



ARTÍCULO ESPECIAL

Guía clínica del carcinoma urotelial de vejiga no músculo-invasivo de la Asociación Europea de Urología. Actualización de 2011[☆]

M. Babjuk^{a,*}, W. Oosterlinck^b, R. Sylvester^c, E. Kaasinen^d, A. Böhle^e, J. Palou-Redorta^f y M. Rouprêt^g

^a Servicio de Urología, Hospital Motol, Segunda Facultad de Medicina, Universidad Carolina, Praga, República Checa

^b Servicio de Urología, Hospital Universitario de Gante, Gante, Bélgica

^c Oficina central de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, Departamento de Bioestadística, Bruselas, Bélgica

^d Servicio de Urología, Hospital Hyvinkää, Hyvinkää, Finlandia

^e Servicio de Urología, Hospital HELIOS Agnes Karll, Bad Schwartau, Alemania

^f Servicio de Urología, Fundació Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^g Servicio de Urología del Hospital Pitié-Salpêtrière, GHU Est, Hospitales Públicos de París; Facultad de Medicina de Pierre y Marie Curie, Universidad de París VI, París, Francia

Recibido el 12 de diciembre de 2011; aceptado el 12 de diciembre de 2011

Disponible en Internet el 2 de marzo de 2012

PALABRAS CLAVE

Bacilo de Calmette-Guérin (BCG);
Cáncer de vejiga;
Cistectomía;
Cistoscopia;
Diagnóstico;
Guía clínica de la Asociación Europea de Urología;
Seguimiento;
Quimioterapia intravesical;
Pronóstico;
Resección transuretral (RTU);
Carcinoma urotelial

Resumen

Contexto y objetivo: Presentar la guía clínica de la Asociación Europea de Urología (EAU) de 2011 del carcinoma de vejiga no músculo-invasivo (CVNMI).

Adquisición de la evidencia: Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura publicada entre 2004 y 2010 acerca del diagnóstico y el tratamiento del CVNMI. Se actualizaron las guías clínicas previas, y se asignó un nivel de evidencia (NE) y un grado de recomendación (GR).

Síntesis de la evidencia: Los tumores en estadio Ta, T1 o carcinoma in situ (CIS) se agrupan como CVNMI. El diagnóstico depende de la cistoscopia y de la evaluación histológica del tejido obtenido por resección transuretral (RTU) en los tumores papilares o por biopsias de vejiga múltiples en el CIS. En las lesiones papilares, una completa RTU es esencial para el pronóstico del paciente. Cuando la primera resección es incompleta o cuando se detecta un tumor de alto grado o T1, se debe realizar una segunda RTU a las 2-6 semanas. En los tumores papilares, el riesgo tanto de recurrencia como de progresión se puede calcular de manera individual mediante los sistemas de puntuación y tablas de riesgo. La estratificación de los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto (separando la recidiva y la progresión) es fundamental para recomendar un tratamiento adyuvante. Para los pacientes con bajo riesgo de recurrencia y progresión se recomienda una instilación inmediata de quimioterapia. Los pacientes con riesgo intermedio o alto de recurrencia y riesgo intermedio de progresión deben recibir una instilación inmediata de quimioterapia seguida de un mínimo de un año con

[☆] La traducción de este artículo se ha llevado a cabo con el permiso de la Asociación Europea de Urología.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Marek.badjuk@lfmotol.cuni.cz (M. Babjuk).

KEYWORDS

Bacillus
Calmette-Guérin
(BCG);
Bladder cancer;
Cystectomy;
Cystoscopy;
Diagnosis;
European Association
of Urology
Guidelines;
Follow-up;
Intravesical
chemotherapy;
Prognosis;
Transurethral
resection (TUR);
Urothelial carcinoma

immunoterapia intravesical con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) o más instilaciones de quimioterapia. Los tumores papilares con alto riesgo de progresión y CIS deben recibir BCG intravesical durante un año. Se puede ofrecer una cistectomía a los pacientes de más alto riesgo, y por lo menos se recomienda a los pacientes en los que ha fallado la BCG.

Conclusión: La versión reducida de esta guía clínica de la EAU presenta una información actualizada sobre el diagnóstico y el tratamiento del CVNMI para la incorporación a la práctica clínica.

© 2011 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 Update

Abstract

Context and objective: To present the 2011 European Association of Urology (EAU) guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC).

Evidence acquisition: Literature published between 2004 and 2010 on the diagnosis and treatment of NMIBC was systematically reviewed. Previous guidelines were updated, and the level of evidence and grade of recommendation were assigned.

Evidence synthesis: Tumours staged as Ta, T1, or carcinoma in situ (CIS) are grouped as NMIBC. Diagnosis depends on cystoscopy and histologic evaluation of the tissue obtained by transurethral resection (TUR) in papillary tumours or by multiple bladder biopsies in CIS. In papillary lesions, a complete TUR is essential for the patient's prognosis. Where the initial resection is incomplete or where a high-grade or T1 tumour is detected, a second TUR should be performed within 2-6 wk. In papillary tumours, the risks of both recurrence and progression may be estimated for individual patients using the scoring system and risk tables. The stratification of patients into low-, intermediate-, and high-risk groups (separately for recurrence and progression) is pivotal to recommending adjuvant treatment. For patients with a low risk of tumour recurrence and progression, one immediate instillation of chemotherapy is recommended. Patients with an intermediate or high risk of recurrence and an intermediate risk of progression should receive one immediate instillation of chemotherapy followed by a minimum of 1 yr of bacillus Calmette-Guérin (BCG) intravesical immunotherapy or further instillations of chemotherapy. Papillary tumours with a high risk of progression and CIS should receive intravesical BCG for 1 yr. Cystectomy may be offered to the highest risk patients, and it is at least recommended in BCG failure patients.

Conclusions: These abridged EAU guidelines present updated information on the diagnosis and treatment of NMIBC for incorporation into clinical practice.

© 2011 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La primera guía clínica de la Asociación Europea de Urología (EAU) sobre el cáncer vesical se publicó en 2002¹. Desde entonces se ha actualizado continuamente, y la versión más reciente está disponible en la página web de la EAU (www.uroweb.org). Aquí se proporciona una visión general de la guía clínica de la EAU actualizada en 2011 del cáncer de vejiga no músculo-invasivo (CVNMI) (Ta, T1 y carcinoma in situ [CIS]).

Adquisición de evidencia

Los miembros del panel realizaron una búsqueda sistemática de la literatura para cada sección de la guía clínica. Se buscaron artículos originales y de revisión publicados entre 2004 y 2010 en las bases de datos Medline, Web of Science y Embase. Los miembros del panel seleccionaron registros con el mayor nivel de evidencia de acuerdo con un sistema de clasificación modificado del Centro de Medicina Basado en la Evidencia para los niveles de evidencia (NE) de Oxford². Las recomendaciones se clasificaron para

proporcionar transparencia con respecto al NE subyacente para cada recomendación dada.

Epidemiología

El cáncer de vejiga es la más común de las patologías malignas del tracto urinario. La tasa mundial estandarizada por edad es de 10,1 por 100.000 en hombres y de 2,5 por 100.000 en mujeres. En Europa, la incidencia más alta de cáncer de vejiga (tasa estandarizada por edad) aparece en Europa Occidental (23,6 en hombres y 5,4 en mujeres) y en la región del sur (27,1 en hombres y 4,1 en mujeres), seguido por el norte de Europa (16,9 en hombres y 4,9 en mujeres). La incidencia más baja se ha observado en las regiones de Europa Oriental (14,7 en hombres y 2,2 en mujeres)³.

