



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Tratamiento del cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico: actualización de la Guía Clínica de la EAU<sup>☆</sup>

A. Stenzl<sup>a,\*</sup>, N.C. Cowan<sup>b</sup>, M. De Santis<sup>c</sup>, M.A. Kuczyk<sup>d</sup>, A.S. Merseburger<sup>d</sup>, M.J. Ribal<sup>e</sup>, A. Sherif<sup>f</sup> y J.A. Witjes<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urología, Universidad Eberhard-Karls Tuebingen, Tuebingen, Alemania

<sup>b</sup> Servicio de Radiología, The Churchill Hospital, Oxford, Reino Unido

<sup>c</sup> Servicio de Médico y ACR-ITR/CEADDP y LBI-ACR Vienna-CTO, Kaiser Franz Josef Spital, Viena, Austria

<sup>d</sup> Servicio de Urología y Oncología Urológica, Escuela de Medicina de Hannover (MHH), Hannover, Alemania

<sup>e</sup> Servicio de Urología, Clínica Hospitalaria, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Urología, Hospital Universitario Karolinska, Estocolmo, Suecia

<sup>g</sup> Servicio de Urología, Universidad Centro Médico Radboud Nijmegen, Nijmegen, Países Bajos

Recibido el 16 de noviembre de 2011; aceptado el 16 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 2 de marzo de 2012

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de vejiga;  
Músculo-invasivo;  
Quimioterapia;  
Radioterapia;  
Cistectomía;  
Guía Clínica de la EAU;  
Manejo multidisciplinario;  
Calidad de vida

### Resumen

**Contexto:** Han surgido nuevos datos sobre el tratamiento del cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico (CVIMM) que han llevado a una actualización de la Guía Clínica de la Asociación Europea de Urología (*European Association of Urology* [EAU]) del CVIMM.

**Objetivo:** Revisar la nueva Guía Clínica de la EAU sobre el CVIMM con un enfoque específico en el tratamiento.

**Adquisición de evidencia:** La literatura nueva publicada desde la última actualización de la Guía Clínica de la EAU en 2008 se obtuvo de Medline, la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas y listas de referencia en publicaciones y artículos de revisión, y se examinó exhaustivamente por un grupo de urólogos, oncólogos y un radiólogo designado por la Oficina de Guías Clínicas de la EAU. También se tuvieron en cuenta recomendaciones previas basadas en la literatura anterior sobre este tema. Se añadieron los niveles de evidencia (NE) y grados de recomendación (GR) basándose en un sistema modificado del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.

**Síntesis de evidencia:** Los datos actuales demuestran que la quimioterapia neoadyuvante junto con la cistectomía radical (CR) es recomendable en ciertas constelaciones de CVIMM. La CR sigue siendo el tratamiento básico de elección en enfermedad invasiva localizada para ambos sexos. Se ha intentado definir el grado de cirugía en condiciones estándar en ambos sexos. Se debería ofrecer un sustituto vesical ortotópico a pacientes, tanto masculinos como femeninos, sin contraindicaciones tales como ausencia de tumor al nivel de la disección uretral. En contraste con la quimioterapia neoadyuvante, actualmente se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante únicamente en ensayos clínicos. La terapia preservadora de la vejiga

<sup>☆</sup> La traducción de este artículo se ha llevado a cabo con el permiso de la Asociación Europea de Urología.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Urologie@med.uni-tuebingen.de (A. Stenzl).

multimodalidad en la enfermedad localizada se observa actualmente solo como una alternativa en pacientes seleccionados, bien informados y acatadores para los que la cistectomía no se plantea por razones médicas o personales. En la enfermedad metastásica el tratamiento de primera línea para los pacientes en condiciones suficientes para soportar el cisplatino sigue siendo la poliquimioterapia con cisplatino. Con la llegada de vinflunina, la quimioterapia de segunda línea se ha vuelto disponible.

**Conclusiones:** En el tratamiento del cáncer de vejiga (CV) invasivo localizado, el tratamiento estándar sigue siendo la extirpación quirúrgica radical de la vejiga dentro de los límites estándar, incluyendo los ganglios linfáticos regionales aun sin especificar. Sin embargo, la adición de la quimioterapia adyuvante debe ser considerada para ciertos grupos de pacientes específicos. Se ha aprobado y se recomienda un nuevo medicamento para la quimioterapia de segunda línea (vinflunina) en la enfermedad metastásica.

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

## KEYWORDS

Bladder cancer;  
Muscle-invasive;  
Chemotherapy;  
Radiation therapy;  
Cystectomy;  
EAU guidelines;  
Multidisciplinary  
management;  
Quality of life

## Treatment of Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer: Update of the EAU Guidelines

### Abstract

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

**Objective:** To review the new EAU guidelines for MiM-BC with a specific focus on treatment.

**Evidence acquisition:** New literature published since the last update of the EAU guidelines in 2008 was obtained from Medline, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and reference lists in publications and review articles and comprehensively screened by a group of urologists, oncologists, and a radiologist appointed by the EAU Guidelines Office. Previous recommendations based on the older literature on this subject were also taken into account. Levels of evidence (LEs) and grades of recommendations (GRs) were added based on a system modified from the Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence.

**Evidence synthesis:** Current data demonstrate that neoadjuvant chemotherapy in conjunction with radical cystectomy (RC) is recommended in certain constellations of MiM-BC. RC remains the basic treatment of choice in localised invasive disease for both sexes. An attempt has been made to define the extent of surgery under standard conditions in both sexes. An orthotopic bladder substitute should be offered to both male and female patients lacking any contraindications, such as no tumour at the level of urethral dissection. In contrast to neoadjuvant chemotherapy, current advice recommends the use of adjuvant chemotherapy only within clinical trials. Multimodality bladder-preserving treatment in localised disease is currently regarded only as an alternative in selected, well-informed, and compliant patients for whom cystectomy is not considered for medical or personal reasons. In metastatic disease, the first-line treatment for patients fit enough to sustain cisplatin remains cisplatin-containing combination chemotherapy. With the advent of vinflunine, second-line chemotherapy has become available.

**Conclusions:** In the treatment of localised invasive bladder cancer (BCa), the standard treatment remains radical surgical removal of the bladder within standard limits, including as-yet-unspecified regional lymph nodes. However, the addition of neoadjuvant chemotherapy must be considered for certain specific patient groups. A new drug for second-line chemotherapy (vinflunine) in metastatic disease has been approved and is recommended. © 2011 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Esta es la primera gran actualización de la guía clínica de cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico (CVIMM) publicada por el Panel de Guías Clínicas de la Asociación Europea de Urología (*European Association of Urology* [EAU]) en 2008. La mayor parte del cambio se ha dado en el tratamiento quirúrgico y médico de la enfermedad y esta perspectiva general, por lo tanto, se centra en recomendaciones modificadas para el manejo del CVIMM. La intención de esta guía clínica de la EAU, elaborada por un

panel internacional y multidisciplinar de expertos en este campo, es apoyar a los urólogos en la evaluación del manejo del CVIMM basado en la evidencia y la incorporación de las recomendaciones de la guía clínica a la práctica clínica. Se han diseñado búsquedas exhaustivas en la literatura para cada sección de la guía clínica del CVIMM con la ayuda de un consultor externo experto. Tras el debate interno detallado, se efectuaron búsquedas en la base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, el Registro Central de Colaboración Cochrane de Ensayos Clínicos Controlados, Medline y Embase en la plataforma Dialog-DataStar. Las búsquedas

utilizaron los términos individuales más cortos disponibles en el vocabulario controlado de las respectivas bases de datos. Esos términos fueron neoplasia de vejiga urinaria en Medical Subject Headings (MeSH) para Medline y cáncer de vejiga en Emtree para Embase.

