

Vol. 88 N° 4 Año 2023

Guía Cáncer de Vejiga

SAU 2023

SAU

AUTORES

- Gustavo M. Villoldo
- Martín Ángel
- Laura Jufe
- Juan J. Camean
- Jorge Jaunarena
- Joaquín Chemi
- Fernando Losada
- Pablo Castro Peña
- Roberto Villalba Bachur

ÍNDICE

1. Cáncer de vejiga no músculo invasivo	7
1.1 Generalidades	7
1.2 Etiología	7
1.3 Estadificación y clasificación	7
1.3.1 Subclasificación de pT1	8
1.3.2 Carcinoma in situ (CIS)	9
1.3.3 Grados histológicos	9
1.3.4 Variantes histológicas	10
1.4 Diagnóstico	10
1.4.1 Imágenes	10
1.4.2 Citología urinaria	10
1.4.3 Cistoscopia	10
1.4.4 Resección transuretral de Vejiga en Ta- T1	10
1.4.5 Fulguración o vaporización láser en consultorio	11
1.4.6 Resección de pequeños tumores papilares vesicales en el momento de la resección transuretral de próstata (RTU-P)	11
1.4.7 Biopsia de vejiga	11
1.4.8 Re RTU - vejiga	12
1.4.9 Informe anatomopatológico	12
1.5 Progresión y recurrencia de enfermedad	12
1.5.1 Tumores Ta- T1	12
1.5.2 Carcinoma in situ (CIS)	12
1.5.3 Estratificación de pacientes según grupo de riesgo	13
1.6 Tratamiento	14
1.6.1 Terapia adyuvante	14
1.6.1.1 Quimioterapia intravesical postquirúrgica inmediata	14
1.6.2 Inmunoterapia con BCG	15
1.6.2.1 Tasa de progresión	15
1.6.2.2 Toxicidad de BCG	16
1.6.2.3 Esquema de BCG	16
1.6.2.4 Duración óptima de tratamiento	16
1.6.2.5 Dosis de BCG	16
1.6.2.6 Tratamiento de CIS	17
1.6.2.7 CIS en uretra prostática	17
1.6.3 Estrategia de tratamiento en tumores primarios o recidivantes posteriores a RTU-V sin inmunoterapia intravesical previa con BCG	17
1.6.4 Tratamiento ante el fracaso de terapia intravesical con BCG	18
1.6.5 Tratamiento de tumores que no responden a BCG, tumores con recidiva tardía de BCG, recurrencias de bajo grado después del tratamiento con BCG y pacientes con intolerancia a BCG	18
1.6.6 Cistectomía radical en cáncer de vejiga no músculo invasivo	18
1.7 Seguimiento	18

2. Cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI)	20
2.1 Epidemiología y Etiología	20
2.1.1 Epidemiología	20
2.1.2 Etiología	20
2.1.2.1 Tabaquismo	20
2.1.2.2 Exposición ocupacional a productos químicos	21
2.1.2.3 Radioterapia	21
2.1.2.4 Factores dietéticos	21
2.1.2.5 Desordenes metabólicos	21
2.1.2.6 Esquistosomiasis vesical e infección urinaria crónica	22
2.1.2.7 Género	22
2.1.2.8 Factores genéticos	23
2.2 Patología	23
2.2.1 Clasificación de tumores del tracto urotelial (OMS 2016)	23
2.2.2 Elementos a consignar en el Informe anátomo-patológico	27
2.3 TNM y estadios	27
2.4 Evaluación diagnóstica	28
2.4.1 Diagnóstico primario	28
2.4.1.1 Síntomas	28
2.4.1.2 Examen físico	28
2.4.1.3 Imágenes de la vejiga	28
2.4.1.4 Citología urinaria	28
2.4.1.5 Cistoscopia	29
2.4.1.6 Resección transuretral de tumores vesicales invasivos	29
2.4.1.7 Imágenes para la estadificación de CVMI	30
2.4.2 Estadificación local de CVMI	30
2.4.2.1 Resonancia magnética para la estadificación local de CVMI	30
2.4.2.2 Tomografía computarizada para la estadificación local de CVMI	31
2.4.2.3 Imágenes de ganglios linfáticos en CVMI	31
2.4.3 Imágenes en Carcinoma urotelial del tracto urinario superior	31
2.4.3.1 Metástasis a distancia en sitios distintos de los ganglios linfáticos	31
2.4.3.2 Futuros desarrollos	32
2.4.4 CVMI y estado de salud	32
2.4.4.1 Evaluación de comorbilidad, fragilidad y cognición	33
2.4.4.2 Escalas de comorbilidad, clasificación de riesgo anestésico y valoración geriátrica	33
2.5 Cirugía radical y derivación urinaria	34
2.5.1 Introducción	34
2.5.2 Cistectomía radical: momento	34
2.5.3 Cistectomía radical: indicaciones	34
2.5.4 Cistectomía radical: técnica y extensión	34
2.5.5 Cistectomía radical en hombres	34
2.5.6 Cáncer de próstata concomitante	35
2.5.7 Técnicas de preservación sexual	35

2.5.8 Cistectomía radical en mujeres	36
2.5.9 Linfadenectomía: papel y alcance	36
2.5.10 Cistectomía laparoscópica/laparoscópica asistida por robot	38
2.5.11 Cistectomía radical laparoscópica versus cistectomía radical asistida por robot	38
2.5.12 Derivación urinaria tras cistectomía radical	40
2.5.13 Selección de pacientes y preparación para la cirugía	40
2.5.14 Diferentes tipos de derivación urinaria	41
2.5.14.1 Ureterostomía cutánea	42
2.5.14.2 Conducto ileal	42
2.5.14.3 Neovejiga ortotópica	43
2.5.15 Morbilidad y mortalidad	44
2.5.16 Supervivencia	44
2.5.17 Impacto del volumen de hospitales y cirujanos en los resultados del tratamiento	44
2.6 Quimioterapia en cáncer de vejiga músculo infiltrante (CVMI)	45
2.6.1 Adyuvancia	48
2.6.2 Enfermedad metastásica (M1)	48
2.7 Tumores irresecables	48
2.7.1 Cistectomía paliativa	48
2.8 Cuidados de apoyo	48
2.8.1 Obstrucción del tracto urinario superior	48
2.8.2 Sangrado y dolor	48
2.9 Tratamientos conservadores de vejiga para enfermedad localizada	49
2.9.1 Resección transuretral de tumor vesical (RTU-V)	49
2.10 Radioterapia	49
2.10.1 Radioterapia externa (RTE)	49
2.10.2 Tratamiento de preservación de la vejiga: Trimodalidad	50
2.10.3 Radioterapia postoperatoria	52
2.10.4 Radioterapia preoperatoria	53
2.11 Seguimiento	54
2.11.1 Seguimiento en el cáncer de vejiga músculo invasivo	54
2.11.2 Sitio de recurrencia	54
2.11.2.1 Recurrencia local	54
2.11.2.2 Recurrencia a distancia	54
2.11.2.3 Recurrencias uroteliales	55
2.11.3 Programa de vigilancia	56
2.11.3.1 Seguimiento de resultados funcionales y complicaciones	56
3. Carcinoma urotelial del tracto urinario superior	59
3.1 Epidemiología, etiología y patología	59
3.1.1 Factores de riesgo	60
3.2 Histología y clasificación	61
3.2.1 Tipos histológicos	61
3.3 Sistemas de estadificación y Clasificación	61
3.3.1 Clasificación	61
3.3.2 Estadificación TNM	61

3.3.3 Grado tumoral	62
3.3.4 Clasificación molecular de Cáncer urotelial de tracto superior (CUTS)	62
3.4 Diagnóstico	62
3.4.1 Síntomas	62
3.4.2 Imágenes	63
3.4.2.1 Urograma excretor por tomografía computarizada	63
3.4.2.2 Urograma excretor por resonancia magnética	63
3.4.2.3 Cistoscopia	63
3.4.2.4 Citología	63
3.4.2.5 Ureteroscopia diagnóstica	63
3.4.2.6 Metástasis a distancia	65
3.4.2.7 Tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxglucosa	64
3.5 Pronóstico	64
3.6 Estratificación de riesgo para toma de decisiones clínicas	65
3.7 Recurrencia en Vejiga	65
3.8 Manejo de la enfermedad	65
3.8.1 Enfermedad localizada no metastásica	66
3.8.2 Abordaje quirúrgico: cirugía convencional o mínimamente invasiva	67
3.9 Seguimiento	67

Cáncer de vejiga (no músculo invasivo)

Generalidades

El cáncer de vejiga (CV) es el séptimo más comúnmente diagnosticado en la población masculina en todo el mundo, mientras que cae al décimo cuando se consideran ambos géneros.¹ La tasa de incidencia estandarizada por edad en todo el mundo (por 100.000 personas/año) es de 9,5 en hombres y 2,4 en mujeres.¹ Las tasas de incidencia y mortalidad varían de un país a otro debido a las diferencias en factores de riesgo, prácticas de detección, diagnóstico y disponibilidad de tratamientos. Aproximadamente el 75% de los pacientes con cáncer de vejiga presentan una enfermedad confinada a la mucosa (estadio Ta, CIS) o submucosa (etapa T1); en pacientes más jóvenes (< 40 años), este porcentaje es aún mayor.² Los Ta-T1 tienen una alta prevalencia debido a la larga supervivencia y baja mortalidad por cáncer específica en comparación con los tumores T2-T4.³¹

Etiología

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante y representa aproximadamente el 50% de los casos.^{3,4} Aumenta su riesgo con la duración y la intensidad del hábito tabáquico.⁵ La exposición al humo de tabaco también se asocia a un mayor riesgo de cáncer de vejiga; contiene aminas aromáticas e hidrocarburos aromáticos policíclicos que se excretan por vía renal.

Si bien los antecedentes familiares parecen tener poco impacto en el desarrollo de CV,⁶ por el momento no se evidenció ninguna variabilidad genética en su desarrollo. La predisposición genética influye en la incidencia de CV a través de su impacto en susceptibilidad a otros factores de riesgo.^{3,6,7}

La exposición al arsénico al beber agua aumenta el riesgo de adquirir cáncer de vejiga y en sociedad con el tabaquismo tienen un efecto combinado.⁸ La exposición a la radiación ionizante está relacionada con un mayor riesgo; una asociación débil también fue sugerida para ciclofosfamida y pioglitazona.⁸

El impacto de los factores metabólicos (Índice de masa corporal, presión arterial, glucemia sérica, colesterol y triglicéridos) aún es incierto.⁹ La esquistosomiasis, una cistitis endémica crónica basada en una infección recurrente con un parásito tremátodo, también es una causa de cáncer de vejiga.

Estadificación y clasificación

Los tumores papilares confinados a la mucosa y los que invaden la lámina propia se clasifican en estadio Ta y T1 respectivamente, según el sistema de clasificación TNM (Tabla 1).¹² Los tumores planos de alto grado confinados a la mucosa se clasifican como Carcinoma In Situ (CIS). Todos estos tumores se pueden tratar con resección transuretral de vejiga (RTU-V), eventualmente en combinación con instilaciones intravesicales, y son agrupados bajo el título de “Cáncer de vejiga no músculo invasivo” (CVNMI).

Subclasificación de pT1

En estudios de cohorte retrospectivos, se demostró que la profundidad y extensión de la invasión de la lámina propia son de valor pronóstico.^{10,11} Su uso está recomendado por la más reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016. Los métodos de subestadificación T1 se basan en principios micrométricos (T1e y T1m) o histoanatómicos (T1a y T1b); el sistema de clasificación óptimo, sin embargo, aún no se definió.^{12,13}

Tabla 1. Clasificación TNM de cáncer de vejiga.

Tumor primario (T)
TX: no se puede evaluar el tumor primario.
T0: no existen pruebas de tumor primario
Ta: carcinoma papilar no invasor.
Tis: carcinoma in situ: "tumor plano."
T1: el tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial.
T2: el tumor invade la muscularis propia.
pT2a: el tumor invade la muscularis propia superficial (mitad interna).
pT2b: el tumor invade la muscularis propia profunda (mitad externa).
T3: el tumor invade el tejido perivesical.
pT3a: microscópicamente.
pT3b: macroscópicamente (masa extravesical).
T4: el tumor invade cualquiera de lo siguiente: estroma prostático, vesícula seminal, útero, vagina, pared pélvica, pared abdominal.
T4a: el tumor invade el estroma prostático, útero y vagina.
T4b: el tumor invade la pared pélvica y la pared abdominal.
Ganglios linfáticos regionales (N)*
NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos.
N0: no hay metástasis en ganglio linfático.
N1: metástasis en ganglio linfático único, regional en la pelvis verdadera (obturador, ilíaco externo o ganglio linfático presacral).
N2: metástasis en múltiples ganglios linfáticos regionales en la pelvis verdadera (obturador, ilíaco externo o ganglio linfático presacral).
N3: metástasis en ganglio linfático hacia los ganglios linfáticos ilíacos comunes.
<i>*Los ganglios linfáticos regionales incluyen tanto las regiones de drenaje primarias como secundarias. Los demás ganglios por encima de la bifurcación aórtica se consideran ganglios linfáticos distantes.</i>
Metástasis a distancia (M)
M0: no hay metástasis a distancia.
M1: metástasis a distancia.

Carcinoma in situ (CIS)

El CIS es un carcinoma urotelial plano, de alto grado y no invasivo. Puede pasarse por alto o malinterpretarse como una lesión inflamatoria durante la cistoscopia si no se realiza una biopsia. El CIS suele ser multifocal y puede ocurrir tanto en la vejiga como también en el tracto urinario superior, y uretra prostática.¹⁴

Desde el punto de vista clínico, el CIS puede clasificarse¹⁵ como:

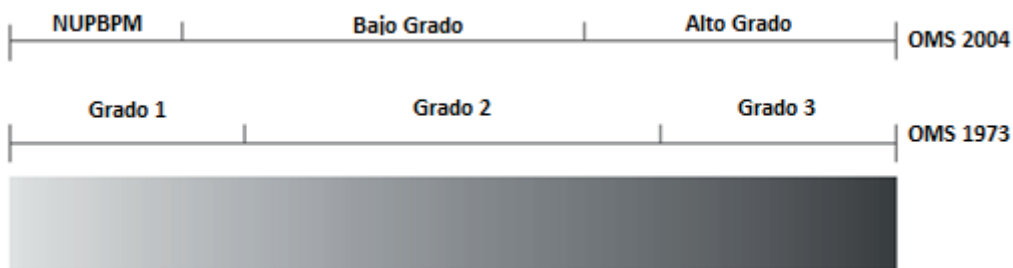
- Primario: CIS aislado sin tumores papilares previos o concurrentes, y sin CIS previo
- Secundario: CIS detectado durante el seguimiento de pacientes con un tumor previo que no era CIS
- Concurrente: CIS en presencia de cualquier otro tumor urotelial en la vejiga.

Grados histológicos

La actualización en 2016 de la clasificación de la OMS de 2004 se publicó sin cambios importantes.¹² Hay un cambio significativo de pacientes entre las categorías de la OMS 1973 y la OMS 2004/2016, por ejemplo, un aumento en el número de pacientes de alto grado (AG) debido a la inclusión de algunos pacientes Grado 2 (G2) con su mejor pronóstico en comparación con la categoría G3 (WHO 1973).^{12,16}

Según un metaanálisis multiinstitucional, la proporción de tumores clasificados como neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno (OMS 2004/2016) ha disminuido a niveles muy bajos en la última década ¹⁷.

Clasificación OMS 1973
Grado 1: bien diferenciado
Grado 2: moderadamente diferenciado
Grado 3: mal diferenciado
Clasificación OMS 2004/2016 (tumores papilares)
Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno (NPUBPM)
Carcinoma urotelial papilar de bajo grado (BG)
Carcinoma urotelial papilar de alto grado (AG)



Variantes histológicas

Actualmente se utilizan las siguientes diferenciaciones del carcinoma urotelial.^{17,18}

- 1) Carcinoma urotelial (más del 90% de los casos)
- 2) Carcinomas uroteliales con diferenciación parcial escamosa y/o glandular o trofoblástica.
- 3) Carcinoma urotelial micropapilar.
- 4) Variante anidada (incluida la variante anidada grande) y carcinoma urotelial microquístico.
- 5) Plasmocitoide, célula gigante, anillo de sello, difuso, indiferenciado.
- 6) Similar a linfopitelioma.
- 7) Carcinomas de células pequeñas.
- 8) Carcinoma urotelial sarcomatoide.
- 9) Variante neuroendocrina de carcinoma urotelial.
- 10) Algunos carcinomas uroteliales con otras diferenciaciones raras.

Existen otras variantes extremadamente raras que no se detallan. La mayoría de las variantes de carcinoma urotelial tienen un peor pronóstico que el carcinoma urotelial de alto grado. La presencia de invasión linfovascular en muestras de RTU-V se asocia con un aumento del riesgo de sobre estadificación patológica y peor pronóstico.¹⁹⁻²¹

Diagnóstico

La hematuria es el hallazgo más común en el CVNMI. Se encontró que la hematuria macroscópica está asociada con un mayor estadio de enfermedad en comparación con la hematuria microscópica.²² Se puede sospechar un carcinoma in situ en pacientes con síntomas del tracto urinario inferior, especialmente irritativos.

