

# Manejo del carcinoma de vejiga no músculo invasor en nuestro país

## *Management of non-muscle invasive bladder carcinoma in our country*

Esteban Arismendi Videla, Leandro Arribillaga, Santiago Carrara, Javier Epelde, Esteban Cordero, Guillermo Oulton

*Centro Urológico Profesor Bengiό, Córdoba, Argentina*

### RESUMEN

Las guías internacionales y los consensos nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de vejiga abogan por un enfoque basado en el riesgo y ofrecen recomendaciones para el manejo del carcinoma de vejiga no músculo invasor (CVNIM).9-11 Las tasas de implementación de estas directrices son desconocidas en nuestro país. Esto ha llevado a la idea de realizar una encuesta para conocer su grado de adherencia a nivel nacional.

**Materiales y métodos:** se diseñó un cuestionario de 20 preguntas de opción múltiple. La difusión se realizó en julio del 2020 en foros de urología, con una vigencia de 30 días para su realización.

**Resultados:** de 849 profesionales, respondió el 23,3%. En lo que respecta al instrumental para RTU-V, predomina la implementación de energía monopolar con un 53%. La razón por la cual se realiza RE-RTU-V es la ausencia de músculo detrusor en la muestra, en un 87%. En enfermedad de intermedio y alto riesgo, se realiza RE-RTU-V en un 28%, en más del 90% de los casos. En relación al estudio del tracto urinario superior (TUS), un 38% estudia anualmente a todos los pacientes de alto riesgo. En lo referido a terapia intravesical (TIV) en CVNMI de riesgo intermedio y alto, todas las regiones la realizan en más del 90% de los casos en un total del 67%; es de elección BCG en un 78%. La terapia intravesical inmediata (TIVI) se realiza en un 38%, la droga de elección es Mitomicina C en un 99%. Ante la recurrencia de CVNIM post TIV con BCG, la opción más elegida fue una nueva RTU-V seguida de una segunda terapia con BCG en un 55%.

**Conclusión:** el manejo del CVNMI en nuestro país adhiere en un porcentaje no despreciable a los lineamientos propuestos por sociedades internacionales y nacionales.

**Palabras claves:** carcinoma de vejiga no Invasor de músculo (CVNIM), manejo, encuesta.

### ABSTRACT

The international Guidelines and national consensus for the diagnosis and treatment of bladder cancer advocate a risk-based approach and offer recommendations for the management of non-muscle invasive bladder carcinoma (NIMBC).9-11 The rates of implementation of these guidelines are unknown in our country. This has led to the idea of conducting a survey to find out the degree of adherence to them at the national level.

**Materials and methods:** a questionnaire with 20 multiple-choice questions was designed. The dissemination was made in July 2020 in urology forums with a validity of 30 days for its realization.

**Results:** of 849 professionals, 23.3% responded. With regard to instruments for RTU-V, the implementation of monopolar energy predominates with 53%. The reason why RE-RTU-V is performed is the absence of detrusor muscle in the sample in 87%. In intermediate and high-risk disease, RE-RTU-V is performed in 28%, in more than 90% of cases. In relation to the study of the upper urinary tract (UUT), 38% study all high-risk patients annually. Regarding intravesical therapy (IVT) in intermediate and high-risk NMIBC, all regions perform it in more than 90% of cases in a total of 67%, with BCG being the choice in 78%. Immediate intravesical therapy (IIVT) is performed in 38%, the drug of choice is Mitomycin C in 99%. Given the recurrence of NIMBC post IVT with BCG, the most chosen option was a new RTU-V followed by a second therapy with BCG in 55%.

**Conclusion:** the management of the NIMBC in our country adheres in a not inconsiderable percentage to the guidelines proposed by international and national societies.

**Keywords:** non-muscle-invasive bladder cancer (NIMBC), management, survey.

Recibido en marzo de 2021 - Aceptado en septiembre de 2021

Conflicto de interés: ninguno

Received on March 2021 - Accepted on September 2021

Conflicts of interest: none

Correspondencia:  
francodthomas.91@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga representa el 11vo cáncer más frecuente en ambos sexos,<sup>1</sup> con una incidencia de 9 casos c/100000 personas por año para el sexo masculino y 2 c/100000 personas por año para el sexo femenino entre los 60-80 años de edad.<sup>2,3</sup>

Aproximadamente, el 75% de los nuevos diagnósticos de cáncer de vejiga consisten en formas confinadas a la mucosa (Ta, CIS) o submucosa (T1), los que conocemos como cáncer de vejiga no músculo invasor (CVNMI),<sup>4,5</sup> los cuales presentan una excelente tasa de supervivencia a largo plazo cuando su diagnóstico, tratamiento y seguimiento son correctos.<sup>6</sup> De lo contrario, es una patología potencialmente letal, principalmente en aquellos pacientes con enfermedad de alto riesgo donde la tasa de progresión hacia formas invasoras de músculo es mayor.<sup>7,8</sup>