Los resultados de todas las búsquedas fueron examinados por miembros del equipo. En muchos casos hubo un gran «número de artículos que es necesario leer» debido a la sensibilidad de la búsqueda. Evidentemente, hay una necesidad de reevaluación continua de la información presentada en la guía clínica actual por un grupo de expertos. Aunque la actualización de la guía clínica actual contiene información sobre el tratamiento de un paciente concreto según un abordaje normalizado, hay que enfatizar en que las recomendaciones basadas en la búsqueda de la literatura no pueden ser vinculantes debido a un abordaje no normalizado o a una situación inusual o al deseo de pacientes concretos.

En este artículo hemos agrupado varios debates y recomendaciones de opciones de tratamiento del CVIMM. El nivel de evidencia (NE) y grado de recomendación (GR) proporcionado en esta guía clínica de opciones de tratamiento sigue los listados esbozados en la versión completa del texto (ver <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>)<sup>1</sup>.

## Cáncer de vejiga invasivo localizado

El CV invasivo localizado se define como enfermedad T<sub>≥1</sub> N0 M0 histológicamente verificada.

### Quimioterapia neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante se administra a pacientes con carcinoma urotelial (CU) de la vejiga urinaria con invasión muscular (N0 M0) clínicamente operable antes de la cirugía (o radioterapia) definitiva prevista. La quimioterapia neoadyuvante tiene muchas ventajas: a) se administra en el momento más temprano, cuando se espera que la carga de enfermedad micrometastásica sea baja; b) hay un posible reflejo de la quimiosensibilidad *in vivo*; c) se espera que la tolerabilidad de la quimioterapia sea mejor antes de la cistectomía que después de esta; y d) hipotéticamente los pacientes con enfermedad micrometastásica podrían responder a la terapia neoadyuvante y revelar un estado patológico favorable, determinado principalmente por el estado de los ganglios linfáticos negativos y márgenes quirúrgicos negativos.

Sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante también tiene desventajas potenciales: a) los pacientes sin enfermedad micrometastásica —de los cuales aproximadamente la mitad son pacientes clínicamente N0 M0— recibirán tratamiento innecesario; b) los errores en la estadificación pueden hipotéticamente llevar a un exceso de tratamiento; c) la cistectomía diferida puede comprometer el resultado en los pacientes que no responden a la quimioterapia<sup>2-4</sup>; y d) la quimioterapia puede tener efectos secundarios que afectan al resultado de la cirugía y al tipo de derivación urinaria (DU)<sup>5</sup>.

En un ensayo aleatorizado de cistectomía después de quimioterapia neoadyuvante, la morbilidad global mostró la misma distribución de las complicaciones posoperatorias

**Tabla 1** Recomendaciones para la quimioterapia neoadyuvante

Recomendaciones	GR
La poliquimioterapia neoadyuvante con cisplatino debe ofrecerse en el CV con invasión muscular, con independencia del tratamiento adicional	A
La quimioterapia neoadyuvante no se recomienda en los pacientes con un EF $\geq 2$ y/o con insuficiencia renal	B
La quimioterapia por sí sola no se recomienda como el tratamiento primario para el CU de vejiga N0 M0 con invasión muscular localizado	A

CU: carcinoma urotelial. CV: cáncer de vejiga; EF: estado funcional; GR: grado de recomendación.

de grado 3-4 en ambos brazos del ensayo. Sin embargo, la anemia preoperatoria y la neuropatía fueron más comunes en el grupo tratado con quimioterapia<sup>5</sup>. En los ensayos combinados nórdicos NCS1 + NCS2 (n = 620), la quimioterapia neoadyuvante no tuvo ningún efecto adverso importante en el porcentaje de cistectomías realizables<sup>6</sup>.

Como resultado de una ventaja del 5-8% de supervivencia global (SG) en estudios publicados recientemente y metaanálisis, la poliquimioterapia neoadyuvante con cisplatino debería ser considerada y discutida con el paciente en los casos de carcinoma de vejiga urinaria (N0 M0) no metastásico, músculo-invasivo sin evidencia de metástasis ganglionar, con independencia del tratamiento definitivo<sup>6,7</sup> (NE: 1).

En los pacientes un estado funcional (EF)  $\geq 2$  y/o insuficiencia renal son contraindicaciones para la quimioterapia neoadyuvante (NE: 1). Generalmente, la quimioterapia por sí sola no se recomienda como el tratamiento primario para el CU de vejiga N0 M0 con invasión muscular localizada<sup>8</sup> (NE: 1). Se puede encontrar un resumen de las recomendaciones de tratamiento en la [tabla 1](#).

### Radioterapia preoperatoria

Varios estudios retrospectivos han analizado el efecto de la radioterapia (RT) preoperatoria en pacientes con CV, sugiriendo un descenso en el estadio en el 40-65% de los pacientes, mejoría en el control local en el 10-42% y mejoría en la supervivencia en el 11-12%. La mejoría en el control local pareció mayor en los tumores T3b, y una remisión completa posterior a la RT patológicamente confirmada pareció ser un factor pronóstico positivo para la supervivencia.

Estudios aleatorizados han investigado la RT preoperatoria<sup>9</sup>. Aunque los resultados de estos ensayos sugirieron que tanto el descenso del estadio como la supervivencia eran ventajosos —especialmente en tumores  $\geq pT3$ — además de presentar mejores resultados en completos respondedores patológicos y toxicidad limitada de RT neoadyuvante, todos los estudios tuvieron limitaciones importantes, incluyendo la no documentación del efecto en las recidivas locales en todos los estudios. Además, un metaanálisis de los ensayos mostró un cociente de probabilidades (OR) para la diferencia de la supervivencia a los 5 años de 0,71 (intervalo de confianza [IC] del 95%:

**Tabla 2** Radioterapia preoperatoria: conclusiones y recomendaciones

Conclusiones	NE
La RT preoperatoria puede llevar a un descenso en el estadio	2
La toxicidad no aumenta considerablemente	3
Recomendación	GR
La RT preoperatoria para el CV con invasión muscular seguida de CR no aumenta la supervivencia y, por lo tanto, no se recomienda	B

CR: cistectomía radical; CV: cáncer de vejiga; GR: grado de recomendación; NE: nivel de evidencia; RT = radioterapia.

0,48-1,06). Sin embargo, este metaanálisis se vio potencialmente sesgado por los muchos pacientes del ensayo más extenso que no recibieron el tratamiento previsto. Cuando se excluyeron los resultados del estudio más extenso la OR pasó a ser de 0,95 (IC del 95%: 0,57-1,55), lo que indica que no se había constatado una mejoría de la supervivencia con la RT preoperatoria<sup>9</sup>.

Aunque un estudio más reciente ha llegado a conclusiones similares, los resultados, desafortunadamente, tienen las mismas limitaciones<sup>10</sup>. La **tabla 2** presenta un resumen de las conclusiones y una recomendación con respecto al tratamiento preoperatorio.

### Cistectomía y derivación urinaria

Hasta la fecha no ha habido estudios aleatorizados que comparasen la extracción de toda la vejiga urinaria y ganglios linfáticos asociados con las estrategias de tratamiento de preservación de la vejiga. Sin embargo, los esfuerzos para evaluar el tratamiento multimodal de manera prospectiva y aleatoria se están desarrollando<sup>11</sup>. La cistectomía radical (CR) sigue siendo la opción preferida de tratamiento para pacientes con CV urotelial localizado avanzado<sup>12</sup> (NE: 2a).