La tasa de mortalidad global es de 4 por 100.000 en hombres y de 1,1 por 100.000 en mujeres. En Europa, las tasas de mortalidad por cáncer de vejiga se han reducido en la última década al 16% en hombres y el 12% en mujeres aproximadamente⁴. Alrededor del 75-85% de los pacientes

con cáncer de vejiga presentan enfermedad confinada a la mucosa (Ta o CIS) o submucosa (T1).

Factores de riesgo

Los urólogos deben ser conscientes de los varios tipos de exposiciones ocupacionales que pueden estar relacionados con los agentes cancerígenos uroteliales⁵. Las aminas aromáticas se reconocieron primero. En los grupos de riesgo se incluye a los trabajadores en las siguientes industrias: impresión, procesamiento de hierro y aluminio, pintura industrial y fabricación de gas y alquitrán (NE: 3). Otro factor de riesgo importante es el tabaco, que triplica el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga y conduce a mayores tasas de mortalidad⁶ (NE: 3).

Clasificación

En esta guía clínica se utiliza la clasificación de Tumor, Nódulo, Metástasis (TNM) aprobada por la Unión Internacional Contra el Cáncer, que se actualizó en 2009 (tabla 1)⁷. La nueva clasificación para el grado del CVNMI fue propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Patología Urológica y publicada por la OMS en 2004 (tabla 2)⁸. Se definieron nuevas categorías entre lesiones planas y papilares. Entre las lesiones papilares se encuentran las neoplasias papilares uroteliales de bajo potencial de malignidad (NPUBPM) y los carcinomas uroteliales de bajo y alto grado. Las NPUBPM son lesiones que

no tienen las características citológicas de malignidad pero muestran células uroteliales normales en una configuración papilar. Presentan un riesgo insignificante de progresión pero tienden a presentar recurrencia. Se eliminó el grado intermedio (grado 2), que era el tema de controversia en la clasificación de 1973 de la OMS.

Se ha confirmado el valor pronóstico de ambos sistemas de clasificación (OMS 1973 y 2004). Sin embargo, los intentos de demostrar mejor valor pronóstico de un sistema sobre otro han arrojado resultados controvertidos⁹⁻¹¹. La mayoría de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha en tumores de vejiga TaT1 utilizan la clasificación de la OMS de 1973, y por lo tanto esta guía clínica se basa en este esquema. Ambas clasificaciones se pueden utilizar hasta que ensayos más prospectivos validen el papel pronóstico de la OMS de 2004.

A pesar de unos criterios bien definidos, hay una variabilidad interobservador en la clasificación de la displasia y CIS, estadio T1 frente a tumores Ta y grado de los tumores¹². Como consecuencia, se recomienda una revisión de las muestras, especialmente para T1, CIS y lesiones de alto grado.

Características específicas de carcinoma in situ y su clasificación clínica

CIS es un carcinoma urotelial plano, de alto grado y no invasivo. Se puede presentar en la vejiga, en el tracto urinario superior y en los conductos prostáticos y la uretra. El CIS de

Tabla 1 Clasificación TNM de 2009 del cáncer de vejiga

T Tumor primario	
TX	Tumor primario que no se puede evaluar
T0	No hay evidencia de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasivo
Tis	Carcinoma in situ: «tumor plano»
T1	Tumor que invade el tejido conectivo subepitelial
T2	Tumor que invade el músculo
	T2a Tumor que invade superficialmente el músculo (mitad interna)
	T2b Tumor que invade profundamente el músculo (mitad externa)
T3	Tumor que invade tejidos perivesicales:
	T3a Microscópicamente
	T3b Macroscópicamente (masa extravesical)
T4	Tumor que invade alguna de las siguientes estructuras: próstata, útero, vagina, pared pélvica, pared abdominal
	T4a Tumor que invade próstata, útero o vagina
	T4b Tumor que invade pared pélvica o abdominal
N Nódulos linfáticos	
NX	No pueden evaluarse los nódulos linfáticos regionales
N0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis en un nódulo linfático en la pelvis verdadera (hipogástrico, obturador, ilíaco externo o presacro)
N2	Metástasis en múltiples nódulos linfáticos en la pelvis verdadera (hipogástrico, obturador, ilíaco externo o presacro)
N3	Metástasis en un nódulo(s) linfático(s) ilíaco(s) común(es)
M Metástasis a distancia	
MX	No pueden evaluarse las metástasis a distancia
M0	No existen metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 2 Grados de la Organización Mundial de la Salud en 1973 y 2004

1973
<i>Papiloma urotelial</i>
Grado 1: bien diferenciado
Grado 2: moderadamente diferenciado
Grado 3: pobremente diferenciado
2004
<i>Lesiones planas</i>
Hiperplasia (lesión plana sin atipia o papilar)
Atipia reactiva (lesión plana con atipia)
Atipia de importancia desconocida
Displasia urotelial
CIS urotelial
<i>Lesiones papilares</i>
Papiloma urotelial (que es una lesión completamente benigna)
Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno
Carcinoma urotelial papilar de bajo grado
Carcinoma urotelial papilar de alto grado

CIS: carcinoma in situ.

vejiga se clasifica en uno de los tres tipos clínicos¹³: a) CIS primario, aislado y sin tumores exofíticos previos o simultáneos; b) CIS secundario detectado durante el seguimiento de los pacientes con un tumor anterior, y c) CIS simultáneo en presencia de tumores exofíticos.

Diagnóstico

La hematuria es el hallazgo más común de los CVNMI. Pueden aparecer síntomas del tracto urinario inferior en pacientes con CIS.

Diagnóstico por la imagen

La urografía intravenosa (UIV) se utiliza para detectar defectos de llenado y dilatación en el tracto urinario superior que pueden indicar la presencia de tumor urotelial. Los tumores exofíticos grandes pueden ser vistos como defectos de llenado en la vejiga. La necesidad de utilizar de manera rutinaria la UIV está ahora cuestionada por la baja incidencia de hallazgos significativos^{14,15} (NE: 3). La incidencia de tumores simultáneos en el tracto urinario superior es baja (1,8%), pero se incrementa hasta el 7,5% en tumores localizados en el trigono¹⁴. El riesgo de recurrencia tumoral en el tracto urinario superior durante el seguimiento aumenta en los tumores múltiples y de alto grado¹⁵.

La Uro-TAC se utiliza como una alternativa a la UIV convencional. En los tumores músculo-invasivos de la vejiga y en los tumores del tracto urinario superior, la Uro-TAC proporciona más información que la UIV (NE: 4).

La ecografía transabdominal permite caracterizar las masas renales, detectar hidronefrosis y visualizar masas intraluminales en la vejiga. Puede ser una herramienta de investigación útil en pacientes con hematuria para detectar la obstrucción; sin embargo, no puede excluir la presencia de tumores del tracto urinario superior (NE: 3).

El diagnóstico por la imagen (UIV, Uro-TAC o ecografía transabdominal) no desempeña ningún papel en el diagnóstico de CIS.

Citología urinaria

El examen de orina tras micción o muestra urinaria de células tumorales exfoliadas obtenidas tras lavado vesical muestra una alta sensibilidad para tumores de alto grado, pero baja sensibilidad en tumores de bajo grado (NE: 2b)¹⁶. Por lo tanto, es útil cuando aparece un tumor de alto grado o CIS; sin embargo, un resultado negativo no puede excluir la presencia de un cáncer de bajo grado.