Existen guías clínicas internacionales, como las de la Asociación Europea de Urología (EAU) o la Asociación Americana de Urología (AUA), y consensos nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de vejiga, que abogan por un enfoque basado en el riesgo y ofrecen recomendaciones específicas para asegurar resultados oncológicos óptimos.<sup>9-11</sup> Sin embargo, las tasas reales de implementación de estas directrices y recomendaciones son desconocidas en nuestro país. Esto ha llevado a la idea de realizar una encuesta sobre los patrones de manejo del cáncer de vejiga a nivel nacional con la finalidad de conocer no solo el grado de adherencia, sino también las diferentes problemáticas que se suceden en el manejo de esta patología en nuestro país.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó un cuestionario en el mes de junio del 2020 utilizando la aplicación de Google Drive Formularios. Este consistía de 20 preguntas, en su mayoría de opción múltiple, con posibilidad, en algunas de ellas, de seleccionar más de una respuesta o desarrollar de forma breve alguna especificación. Las preguntas fueron formuladas y revisadas por profesionales del servicio abocados al área de urooncología y respaldadas por la bibliografía publicada en las guías de EAU y AUA.

La difusión del cuestionario se realizó en julio del 2020 en grupos y foros de urología por redes sociales, en donde se encuentran profesionales de las distintas provincias de la República Argentina, con una vigencia de 30 días para su realización.

Los datos fueron guardados en el almacenamiento virtual provisto por Google. Las variables fueron analizadas con el programa INSTAT® versión Demo. Los datos numéricos se expresan como la media más-menos un desvío estándar y las variables categóricas como porcentaje.

## RESULTADOS

De un total de 849 profesionales de los distintos grupos/foros, respondió el 23,3% (n= 197). El tiempo promedio de respuesta fue de 6 minutos.

Del conjunto de encuestados, el 36% (n=71) corresponden a la provincia de Buenos Aires; el 32% (n=64), a Córdoba; el grupo del sur (provincias de La Pampa, Neuquén, Rio Negro, Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego), 11% (n=22); noroeste (Santiago del Estero, Tucumán, Salta y Jujuy), el 7% (n=14); la región del Litoral (Santa Fe, Corrientes, Entre Ríos, Misiones y Chaco), 6% (n=13); y, finalmente, la región de Cuyo (San Luis, Mendoza y San Juan), 6% (n=13) (Gráfico 1). Según el número de profesionales estimado por registros de las distintas sociedades en cada provincia, y que tuvieron conocimiento de la encuesta, la región con mayor porcentaje de respuesta fue Córdoba con el 81%, seguida por el sur con un 37%, Buenos Aires con el 20%, Noroeste y Cuyo con el 17% y, finalmente, el litoral con un 12%.

En lo que respecta al instrumental utilizado para resección transuretral de vejiga (RTU-V), existe a nivel nacional un predominio en la implementación de energía monopolar (53%) (N=104), seguida de la utilización de ambos tipos de energía según casos seleccionados (32%) (N=63). Por último, el tipo bipolar con un 15% (N=30) (Gráfico 2). Los resultados por regiones muestran una preponderancia en la utilización de energía monopolar con un promedio de 53%, salvo Litoral y Cuyo, donde se utilizan ambos tipos de energía en un 46% en promedio según el caso (Tabla 1).