### Técnica quirúrgica estándar

En los varones la literatura en las últimas dos décadas ha establecido el estándar de los límites quirúrgicos para la CR curativa, que consiste en la extirpación completa de la vejiga con todas las extensiones tumorales perforadoras de la vejiga macroscópicamente visibles y reseables, la extirpación de los uréteres distales adyacentes y la eliminación de los ganglios linfáticos correspondientes a la vejiga con tumores. Variantes técnicas de esta norma que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes (CdV) incluyen la preservación de: a) la uretra anterior y membranosa, incluyendo el rabdoesfínter, para hacer posible una neovejiga ortotópica; b) partes de la próstata y las vesículas seminales por razones de fertilidad, potencia y continencia; y c) nervios autonómicos y sensoriales intrapélvicos para mejorar la potencia y la continencia. Sin embargo, estas variaciones deben ser cuidadosamente sopesadas frente al potencial aumento del riesgo oncológico<sup>13</sup> (NE: 3).

La preservación de las partes de la glándula prostática durante la resección conlleva riesgos tan altos como del

23-54% de adenocarcinomas insospechados, de los cuales hasta un 29% pueden ser clínicamente significativos, lo que lleva a la recidiva local o incluso metástasis<sup>14-16</sup>. Debido a que el CU puede estar presente en la próstata, en algunas series solo el 26-33% de los pacientes que se someten a cistoprostatectomía se encontró que no tenían ni cáncer de próstata ni CU prostático<sup>17</sup>. Una variante técnica recientemente desarrollada destinada a mejorar la preservación de los nervios autonómicos circundantes consiste en dejar deliberadamente las vesículas seminales, con o sin la cápsula prostática. Los resultados de la potencia frente al riesgo oncológico en series pequeñas de pacientes seleccionados han sido alentadores, pero a largo plazo es necesaria la confirmación si se utilizan series mayores<sup>18,19</sup>.

En las mujeres la exenteración pélvica anterior estándar incluye la vejiga, toda la uretra, la vagina adyacente, el útero, los uréteres distales y los ganglios linfáticos respectivos (NE: 3; GR: C). A menos que el tumor primario se encuentre en el cuello de la vejiga o en la uretra, es posible preservar una parte importante de la uretra femenina en funcionamiento (siempre que una resección completa del tumor sea posible) y sus nervios autónomos de suministro en caso de una neovejiga ortotópica planificada<sup>13,20</sup> (NE: 3). Nuevos datos también cuestionan la necesidad de la extirpación del útero o cualquier parte de la vagina con el objetivo de proporcionar un mejor apoyo anatómico para la neovejiga y una mejor preservación de los nervios autonómicos circundantes.

En ambos sexos la longitud del segmento ureteral distal a extirpar con la vejiga no se ha especificado. Depende de la condición oncológica (por ejemplo, la extensión del tumor o la presencia de carcinoma *in situ* y el tipo de DU posterior). En un estudio reciente una sección congelada de los márgenes ureterales distales tenía una sensibilidad del 74% y una especificidad del 99,8%, resultando en una precisión global del 98,3%<sup>21</sup>. Con una estrategia de corte en serie, la mayoría de los márgenes ureterales inicialmente positivos se pueden convertir en márgenes negativos. Estos pacientes corren menor riesgo de desarrollar enfermedad recurrente del tracto urinario<sup>22,23</sup>.

La literatura actual apoya unánimemente la extirpación simultánea de los ganglios linfáticos pélvicos junto con la vejiga portadora del tumor (NE: 3). Estudios retrospectivos han demostrado que la linfadenectomía extendida puede mejorar la supervivencia en pacientes con CV con invasión muscular. El verdadero valor curativo de la disección de los ganglios linfáticos (DGL), sin embargo, todavía se desconoce y aún no se ha definido una DGL normalizada<sup>7,24</sup>.

Varios estudios de localización con respecto a la linfadenectomía<sup>24-27</sup> han demostrado tanto retrospectivamente como prospectivamente que los ganglios linfáticos en pacientes con CV no se encuentran fuera de la pelvis si los ganglios linfáticos pélvicos están libres de tumor<sup>28</sup> (NE: 3). Además, tanto la supervivencia sin progresión como la SG pueden estar correlacionadas con la cantidad de ganglios linfáticos extirpados durante la cirugía<sup>24,25</sup>.

Tanto la CR laparoscópica como el procedimiento asistido por robot han demostrado ser factibles<sup>29</sup>. Sin embargo, la recomendación de las técnicas mínimamente invasivas sigue siendo opcional y reservada para los cirujanos expertos en esta técnica por razones de sesgo de selección, incluyendo el estado de salud general del paciente, el estadio tumoral o

el tipo de DU elegida, así como la generalmente mucho más pequeña serie referida en comparación con los informes de la cistectomía abierta<sup>30</sup>.

La construcción laparoscópica intracorpórea de la DU, con o sin la asistencia de robots, se ha probado solo en pequeñas series<sup>29,31</sup>. Es un procedimiento difícil y largo con los medios técnicos disponibles en la actualidad y, por lo tanto, debe ser considerada como experimental. La cistectomía laparoscópica y linfadenectomía pélvica (con o sin asistencia de robots), con la construcción extracorpórea de la DU, es una opción para el tratamiento quirúrgico (NE: 3).

### Derivación urinaria tras la cistectomía radical

Desde un punto de vista anatómico, actualmente se utilizan tres formas alternativas de salida de la DU después de la cistectomía: abdominal, uretral y rectosigmoidea. En el caso de una derivación abdominal o rectosigmoidea los uréteres se pueden derivar de manera directa (ureterocutaneostomía o ureterorrectosigmoidectomía) o mediante la interposición de un segmento intestinal, como el estómago, el íleon, el colon o el apéndice<sup>32</sup>. De acuerdo con las grandes series, el redireccionamiento de abdominales más común es la ureteroileostomía cutánea o conducto ileal de Bricker<sup>12</sup>.

En una reciente comparación retrospectiva con seguimiento corto o intermedio de 16 meses, la tasa de complicaciones relacionadas con la derivación fue considerablemente menor para la ureterocutaneostomía en comparación con un conducto ileal o del colon<sup>33</sup>. A pesar de la escasez de datos comparativos disponibles, se tiene que tener en cuenta que los datos anteriores y la experiencia clínica sugieren estenosis al nivel de la piel e infección ascendente del tracto urinario más frecuentemente en comparación con el conducto ileal. En un estudio retrospectivo que compara diversas formas de derivación intestinal, los conductos ileales tuvieron menos complicaciones tardías que las bolsas abdominales continentales o neovejigas ortotópicas<sup>34</sup>.

Varios estudios han comparado ciertos aspectos de la CdV relacionados con la salud, incluyendo la función sexual, la continencia urinaria y la imagen corporal, en cohortes de pacientes con diferentes tipos de DU. Sin embargo, se necesita más investigación en este campo. No es posible evaluar las cuestiones de la CdV de un tipo de DU sin tener en cuenta otros factores, como el estadio tumoral preoperatorio, la edad del paciente y las expectativas, la situación funcional, el nivel socioeconómico, la experiencia quirúrgica del urólogo y las posibles complicaciones quirúrgicas. En la actualidad no es posible recomendar un tipo de DU en particular, excepto para decir que la ureterocutaneostomía es quirúrgicamente el tipo de derivación menos oneroso para el paciente (NE: 3).

