedimiento temprano.²⁰⁰ Se ha encontrado que los pacientes que tienen inicialmente NMIBC y que progresan a invasión muscular tienen un peor pronóstico en comparación con los pacientes que presentan inicialmente enfermedad músculo invasiva.²⁰¹ Adicionalmente, en un análisis comparativo retrospectivo, se observó que los pacientes con recurrencia de la enfermedad T1 después de haber recibido BCG y que habían sido tratados con una cistectomía radical tuvieron una menor incidencia acumulativa a cinco años de mortalidad por la enfermedad (31%) en comparación con los pacientes que tiene recurrencia de la enfermedad T1 después de haber recibido BCG y que han sido tratados con una resección repetida y BCG (48%).²⁰⁴ En consecuencia, el Panel recomienda que se ofrezca una cistectomía radical a los pacientes con enfermedad T1 de alto grado después de haber recibido un curso único de inducción con BCG y que estén en buenas condiciones para ser sometidos a cirugía. Podrá incorporarse el momento de la recurrencia del tumor después de la administración de la BCG en el proceso de toma de decisiones para el tratamiento; y se ha identificado como una característica adicional para el pronóstico el tiempo entre el tratamiento con BCG y la detección del tumor.^{53,197,205}

25. El médico no deberá prescribir BCG adicional a un paciente que no tolere dicha terapia o que haya tenido recurrencia documentada en la TURBT de enfermedad de alto grado y no músculo invasiva y/o CIS dentro de un lapso de seis meses de haber recibido dos cursos de inducción con BCG o BCG como inducción más mantenimiento. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

Los médicos deberán evitar prescribir instilaciones adicionales de BCG a los pacientes que no tengan una probabilidad de beneficiarse con una terapia adicional con BCG. Se han propuesto diversas definiciones para clasificar más específicamente a los pacientes en quienes la enfermedad continúa o hace recurrencia con rapidez después de la terapia con BCG.^{192,205-207} La evidencia histórica ha demostrado la falta de beneficio clínico con la administración adicional de BCG en los

pacientes que tienen enfermedad continua después de haber recibido dos cursos de inducción previos con BCG,^{190,194} a la vez que se ha identificado un corto intervalo de tiempo entre completar el tratamiento con BCG y la detección posterior de un tumor como una característica de un pronóstico adverso.^{53,197,205} Recientemente, paneles de consenso por separado han establecido características similares de los pacientes que no tienen una probabilidad de beneficiarse con la administración adicional de BCG; específicamente, los pacientes con enfermedad no músculo invasiva y de alto grado que hayan recibido dos cursos de inducción con BCG o una inducción más mantenimiento en un plazo de seis meses, así como aquellos que no toleren la BCG.^{208,209} La intención de tal definición, en la forma como se plantea en el presente enunciado es evitar que los pacientes reciban tratamientos de los cuales no tengan una probabilidad de beneficiarse, así como ayudar en el diseño de estudios clínicos futuros estableciendo criterios de elegibilidad apropiados para las investigaciones de nuevas terapias dirigidas a los pacientes con tumores persistentes o recurrentes a pesar de un tratamiento con BCG.

26. En un paciente con NMIBC persistente o recurrente, de riesgo intermedio o alto riesgo que no desee o que no esté en condiciones físicas para ser sometido a una cistectomía después de haber recibido dos cursos de BCG, el médico podrá recomendar que sea enrolado en un ensayo clínico. El médico podrá ofrecer a este paciente quimioterapia intravesical cuando no haya disponibilidad de ensayos clínicos. (Opinión de Expertos)

Queda por establecerse el manejo óptimo de los pacientes con NMIBC de riesgo intermedio o de alto riesgo, persistente o recurrente después de haber recibido dos cursos de inducción con BCG y que no deseen ser sometidos a una cistectomía o que no estén en condiciones para dicho procedimiento. Si bien se ha utilizado una variedad de terapias intravesicales, los reportes hasta la fecha contienen pequeños números de pacientes y han observado modestas tasas de eficacia. Sigue siendo clave la investigación continua de nuevos abordajes terapéuticos para estos pacientes mediante estudios clínicos; y los médicos deberán buscar investigaciones para estos pacientes.

El Panel reconoce que los estudios clínicos no podrán estar disponibles para todos los casos citados; y ciertos pacientes podrían no cumplir con los criterios de elegibilidad para tales investigaciones. Cuando no esté disponible el enrolamiento en estudios clínicos para estos pacientes, existen diversas opciones para una quimioterapia intravesical que podrán ofrecerse,²⁰⁵ pero la información de sustento existente es limitada. Por tanto, el Panel no puede respaldar alguna terapia preferida en particular.

Las posibles terapias incluyen a valrubicina intravesical, administrada semanalmente durante seis semanas. Este régimen es actualmente el único tratamiento intravesical aprobado por la FDA para el CIS refractario a BCG en los pacientes que no están en condiciones de ser sometidos a una cistectomía o que no desean pasar por este procedimiento. La tasa de respuesta completa después del tratamiento con valrubicina es solamente 18%; y se ha encontrado que solo un 10% de los pacientes están libres de enfermedad a un año después de la terapia.²¹⁰ Gemcitabina, la cual es frecuentemente empleada como un componente de la quimioterapia sistémica para el cáncer de vejiga avanzado, también ha sido administrada por la vía intravesical para los pacientes con enfermedad no músculo invasiva recurrente. Un estudio en Fase II realizado en 30 pacientes observó una sobrevida libre de recurrencia a un año de 21%, con un 37% de los pacientes que posteriormente fueron sometidos a una cistectomía.²¹¹ Otros dos estudios en Fase II que utilizaron gemcitabina intravesical reportaron valores de sobrevida libre de recurrencias a dos años en 19% y 21%, respectivamente.^{198,212} Adicionalmente, un estudio randomizado en Fase III que incluyó a 109 pacientes con NMIBC recurrente, de los cuales un 83% habían recibido previamente BCG, demostró que gemcitabina administrada por la vía intravesical estuvo asociada con una mayor sobrevida libre de enfermedad y con una menor frecuencia de cistitis química en comparación con mitomicina intravesical.²¹³ También se ha estudiado a la administración intravesical secuencial de gemcitabina y mitomicina C para la enfermedad no músculo invasiva recurrente.²¹⁴ En un estudio retrospectivo realizado en 27 pacientes, la mediana de la sobrevida libre de enfermedad fue 15.2 meses, con un 37% de los pacientes que no tuvieron evidencia de enfermedad en el último seguimiento.²¹⁴ Del mismo modo, docetaxel, un inhibidor de la despolimerización de los microtúbulos, ha sido evaluado como terapia intravesical para pacientes con enfermedad no músculo invasiva recurrente. Un estudio en Fase I realizado en 18 pacientes que fueron tratados con 6 instilaciones semanales demostró que el agente en mención fue bien tolerado y que un 56% de los pacientes no tuvieron evidencia de enfermedad en la evaluación después del tratamiento.²¹⁵ Un reporte posterior publicado por el mismo grupo de investigadores, el cual incluyó a 33 pacientes tratados, observó una sobrevida libre de recurrencia a dos años de 32%.²¹⁶ Mientras tanto, paclitaxel en nanopartículas y ligado a albúmina administrado por la vía intravesical representa otra opción para el tratamiento intravesical que intenta mejorar la llegada y la concentración del medicamento.²¹⁷ En un estudio en Fase II realizado en 28 pacientes que fueron tratados con inducción más mantenimiento, se encontró que un 35% no tuvieron evidencia de enfermedad a un año.

En general, el número limitado de pacientes estudiados en las investigaciones citadas, la modesta y limitada sobrevida libre de recurrencias con el tratamiento; y la falta de información que demuestre una mejora en la sobrevida libre de progresión, ilustran la necesidad de nuevos agentes.

El Papel de la Cistectomía en el NMIBC

27. En un paciente con enfermedad Ta de riesgo bajo o de riesgo intermedio, el médico no deberá realizar una cistectomía radical sino hasta que hayan fracasado las modalidades en donde se preserva la vejiga (TURBT por etapas, terapias intravesicales). (Principio Clínico)

Los tumores no invasivos de bajo grado muy raramente desarrollan metástasis; y aun los cánceres multifocales de gran volumen usualmente pueden ser manejados con técnicas tales como la resección por etapas. Los pacientes con recurrencias de bajo grado pueden ser tratados exitosamente con quimioterapia intravesical²¹⁸ o BCG.^{171,219,220} Adicionalmente, las recurrencias multifocales pequeñas que aparecen a pesar de una terapia intravesical usualmente pueden ser tratadas con efectividad usando fulguración en el consultorio, repitiendo la TURBT, o aun haciendo vigilancia, en casos seleccionados.⁶⁴⁻⁶⁷

28. En un paciente de alto riesgo que se encuentre en buenas condiciones para ser sometido a cirugía y con enfermedad T1 de alto grado persistente tras una resección repetida, o con tumores T1 y CIS, invasión linfovascular (LVI, lymphovascular invasion) o histologías variantes asociadas, el médico deberá considerar ofrecer de inicio una cistectomía radical. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

Si bien hacen falta estudios randomizados que comparen a una cistectomía radical inicial contra la terapia intravesical para el cáncer de vejiga T1 de alto grado, numerosas investigaciones demuestran pobres resultados oncológicos con la terapia intravesical en los pacientes con las características de "alto riesgo" mencionadas. Deberán ponderarse los beneficios potenciales de una cistectomía radical a tiempo y de inicio contra los riesgos asociados con dicha intervención, tales como las complicaciones, la morbilidad y la calidad de vida disminuida en cualquier paciente dado. Diversos factores sustentan que se realice una cistectomía radical precoz en los pacientes con NMIBC de riesgo máximo, incluyendo al subestadiaje significativo de los tumores T1 de alto grado y el mayor riesgo de progresión a enfermedad músculo invasiva a pesar de haberse administrado una terapia intravesical apropiada. Hasta un 50% de los

tumores T1 son reclasificados a un estadio T2 o mayor en el momento de hacerse la cistectomía radical.^{76,221-224} Los factores asociados con un alto riesgo de progresión a la invasión del músculo son los tumores T1 de alto grado y con un tamaño grande, multifocalidad, CIS asociado, invasión linfovascular o compromiso de la uretra prostática, así como la presencia de histologías variantes, enfermedad difusa o la localización del tumor en un lugar en donde no se puede efectuar una resección completa.^{40,43,44,85,225-227} No está claro si la terapia intravesical altera el riesgo de progresión en estos pacientes con NMIBC y de un máximo riesgo; y se reportan excelentes resultados oncológicos con una cistectomía radical inmediata.^{228,229} En consecuencia, a pesar de la morbilidad reconocida de la cistectomía radical, el Panel respalda considerar a esta operación, realizada a tiempo, en esta población de pacientes.