GRÁFICO N° 1: Respuestas Argentina

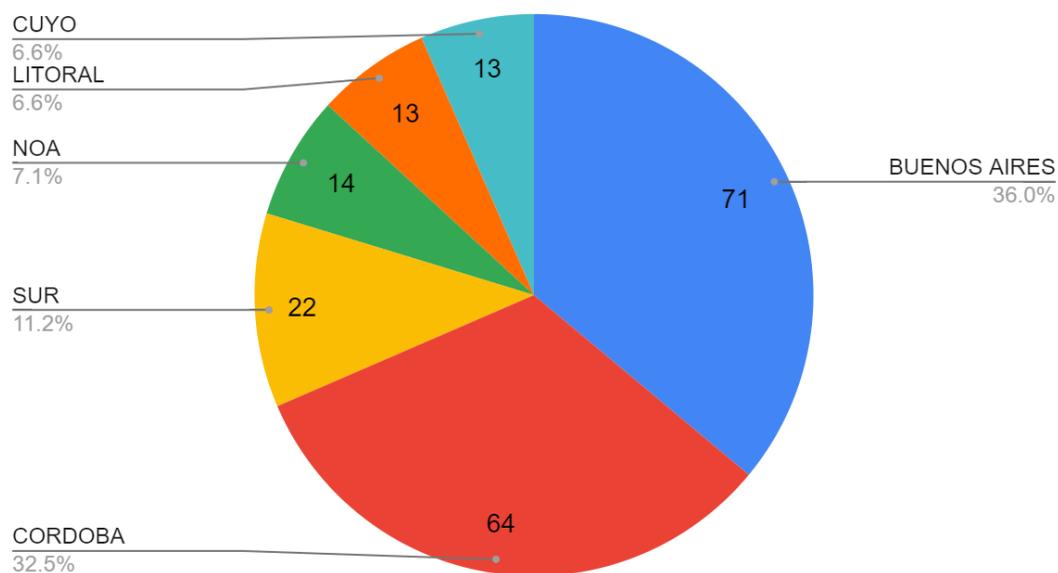


GRÁFICO N° 2: Instrumental RTU-V

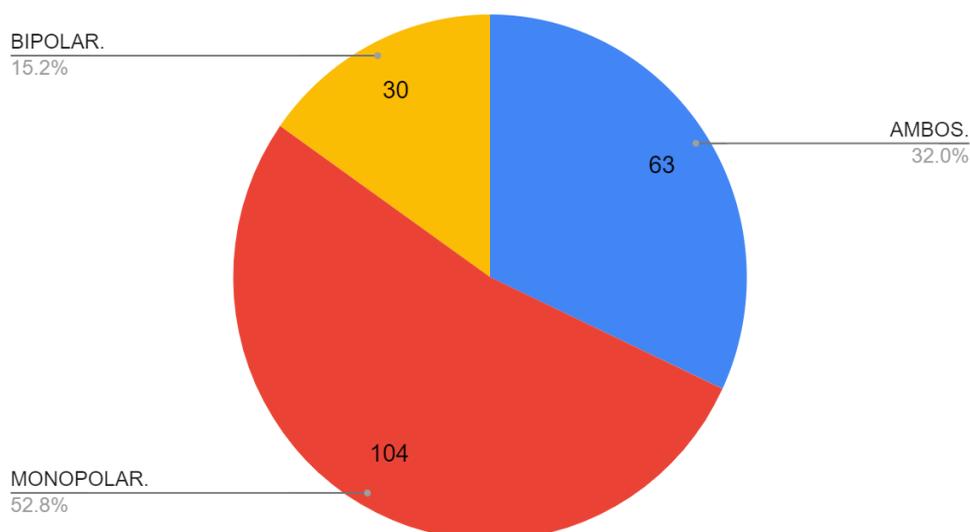


TABLA N° 1

ENERGÍA	BUENOS AIRES		CÓRDOBA	
	MONOPOLAR	42	60.00%	38
BIPOLAR	23	33%	6	9%
AMBOS	5	7%	20	31%
	SUR		NOA	
MONOPOLAR	13	50.00%	6	42.00%
BIPOLAR	8	31%	4	29%
AMBOS	5	19%	4	29%
	LITORAL		CUYO	
MONOPOLAR	3	23.00%	3	23.00%
BIPOLAR	4	31%	4	31%
AMBOS	6	46%	6	46%