Los pacientes que se someten a cualquier tipo de DU tienen que estar motivados para aprender a lidiar con su derivación y para desarrollar la destreza manual necesaria. Las enfermedades neurológicas y psiquiátricas debilitantes, la esperanza de vida limitada, la insuficiencia hepática o renal y el CU del margen uretral u otros márgenes quirúrgicos se han definido como contraindicaciones a formas más complejas de DU intestinal (NE: 2b). Las contraindicaciones relativas específicas de una neovejiga ortotópica son altas dosis de RT preoperatoria, enfermedad de estenosis uretral

**Tabla 3** Conclusiones y recomendaciones para la cistectomía radical y la derivación urinaria

Conclusiones	NE
Varones: la CR curativa estándar se define como la extirpación completa de la vejiga urinaria y de todo el tumor visible, los uréteres distales adyacentes y los ganglios linfáticos correspondientes a la vejiga con tumores	3
Varones: preservación de toda la uretra anterior, el rabdoesfínter, la próstata, las vesículas seminales y los nervios intrapélvicos autonómicos y sensoriales son todas las variaciones técnicas a la norma mencionada	3
Mujeres: la exenteración pélvica anterior estándar incluye la extirpación de toda la uretra, la vagina adyacente, el útero, los uréteres distales y los ganglios linfáticos respectivos	3
La ureterocutaneostomía es el tipo menos oneroso de la DU para los pacientes con salud general comprometida.	3
Recomendaciones	GR
La cistectomía radical sigue siendo el tratamiento recomendado en el CV sin invasión muscular T2-T4a N0 M0 y de alto riesgo	A <sup>a</sup>
En las mujeres en quienes el tumor lo permite conviene conservar una parte importante de la uretra funcional y de los nervios autónomos en el caso de una neovejiga ortotópica planeada	C
La extirpación simultánea de los ganglios linfáticos pélvicos se recomienda como una parte integral de la CR y de la exenteración pélvica anterior	B
La cistectomía laparoscópica y la linfadenectomía pélvica, con o sin asistencia robótica, junto con la DU extracorpórea es una opción para el tratamiento quirúrgico	C
Se recomienda el tratamiento en centros con experiencia en cistectomía, los principales tipos de técnicas de derivación, y cuidados postoperatorios	C
En ausencia de cualquier anomalía psicológica o física o enfermedad que interfiera, se debe ofrecer un sustituto vesical ortotópico a los pacientes varones y mujeres que carecen de contraindicaciones oncológicas	C

CR: cistectomía radical; CV: cáncer de vejiga; DU: desviación urinaria; GR: grado de recomendación; NE: nivel de evidencia.

<sup>a</sup> Actualizado según el consenso del panel.

compleja e incontinencia severa relacionada con el esfínter uretral<sup>35-38</sup> (NE: 2b).

No hay datos explícitos de que la edad impida cualquier tipo de DU. Sin embargo, debido a un mayor número de morbilidades subyacentes y a un estado de salud general

**Tabla 4** Estudios mayores de una sola institución que analizan las tasas de supervivencia libre de recidiva después de cistectomía

Referencia	No. de pacientes		Mediana de seguimiento, meses 5 años, %	SLR 10 años, %	Recidiva	
	Varones	Mujeres			Solo local, %	Solo a distancia, %
Stein <sup>43</sup>	1054	122	68	66	7	22
Madersbacher <sup>44</sup>	507	45	62	50	8	35
Hautmann <sup>38</sup>	788	53	65	59	9	18

SLR: supervivencia libre de recidiva.

reducido, la mayoría de los pacientes mayores de 75 años de edad reciben una forma de incontinencia de DU después de la cistectomía<sup>39</sup>.

La CR estándar en los pacientes varones con neoplasias de vejiga incluye la extirpación de toda la vejiga, próstata, vesículas seminales, uréteres distales (longitud del segmento sin definir) y los ganglios linfáticos correspondientes (extensión no definida, NE: 2b). En la actualidad no es posible recomendar un tipo particular de DU. Sin embargo, la mayoría de las instituciones prefieren neovejigas ileales ortotópicas y conductos ileales basándose en la experiencia clínica<sup>12,36</sup>. En pacientes seleccionados la ureterocutaneostomía es quirúrgicamente el tipo menos oneroso de la derivación (NE: 3; GR: C). Las recomendaciones relacionadas con la CR y la DU se enumeran en la tabla 3.

#### Resultado oncológico después de la cirugía

Se describe una supervivencia libre de recidiva (SLR) y una SG en pacientes varones y mujeres del 66-68% y 58-66% a los 5 años y del 60-73% y 43-49% a los 10 años, respectivamente<sup>8</sup>. En pacientes con ganglios positivos la supervivencia específica de la enfermedad a los 10 años y las tasas de SG se redujeron al 27,7 y 20,9%, respectivamente<sup>40</sup>. Estos resultados (tabla 4) no se han alcanzado hasta la fecha en grandes estudios de etapa equivalente con alternativas de tratamiento conservador de la vejiga.

Se han desarrollado y validado externamente nomogramas de la supervivencia específica del cáncer (SEC) tras la CR, pero no se puede recomendar un uso más amplio antes de tener más datos<sup>41,42</sup>. En una serie retrospectiva de 768 pacientes varones de Stein et al.<sup>37</sup>, la tasa global de recidiva uretral fue del 6%, con independencia de la DU. En un análisis estadístico multivariante la afectación prostática por el tumor primario y la DU cutánea se asoció independientemente con un mayor riesgo para el desarrollo de segundos tumores primarios (NE: 2b). El riesgo calculado de segundos tumores primarios fue del 5 y 9% para los pacientes con una DU ortotópica y cutánea, respectivamente. Una diferencia en segundos tumores primarios, en función de la afectación del tumor de próstata inicial, fue evidente en ambos CU superficial (12 vs. 5%) e invasivo (18 vs. 5%).

La cistectomía se asocia con la máxima reducción de riesgo de muerte relacionada con la enfermedad y no relacionada con la enfermedad en pacientes mayores de 80 años de edad<sup>45</sup>. El más grande estudio retrospectivo de una sola institución sobre la cistectomía hasta la fecha ha demostrado que los pacientes mayores de 80 años de edad tuvieron

un aumento de la morbilidad posoperatoria, pero no un aumento de la mortalidad<sup>45</sup> (NE: 3).

La enfermedad remanente puede ser inevitable en pacientes con cáncer pélvico localmente avanzado y afectación de la vejiga urinaria. Sin embargo, en estos casos, la CR y la DU paliativas, con o sin el uso de segmentos intestinales, se realizan solo para el alivio de síntomas como el dolor, el sangrado recurrente, la urgencia y la formación de fístulas. La morbilidad asociada con la cirugía y la CdV deben ser sopesadas frente a otras opciones (NE: 3)<sup>45-47</sup>. En la tabla 5 se enumeran las recomendaciones con respecto al resultado oncológico después de la cirugía.

#### Resultado de la cirugía radical

La mayoría de las complicaciones quirúrgicas se asocian con la DU, de las cuales una gran parte está relacionada con el uso de segmentos intestinales<sup>35,38</sup>. Variables como los factores del paciente, la habilidad del cirujano, la capacidad

**Tabla 5** Recomendaciones respecto al resultado después de la cirugía

Recomendación	GR
<b>Resultado oncológico</b>	
Para pacientes con tumores localmente avanzados inoperables (T4b) la CR primaria es una opción paliativa y no se recomienda como tratamiento curativo	C
En pacientes con CV invasivo > 80 años de edad, la cistectomía es una opción	C
Para la cistectomía paliativa se debe sopesar la morbilidad relacionada con la cirugía y la CdV frente a otras opciones	C
<b>Resultado quirúrgico</b>	
Las complicaciones quirúrgicas de la cistectomía y la DU deben ser notificadas en un sistema de clasificación uniforme. Actualmente, el sistema escalonado mejor adaptado para la cistectomía es el sistema de clasificación de Clavien	B
La comorbilidad, la edad, el tratamiento previo para el CV u otras enfermedades pélvicas, el cirujano y volumen de cistectomía del hospital y el tipo de DU influyen el resultado quirúrgico	B

CdV: calidad de vida; CR: cistectomía radical; CV: cáncer de vejiga; DU: derivación urinaria; GR: grado de recomendación.

del hospital y el tipo de DU influyen en la tasa, el tipo y la gravedad de las complicaciones quirúrgicas (tabla 5)<sup>45,48,49</sup>.