Sin embargo, la cistectomía radical con una derivación urinaria posee una considerable morbilidad, incluyendo las gastrointestinales, genitourinarias, infecciosas y las relacionadas con la herida operatoria, totalizando más de un 60% dentro de un lapso de 90 días tras la cirugía, aun en centros de altos volúmenes y sin importar los abordajes abiertos en comparación con los robóticos.^{230,231} La mortalidad después de una cistectomía radical típicamente es <5%,²³⁰ pero puede aumentar substancialmente en los ancianos, con tasas de mortalidad a 90 días por encima del 10% en pacientes >75 años de edad y casi 20% en los octogenarios.²³² Por tanto, deberán ponderarse y equilibrarse cuidadosamente los riesgos de una cistectomía radical y de la derivación urinaria contra los riesgos de progresión de la enfermedad y una pérdida potencial de la oportunidad de curación en los pacientes de alto riesgo.

29. En un paciente de alto riesgo con enfermedad persistente o recurrente a un año de haber recibido tratamiento con dos ciclos de inducción con BCG o BCG como mantenimiento, el médico deberá ofrecer una cistectomía radical. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

Todas las guías y cantidades substanciales de literatura recomiendan realizar una cistectomía radical para los pacientes que se encuentren en buenas condiciones como para ser sometidos a cirugía y que tengan un cáncer urotelial de alto riesgo que persista o desarrolle recurrencia a pesar de haber recibido una terapia intravesical adecuada con BCG. Los pacientes con recurrencias tempranas y de alto riesgo tras una terapia con BCG se encuentran en un riesgo significativo para desarrollar progresión; y las terapias intravesicales de salvataje poseen pobres tasas de éxito. Deberá ofrecerse una cistectomía radical a estos pacientes.

Un número limitado de estudios sustenta que pacientes seleccionados habrán de responder a segundos regímenes de inducción, particularmente con BCG; y una terapia intravesical repetida parece ser lo más apropiado en los pacientes con recurrencias tardías (>1 año) tras haber tenido una respuesta completa previa a la terapia intravesical.^{173,190,191} Los tumores T1 recurrentes y de alto grado en los pacientes que han recibido una inducción adyuvante con BCG tienen un pobre pronóstico.¹⁹⁹ Cuando se realice una cistectomía radical por un NMIBC patológico, la sobrevida específica para el cáncer a 5 años es superior a 80%.²³³⁻²³⁶ Sin embargo, existe un riesgo substancial de progresión a la invasión muscular en estos pacientes, habiéndose reportado consecuencias adversas por una terapia intravesical adicional y el retraso de la cistectomía.²⁰⁰ Similarmente, los pacientes con recurrencia de la enfermedad T1 después de haber recibido BCG y que fueron tratados con una cistectomía radical tuvieron una mejor sobrevida específica para el cáncer a cinco años en comparación con los pacientes que hicieron recurrencia de la enfermedad T1 tras haber recibido BCG y que fueron manejados con una resección transuretral de segunda instancia y una terapia intravesical adicional.²⁰⁴ Es interesante señalar que los pacientes sometidos a una cistectomía radical que hacen progresión a enfermedad músculo invasiva después del manejo inicial del NMIBC tienen una menor sobrevida específica para el cáncer en comparación con los pacientes con enfermedad músculo invasiva *de novo*.²⁰¹⁻²⁰³ Existe solamente mínima información que examina a la quimioirradiación en el manejo del NMIBC de alto riesgo,²³⁷ pero actualmente se encuentran en desarrollo estudios que están evaluando el papel de la terapia con radiación en los pacientes con enfermedad T1 recurrente y de alto grado después de haber recibido BCG intravesical.

Cistoscopia Mejorada

30. En un paciente con NMIBC, el médico deberá ofrecer una cistoscopia con luz azul en el momento de realizar la TURBT, si estuviera disponible, para mejorar la detección y disminuir la recurrencia. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado B)

La vigilancia estándar del cáncer de vejiga utiliza la cistoscopia con luz blanca (WLC, White light cystoscopy); sin embargo, los tumores de la vejiga pueden presentar diversas características morfológicas macroscópicas; y el carcinoma *in situ* en particular puede tener la apariencia de un urotelio normal bajo la WLC. El empleo de la cistoscopia fluorescente mejora la detección del carcinoma urotelial, especialmente el CIS.^{184,238} Un meta-análisis reciente de 13 estudios concluyó que el riesgo de recurrencia del cáncer de vejiga disminuye con la cistoscopia con fluorescencia en

comparación con la WLC en el corto plazo (<3 meses, 9 estudios, RR: 0.58, IC al 95%: 0.36 a 0.94, I²= 75%), a mediano plazo (3 meses a <1 año, seis estudios, RR: 0.70, IC al 95%: 0.56 a 0.88, I²= 19%), y en el seguimiento a largo plazo (≥1 año, 12 estudios, RR: 0.81, IC al 95%: 0.70 a 0.93, I²= 49%).⁹⁰ Si bien se utilizó ácido 5-aminolevulínico (5-ALA, 5 aminolevulinic acid) en algunos de los estudios clínicos mencionados, este compuesto no ha sido aprobado por la FDA; y hexaminolevulinato (HAL, hexaminolevulinat) es actualmente el único agente aprobado en los Estados Unidos y en Europa para emplearse con la cistoscopia con luz azul (BLC, blue light cystoscopy). Al centrarse en los estudios en donde se empleó solamente HAL, la cistoscopia con fluorescencia estuvo asociada con un menor riesgo para la recurrencia del cáncer de vejiga en el seguimiento a largo plazo (≥1 año, 7 estudios, RR: 0.75, IC al 95%: 0.62 a 0.92, I²= 41%). En un estudio randomizado y controlado a gran escala realizado con HAL-BLC en pacientes con NMIBC, hubo una reducción clínicamente significativa en las tasas de recurrencia a 9 meses (47% en los pacientes que fueron examinados con HAL-BLC y WLC en comparación con un 56% en aquellos que fueron evaluados solamente con WLC; p= 0.026); y una reducción no significativa en la frecuencia de los tumores recurrentes 'preocupantes' (definidos como CIS, enfermedad T1 recurrente o enfermedad músculo invasiva; 16% contra 24%; p= 0.17).²³⁹ Con un seguimiento con una mediana de 53 meses en los pacientes que fueron evaluados solamente con la WLC y 55 meses en aquellos que fueron examinados con HAL-BLC adicionalmente a la WLC, un estudio randomizado y controlado internacional a gran escala reportó que el grupo evaluado con HAL-BLC experimentó un retardo significativo en la mediana del tiempo para la recurrencia (16.4 meses), en comparación con el grupo examinado con la WLC (9.4 meses; p= 0.04). Un meta-análisis que utilizó resultados consolidados de nueve estudios prospectivos que incluyeron solamente al HAL utilizando información preliminar real demostró que la HAL-BLC estuvo asociada con menores tasas de recurrencia a 12 meses en comparación con la WLC (35% contra 45%; RR: 0.761; p= 0.006). Los beneficios fueron independientes del riesgo de recurrencia inicial; y se demostraron en pacientes con lesiones recurrentes Ta, T1 o CIS.²⁴⁰

Sin embargo, es importante señalar que los investigadores han reportado más resultados falsos positivos con HAL-BLC en comparación con la WLC, particularmente en los pacientes que han sido sometidos recientemente a una TURBT, que tienen una infección del tracto urinario o un proceso inflamatorio en forma concurrente, o que recientemente han recibido BCG o quimioterapia intravesical. Puede mejorar esta sobredetección si se retarda la BLC durante tres meses o más después de haberse

administrado la terapia intravesical.²³⁹ Las tasas reportadas de falsos positivos con la BLC también parecen disminuir a lo largo del tiempo, con la experiencia.⁷⁴

31. En un paciente con NMIBC, el médico podrá considerar el uso de estudios por imágenes en banda estrecha (NBI, narrow band imaging), para mejorar la detección y disminuir la recurrencia. (Recomendación Condicional; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