GRÁFICO N° 3: Indicación de RE RTU-V

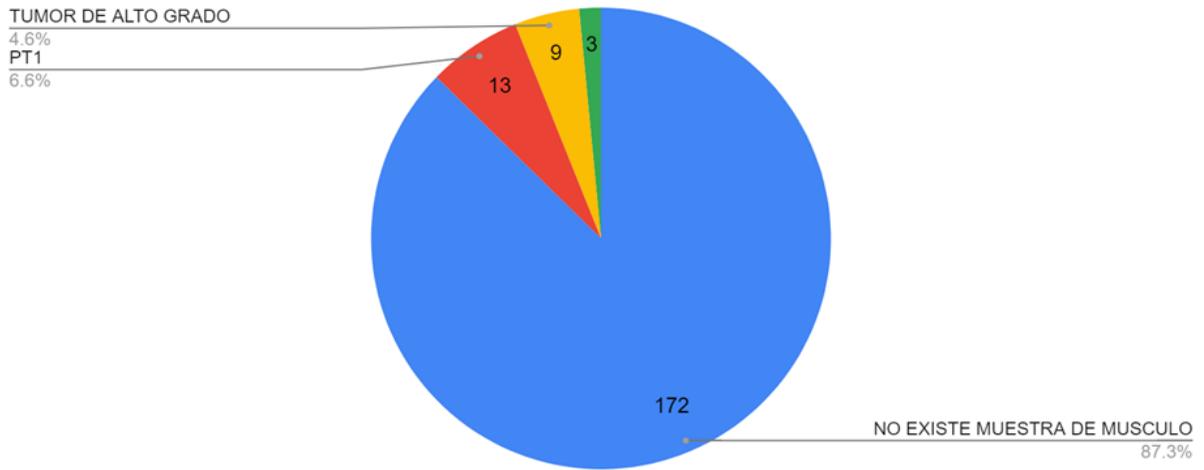


GRÁFICO N° 4: RE-RTU-V eb tumores T1 o superficiales de alto grado

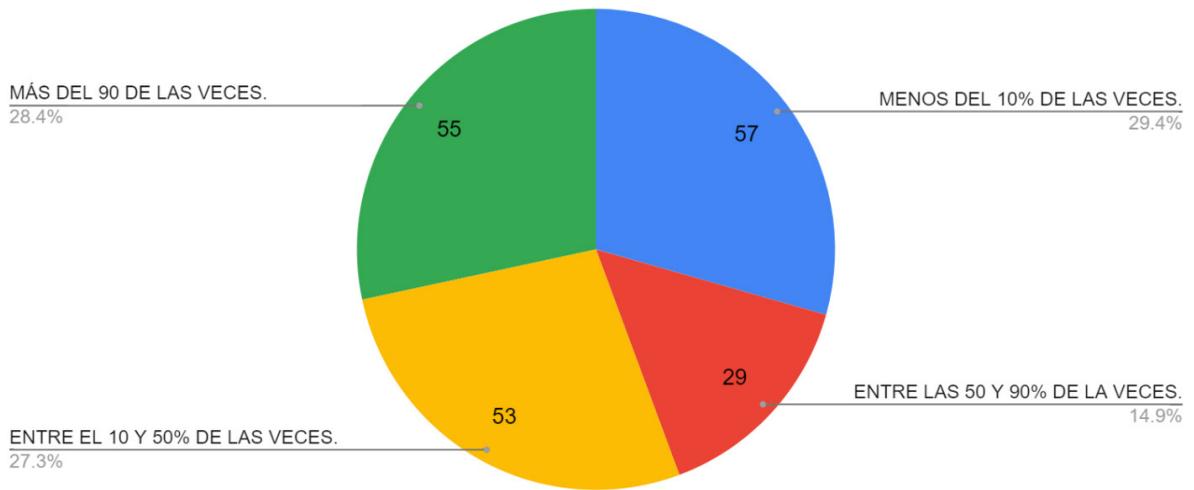
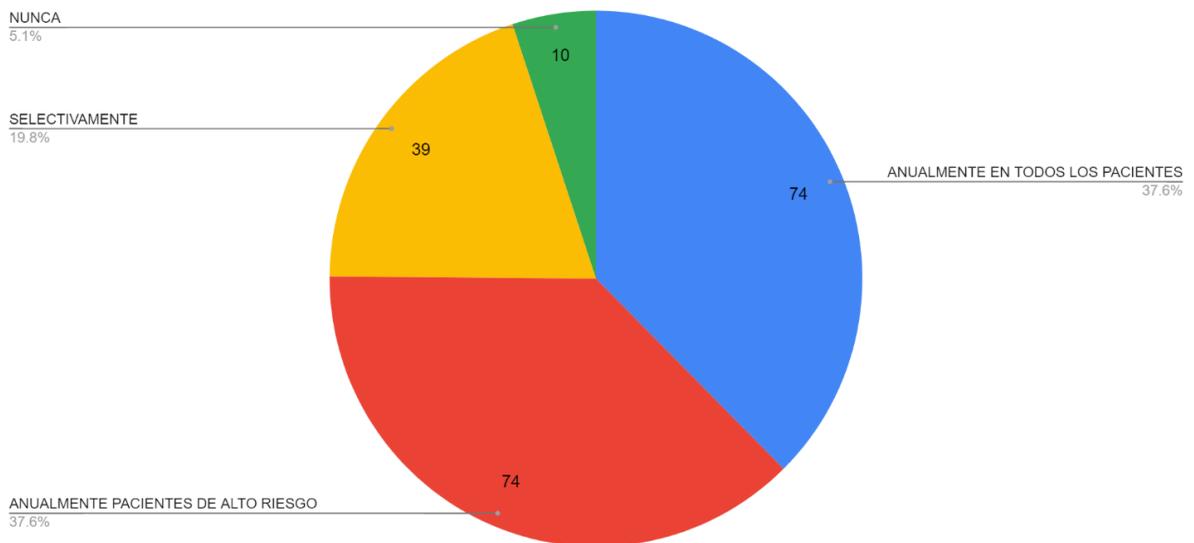


GRÁFICO N° 5: Estudio tracto urinario superior



En una pregunta destinada a conocer la razón por la cual se realiza RE-RTU-V en todo el país, la ausencia de músculo detrusor en la muestra de RTU-V representa la indicación principal con un 87% (N=172), seguida de tumor T1 con un 7% (N=13) y tumor de alto grado 5% (N=9) (Gráfico 3). En lo que respecta a la realización RE-RTU-V en CVNMI T1 y enfermedad de alto riesgo, un 29% (N=57) la practica en menos del 10% de las veces, frente a un 28% (N=55) que lo hace en más del 90% de los casos (Gráfico 4).

En relación al estudio del tracto urinario superior (TUS), una pregunta de opción múltiple revelo que un 38% (N=74) estudia anualmente a todos los pacientes de alto riesgo. Otro 38% de los profesionales (N=74) evalúa a todos los pacientes en forma anual, independientemente del tipo de tumor; un 20% (N=39), de manera selectiva, lo que abarca aquellos con citología positiva y presencia de tumor en región del trigono vesical; y, finalmente, un 5% nunca lo realiza (Gráfico 5).

En lo referido a terapia intravesical (TIV) en CVNMI de riesgo intermedio y alto, todas las regiones la realizan en más del 90% de los casos en un total del 67% (N=131). Se elige la inmunoterapia con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) en un 78% (N=156) (Gráficos 6 y 7). La fase de mantenimiento con BCG en pacientes de alto riesgo se indica en un 56% (N=156) por el lapso de un año, 19% (N=156) por 2 años y 16% (N=156) por 3 años. Finalmente, un 9% (N=156) no realiza mantenimiento (Gráfico 8).