Al informar sobre las complicaciones quirúrgicas en la cistectomía, independientemente de la técnica utilizada, se debe aplicar una clasificación estandarizada y reproducible de las complicaciones quirúrgicas. Las complicaciones de varios procedimientos urológicos, incluyendo la cistectomía abierta<sup>50</sup> y laparoscópica<sup>51</sup>, se han descrito recientemente utilizando el sistema modificado de 5 grados de Clavien, que ha sido probado en más de 6.300 intervenciones quirúrgicas<sup>52</sup>. Por otra parte, se han descrito complicaciones con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos<sup>53</sup>. Las complicaciones tempranas y tardías después de la cirugía se definen como aquellas que ocurren en 90 días y después de 90 días, respectivamente<sup>50,54</sup>. En los informes más recientes sobre la cistectomía se observó un evento adverso de cualquier grado en el 54-58% de los pacientes<sup>50,53,55</sup>.

## Tratamientos conservadores de la vejiga para la enfermedad localizada

### Radioterapia de haz externo definitiva

El campo de destino normalmente comprende la vejiga únicamente, con un margen de seguridad de 1,5-2 cm. La dosis marcada como objetivo para RT curativa para el CV es de 60-66 Gy. Las técnicas modernas de RT resultan en una grave morbilidad gastrointestinal o genitourinaria tardía en < 5% de los pacientes. Las tasas de supervivencia global a los 5 años oscilan entre un 30 y un 60%, con una tasa de SEC del 20-50%<sup>56-58</sup>. Los factores pronósticos de RT se abordaron en una reciente serie italiana de una sola institución de 459 pacientes irradiados, incluyendo aproximadamente un 30% de pacientes de T1 no aptos, con un promedio de 4,4 años de seguimiento. Los factores importantes fueron la edad, la categoría T (para todos los criterios de valoración) y la dosis al tumor (solo para la supervivencia sin complicaciones) en un análisis de supervivencia multivariante<sup>59</sup>. En función de los ensayos disponibles, un análisis Cochrane ha demostrado que la CR tiene un beneficio de SG en comparación con la RT<sup>60</sup>. Sin embargo, la RT de haz externo (RTHE) puede ser una alternativa en pacientes no aptos para la cirugía radical, con una tasa de remisión completa, cistoscópicamente evaluada, a los tres meses del 78% y una tasa de control local a los tres años del 56%<sup>61</sup> (tabla 6). Un reciente informe de una sola institución, que investiga la tasa de complicación temprana de 90 días de la CR después de una dosis completa de RT, encontró una mayor tasa de complicaciones de acuerdo con el sistema de Clavien en 148 pacientes irradiados en comparación con 2.480 pacientes no irradiados<sup>62</sup>.

### Quimioterapia

La quimioterapia en solitario rara vez produce respuestas completas (RC) duraderas del tumor primario. En general, una tasa de RC clínicas de hasta un 56%, como se informó en algunas series, debe sopesarse frente a un error de estadificación de más del 60%<sup>5,8</sup>. La respuesta a la quimioterapia es un factor pronóstico para el resultado del tratamiento y la supervivencia final<sup>2</sup>, aunque puede ser confundida por la selección de los pacientes. Varios grupos han informado del efecto de la quimioterapia en los tumores

**Tabla 6** Tratamientos conservadores de la vejiga para la enfermedad localizada

RTHE definitiva	
Conclusión	NE
Los pacientes previamente irradiados que se someten a CR posteriormente tienen un mayor riesgo de complicaciones tempranas	3
Recomendaciones	GR
<i>RTHE definitiva</i>	
La RTHE como abordaje primario solo se recomienda cuando el paciente no es apto para cistectomía	C
<i>Quimioterapia</i>	
La quimioterapia en solitario no se recomienda como la terapia primaria para el CV localizado	A

CR: cistectomía radical; CV: cáncer de vejiga; GR: grado de recomendación; RTHE: radioterapia de haz externo.

resecables (abordaje neoadyuvante), así como en tumores primarios no resecables<sup>4,63,64</sup>. De dos a tres ciclos de metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino (M-VAC) o gemcitabina y cisplatino (GC) lograron no solo la reducción del estadio del tumor primario, sino también RC patológicas de los tumores primarios de vejiga en el 12-50% de los pacientes después de M-VAC y en el 12-22% de los pacientes después de GC en los ensayos de fase 2 y fase 3<sup>4,63,65</sup>.

Las series contemporáneas con GC seguidas de CR se notificaron como tasas de pT0 inferiores, que pueden haber estado relacionadas con una densidad de dosis baja y retraso inoportuno de la cirugía<sup>66</sup>. En cuanto a la preservación de la vejiga, la respuesta es evaluada únicamente por cistoscopia y tomografía, seguida de una estrecha vigilancia. Este abordaje es propenso a un error de estadificación inminente, que puede poner al paciente en riesgo de recidiva local y/o enfermedad metastásica consecutiva. Para los pacientes altamente seleccionados una estrategia de conservación de la vejiga con una resección transuretral vesical y quimioterapia sistémica basada en cisplatino, preferiblemente con M-VAC, puede permitir sobrevivir a largo plazo con la vejiga intacta<sup>11</sup>. Sin embargo, este abordaje no se puede recomendar para uso rutinario.

## Cáncer de vejiga metastásico

El CV avanzado es un tumor sensible a la quimioterapia. Las tasas de respuesta difieren con respecto a factores relacionados con el paciente y la enfermedad antes del tratamiento. Se han establecido los factores pronósticos de respuesta y supervivencia<sup>67-71</sup>. Un factor pronóstico importante es la idoneidad de los pacientes para el tratamiento con una poliquimioterapia basada en cisplatino. Cisplatino sigue siendo el agente más eficaz para el tratamiento del CU.

Los factores que impiden que los pacientes reciban cisplatino en cualquier dosis incluyen la edad, la enfermedad de obstrucción, la inflamación crónica del tracto superior o cambios en el metabolismo posteriores a la interposición

**Tabla 7** Quimioterapia en cáncer de vejiga metastásico

Recomendación	GR
<b>Quimioterapia de primera línea estándar para pacientes «aptos»:</b> El tratamiento de primera línea para los pacientes que reúnen los requisitos para el cisplatino («aptos») es la poliquimioterapia con cisplatino con GC o M-VAC	A
<b>Quimioterapia en pacientes no candidatos («no aptos») para el cisplatino:</b> Para los pacientes inadecuados para el cisplatino («no aptos»), ya sea con un EF2 o insuficiencia renal o con factores pronósticos adversos de Bajorin 0-1, el tratamiento de primera línea es carboplatino que contiene la poliquimioterapia, preferiblemente con Carbo/Gem	A
<b>Quimioterapia de segunda línea:</b> En pacientes que progresan después de la poliquimioterapia a base de platino para enfermedad metastásica se debe ofrecer un ensayo de vinflunina, que tiene el mayor NE hasta la fecha o los ensayos clínicos de otros tratamientos	A <sup>a</sup>

Carbo/Gem = carboplatino y gemcitabina; EF: estado funcional; GC: gemcitabina y cisplatino; GR: grado de recomendación; M-VAC: metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino; NE: nivel de evidencia.