La positividad de una citología puede indicar la presencia de tumor urotelial en cualquier segmento del tracto urinario. La interpretación de la citología es observador-dependiente¹⁷. La evaluación citológica puede verse obstaculizada por un bajo rendimiento celular, infecciones del tracto urinario, litiasis o instilaciones intravesicales. Con citólogos con experiencia, la especificidad sobrepasa el 90%¹⁶ (NE: 2b). La citología debe realizarse con orina fresca y con una adecuada fijación. La orina de la mañana no es adecuada, ya que puede presentar citólisis.

Tests moleculares de orina

Se han desarrollado numerosos tests urinarios para el diagnóstico de cáncer de vejiga basados en la detección de marcadores solubles o celulares^{16,18}. Tres pruebas son particularmente prometedoras: NMP22, UroVysion e ImmunoCyt¹⁹⁻²¹. Aunque la mayoría de estos tests tienen mejor sensibilidad que la citología urinaria, su especificidad es más baja (NE: 2b). Hasta la fecha ninguno de ellos ha sido aceptado como un procedimiento de diagnóstico estándar en la urología rutinaria.

Deben considerarse los siguientes objetivos de aplicación de citología urinaria o tests moleculares.

Exploración de la población en riesgo de cáncer de vejiga no músculo-invasivo

Se ha informado del uso de la tira de orina, NMP22 o UroVysion para la exploración del cáncer de vejiga en poblaciones de alto riesgo²². Sin embargo, las preocupaciones sobre la viabilidad y la rentabilidad significan que la aplicación rutinaria de la exploración no ha sido aún establecida.

Exploración de los pacientes después de la hematuria u otros síntomas sugestivos de cáncer de vejiga

Ninguno de los tests de orina puede sustituir a la cistoscopia. Sin embargo, la citología urinaria o marcadores se pueden utilizar como complemento de la cistoscopia para detectar tumores invisibles, especialmente CIS. En este contexto, el método debe tener una alta sensibilidad y especificidad para tumores de alto grado. La citología urinaria es altamente específica y sensible a este respecto, y los marcadores urinarios son aún más sensibles, pero menos específicos^{16,18}.

Facilitar la vigilancia del cáncer de vejiga no músculo-invasivo para reducir el número de cistoscopias

Para poder reducir el número de cistoscopias^{16,23}, los tests deben ser capaces de detectar la recurrencia antes de que los tumores sean grandes y numerosos. La limitación de la citología urinaria es su baja sensibilidad para recurrencias de bajo grado. Varios marcadores urinarios presentan una mayor sensibilidad, lo cual aún no es suficiente. La citología urinaria o los marcadores no pueden reemplazar a la cistoscopia de manera segura en este contexto.

Cistoscopia

El diagnóstico de cáncer de vejiga depende del examen cistoscópico y la evaluación histológica del tejido resecado. El diagnóstico de CIS se hace utilizando la combinación de cistoscopia, citología urinaria y evaluación histológica de biopsias de vejiga múltiples¹³.

La cistoscopia se realiza primero en la consulta, mediante instrumentos flexibles. Si el tumor vesical ha sido visualizado previamente en estudios de imagen, el diagnóstico con cistoscopia puede omitirse.

Es preciso realizar una descripción cuidadosa de los hallazgos. Esta debe incluir la localización, el tamaño, el número y la apariencia (papilar o sólido) de los tumores, así como las anomalías de la mucosa.

Resección transuretral

El objetivo de la resección transuretral (RTU) en los tumores TaT1 de vejiga es realizar un correcto diagnóstico y eliminar todas las lesiones visibles. Los tumores pequeños (<1 cm) pueden researse en bloque. La muestra debe contener una parte de la pared vesical subyacente. Algunos expertos creen que una resección profunda no es necesaria en lesiones pequeñas, aparentemente de bajo grado e historia previa de tumores TaG1.

Los tumores grandes deberían ser resecados separadamente en fracciones, las cuales deben incluir la parte exofítica del tumor, la pared vesical subyacente con el músculo detrusor y los bordes del área resecada. Las muestras de las diferentes fracciones deben remitirse al patólogo en frascos separados. La cauterización debe evitarse en la medida de lo posible durante la resección para evitar la destrucción de los tejidos.

El informe patológico debería especificar el grado de la lesión, la profundidad de la invasión tumoral en la pared vesical y si la lámina propia y el músculo están presentes en la muestra²⁴. Una RTU completa y correcta es esencial para el pronóstico del paciente²⁵.

Biopsias vesical y de la uretra prostática

El CIS puede presentarse como un área rojiza aterciopelada que es indistinguible de una inflamación, o puede no ser visible. Cuando aparecen áreas anormales de urotelio, se recomienda tomar biopsias con pinza fría o biopsias con resector. Las biopsias de mucosa de apariencia normal, llamadas biopsias aleatorias, deberían realizarse en pacientes con citología urinaria positiva en ausencia de tumor visible

en la vejiga. En pacientes con tumores TaT1, las biopsias aleatorias no están recomendadas de manera rutinaria. La probabilidad de detectar CIS en los tumores de bajo riesgo es extremadamente baja (<2%)²⁶ (NE: 2a). Las biopsias aleatorias deberían realizarse en tumores TaT1 cuando la citología es positiva o cuando el tumor exofítico es de apariencia no papilar. Se recomienda tomar biopsias aleatorias del trigono, de la cúpula vesical y de las paredes vesicales derecha, izquierda, anterior y posterior. El material obtenido por biopsias aleatorias o dirigidas debe ser enviado para evaluación patológica en frascos separados.

Se ha descrito la afectación de la uretra prostática y los ductos en varones con CVNMI. El riesgo parece ser mayor si el tumor se encuentra en el trigono o en el cuello vesical, en presencia de CIS vesical y en tumores múltiples²⁷ (NE: 3). En estos casos y cuando la citología es positiva sin evidencia de tumor vesical, o cuando se aprecian anomalías en la uretra prostática, se recomiendan las biopsias de la uretra prostática. La biopsia se toma de áreas anormales y de la zona precolicular entre las posiciones de las 5 y las 7 en punto utilizando un asa del resector.

Diagnóstico fotodinámico (cistoscopia fluorescente)

El diagnóstico fotodinámico (DFD) se realiza utilizando una luz ultravioleta tras la instilación intravesical de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o ácido hexalaminolevulínico (HAL). La biopsia y la resección guiadas por fluorescencia son más sensibles que los procedimientos convencionales en la detección de tumores malignos, particularmente CIS. La tasa de detección adicional de DFD fue del 20% para todos los tumores y del 23% para CIS en un análisis acumulativo de ensayos prospectivos²⁸ (NE: 2a). Sin embargo, puede haber falsos positivos inducidos por inflamación, RTU reciente o instilación intravesical del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) durante los 3 meses previos.

Se ha considerado el beneficio de la RTU guiada por fluorescencia 5-ALA para la supervivencia libre de recurrencia. El análisis acumulativo de 3 ensayos ha demostrado que la supervivencia libre de recurrencia fue un 15,8-27% mayor a los 12 meses en los grupos de RTU guiada por fluorescencia en comparación con los grupos de cistoscopia con luz blanca únicamente²⁸ (NE: 2a). Sin embargo, un extenso estudio sueco no pudo detectar ninguna ventaja en el uso de RTU guiada por fluorescencia 5-ALA²⁹. Un ensayo reciente que comparaba la RTU guiada por fluorescencia HAL con la RTU estándar informó de una reducción absoluta de no más del 9% en la tasa de recurrencia a los 9 meses en el brazo del HAL³⁰.

El valor de la cistoscopia fluorescente para la mejora del resultado en relación con la tasa de progresión o la supervivencia está por demostrar.

El DFD debería estar restringido a aquellos pacientes que se sospecha que esconden un tumor de alto grado, especialmente CIS (p. ej., para la orientación de biopsia en pacientes con citología positiva o con historia de tumor de alto grado).