Los resultados sobre terapia intravesical inmediata (TIVI) muestran que se realiza en forma selectiva en un 38% (N=74), en donde la principal indicación es ante un tumor de recidiva temprana (antes de los 6 meses); el 8% (N=15) realiza TIVI en más del 90% de los casos. El mayor porcentaje de los profesionales a nivel nacional 55% (N=108) no la realiza (Gráfico 9). Sin embargo, cuando indagamos sobre cuál es la droga de elección para quimioterapia intravesical, el 99% (N=195) prefiere Mitomicina C (Gráfico 10). Ante la pregunta de opción múltiple dirigida a conocer qué tratamiento se realiza ante la recurrencia de CVNIM, en los cuales previamente se realizó terapia de inducción con BCG por tumor de alto riesgo

(CIS o T1 de alto grado), la opción más elegida fue una nueva RTU-V, seguida de una segunda terapia con BCG, con un promedio del 55% (N=108). Sigue, como opción nueva, la RTU-V seguida de quimioterapia intravesical en un 15% (N=29); luego, la cistectomía radical en un 11% (N=22); la nueva RTU-V seguida de una segunda terapia con BCG y cirugía radical con un 10% (N=20). Finalmente, sigue solo terapia con RTU-V en un 8% (N=16) (Gráfico 11).

## DISCUSIÓN

Del total de 849 profesionales respondieron 197, lo que corresponde al 23,3%. La tasa de respuesta promedio varía en trabajos como los de Seol Ho Choo y Col.13, en donde es del 30 %; no así en el de J. Dykema y Col.14, al registrarse menos del 20%. El tiempo de disponibilidad para responder el cuestionario fue de 30 días, lo cual es un plazo promedio comparado con las publicaciones anteriormente nombradas.

En lo que respecta al tipo de energía utilizada para realizar la RTU-V, observamos, en nuestro estudio, un predominio en el uso de energía monopolar comparado con bipolar. En las guías de EAU, se sugiere la utilización de energía bipolar para evitar estímulos sobre el nervio obturador y, de esta manera, posibles complicaciones (perforación), con una obtención de mejores muestras de resección. Cabe aclarar que el respaldo bibliográfico en el que se sustenta esta sugerencia reviste controversias.<sup>15</sup>

Las guías clínicas de la EAU, AUA y de consensos nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de vejiga recomiendan con fuerte grado de evidencia realizar RE RTU-V ante la ausencia de músculo detrusor en la muestra de RTU-V, resección incompleta, tumor de alto grado y/o CVNIM de riesgo intermedio y alto.<sup>16</sup> En el presente trabajo, se evidencia que el principal motivo por el cual se realiza RE RTU-V coincide con los estándares internacionales, con 74% ante la ausencia de músculo detrusor. Esto no sucede ante el escenario de RE RTU-V a CVNIM de riesgo intermedio y alto, donde solo un 28% de los encuestados realiza esta práctica en más del 90% de las veces.

GRÁFICO N° 6: Terapia intravesical para tumores de vejiga superficial de riesgo intrermedio y alto