<sup>a</sup> El grado de recomendación A se ve debilitado por un problema de significación estadística.

del intestino después de la cistectomía, el estado de salud general y/o la mala función renal. Los pacientes se clasifican en «apto» o «no apto» para el propósito de recibir poliquimioterapia con cisplatino<sup>72</sup> (tabla 7).

### Quimioterapia de primera línea estándar para pacientes «aptos»

El uso de M-VAC y GC consigue una supervivencia prolongada de hasta 14,8 y 13,8 meses, respectivamente, también con seguimiento a largo plazo<sup>73-76</sup>. La menor toxicidad de GC, sin embargo, ha resultado en que GC se convierta cada vez más en un nuevo régimen estándar<sup>75</sup>.

Aunque se ha demostrado que todos los sitios de la enfermedad responden a la poliquimioterapia basada en cisplatino, la mayoría de los estudios han informado de la respuesta en los ganglios linfáticos. Se ha informado de una tasa de respuesta del 66 y 77% con M-VAC y M-VAC en dosis altas (HD-MVAC), respectivamente, en los ganglios linfáticos retroperitoneales frente al 29 y 33% en los sitios extranodales<sup>77,78</sup>.

Los sitios de enfermedad metastásica también afectan a la supervivencia a largo plazo. En la enfermedad única de los ganglios linfáticos el 20,9% de los pacientes estaban vivos a los 5 años en comparación con solo el 6,8% de los pacientes con metástasis viscerales<sup>76</sup>. Hasta la fecha una mayor intensificación del tratamiento con tripletes nuevos, programas de dosis densa, o la adición de terapias

dirigidas no ha demostrado ser superior a GC o M-VAC y todavía se está investigando<sup>79,80</sup>. La recomendación para el tratamiento de primera línea para los pacientes aptos sigue siendo la poliquimioterapia con cisplatino con GC o M-VAC, preferiblemente con el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) o M-VAC en dosis altas (HD-MVAC) con G-CSF (tabla 7).

### Quimioterapia en pacientes inelegibles («no aptos») para cisplatino

Hasta el 50% de los pacientes no son aptos para recibir quimioterapia con cisplatino, ya sea por un EF deficiente y/o por insuficiencia renal, o por la existencia de comorbilidad que impide una hidratación de volumen elevado. El primer ensayo aleatorizado en fase 2-3 en este contexto lo llevó a cabo la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* y en él se comparó metotrexato, carboplatino y vinblastina (M-CAVI) con carboplatino y gemcitabina (Carbo/Gem) en pacientes no aptos para recibir cisplatino. Ambos regímenes fueron activos. La toxicidad aguda (TA) fue del 13,6% en pacientes tratados con Carbo/Gem frente al 23% del M-CAVI, mientras que la tasa de respuesta global fue del 42% en Carbo/Gem y del 30% en M-CAVI. Un análisis posterior mostró que la poliquimioterapia ofrece beneficios limitados en pacientes con EF 2 e insuficiencia renal<sup>81</sup>. La tasa de respuesta global y TA fue del 26% para el primer grupo y del 20 y 24%, respectivamente, para el último grupo<sup>81</sup>. Recientes datos de fase 3 han confirmado estos resultados.

### Quimioterapia de segunda línea

Los datos relativos a la quimioterapia de segunda línea son muy variables en este contexto. Vinflunina es un nuevo alcaloide de la vinca de tercera generación que ha logrado una tasa de respuestas objetivas del 18% y control de la enfermedad en el 67% de sujetos de ensayo<sup>82</sup>. Recientemente se ha publicado un ensayo en fase 3 aleatorizado de vinflunina más el tratamiento paliativo óptimo (TPO) frente al TPO aislado en pacientes con progresión después del tratamiento de primera línea con poliquimioterapia con platino por enfermedad metastásica<sup>83</sup>. Los resultados revelaron una actividad moderada (tasa de respuesta global, 8,6%), un efecto clínico beneficioso con un perfil de seguridad favorable y, lo que es más importante, un efecto beneficioso sobre la supervivencia a favor de vinflunina, que fue estadísticamente significativo en la población de pacientes candidatos (no en la población IT). En relación con el tratamiento de segunda línea en este contexto clínico, este ensayo alcanzó el nivel más alto de comprobación científica comunicado hasta la fecha. En la actualidad, vinflunina es el único tratamiento de segunda línea aprobado; cualquier otro tratamiento debe efectuarse en el contexto de ensayos clínicos (tabla 7).

### Biomarcadores

Estadísticamente, las tasas de control de la enfermedad, relativamente modestas pero que (esporádicamente) responden de forma sorprendente en algunos pacientes con



**Tabla 8** Recomendación sobre el uso de biomarcadores

Recomendación	GR
Actualmente no hay biomarcadores que puedan ser recomendados en la práctica clínica diaria porque no tienen ningún impacto en la predicción del resultado, las decisiones de tratamiento o la terapia de seguimiento del CV invasivo	A <sup>a</sup>

CV: cáncer de vejiga; GR: grado de recomendación.

<sup>a</sup> Actualizado según el consenso del panel.

**Tabla 9** Recomendación sobre la terapia de apoyo

Recomendación	GR
Los pacientes con enfermedad metastásica ósea deben recibir tratamiento con bisfosfonatos	A

GR: grado de recomendación.

CV urotelial, han llevado a la investigación de biomarcadores para la evaluación del pronóstico posterior a la cirugía y han servido como una indicación de quimioterapia o de su seguimiento. La mayoría de los biomarcadores se asociaban con la angiogénesis tumoral. Hasta la fecha pequeños estudios, por lo general retrospectivos, han investigado la densidad microvascular, alteraciones en la expresión tumoral p53<sup>84</sup>, suero de factor de crecimiento endotelial vascular<sup>85</sup>, factor de crecimiento de fibroblastos básicos de tejidos y urinarios (FCFb)<sup>86</sup>, las vías urinarias (de tipo salvaje y mutante) y el tejido receptor de FCF-3<sup>87</sup>, y más recientemente, trombospondina-1<sup>88</sup>, la detección de células tumorales circulantes<sup>89</sup> y la expresión genética de la resistencia a multidroga<sup>90</sup>. Aunque unos pocos biomarcadores han demostrado potencial, ninguno tiene pruebas suficientes para apoyar su uso clínico rutinario (NE: 3; tabla 8).

## Bisfosfonatos

Se ha comunicado que la prevalencia de metástasis óseas (MO) en los pacientes con cáncer urotelial avanzado/metastásico es del 30-40%<sup>70</sup>. Las complicaciones óseas por MO ejercen un efecto perjudicial sobre el dolor y la CdV, y también conllevan una mayor mortalidad. Los bisfosfonatos reducen y retrasan los episodios relacionados con el esqueleto debidos a MO al inhibir la resorción ósea. Por consiguiente, en los pacientes con MO, con independencia del tipo de cáncer, debe plantearse el tratamiento con bisfosfonatos<sup>91</sup> (tabla 9).

Hasta la fecha tan solo un ensayo publicado en fase 3, aleatorizado y controlado con placebo, ha confirmado el efecto beneficioso del ácido zoledrónico en el tratamiento de las MO por cáncer urotelial. Los pacientes con cáncer urotelial tratados con ácido zoledrónico presentaron una reducción de los episodios relacionados con el esqueleto, así como una mejora de la calidad de vida y la supervivencia global al cabo de un año. El ácido zoledrónico es el único bisfosfonato que ha sido estudiado<sup>92</sup>

y autorizado<sup>93</sup> para el tratamiento de las MO en todos los tipos de tumores (NE: 2). El tratamiento con bisfosfonatos debe ir acompañado de suplementos de calcio y vitamina D. Los regímenes posológicos deben seguir las recomendaciones oficiales correspondientes y ajustarse con arreglo a las enfermedades preexistentes.