Segunda resección

Se ha demostrado que existe un riesgo significativo de tumor residual tras la RTU de las lesiones TaT1^{25,31} (NE:1b). Por

otra parte, los tumores pueden ser infradiagnosticados en la resección inicial.

Debe considerarse una segunda RTU si existe la sospecha de una primera resección incompleta (p. ej., cuando se trata de tumores múltiples o de gran tamaño o cuando el patólogo no informa de la presencia de tejido muscular en la muestra). Además, debería realizarse cuando en la resección inicial aparece un tumor no músculo-invasivo de alto grado o T1. Una segunda RTU puede aumentar la supervivencia libre de recidiva³² (NE: 2a).

Se debería realizar una segunda resección a las 2-6 semanas de la primera RTU. El procedimiento debería incluir una resección de la localización del tumor primario.

En la [tabla 3](#) se resumen las recomendaciones para el diagnóstico del CVNMI.

Predicción de recurrencia y progresión

Pronóstico de tumores TaT1

La vía clásica para categorizar a los pacientes con tumores TaT1 es dividirlos en grupos de riesgo basados en factores pronósticos a partir de análisis multivariantes. Para predecir por separado los riesgos a corto y a largo plazo

tanto de recurrencia como de progresión en pacientes individuales, la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) ha desarrollado un sistema de puntuación y unas tablas de riesgo³³. La base de datos del EORTC proporcionó información individual de 2.596 pacientes con tumores TaT1 a los cuales no se les realizó una segunda RTU y terapia de mantenimiento con BCG. El sistema de puntuación de la EORTC se basa en los seis factores clínicos y patológicos más significativos: número de tumores, tamaño del tumor, tasa de recurrencia previa, categoría T, presencia de CIS concomitante y grado tumoral.

La [tabla 4](#) ilustra el valor correspondiente a varios factores para calcular la puntuación total tanto de la recidiva como de la progresión. La [tabla 5](#) muestra la puntuación total estratificada en cuatro categorías que reflejan las probabilidades de recurrencia y progresión al año y a los 5 años³³. Con la combinación de dos de las cuatro categorías para la recidiva y la progresión, el grupo de trabajo de la EAU sugiere que se use un sistema de clasificación de tres niveles definiendo grupos de riesgo bajo, intermedio y alto (como se muestra en la columna de la derecha en la [tabla 5](#)).

Un modelo de calificación de los pacientes tratados con BCG que predice los riesgos a corto y a largo plazo de

Tabla 3 Recomendaciones para el diagnóstico de cáncer vesical no músculo-invasivo

Recomendaciones	GR
La ecografía transabdominal renal y vesical se puede utilizar durante el estudio diagnóstico inicial en pacientes con hematuria	C
En el momento del diagnóstico inicial del cáncer de vejiga, el uro-TAC o la UIV deberían realizarse solo en determinados casos (p. ej., tumores localizados en el trigono)	B
Se recomienda la cistoscopia en todos los pacientes con síntomas sugestivos de cáncer de vejiga. No se puede reemplazar por citología o cualquier otro test no invasivo	A
La cistoscopia debería describir todas las características macroscópicas del tumor (localización, tamaño, número y apariencia) y anomalías de la mucosa. Se recomienda un diagrama vesical	C
La citología urinaria en orina no obtenida por sonda o los marcadores urinarios están destinados a predecir tumores de alto grado antes de la RTU	C
Se recomienda realizar RTU en una pieza para los tumores papilares de pequeño tamaño (<1 cm), incluyendo parte de la pared vesical subyacente	B
Se recomienda realizar RTU en fracciones (incluyendo el tejido muscular) para los tumores >1 cm de diámetro	B
Se recomienda tomar biopsias del urotelio de apariencia anormal. Las biopsias de la mucosa de apariencia normal (trigono, cúpula vesical y de las paredes vesicales derecha, izquierda, anterior y posterior) se recomiendan solo cuando la citología es positiva o cuando el tumor exofítico tiene una apariencia no papilar	C
Se recomienda biopsia de la uretra prostática para los casos de tumor de cuello vesical, cuando hay o se sospecha de CIS de vejiga, cuando hay citología positiva sin evidencia de tumor en la vejiga, o cuando las anomalías de la uretra prostática son visibles. Si no se realiza biopsia durante el procedimiento inicial, debería completarse en el momento de la segunda resección. La biopsia debería tomarse de la zona precolicular entre las posiciones de las 5 y 7 en punto utilizando un asa del resector	C
Si disponemos de material, biopsia guiada por fluorescencia cuando se sospeche CIS en vejiga (p. ej. citología positiva, tumor recurrente con una historia previa de tumor de alto grado)	B
Se debería realizar una segunda RTU a las 2-6 semanas tras la resección inicial cuando esta ha sido incompleta (en tumores de gran tamaño y múltiples) o cuando se diagnostica un tumor exofítico de alto grado y/o T1	A
El informe patológico debe especificar el grado, la profundidad de la invasión tumoral y si existe lámina propia o muscular en la muestra	A

GR: grado de recomendación; TAC: tomografía axial computarizada; UIV: urografía intravenosa; RTU: resección transuretral; CIS: carcinoma in situ.

Tabla 4 Ponderación usada para calcular la puntuación de recurrencia y progresión^a

Factor	Recurrencia	Progresión
Número de tumores		
Único	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Diámetro tumoral		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Tasa de recurrencia previa		
Primario	0	0
≤1 recurrencia al año	2	2
>1 recurrencia al año	4	2
Categoría		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS concomitante		
No	0	0
Sí	1	6
Grado (OMS 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Puntuación total	0-17	0-23

CIS: carcinoma in situ; OMS: Organización Mundial de la Salud.

^a Dispone de una calculadora electrónica para la tabla 4 en <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>

la recurrencia y la progresión ha sido desarrollado recientemente por el Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO; Grupo de Oncología Español). Usando

estas tablas, el riesgo calculado de recurrencia es menor que el obtenido por las tablas de la EORTC. Para las probabilidades de progresión, es menor solo en pacientes de alto riesgo³⁴. Los riesgos más bajos en las tablas CUETO pueden ser atribuibles al uso de una terapia de instilación más eficaz en los estudios individuales en los que se basan las tablas.

Pronóstico de carcinoma in situ

Sin ningún tratamiento, aproximadamente el 54% de los pacientes progresan de CIS a enfermedad músculo-invasiva^{13,35}. No existen factores de pronóstico fiable que puedan utilizarse para predecir el curso de CIS. Algunos estudios han informado de un peor pronóstico en pacientes con CIS concurrente y los tumores T1 en comparación con CIS primario, CIS extendido y los que no responden al tratamiento con BCG^{13,36} (NE: 3).

Quimioterapia intravesical adyuvante

Instilación intravesical única en el postoperatorio inmediato

Los tumores TaT1 recurren con frecuencia y progresan a enfermedad músculo-invasiva en un número limitado de casos. Por lo tanto, es necesario que consideremos una terapia adyuvante en todos los pacientes.

Los resultados de un metaanálisis de siete ensayos aleatorizados demostraron que la instilación inmediata de quimioterapia tras RTU redujo considerablemente la recurrencia en comparación con la RTU en solitario (NE: 1a)³⁷. En valores absolutos, la reducción fue del 11,7%, lo cual implica una reducción del 24,2% en el riesgo relativo correspondiente. La eficacia de la instilación única también ha sido confirmada por dos estudios recientes^{38,39}. En uno

Tabla 5 Probabilidad de recurrencia y progresión de acuerdo con una puntuación total^a

Puntuación de recurrencia	Probabilidad de recidiva al año		Probabilidad de recidiva a los 5 años		Grupo riesgo recurrencia
	%	(IC del 95%)	%	(IC del 95%)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Riesgo bajo
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)	Riesgo intermedio
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)	Riesgo alto
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)	
Puntuación de progresión	Probabilidad de progresión al año		Probabilidad de progresión a los 5 años		Grupo riesgo progresión
	%	(IC del 95%)	%	(IC del 95%)	
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)	Riesgo bajo
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)	Riesgo intermedio
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)	Riesgo alto
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)	

IC: intervalo de confianza.