Imágenes

La ecografía se puede realizar en evaluación inicial de pacientes con hematuria, como complemento del examen físico. Tiene una sensibilidad moderada a una amplia gama de anormalidades en el tracto urinario superior e inferior. Permite la detección de masas renales, hidronefrosis y de lesiones intravesicales, pero no puede excluir de manera confiable la presencia de tumor en vía urinaria superior y no puede reemplazar a la urotomografía con contraste endovenoso (UroTC).

La UroTC se utiliza para detectar tumores papilares en el tracto urinario alto, que se evidencian como lesiones con realce acentuado poscontraste endovenoso y defectos de relleno en la fase tardía, frecuentemente asociado a hidronefrosis.

La resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) permite distinguir con mucha precisión enfermedad “no músculo invasiva” de “músculo invasiva” ($\leq T1$ de $\geq T2$), mejorando la identificación de pacientes T2 subestadificados por RTU-V (muestra sin músculo detrusor). Sin embargo, aún no se ha establecido el papel de la RMmp en el diagnóstico y estadificación del cáncer de vejiga. Recientemente se ha desarrollado, publicado y posteriormente validado un Score llamado VIRADS (Vesical Imaging Reporting and Data System) que estandariza la realización de la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) y los respectivos informes, estratificando el riesgo de enfermedad músculo invasiva.²³

Citología urinaria

La citología urinaria tiene alta sensibilidad en tumores de alto grado (84%) y baja sensibilidad en tumores de bajo grado (16%).²⁴ La sensibilidad en diagnóstico de CIS va desde el 28 al 100%.^{24,25}

La citología es útil, particularmente como complemento de la cistoscopia, en pacientes con tumores de alto grado. La citología urinaria evacuada positiva puede indicar un carcinoma urotelial en cualquier parte del tracto urinario; sin embargo, la citología negativa no excluye su presencia.

La evaluación puede verse alterada por baja celularidad, infecciones del tracto urinario, cálculos o instilaciones intravesicales; sin embargo, en manos experimentadas alcanza una especificidad superior al 90%.^{26,27}

Cistoscopia

El diagnóstico de CV papilar depende en última instancia del examen cistoscópico de la vejiga y del examen histológico. El CIS se diagnostica mediante una combinación de cistoscopia, citología de orina y evaluación histológica de múltiples biopsias de vejiga.²⁸

La cistoscopia se realiza inicialmente como un procedimiento ambulatorio. Un instrumento flexible con instilación tópica de lubricante anestésico intrauretral da como resultado una mejor tolerancia en comparación con un instrumento rígido, especialmente en hombres.^{29,30}

Resección transuretral de vejiga (RTU-V) en Ta-T1

El objetivo de la RTU-V en Ta-T1 es hacer el diagnóstico correcto y eliminar por completo todas las lesiones visibles.^{31,32}

Los pasos necesarios para lograr una RTU-V incluyen la identificación de los factores necesarios para asignar el riesgo de la enfermedad (número de tumores, tamaño, multifocalidad, características, posibilidad de CIS, tumor recurrente vs primario), estadio clínico (examen bimanual bajo anestesia, asignación de estadio tumoral), adecuación de la resección (resección visualmente completa, visualización del músculo en la resección base) y presencia de complicaciones (evaluación de perforación).^{32,33} Para medir el tamaño de la lesión más grande, se puede usar el extremo del ansa de corte, que tiene aproximadamente 1 cm de ancho como referencia. Las características del tumor se describen como sésil, nodular, papilar o plano.

Una resección completa, ya sea mediante técnica fraccionada o en bloque, es fundamental para lograr un buen pronóstico.³¹

- Resección en fracciones (resección separada de la parte exofítica del tumor, la parte subyacente y los bordes del área de resección) proporciona buena información sobre la extensión del tumor.³²
- La resección en bloque usando corriente monopolar o bipolar, láser Thulium-YAG o Holmium-YAG es factible en tumores exofíticos seleccionados. Proporciona muestras de alta calidad con presencia de músculo detrusor en el 96-100 % de los casos.^{31,34,35}

La técnica seleccionada depende del tamaño, la ubicación del tumor y la experiencia del cirujano.

La ausencia de músculo detrusor en la muestra se asocia con un riesgo significativamente mayor de enfermedad residual, recurrencia temprana y subestadificación del tumor.³⁶ La presencia de músculo detrusor en la muestra es considerado criterio subrogado de la calidad de la resección y es obligatorio (excepto en tumores Ta/bajo grado). Se ha demostrado que la experiencia quirúrgica puede mejorar los resultados de la RTU-V.

Fulguración o vaporización láser en consultorio

En pacientes con antecedentes de tumores pequeños (Ta-bajo grado/G1), las recurrencias de pequeños tumores papilares se pueden tratar con fulguración o vaporización láser ambulatoria para reducir la carga terapéutica.^{37,38} No existen estudios comparativos prospectivos que evalúen los resultados oncológicos.

Resección de pequeños tumores papilares vesicales en el momento de la resección transuretral de próstata (RTU-P)

Siempre que estos tumores sean de aspecto papilar, más bien pequeños y no multifocales, parece factible resecar estos tumores y continuar con la resección de la próstata,^{39,40}

Biopsia de vejiga

El CIS puede presentarse como un área rojiza aterciopelada, indistinguible de la inflamación, o puede no ser visible en absoluto. Por esta razón, se deben tomar biopsias de urotelio sospechoso. Sin embargo, en pacientes con citología de orina positiva (“sospechosa de lesión de alto grado”) o con antecedentes de CVNMI AG/G3 y en tumores con apariencia no papilar, se recomienda realizar biopsias de mapeo de mucosa de aspecto normal.^{41,42} Para obtener un mapeo representativo de la mucosa vesical, deben tomarse biopsias del trigono, cúpula vesical, pared vesical derecha e izquierda.

El riesgo de compromiso de la uretra prostática es mayor si el tumor se localiza en el trigono o cuello de la vejiga, y si el tumor es CIS y/o multifocal. Por lo tanto, una biopsia de la uretra prostática es necesaria en algunos casos.⁴³

Re RTU-V

Se ha demostrado un riesgo significativo de tumor residual después de la RTU-V inicial de lesiones Ta-T1. Una segunda RTU-V puede aumentar la supervivencia libre de recurrencia, mejorar los resultados después del tratamiento con BCG y proporcionar información pronóstica.⁴⁴⁻⁴⁶

Una evaluación retrospectiva mostró que una segunda resección realizada entre 14 y 42 días después de la resección inicial proporciona mejor supervivencia libre de recurrencia y mejor supervivencia libre de progresión en comparación con la segunda resección realizada después de 43 a 90 días.⁴⁷ Por lo tanto, se recomienda una segunda RTU en casos seleccionados entre 2 a 6 semanas después de la resección inicial.

Informe anatomopatológico

La investigación patológica de las muestras obtenidas por RTU-V y biopsias es un paso esencial en el proceso de toma de decisiones. Se requiere una estrecha cooperación entre urólogos y patólogos. Una alta calidad de información clínica y del tejido resecado y enviado, es esencial para una correcta evaluación patológica. En casos difíciles, se puede considerar la revisión por un patólogo experimentado en tumores genitourinarios.

Progresión y recurrencia de la enfermedad

Tumores Ta-T1

El tratamiento debe tener en cuenta el pronóstico del paciente. Para predecir el riesgo de recurrencia de la enfermedad y/o progresión, se han introducido varios modelos pronósticos para poblaciones.

El modelo de puntuación de EORTC del 2006 es capaz de predecir los riesgos a corto y largo plazo de recurrencia y progresión de la enfermedad en los pacientes.⁴⁸ El sistema de puntuación se basa en las seis características clínicas y factores patológicos en pacientes tratados principalmente con quimioterapia intravesical:

- Número de tumores.
- Diámetro del tumor.
- Tasa de recurrencia previa.
- Categoría.
- CIS concurrente.
- Grado tumoral de la OMS de 1973.

Los pacientes con tumores Ta/G1-G2 que recibieron quimioterapia se estratificaron en tres grupos de riesgo de recurrencia, teniendo en cuenta los antecedentes de recurrencias, antecedentes de tratamiento intravesical, grado del tumor (OMS 1973), número de tumores y quimioterapia adyuvante⁴⁹.

El modelo de puntuación del Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) para pacientes tratados con BCG predice el riesgo de recurrencia y progresión, basado en 12 dosis de BCG intravesical durante 5 a 6 meses tras la RTU. En estos pacientes, no se realizó ninguna instilación postoperatoria inmediata ni una segunda RTU. El sistema de puntuación se basa en la evaluación de siete factores pronósticos:

- Género.
- Años.
- Estado previo a la recurrencia.
- Número de tumores.
- Clasificación de T.

- CIS asociado.
- Grado tumoral de la OMS de 1973.

Con este modelo, el riesgo de recurrencia calculado es inferior al obtenido por las tablas de la EORTC y esto puede atribuirse al uso de BCG en esta muestra.

Modelo de puntuación EORTC 2016 para pacientes tratados con BCG de mantenimiento: la EORTC encontró que la tasa previa de recurrencia de la enfermedad y el número de tumores eran los factores pronósticos más importantes para la recurrencia de la enfermedad; el estadio y el grado de la OMS de 1973 para la progresión de la enfermedad y la supervivencia específica de la enfermedad, mientras que la edad y el grado de la OMS de 1973 fueron los factores pronósticos más importantes para la sobrevida global ⁵⁰.

Modelo de puntuación de EAU (European Association of Urology) 2021 de CVNMI: se incluyeron sólo pacientes tratados con RTU-V +/- quimioterapia intravesical, los tratados con BCG intravesical adyuvante fueron excluidos porque BCG puede reducir el riesgo de progresión de la enfermedad. A partir del análisis multivariado, estadio tumoral, grado de la OMS 1973, grado de la OMS 2004/2016, CIS concomitante, número de tumores, tamaño del tumor y edad, fueron predictores independientes de la progresión de la enfermedad.^{50,51} Este es el único modelo disponible donde se incluye el sistema de clasificación OMS 2004/2016 como uno de los parámetros para calcular el grupo de riesgo de un paciente individual y la probabilidad de progresión.

Se han descrito otros factores pronósticos en poblaciones seleccionadas de pacientes:

- En los tumores T1G3, los factores pronósticos importantes fueron el sexo femenino, el CIS en la uretra prostática en los hombres tratados con un curso de inducción de BCG y la edad. El tamaño del tumor y el CIS concurrente en pacientes tratados con BCG (62% con un curso de inducción solamente).
- Se debe prestar atención a los pacientes con tumores T1G3 en pseudo divertículo vesical debido a la ausencia de capa muscular en la pared diverticular.⁵²
- En pacientes con tumores T1, el hallazgo de enfermedad T1 residual en la segunda RTU-V es un factor pronóstico desfavorable ⁵³.
- En pacientes con tumores T1G2 tratados con RTU-V, la recurrencia a los tres meses fue el predictor de progresión más importante.^{53,54}

Carcinoma in situ

Sin ningún tratamiento, aproximadamente el 54% de los pacientes con CIS progresan a una enfermedad con invasión muscular. No existen factores pronósticos fiables, pero algunos estudios han informado de un peor pronóstico en tumores CIS y T1 concurrentes en comparación con CIS primario.⁵⁵

La respuesta al tratamiento intravesical con BCG o quimioterapia es un factor pronóstico importante para la posterior progresión y muerte causada por el cáncer de vejiga.^{56,57}

Estratificación de pacientes según grupo de riesgo

Los factores de riesgo que se consideran son:

- 1) Edad mayor a 70 años.
- 2) Tumores papilares múltiples.
- 3) Diámetro de tumor mayor a 3 cm.

Grupos de riesgo	
Bajo riesgo	Tumor primario, único, Ta/T1, BG/G1 < 3 cm de diámetro, sin CIS en paciente < 70 años.
	Tumor primario, Ta BG/G1 sin CIS con UNO de los factores de riesgos mencionados.
Riesgo intermedio	Pacientes sin CIS que no están incluidos en los demás grupos.
Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los T1 AG/G3 sin CIS, excepto los incluidos en el grupo de muy alto riesgo • Todos los CIS, excepto los incluidos en el grupo de muy alto riesgo
	Clasificación con los factores de riesgos adicionales: <ul style="list-style-type: none"> • Ta BG/G2 o T1 G1, sin CIS con los 3 factores de riesgo • Ta AG/G3 o T1 BG, sin CIS con al menos 2 factores de riesgo • T1 G2 sin CIS con al menos 1 factor de riesgo
Muy alto riesgo	Clasificación con los factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Ta AG/G3 y CIS con los 3 factores de riesgo • T1 G2 y CIS con al menos 2 factores de riesgo • T1 AG/G3 y CIS con al menos 1 factor de riesgo • T1 AG/G3 sin CIS con los 3 factores de riesgo

Clasificación de European Association of Urology (EAU), 2021.

El modelo de puntuación no considera a los pacientes con CIS primario (alto riesgo) o con tumores recurrentes, así como algunos parámetros patológicos como variante histológica (micropapilar, plasmocitoide, sarcomatoide, de células pequeñas, neuroendocrino) e invasión linfovascular. Sin embargo:

- Todos los pacientes con CIS en la uretra prostática, con alguna variante histológica de carcinoma urotelial o con invasión linfovascular deben incluirse en el grupo de muy alto riesgo.
- Los pacientes con tumores recurrentes deben incluirse en los grupos de riesgo intermedio, alto o muy alto de acuerdo con sus otros factores pronósticos.

Tratamiento

El antecedente de hábito tabáquico aumenta el riesgo de recurrencia y progresión tumoral.^{58,59} Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que dejen de fumar debido a los riesgos generales relacionados con el tabaco.^{60,61}

Terapia adyuvante

Aunque la RTU-V por sí sola puede erradicar por completo un tumor Ta-T1, estos tumores suelen recidivar y pueden progresar a cáncer de vejiga músculo invasivo. La alta variabilidad en la tasa de recurrencia a los 3 meses indica que la RTU-V fue incompleta y provoca recurrencias en un alto porcentaje de pacientes.⁶² Por lo tanto, es necesario considerar el tratamiento adyuvante en este grupo de pacientes.

Quimioterapia intravesical postquirúrgica inmediata

Se ha demostrado que la instilación única e inmediata actúa destruyendo las células tumorales circulantes después de la RTU-V, un efecto ablativo sobre las células tumorales residuales en el sitio de la resección y sobre los pequeños tumores pasados por alto.^{63,64,65,66}

Cuatro grandes metaanálisis que comprenden de 1476 a 3103 pacientes han demostrado consistentemente que, después de RTU-V, la instilación única reduce significativamente la tasa de recurrencia en comparación con RTU-V sola.⁶⁷⁻⁶⁹

La instilación única con 40 mg de mitomicina C (MMC), epirrubicina o pirarrubicina, han mostrado un efecto beneficioso.⁶⁷ La instilación única de 2 gramos de gemcitabina fue superior al control con placebo (solución fisiológica) en un ensayo clínico aleatorizado con aproximadamente 200 pacientes por brazo con tasas de toxicidad notablemente bajas.⁷⁰

En el estudio de Onishi y cols. se evaluaron retrospectivamente 250 pacientes con CVNMI de alto grado que fueron randomizados prospectivamente a recibir irrigación continua con solución fisiológica durante 18 horas vs. instilación única de MMC postoperatoria inmediata. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las ramas de estudio sin embargo se considera que la irrigación continua es accesible y con baja tasa de efectos adversos.⁷¹

Dos metaanálisis sugieren la eficacia de la irrigación salina continua en la prevención de recurrencias tempranas.^{72,73}

La prevención de la implantación de células tumorales debe iniciarse dentro de las primeras horas después de la RTU-V. Después, las células tumorales están firmemente implantadas y cubiertas por matriz extracelular.^{63,74,75}

Para maximizar la eficacia de la instilación única postoperatoria, se debe diseñar y utilizar instrumentos flexibles que permitan dar la instilación lo antes posible después de la RTU-V, preferiblemente dentro de las dos primeras horas en la sala de recuperación o incluso en el quirófano. Como se han informado complicaciones graves en los pacientes con extravasación de fármacos, deben mantenerse las medidas de seguridad.

La necesidad de más terapia intravesical adyuvante depende del pronóstico. En pacientes de bajo riesgo, una instilación única reduce el riesgo de recurrencia y se considera el tratamiento estándar y completo.^{67,68} Para otros pacientes, sin embargo, sigue siendo un tratamiento incompleto debido a la considerable probabilidad de recurrencia y/o progresión.

Inmunoterapia con BCG

Cinco metaanálisis han confirmado que la BCG después de la RTU-V es superior a la RTU-V sola o a la RTU-V + quimioterapia para prevenir la recurrencia de CVNMI.⁷⁶⁻⁸⁰

Tres ensayos aleatorizados seleccionaron tumores de riesgo intermedio y alto, y los expusieron a BCG con epirrubicina e interferón (INF),⁸¹ MMC⁸² o epirrubicina sola,⁸³ y confirmaron la superioridad de BCG para la prevención de la recurrencia del tumor.

En los ensayos con mantenimiento con BCG, hubo una reducción del 32% en el riesgo de recurrencia para BCG en comparación con MMC, pero un aumento del 28% en el riesgo de recurrencia para los pacientes tratados con BCG en los ensayos sin mantenimiento con BCG.