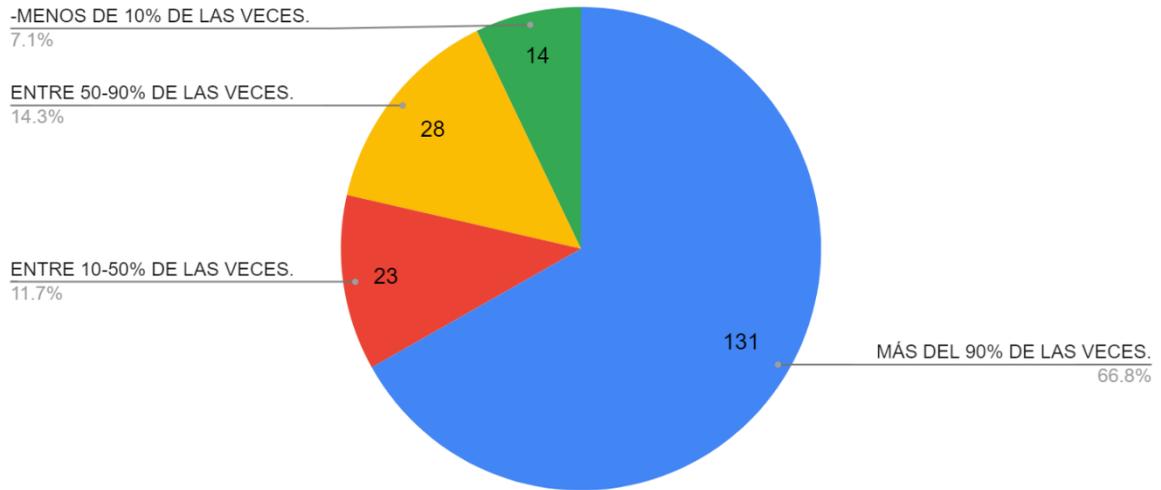


GRÁFICO N° 7: Droga de elección terapia intravesical

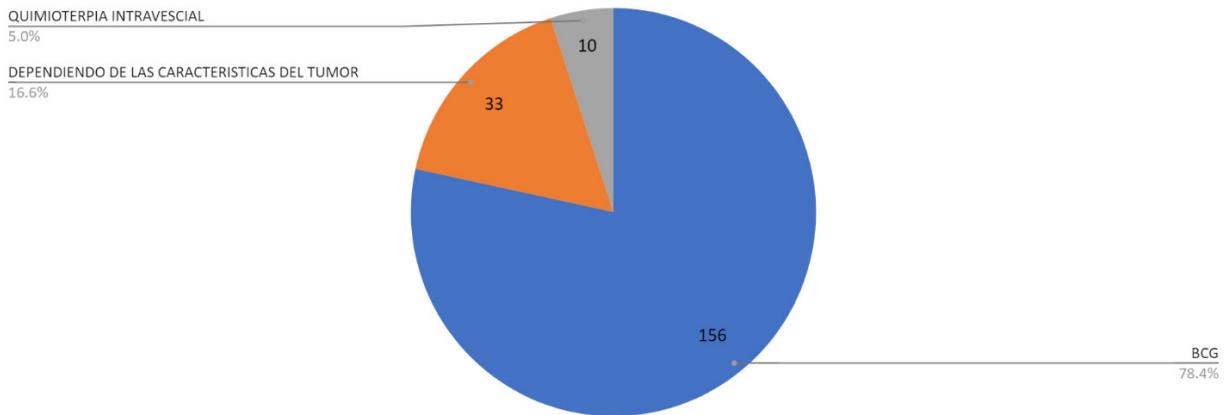


GRÁFICO N° 8: Tiempo de terapia con BCG en alto riesgo

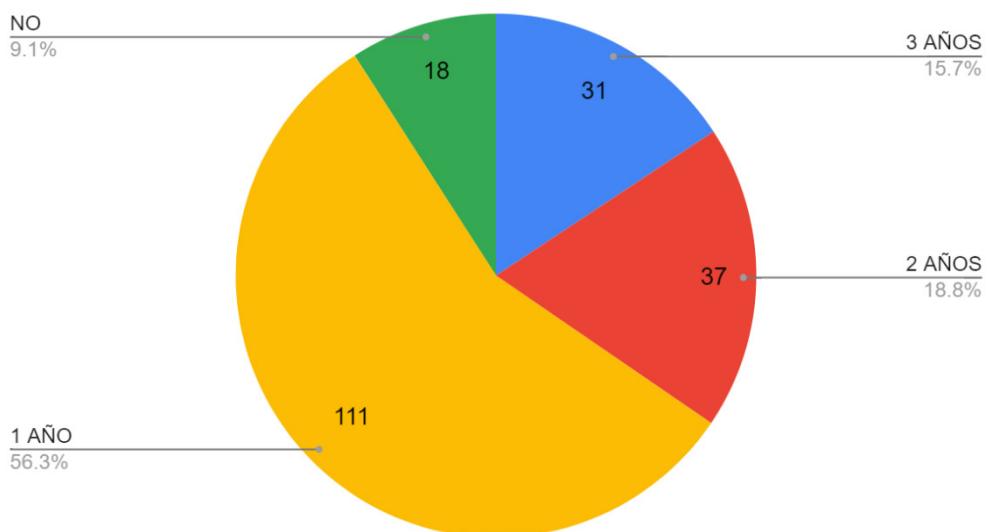


GRÁFICO N° 9: Quimioterapia intravesical intraoperatoria

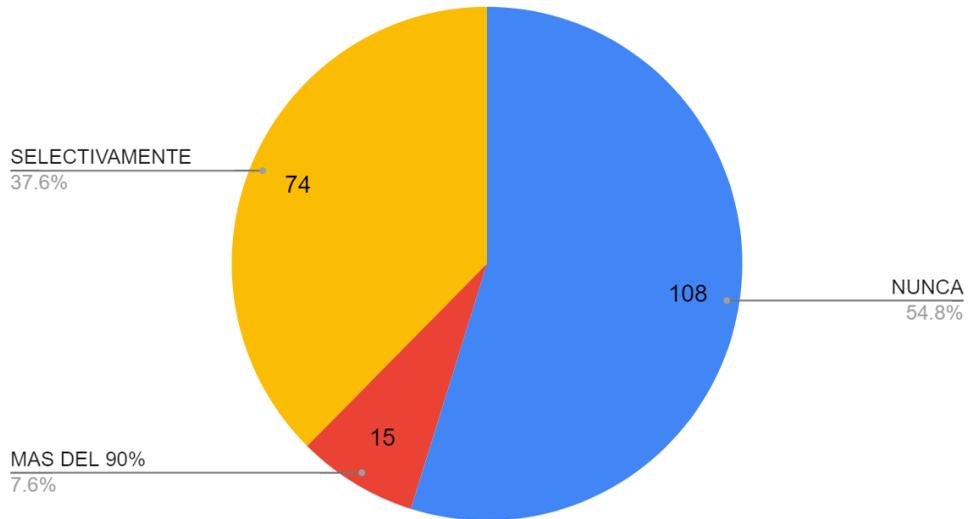


GRÁFICO N° 10: Droga de elección para quimioterapia intravesical

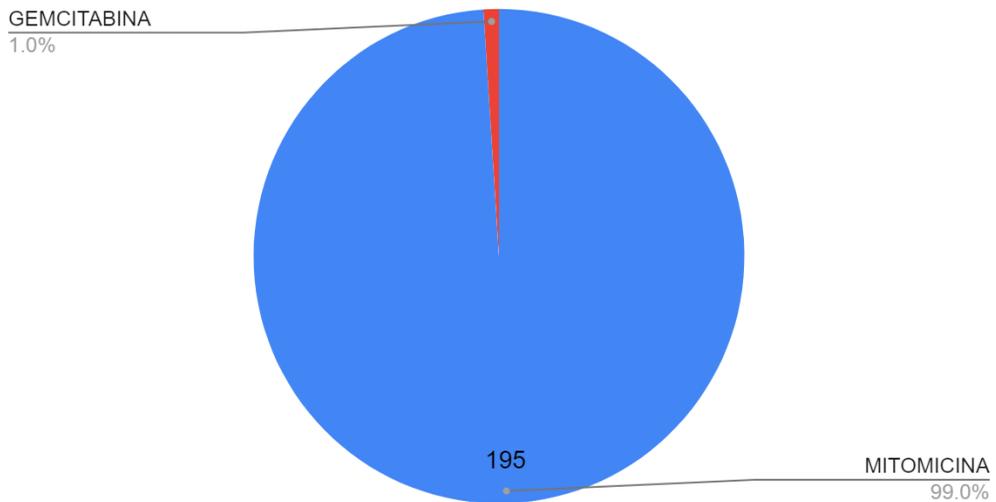
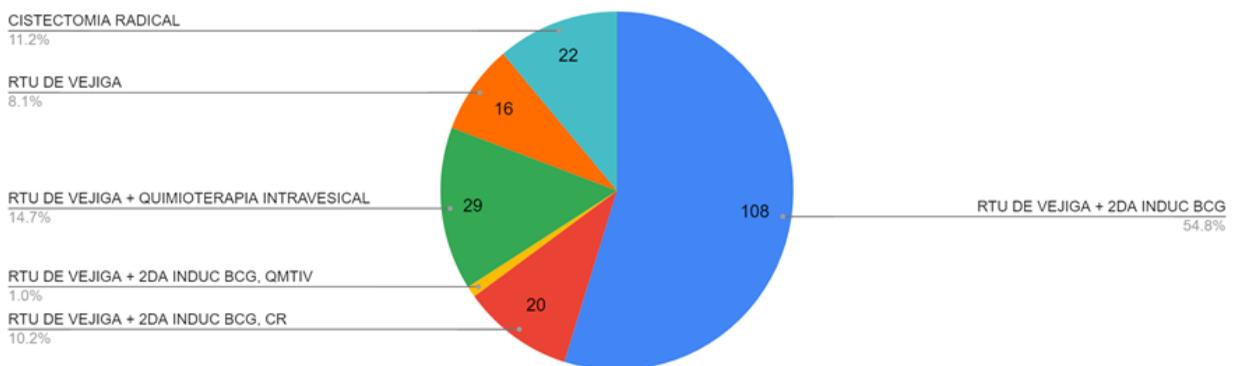


GRÁFICO N° 11: Recurrencia de tumor superficial de vejiga a quien se le realizó terapia de inducción con BCG por presencia de CIS primario o T1 de alto grado



En lo que respecta al estudio del TUS, las guías clínicas de la EAU recomiendan fuertemente su evaluación en pacientes con CVNIM de alto riesgo ante tumor múltiple y presencia de neoplasia a nivel del trigono vesical.<sup>17</sup> También, observamos que el mayor porcentaje de profesionales se adecua a estos lineamientos en lo que respecta a pacientes con CVNMI de alto riesgo. Dentro de la opción denominada “selectivamente” y con un porcentaje significativamente menor, se abarca a aquellos individuos con tumores múltiples o a nivel trigonal en los cuales esta evaluación también debería de realizarse.

Las guías de EAU recomiendan realizar terapia con BCG ante CVNMI de riesgo intermedio y alto con la finalidad de reducir la progresión en un 27%, según ensayos controlados con prolongados periodos de seguimiento.