^a Dispone de una calculadora electrónica para la tabla 5 en <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.

de estos, el beneficio se observó principalmente en tumores primarios y únicos. Cuando se estratificaron según las puntuaciones de recurrencia de la EORTC, el beneficio se observó en pacientes con puntuaciones de 0-2 pero no con puntuaciones de ≥ 3 . Sin embargo, el estudio no está suficientemente impulsado para los análisis de subgrupos³⁹.

No hay datos prospectivos disponibles que muestren que la instilación única reduce considerablemente las tasas de recurrencia en pacientes con tumores recurrentes. Sin embargo, a partir de un análisis de subgrupos hay evidencia considerable de que la instilación inmediata podría tener un impacto en los regímenes de repetición de la instilación para el tratamiento de los pacientes que tienen un riesgo intermedio y alto de recurrencia⁴⁰ (NE: 2a). No hay datos estadísticamente relevantes que traten el papel de la instilación inmediata de quimioterapia antes de seguir el tratamiento intravesical con BCG en tumores con un alto riesgo de progresión.

En resumen, una instilación inmediata de quimioterapia disminuye considerablemente el riesgo de recurrencia del cáncer de vejiga TaT1. Se requieren más estudios, sin embargo, para determinar el papel definitivo de la quimioterapia inmediata antes de BCG o más instilaciones de quimioterapia en los grupos de riesgo intermedio y alto.

Se cree que la quimioterapia adyuvante media su efecto a través de la destrucción de células tumorales circulantes o ejerciendo un efecto de ablación de las células tumorales residuales en la localización de la resección. La prevención de la implantación de células tumorales se debe iniciar en las primeras horas después de la siembra celular. En todos los estudios, la instilación fue administrada en 24 h. El análisis de subgrupos de un estudio ha demostrado que cuando la primera instilación no se administró en el mismo día de la RTU, se produjo un aumento del doble de riesgo relativo de recurrencia⁴⁰ (NE: 2a). Un estudio en el que la instilación no se administró estrictamente en el mismo día no encontró ninguna ventaja⁴¹.

La mitomicina C (MMC), la epirubicina y la doxorubicina han demostrado efectos beneficiosos comparables³⁷ (NE: 1a).

La instilación inmediata de quimioterapia temprana se recomienda en los tumores de bajo riesgo de recurrencia y progresión como el único tratamiento intravesical. Una única instilación se considera como la etapa inicial de la terapia intravesical adicional de los tumores presuntamente en riesgo intermedio. En los tumores que, presumiblemente, tienen un alto riesgo de progresión (lesiones sólidas, citología urinaria positiva) la instilación inmediata es una opción, ya que puede tener un impacto positivo en la tasa de recurrencia a través de la prevención de la implantación de células tumorales. Sin embargo, no hay duda de que la posterior inmunoterapia intravesical con BCG es una opción de tratamiento fundamental en estos pacientes.

La instilación de quimioterapia debería omitirse en caso de apertura o sospecha de perforación intraperitoneal o extraperitoneal, que es más probable que aparezca en RTU extensas y en situaciones con hemorragia difícil que requiere irrigación de la vejiga. Se ha informado de complicaciones graves en pacientes en los que se produce extravasación del medicamento⁴². Se deben dar instrucciones claras a

enfermería para controlar el flujo libre del catéter vesical al final de la instilación.

Instilaciones adicionales de quimioterapia intravesical

La necesidad de una terapia intravesical adyuvante adicional depende del pronóstico del paciente. En pacientes con un bajo riesgo de recurrencia (tabla 5), una instilación única e inmediata se considera tratamiento suficiente³⁷ (NE: 1a). Para otros pacientes, sin embargo, es un tratamiento incompleto, porque la probabilidad de recurrencia y/o de progresión es considerable.

La elección entre quimioterapia adicional o inmunoterapia con BCG depende en gran medida del riesgo que se quiera disminuir: recurrencia o progresión. Un metaanálisis que comparaba quimioterapia intravesical con RTU en solitario demostró que la quimioterapia previene la recurrencia pero no la progresión⁴³ (NE: 1a). La eficacia de la quimioterapia intravesical en la reducción del riesgo de recurrencia del tumor ha sido confirmada por otros dos metaanálisis en tumores primarios⁴⁴ y recurrentes⁴⁵.

Todavía existen controversias acerca de cuánto tiempo y con qué frecuencia debe administrarse la quimioterapia intravesical⁴⁶. Sin embargo, la evidencia disponible no apoya ningún programa de tratamiento mayor de un año.

Optimización de la quimioterapia intravesical

Ajustando el pH urinario, disminuyendo la excreción urinaria y amortiguando la solución intravesical se pueden reducir las tasas de recidiva⁴⁷ (NE: 1b). La concentración es más importante que la duración del tratamiento⁴⁸ (NE: 1b). En base a estos datos, parece aconsejable disolver el quimioterápico en una sustancia tampón y a pH óptimo, además de advertir al paciente que no beba durante la mañana antes de la instilación.

Inmunoterapia intravesical adyuvante con bacilo de Calmette-Guérin

Se ha confirmado la superioridad del BCG tras RTU en comparación con RTU en solitario o RTU y quimioterapia en la prevención de recurrencias de tumores TaT1⁴⁹⁻⁵⁶ (NE: 1a). El efecto clínico es duradero^{54,55}, y también se observó en un análisis individual de pacientes con tumores de riesgo intermedio⁵⁵.

Un metaanálisis publicado recientemente⁵⁶ evaluó datos individuales de 2.820 pacientes que tomaron parte en nueve estudios aleatorizados que comparaban la MMC con el BCG. En las pruebas de mantenimiento del BCG se observó una reducción del 32% en el riesgo de recurrencia en el BCG en comparación con la MMC ($p < 0,0001$), mientras que el BCG sin mantenimiento era menos efectivo que la MMC.

Los datos de dos metaanálisis demostraron que la terapia con BCG previene, o al menos retrasa, el riesgo de progresión del tumor^{57,58} (NE: 1a). El metaanálisis de la EORTC mostró una reducción del 27% en la probabilidad de progresión con tratamiento de mantenimiento con BCG ($p = 0,0001$)⁵⁷. Un

reciente estudio aleatorizado con un periodo de observación a largo plazo mostró considerablemente menos metástasis a distancia y mejor supervivencia global y específica a la enfermedad en pacientes tratados con BCG en comparación con la epirubicina⁵⁵. Por otro lado, un metaanálisis de los datos del paciente individual no pudo confirmar ninguna diferencia estadísticamente relevante entre MMC y BCG en progresión, supervivencia y causa de fallecimiento⁵⁶.