Tasa de progresión

Dos metaanálisis demostraron que la terapia con BCG retrasa y, potencialmente, reduce el riesgo de progresión tumoral.^{79,84} Un metaanálisis realizado por el grupo de cánceres genitourinarios de la EORTC ha evaluado datos de 4863 pacientes inscritos en 24 ensayos clínicos aleatorizados. En 20 de los ensayos, se utilizó alguna forma de mantenimiento de BCG. Según una mediana de seguimiento de 2,5 años, los tumores progresaron en el 9,8 % de los pacientes tratados con BCG en comparación con el 13,8% en los grupos de control (RTU-V solo, RTU-V y quimioterapia intravesical, o RTU-V con la adición de otra inmunoterapia). Esto muestra una reducción del 27% en las probabilidades de progresión con tratamiento de mantenimiento con BCG. El tamaño de la reducción fue similar en pacientes con tumores papilares Ta-T1 y en aquellos con CIS.⁸⁴

Toxicidad de BCG

El tratamiento intravesical con BCG se asocia con más efectos secundarios en comparación con el tratamiento intravesical con quimioterapia⁸⁴. Sin embargo, se encuentran efectos secundarios graves en < 5% de los pacientes y pueden ser tratados con eficacia en casi todos los casos. Se ha demostrado que un esquema de mantenimiento no se ha asociado con un mayor riesgo de efectos adversos en comparación con un curso de inducción.⁸⁵ Los efectos adversos que requirieron la suspensión del tratamiento fueron más frecuentes durante el primer año.⁸⁶ No se observaron diferencias en cuanto a efectos adversos entre las diferentes cepas de BCG.

Pueden aparecer complicaciones mayores después de la absorción sistémica del fármaco. Por lo tanto, se deben respetar las contraindicaciones de BCG intravesical. La presencia de leucocituria, hematuria microscópica o bacteriuria asintomática no es contraindicatoria para la aplicación de BCG, y la profilaxis antibiótica no es necesaria en estos casos.^{87,88}

La BCG debe usarse con precaución en pacientes inmunocomprometidos; algunos ejemplos son la inmunosupresión y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que plantea contraindicaciones relativas,⁸⁹ aunque algunos estudios pequeños han demostrado una eficacia similar y ningún aumento de las complicaciones en comparación con pacientes no inmunocomprometidos. El papel de la medicación antituberculosa profiláctica en estos pacientes sigue sin estar claro.⁹⁰⁻⁹²

Esquema de BCG

Las instilaciones de BCG de inducción se realizan de acuerdo con el programa empírico de 6 semanas introducido por Morales y cols.⁹³ Para una eficacia óptima, la BCG debe administrarse en un programa de mantenimiento.^{84,94} Se han utilizado diferentes programas de mantenimiento que van desde un total de diez instilaciones dadas en 18 semanas a 27 durante tres años.⁹⁵

El número óptimo de instilaciones de inducción y frecuencia de instilaciones durante el mantenimiento fueron evaluados por el trabajo NIMBUS, un ensayo clínico prospectivo de fase III. Este demostró que un número reducido de instilaciones durante el primer año de tratamiento (3 instilaciones de inducción y 2 instilaciones a los 3, 6 y 12 meses) fueron inferiores al esquema estándar (6 instilaciones en inducción y 3 instilaciones a los 3, 6 y 12 meses) en cuanto al tiempo hasta la primera recurrencia.⁹⁶

Duración óptima del mantenimiento

En su metaanálisis, Böhle et al. concluyeron que se requiere al menos un año de mantenimiento de BCG para obtener superioridad de BCG sobre MMC para la prevención de recurrencia o progresión. La EORTC ha demostrado que cuando se administra BCG en dosis completa, tres años de mantenimiento (3 instilaciones semanales a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses) reducen la tasa de recurrencia en comparación a un año en pacientes de alto riesgo, pero no de riesgo intermedio. No hubo diferencias en la progresión o la supervivencia global. Sin embargo, en el grupo de 3 años, el 36,1% de los pacientes no completaron el esquema de 3 años; la razón principal fue por la ineficacia y no por la toxicidad.⁹⁷

Dosis de BCG

En nuestro país, contamos con tres presentaciones de BCG, una de producción local y dos cepas comerciales; la dosis completa de cada instilación es de 120 mg diluida en solución fisiológica. Para reducir la toxicidad de BCG, se propuso la instilación de una dosis reducida. Sin embargo, se ha sugerido que una dosis completa de BCG es más eficaz en tumores multifocales. Un tercio de la dosis estándar de BCG podría ser la dosis mínima efectiva para tumores de riesgo intermedio. Una

reducción adicional a un sexto de la dosis resultó en una disminución de la eficacia sin disminución de la toxicidad.

La EORTC no encontró ninguna diferencia en la toxicidad entre un tercio y la dosis completa de BCG, pero un tercio de la dosis de BCG se asoció con una mayor tasa de recurrencia, especialmente cuando se da sólo por un año.^{86,97} El uso rutinario de un tercio de la dosis de BCG es complicado por las posibles dificultades técnicas para preparar la dosis reducida de forma fiable.

Tratamiento de CIS

La detección de CIS concurrente aumenta el riesgo de recurrencia y progresión de los tumores Ta-T1.^{48,98} El CIS no se puede curar solo con un procedimiento endoscópico. El diagnóstico anatomopatológico de CIS debe ir seguido de un tratamiento adicional, ya sea instilaciones intravesicales de BCG o Cistectomía radical (CR). La tasa de supervivencia específica después de la CR inmediata para el CIS son excelentes, pero una gran proporción de pacientes podría recibir un tratamiento excesivo.

En evaluaciones retrospectivas de pacientes con CIS, se logró una tasa de respuesta completa del 48% con quimioterapia intravesical y 72-93 % con BCG.^{99,100} Hasta el 50% de los respondedores completos podrían eventualmente presentar recurrencia con riesgo de invasión y/o recurrencia extravesical.^{95,100,101}

Desafortunadamente, hay pocos ensayos aleatorios en pacientes con CIS únicamente. Un metaanálisis de ensayos clínicos comparó BCG intravesical vs. quimioterapia intravesical en pacientes con CIS, y mostró un aumento significativo en la tasa de respuesta después de BCG y una reducción del 59% en las probabilidades de fracaso del tratamiento con BCG.¹⁰² En un metaanálisis de progresión tumoral de la EORTC, en un subgrupo de 403 pacientes con CIS, BCG redujo el riesgo de progresión en un 35% en comparación con la quimioterapia o inmunoterapia intravesical.⁸⁴ La combinación de BCG y MMC no fue superior a la BCG sola.¹⁰³ En resumen, comparado a la quimioterapia, el tratamiento del CIS con BCG aumenta la tasa de respuesta completa, el porcentaje general de pacientes que permanecen libres de enfermedad. De esta manera, reduce el riesgo de progresión del tumor.

CIS en uretra prostática

En la próstata, el CIS puede estar presente solo en el revestimiento epitelial de la uretra prostática o en los conductos prostáticos.¹⁴ Estas situaciones deben distinguirse de la invasión tumoral de estroma prostático (estadio T4a en tumores vesicales) y para los que es obligatoria la cistoprostatectomía radical inmediata. Los pacientes con CIS en el revestimiento epitelial de la uretra prostática pueden tratarse mediante instilación intravesical de BCG. La resección transuretral de próstata (RTU-P) puede mejorar el contacto de BCG con la uretra prostática.^{30,104}

En pacientes con compromiso del conducto prostático, hay resultados prometedores de BCG, pero sólo hay series pequeñas. Los datos son insuficientes para proporcionar recomendaciones de tratamiento claras y la cirugía radical debe ser la opción a elegir.^{104,105}

Estrategia de tratamiento en tumores primarios o recidivantes posteriores a RTU-V sin inmunoterapia intravesical previa con BCG

El tipo de terapia adicional después de la RTU deben basarse en los grupos de riesgo.

1. Los pacientes del grupo de bajo riesgo tienen un riesgo insignificante de progresión de la enfermedad. La instilación de quimioterapia postoperatoria reduce el riesgo de recurrencia y se considera tratamiento suficiente en estos pacientes.
2. Los pacientes del grupo de riesgo intermedio tienen un riesgo bajo de progresión de la

enfermedad (7,4 y 8,5% después de 10 años según el modelo de puntuación de la EAU de 2021). En estos pacientes, se recomienda un año de dosis completa de BCG (inducción más instilaciones cada 3 semanas a los 3, 6 y 12 meses) o instilaciones de quimioterapia (no se conoce el calendario óptimo) por un máximo de un año. La elección final debe reflejar el riesgo individual de recurrencia y progresión del paciente, así como la eficacia y los efectos secundarios de cada modalidad de tratamiento.

3. Los pacientes del grupo de alto riesgo tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad (14,1 y 14,2% después de 10 años según el modelo de puntuación de la EAU de 2021). En estos pacientes, se indica la dosis completa de BCG intravesical durante uno a tres años (inducción más 3 instilaciones semanales a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses).
4. Los pacientes del grupo de muy alto riesgo tienen un riesgo extremadamente alto de progresión tumoral (53,1 y 58,6 % después de 10 años según el modelo de puntuación de la EAU 2021). Se debe hablar de CR inmediata. En caso de que no sea factible o el paciente la rechaza, se debe ofrecer dosis completa de BCG intravesical de 1 a 3 años.

Tratamiento ante el fracaso de terapia intravesical con BCG

El CVNMI puede no responder de forma absoluta a la terapia con BCG (BCG refractario) o puede recaer después de la respuesta inicial (recaída de BCG). Hay evidencia que sugiere que los pacientes que recaen tienen mejores resultados que los pacientes refractarios a BCG.

Para poder especificar el subgrupo de pacientes en los que es poco probable que BCG adicional proporcione beneficios, se definió la categoría de tumor “No Respondedor” a BCG. Otras instilaciones de BCG en estos pacientes están asociadas con un mayor riesgo de progresión.^{106,107} La categoría de tumores que no responden a BCG comprenden a BCG-refractario y algunos de los tumores recidivantes a BCG.¹⁰⁸

La recurrencia que no es de alto grado después de BCG no se considera fracaso de BCG.

Cuando no se encuentra cáncer músculo invasivo en el seguimiento
BCG refractario
<ol style="list-style-type: none"> 1. Si el tumor T1 AG/G3 está presente a los 3 meses.^{106,107,109} 2. Si el tumor Ta AG/G3 está presente después de 3 y/o a los 6 meses de la reinducción y/o el primer ciclo de mantenimiento.¹⁴ 3. Si el CIS (sin tumor papilar concomitante) está presente a los 3 meses y persiste a los 6 meses después de reinducción y primer ciclo de mantenimiento. Si los pacientes con CIS persisten con CIS a los 3 meses, un ciclo de BCG adicional genera una tasa de respuesta en más del 50% de los casos.^{14,15,100} 4. Si aparece un tumor de AG durante la terapia de mantenimiento*.
BCG recidivado/recaído
Recurrencia del tumor de AG/G3 después de completar el mantenimiento con BCG, a pesar de haber tenido una respuesta inicial. ¹¹⁰
BCG no respondedor
Incluye a todos los tumores refractarios a BCG y aquellos que recurren con tumores Ta/T1 AG/G3 dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de BCG adecuada o desarrollan CIS dentro de los 12 meses posteriores a BCG adecuada**. ¹⁰⁸
Intolerante a BCG
Efectos adversos graves que impiden continuar con BCG. ¹¹¹

*Los pacientes con recurrencia de LG durante o después del tratamiento con BCG no se consideran un fracaso de BCG. **BCG adecuado se define como la finalización de al menos 5 de 6 dosis de un ciclo de inducción inicial más al menos 2 de 6 dosis de un segundo curso de inducción o 2 de 3 dosis de terapia de mantenimiento.

Tratamiento de tumores que no responden a BCG, tumores con recidiva tardía de BCG, recurrencias de bajo grado después del tratamiento con BCG y pacientes con intolerancia a BCG

Es improbable que los pacientes con enfermedad que no responden a BCG respondan a una terapia adicional con BCG. La cistectomía radical es, por lo tanto, la opción estándar. En la actualidad, se están investigando varias estrategias de conservación vesical, como terapias intravesicales citotóxicas,^{112,113} instilaciones asistidas por dispositivos,^{114,115} inmunoterapia intravesical,^{116,117} inmunoterapia sistémica¹¹⁸ o terapia génica.^{119,120}

En la actualidad, los tratamientos distintos a la CR se consideran oncológicamente inferiores en pacientes no respondedores a BCG. Sin embargo, recientemente se informaron datos prometedores sobre cohortes de pacientes que no respondieron a BCG con CIS solo o concomitante con tumores papilares después de la utilización de nuevas drogas. El pembrolizumab sistémico logró una tasa de respuesta completa del 40% en un estudio prospectivo de fase II que se mantuvo en el 48 % de los pacientes hasta por 12 meses (n = 101), lo que resultó en la aprobación por parte de la FDA del fármaco del estudio para esta población de pacientes.¹²¹

Varios estudios sugieren que la terapia repetida con BCG es apropiada para tumores de bajo grado e incluso para algunos tumores recurrentes de alto grado, es decir, aquellos que recaen más allá de un año después de la exposición a BCG (casos que no cumplen los criterios de enfermedad no respondedora a BCG).^{122,123}

Cistectomía radical en cáncer de vejiga no músculo invasivo

Hay varias condiciones para considerar la CR inmediata para pacientes seleccionados con CVNMI. Es razonable proponer CR inmediata en aquellos pacientes con que tienen un riesgo muy alto de progresión de la enfermedad.

Se recomienda enfáticamente la CR temprana en pacientes con tumores que no responden a BCG y debe ser considerado en tumores de alto grado recidivantes a BCG como se mencionó anteriormente. Un retraso en CR puede dar lugar a una disminución de la supervivencia específica de la enfermedad.¹²⁴ En pacientes en los que se realiza CR antes de la progresión a músculo invasivo, la tasa de sobrevida libre de enfermedad a 5 años supera el 80%.¹²⁵⁻¹²⁷

Seguimiento

Al planificar el programa y los métodos de seguimiento, se deben considerar los siguientes aspectos:

1. La detección rápida de la recurrencia músculo invasiva y de alto grado no músculo invasivo es crucial, y el porcentaje de tumores pasados por alto debe ser lo más bajo posible debido a que un retraso en el diagnóstico y tratamiento puede poner en peligro la vida. Por lo tanto, la mejor estrategia de vigilancia para estos pacientes seguirá incluyendo cistoscopia y citología frecuentes.
2. La recurrencia en el grupo de bajo riesgo no presenta un peligro inmediato para el paciente y la detección temprana no es esencial para una terapia exitosa.^{128,129} La fulguración de pequeñas recurrencias papilares de forma ambulatoria podría ser una alternativa segura.¹³⁰
3. La primera cistoscopia a los tres meses de la RTU-V es un importante indicador pronóstico de recurrencia y progresión^{131,132} en pacientes con Ta-T1 y CIS.
4. En tumores de bajo riesgo, el riesgo de recurrencia después de cinco años es bajo. Por lo tanto, en tumores de bajo riesgo, tras cinco años de seguimiento, se puede suspender la cistoscopia o reemplazarla por otros métodos no invasivos.¹³²

5. En tumores originalmente de riesgo intermedio, alto o muy alto tratados de forma conservadora, las recurrencias después de diez años no son inusuales.¹³³ Por lo tanto, se recomienda un seguimiento de por vida.¹³²
6. La estrategia de seguimiento debe reflejar el riesgo de recurrencia extravesical, uretra prostática en hombres y tracto urinario superior en ambos géneros (uretra prostática o tracto urinario superior).
7. Se recomienda realizar estudios de imágenes del tracto urinario superior anuales para tumores de alto riesgo y muy alto riesgo (tomografía computada con contraste endovenoso).
8. Durante el seguimiento de pacientes con citología positiva y sin tumor de vejiga visible en cistoscopia, se recomienda realizar biopsias de mapeo e investigación de localización extravesicales.