Un estudio que evaluó los resultados después del uso de estudios de NBI en comparación con la WLC encontró que el estudio con NBI estuvo asociado con un menor riesgo de recurrencia del cáncer de vejiga a 3 meses (3.9% vs. 17%, razón de probabilidades [OR, odds ratio]: 0.62, IC al 95%: 0.41 a 0.92) y a 12 meses (OR: 0.24, IC al 95%: 0.07 a 0.81).²⁴¹ Otro estudio (n= 179) encontró que el estudio con NBI más WLC estuvo asociado con un menor riesgo de recurrencia a 1 año, sin significancia estadística, en comparación con la WLC en pacientes con múltiples tumores con un diámetro >3 cm (7.9% vs. 18%, RR: 0.44, IC al 95%: 0.19 a 1.02).²⁴² Los resultados deberán interpretarse con cautela, puesto que los tumores vesicales fueron tratados con vaporización bipolar con plasma en el grupo evaluado con NBI, pero con resección transuretral monopolar estándar en el grupo evaluado con la WLC. Un estudio multicéntrico prospectivo y randomizado recientemente reportado comparó la tasa de recurrencia a 12 meses después de la resección contra la TURBT asistida con NBI o con TURBT con WLC. Fueron enrolados 965 pacientes (481 en el grupo estudiado con la WLC y 484 en el grupo evaluado con NBI), con 293 en el grupo estudiado con la WLC y 303 en el grupo evaluado con NBI a 12 meses de seguimiento. Las tasas de recurrencia a 12 meses no fueron diferentes entre los grupos (27.1% en el grupo estudiado con la WLC contra 25.4% en el grupo evaluado con NBI [p= 0.585]); sin embargo, en los pacientes con un bajo riesgo para tener una recurrencia de la enfermedad, las tasas de recurrencia a 12 meses fueron más bajas (27.3% en el grupo estudiado con la WLC contra 5.6% en el grupo examinado con NBI [p= 0.002]), aunque el grupo de bajo riesgo no se encuentra bien definido.²⁴³

Estrategias de Vigilancia y Seguimiento Ajustadas para el Riesgo

32. Después de haber completado la evaluación y tratamiento iniciales de un paciente con NMIBC, el médico deberá realizar la primera cistoscopia de vigilancia en un plazo de tres a cuatro meses. (Opinión de Expertos)

La historia natural del NMIBC a menudo se caracteriza por recurrencia, aun en el caso de los tumores

papilares solitarios pequeños y de grado bajo. En el momento de la primera evaluación y tratamiento, ninguna de las herramientas o de los marcadores urinarios existentes para la estratificación del riesgo es lo suficientemente sensible o específica como para predecir qué paciente tendrá una recurrencia precoz del tumor. En consecuencia, la única manera confiable de saber en un paciente particular si se encuentra en riesgo para desarrollar una recurrencia precoz es mediante la visualización con cistoscopia del urotelio en un intervalo relativamente temprano después de haberse realizado el primer tratamiento/resección. Adicionalmente, la visualización en un intervalo relativamente temprano permite al urólogo tratante verificar que la resección inicial fue completa. En consecuencia, el Panel considera que deberá tener lugar la primera evaluación cistoscópica repetida en tres a cuatro meses después del tratamiento y evaluación inicial, sin importar el riesgo global del paciente.

33. Para un paciente de bajo riesgo cuya primera cistoscopia de vigilancia haya sido negativa para la presencia de un tumor, el médico deberá realizar posteriormente una cistoscopia de vigilancia seis a nueve meses más tarde; y luego anualmente en adelante; la vigilancia después de cinco años en ausencia de recurrencia deberá estar basada en una toma de decisiones compartida entre el paciente y el médico (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C)

La información que compara a diferentes regímenes de vigilancia para el NMIBC y sus resultados oncológicos asociados es muy limitada. Un estudio publicado por Olsen y Genster asignó en forma randomizada a 97 pacientes con tumores papilares de los grados 1-2 que estuvieron libres de tumores a tres meses después de haberse sometido a la primera TURBT entre dos regímenes de seguimiento.²⁴⁴ Se comparó un programa de seguimiento más frecuente (cada tres meses durante dos años, cada seis meses en el tercer año; y luego anualmente en adelante) contra un régimen con una menor frecuencia (cada seis meses en el primer año, luego anualmente en adelante). Si bien el estudio es a pequeña escala y con poco poder, no hubo diferencias en el riesgo de recurrencia (RR: 1.2, IC al 95%: 0.87-1.8) o de progresión (RR: 3.5, IC al 95%: 0.37-32.0), con un seguimiento con una mediana de 27 -31 meses. Ello sugiere que aquellos pacientes que son de bajo riesgo pueden ser evaluados en un intervalo menos estricto, a la vez que mantienen un riesgo similar para recurrencia y/o progresión. Una vigilancia endoscópica menos estricta puede reducir la exposición del paciente a la ansiedad y el malestar, a la vez que exponerlo a modestos riesgos de infección asociados con la cistoscopia sin comprometer indebidamente el riesgo del paciente.

Existe relativamente poca información acerca de las tasas de recurrencia actuales en los pacientes con NMIBC que se encuentran libres de enfermedad durante un periodo prolongado de tiempo. Dos estudios retrospectivos reportaron una tasa de recurrencia de 10-15% en pacientes que habían estado libres de enfermedad durante 5 años o más, con alrededor de un 3% de los pacientes que tuvieron enfermedad músculo invasiva.^{245,246} El estadio inicial y el grado del tumor no parecieron determinar el riesgo de recurrencia;²⁴⁵ y no está claro si una cistoscopia anual de rutina en comparación con una evaluación sobre la base de los síntomas habría dado como resultado un cambio significativo en la evolución clínica. La vigilancia de por vida en ausencia de una recurrencia documentada expone repetidamente al paciente a ansiedad, malestar; y a un pequeño riesgo de infección o de sangrado asociado con la vigilancia cistoscópica de la vejiga. Dados estos riesgos comparables y la carencia relativa de información para orientar la toma de decisiones, el Panel considera que una vigilancia activa después de cinco años en ausencia de recurrencia deberá estar basada en una toma de decisiones compartida entre el paciente y su médico.

34. En un paciente con una historia de NMIBC de bajo riesgo, el médico no deberá realizar una vigilancia de rutina con estudios por imágenes del tracto urinario alto. (Opinión de Expertos)

No existen estudios que evalúen directamente si postergar los regímenes de seguimiento para hacer estudios por imágenes del tracto urinario alto tiene algún impacto en la evolución oncológica en los pacientes con NMIBC. Sin embargo, existen diversas series retrospectivas de cohortes únicas que sugieren que los pacientes con cáncer de vejiga en un "riesgo más bajo" tienen una baja incidencia de desarrollar un carcinoma urotelial subsecuente en el tracto urinario alto, en un orden de 0.6-0.9%.^{69,180} Adicionalmente, un estudio de cohortes más reciente sugiere que aun en estos pacientes que desarrollan una recurrencia en el tracto urinario alto después de un diagnóstico de NMIBC, solamente un 29% son hallados incidentalmente en estudios por imágenes de vigilancia de rutina.²⁴⁷ Se encontraron las recurrencias restantes solamente después que los pacientes habían desarrollado síntomas ameritando que se les haga una evaluación. Los estudios por imágenes óptimos del tracto urinario alto actualmente utilizan a la tomografía computarizada con la administración de una substancia de contraste por la vía intravenosa. En consecuencia, el Panel consideró que en los pacientes asintomáticos y de bajo riesgo, el uso rutinario de estudios por imágenes del tracto urinario alto para la vigilancia expone innecesariamente a los pacientes a los riesgos asociados con los regímenes de contraste administrado por la vía intravenosa, incluyendo a los siguientes:

nefrotoxicidad, anafilaxis y exposición repetida a la radiación, con solamente una pequeña probabilidad de detectar un carcinoma urotelial del tracto urinario alto.

35. En un paciente con una historia de enfermedad Ta de grado bajo y en quien se haya observado un tumor subpapilar (o tumores subpapilares) menor(es) de un centímetro, el médico podrá considerar realizar una fulguración en el consultorio como alternativa a la resección bajo anestesia. (Opinión de Expertos)

No se han completado estudios randomizados y prospectivos que comparan a la fulguración realizada en el consultorio contra la resección en la sala de operaciones de tumores vesicales papilares pequeños en pacientes con NMIBC de bajo riesgo. Varios centros han reportado series retrospectivas de cohortes de pacientes sometidos a una fulguración endoscópica en el consultorio de pequeñas masas vesicales, con resultados oncológicos aceptables.^{66,248-250} Si bien estas series de cohortes fueron variables en cuanto a sus criterios de inclusión, en general la fulguración realizada en el consultorio estuvo restringida a los pacientes con enfermedad Ta conocida de grado bajo en quienes el tamaño del tumor era pequeño (típicamente definido como menor de 0.5 a 1.0 cm). Ello sugiere que pacientes seleccionados con NMIBC de bajo riesgo y recurrencias papilares aisladas y pequeñas pueden ser tratados con efectividad empleando fulguración endoscópica en el consultorio, bajo anestesia local y sedación. Ello posee el potencial para evitar en un paciente los riesgos asociados con la anestesia que se requiere para realizar una resección más invasiva en el contexto de una sala de operaciones. Para pacientes altamente seleccionados, los médicos podrán optar por una espera cautelosa o por un manejo conservador, puesto que en ellos los riesgos de la fulguración pueden más que compensar los riesgos de progresión de la enfermedad. Ello podría incluir a aquellos casos en los cuales la fulguración realizada en el consultorio no se encuentra totalmente disponible para los pacientes que requieren anticoagulación permanente. Todo ello deberá incluir una cuidadosa toma compartida de decisiones con el paciente.