En resumen, a pesar de estos resultados contradictorios, la mayoría de los datos pudieron mostrar una reducción en el riesgo de progresión en tumores con riesgo alto e intermedio si se utilizó BCG con programa de mantenimiento. Dosis óptimas del bacilo de Calmette-Guérin

Para una óptima eficacia, el BCG debería darse en un esquema de mantenimiento^{52,56-58} (NE: 1a). Las observaciones de un metaanálisis de la EORTC revelaron que solo los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con BCG se beneficiaban. En los cuatro ensayos en los que no se administraba terapia de mantenimiento con BCG, no se observó una reducción de la progresión. En los 20 ensayos donde se administró de alguna manera una terapia de mantenimiento con BCG, se observó una reducción del 37% en el riesgo de progresión ($p=0,00004$). Sin embargo, el metaanálisis no fue capaz de determinar qué esquema de mantenimiento con BCG era el más efectivo⁵⁷. Las conclusiones de otros metaanálisis afirmaron que se requería al menos un año de mantenimiento con BCG para mostrar la superioridad del BCG sobre la MMC en la prevención de la recurrencia y la progresión^{52,58}.

La inducción con instilaciones de BCG se administra clásicamente de acuerdo a un esquema empírico de inducción de 6 semanas de duración, y se han utilizado diferentes esquemas de mantenimiento, hasta las 30 instilaciones durante 3 años⁵⁹. El número óptimo de las instilaciones durante la inducción, así como la frecuencia y la duración óptimas de las instilaciones de mantenimiento, permanecen sin aclararse.

Para reducir la toxicidad, se proponen dosis de BCG de un tercio y un cuarto. Comparando la dosis de un tercio con la dosis total no se han encontrado diferencias en cuanto a la eficacia. Sin embargo, se sugiere que una dosis total de BCG puede ser más efectiva en la enfermedad multifocal⁶⁰ (NE: 1b). Aunque menos pacientes presentaron toxicidad con la dosis reducida, la incidencia de toxicidad sistémica grave fue similar. Una reducción adicional de BCG de un sexto de la dosis se asoció a un descenso en la eficacia pero con igual toxicidad⁶¹.

Toxicidad del bacilo de Calmette-Guérin

El uso de BCG se ha visto comprometido por problemas de tolerancia, es decir, muertes debidas a sepsis por BCG y cistitis inducida por BCG. Sin embargo, con la mayor experiencia en su aplicación, ahora los efectos secundarios parecen ser menos destacados. Menos del 5% de los pacientes padecen efectos secundarios graves con el uso de BCG⁶² (NE: 1b). Las complicaciones mayores pueden aparecer tras una absorción sistémica del medicamento. El BCG no debe administrarse durante las 2 primeras semanas tras la RTU, en pacientes con hematuria o infección del tracto urinario, tras un sondaje traumático o en pacientes inmunocomprometidos

(NE: 2b). El manejo de los efectos secundarios tras la terapia con BCG debería reflejar su tipo y su grado⁶³.

Indicaciones para el bacilo de Calmette-Guérin

Existe consenso a la hora de no tratar a todos los pacientes con cáncer vesical no músculo-invasivo con BCG debido al riesgo de toxicidad. El uso de BCG no altera el curso natural de los tumores con bajo riesgo de recurrencia (tabla 5) y puede ser considerado como un sobretratamiento en esta categoría de pacientes. En pacientes con tumores con alto riesgo de progresión se recomienda un esquema de mantenimiento con BCG. BCG con un año de mantenimiento es más efectivo que la quimioterapia para prevenir la recurrencia en los pacientes con riesgo intermedio o alto de recurrencia y riesgo intermedio de progresión; sin embargo, BCG tiene más efectos secundarios que la quimioterapia. Por esta razón, el BCG con mantenimiento y la quimioterapia intravesical siguen siendo una opción de tratamiento. La elección final debe reflejar el riesgo del paciente individual y la eficacia y la tolerancia de cada modalidad de tratamiento. Las tablas 6 y 7 resumen las recomendaciones sobre la terapia intravesical en tumores TaT1.

Aspectos específicos del tratamiento de carcinoma in situ

El CIS no puede resolverse por procedimiento endoscópico en solitario. El diagnóstico histológico de CIS debe ir seguido de un tratamiento adicional, ya sea instilaciones intravesicales o cistectomía radical (NE: 2). No existe consenso sobre si debe realizarse una terapia conservadora (instilaciones de BCG intravesical) o una terapia agresiva (cistectomía). Las tasas de supervivencia específica al tumor después de cistectomía temprana de CIS son excelentes, pero hasta el 40-50% de los pacientes pueden ser sobretratados¹³.

Tratamiento intravesical del carcinoma in situ de vejiga

Evaluaciones retrospectivas han informado de una tasa de respuesta completa del 48% con quimioterapia intravesical y del 72-93% con BCG (NE: 2a). Los resultados de un metaanálisis de ensayos clínicos en pacientes con CIS que comparaban BCG intravesical con quimioterapia mostraron una tasa de respuesta significativamente mayor después de BCG y una reducción del 59% en las probabilidades de fracaso del tratamiento con BCG (odds ratio [OR]: 0,41; $p=0,0001$). Los ensayos clínicos que compararon BCG con MMC demostraron que el beneficio a largo plazo del BCG fue menor, pero el BCG fue superior a la MMC en los estudios de mantenimiento con BCG (OR: 0,57; $p=0,04$)⁶⁴.

El metaanálisis de la EORTC de la progresión del tumor en un subgrupo de 403 pacientes con CIS mostró que la BCG reduce el riesgo de progresión en un 35% en comparación con la quimioterapia intravesical o inmunoterapia diferente⁵⁷ (NE: 1a).

En resumen, en comparación con la quimioterapia, el tratamiento con BCG aumenta la tasa de respuesta completa y el porcentaje global de pacientes libres de enfermedad, y

Tabla 6 Recomendaciones de tratamiento en tumores TaT1 según la estratificación de riesgo

Categoría de riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
Recurrencia	Una instilación inmediata de quimioterapia	Una instilación inmediata de quimioterapia, seguida de más instilaciones, bien quimioterapia o un mínimo de 1 año de BCG (la elección final está determinada por el riesgo de progresión del tumor)	Una instilación inmediata de quimioterapia, seguida de más instilaciones, bien quimioterapia o un mínimo de 1 año de BCG (la elección final está determinada por el riesgo de progresión del tumor)
Progresión	Una instilación inmediata de quimioterapia (puede ir seguida de más instilaciones de quimioterapia si el paciente tiene un riesgo intermedio de recurrencia al mismo tiempo)	Una instilación inmediata de quimioterapia, seguida de un mínimo de 1 año de BCG o más instilaciones de quimioterapia	BCG intravesical durante al menos 1 año o cistectomía inmediata

BCG: bacilo de Calmette-Guérin.

reduce el riesgo de progresión del tumor en pacientes con CIS (NE: 1a).

Tratamiento del carcinoma in situ extravesical

Los pacientes con CIS en el revestimiento epitelial de la uretra prostática pueden ser tratados con instilaciones intravesicales de BCG. La RTU de próstata previa puede mejorar el contacto del BCG con la uretra prostática⁶⁵ (NE: 3). En los pacientes con afectación del conducto de próstata se debe considerar la cirugía radical⁶⁵ (NE: 3). La *tabla 7* resume las recomendaciones para el tratamiento del CIS.

Tratamiento del fracaso de la terapia intravesical

Los pacientes con recurrencias no músculo-invasivas después de la quimioterapia intravesical pueden beneficiarse

de instilaciones del BCG (NE: 1a). El tratamiento con BCG se considera fallido en las siguientes situaciones: a) cuando el tumor músculo-invasivo se detecta durante el seguimiento; b) cuando el tumor no músculo-invasivo de alto grado aparece a los 3 y 6 meses⁶⁶; en pacientes con presencia de tumor a los 3 meses, un ciclo de BCG adicional puede lograr una respuesta completa en >50% de los casos^{13,66} pero aumenta el riesgo de progresión^{67,68}, y c) ante cualquier deterioro de la enfermedad bajo tratamiento con BCG, como un alto número de recurrencias, un mayor estadio de T o mayor grado, o la aparición de CIS, a pesar de una respuesta inicial (NE: 3).