<sup>18</sup> En nuestro estudio, observamos que un porcentaje elevado de profesionales adhiere a estas recomendaciones en más del 90% de los casos. Lo controversial es que, ante pacientes con enfermedad de alto riesgo, la mayoría realiza terapia de mantenimiento durante 1 año. Esto difiere de las recomendaciones basadas en la estratificación de riesgo que figuran en las guías de la EAU y AUA, donde se recomiendan 3 años de tratamiento en el alto riesgo. En estos casos, la terapia demostró más beneficio en la recurrencia que en la progresión.<sup>19,20</sup>

En lo que respecta a TIVI, las guías internacionales recomiendan realizarla solo en aquellos pacientes con una tasa de recurrencia previa menor o igual a un año, y ante una puntuación de recurrencia de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) menor a 5.<sup>21</sup> Nuestro estudio muestra que la mayoría no realiza esta práctica postoperatoria, ya que solo un 38% lo hace en forma selectiva y sin tomar en cuenta las recomendaciones de la EORTC. La droga de elección por amplia mayoría es la Mitomicina C.

Tanto las guías de la EAU como AUA tienen parámetros determinados para definir las recurrencias de CVNIM durante o posterior al tratamiento con BCG en sus distintas etapas, con lo que definen a estos tumores como refractarios, reincidentes o no respondedores a TIV con BCG.<sup>22</sup> Frente a estos escenarios, la recomendación con mayor respaldo es

realizar cistectomía radical para garantizar una mayor sobrevida.<sup>23</sup> Esto no sucede en nuestro medio, dado a que, ante la pregunta dirigida a conocer qué tratamiento se realiza en la recurrencia de CVNIM, en los cuales se realizó TIV con BCG por tumor de alto riesgo (CIS o T1 de alto grado), la opción más elegida fue una nueva RTU-V seguida de una segunda terapia con BCG en todas las regiones; en tercer lugar, la opción de cistectomía radical.