Sin embargo, el Panel considera que deberán tenerse en mente diversas advertencias importantes. No deberá utilizarse un abordaje con fulguración que no obtiene tejido para efectuar evaluaciones patológicas, a menos que se haya establecido previamente un diagnóstico de enfermedad Ta de grado bajo o una neoplasia papilar urotelial con un bajo potencial malign (PUNLMP, papillary urothelial neoplasm of low malignant potential). Deberá restringirse el abordaje con fulguración para aquellos pacientes en quienes la lesión tenga una apariencia papilar, antes que sésil o plana; y que no tenga más de 1 cm de tamaño. Adicionalmente,

los pacientes en quienes una citología urinaria es sospechosa de carcinoma urotelial se encuentran en un mayor riesgo para albergar enfermedad de alto grado oculta; y ameritan que se haga una evaluación patológica de todas las lesiones visibles. También podrá considerarse efectuar estudios por imágenes del tracto urinario alto en los pacientes que desarrollen recurrencias repetidas de las lesiones papilares pequeñas en la vejiga.

36. Para un paciente de riesgo intermedio cuya primera cistoscopia de vigilancia haya sido negativa para la presencia de un tumor, el médico deberá realizar posteriormente una cistoscopia con un estudio de citología cada 3 a 6 meses durante 2 años, luego cada 6 a 12 meses en los años 3 y 4; y luego anualmente en adelante. (Opinión de Expertos)

A diferencia del caso de los pacientes de bajo riesgo, no existen estudios prospectivos que comparen los resultados entre los diferentes regímenes de vigilancia con cistoscopia para los pacientes con NMIBC de riesgo intermedio. Sin embargo, el riesgo de progresión en estos pacientes es mayor; y, en ausencia de información que demuestre lo contrario, el Panel consideró que estaba justificado emplear un régimen de vigilancia con cistoscopia un poco más intensivo. El consenso del Panel y los antecedentes históricos sustentan el empleo de la cistoscopia y la citología urinaria en la vigilancia cada tres a seis meses durante dos años, luego cada seis a doce meses durante los años tres y cuatro; y luego anualmente en adelante. El Panel consideró que los vacíos en la literatura deberán permitir a los médicos tener más flexibilidad y mayor juicio clínico para determinar el régimen de vigilancia con cistoscopia en el grupo de riesgo intermedio, en comparación con el grupo de alto riesgo (ver líneas abajo). Se necesita investigación en el futuro para determinar si se pueden emplear regímenes de seguimiento menos estrictos sin afectar significativamente los resultados oncológicos en los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo, especialmente porque el tiempo para la aparición de recurrencia aumenta a más allá de cinco años. Al igual que con los tumores de bajo riesgo, la toma compartida de decisiones es imperativa a más allá de cinco años si el paciente permaneciera libre de enfermedad.

37. Para un paciente de alto riesgo cuya primera cistoscopia de vigilancia haya sido negativa para la presencia de un tumor, el médico deberá realizar una cistoscopia subsecuente con un estudio de citología cada tres a cuatro meses durante dos años, luego cada seis meses en los años tres y cuatro; y luego anualmente en adelante. (Opinión de Expertos)

Al igual que con los pacientes de riesgo intermedio, no existen estudios prospectivos que comparen los resultados entre los diferentes regímenes de vigilancia con cistoscopia para los pacientes con NMIBC de alto riesgo. Dado que el riesgo para la progresión en los pacientes de alto riesgo es mayor que en cualquier otro grupo, el Panel consideró que estaba justificado emplear un régimen de vigilancia con cistoscopia un poco más intensivo. El consenso del Panel y los antecedentes históricos sustentan el empleo de la cistoscopia y la citología urinaria en la vigilancia cada tres a seis meses durante dos años, luego cada seis a doce meses durante los años tres y cuatro; y luego anualmente en adelante. Tal como sucede con la enfermedad de riesgo intermedio, existe una necesidad urgente de estudios para determinar si pueden emplearse regímenes de seguimiento menos estrictos sin afectar significativamente los resultados oncológicos en estos pacientes. Como el riesgo para desarrollar recurrencias disminuye y como el tiempo para las recurrencias aumenta a más allá de cinco años, la decisión de reducir la frecuencia de la cistoscopia o de detener la cistoscopia de seguimiento como rutina después de cinco años solamente deberá tomarse después de una conversación sobre la toma compartida de decisiones con el paciente.

38. Para un paciente de riesgo intermedio o de alto riesgo, el médico deberá considerar realizar vigilancia con estudios por imágenes del tracto urinario alto a intervalos de uno a dos años. (Opinión de Expertos)

Tal como en el caso de los pacientes de bajo riesgo, no existen estudios que comparen directamente los distintos regímenes para la vigilancia con estudios por imágenes del tracto urinario alto en los resultados oncológicos en pacientes con NMIBC. Sin embargo, los estudios retrospectivos de cohortes han sugerido que en una cohorte de pacientes de "mayor" riesgo, incluyendo a aquellos de un mayor grado, múltiples recurrencias o enfermedad en estadio T1, la tasa subsecuente de recurrencia en el tracto urinario alto es tan alta como de 10%,^{69,180} de los cuales casi la mitad tendrá la enfermedad en por lo menos el estadio T1. Como tales, estas recurrencias, que a menudo son de estadio avanzado y/o de alto grado, son potencialmente letales. Es sujeto de controversia si los estudios por imágenes de rutina en pacientes asintomáticos pueden diagnosticar tales recurrencias en una manera que realmente mejore los resultados oncológicos o las opciones terapéuticas.²⁴⁷ No obstante, el Panel piensa que una vigilancia periódica del tracto urinario alto con estudios por imágenes ofrece beneficio potencial en esta población de pacientes. Si bien una vigilancia óptima del tracto urinario alto sería con el empleo de urografía con tomografía computarizada, el Panel reconoce que no todos los pacientes pueden someterse a esta modalidad de estudio. Las opciones alternativas

pueden incluir urografía por resonancia magnética, pielografía retrógrada, ultrasonido renal o prescindir de los estudios por imágenes del tracto urinario alto, dependiendo de las comorbilidades del paciente y una toma compartida de decisiones con respecto a los riesgos de los enfoques alternativos de los estudios por imágenes.

DIRECCIONES PARA EL FUTURO

El futuro del cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC, non-muscle-invasive bladder cancer) probablemente será llevado a su progreso por las ciencias básicas, las nuevas tecnologías, los nuevos agentes terapéuticos y los estudios clínicos. El proyecto del atlas del genoma del cáncer de vejiga proporcionó un análisis de 131 carcinomas uroteliales músculo-invasivos, en un esfuerzo por describir las alteraciones moleculares; e, idealmente, proporcionar una visión introductoria hacia el empleo de agentes molecularmente dirigidos tanto para la forma músculo invasiva como para el NMIBC. La comunidad con NMIBC es afortunada por tener una gran cantidad de estudios clínicos actualmente en desarrollo en este espacio de la enfermedad; y la vasta mayoría de estos trabajos se encuentra evaluando nuevos agentes para mejorar los resultados de la BCG o tratar las fallas de dicho tratamiento, pero también existen diversos estudios que se encuentran investigando nuevas tecnologías, técnicas quirúrgicas, nuevos esquemas de radiación y nuevos esquemas para la vigilancia.

Nuevos agentes para mejorar la eficacia de la BCG o para manejar las fallas de esta. El manejo de los pacientes con recurrencias del cáncer de vejiga de riesgo intermedio o de alto riesgo después de haber recibido dos cursos de inducción con BCG que no desean o que no se encuentran en condiciones para ser sometidos a una cistectomía radical sigue siendo incierto. Si bien se ha evaluado a diversas terapias de salvataje intravesical, los estudios en mención por lo general son limitados debido a los pequeños números de pacientes, por las modestas mejoras en la sobrevida libre de recurrencias con los agentes intravesicales respectivos; y por la ausencia de efectos significativos en la progresión o en la sobrevida. Estas limitaciones subrayan la urgente necesidad de nuevos agentes en este contexto de la enfermedad. Por ejemplo, los inhibidores inmunes de los puntos de control (checkpoint) han sido un éxito resonante en el cáncer de vejiga metastásico, con estudios que ya se encuentran en desarrollo, llevando el uso de estos agentes a estadios más tempranos del cáncer de vejiga, incluyendo a los contextos adyuvante, neoadyuvante y en el NMIBC.²⁵² Existen múltiples estudios clínicos actualmente en desarrollo que se encuentran evaluando a nuevos agentes para los fracasos de la BCG, incluyendo un régimen con virus oncolíticos (BOND 2), proteínas recombinantes de

fusión (Vicinium), modulación inmune (ALT-801, HS-410, ALT-803, PANVAC), terapias citotóxicas (rapamicina en nanopartículas encapsuladas [ABI-009], genisteína, cabazitaxel, gemcitabina, cisplatino); y los inhibidores de la kinasa dirigidos en moléculas pequeñas (sunitinib, dovitinib, erlotinib).