Los cambios de BCG a quimioterapia intravesical, instilaciones de quimioterapia asistida por dispositivos o interferón α -2b adicional pueden responder en casos seleccionados en los que ha fallado el tratamiento con BCG para el cáncer no músculo-invasivo. Sin embargo, estas estrategias se consideran como experimentales. Dado el alto riesgo de desarrollo

Tabla 7 Recomendaciones para la terapia adyuvante en tumores TaT1 y para el tratamiento del carcinoma in situ

Recomendaciones	GR
El tipo de terapia adyuvante debe basarse en los grupos de riesgo especificados en la <i>tabla 5</i>	A
En pacientes con bajo riesgo de recurrencia y progresión, se recomienda una instilación de quimioterapia inmediata como el tratamiento adyuvante completo	A
En pacientes con tumores TaT1 con un riesgo intermedio o alto de recurrencia y un riesgo intermedio de progresión, una instilación inmediata de quimioterapia debería ir seguida de un mínimo de 1 año de tratamiento con BCG o más instilaciones de quimioterapia	A
Si se administra quimioterapia, debemos advertir que debe usarse con un óptimo pH y mantener las concentraciones durante la instilación mediante la reducción de la toma de líquidos. El esquema óptimo y la duración de las instilaciones de quimioterapia permanecen sin aclarar, pero probablemente se debe administrar durante no más de 1 año	B
En pacientes con alto riesgo de progresión tumoral, se recomienda BCG intravesical durante al menos 1 año	A
En pacientes con CIS vesical, se recomienda BCG intravesical durante al menos 1 año	A
En pacientes con CIS en el revestimiento epitelial de la uretra prostática, la RTU de próstata seguida de instilaciones intravesicales de BCG puede ser una opción adecuada	C
Para los pacientes con alto riesgo de progresión del tumor se puede ofrecer cistectomía inmediata	C
Se recomienda la cistectomía para pacientes en los que el BCG ha fallado	B

GR: grado de recomendación; BCG: bacilo de Calmette-Guérin; CIS: carcinoma in situ; RTU: resección transuretral.

Tabla 8 Recomendaciones para el seguimiento del cáncer de vejiga no músculo-invasivo en pacientes tras la resección transuretral

Recomendaciones	GR
Los pacientes con tumores TaT1 de bajo riesgo de recurrencia y progresión deberían realizarse una cistoscopia a los 3 meses. Si esta es negativa, la siguiente sería a los 9 meses y posteriormente anual durante 5 años	C
Pacientes con tumores TaT1 de alto riesgo de progresión y aquellos con CIS deberían realizarse una cistoscopia y una citología urinaria a los 3 meses. Si es negativa, las siguientes cistoscopias y citologías deberían repetirse cada 3 meses durante un periodo de 2 años, cada 6 meses a partir de entonces hasta los 5 años y después anualmente. Se recomienda una exploración anual del tracto urinario superior	C
Pacientes con tumores TaT1 de riesgo intermedio de progresión (alrededor de un tercio de todos los pacientes) deberían llevar un esquema de seguimiento usando cistoscopia y citología adaptado de acuerdo a factores personales y subjetivos	C
Durante el seguimiento en los pacientes con citología positiva y tumor no visible en la vejiga, se recomiendan biopsias aleatorias o biopsias con DFD (si el equipamiento está disponible) e investigación de localizaciones extravesicales (uro-TAC, biopsia de uretra prostática)	B

GR: grado de recomendación; CIS: carcinoma in situ; DFD: diagnóstico fotodinámico; TAC: tomografía axial computarizada.

de tumor músculo-invasivo⁶⁶⁻⁶⁸ (NE: 3), se aboga fuertemente por la realización de una cistectomía después del fallo temprano del BCG en pacientes aptos.

Los pacientes con recurrencia >1 año tras la finalización de la terapia con BCG pueden ser tratados según la clasificación de riesgo definida en las tablas 4-6.

Cistectomía para el cáncer de vejiga no músculo-invasivo

Se puede considerar la cistectomía inmediata para los pacientes con alto riesgo de progresión. Según las tablas de la EORTC (tablas 4 y 5), estos pacientes tienen tumores de alto grado recurrentes múltiples, tumores T1 de alto grado y tumores de alto grado con CIS concurrente. Se aboga por la cistectomía en pacientes con fracaso del BCG. Retrasar la cistectomía en estos pacientes puede conducir a una disminución de la supervivencia específica de la enfermedad⁶⁹.

Seguimiento

Dado el riesgo de recidiva y de progresión, los pacientes necesitan un seguimiento. Sin embargo, la frecuencia y la duración de las cistoscopias, así como las pruebas correspondientes al tracto urinario superior, deben reflejar el grado de riesgo³³. Cuando se planifica un programa de seguimiento, se deben considerar los siguientes aspectos:

- La detección de una invasión muscular o de una recurrencia de un tumor no músculo-invasivo de alto grado es crítica, porque un retraso en el diagnóstico o en la terapia puede amenazar la vida del paciente.
- La recurrencia de tumores en el grupo de bajo riesgo casi siempre es de bajo estadio y grado. Recurrencias pequeñas, no invasivas (Ta), de bajo grado y papilares no representan un riesgo inmediato para el paciente y la detección temprana no es esencial para una terapia exitosa⁷⁰ (NE: 2b). En estos pacientes, la fulguración de las pequeñas recurrencias papilares de forma ambulatoria se considera una opción de tratamiento segura⁷¹ (NE: 3).

- El resultado de la primera cistoscopia a los 3 meses de la RTU es un factor pronóstico muy importante tanto para la recurrencia como para la progresión^{33,67,72} (NE: 1a). La primera cistoscopia se debería realizar siempre a los 3 meses de haber realizado la RTU.
- El riesgo de recurrencia a nivel del tracto urinario superior se incrementa en pacientes con tumores múltiples de alto riesgo¹⁵ (NE: 3).

La tabla 8 enumera las recomendaciones para el esquema de seguimiento del CVNMI.

Contribuciones de los autores

Marko Babjuk tuvo pleno acceso a todos los datos del estudio y asume la responsabilidad de la integridad de los datos y la exactitud del análisis de datos.

Concepto de estudio y diseño: Babjuk, Oosterlinck.

Obtención de datos: Babjuk, Oosterlinck, Sylvester, Kaasinen, Böhle, Palou-Redorta, Rouprêt.

Análisis e interpretación de datos: Babjuk, Oosterlinck.

Anteproyecto del manuscrito: Babjuk.

Revisión crítica del manuscrito de contenido intelectual importante: Babjuk, Oosterlinck, Sylvester, Kaasinen, Böhle, Palou, Rouprêt.

Análisis estadístico: Babjuk, Sylvester.

Financiación: No.

Apoyo administrativo, técnico o material: No.

Supervisión: Babjuk, Oosterlinck.

Otros (especificar): No.

Fuentes de Financiación

Todos los conflictos de interés, incluyendo los intereses financieros específicos y las relaciones y las afiliaciones correspondientes a la materia o materiales debatidos en el manuscrito (p. ej., empleo/afiliación, becas o financiación, consultorías, honorarios, propiedad de acciones u opciones, testimonios de expertos, regalías o patentes presentadas, recibidas o pendientes), son los siguientes: Marko Babjuk recibe honorarios como orador de GE Healthcare y GSK.