Diagrama de flujo de cáncer de vejiga no músculo invasivo

Cáncer de vejiga músculo invasivo

Epidemiología, etiología

Epidemiología

El cáncer de vejiga es el séptimo cáncer más comúnmente diagnosticado en los hombres, mientras que desciende a la décima posición cuando se consideran ambos sexos.¹³⁴ La tasa de incidencia estandarizada por edad en todo el mundo (por 100.000 personas/año) es 9,5 para hombres y 2,4 para mujeres.¹³⁴

En todo el mundo, la tasa de mortalidad estandarizada por edad de CV (por 100.000 personas/año) fue de 3,3 para los hombres frente a 0,86 para las mujeres en 2012.^{134,135} Las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de vejiga varían de un país a otro debido a las diferencias en los factores de riesgo, las prácticas de detección y diagnóstico, y la disponibilidad de tratamientos. Sin embargo, las variaciones también se deben en parte a las diferentes metodologías utilizadas en los estudios y la calidad de la recopilación de datos.^{3,136} La incidencia y mortalidad de CV ha disminuido en algunos registros, lo que posiblemente refleja la disminución del impacto de los agentes causales.^{4,137}

Aproximadamente el 75% de los pacientes con CV presentan enfermedad confinada a la mucosa (estadio Ta, CIS) o submucosa (estadio T1). En pacientes más jóvenes (< 40 años), este porcentaje es aún mayor.² Los pacientes con Ta-T1 y CIS tienen una alta prevalencia debido a la supervivencia a largo plazo en muchos casos y un menor riesgo de mortalidad específica por cáncer (MCE) en comparación con los tumores T2-4.^{3,134}

Etiología

Tabaquismo

El tabaquismo es el factor de riesgo mejor establecido para el CV al causar el 50-65% de los casos masculinos y el 20-30% de los casos femeninos.^{138,139} Se ha establecido una relación causal entre la exposición al tabaco y el cáncer en estudios en los que el azar, el sesgo y la confusión se pueden descartar con una confianza razonable.¹⁴⁰

La incidencia de CV está directamente relacionada con la duración del tabaquismo y el número de cigarrillos fumados por día.^{140,141} Un metaanálisis analizó 216 estudios observacionales sobre el tabaquismo y el cáncer publicados entre 1961 y 2003, y las estimaciones de riesgo agrupadas para CV demostraron una asociación significativa tanto para los fumadores actuales como para los ex fumadores.¹⁴² Recientemente, se ha descrito un aumento en las estimaciones de riesgo para

los fumadores actuales en relación con los que nunca han fumado, lo que sugiere que esto podría deberse a cambios en la composición de los cigarrillos.¹³⁸ Comenzar a fumar a una edad más temprana aumentó el riesgo de muerte por CV¹⁴³, ya que se observa una disminución inmediata del riesgo de CV en aquellos que dejaron de fumar. La reducción fue de alrededor del 40% entre uno y cuatro años después de dejar de fumar y del 60 % después de 25 años.^{141,143} Animar a las personas a dejar de fumar daría como resultado que la incidencia de CV disminuyera por igual en hombres y mujeres.^{138,141,143}

Exposición ocupacional a productos químicos

La exposición ocupacional es el segundo factor de riesgo más importante para el CV. Los casos relacionados con el trabajo representaron del 20% al 25% de todos los casos de CV en varias series, y se encontró que es probable que ocurran en ocupaciones en las que se usan tintes (con la excepción de tintes para el cabello¹⁴⁴), cauchos, textiles, pinturas, cueros y productos químicos.^{144,145} El riesgo de CV debido a la exposición ocupacional a aminas aromáticas cancerígenas es significativamente mayor después de diez años o más de exposición; el período medio de latencia suele superar los 30 años.^{146,147} Los estudios basados en la población establecieron que la atribución ocupacional de CV en los hombres era del 7,1%, mientras que tal atribución no era perceptible para las mujeres.^{3,148}

Radioterapia

Se han informado tasas más altas de neoplasias secundarias de vejiga después de la radioterapia de haz externo (EBRT) para neoplasias malignas ginecológicas, con riesgos relativos (RR) de 2 a 4.¹⁴⁸ En un estudio de cohorte basado en la población, los índices de incidencia estandarizados para el desarrollo de CV después de la prostatectomía radical (PR), la EBRT, la braquiterapia y la EBRT-braquiterapia fueron 0,99, 1,42, 1,10 y 1,39, respectivamente, en comparación con la población general de EE. UU.^{148,149}

Recientemente se ha propuesto que los pacientes que han recibido radioterapia (RT) para el cáncer de próstata con modalidades modernas como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) pueden tener tasas más bajas de neoplasias malignas secundarias de vejiga y recto.¹⁵⁰ Sin embargo, dado que aún no se dispone de datos de seguimiento a más largo plazo, y debido a que el CV requiere un período prolongado para desarrollarse, los pacientes tratados con radiación y con una esperanza de vida prolongada tienen un mayor riesgo de desarrollar CV.¹⁵⁰

Factores dietéticos

Varios factores dietéticos se han relacionado con el CV; sin embargo, los enlaces siguen siendo controvertidos. El estudio de investigación prospectiva europea sobre el cáncer y la nutrición (EPIC) es un estudio de cohortes multicéntrico en curso diseñado para examinar la asociación entre la dieta, el estilo de vida, los factores ambientales y el cáncer. No encontraron vínculos entre el CV y la ingesta de líquidos, y el consumo de carnes rojas, verduras y frutas. Sólo recientemente se ha descrito una asociación inversa entre la ingesta dietética de flavonoides y lignanos, y el riesgo de tumores de CV agresivos.¹⁵¹

Desórdenes metabólicos

En un gran estudio prospectivo que reunió a seis cohortes de Noruega, Suecia y Austria (Proyecto del síndrome metabólico y el cáncer, Me-Can 2.0), las aberraciones metabólicas, especialmente la presión arterial elevada y los triglicéridos, se asociaron con un mayor riesgo de CV entre

los hombres, mientras que el alto índice de masa corporal (IMC) se asoció con un menor riesgo de CV. Las asociaciones entre el IMC, la presión arterial y el riesgo de CV difieren significativamente entre hombres y mujeres.⁹

La asociación de diabetes mellitus (DM) con el riesgo de CV ha sido evaluada en numerosos meta análisis con resultados inconsistentes. Al analizar subpoblaciones específicas, la DM se asoció con riesgo de CM o CSM, especialmente en hombres.¹⁵² Las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) son fármacos hipoglucemiantes orales utilizados para el tratamiento de la DM tipo 2. Su uso y la asociación con CV es todavía un tema de debate. En un metaanálisis reciente de estudios observacionales, los resultados resumidos indicaron que el uso de pioglitazona se asoció significativamente con un mayor riesgo de CV, que parece estar relacionado con una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento.¹⁵³ La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) recomienda que los profesionales de la salud no prescriban pioglitazona en pacientes con CV activo.¹⁵⁴ Varios países de Europa han retirado este agente del mercado o han incluido advertencias de prescripción. Además, los beneficios del control glucémico frente a los riesgos desconocidos de recurrencia del cáncer con pioglitazona deben considerarse en pacientes con antecedentes de CV.

Esquistosomiasis vesical e infección urinaria crónica

La esquistosomiasis vesical (bilharzia) es la segunda infección parasitaria más común después de la malaria, con alrededor de 600 millones de personas expuestas a la infección en África, Asia, América del Sur y el Caribe.^{154,155} Existe una relación bien establecida entre la esquistosomiasis y el carcinoma urotelial (CU) de vejiga que puede progresar a carcinoma de células escamosas (CCE); sin embargo, un mejor control de la enfermedad está disminuyendo la incidencia de CCE de vejiga en zonas endémicas como Egipto.¹⁵⁶

De manera similar, el CCE invasivo se ha relacionado con la presencia de infección crónica del tracto urinario (ITU) distinta de la esquistosomiasis. Se ha observado una asociación directa entre el CV y las ITU en varios estudios de casos y controles que han informado un riesgo dos veces mayor de CV en pacientes con ITU recurrente en algunas series.¹⁵⁷ Sin embargo, un metaanálisis reciente no encontró ninguna asociación estadística al agrupar los datos de los estudios más recientes y de mayor calidad, lo que destaca la necesidad de datos de mayor calidad para poder sacar conclusiones.^{157,158}

Asimismo, los cálculos urinarios y la irritación o inflamación crónica del urotelio se han descrito como posibles factores de riesgo de CV. Un metaanálisis de estudios de casos y controles y de cohortes sugiere una asociación positiva entre los antecedentes de cálculos urinarios y el CV.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

Género

Aunque los hombres tienen más probabilidades de desarrollar CV que las mujeres, las mujeres presentan una enfermedad más avanzada y tienen peores tasas de supervivencia. Un metaanálisis que incluyó a casi 28 000 pacientes muestra que el género femenino se asoció con un peor resultado de supervivencia (hazard ratio [HR]: 1,20, IC del 95 %: 1,09-1,32) en comparación con el género masculino después de la CR.¹⁶⁰ Este hallazgo ya se había presentado en un análisis descriptivo a nivel nacional basado en 27.773 pacientes austriacos. Después de su análisis, los autores encontraron que la supervivencia cáncer específica (SCE) era idéntica para los tumores pT1 en ambos sexos, mientras que las mujeres tenían una SCE peor en ambas cohortes de edad (< 70 años y > 70 años) con estadios tumorales más altos.¹⁶¹ Sin embargo, es poco probable que los patrones de tratamiento expliquen las diferencias en la supervivencia general (SG).¹⁶² En un estudio pobla-

cional del Registro de Cáncer de Ontario que analizó a todos los pacientes con CV tratados con cistectomía o RT radical entre 1994 y 2008, no se encontraron diferencias en la SG, la mortalidad y los resultados entre hombres y mujeres después de la terapia radical.¹⁶³ La diferencia específica de género en la supervivencia de los pacientes con CV también se analizó en la población noruega. La supervivencia fue inferior para las pacientes femeninas, pero solo dentro de los primeros 2 años después del diagnóstico. Esta discrepancia se atribuyó en parte a un estadio T más grave en pacientes de sexo femenino en el diagnóstico inicial.¹⁶⁴

Un estudio poblacional de las bases de datos de MarketScan sugiere que una posible razón de una peor supervivencia en la población femenina puede ser que las mujeres experimentaron mayores retrasos en el diagnóstico que los hombres, ya que el diagnóstico diferencial en las mujeres incluye enfermedades que son más prevalentes que el CV.¹⁶⁵ Además, las diferencias en la prevalencia de género de CV pueden deberse a otros factores además del tabaco y la exposición a sustancias químicas. En un gran estudio de cohorte prospectivo, el estado posmenopáusico se asoció con un aumento en el riesgo de CV, incluso después del ajuste por el estado de fumador. Este hallazgo sugiere que las diferencias en los niveles de estrógenos y andrógenos entre hombres y mujeres pueden ser responsables de algunas de las diferencias en la prevalencia de género de CV.¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ Además, un estudio de población reciente que evaluó el impacto de las hormonas en el CV sugiere que una edad más temprana en la menopausia (< 45 años) se asocia con un mayor riesgo de CV.¹⁶⁹

Factores genéticos

Cada vez hay más evidencia de que los factores de susceptibilidad genética y la asociación familiar pueden influir en la incidencia de CV. Un estudio reciente basado en la población sobre el riesgo de cáncer en familiares y cónyuges de pacientes con carcinoma urotelial mostró un mayor riesgo para los familiares de primer y segundo grado, y sugiere raíces genéticas o ambientales independientes del comportamiento relacionado con el tabaquismo.¹⁷⁰ La exposición ambiental compartida se reconoció como un factor de confusión potencial.¹⁷¹ Estudios recientes detectaron susceptibilidad genética con loci independientes, que están asociados con el riesgo de CV.¹⁷²

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) de CV identificaron varios loci de susceptibilidad asociados con el riesgo de CV.^{173,174}

PATOLOGÍA

La clasificación que se utiliza en la actualidad es la de la OMS 2016, que incluye un gran número de variantes morfológicas. No obstante, algunos autores recomiendan agregar a la misma la clasificación 1973.

El reconocimiento de las diferentes variantes histológicas es cada vez más importante para las decisiones clínicas y de tratamiento. Son cada vez más los algoritmos terapéuticos que incorporan la variante histológica como un factor significativo, ya que es un predictor de un comportamiento más agresivo, en general asociado a un mayor estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico.

En todos los casos en los que se reconoce una o más variantes histológicas (sobre todo en el caso de micropapilar, sarcomatoide o símil linfopitelioma) o divergencias (glandular o escamosa), es importante estimar el porcentaje de estas. Si hubiera más de una variante, debe documentarse el porcentaje de cada una.

Clasificación de tumores del tracto urotelial (OMS 2016)¹²

Tumores uroteliales

Carcinoma urotelial infiltrante

Nidos, incluyendo grandes nidos.

- 1) Microquístico.
- 2) Micropapilar.
- 3) Símil linfoepitelioma.
- 4) Plasmocitoide / células en anillo de sello / difuso.
- 5) Sarcomatoide.
- 6) Células gigantes.
- 7) Pobremente diferenciado.
- 8) Rico en lípidos.
- 9) Células claras

Lesiones uroteliales no invasivas

- 1) Carcinoma urotelial in situ.
- 2) Carcinoma urotelial papilar de bajo grado, no invasivo.
- 3) Carcinoma urotelial papilar de alto grado, no invasivo.
- 4) Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno.
- 5) Papiloma urotelial.
- 6) Papiloma urotelial invertido.
- 7) Proliferación urotelial de potencial maligno incierto.
- 8) Displasia urotelial.

Neoplasias de células escamosas

- 1) Carcinoma de células escamosas puro.
- 2) Carcinoma verrugoso.
- 3) Papiloma de células escamosas.

Neoplasias glandulares

Adenocarcinoma, NOS

- 1) Entérico.
- 2) Mucinoso.
- 3) Mixto

Adenoma vellosos.

Carcinoma uracal

Tumores de tipo mülleriano

- 1) Carcinoma de células claras.
- 2) Carcinoma endometroide.

Tumores neuroendocrinos

- 1) Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas.
- 2) Carcinoma neuroendocrino de células grandes.
- 3) Tumor neuroendocrino bien diferenciado.
- 4) Paraganglioma.

Más del 90% de los carcinomas uroteliales se desarrollan en la vejiga, con un 5-10% que se originan en el tracto urinario superior. Son muy raros los que se originan en uretra.

Es una neoplasia más frecuente en hombres, con una edad media al momento del diagnóstico entre 65-70 años. Entre los factores de riesgo más importantes, figura el tabaquismo.

Carcinoma urotelial de bajo grado: en general tiene una alta tasa de recurrencia (50%) con bajo índice de progresión. Se encuentra constituido por papilas que varían en tamaño y arquitectura,

a veces ramificadas, cubiertas por urotelio con alteraciones en la polaridad nuclear. Los núcleos son irregulares, generalmente alargados y con cromatina irregular. Se pueden evidenciar mitosis a cualquier altura del epitelio.¹⁷⁵

Carcinoma urotelial de alto grado: tiene alta tasa de recurrencia y de progresión (mayor al 65%). Las papilas tienen crecimiento desordenado, con fusión y presencia de sectores de crecimiento sólido. Las alteraciones citológicas son marcadas, con pleomorfismo nuclear, nucléolo evidente y alteraciones en la polaridad. El citoplasma suele ser eosinófilo. Se hallan mitosis a cualquier altura. Con frecuencia se observa carcinoma “in situ” en sectores adyacentes.¹⁷⁵

La OMS define el carcinoma infiltrante como aquella neoplasia urotelial que atraviesa la membrana basal.

El carcinoma urotelial infiltrante es la neoplasia maligna más frecuente del tracto urotelial. Se caracteriza por una alta propensión a la diferenciación divergente. Por definición, de acuerdo con los criterios histológicos, es aquella neoplasia que invade la membrana basal.

La invasión en el carcinoma de vejiga es un evento relevante en la historia natural del tumor, y la profundidad de la infiltración resulta el factor por excelencia que tiene más impacto en el pronóstico y en el tratamiento. Es fundamental establecer si existe o no compromiso de la pared muscular propia (detrusor).

Una vez que el tumor atraviesa la membrana basal, puede tratarse de una microinvasión (menos de 2 mm de la lámina propia), o puede infiltrar la lámina propia más profundamente.

La determinación del grado de infiltración de la lámina propia (en relación al compromiso respecto de la muscular de la mucosa) no es tan fácil de establecer, sobre todo en las muestras de RTU en las cuales son habituales los cortes tangenciales vinculados a las dificultades en orientar los fragmentos.

No obstante, lo que siempre es imprescindible es evaluar en la muestra si existe pared muscular propia (detrusor) y considerar si la misma se encuentra comprometida. En caso de que la resección no incluya pared muscular propia, esto debe ser aclarado en el reporte.

Siempre se debe efectuar el procesamiento de todo el material proveniente de una resección transuretral, para poder evaluar con certeza la profundidad de invasión.

El carcinoma urotelial infiltrante suele presentarse con un amplio rango de patrones arquitecturales de crecimiento que incluyen nidos, planchas, trabéculas, cordones y células aisladas. Es importante reconocer las variantes de crecimiento (ej. micropapilar, sarcomatoide, etc), ya que muchas de ellas representan formas más agresivas.

Variante en nidos, incluyendo grandes nidos: las células neoplásicas se disponen formando nidos que semejan los de von Brunn, sin gran atipia citológica (aspecto banal), pero con un crecimiento infiltrante. Tiene un comportamiento agresivo.

Variante microquística: tiene luces intercelulares o intracelulares rodeadas de neoplasia urotelial. No debe confundirse con los adenocarcinomas.

Variante micropapilar: tiene mal comportamiento y evolución. Las papilas se ven como pequeños nidos sin eje conectivo vascular, agrupadas en un espacio. Los núcleos exhiben anaplasia. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con espacios de retracción. Tiene muy mal pronóstico, incluso si no se evidencia infiltración de la pared muscular propia se debe considerar la cistectomía.

Variante símil linfocitoma: se observan células grandes agrupadas en nidos y/o cordones en un estroma linfocitario denso que puede hacer dificultosa la observación.

Variante plasmocitoide: las células semejan plasmocitos, con el núcleo polarizado, y crecen en un estroma laxo o en forma aislada. Es de muy mal pronóstico.

Existen además las divergencias, siendo las más habituales la escamosa y la glandular.

Carcinoma urotelial con divergencia escamosa: es la más frecuente (hasta en el 21% de los tumores vesicales infiltrantes). No debe confundirse con el carcinoma escamoso puro, en el que no hay componente urotelial (ni siquiera “in situ”). Tiene un pronóstico similar a los carcinomas infiltrantes de alto grado.

Carcinoma urotelial con divergencia glandular: aparecen componentes glandulares en un carcinoma urotelial (6% de los casos). Es importante diferenciarlo del adenocarcinoma puro, mucho menos frecuente.