El presente estudio muestra limitaciones, entre las que destacamos una tasa de respuesta relativamente baja, lo cual no difiere de otras publicaciones similares. Sin embargo, el volumen poblacional conseguido no logra compensar esta limitante, lo que nos hace reflexionar sobre implementar, en un futuro, métodos de difusión de mayor alcance y más personalizados. Otro factor a considerar es que determinadas preguntas pueden no presentar una formulación tal que permitan la evaluación con exactitud de un determinado escenario. Aquí hacemos especial mención de la pregunta sobre el tratamiento de la recurrencia después de la terapia con BCG intravesical, en donde aportar definiciones estandarizadas quizá hubieran generado impacto sobre los porcentajes de las respuestas.

## CONCLUSIÓN

Podemos concluir que el manejo del carcinoma de vejiga no musculo invasor en nuestro país se adhiere, en un porcentaje no despreciable, a los lineamientos propuestos por sociedades internacionales y regionales, los cuales se encuentran respaldados por bibliografía con altos niveles de evidencia científica. Las diferencias de porcentajes entre las distintas regiones exponen la necesidad de diseñar estrategias de formación de mayor alcance para que, de esta manera, podamos conseguir niveles de adherencia mayores a estas recomendaciones, sin obviar el conocimiento de nuestra realidad sanitaria. Se lograrían, así, mejores resultados en la práctica diaria con el consiguiente beneficio de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. European Association of Urology Guidelines 2020. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) M. Babjuk (Chair), M. Burger (Vice-chair), E. Compérat, P. Gontero, A.H. Mostafid, J. Palou, B.W.G. van Rhijn, M. Rouprêt, S.F. Shariat, R. Sylvester, R. Zigeuner Guidelines Associates: O. Capoun, D. Cohen, J.L. Dominguez Escrig, B. Peyronnet, T. Seisen, V. Soukup.
2. American Urological Association (AUA)/ Society of Urologic Oncology (SUO). Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO Guideline. 2016. Amendment 2020. [Consultado en septiembre 2021].
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *J. Cancer* 2015; 136: e359–86.
4. Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur urol*, 2013. 63: 234.
5. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. 2015. Accessed urine 2019.
6. Cancer center network. NCCN clinical practice guidelines in national oncology bladder cancer (version 5). 2018. [cited 29 Jul 2018.]
7. Hendricksen K, Aziz A, Bes P et al. Discrepancy between urine association of urology guidelines and daily practice in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: results of a urine survey. *Eur. Urol. Focus* 2017.
8. Colombo, R., et al. Feasibility and clinical roles of different substaging systems at first and second transurethral resection in patients with T1 high-grade bladder cancer. *Eur urol focus*, 2018. 4: 87.
9. Veskimäe, E., et al. What is the prognostic and clinical importance of urothelial and nonurothelial histological variants of bladder cancer in predicting oncological outcomes in patients with muscle-invasive and metastatic bladder cancer? A urine association of urology muscle-invasive and metastatic bladder cancer guidelines panel systematic review. *Eur urol oncol*, 2019. 2: 625.
10. Khanna A, Yerram N, Zhu H, Kim S, Abouassaly R. Utilization of bacillus urein for non-muscle-invasive bladder cancer in an era of bacillus urein supply shortages. *Urology* 2019; 124: 120–6.
11. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas, Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Vejiga, Asociación Argentina de Oncología Clínica, Asociación Médica Argentina, Federación Argentina de Urología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Sociedad Argentina de Cancerología, Sociedad Argentina de Patología, Sociedad Argentina de Radiología, Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica, Sociedad Argentina de Urología 15 de mayo del 2013.
12. Soave, A., et al. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? *Urol oncol*, 2015. 33: 21 e1.
13. Practice pattern of non-muscle-invasive bladder cancer in Japan, Korea and Taiwan: A Web-based survey Seol Ho Choo, Hiroyuki Nishiyama, Hiroshi Kitamura, Chung Hsin Chen, Yeong Shiau Pu, Hyung Lae Lee, Byong Chang Jeong, First published: 11 September 2019, <https://doi.org/10.1111/iju.14105>, Citations: 3
14. Dykema J, Jones NR, Piche T, Stevenson J. Surveying clinicians by web: current issues in design and administration. *Eval. Health Prof.* 2013; 36: 352–81.
15. Bolat, D., et al. Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancers: a prospective, randomized, controlled study. *Arch Esp Urol*, 2016. 69: 225.
16. Naselli, A., et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 558.
17. Millan-Rodríguez, F., et al. Upper urinary tract

tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol*, 2000. 164: 1183.

18. Sylvester, R.J., et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2010. 57: 766.
19. Oddens, J., et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol*, 2013. 63: 462.
20. Martinez-Pineiro, L., et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guerin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol*, 2015. 68: 256.
21. Sylvester, R.J., et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-Pt1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*, 2016. 69: 231.
22. Herr, H.W., et al. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. *Urol Oncol*, 2015. 33: 108.e1.
23. Hautmann, R.E., et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol*, 2012. 61: 1039.