Nuevas tecnologías. Se ha demostrado en múltiples estudios que la cistoscopia mejorada, incluyendo a la cistoscopia con luz azul (BLC, blue light cystoscopy) en el momento de la resección transuretral del tumor vesical (TURBT, transurethral resection of a bladder tumor) que reduce la recurrencia de los tumores vesicales; y parece ser particularmente valiosa en la evaluación de una citología urinaria positiva en el contexto de un resultado negativo en la cistoscopia con luz azul.⁷³ Un estudio en Fase III actualmente en desarrollo ([A Study of Blue Light Flexible Cystoscopy With Cysview in the Detection of Bladder Cancer in the Surveillance Setting \[Estudio de la Cistoscopia Flexible con Cysview para la Detección del Cáncer de Vejiga en un Contexto de Vigilancia\]](#) -- NCT02560584) se encuentra enrolando pacientes, para determinar si la BLC mejora la detección de los tumores en pacientes con cáncer de vejiga durante una cistoscopia de vigilancia, con criterios de valoración secundarios correspondientes a la seguridad y la eficacia con el uso repetido. Estudios adicionales de nuevas tecnologías en el manejo de los pacientes con NMIBC incluyen a un estudio en fase IV actualmente en desarrollo ([Transurethral Resection of Bladder Tumors Using PK Button Vaporization Electrode or Monopolar Loop Electrocautery in Treating Patients with Bladder Cancer \[Resección Transuretral de Tumores Vesicales Utilizando un Electrodo de Vaporización con un Botón PK o un Electrocauterio de Asa Monopolar en el Tratamiento de Pacientes con Cáncer de Vejiga\]](#) — NCT01567462), para evaluar a la TURBT empleando un electrodo de vaporización con un botón PK en comparación con un electrocauterio estándar de asa monopolar. Los investigadores proponen la hipótesis de que la TURBT con el empleo del botón PK para la vaporización puede ser menos invasiva, con menos efectos colaterales y con una mejor recuperación de los pacientes.

Estudios Terapéuticos con Cirugía/Radiación. El estudio RAZOR (cistectomía radical asistida por un robot contra una cistectomía radical abierta en pacientes con cáncer de vejiga [robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer]) es un trabajo multi-institucional para determinar la ausencia de inferioridad, que evalúa los desenlaces del cáncer, las complicaciones quirúrgicas y las mediciones de la calidad de vida de una cistectomía abierta en comparación con la modalidad robótica con un criterio de valoración primario consistente en la sobrevida libre de progresión a dos años. El estudio RAZOR ha cerrado el reclutamiento, pero se esperan los resultados

completos de la investigación para 2016-2017.²⁵³ Si el estudio muestra una ausencia de inferioridad oncológica y mejoras en las mediciones de la calidad de vida, tal vez una cistectomía radical y una derivación urinaria serán más aceptadas en el manejo del NMIBC, desde la perspectiva de los pacientes. La mayor aceptación de la derivación urinaria intracorpórea en la comunidad urológica podría potencialmente tener efectos similares. Un estudio clínico que está por aparecer ([Intracorporeal or Extracorporeal Urinary Diversion during Robotic Assisted Radical Cystectomy in Reducing Complications in Patients with Bladder Cancer](#) [Derivación Urinaria Intracorpórea o Extracorpórea durante una Cistectomía Radical Asistida por Robot en Reducir las Complicaciones en los Pacientes con Cáncer de Vejiga] -- NCT02252393) asignará en forma randomizada a los pacientes sometidos a una cistectomía radical robótica a una derivación urinaria intracorpórea contra la forma extracorpórea, siendo los objetivos primarios comparar los resultados y las complicaciones perioperatorias.

Existe mínima información que sustente a la quimioirradiación en el manejo de la NMIBC de alto riesgo,²³⁷ pero actualmente se encuentran en desarrollo estudios que están evaluando el papel de la terapia con radiación en pacientes con enfermedad T1 recurrente y de alto grado después de la administración intravesical de BCG. El estudio RTOG 0926 ([Radiation Therapy and Cisplatin or Mitomycin and Fluorouracil in Treating Patients with Non-Muscle Invasive Stage I Bladder Cancer](#) [Terapia con Radiación y Cisplatino o Mitomicina y Fluorouracilo en el Tratamiento de Pacientes con Cáncer de Vejiga no Músculo Invasivo en Estadio I] -- NCT00981656) es un trabajo en Fase II que evalúa a la quimioirradiación (cisplatino o mitomicina/fluorouracilo con una terapia con radiación tridimensional conformacional), con un criterio de valoración primario consistente en estar libre durante tres años de una cistectomía radical; y con diversos criterios de valoración secundarios, incluyendo a la sobrevida libre de progresión, la sobrevida específica para la enfermedad y la sobrevida global.

Vigilancia. Finalmente, un estudio clínico randomizado piloto ([Surveillance Guidelines in Monitoring Patients with Non-muscle Invasive Bladder Cancer](#) [Guías para la Vigilancia en la Monitorización de los Pacientes con Cáncer de Vejiga no Músculo Invasivo] -- NCT02298998) que evalúa esquemas comunes para la vigilancia podría impactar significativamente en el seguimiento en los pacientes con NMIBC. Los pacientes serán asignados en forma randomizada para ser sometidos a una cistoscopia a 3 meses, a 12 meses y luego anualmente durante cinco años, contra ir a cistoscopia cada 3 meses durante 2 años, cada 6 meses durante 2 años y anualmente en adelante. Los objetivos primarios de esta investigación incluyen el desarrollo de una metodología para evaluar

tanto la satisfacción de los pacientes como los costos asociados con la cistoscopia para la vigilancia del cáncer de vejiga, siendo los objetivos secundarios el costo, el número de procedimientos globales y la proporción de pacientes con recurrencia y progresión de la enfermedad a dos años. Una monitorización menos frecuente de los pacientes con NMIBC puede potencialmente disminuir los costos y mejorar la satisfacción de los pacientes, sin un mayor riesgo de progresión a enfermedad músculo invasiva.

REFERENCIAS

1. U.S. Preventive Services Task Force: U.S. Preventive Services Task Force procedure manual. AHRQ Publication No. 08-05118- EF. 2008.
2. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al: QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; **155**: 529.
3. Agency for Healthcare Research and Quality: Methods guide for effectiveness and comparative effectiveness reviews. AHRQ Publication No. 10 (13)-EHC063-EF. 2014.
4. Agency for Healthcare Research and Quality: Methods guide for medical test reviews. AHRQ Publication No. 12-EC017. 2012.
5. 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.
6. Hsu C and Sandford BA: The Delphi technique: making sense of consensus. *Practical Assessment, Research & Evaluation* 2007; **12**: 1.
7. Siegel RL, Miller KD and Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; **65**: 5.
8. Aldousari S and Kassouf W: Update on the management of non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2010; **4**: 56.
9. Abdollah F, Gandaglia G, Thuret R et al: Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer Epidemiol* 2013; **37**: 219.
10. Nielsen ME, Smith AB, Meyer AM et al: Trends in stage-specific incidence rates for urothelial carcinoma of the bladder in the United States: 1988 to 2006. *Cancer* 2014; **120**: 86.
11. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR et al: Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011; **306**: 737.
12. Rink M, Xylinas E, Babjuk M et al: Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2012; **188**: 2120.
13. Lammers RJ, Witjes WP, Hendricksen K, Caris CT, Janzing-Pastors MH, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011; **60**: 713.
14. Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, Steinberg GD, Smith ND. Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. *Urol Oncol* 2012; **30**: 199.
15. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013; **63**: 234.
16. Fernandes ET, Manivel JC, Reddy PK et al: Cyclophosphamide associated bladder cancer--a highly aggressive disease: analysis of 12 cases. *J Urol* 1996; **156**: 1931.
17. Travis LB, Curtis RE, Boice JD Jr et al: Bladder cancer after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1989; **321**: 544.
18. van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ et al: Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet* 2010; **47**: 464.
19. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M et al: Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* 2013; **63**: 379.
20. El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA et al: The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer* 1981; **48**: 2643.
21. Poon SL, Huang MN, Choo Y et al: Mutation signatures implicate aristolochic acid in bladder cancer development. *Genome Med* 2015; **7**: 38.
22. Bostrum PJ and Soloway MS: Secondary cancer after radiotherapy for prostate cancer: should we be more aware of the risk? *Eur Urol* 2007; **52**: 973.
23. Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D et al: NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005; **366**: 649.
24. Ploussard G, Dubosq F, Soliman H et al: Prognostic value of loss of heterozygosity at chromosome 9p in non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 2010; **76**: 513.
25. Kruger S, Mahnken A, Kausch I et al: P16 immunoreactivity is an independent predictor of tumor progression in minimally invasive urothelial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2005; **47**: 463.
26. Bartoletti R, Cai T, Nesi G et al: Loss of P16 expression and chromosome 9p21 LOH in predicting outcome of patients affected by