El carcinoma urotelial “in situ” es una lesión de crecimiento arquitecturalmente plano, sin papilas, y que no infiltra el corion. Es una lesión siempre de alto grado, con marcada atipia nuclear. Es frecuente la discohesividad, lo que determina que las células se eliminen fácilmente en la orina. Tiene varios patrones de crecimiento, que no es necesario incluir en el informe. En algunos de ellos se hallan conservadas las células superficiales. Frecuentemente se asocia a neoplasias invasoras de alta agresividad.¹⁷⁶

El estudio citológico de la orina espontánea u obtenida por lavado vesical es un buen método para la detección y el seguimiento de los tumores vesicales de alto grado. Es recomendable el estudio de la orina espontánea con un mínimo de dos horas de retención, y su posterior procesamiento inmediato. Si esto no fuera posible, se debe guardar en heladera. Con este método, se puede determinar la presencia de células atípicas, pero no evaluar grados histológicos ni tampoco nivel de infiltración. Puede haber dificultades diagnósticas en los pacientes con afecciones inflamatorias o en aquellos que han sido o están siendo sometidos a tratamiento endocavitario.

Elementos a consignar en el Informe anátomo-patológico

Biopsia y resección transuretral (RTU)

- 1) Dimensión y sitio de la toma.
- 2) Tipo histológico (consignando variantes y divergencias).
- 3) Grado histológico.
- 4) Presencia / ausencia de muscular propia.
- 5) Profundidad de invasión (lámina propia, submucosa, muscular propia).
- 6) Invasión linfovascular.
- 7) Coexistencia de carcinoma “in situ”.
- 8) Otras lesiones asociadas.

Cistectomía (parcial o total)

- 1) Parcial o total.
- 2) Ubicación de la lesión.
- 3) Tamaño de la lesión.
- 4) Tipo histológico (consignando variantes y divergencias).
- 5) Grado histológico.
- 6) Profundidad de invasión (lámina propia, submucosa, muscular propia, adventicia / serosa).
- 7) Invasión linfovascular.
- 8) Extensión a órganos vecinos.
- 9) Coexistencia de carcinoma “in situ”.
- 10) Otras lesiones asociadas.
- 11) Márgenes (ureterales, uretral, circunferencial).
- 12) Presencia/ausencia de compromiso ganglionar

Todas las muestras deben ser remitidas en formol buffer, con volumen adecuado de fijador y en frascos herméticamente cerrados. Deben rotularse con nombre y apellido del paciente, y acompañarse del pedido médico. Además, resulta imprescindible para un correcto abordaje multidisciplinario y que la muestra sea remitida con los datos clínicos del paciente (edad, sitio de la toma, aspecto endoscópico, antecedentes urológicos o de otras enfermedades, antecedentes de tratamientos, imágenes, etc).

TNM

La clasificación TNM de tumores malignos es el método más utilizado para clasificar la extensión de la diseminación del cáncer.

Tumor primario (T)
TX: no se puede evaluar el tumor primario.
T0: no existen pruebas de tumor primario
Ta: carcinoma papilar no invasor.
Tis: carcinoma in situ: "tumor plano."
T1: el tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial.
T2: el tumor invade la muscularis propia.
pT2a: el tumor invade la muscularis propia superficial (mitad interna).
pT2b: el tumor invade la muscularis propia profunda (mitad externa).
T3: el tumor invade el tejido perivesical.
pT3a: microscópicamente.
pT3b: macroscópicamente (masa extravescical).
T4: el tumor invade cualquiera de lo siguiente: estroma prostático, vesícula seminal, útero, vagina, pared pélvica, pared abdominal.
T4a: el tumor invade el estroma prostático, útero y vagina.
T4b: el tumor invade la pared pélvica y la pared abdominal.
Ganglios linfáticos regionales (N)*
NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos.
N0: no hay metástasis en ganglio linfático.
N1: metástasis en ganglio linfático único, regional en la pelvis verdadera (obturador, ilíaco externo o ganglio linfático presacral).
N2: metástasis en múltiples ganglios linfáticos regionales en la pelvis verdadera (obturador, ilíaco externo o ganglio linfático presacral).
N3: metástasis en ganglio linfático hacia los ganglios linfáticos ilíacos comunes.
<i>*Los ganglios linfáticos regionales incluyen tanto las regiones de drenaje primarias como secundarias. Los demás ganglios por encima de la bifurcación aórtica se consideran ganglios linfáticos distantes.</i>
Metástasis a distancia (M)
M0: no hay metástasis a distancia.
M1: metástasis a distancia.

Se puede realizar la estadificación después de la quimioterapia neoadyuvante (QNA) y la cistectomía radical, pero debe mencionarse como ypTNM (International Collaboration on Cancer Reporting).¹⁷⁷ ypT0N0 después de QNA y cistectomía se asocia con un buen pronóstico.^{178,179}

Estadio	(T)	(N)	(M)
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
IIIB	T1-T4a	N2, N3	M0
IVA	T4b	Any N	M0
	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Diagnóstico primario

Síntomas

La hematuria visible indolora es el síntoma de presentación más frecuente. Otros signos y síntomas clínicos de presentación incluyen microhematuria, urgencia, disuria, aumento de la polaquiuria y, en tumores más avanzados, dolor pélvico y síntomas relacionados con la obstrucción del tracto urinario.

Examen físico

El examen físico debe incluir palpación bimanual rectal y vaginal. Se puede encontrar una masa pélvica palpable en pacientes con tumores localmente avanzados. Además, se debe realizar un examen bimanual bajo anestesia antes y después de la RTU-V para evaluar si hay una masa palpable o si el tumor está fijo a la pared pélvica.^{180,181} Sin embargo, considerando la discrepancia entre el examen bimanual y el estadio pT después de la cistectomía (11% sobre estadificación clínica y 31% infra estadificación clínica), se sugiere cierta precaución con la interpretación del examen bimanual.¹⁸²

Imágenes de la vejiga

Los pacientes con una masa vesical identificada por cualquier técnica de diagnóstico por imagen deben ser sometidos a cistoscopia, biopsia y/o resección para diagnóstico histopatológico y estadificación.

La alta especificidad de las imágenes diagnósticas para detectar cáncer de vejiga significa que los pacientes con imágenes positivas para esta enfermedad pueden evitar la cistoscopia flexible diagnóstica e ir directamente a la cistoscopia rígida y la resección transuretral.^{183,184}

Citología urinaria

El examen de orina o lavados vesicales en busca de células cancerosas exfoliadas tiene alta sensibilidad en tumores de alto grado y es un indicador útil en casos de malignidad de alto grado o CIS.

Sin embargo, la citología urinaria positiva puede tener su origen en un tumor urotelial ubicado en cualquier parte del tracto urinario.

La evaluación de las muestras de citología puede verse obstaculizada por el bajo rendimiento celular, las infecciones urinarias, los cálculos o las instilaciones intravesicales, pero para los lectores experimentados, la especificidad supera el 90%.^{185,186} No obstante, la citología negativa no excluye un tumor.¹⁸⁵ No se conoce un marcador urinario específico para el diagnóstico de CV invasivo.¹⁸⁷

En 2016, se publicó un sistema estandarizado, el “Sistema de París”, que redefine las categorías diagnósticas de citología urinaria:¹⁸⁸

- Idoneidad de las muestras de orina (adecuación);
- negativo para CU de alto grado (negativo);
- células uroteliales atípicas (CUA);
- sospechoso para CU de alto grado (sospechoso);
- CU de alto grado (CUAG); y
- neoplasia urotelial de bajo grado (NUAG).

Cistoscopia

En última instancia, el diagnóstico de CV se realiza mediante cistoscopia y evaluación histológica del tejido reseado. Se recomienda una cistoscopia flexible (ambulatoria) para obtener una imagen completa de la vejiga. Sin embargo, en la práctica diaria, si un tumor vesical se ha visualizado de manera inequívoca mediante estudios de imagen como tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN) o ultrasonido (US), se puede omitir la cistoscopia diagnóstica y el paciente puede proceder directamente a RTU-V para diagnóstico histológico y resección. Durante el procedimiento, es obligatoria una exploración minuciosa de la vejiga con cistoscopia rígida bajo anestesia para no pasar por alto ningún tumor a nivel del cuello de la vejiga. Actualmente, no hay evidencia del papel del diagnóstico fotodinámico (PDD) en el diagnóstico estándar de CV invasivo.

Es necesaria una descripción cuidadosa de los hallazgos cistoscópicos. Esto debe incluir la documentación del sitio, el tamaño, el número y el aspecto (papilar o sólido) de los tumores, así como una descripción de cualquier anomalía de la mucosa.³⁶ Se recomienda el uso de un diagrama vesical.

Se podría considerar el uso de PDD si hay un tumor de alto grado T1 y para identificar un CIS asociado. La presencia de CIS puede dar lugar a un plan de tratamiento modificado. El diagnóstico fotodinámico es muy sensible para la detección de CIS y, en manos experimentadas, la tasa de falsos positivos puede ser similar a la de la cistoscopia con luz blanca normal.^{189,190}

Resección transuretral de tumores vesicales invasivos

El objetivo de la RTU-V es permitir el diagnóstico histopatológico y la estadificación, lo que requiere la inclusión de músculo vesical en la muestra de resección. En caso de sospecha de CVMI, los tumores deben extirparse por separado en partes, que incluyen la parte exofítica del tumor, la pared vesical subyacente con el músculo detrusor y los bordes del área de resección. Al menos la parte más profunda de la muestra de resección debe remitirse al patólogo en un recipiente separado etiquetado para permitir un diagnóstico correcto. En los casos en los que se considere RT y se deba excluir CIS, se puede utilizar PDD.¹⁹¹

Se ha informado sobre la afectación de la uretra prostática en hombres con tumores de vejiga. El riesgo exacto no se conoce, pero parece ser mayor si el tumor se localiza en el trigono o el cuello de la vejiga, con CIS vesical concomitante y en el caso de tumores múltiples.^{43,192,193} La afectación de la uretra prostática se puede determinar en el momento de la RTU-V primaria o mediante una

biopsia por congelación durante el procedimiento de cistoprostatectomía. Una biopsia por congelación tiene un valor predictivo negativo más alto y es más precisa.^{194,195,196}

Una biopsia por congelación de uretra negativa puede identificar de manera confiable a los pacientes en quienes se debe evitar la uretrectomía. Sin embargo, una biopsia preoperatoria positiva parece tener una utilidad limitada, ya que estos hallazgos no se asocian de forma fiable con el estado del margen final.^{194,197,198}

El diagnóstico de un tumor uretral antes de la cistectomía resultará en una uretrectomía que podría ser una contraindicación para una derivación ortotópica. Aún así, no se debe negar una derivación ortotópica basándose únicamente en los resultados positivos de la biopsia preoperatoria y la biopsia por congelación debe ser parte del procedimiento de CR, en particular, en pacientes masculinos.^{199,200}

Imágenes para la estadificación de CVMI

En la práctica clínica, el estadio tumoral y el grado histopatológico se utilizan para guiar el tratamiento y determinar el pronóstico.^{201,202,203} En pacientes sintomáticos y de alto riesgo, se utilizan imágenes para evaluar las anomalías vesicales. Además, las imágenes se están convirtiendo cada vez más en una investigación esencial para la estadificación local y distante del CV.

El objetivo de obtener imágenes de pacientes con CV es:

- Detectar lesiones (US cuando corresponda);
- diferenciar los tumores T1 de los T2, ya que su tratamiento será diferente (RMN usando la puntuación del Sistema de datos e informes de imágenes vesicales [VI-RADS]);
- evaluar la extensión del estadio tumoral localmente avanzado o la diseminación del tumor a los nódulos/ganglios linfáticos (GL) (tomografía computarizada y resonancia magnética para los GL abdominales y pélvicos o exploración PET/CT); y
- evaluar la diseminación del tumor al TU superior u otros órganos distantes (p. ej., hígado, pulmones, huesos, peritoneo, pleura y glándulas suprarrenales) (Urografía por TC para evaluar la TU superior y PET/CT para detectar metástasis en órganos distantes).

La estadificación debe ser precisa para permitir la elección de tratamiento más óptima.

Estadificación local del CVMI

Resonancia magnética para la estadificación local de CVMI

La resonancia magnética (RMN) tiene mayor resolución tisular en comparación con la TC, permitiendo diferenciar cambios inflamatorios post biopsia de enfermedad, ya que el realce del tumor se produce antes que el de la pared vesical normal debido a la neovascularización.^{204,205}

La precisión de la RMN para la estadificación del tumor primario varía del 73% al 96% (media del 85%). Huang et al., en una revisión sistemática, mostraron una sensibilidad y especificidad combinadas de 0,90 y 0,88, respectivamente, con resultados que subieron a 0,92 y 0,96 cuando se realizó una RMN con una exploración 3T, con imágenes de resonancia magnética ponderada por difusión (RMND?) como parte del protocolo de adquisición.²⁰⁶ Otra revisión sistemática evaluó 20 estudios (n = 1724), y reportó una sensibilidad y especificidad de 0,92 y 0,88 respectivamente para diferenciar entre estadios \leq T1 y \geq T2.²⁰⁷ Teniendo en cuenta el vínculo establecido entre el uso de agentes de contraste a base de gadolinio y la fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), se recomienda utilizar contraste de bajo riesgo (Dotarem, Gadovist, etc.) en pacientes con FG < 15 ml/min/1.73 m² o que se encuentren en diálisis, de acuerdo con las directrices de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR).^{207,208}

Recientemente, se propuso introdujo la resonancia multiparamétrica (RMmp) y el Score de VI-RADS (Vesical Imaging Reporting and Data System) para estandarizar la realización del estudio y los informes de las RMmp, permitiendo estratificar el riesgo de enfermedad músculo invasiva y extensión extravesical ($\leq T1$ y $\geq T2$) con alta precisión diagnóstica.²³ Dicho Score ya fue validado por múltiples estudios demostrando buenos resultados^{209,210}. Sin embargo, aún debe definirse el rol específico en la práctica clínica.²⁰⁵ Originalmente, se propuso su indicación previa a la re-RTU-V para reducir las subestadificaciones de CVMI por cistoscopia.²³

Un metaanálisis reportó que la sensibilidad y especificidad de RMmp en conjunto con el Score de VI-RADS para predecir CVMI fue 0,83 y 0,90, respectivamente. La precisión diagnóstica es similar al de la RMN sin VI-RADS, pero ofreciendo un reporte estandarizado y características técnicas mínimas que garantizan la calidad del estudio y una interpretación objetiva de los resultados.^{211,212}

Tomografía computarizada para la estadificación local de CVMI

Aunque la TC presenta mayor resolución espacial y tiempos de adquisición más cortos, tiene una capacidad limitada para diferenciar entre estadios Ta a T3a. Aún así, es útil para detectar la invasión macroscópica de la grasa perivesical (T3b) y de los órganos adyacentes (T4), con una eficacia diagnóstica que oscila entre 55-92% que aumenta con la enfermedad avanzada.^{213,214}

Tanto la TC como la RMN se pueden utilizar para evaluar la invasión local por enfermedad T3b o superior, pero no pueden diagnosticar con precisión la invasión microscópica de la grasa perivesical (T3a).²¹⁴⁻²¹⁶

Imágenes de ganglios linfáticos en CVMI

La evaluación de metástasis ganglionares basada únicamente en el tamaño está limitada por la incapacidad de la TC y la RMN para identificar ganglios patológicos de tamaño normal o mínimamente agrandados. La sensibilidad para la detección de metástasis de GL es baja (48 a 87%). La especificidad también es baja porque el incremento de los ganglios puede deberse a una enfermedad benigna. En general, la TC y la RM muestran resultados similares en la detección de metástasis ganglionares en una variedad de tumores pélvicos primarios²¹⁷⁻²²¹. Los ganglios pélvicos > 8 mm y los ganglios abdominales > 10 mm en el diámetro máximo del eje corto, detectados por TC o RMN, se consideran sospechosos.^{222,223} Aunque todavía en discusión, el uso PET TC FDG se encuentra en ascenso en la estadificación ganglionar inicial.²²⁴

Imágenes en carcinoma urotelial del tracto urinario superior

La UroTC con contraste endovenoso es preferible a la Uroresonancia con gadolinio (UroRM) para el diagnóstico y estadificación de lesiones de la vía urinaria alta. La UroTC presenta una sensibilidad entre 0.67 – 1.0, y una especificidad entre 0.93 – 0.99^{225,226}. La sensibilidad de la UroRM es de 0.75 para lesiones menores de 2 cm y está indicada en pacientes que no pueden someterse a UroTC, generalmente cuando la radiación o los medios de contraste yodados están contraindicados.²²⁷

En esta patología la presencia de hidronefrosis se asocia con enfermedad avanzada y mala evolución oncológica.^{228,229} Además, la presencia de adenopatías es altamente predictiva de metástasis sincrónicas.²³⁰

Metástasis a distancia en sitios distintos de los ganglios linfáticos

Antes de cualquier tratamiento curativo, es fundamental evaluar la presencia de metástasis a distancia. La TC y la RM son los métodos de elección para detectar pulmonares y hepáticas, respectivamente.^{231,232} La presencia de metástasis óseas y cerebrales son infrecuentes en la estadifica-

ción inicial; se reservan los estudios dirigidos para pacientes sintomáticos o con alta sospecha²³³⁻²³⁶

Existe creciente evidencia sobre el impacto del PET TC FDG en la estadificación inicial del cáncer de vejiga metastásico y los potenciales cambios de conducta en el manejo terapéutico.^{237,238} El uso del PET TC FDG puede ser beneficioso en pacientes con estadios $\geq T3$ y en pacientes T2 seleccionados.^{239,240-244}

Futuros desarrollos

Recientemente, se ha propuesto el uso de la RMmp como prueba de primera línea para la estadificación local, previo a la resección transuretral reportando resultados interesantes.²⁴⁵ También está contemplado el uso de radiómica en la detección de enfermedad músculo invasiva por RMmp, aunque todavía sin resultados superadores.²⁴⁶ Además, se han publicado algunos trabajos informando datos favorables sobre la evaluación de respuesta terapéutica vesical por RMmp, y de predicción de respuesta patológica completa que permitiría mejorar la selección de pacientes para preservación vesical.²⁴⁷⁻²⁴⁹

CVMI y estado de salud

Las complicaciones de la CR pueden estar directamente relacionadas con la comorbilidad preexistente, así como con el procedimiento quirúrgico, la anastomosis intestinal o la derivación urinaria. Una importante parte de la literatura ha evaluado la utilidad de la edad como factor pronóstico de CV, aunque la edad cronológica es menos importante que la fragilidad^{248,250-252}. La fragilidad es un síndrome de capacidad reducida para responder a los factores estresantes. Los pacientes con fragilidad tienen un mayor riesgo de mortalidad y efectos secundarios negativos del tratamiento del cáncer²⁵³. Sigue existiendo controversia en cuanto a la edad, la CR y el tipo de derivación urinaria. La CR se asocia con la mayor reducción del riesgo de muerte relacionada con la enfermedad y no relacionada con la enfermedad en pacientes < 80 años^{253,254}.