## Contribuciones de los autores

Arnulf Stenzl tuvo pleno acceso a todos los datos del estudio y asume la responsabilidad por la integridad de los datos y la exactitud de los análisis de datos.

Concepto de estudio y diseño: Stenzl.

Obtención de datos: Stenzl, Cowan, Ribal, Kuczyk, Merseburger, De Santis, Sherif, Witjes.

Análisis e interpretación de datos: Stenzl, Cowan, Ribal, Kuczyk, Merseburger, De Santis, Sherif, Witjes.

Anteproyecto del manuscrito: Stenzl.

Revisión crítica del manuscrito de contenido intelectual importante: Stenzl, Cowan, Ribal, Kuczyk, Merseburger, De Santis, Sherif, Witjes.

Análisis estadístico: Stenzl.

Financiación: no.

Apoyo administrativo, técnico o material: no.

Supervisión: Stenzl.

Otros (especificar): no.

## Financiación

Yo certifico que todos los conflictos de intereses, incluyendo los intereses financieros específicos y las relaciones y las afiliaciones correspondientes a la materia o materiales debatidos en el manuscrito (por ejemplo 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:

El Prof. Dr. Stenzl es consultor de GE Healthcare y Novartis; ha recibido honorarios como orador de las compañías AMGEN y Novartis y ha participado en ensayos para MEDAC, Photocure, Immatix, Novartis, Johnson & Johnson y Amgen y ha recibido becas de investigación de Immatix. El Prof. Dr. Witjes es consultor de Endo Pharm (2010), Astellas (2010), Spectrum Pharmaceuticals (2009), Sanofi Pasteur (2010), GE Healthcare (2010) y Telormedix (2009); ha recibido honorarios como orador de la compañía GE Healthcare y ha participado en ensayos para MEL Amsterdam, Telormedix y Photocure Oslo. El Dr. De Santis es consultor de GlaxoSmithKline, AMGEN, Bayer, Novartis y Pierre-Fabre; ha recibido honorarios como orador de Pfizer, Eli Lilly, Sanofi Aventis, Novartis y Roche y ha recibido becas de investigación y viaje de Bayer, Novartis, Pfizer, AMGEN y Sanofi Aventis. El Prof. Dr. Kuczyk tiene participaciones de capital en Bayer Healthcare, Astellas, Storz, Pfizer y Wyeth; es consultor de Bayer Healthcare, Pfizer, Astra Zeneca, Astellas y Storz; ha recibido honorarios como orador de las compañías Bayer, Pfizer, MEDAC, Astellas, Bayer Healthcare y Astellas, ha participado en ensayos para Astra Zeneca, Pfizer, Bayer Healthcare, Astellas e Ipsen y ha recibido becas de investigación de Wyeth. El Prof. Dr. Merseburger es consultor de las compañías Ipsen Pharma y Bayer; ha recibido honorarios

como orador de Ipsen Pharma, Wyeth, Astellas, Novartis, Pfizer y SEP; ha participado en ensayos para Astra Zeneca, Bayer, Pfizer, TEVA y Novartis y ha recibido becas de investigación de Wyeth. El Dr. Sherif ha recibido honorarios como orador de Orion Pharma y MEDAC AB.

Financiación/apoyo y papel del patrocinador: no.

Declaración de reconocimiento: Los autores agradecen las aportaciones del Prof. Dr. Gerhard Jakse (urólogo) y el Prof. Dr. Ferran Algaba (patólogo urológico) en la evaluación de las secciones de este documento.

## Bibliografía

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine – levels of evidence (March 2009). [Actualizado marzo 2009]. Centre for Evidence-based Medicine. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, Schnetzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer*. 2003;97:1644–52.
- Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz AB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol*. 2003;169:110–5.
- Stein JP. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol*. 2003;169:116–7.
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:859–66.
- Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*. 2004;45:297–303.
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol*. 2005;48:189–201.
- Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol*. 1998;16:1298–301.
- Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol*. 2003;42:567–81.
- Granfors T, Tomic R, Ljungberg B. Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43:293–9.
- Rödel C, Weiss C, Sauder R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5536–44.
- Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, et al. Urinary diversion, WHO Consensus Conference on Bladder Cancer. *Urology*. 2007;69 Suppl 1:17–49.
- Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, Sievert K-D, Anastasiadis A, Seibold J, et al. Cystectomy—technical considerations in male and female patients. *EAU Update Series*. 2005;3:138–46.
- Abdelhady M, Abusamra A, Pautler SE, Chin JL, Izawa JI. Clinically significant prostate cancer found incidentally in radical cystoprostatectomy specimens. *BJU Int*. 2007;99:326–9.
- Pettus JA, Al-Ahmadie H, Barocas DA, Koppie TM, Herr H, Donat SM, et al. Risk assessment of prostatic pathology in patients undergoing radical cystoprostatectomy. *Eur Urol*. 2008;53:370–5.
- Weizer AZ, Shah RB, Lee CT, Gilbert SM, Daignault S, Montie JE, et al. Evaluation of the prostate peripheral zone/capsule in patients undergoing radical cystoprostatectomy: defining risk with prostate capsule sparing cystectomy. *Urol Oncol*. 2007;25:460–4.
- Gakis G, Schilling D, Bedke J, Sievert KD, Stenzl A. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex-sparing surgery. *BJU Int*. 2010;105:468–71.
- Ong CH, Schmitt M, Thalmann GN, Studer UE. Individualized seminal vesicle sparing cystoprostatectomy combined with ileal orthotopic bladder substitution achieves good functional results. *J Urol*. 2010;183:1337–41.
- Colombo R, Hautmann RE. Open to debate. The motion: seminal-nerve sparing radical cystectomy is an efficacious and safe treatment for selected bladder cancer patients. *Eur Urol*. 2008;53:203–7.
- Stenzl A, Colleselli K, Poisel S, Feichtinger H, Pontasch H, Bartsch G. Rationale and technique of nerve sparing radical cystectomy before an orthotopic neobladder procedure in women. *J Urol*. 1995;154:2044–9.
- Gakis G, Schilling D, Perner S, Schwentner C, Sievert KD, Stenzl A. Sequential resection of malignant ureteral margins at radical cystectomy: a critical assessment of the value of frozen section analysis. *World J Urol*. 2011;29:451–6.
- Tollefson MK, Blute ML, Farmer SA, Frank I. Significance of distal ureteral margin at radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol*. 2010;183:81–6.
- Schumacher MC, Scholz M, Weise ES, Fleischmann A, Thalmann GN, Studer UE. Is there an indication for frozen section examination of the ureteral margins during cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol*. 2006;176:2409–13.
- Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2002;167:1295–8.
- Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int*. 2000;85:817–23.
- Ghoneim MA, Abol-Enein H. Lymphadenectomy with cystectomy: is it necessary and what is its extent? *Eur Urol*. 2004;46:457–61.
- Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, Birkhäuser FD, Thalmann GN, Krause TM, et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol*. 2010;57:205–11.
- Pruthi RS, Nix J, McCrackan D, Hickerson A, Nielsen ME, Raynor M, et al. Robotic-assisted laparoscopic intracorporeal urinary diversion. *Eur Urol*. 2010;57:1013–21.
- Hautmann RE. The oncologic results of laparoscopic radical cystectomy are not (yet) equivalent to open cystectomy. *Curr Opin Urol*. 2009;19:522–6.
- Haber G-P, Crouzet S, Gill IS. Laparoscopic and robotic assisted radical cystectomy for bladder cancer: a critical analysis. *Eur Urol*. 2008;54:54–64.
- Gakis G, Stenzl A. Ileal neobladder and its variants. *Eur Urol Suppl*. 2010;9:745–53.
- Pycha A, Comloj E, Martini T, Trenti E, Mian C, Lusuardi L, et al. Comparison of complications in three incontinent urinary diversions. *Eur Urol*. 2008;54:825–32.
- Nieuwenhuijzen RR, de Vries AB, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol*. 2008;53:834–44.
- Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol*. 2004;22:157–67.