- superficial bladder cancer. *J Surg Res* 2007; **143**: 422.
27. Castillo-Martin M, Domingo-Domenech J, Karni-Schmidt O et al: Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. *Urol Oncol* 2010; **28**: 401.
 28. Knowles MA and Hurst CD: Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer* 2015; **15**: 25.
 29. Davis R, Jones JS, Barocas DA et al: Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol* 2012; **188**: 2473.
 30. Dimashkieh H, Wolff DJ, Smith TM et al: Evaluation of urovison and cytology for bladder cancer detection: a study of 1835 paired urine samples with clinical and histologic correlation. *Cancer cytopathol* 2013; **121**: 591.
 31. Schroeder GL, Lorenzo-Gomez MF, Hautmann SH, et al. A side by side comparison of cytology and biomarkers for bladder cancer detection. *J Urol* 2004; **172**: 1123.
 32. Rhéaume-Lanoie J, Lepanto L, Fradet V et al: Diagnostic performance of ultrasound for macroscopic hematuria in the era of multidetector computed tomography urography. *Can Assoc Radiol J* 2014; **65**: 253.
 33. Edge S, Byrd DR, Compton CC et al: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7 ed: Springer-Verlag New York; 2010.
 34. 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.
 35. Quek ML, Stein JP, Nichols PW et al: Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2005; **174**: 103.
 36. Resnick MJ, Bergey M, Magerfleisch L et al: Longitudinal evaluation of the concordance and prognostic value of lymphovascular invasion in transurethral resection and radical cystectomy specimens. *BJU Int* 2011; **107**: 46.
 37. Kim HS, Kim M, Jeong CW et al: Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2014; **32**: 1191.
 38. Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al: *World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary and male genital organs*. IARC Press; 2004.
 39. Lopez-Beltran A and Montironi R: Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004; **46**: 170.
 40. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR et al: Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol* 2012; **62**: 118.
 41. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF et al: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 1997; **158**: 62.
 42. Leblanc B, Duclos AJ, Benard F et al: Long-term follow up of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999; **162**: 1946.
 43. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; **49**: 466.
 44. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E et al: Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009; **182**: 2195.
 45. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L et al: EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non-muscle-invasive stage Ta-T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1-3 years of maintenance bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2016. **69**: 60.
 46. Ohman EM, Granger CB, Harrington RA et al: Risk stratification and therapeutic decision making in acute coronary syndromes. *JAMA* 2000; **284**: 876.
 47. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E et al: The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011; **60**: 423.

48. Altieri VM, Castellucci R, Palumbo P et al: Recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer using EORTC risk tables. *Urol Int* 2012; **89**: 61.
49. Rosevear HM, Lightfoot AJ, Nepple KG et al: Usefulness of the Spanish Urological Club for Oncological Treatment scoring model to predict nonmuscle invasive bladder cancer recurrence in patients treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin plus interferon-alpha. *J Urol* 2011; **185**: 67.
50. Hernandez V, De La Pena E, Martin MD et al: External validation and applicability of the EORTC risk tables for non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol* 2011; **29**: 409.
51. Vedder MM, Marquez M, de Bekker-Grob EW et al: Risk prediction scores for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: an international validation in primary tumours. *PLoS One* 2014; **9**: e96849.
52. Xylinas E, Kent M, Kluth L et al: Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 2013; **109**: 1460.
53. Shirakawa H, Kikuchi E, Tanaka N et al: Prognostic significance of Bacillus Calmette-Guerin failure classification in non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2012; **110**: E216.
54. Herr HW, Milan TN, Dalbagni G. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. *Urol Oncol* 2015; **33**: 108.
55. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF et al: Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int* 2009; **104**: 506.
56. Koch MO and Smith JA Jr: Natural history and surgical management of superficial bladder cancer (stages Ta/T1/CIS). In: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Edited by NJ Vogelzang, FM Debruyne, WU Shipley and P Scardino. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins 1996; chapter 26, pp 405-415.
57. Brausi M, Collette L, Kurth K et al: Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002; **41**: 523.
58. Richterstetter M, Wullich B, Amann K et al: The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int* 2012; **110**: E76.
59. Herr HW and Donat SM: Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int* 2008; **102**: 1242.
60. Mariappan P, Zachou A and Grigor KM: Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010; **57**: 843.
61. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F et al: Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010; **57**: 595.
62. Venkatramani V, Panda A, Manojkumar R et al: Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol* 2014; **191**: 1703.
63. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H et al: Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. *J Urol* 2014; **192**: 1355.
64. Herr HW, Donat SM and Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol* 2007; **178**: 1201.
65. Soloway MS, Bruck DS and Kim SS: Expectant management of small, recurrent, noninvasive papillary bladder tumors. *J Urol* 2003; **170**: 438.
66. Donat SM, North A, Dalbagni G et al: Efficacy of office fulguration for recurrent low grade papillary bladder tumors less than 0.5 cm. *J Urol* 2004; **171**: 636.
67. Gofrit ON, Pode D, Lazar A et al: Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol* 2006; **49**: 303.
68. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumours. *J Urol* 2005; **174**: 859.
69. Millan-Rodriguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J et al: Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic

- factors and risk groups. J Urol 2000; **164**: 1183.
70. Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M et al. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumours: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC -GU Group Superficial Bladder Committee. Eur Urol 1999; **35**: 267.
 71. Hara T, Takahashi M, Gondo T et al: Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. Int J Urol 2009; **16**: 293.
 72. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E et al: Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol 2005; **48**: 760.
 73. Daneshmand S, Schuckman AK, Bochner BH et al: Hexaminolevulinate blue-light cystoscopy in non-muscle-invasive bladder cancer: review of the clinical evidence and consensus statement on appropriate use in the USA. Nat Rev Urol 2014; **11**: 589.
 74. Witjes JA, Babjuk M, Gontero P et al: Clinical and cost effectiveness of hexaminolevulinate-guided blue-light cystoscopy: evidence review and updated expert recommendations. Eur Urol 2014; **66**: 863.
 75. Cho KS, Seo HK, Joung JY et al: Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. J Urol 2009; **182**: 2625.
 76. Huguet J, Crego M, Sabate S et al: Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. Eur Urol 2005; **48**: 53.
 77. Shapur NK, Katz R, Pode D et al: Is radical cystectomy mandatory in every patient with variant histology of bladder cancer. Rare Tumors 2011; **3**: e22.
 78. 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.
 79. 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.
 80. 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.
 81. 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.
 82. 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.
 83. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. Urology 2007 Jul; 70 (1): 69-74.
 84. Daneshmand S: Determining the role of cystectomy for high-grade T1 urothelial carcinoma. Urol Clin North Am 2013; **40**: 233.
 85. Kamat AM: The case for early cystectomy in the treatment of non-muscle invasive micropapillary bladder carcinoma. J Urol 2006; **175**: 881.
 86. Papanicolaou GN and Marshall VF: Urine sediment smears as a diagnostic procedure in cancers of the urinary tract. Science. 1945; **101**: 519.
 87. Karakiewicz PI, Benayoun S, Zippe C et al: Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. BJU Int 2006; **97**: 997.
 88. Tomasini JM, Konety BR. Urinary markers/ cytology: what and when should a urologist use? Urol Clin North Amer 2013; **40**: 165.
 89. O'Sullivan P, Sharples K, Dalphin M et al: A multigene urine test for detection and stratification of bladder cancer in patients presenting with hematuria. J Urol 2012; **188**: 741.
 90. Chou R, Buckley D, Fu R et al: Emerging approaches to diagnosis and treatment of non muscle invasive bladder cancer. AHRQ Publication 15-EHC017-EF, 2015 #153.
 91. Poulakis V, Witzsch U, De Vries R et al: A comparison of urinary nuclear matrix protein-22 and bladder tumour antigen tests with voided

- urinary cytology in detecting and following bladder cancer: the prognostic value of false-positive results. *BJU Int* 2001; **88**: 692.
92. Steiner H, Bergmeister M, Verdorfer I et al: Early results of bladder-cancer screening in a high-risk population of heavy smokers. *BJU Int* 2008; **102**: 291.
 93. Lotan Y, Elias K, Svatek RS et al: Bladder cancer screening in a high risk asymptomatic population using a point of care urine based protein tumor marker. *J Urol* 2009; **182**: 52.
 94. Bangma CH, Loeb S, Busstra M et al: Outcomes of a bladder cancer screening program using home hematuria testing and molecular markers. *Eur Urol* 2013; **64**: 41.
 95. Huber S, Schwentner C, Taeger D et al: Nuclear matrix protein-22: a prospective evaluation in a population at risk for bladder cancer. Results from the UroScreen study. *BJU Int* 2012; **110**: 699.
 96. van Rhijn BW, van der Poel HG and van der Kwast TH: Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005; **47**: 736.
 97. Lotan Y and Roehrborn CG: Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology* 2003; **61**: 109.
 98. van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C et al: Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010; **183**: 76.
 99. Kamat AM, Dickstein RJ, Messetti F et al: Use of fluorescence in situ hybridization to predict response to bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer: results of a prospective trial. *J Urol* 2012; **187**: 862.
 100. Mengual L, Marin-Aguilera M, Ribal MJ et al: Clinical utility of fluorescent in situ hybridization for the surveillance of bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin therapy. *Eur Urol* 2007; **52**: 752.
 101. Whitson J, Berry A, Carroll P: A multicolour fluorescence in situ hybridization test predicts recurrence in patients with high-risk superficial bladder tumours undergoing intravesical therapy. *BJU Int* 2009; **104**: 336.
 102. Kipp BR, Karnes RJ, Brankley SM et al: Monitoring intravesical therapy for superficial bladder cancer using fluorescence in situ hybridization. *J Urol* 2005; **173**: 401.
 103. Savic S, Zlobec I, Thalmann GN et al: The prognostic value of cytology and fluorescence in situ hybridization in the follow-up of nonmuscle-invasive bladder cancer after intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. *Int J Cancer* 2009; **124**: 2899.
 104. Mokhtar GA, Al Dousari M, Al Ghamedi D. Diagnostic significance of atypical category in the voided urine samples: A retrospective study in a tertiary care center. *Urol Ann* 2010; **2**: 100.
 105. Nabi G, Greene D and O'Donnell MO: Suspicious urinary cytology with negative evaluation for malignancy in the diagnostic investigation of haematuria: how to follow up? *J Clin Pathol* 2004; **57**: 365-368.
 106. Raitanen MP, Aine R, Kylmala T et al: The dilemma of suspicious urine cytology in patients being followed for bladder cancer. *Ann Chir Gynaecol* 2001; **90**: 256-259.
 107. Odisho AY, Berry AB, Ahmad AE et al: Reflex ImmunoCyt testing for the diagnosis of bladder cancer in patients with atypical urine cytology. *Eur Urol* 2013; **63**: 936.
 108. Lotan Y, Bensalah K, Ruddell T et al: Prospective evaluation of the clinical usefulness of reflex fluorescence in situ hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2008; **174**: 2164.
 109. Sarosdy MF, Schellhammer P, Bokinsky G et al: Clinical evaluation of a multi-target fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder cancer. *J Urol* 2002; **168**: 1950.
 110. Yoder BJ, Skacel M, Hedgepeth R et al: Reflex UroVysion testing of bladder cancer surveillance patients with equivocal or negative urine cytology: a prospective study with focus on the natural history of anticipatory positive findings. *Am J Clin Pathol* 2007; **127**: 295.
 111. Seideman C, Canter D, Kim P et al: Multicenter evaluation of the role of Urovysion FISH assay in surveillance of patients with bladder cancer: does FISH positivity anticipate recurrence? *World J Urol* 2015; **33**: 1309.
 112. Filbeck T, Roessler W, Knuechel R et al: 5-Aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy applied at secondary transurethral resection after conventional resection of primary superficial bladder tumors. *Urology* 1999; **53**: 77.

113. Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET et al: Predictors of false positives in 5-aminolevulinic acid-induced photodynamic diagnosis of bladder carcinoma: identification of patients groups that may benefit most from highly specific optical diagnostics. *Urology* 2009; **74**: 851.
114. Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D et al: Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol* 2010; **57**: 607.
115. Herr HW: Role of repeat resection in non-muscle invasive bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; **13**: 1041.
116. Vianello A, Costantini E, Del Zingaro M et al: Repeated white-light transurethral resection of the bladder in non muscle-invasive urothelial bladder cancers: systematic review and meta-analysis. *J Endourol* 2011; **25**: 1703.
117. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003; **170**: 433.
118. Herr HW: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999; **162**: 74.
119. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who receive intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006; **175**: 1641.
120. Herr HW, donat SM and Dalbagni G: Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol* 2007; **177**: 75.
121. Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA et al: The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with non muscle invasive bladder cancer treated with intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2014; **191**: 341.
122. Guevara A, Salomon L, Allory Y et al: The role of tumor-free status in repeat resection before intravesical bacillus Calmette-Guerin for high grade Ta, T1 and CIS bladder cancer. *J Urol* 2010; **183**: 2161.
123. Herr HW: Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 2005; **174**: 2134.
124. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U et al: Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol* 2010; **58**: 185.
125. Pan JS, Slocum HK, Rustum YM et al: Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol* 1989; **142**: 1589.
126. Brocks CP, Büttner H and Böhle A: Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol* 2005; **174**: 1115.
127. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F et al: A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; **149**: 749.
128. Sylvester RJ, Oosterlinck W and van der Meijden AP: A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; **171**: 2186.
129. Abern MR, Owusu RA, Anderson MR et al: Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; **11**: 477.
130. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J et al: Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol* 2013; **64**: 421.
131. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S et al: A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008; **179**: 101.
132. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F et al: Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009; **55**: 773.

133. Boufflioux C, Kurth KH, Bono A et al: Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol* 1995; **153**: 934.
134. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P et al: Factors explaining recurrence in patients undergoing chemo-immunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002; **42**: 167.
135. Sylvester RJ, Oosterlinck W and Witjes JA: The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008; **53**: 709.
136. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S et al: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation? *Eur Urol* 2016; **69**: 231.
137. Pode D, Alon Y, Horowitz AT et al: The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol* 1986; **136**: 482.
138. Günther JH, Jurczok A, Wulf T et al: Optimizing syngeneic orthotropic murine bladder cancer (MB49). *Cancer Res* 1999; **59**: 2834.
139. Böhle A, Jurczok A, Ardelt PU et al: Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol* 2002; **167**: 357.
140. Oddens JR, van der Meijden AP and Sylvester R: One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol* 2004; **46**: 336.
141. Elmamoun MH, Christmas TJ and Woodhouse CR: Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC) – avoidance, recognition, management and consent. *BJU Int* 2014; **113**: E34.
142. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM et al: The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol* 1996; **155**: 1233.
143. Ali-el-Dein B, el-Baz M, Aly AN et al: Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study. *J Urol* 1997; **158**: 68.
144. Liu B, Wang Z, Chen B et al: Randomized study of single instillation of epirubicin for superficial bladder carcinoma: long-term clinical outcomes. *Cancer Invest* 2006; **24**: 160.
145. Turkeri L, Tanidir Y, Cal C et al: Comparison of the efficacy of single or double intravesical epirubicin instillation in the early postoperative period to prevent recurrences in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prospective, randomized multicenter study. *Urol Int* 2010; **85**: 261.
146. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG et al: Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001; **93**: 597.
147. Bohle A, Jocham D and Bock PR: Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; **169**: 90.
148. Han RF and Pan JG: Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; **67**: 1216.
149. Shelley MD, Kynaston H, Court J et al: A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001; **88**: 209.
150. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004; **93**: 485.
151. Herr HW and Morales A: History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol* 2008; **179**: 53.
152. Rentsch CA, Birkhauser FD, Biot C et al: Bacillus Calmette-Guerin strain differences have an

- impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. *Eur Urol* 2014; **66**: 677.
153. Zhu S, Tang Y, Li K et al: Optimal schedule of bacillus calmette-guerin for non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis of comparative studies. *BMC Cancer* 2013; **13**: 332.
 154. Oddens J, Brausi M, Sylvester R et al: Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013; **63**: 462.
 155. Houghton BB, Chalasani V, Hayne D et al: Intravesical chemotherapy plus bacille Calmette-Guerin in non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review with meta-analysis. *BJU international* 2013; **111**: 977.
 156. Solsona E, Madero R, Chantada V et al: Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guerin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in intermediate- and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. *Eur Urol* 2015; **67**: 508.
 157. Nepple KG, Lightfoot AJ, Rosevear HM et al: Bacillus Calmette-Guerin with or without interferon alpha-2b and megadose versus recommended daily allowance vitamins during induction and maintenance intravesical treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010; **184**: 1915.
 158. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M et al: Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin c versus bacillus calmette-guérin for adjuvant treatment of patients with intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2016; publicado en version electronic antes que impresa.
 159. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H et al: Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 2007; **52**: 1123.
 160. Okamura K, Kinukawa T, Tsumura Y et al: A randomized study of short-versus long-term intravesical epirubicin instillation for superficial bladder cancer. Nagoya University Urological Oncology Group. *Eur Urol* 1998; **33**: 285.
 161. Serretta V, Morgia G, Altieri V et al: A 1-year maintenance after early adjuvant intravesical chemotherapy has a limited efficacy in preventing recurrence of intermediate risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2010; **106**: 212.
 162. Hendricksen K, Witjes WP, Idema JG et al: Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2008; **53**: 984.
 163. Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A et al: A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2004; **171**: 153.
 164. Kuroda M, Nijima T, Kotake T et al: Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer--The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *Eur Urol* 2004; **45**: 600.
 165. Mitsumori K, Tsuchiya N, Habuchi T et al: Early and large-dose intravesical instillation of epirubicin to prevent superficial bladder carcinoma recurrence after transurethral resection. *BJU Int* 2004; **94**: 317.
 166. Nomata K, Noguchi M, Kanetake H et al: Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of a randomized trial with epirubicin comparing short-term versus long-term maintenance treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; **50**: 266.
 167. Rubben H, Lutzeyer W, Fischer N et al: Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J Urol* 1988; **139**: 283.
 168. Flamm J: Long-term versus short-term doxorubicin hydrochloride instillation after transurethral resection of superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1990; **17**: 119.
 169. Brausi M, Oddens J, Sylvester R et al: Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* 2014; **65**: 69.