El estudio retrospectivo más grande sobre CR en septuagenarios y octogenarios basado en datos de la base de datos del Programa Nacional de Mejoramiento de la Calidad Quirúrgica (n = 1,710) no mostró diferencias significativas para las complicaciones de la herida, cardíacas o pulmonares. Sin embargo, el riesgo de mortalidad en octogenarios en comparación con los septuagenarios es mayor (4,3 % frente a 2,3 %).²⁵⁵ Aunque algunos octogenarios se sometieron con éxito a un procedimiento de neovejiga, la mayoría de los pacientes fueron tratados con una derivación de conducto ileal. Es importante evaluar el funcionamiento y la calidad de vida (CdV) de los pacientes mayores mediante una evaluación geriátrica estandarizada, además de realizar una evaluación médica estándar.²⁵⁶

Se ha demostrado que la sarcopenia es un predictor independiente de SG y SCE en un gran estudio multicéntrico con pacientes sometidos a CR por CV.^{256,257} Para predecir la mortalidad específica por cáncer después de la CR en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante, se debe evaluar la sarcopenia después de completar la quimioterapia.²⁵⁶⁻²⁵⁸ Otros factores de riesgo de morbilidad incluyen cirugía abdominal previa, enfermedad extravesical y RT previa.²⁵⁹ El sexo femenino, un IMC aumentado y niveles de albúmina preoperatorios más bajos se asocian con una mayor tasa de hernias paraestomales.^{259,260} La albúmina sérica preoperatoria baja también se asocia con problemas de cicatrización de heridas, complicaciones gastrointestinales (GI) y una disminución de la SG libre de recurrencia y después de la CR^{261,262}. Por lo tanto, podría utilizarse como biomarcador pronóstico para pacientes sometidos a CR.

Evaluación de comorbilidad, fragilidad y cognición

Rochon et al. han demostrado que la evaluación de la comorbilidad proporciona un mejor indicador de la esperanza de vida en CVMI que la edad del paciente.²⁶³ La evaluación de la comorbilidad ayuda a identificar los factores que probablemente interfieren con el tratamiento y la evolución y el pronóstico del CVMI, o tienen un impacto sobre ellos.^{263,264}

El valor de evaluar la salud general antes de recomendar y proceder con la cirugía fue enfatizado por Zietman et al., quienes demostraron una asociación entre la comorbilidad y los resultados patológicos y de supervivencia adversos después de la CR.²⁶⁵ Se encontraron resultados similares para el impacto de la comorbilidad en la mortalidad específica por cáncer y por otras causas en un análisis de riesgo competitivo basado en la población de más de 11.260 pacientes de los registros de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER). La edad conllevaba el riesgo más alto de mortalidad por otras causas, pero no de un aumento de la muerte específica por cáncer, mientras que el estadio del tumor localmente avanzado fue el predictor más fuerte de la disminución de la SCE.²⁶⁶

La estratificación de los pacientes mayores según su fragilidad utilizando un enfoque multidisciplinario ayudará a seleccionar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de la cirugía radical y optimizar los resultados del tratamiento.^{266,267} Hay muchas herramientas de detección diferentes disponibles para la fragilidad y se pueden utilizar enfoques locales.

El deterioro cognitivo se puede evaluar mediante una herramienta como el mini-COG (<https://mini-cog.com/>), que consiste en recordar tres palabras y una prueba de dibujo de un reloj, y se puede completar en 5 minutos. Una puntuación menor a 3/5 indica la necesidad de derivar al paciente para una evaluación cognitiva completa. Los pacientes con cualquier forma de deterioro cognitivo (p. ej., Alzheimer o demencia vascular) pueden necesitar una evaluación de su capacidad para tomar una decisión informada, que es un factor importante en la evaluación del estado de salud. El deterioro cognitivo también predice el riesgo de delirio, lo cual es importante para los pacientes que se someten a cirugía.²⁶⁸

Escalas de comorbilidad, clasificación de riesgo anestésico y valoración geriátrica

Se ha desarrollado una variedad de escalas de comorbilidad,^{268,269} siete de las cuales han sido validadas.²⁶⁸⁻²⁷⁶ El índice de comorbilidad de Charlson (CCI) varía de 0 a 30 según la importancia de la comorbilidad descrita en cuatro niveles y lo calculan los profesionales de la salud en función de los registros médicos de los pacientes. La puntuación se ha estudiado ampliamente en pacientes con CV y se ha encontrado que es un factor pronóstico independiente para la mortalidad perioperatoria,^{277,278} la mortalidad general²⁷⁹ y la MCE (Mortalidad cáncer específica).^{254,279-282} Sólo la versión ajustada por edad del CCI se correlacionó con la mortalidad específica por cáncer y por otras causas.²⁸³ El CCI ajustado por edad (Tabla 5.2) es el índice de comorbilidad más utilizado en el cáncer para estimar la supervivencia a largo plazo y se calcula fácilmente.^{283,284}

La valoración del estado de salud de los pacientes oncológicos debe complementarse con la medición de su nivel de actividad. Extermann et al. han demostrado que no existe una correlación entre la morbilidad y el nivel de actividad competitiva.²⁸³⁻²⁸⁵ Las puntuaciones del estado funcional (EF) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y el índice de Karnofsky se han validado para medir la actividad del paciente.²⁸⁶ La puntuación de rendimiento se correlaciona con la SG del paciente después de la CR^{281,286} y la quimioterapia paliativa.²⁸⁷⁻²⁸⁹

Los pacientes que han dado positivo por fragilidad o deterioro cognitivo se benefician de una evaluación por parte de un geriatra. Esto permite la identificación de síndromes geriátricos y cualquier posibilidad de optimización. El protocolo más completo es el Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)²⁹⁰ que es útil en el cuidado de pacientes con cáncer.^{290,291} En el CV, la CGA se

ha utilizado para adaptar la quimioterapia con gemcitabina en pacientes mayores con CV avanzado no tratados previamente.²⁹²

Cirugía radical y derivación urinaria

Introducción

La CR es el tratamiento estándar para CVMI localizado en la mayoría de los países occidentales.^{125,293} El papel central del paciente en la atención y un mayor enfoque en la calidad de vida de los mismos contribuyeron a una tendencia creciente de utilizar modalidades de tratamiento para la preservación de la vejiga, como la radio o la quimioterapia. El estado funcional y la esperanza de vida influyen en la elección del tratamiento primario, así como el tipo de derivación urinaria, reservándose la CR para pacientes con mayor esperanza de vida sin enfermedad concomitante y mejor estado general. La fragilidad, el estado nutricional y la disminución de la función renal son condiciones significativamente relacionadas con un mayor riesgo de eventos adversos (EA) postoperatorios.²⁹⁴⁻²⁹⁶

Cistectomía radical: momento

Un metaanálisis de 2020 que incluyó 19 estudios concluyó que un retraso > 3 a meses tiene un efecto negativo en la SG (HR: 134, IC del 95 %: 1,18-1,53). Los autores destacaron la falta de estandarización sobre cómo se definieron los retrasos en los estudios incluidos, lo que prohibió definir un tiempo de corte claro, aunque la mayoría de los estudios utilizaron un corte menor a 3 meses.²⁹⁷ La conclusión general fue que los pacientes con cáncer de vejiga programados para CR deben ser tratados sin demoras para maximizar la supervivencia.

Cistectomía radical: indicaciones

Tradicionalmente, la CR se recomienda en pacientes con enfermedad T2-T4a, N0-Nx, M0.²⁹³ Otras indicaciones incluyen CVNMI refractario a BCG, recurrente a BCG y que no responde a BCG, así como enfermedad papilar extensa que no se puede controlar con RTU-V y quimioterapia intravesical sola (cistectomía temprana).

La cistectomía de rescate está indicada en pacientes que no responden a la terapia conservadora, recurrencia después del tratamiento conservador de la vejiga e histologías no uroteliales. También se utiliza como una intervención puramente paliativa, incluso para la formación de fístulas, el dolor y la hematuria visible recurrente.

Cistectomía radical: técnica y extensión

Se han descrito diferentes abordajes para mejorar la función miccional y sexual en pacientes sometidos a CR por CV. No existe consenso con respecto a qué abordaje preserva mejor la función. Persiste la preocupación con respecto al impacto de las técnicas de preservación de órganos en los resultados oncológicos.

Para determinar el efecto de la cistectomía con preservación de la función sexual en los resultados funcionales y oncológicos, se llevaron a cabo dos revisiones sistemáticas que abordaron las técnicas de preservación en hombres y mujeres.^{298,299}

Cistectomía radical en hombres

En los hombres, la CR estándar incluye la extirpación de la vejiga, la próstata, las vesículas seminales, los uréteres distales y los ganglios linfáticos regionales.

Cáncer de próstata concomitante

El cáncer de próstata se encuentra en el 21-50% de los pacientes varones que se someten a CR por CV.³⁰⁰⁻³⁰³ El adenocarcinoma de próstata clínicamente significativo descubierto incidentalmente no alteró la supervivencia.^{302,303} El informe anatomopatológico de las muestras debe seguir las recomendaciones presentadas en las Directrices sobre el cáncer de próstata de la EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG.³⁰⁴

Técnicas de preservación sexual

Se han descrito cuatro tipos principales:

1. Cistectomía preservadora de próstata: se conserva parte o toda la próstata, incluidas las vesículas seminales, los conductos deferentes y los haces neurovasculares.
2. Cistectomía conservadora de cápsula: se conserva la cápsula o parte periférica de la próstata con adenoma (incluida la uretra prostática) extirpado mediante RTU-P o en bloque con la vejiga. También se conservan vesículas seminales, conductos deferentes y haces neurovasculares.
3. Cistectomía conservadora de semen: se conservan las vesículas seminales, los conductos deferentes y los haces neurovasculares.
4. Cistectomía con preservación nerviosa: los haces neurovasculares son el único tejido que queda en su lugar.

Se identificaron doce estudios que reclutaron un total de 1098 pacientes, incluidos nueve estudios comparativos³⁰⁵⁻³¹⁴ y tres series de casos de un solo brazo.³¹⁶⁻³¹⁸ En la mayoría de los casos se utilizó un abordaje quirúrgico abierto y la derivación urinaria de elección fue una neovejiga ortotópica. La mediana de seguimiento fue mayor a tres años en nueve estudios, y tres estudios presentaron resultados con una mediana de seguimiento mayor a cinco años.

La mayoría de los estudios incluyeron pacientes que eran potentes antes de la operación con enfermedad confinada al órgano sin tumor en el cuello de la vejiga y/o uretra prostática. Se descartó cáncer de próstata en todas las técnicas de preservación de órganos, excepto en la cistectomía con preservación nerviosa.

Los resultados oncológicos no difirieron entre los grupos en ninguno de los estudios comparativos que midieron la recurrencia local, la recurrencia metastásica, y SG en una mediana de seguimiento de tres a cinco años. La recurrencia local después de preservación de la función sexual se define comúnmente como cualquier recurrencia de carcinoma urotelial por debajo de la bifurcación ilíaca dentro del tejido blando pélvico y osciló entre 1,2 y 61,1% frente a 16 y 55 % en el grupo de control. La recurrencia metastásica osciló entre 0 y 33,3%.

Para técnicas que preservan el tejido prostático (próstata o cápsula), las tasas de cáncer de próstata incidental en el grupo de intervención oscilaron entre 0 y 15%. En ningún caso se reportó cáncer de próstata incidental con ISUP grado ≥ 4 .

La potencia postoperatoria fue significativamente mejor en pacientes que se sometieron a cualquier tipo de técnica de preservación sexual en comparación con CR convencional ($p < 0,05$), con un rango de 80 a 90%, 50 a 100% y 29 a 78% para próstata, cápsula o técnicas de conservación de nervios, respectivamente. Los datos no mostraron superioridad de ninguna técnica de preservación sexual.

La continencia urinaria, definida como la “falta de uso de toallas higiénicas” en la mayoría de los estudios, osciló entre el 88 y el 100 % (continencia diurna) y entre el 31 y el 96 % (continencia nocturna) en los pacientes con cistectomía con preservación de la próstata. No se mostró un impacto importante con respecto a las tasas de continencia para ninguno de los tres enfoques.

La evidencia sugiere que estos procedimientos pueden producir mejores resultados sexuales que la CR estándar sin comprometer los resultados oncológicos. Sin embargo, la calidad general de la evidencia fue moderada; por lo tanto, si se ofrece una técnica de preservación sexual, los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados, asesorados y monitoreados de cerca.

Cistectomía radical en mujeres

En las mujeres, la CR estándar incluye la extirpación de la vejiga, toda la uretra y la vagina, el útero, los uréteres distales y los ganglios linfáticos regionales adyacentes.³¹⁹ Los trastornos del suelo pélvico y la disfunción sexual y miccional en pacientes femeninas son frecuentes después de la CR.³²⁰ Como parte de la evaluación preoperatoria, se debe obtener una historia ginecológica y se debe asesorar a las pacientes sobre el posible impacto negativo de la CR en la función sexual y/o el prolapso vaginal. Lo más importante es registrar antecedentes de detección de cáncer de cuello uterino, sangrado vaginal anormal y antecedentes familiares de cáncer de mama y/o de ovario, así como descartar un posible prolapso de órganos pélvicos. Igualmente importante es la detección de la función sexual y urinaria y el prolapso después de la operación. Mejores modalidades de imagen, mayor conocimiento de la función de las estructuras pélvicas y técnicas quirúrgicas mejoradas han permitido métodos menos destructivos para el tratamiento de cáncer de vejiga de alto riesgo.

Las técnicas de preservación de órganos pélvicos implican la preservación del haz neurovascular, la vagina, el útero, los ovarios o variaciones de cualquiera de las técnicas mencionadas. Desde un punto de vista oncológico, la malignidad concomitante en órganos ginecológicos es rara y las recurrencias locales notificadas después de la CR son infrecuentes.^{321,322} En mujeres premenopáusicas, al preservar los ovarios, se preservará la homeostasis hormonal, disminuyendo el riesgo de deterioro cognitivo, enfermedades cardiovasculares y pérdida de densidad ósea. En caso de un mayor riesgo de cáncer de mama o de ovario hereditario (es decir, portadoras de la mutación BRCA1/2 o pacientes con síndrome de Lynch), se debe recomendar la salpingooforectomía después del embarazo y a todas las mujeres mayores de 40 años. Por otro lado, la preservación del útero y la vagina brindará el soporte necesario a la neovejiga, reduciendo así el riesgo de retención urinaria. También ayuda a evitar el prolapso postoperatorio ya que la extirpación del útero predispone a un prolapso vaginal anterior o posterior. En caso de un prolapso de útero ya existente, ya sea aislado o combinado con un prolapso vaginal, la extirpación del útero será beneficiosa. Cabe señalar que, al reseca la pared vaginal, la vagina se acorta, lo que podría afectar potencialmente la función y la satisfacción sexual.

Basándose únicamente en datos retrospectivos de baja calidad, una revisión sistemática que evaluó las ventajas y desventajas de la CR en preservación de función sexual y la neovejiga ortotópica en pacientes femeninas concluyó que, en pacientes bien seleccionadas, la preservación de los órganos reproductores femeninos durante la CR parece ser oncológicamente segura y proporciona mejores resultados funcionales.²⁹⁹

La CR con preservación de órganos pélvicos podría considerarse también en pacientes ancianos y frágiles que tienen derivaciones abdominales. Al reducir el rango de escisión, podría ser beneficioso desde el punto de vista de la reducción del tiempo de operación, la pérdida de sangre estimada y una recuperación intestinal más rápida.³²³

Linfadenectomía: papel y alcance

Las controversias en la evaluación de la importancia clínica de la linfadenectomía (LDN) están relacionadas con dos aspectos principales de la disección ganglionar: el procedimiento terapéutico y/o el instrumento de estadificación.