36. Stenzl A, Sherif H, Kuczyk M. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. *Int Braz J Urol.* 2010;36:537–47.
37. Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol.* 2005;173:1163–8.
38. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol.* 2006;24:305–14.
39. Froehner M, Brausi MA, Herr HW, Muto G, Studer UE. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol.* 2009;56:443–54.
40. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as end-point of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol.* 2002;41:440–8.
41. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Amiel GE, Lotan Y, Rogers CG, et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6663–76.
42. Zaak D, Burger M, Otto W, Bastian PJ, Denzinger S, Stief CG, et al. Predicting individual outcomes after radical cystectomy: an external validation of current nomograms. *BJU Int.* 2010;106:342–8.
43. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001;19:666–75.
44. Madersbacher S, Hochreiter F, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2003;21:690–6.
45. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, Dunn RL, Underwood 3rd W, Montie JE, et al. Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older. *Urology.* 2004;64:292–7.
46. Lodde M, Palermo S, Comploj E, Signorello D, Mian C, Lusuardi L, et al. Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2005;47:773–9.
47. Nagele U, Anastasiadis AG, Merseburger AS, Corvin S, Hennenlotter J, Adam M, et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol.* 2007;25:401–5.
48. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, Lerner SP, Månsson W, Sagalowsky A, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 2010;57:983–1001.
49. Konety BR, Dhawan V, Allareddy V, O'Donnell MA. Association between volume and charges for most frequently performed ambulatory and nonambulatory surgery for bladder cancer. Is more cheaper? *J Urol.* 2004;172:1056–61.
50. Hautmann E, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol.* 2010;184:990–4.
51. Khan MS, Elhage O, Challacombe B, Rimington P, Murphy D, Dasgupta P. Analysis of early complications of robotic-assisted radical cystectomy using a standardized reporting system. *Urology.* 2011;77:357–62.
52. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205–13.
53. Svatek RS, Fisher MB, Matin SF, Kamat AM, Grossman HB, Nogueras-González GM, et al. Risk factor analysis in a contemporary cystectomy cohort using standardized reporting methodology and adverse event criteria. *J Urol.* 2010;183:929–34.
54. Donat SM. Standards for surgical complication reporting in urologic oncology: time for a change. *Urology.* 2007;69:221–5.
55. Novara G, De Marco V, Aragona M, Boscolo-Berto R, Cavalleri S, Artibani W, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol.* 2009;182:914–21.
56. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, Crommelin MA, Ribot JG. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol.* 1995;36:183–8.
57. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, Brook S. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:247–54.
58. Näslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol.* 1994;33:397–402.
59. Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, Vitali E, De Tomasi D, Caraffini B, et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006;18:52–9.
60. Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD002079.
61. Piet AH, Hulshof MC, Pieters BR, Pos FJ, de Reijke TM, Koning CC. Clinical results of a concomitant boost radiotherapy technique for muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol.* 2008;184:313–8.
62. Eisenberg MS, Dorin RP, Bartsch G, Cai J, Miranda G, Skinner EC. Early complications of cystectomy after high dose pelvic radiation. *J Urol.* 2010;184:2264–9.
63. Kachni LA, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Griffin PP, Zietman AL, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:1022–9.
64. Als AB, Sengelov L, von der Maase H. Long-term survival after gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: focus on supplementary treatment strategies. *Eur Urol.* 2007;52:478–87.
65. Advanced Bladder Cancer (ABC). Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol.* 2005;48:202–6.
66. Weight CJ, Garcia JA, Hansel DE, Fergany AF, Campbell SC, Gong MC, et al. Lack of pathologic down-staging with neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary series. *Cancer.* 2009;115:792–9.
67. Loehrer Sr PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol.* 1992;10:1066–73.
68. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:3173–81.
69. Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, Climent MA, González-Larriba JL, Carles J, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer.* 2002;95:751–7.
70. Bajorin D. The phase III candidate: can we improve the science of selection? *J Clin Oncol.* 2004;22:211–3.
71. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, Schutz FA, Salhi Y, Winquist E, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol.* 2010;28:1850–5.

72. De Santis M, Bachner M. New developments in first- and second-line chemotherapy for transitional cell, squamous cell and adenocarcinoma of the bladder. *Curr Opin Urol.* 2007;17:363–8.
73. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer.* 1989;64:2448–58.
74. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol.* 1988;139:461–9.
75. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000;18:3068–77.
76. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:4602–8.
77. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al., European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol.* 2001;19:2638–46.
78. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer.* 2006;42:50–4.
79. Milowsky MI, Nanus DM, Maluf FC, Mironov S, Shi W, Iasonos A, et al. Final results of sequential doxorubicin plus gemcitabine and ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol.* 2009;27:4062–7.
80. Hussain MH, MacVicar GR, Petrylak DP, Dunn RL, Vaishampayan U, Lara Jr PN, et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:2218–24.
81. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: phase II—results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2009;27:5634–9.
82. Culine S, Theodore C, De Santis M. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer.* 2006;94:1395–401.
83. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Cote RJ, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009;27:4454–61.
84. Youssef RF, Mitra AP, Bartsch Jr G, Jones PA, Skinner DG, Cote RJ. Molecular targets and targeted therapies in bladder cancer management. *World J Urol.* 2009;27:9–20.
85. Shariat SF, Youssef RF, Gupta A, Chade DC, Karakiewicz PI, Isbarn H, et al. Association of angiogenesis related markers with bladder cancer outcomes and other molecular markers. *J Urol.* 2010;183:1744–50.
86. Song S, Wientjes MG, Gan Y, Au JL. Fibroblast growth factors: an epigenetic mechanism of broad spectrum resistance to anticancer drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:8658–63.
87. Gomez-Roman JJ, Saenz P, Molina M, Cuevas González J, Escredo K, Santa Cruz S, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 is overexpressed in urinary tract carcinomas and modulates the neoplastic cell growth. *Clin Cancer Res.* 2005;11:459–65.
88. Ioachim E, Michael MC, Salmas M, Damala K, Tsanou E, Michael MM, et al. Thrombospondin-1 expression in urothelial carcinoma: prognostic significance and association with p53 alterations, tumour angiogenesis and extracellular matrix components. *BMC Cancer.* 2006;6:140.
89. Gallagher DJ, Milowsky MI, Ishill N, et al. Detection of circulating tumor cells in patients with urothelial cancer. *Ann Oncol.* 2009;20:305–8.
90. Hoffmann AC, Wild P, Leicht C, Bertz S, Danenberg KD, Danenberg PV, et al. MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Neoplasia.* 2010;12:628–36.
91. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol.* 2008;19:420–32.
92. Zaghoul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, El-Attar I, Nazmy M. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol.* 2010;15:382–9.
93. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer.* 2004;100:2613–21.