170. Ehdaie B, Sylvester R and Herr HW: Maintenance bacillus Calmette-Guerin treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a critical evaluation of the evidence. *Eur Urol* 2013; **64**: 579-85.
171. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE et al: An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *European urology* 2009; **56**: 247.
172. Sylvester RJ, van der Meijden AP and Lamm DL: Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; **168**: 1964.
173. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al: Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000; **163**: 1124.
174. Herr HW and Donat SM: Prostatic tumor relapse in patients with superficial bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol* 1999; **161** (6): 1854.
175. Herr HW. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1099.
176. Schwalb DM, Herr HW and Fair WR: The management of clinically unconfirmed positive urinary cytology. *J Urol* 1993; **150**: 1751.
177. Canales BK, Anderson JK, Premoli J et al: Risk factors for upper tract recurrence in patients undergoing long-term surveillance for stage ta bladder cancer. *J Urol* 2006; **175**: 74.
178. Giannarini G, Birkhauser FD, Recker F et al: Bacillus Calmette-Guerin failure in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder may be due to the urologist's failure to detect urothelial carcinoma of the upper urinary tract and urethra. *Eur Urol* 2014; **65**: 825.
179. Wright JL, Hotaling J and Porter MP: Predictors of upper tract urothelial cell carcinoma after primary bladder cancer: a population based analysis. *J Urol* 2009; **181**: 1035.
180. Hurler R, Losa A, Manzetti A et al: Upper urinary tract tumors developing after treatment of superficial bladder cancer: 7-year follow-up of 591 consecutive patients. *Urology* 1999; **53**: 1144.
181. 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
182. Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Naito S et al: An adequate sampling of the prostate to identify prostatic involvement by urothelial carcinoma in bladder cancer patients. *J Urol* 1993; **149**: 318.
183. Aharony S, Baniel J and Yossepowitch O: Clinically unconfirmed positive urinary cytology: diagnostic implications and oncological outcomes. *BJU international*. 2011; **108**: E179.
184. Rink M, Babjuk M, Catto JW et al: Hexyl Aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol* 2013; **64**: 624.
185. Karl A, Tritschler S, Stanislaus P et al: Positive urine cytology but negative white-light cystoscopy: an indication for fluorescence cystoscopy? *BJU Int* 2009; **103**: 484.
186. Ray ER, Chatterton K, Khan MS et al. Hexylaminolaevulinate 'blue light' fluorescence cystoscopy in the investigation of clinically unconfirmed positive urine cytology. *BJU Int* 2009; **103**: 1363.
187. Ray ER, Chatterton K, Khan MS et al: Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guérin. *BJU Int* 2010; **105**: 789.
188. Bui TT and Schellhammer PF: Additional bacillus Calmette-Guerin therapy for recurrent transitional cell carcinoma after an initial complete response. *Urology*. 1997; **49**: 687.
189. Brake M, Loertzer H, Horsch R et al: Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for stage T1 superficial bladder cancer. *Urology*. 2000; **55**: 673.
190. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP et al: Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987; **137** (2): 220.
191. de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ et al: Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer--Genito-Urinary Group Phase III Trial (30906). *J Urol* 2005; **173**: 405.

192. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R et al: EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013; **64**: 639.
193. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA et al: High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005; **66**: 90.
194. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA et al: Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006; **24**: 344.
195. Lam JS, Benson MC, O'Donnell MA et al: Bacillus Calmette-Guerin plus interferon-alpha2B intravesical therapy maintains an extended treatment plan for superficial bladder cancer with minimal toxicity. *Urol Oncol* 2003; **21**: 354.
196. O'Donnell MA, Krohn J and DeWolf WC: Salvage intravesical therapy with interferon-alpha 2b plus low dose bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. *J Urol* 2001; **166**: 1300.
197. Gallagher BL, Joudi FN, Maymi JL et al: Impact of previous bacille Calmette-Guerin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy. *Urology*. 2008; **71**: 297.
198. Di Lorenzo G, Perdoná S, Damiano R et al: Gemcitabine versus Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010; **116**: 1893.
199. Solsona E, Iborra I, Dumont R et al: The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000; **164**: 685.
200. Herr HW and Sogani PC: Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001; **166**: 1296.
201. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW et al: Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumors and implications for therapy. *Eur Urol* 2004; **45**: 292.
202. Van den Bosch S and Witjes JA: Long-term cancer specific survival in patients with high-risk non muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011; **60**: 493.
203. Breau RH, Karnes RJ, Farmer SA et al: Progression to detrusor muscle invasion during urothelial carcinoma surveillance is associated with poor prognosis. *BJU Int* 2014; **113**: 900.
204. Raj GV, Herr H, Serio AM et al: Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007; **177**: 1283.
205. Yates DR, Brausi MA, Catto JW et al: Treatment options available for bacillus Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012; **62**: 1088.
206. Burger M, Oosterlinck W, Konety B et al: ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013; **63**: 36.
207. Kamat AM, Sylvester RJ, Bohle A et al: Definitions, end points, and clinical trial designs for non-muscle invasive bladder cancer: recommendations from the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol* 2016; publicado en version electronic antes que impresa.
208. Jarow JP, Lerner SP, Kluetz PG et al: Clinical trial design for the development of new therapies for nonmuscle-invasive bladder cancer: report of a Food and Drug Administration and American Urological Association Public Workshop. *Urology* 2014; **83**: 262.
209. Lerner SP, Kinney C, Kamat A et al. Clarification of bladder cancer disease states following treatment of patients with intravesical BCG. *Bl Cancer* 2015; **1**: 29.
210. Dinney CP, Greenberg RE and Steinberg GD: Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guérin. *Urol Oncol* 2013; **31**: 1635.
211. Dalbagni G, Russo P, Bochner B et al: Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 2729.
212. Skinner EC, Goldman B, Sakr WA et al: SWOG S0353: Phase II trial of intravesical Gemcitabine in patients with nonmuscle invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2013; **190**: 1200.

213. Addeo R, Caraglia M, Bellini S et al: Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 543.
214. Cockerill PA, Knoedler JJ, Frank I et al: Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2015; **117**: 456.
215. McKiernan JM, Masson P, Murphy AM et al: Phase I trial of intravesical docetaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3075.
216. Barlow LJ, McKiernan JM and Benson MC: The novel use of intravesical docetaxel for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer refractory to BCG therapy: a single institution experience. *World J Urol* 2009; **27**: 331.
217. McKiernan JM, Barlow LJ, Laudano MA et al: A phase I trial of intravesical nanoparticle albumin-bound paclitaxel in the treatment of bacillus Calmette-Guérin refractory non muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2011; **186**: 448.
218. Huncharek M, McGarry R and Kupelnick B: Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001; **21**: 765.
219. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ et al: EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010; **57**: 766.
220. Shang PF, Kwong J, Wang ZP et al: Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **11**: CD006885.
221. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS et al: Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol* 2010; **57**: 300.
222. Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML et al: Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int* 2012; **110**: 804.
223. Chalasani V, Kassouf W, Chin JL et al: Radical cystectomy for the treatment of T1 bladder cancer: the Canadian Bladder Cancer Network experience. *Can Urol Assoc J* 2011; **5**: 83.
224. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI et al: Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol* 2007; **51**: 137.
225. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB et al: Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol* 1989; **143**: 284.
226. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C et al: Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995; **31A**: 1840.
227. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A et al: Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade T1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 643.
228. Bianco FJ Jr, Justa D, Grignon DJ et al: Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. *Urol Oncol* 2004; **22**: 290.
229. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 666.
230. 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.
231. 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.
232. Morgan TM, Keegan KA, Barocas DA et al: Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2011; **186**: 829.
233. Hautmann RE, Gschwend JE, de petriconi RC et al: Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; **176**: 486.

234. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F et al: Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 690.
235. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS et al: Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the bladder cancer research consortium. *J Urol* 2006; **176**: 2414.
236. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE et al: Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology* 2006; **68**: 538.
237. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG et al: Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol* 2006; **24**: 2318.
238. Soloway M and Khoury S: *Bladder Cancer: 2nd international consultation on bladder cancer – Vienna*. 2nd ed. ICUD-EAU; 2012; 432.
239. Stenzl A, Burger M, Fradet Y et al: Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010; **184**: 1907.
240. Burger M, Grossman HB, Droller M et al: Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013; **64**: 846.
241. Naselli A, Introini C, Timossi L et al: A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. *Eur Urol* 2012; **61**: 908.
242. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D et al: Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors—results of a prospective, randomized comparison to the standard approach. *Urology* 2012; **79**: 846.
243. Naito S, Algaba F, Babjuk M et al: MP9-17 The Clinical Research Office of the Endourology Society (CROES) multicentre randomised trial of narrow band imaging-assisted transurethral resection (TURBT) versus conventional white light-assisted TURBT in primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: trial protocol and 1-year results. *J Endourol* 2015; **29**: P1.
244. Olsen LH and Genster HG: Prolonging follow-up intervals for non-invasive bladder tumors: a randomized controlled trial. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995; **172**: 33.
245. Matsumoto K, Kikuchi E, Horiguchi Y et al: Late recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancers after 5-year tumor-free periods. *Urology* 2010; **75**: 1385.
246. Holmang S and Strock V: Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guerin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol* 2012; **61**: 503.
247. Sternberg IA, Keren Paz GE, Chen LY et al: Upper tract imaging surveillance is not effective in diagnosing upper tract recurrence in patients followed for nonmuscle invasive bladder cancer. *The J Urol* 2013; **190**: 1187.
248. Park DS, Hwang JH, Gong IH et al: An analysis of the efficacy, safety, and cost-effectiveness of fulguration under local anesthesia for small-sized recurrent masses: a comparative analysis to transurethral resection of bladder tumors in a matched cohort. *J Endourol* 2013; **27**: 1240.
249. Herr HW: Outpatient flexible cystoscopy and fulguration of recurrent superficial bladder tumors. *J Urol* 1990; **144**: 1365.
250. Klein FA and Whitmore WF, Jr.: Bladder papilloma: therapeutic and cost effect of outpatient department management. *Urology* 1981; **18**: 247.
251. Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014; **507**: 315.
252. Carosella ED, Ploussard G, LeMaout J et al: A Systematic review of immunotherapy in urologic cancer: evolving roles for targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G. *Eur Urol* 2015; **68**: 267.
253. Smith ND, Castle EP, Gonzalgo ML et al: The RAZOR (randomized open vs robotic cystectomy) trial: study design and trial update. *BJU Int* 2015; **115**: 198.