Willem Oosterlinck es consultor de la compañía y recibe becas de investigación y de viaje de GSK, recibe honorarios como orador de Pfizer, participa en ensayos para Amgen, Astra Zeneca y Astellas y recibe becas de investigación y viaje de Astra Zeneca. Morgan Rouprêt no tiene nada que revelar. Juan Palou-Redorta es consultor y recibe honorarios como orador de Sanofi-Pasteur y General Electric. También participa en ensayos para General Electric. Andreas Böhle recibe honorarios como orador de Sanofi-Aventis, Medac, Bard y Fresenius. Eero Kaasinen recibe becas de investigación de la Fundación Pfizer y para un grupo de investigación en Pfizer. Richard Sylvester es consultor para Bioniche, Allergan y Astra Zeneca y recibió honorarios como orador del Simposio Satélite de la EAU de Kyowa 2008.

Financiación/Apoyo y papel del patrocinador: No.

Bibliografía

- Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström P-U, Stöckle M, Sternberg C, The EAU Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol.* 2002;41:105-12.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine-levels of Evidence (Marzo 2009). Centre for Evidence-Based Medicine Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globcan 2002, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.* IARC Cancer Base No. 5, v.2.0. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- Ferlay J, Randi G, Bosetti C, Levi F, Negri E, Boyle P, et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int.* 2008;101:11-9.
- Zeegers MPA, Swaen GMH, Kant I, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Occupational risk factors for male bladder cancer: Results from a population-based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med.* 2001;58:590-6.
- Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer.* 2000;89:630-9.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editores. *TNM classification of malignant tumors (UICC International Union Against Cancer).* 7th ed. New York, NY: Wiley-Blackwell; 2009. p. 262-5.
- Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: Non-invasive urothelial neoplasias. En: Eble JN, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I, editores. *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs.* Lyon, France: IARC Press; 2004.
- Burger M, van der Aa MNM, van Oers JMM, Brinkmann A, van der Kwast TH, Steyerberg EC, et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: A prospective study. *Eur Urol.* 2008;54:835-44.
- Pan CC, Chang YH, Chen KK, Yu HJ, Sun CH, Ho DM. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: A clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol.* 2010;133:788-95.
- May M, Brookman-Amisshah S, Roigas J, Hartmann A, Störkel S, Kristiansen G, et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in non-invasive urinary bladder carcinoma: A multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol.* 2010;57:850-8.
- Van der Meijden A, Sylvester R, Collette L, Bono A, Ten Kate F. The role and impact of pathology review on stage and grade assessment on stages Ta and T1 bladder tumors: A combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer trials. *J Urol.* 2000;164:1533-7.
- Sylvester R, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology.* 2005;66 Suppl 1:90-107.
- Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumors. *J Urol.* 2005;174:859-61.
- Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Pérez J, Vicente-Rodríguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: Prognostic factors and risk groups. *J Urol.* 2000;164:1183-7.
- Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet 3rd GP, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International consensus panel on bladder tumor markers. *Urology.* 2005;66 Suppl 6A:35-63.
- Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol.* 2002;41:284-9.
- van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast TH. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. *Eur Urol Suppl.* 2009;8:536-41.
- Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA.* 2005;293:810-6.
- Hajdinjak T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: Meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urol Oncol.* 2008;26:645-51.
- Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess.* 2010;14:1-331.
- Lotan Y, Svatek RS, Malats N. Screening for bladder cancer: A perspective. *World J Urol.* 2008;26:13-8.
- Van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: A systematic review. *Eur Urol.* 2005;47:736-48.
- Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol.* 2004;45:257-66.
- Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: A combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol.* 2002;41:523-31.
- van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth K-H, Sylvester R, deBalincoourt C, Members of the EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: A report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol.* 1999;35:267-71.
- Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2005;48:760-3.
- Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol.* 2010;57:595-606.
- Schumacher MC, Holmäng S, Davidsson T, Friedrich B, Pedersen J, Wiklund NP. Transurethral resection of

- non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic acid under visible and fluorescent light: Results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol.* 2010;57:293–9.
30. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, et al. Hexaminolevulinic acid guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2010;184:1907–13.
 31. Jakse G, Algaba F, Malmström P-U, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: Why? *Eur Urol.* 2004;45:539–46.
 32. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, Özen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: A prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2006;175:1641–4.
 33. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, 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;49:466–77.
 34. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guérin: The CUETO scoring model. *J Urol.* 2009;182:2195–203.
 35. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am.* 1992;19:499–508.
 36. Chade DC, Shariat SF, Godoy G, Savage CJ, Cronin AM, Bchner BH, et al. Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in situ in a contemporary series. *J Urol.* 2010;184:74–80.
 37. Sylvester R, Oosterlinck W, van der Meijden A. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: A meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004;171:2186–90.
 38. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, Boman H, Holmäng S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol.* 2008;179:101–5.
 39. Gudjónsson S, Adell L, Merdasa F, Olsson R, Larsson B, Davidsson T, 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;55:773–80.
 40. Kaasinen E, Rintala E, Hellström P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P, et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol.* 2002;42:167–74.
 41. Hendricksen K, Witjes WPJ, Idema JG, Kums JJ, van Vierssen Trip OB, de Bruin MJ, et al. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2008;53:984–91.
 42. Oddens JR, van der Meijden APM, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol.* 2004;46:336–8.
 43. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffieux C, van der Meijden A, Parmar MK, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Part on Superficial Bladder Cancer. *J Urol.* 1996;156:1934–41.
 44. Huncharek M, Geschwind J-F, Witherspoon B, McGarry R, Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol.* 2000;53:676–80.
 45. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: Results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 2001;21:765–70.
 46. Sylvester RJ, Oosterlinck W, 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;53:709–19.
 47. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, et al. International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:597–604.
 48. Kuroda M, Nijijima T, Kotake T, Akaza H, Hinotsu S. 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 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. *Eur Urol.* 2004;45:600–5.
 49. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2001;88:209–16.
 50. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology.* 2006;67:1216–23.
 51. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H. Mason Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004;93:485–90.
 52. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003;169:90–5.
 53. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, Mestad O, Hellström P, Hellsten S, et al. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon- α 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol.* 2010;57:25–31.
 54. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E, FinnBladder Group. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol.* 2009;56:260–5.
 55. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, et al. 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;57:766–73.
 56. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;56:247–56.
 57. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a combined analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;168:1964–70.
 58. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal

- meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004;63:682-7.
59. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 2000;163:1124-9.
 60. Martínez-Pineiro JA, Martínez-Pineiro L, Solsona E, Rodríguez RH, Gómez JM, Martín MG, et al. Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guérin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol*. 2005;174:1242-7.
 61. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gómez JM, Molina JR, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: Low-dose bacillus Calmette-Guérin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guérin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol*. 2007;52:1398-406.
 62. van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV, for the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guérin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increase toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol*. 2003;44:429-34.
 63. Witjes JA, Palou J, Soloway M, et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol*. 2008;7 Suppl:667-74.
 64. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, Kurth K. Bacillus Calmette-Guérin versus chemotherapy in the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2005;174:86-92.
 65. Palou J, Baniel J, Klotz L, Wood D, Cookson M, Lerner S, et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology*. 2007;69 Suppl:50-61.
 66. Herr H, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*. 2003;169:1706-8.
 67. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000;164:685-9.
 68. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2009;27:155-9.
 69. Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH, Vickers AJ, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 2007;177:1283-6.
 70. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, Katz R, Shapiro A. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol*. 2006;49:303-7.
 71. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol*. 2007;178:2201-5.
 72. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: The relationship between findings at first follow-up cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*. 2002;176:1634-7.