Hasta ahora se han realizado dos importantes estudios de autopsia para CR. El primer estudio mostró que en 215 pacientes con CVMI y diseminación ganglionar, la frecuencia de metástasis fue del 92% en ganglios regionales (perivesicales o pélvicos), 72% en retroperitoneales y 35% en abdominales. También hubo una correlación significativa entre las metástasis ganglionares y las metástasis distantes concomitantes ($p < 0,0001$). Aproximadamente el 47% de los pacientes tenían metástasis ganglionares y diseminación a distancia y sólo el 12% de los pacientes tenían diseminación ganglionar como única manifestación metastásica.³²⁴

El segundo estudio de autopsia se centró en el rendimiento ganglionar cuando se realizó LDN pélvica super extendida. Se encontraron diferencias sustanciales entre individuos con recuentos que oscilaban entre 10 y 53 ganglios.³²⁵ Estos hallazgos demuestran la utilidad limitada del recuento de ganglios como sustituto de la extensión de la disección.

Se ha demostrado que los ganglios regionales consisten en todos los ganglios pélvicos por debajo de la bifurcación de la aorta.³²⁶⁻³³⁰ Los estudios de mapeo también encontraron que las lesiones saltadas en ubicaciones por encima de la bifurcación de la aorta sin metástasis más distales son raras.^{330,331}

La extensión óptima de LND no se ha establecido hasta la fecha. La LDN estándar en pacientes con CV implica la extirpación de tejido ganglionar cranealmente hasta la bifurcación ilíaca común, siendo el uréter el borde medial e incluyendo los ganglios ilíacos internos, presacros, fosa obturatriz e ilíacos externos.³³² La LDN extendida incluye todos los ganglios en la región de la bifurcación aórtica y los vasos ilíacos comunes y presacros mediales a los uréteres que se cruzan. Los bordes laterales son los nervios genitofemorales, caudalmente la vena ilíaca circunfleja, el ligamento lacunar y el ganglio de Cloquet, así como el área descrita para el LDN estándar.^{332,333-336} Una LND super extendida se extiende cranealmente hasta el nivel de la arteria mesentérica inferior.^{337,338}

Para evaluar cómo, y si el resultado oncológico está influenciado por la extensión de la LDN en pacientes con CVMI clínico N0M0, se realizó una revisión sistemática de la literatura.³³⁹ De 1692 resúmenes recuperados y evaluados, 19 estudios cumplieron con los criterios de revisión. Los cinco estudios que compararon LDN versus sin LDN informaron un mejor resultado oncológico para el grupo LND. 7 de 12 estudios que compararon la LDN super extendida con limitada o estándar informaron un resultado beneficioso para la LDN super extendida en al menos un subconjunto de pacientes, lo que concuerda con los hallazgos de varios otros metaanálisis.^{340,341} No se informaron diferencias en el resultado entre la LDN extendida y la súper extendida en los dos estudios de centros de alto volumen identificados.^{338,342} El estudio LEA, un ECA prospectivo de fase III, incluyó a 401 pacientes con una mediana de seguimiento de 43 meses.³⁴³ La LDN extendida no mostró una ventaja significativa (el ensayo se diseñó para mostrar una mejora absoluta del 15 % en sobrevida libre de recurrencia a 5 años mediante LND extendida) sobre la LND limitada en sobrevida libre de recurrencia (SLR), sobrevida cáncer específica (SCE) y SG. Se esperan en breve los resultados de otro ECA grande sobre el impacto terapéutico de la extensión de la LND.

Se ha sugerido que la SLP y la SG podrían estar correlacionadas con el número de ganglios extirpados durante la cirugía. Aunque no hay datos de ECA sobre el número mínimo de ganglios que se deben extirpar, las tasas de supervivencia aumentan con el número de ganglios disecados.³⁴⁴ En estudios retrospectivos, se ha postulado que la extracción de al menos diez nódulos linfáticos es suficiente para evaluar el estado de los ganglios, además de ser beneficiosa para la SG.³⁴⁵ El envío de paquetes ganglionares separados en lugar de en bloque mostró un aumento significativo del rendimiento total de ganglios, pero no dio como resultado un mayor número de ganglios positivos, lo que hace que la densidad de nódulos linfáticos sea un pronosticador inexacto.^{345,346} En conclu-

sión, la LDN extendida podría tener un beneficio terapéutico en comparación con la LDN menos extensa, pero debido al sesgo del estudio no se pueden sacar conclusiones firmes^{339,345-347}.

Cistectomía laparoscópica/laparoscópica asistida por robot

Varias revisiones sistemáticas recientes que comparan CR abierta (CRA) y CR asistida por robot (CRAR) llegan a conclusiones similares; CRAR tiene una estancia hospitalaria aproximadamente un día más corta y menos pérdida de sangre, pero un tiempo operatorio más prolongado. Las tasas de complicaciones parecen similares para ambos enfoques, pero todas las revisiones publicadas tienen datos de baja calidad.

En la cistectomía mínimamente invasiva, con el aumento de la edad, la estancia hospitalaria es notablemente más corta; hasta 2,56 días en pacientes mayores de 80 años.³⁴⁸

Aunque el bajo nivel de evidencia de los estudios incluidos en estas revisiones sigue siendo una limitación importante, una revisión Cochrane reciente que incorporó datos de los cinco ECA publicados corrobora la mayoría de los hallazgos.³⁴⁹ El tiempo hasta la recurrencia, las tasas de margen quirúrgico positivo, las complicaciones de grado 3 a 5 y la calidad de vida fueron comparables para CRAR y CRA, mientras que la tasa de transfusión probablemente fue menor después de CRAR. Para otros criterios de valoración, los resultados no estaban claros debido a las limitaciones del estudio.

El Panel de Consenso de Pasadena (un grupo de expertos en CR, LDN y reconstrucción urinaria) llegó a conclusiones similares.³⁵⁰ Además, informaron que la CRAR se asoció con un aumento de los costos, aunque en comparación con la CR laparoscópica (CRL) existen ventajas ergonómicas para el cirujano. Para ambas técnicas, la experiencia de los cirujanos y el volumen institucional predijeron fuertemente el resultado. Según la literatura, la competencia se alcanza después de 20 a 250 casos. Sin embargo, después del modelado estadístico, el Panel de Consenso de Pasadena sugirió 30 casos, pero también concluyó que los pacientes desafiantes (IMC alto, post quimioterapia o RT, cirugía pélvica, T4 o tumores voluminosos o ganglios positivos) deben ser realizados únicamente por cirujanos robóticos experimentados. La seguridad de CR después de la RT fue confirmada por un pequeño estudio retrospectivo (n = 46).^{350,351} En manos experimentadas, el porcentaje de complicaciones a los 90 días (mayores) después de la cistectomía robótica fue independiente de la RT previa.³⁵⁰⁻³⁵²

Los datos sobre las tasas de estenosis urétero-entérica post-RC para CRA y CRAR siguen sin ser concluyentes. Los resultados son informados principalmente por centros de gran volumen o se derivan de estudios poblacionales con una gran variedad de criterios de valoración y un control deficiente de los posibles factores de confusión, lo que dificulta la comparación.³⁵²⁻³⁵⁷ Desde la perspectiva de la técnica quirúrgica, el principal factor de riesgo de complicaciones al comparar CRA y CRAR puede ser la manipulación del tejido; lo mismo se aplica a las diferentes técnicas de derivación en pacientes con CRAR, ya que los tratados con derivación extracorpórea tienden a tener más estenosis en comparación con la derivación intracorpórea.³⁵⁶ Esto se explica por la necesidad de una disección más extensa del uréter en derivación extracorpórea, más tensión, lo que da como resultado un suministro sanguíneo deficiente.^{356,358,359}

Los márgenes quirúrgicos positivos, como subrogante del resultado oncológico, son comparables entre CRAR y CRA, aunque con baja certeza.³⁴⁹ La SLR, la SCE y la SG se han documentado como similares en todos los ECA, incluido el ensayo RAZOR (cistectomía radical asistida por robot versus cistectomía radical abierta en pacientes con cáncer de vejiga) (n = 302).³⁶⁰ La edad superior a 70 años, el pobre performance status (PS) y las complicaciones mayores fueron predictores significativos de SLP a los 36 meses, mientras que el estadio y los márgenes positivos fueron

predictores significativos de recurrencia, SLP y SG. El abordaje quirúrgico no fue un predictor significativo de ningún resultado. Un único estudio de un sólo centro más grande (n = 595) con una mediana de seguimiento de más de cinco años también encontró datos comparables de recurrencia y supervivencia, incluidas las recurrencias atípicas (definidas como una o una combinación de las siguientes: metástasis en el sitio del puerto o carcinomatosis peritoneal).³⁶¹ Sin embargo, recientemente, Mantica y cols. revisaron las metástasis en el sitio del puerto y las recurrencias atípicas.^{361,362} Según 31 estudios y 6720 pacientes evaluados, se identificaron 105 pacientes (1,63%) con una recurrencia atípica, de los cuales 63 (60 %) fueron carcinomatosis peritoneal y 11 (10,5%) metástasis en el sitio del puerto. Los autores reconocen, sin embargo, que estos resultados pueden estar relacionados con el sesgo de publicación y el diseño de estudio retrospectivo de los estudios incluidos. Wei y cols. detectaron células cancerosas residuales en muestras de lavado pélvico durante o después, pero no antes, de CRAR en aproximadamente la mitad de los pacientes (9/17), lo que se asoció con una variante histológica agresiva y recurrencia del cáncer. Estos hallazgos necesitan confirmación en estudios más amplios.³⁶³

El ECA más grande hasta la fecha, el ensayo RAZOR, respalda todos los hallazgos anteriores y muestra que CRAR no es inferior a CRA en términos de SLP a 2 años (72,3 % frente a 71,6 %), eventos adversos (67 % frente a 69 %) y calidad de vida.³⁶⁴ Una revisión sistemática de cinco ECA, incluido el ensayo RAZOR, respalda todos los hallazgos anteriores que muestran que la CRAR no es inferior a la CRA con respecto al tiempo hasta la recurrencia, las tasas de complicaciones graves, la calidad de vida y las tasas de márgenes quirúrgicos positivos (toda evidencia de certeza baja).^{364,365}

La mayoría de las series revisadas, ofrecen reconstrucción extracorpórea. Hussein y cols. compararon retrospectivamente la reconstrucción extracorpórea (n = 1031) con la reconstrucción intracorpórea (n = 1094); este último se asoció con un tiempo operatorio más corto y menos transfusiones de sangre, pero con más complicaciones de alto grado que, disminuyeron con el tiempo.³⁶⁶ Un informe retrospectivo de un centro de alto volumen encontró menos complicaciones (importantes) después de la reconstrucción intracorpórea (n = 301) en comparación con la reconstrucción extracorpórea (n = 375) y la CRA (n = 272).³⁶⁷ Es importante señalar que, aunque una neovejiga intracorpórea es un procedimiento robótico muy complejo,³⁶⁸ la elección de la neovejiga o la derivación cutánea no debe depender del abordaje quirúrgico.

Un análisis intermedio de un pequeño ECA de CRA (n = 27) frente a CRAR con derivación urinaria intracorpórea (n = 24), encontró resultados comparables un año después de la cirugía para la mayoría de los dominios de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL).³⁶⁹ Un estudio prospectivo, no aleatorizado y multicéntrico de eficacia comparativa no mostró diferencias estadísticamente significativas después de 12 meses entre CRA (n = 154) y CRAR (n = 159) en términos de complicaciones (67 frente a 64 %).³⁷⁰

Cistectomía radical laparoscópica versus cistectomía radical asistida por robot

Para CRL, una revisión que incluyó dieciséis estudios llegó a conclusiones similares a las descritas para CRAR.³⁶⁸ En comparación con CRA, CRL tuvo un tiempo operatorio significativamente más largo, menos complicaciones generales, menos transfusiones de sangre y uso de analgésicos, menos pérdida de sangre y una estadía hospitalaria más corta. Sin embargo, la revisión tuvo limitaciones inherentes de los estudios incluidos. Aunque esta revisión también mostró mejores resultados oncológicos, estos parecían comparables a la serie CRA en un gran estudio multicéntrico de CRL.³⁷¹

El estudio CORAL fue un ECA pequeño de un solo centro que comparó CR abierta (n = 20) versus robótica (n = 20) versus laparoscópica (n = 19).^{372,373} La tasa de complicaciones a los 30 días

fue significativamente mayor en el brazo abierto (70 %) en comparación con el brazo laparoscópico (26%). No hubo diferencia entre las tasas de complicaciones de Clavien a los 90 días en los tres brazos del estudio. Las limitaciones de este estudio incluyen el pequeño tamaño de la muestra realizada por tres cirujanos diferentes (aunque experimentados) y el cruce entre los brazos.

Derivación urinaria tras cistectomía radical

Desde el punto de vista anatómico, actualmente se utilizan tres alternativas después de la cistectomía:

- Derivación abdominal, como una ureterocutaneostomía, conducto ileal o colónico, y diversas formas de bolsa continente (utilizadas con poca frecuencia).
- Derivación uretral, que incluye diversas formas de bolsas gastrointestinales adheridas a la uretra como una derivación urinaria ortotópica continente (neovejiga, sustitución de vejiga ortotópica).
- Derivaciones rectosigmoideas, como uretero-(ileo-)rectostomía (utilizada con poca frecuencia).

Se han utilizado diferentes tipos de segmentos del tracto intestinal para reconstruir el tracto urinario, incluidos el estómago, el íleon, el colon y el apéndice.³⁷⁴

Varios estudios han comparado ciertos aspectos de la calidad de vida, como la función sexual, la continencia urinaria y la imagen corporal en cohortes de pacientes con diferentes tipos de derivación urinaria.³⁷⁵ Sin embargo, son necesarias más investigaciones adicionales que evalúen el impacto del estadio tumoral preoperatorio, el estado funcional y socioeconómico y el intervalo de tiempo hasta la cirugía primaria.

Selección de pacientes y preparación para la cirugía

En consulta con el paciente, se debe considerar tanto una neovejiga ortotópica como un conducto ileal en caso de que la cirugía reconstructiva exponga al paciente a un riesgo excesivo (determinado por la comorbilidad y la edad). Asegurarse de que los pacientes tomen una decisión bien informada sobre el tipo de derivación urinaria se asocia con menos arrepentimiento de la decisión después de la operación, independientemente del método seleccionado.^{375,376}

El diagnóstico de un tumor uretral invasivo previo a la cistectomía conduce a una uretrectomía que podría ser una contraindicación para una reconstrucción de neovejiga. Si está indicado; en los hombres, en caso de CIS y extensión del tumor en la uretra prostática, se debe realizar congelación intraoperatoria en el espécimen de cistoprostatectomía justo debajo del verumontanum y en los límites inferiores del cuello de la vejiga; en las mujeres, se debe tomar una biopsia por congelación de la uretra justo debajo del cuello de la vejiga.

El CVNMI en biopsias de uretra prostática o cuello vesical no excluye necesariamente la sustitución ortotópica de neovejiga, siempre que los pacientes se sometan a una cistoscopia de seguimiento regular y citología.³⁷⁷

En presencia de ganglios positivos, la neovejiga ortotópica puede no obstante considerarse en caso de afectación N1 (metástasis en un solo ganglio en la pelvis verdadera) pero no en tumores N2 o N3.³⁷⁷

Los resultados oncológicos después de la sustitución con neovejiga ortotópica o derivación por conducto son similares en términos de recurrencia de metástasis local o a distancia, pero los tumores uretrales secundarios parecen menos comunes en pacientes con neovejiga en comparación con aquellos con conductos o derivaciones cutáneas continentales.^{377,378}

Para la cistectomía, se necesitan preparativos generales como para cualquier otra cirugía mayor pélvica y abdominal. Si la derivación urinaria se construye a partir de segmentos intestinales, se debe considerar la longitud o el tamaño de los respectivos segmentos y su fisiopatología al almacenar la orina.³⁷⁷⁻³⁷⁹ A pesar de la necesaria interrupción y reanastomosis del intestino, es posible que no sea necesaria una preparación intestinal formal.³⁸⁰ El tiempo de recuperación intestinal puede reducirse mediante el uso de movilización temprana e ingesta vía oral temprana, estimulación gastrointestinal con metoclopramida y goma de mascar.³⁸¹ Los pacientes tratados de acuerdo con el protocolo 'Fast tract'/ERAS (Recuperación temprana después de la cirugía) han demostrado obtener mejores puntajes en las puntuaciones de funcionamiento emocional y físico y sufren menos trastornos de cicatrización de heridas, fiebre y trombosis.^{381,382}

Un pilar del protocolo ERAS es el manejo del dolor postoperatorio, que implica reducir significativamente el uso de opioides; ofreciendo opioides principalmente como analgésicos avanzados. En lugar de analgesia controlada por el paciente y opioides epidurales, la mayoría de los pacientes reciben altas dosis de acetaminofén y/o ketorolac, comenzando en el intraoperatorio. Los pacientes con ERAS experimentan más dolor en comparación con los pacientes con un protocolo tradicional (escala analógica visual 3,1 frente a 1,1, $p < 0,001$), pero el íleo posoperatorio disminuyó del 22 % al 7,3 % ($p = 0,003$).³⁸¹⁻³⁸³

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo mostró que los pacientes que recibieron alvimopan, un antagonista de los receptores opioides μ de acción periférica, tuvieron una recuperación intestinal más rápida en comparación con los pacientes que recibieron placebo.³⁸⁴ Sin embargo, este fármaco aún no está disponible en Argentina.

La profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) puede implementarse como parte de un protocolo ERAS. Un estudio no aleatorizado de un solo centro mostró una tasa de incidencia de TEV a 30 días significativamente más baja en pacientes tratados durante 28 días con enoxaparina en comparación con pacientes sin profilaxis.³⁸⁵ Los datos del Registro de Cáncer de Ontario, incluidos 4205 pacientes con cistectomía, de los cuales 1084 recibieron quimioterapia neoadyuvante, mostraron que las tasas de TEV son más altas en los pacientes tratados con QNA en comparación con los pacientes tratados solo con cistectomía (12% frente a 8%, $p = 0,002$).^{386,387}

Los pacientes que se someten a una derivación urinaria continente deben estar motivados para aprender sobre su derivación y ser hábiles manualmente para manipularla. Las contraindicaciones para formas más complejas de derivación urinaria incluyen:

- 1) Enfermedades neurológicas y psiquiátricas debilitantes.
- 2) Esperanza de vida limitada.
- 3) Alteración grave de la función hepática o renal.
- 4) Márgenes quirúrgicos positivos para carcinoma urotelial.

Las contraindicaciones relativas específicas para una neovejiga ortotópica son la RT preoperatoria en dosis altas, la estenosis uretral compleja y la incontinencia grave relacionada con el esfínter uretral.³⁸⁸

Diferentes tipos de derivación urinaria

La cistectomía radical y la derivación urinaria son los dos pasos de una sola operación. Sin embargo, la literatura informa uniformemente sobre las complicaciones de la CR, ignorando el hecho de que la mayoría de las complicaciones están relacionadas con la derivación.³⁸⁹ La edad por sí sola no es un criterio para ofrecer derivación continente³⁸⁸⁻³⁹⁰. La comorbilidad, la función cardíaca y pulmonar, y la función cognitiva son factores importantes que deben tenerse en cuenta, junto con el apoyo social y las preferencias del paciente.

La edad > 80 años a menudo se considera el límite después del cual no se recomienda la reconstrucción de neovejiga. Sin embargo, no existe una edad exacta para una contraindicación estricta. En la mayoría de las grandes series de centros experimentados, la tasa de sustitución vesical ortotópica después de una cistectomía por un tumor vesical es de hasta el 80% en los hombres y el 50% en las mujeres.^{126,391-393} Sin embargo, no se han realizado ECA que comparen la derivación por conducto con la neovejiga o la derivación cutánea continente.

Un estudio retrospectivo que incluyó a 1383 pacientes mostró que el riesgo de una disminución en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) no difirió significativamente después del conducto ileal versus neovejiga en pacientes con enfermedad renal crónica preoperatoria grado 2 (TFGe 60-89 ml/min/1,73 m²) o 3a (TFGe 45-59 ml/min/1,73 m²).³⁹⁴ Sólo la edad y las estenosis anastomóticas se asociaron con una disminución de la TFGe.

Ureterostomía cutánea

La derivación ureteral a la pared abdominal es la forma más simple de derivación cutánea. El tiempo de operación, la tasa de complicaciones, la pérdida de sangre, la tasa de transfusiones, la estancia en cuidados intensivos y la duración de la estancia hospitalaria son menores en los pacientes tratados con ureterocutaneostomía en comparación con el conducto ileal.³⁹⁴⁻³⁹⁶ Por lo tanto, en pacientes frágiles y/o en aquellos con un riñón único que necesitan una derivación supravesical, la ureterostomía cutánea es el procedimiento preferido.^{397,398} La calidad de vida, que se evaluó mediante el Bladder Cancer Index (BCI), mostró la misma molestia y función urinaria en los pacientes tratados con conducto ileal y ureterocutaneostomía.³⁹⁵ Sin embargo, mantener un catéter para la permeabilidad del estoma podría relacionarse con una incidencia elevada de infecciones del tracto urinario y, por lo tanto, afectar la calidad de vida.^{399,400} No obstante, en pacientes ancianos cuidadosamente seleccionados, todas las demás formas de derivación urinaria húmeda y seca son posibles, incluidas las sustituciones vesicales ortotópicas.⁴⁰¹

Técnicamente, en caso de que los pacientes tengan ambos riñones; o un uréter, al que se une el otro más corto de lado a lado, se conecta a la piel (trans-uretero-cutaneostomía) o ambos uréteres se anastomosan directamente a la pared abdominal creando un ostoma. Debido al menor diámetro de los uréteres, la estenosis del ostoma se ha observado con mayor frecuencia con esta técnica en comparación con el uso del intestino delgado o grueso para crear un ostoma intestinal.³⁹⁷

En un estudio multicéntrico retrospectivo, se evaluó la morbilidad perioperatoria de la derivación urinaria mediante intestino en comparación con la ureterocutaneostomía. Los pacientes seleccionados para una ureterocutaneostomía eran mayores y tenían una puntuación ASA más alta, mientras que su puntuación media de Charlson era más baja (4,2 frente a 5,6, $p < 0,001$).⁴⁰²

A pesar de los limitados datos comparativos disponibles, se debe tener en cuenta que los datos más antiguos y la experiencia clínica sugieren que la estenosis del uréter a nivel de la piel y la ITU ascendente son complicaciones más frecuentes en la ureterocutaneostomía en comparación con la derivación por conducto ileal. En un estudio retrospectivo que comparó varias formas de derivación intestinal, los conductos ileales tuvieron menos complicaciones tardías que las bolsas abdominales continentes o las neovejigas ortotópicas.⁴⁰³

Conducto ileal

El conducto ileal es una opción establecida con resultados predecibles. Sin embargo, hasta el 48% de los pacientes desarrollan complicaciones precoces, como infecciones urinarias, pielonefritis, fuga ureteroileal y estenosis.⁴⁰³ Las principales complicaciones en los estudios de seguimiento a largo plazo son las complicaciones del estoma hasta en un 24% de los pacientes y los cambios

funcionales y/o morfológicos del tracto urinario superior hasta en un 30%.⁴⁰³⁻⁴⁰⁵ Se observó un aumento de las complicaciones con un seguimiento más prolongado en la serie de Berne de 131 pacientes que fueron seguidos durante un mínimo de cinco años (mediana de seguimiento de 98 meses);⁴⁰⁶ la tasa de complicaciones aumentó del 45% a los 5 años al 94% en los que sobrevivieron más de 15 años. En este último grupo, el 50% de los pacientes desarrollaron cambios en el tracto urinario superior y el 38% desarrolló urolitiasis.

Neovejiga ortotópica

Según los datos de los registros de cáncer de vejiga de los Países Bajos, Alemania y España, se utiliza una sustitución ortotópica de la vejiga por la uretra en aproximadamente el 10-20% de los pacientes masculinos y femeninos. Los informes contemporáneos documentan la seguridad y la confiabilidad a largo plazo de este procedimiento. En varios centros grandes, se ha convertido en la derivación de elección para la mayoría de los pacientes que se someten a una cistectomía^{293,388,406,407}. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada (> 80 años) rara vez se realiza incluso en centros expertos de alto volumen^{408,409}.

El íleon terminal es el segmento GI que se usa con más frecuencia para la sustitución de la vejiga. Hay menos experiencia con el colon ascendente, incluido el ciego y el sigmoide²⁹³. El vaciado del reservorio anastomosado a la uretra requiere esfuerzo abdominal, peristalsis intestinal y relajación del esfínter. Se informa morbilidad temprana y tardía en hasta el 22% de los pacientes^{410,411}. En dos estudios de 1054 y 1300 pacientes^{388,412}, las complicaciones a largo plazo incluyeron incontinencia diurna (8-10 %) y nocturna (20-30 %), estenosis ureterointestinal (3-18 %), trastornos metabólicos y vitamina Deficiencia de B12. Un estudio que comparó el control del cáncer y los patrones de recurrencia de la enfermedad en pacientes con neovejiga y conducto ileal no mostró diferencias en la CSS entre los dos grupos al ajustar por estadio patológico⁴¹³. La recidiva uretral en pacientes con neovejiga parece rara (1,5-7% en pacientes tanto masculinos como femeninos)^{388,414}. Estos resultados indican que la neovejiga en pacientes masculinos y femeninos no compromete el resultado oncológico de la cistectomía. Sigue siendo discutible si la QoL del paciente para la neovejiga es mejor en comparación con la derivación urinaria no continente^{415,416}.

La derivación urinaria cutánea continente (un reservorio ileal destubularizado a baja presión para el autocateterismo) y la ureterorrectosigmoidostomía son técnicas poco utilizadas en la actualidad, debido a sus altas tasas de complicaciones, que incluyen estenosis del ostoma, incontinencia en la derivación cutánea continente, infecciones del tracto urinario superior y formación de cálculos⁴¹⁷.

Se han descrito varias formas de protección contra el reflujo del tracto urinario superior, incluido un túnel isoperistáltico simple, intususcepción ileal, implantación ureteral directa submucosa o subserosa^{411,417,418}. De acuerdo con los resultados a largo plazo, el tracto urinario superior está suficientemente protegido por cualquiera de los dos métodos.

Una investigación detallada del cuello de la vejiga antes de la CR es importante para las mujeres que están programadas para un reemplazo vesical ortotópico.⁴¹⁹ En mujeres sometidas a CR, se ha informado que la tasa de malignidad uretral concomitante oscila entre el 12% y el 16%⁴²⁰. La localización del tumor primario en el cuello de la vejiga se correlacionó fuertemente con la malignidad uretral concomitante. Además, el tumor que afectaba al cuello de la vejiga y la uretra tendía a asociarse con un mayor riesgo de estadio avanzado y afectación ganglionar.⁴²¹

Actualmente, no es posible recomendar un tipo particular de derivación urinaria. Sin embargo, la mayoría de las instituciones prefieren las neovejigas ortotópicas ileales y los conductos ileales según la experiencia clínica.^{422,423} En pacientes seleccionados, como los pacientes con un solo riñón, la ureterostomía cutánea es el tipo de derivación de menor riesgo.

Morbilidad y mortalidad

En tres estudios a largo plazo y un estudio de cohortes basado en la población, se informó que la mortalidad perioperatoria fue de 1,2 a 3,2% a los 30 días y de 2,3 a 8,0% a los 90 días.^{126,389,407,424,425} En una gran serie de un solo centro, se observaron complicaciones tempranas (dentro de los tres meses posteriores a la cirugía) en el 58% de los pacientes.³⁸⁹ La morbilidad tardía generalmente estaba relacionada con el tipo de desviación urinaria.^{389,391,426} La morbilidad temprana asociada con CR para CVNMI (con alto riesgo de progresión de la enfermedad) es similar y no menor que la asociada con tumores que invaden músculo.⁴²⁷ En general, los cirujanos y los hospitales con mayor número de casos y, por lo tanto, más experiencia, han observado una menor morbilidad y mortalidad (perioperatoria).^{424,428-432}

Supervivencia

Según una base de datos multiinstitucional de 888 pacientes consecutivos sometidos a CR por CV, la tasa de SLR a los 5 años fue del 58% y la SCE fue del 66%.⁴⁰⁵ La validación externa de los nomogramas posoperatorios para la mortalidad específica de CV mostró resultados similares, con un SCE del 62%.^{405,433}

La SLR y la SG en un gran estudio de un solo centro de 1054 pacientes fue del 68 % y el 66 % a los cinco años y del 60 % y el 43 % a los diez años, respectivamente.^{405,433,434} Sin embargo, la SLR a los 5 años en pacientes con ganglios positivos que se sometieron a cistectomía fue considerablemente menor, del 34 al 43 %.^{435,436} En un estudio de cirugía únicamente, la SLR a 5 años fue del 76% en pacientes con tumores pT1, 74 % para pT2, 52% para pT3 y 36% para pT4.¹²⁵

Un análisis de tendencias basado en 148 315 pacientes con CV identificados en la base de datos SEER entre 1973 y 2009 mostró mayores tasas de supervivencia específica a 5 años para todas las etapas, excepto para la enfermedad metastásica.⁴³⁷

Impacto del volumen de hospitales y cirujanos en los resultados del tratamiento

En una revisión sistemática que incluyó 40 estudios retrospectivos y 560.000 pacientes, se evaluó el impacto del volumen hospitalario y/o del cirujano y los resultados perioperatorios de la CR.⁴³⁸ Un mayor volumen hospitalario se asoció con una menor mortalidad intrahospitalaria, a los 30 y 90 días. Además, los hospitales de mayor volumen tenían menores probabilidades de tener márgenes quirúrgicos positivos, mayor número de ganglios disecados, y menores tasas de complicaciones. Para el volumen de cirujanos, hubo menos evidencia disponible. Este estudio sugirió realizar al menos 10 CR por centro anualmente y preferiblemente más de 20. Recientemente, un análisis nacional del Registro Holandés de Cáncer que incluyó a casi 9500 pacientes entre 2008 y 2018 informó una disminución de las tasas de mortalidad a los 30 y 90 días para los volúmenes hospitalarios anuales de > 30 CR. Además, este estudio no mostró una verdadera curva de meseta para la mortalidad a los 30 y 90 días más allá de los 30 CR que respaldan el principio de “más es mejor”.^{439,440}

Quimioterapia en cáncer de vejiga músculo infiltrante (CVMI)

El tratamiento estándar en los CVMI es la CR, con o sin realización de neovejiga.

A pesar de esto, el 50% de los pacientes con CVMI va a desarrollar enfermedad metastásica. Existe evidencia suficiente de que la quimioterapia neoadyuvante mejora la supervivencia global. Los esquemas utilizados son a base de cisplatino. Recientemente datos publicados del estudio VESPER⁴⁴¹ demostraron mejores tasas de respuestas con el esquema de dosis densas de MVAC versus el esquema de cisplatino más gemcitabina. Este estudio aún no demostró beneficio en supervivencia global como para determinar superioridad ante otros esquemas.

Esquemas de quimioterapia neo/adyuvante

MVAC dosis densas:

Metotrexato 30 mg/m² días 1, Vinblastina 3 mg/m² días 2, doxorubicina 30 mg/m² día 2 y Cisplatino 70 mg/m² día 2 cada 14 días + con factores

Gemcitabina-Cisplatino (variantes):

Gemcitabina 1000 mg día 1, 8 + Cisplatino 70 mg/m² día 1 cada 21 días

MVAC:

Metotrexato 30 mg/m² días 1, 15, 22 + Vinblastina 3 mg/m² días 2, 15, 22 + doxorubicina 30 mg/m² día 2 y Cisplatino 70 mg/m² cada 28 días

CMV

Metotrexato 30 mg/m² días 1, 15, 22, Vinblastina 3 mg/m² días 2, 15, 22, y Cisplatino 70 mg/m² cada 28 días

Otra opción en CVMI para pacientes seleccionados es el tratamiento trimodal, que incluye RTU-V máxima seguida por radioterapia y quimioterapia concurrente; es una alternativa terapéutica para pacientes no candidatos a la cistectomía o que desean preservar su vejiga.⁴⁴²⁻⁴⁴⁴ El candidato ideal para tratamiento trimodal es aquel con CVMI solitario, con un tamaño no mayor a T3, sin carcinoma in situ asociado, sin uronefrosis.

El esquema de quimioterapia para la concurrencia aún no está claramente establecido. Se prefieren los esquemas basados en cisplatino como monodroga o dobletes (cisplatino con o sin fluorouracilo / cisplatino con o sin-Paclitaxel).

En pacientes no candidatos a cisplatino, se puede realizar mitomicina-fluorouracilo o gemcitabina.

Esquema de quimioterapia concurrente para preservación de vejiga

Dobletes

Cisplatino-Fluorouracilo⁴⁴⁵

Cisplatino 15 mg/m² + Fluorouracilo 400 mg/m² día 1-3, 15-17

Cisplatino-paclitaxel⁴⁴⁶

Cisplatino 40 mg/m² + Paclitaxel 50 mg/m² semanal con RT

Monodrogas

Cisplatino 40 mg/m² semanal con RT

Gemcitabina 100 mg/m² día 1, 8, 15, y 22 en 28 días de RT⁴⁴⁷

Si no se alcanza la respuesta completa, se recomienda la cistectomía de salvataje.

Adyuvancia

Está indicada en el caso de paciente operado con factores de riesgo: pT2 con márgenes positivos o invasión vásculo-linfática o pT3-T4 y/o ganglios positivos.

Los esquemas son basados en cisplatino de no tener contraindicaciones, o basado en carboplatino en caso de contraindicación a recibir cisplatino (Criterios Galsky).

Existen datos del uso de Nivolumab adyuvante en los pacientes con carcinomas uroteliales con alto riesgo de recaída, persistencia de enfermedad posquimioterapia neoadyuvante ($\geq pT2$ o N+) o con indicación de quimioterapia adyuvante en pacientes no candidatos a cisplatino o que se negaron a recibir cisplatino ($\geq pT3$ o N+) debido a su beneficio en supervivencia libre de enfermedad, sin datos de SG.⁴⁴⁸

Tabla 3: Criterios (Galsky) paciente frágil no candidato a Cisplatino ^{449,450}

ECOG ≥ 2 o PS <60-70% Clearance de creatinina <60 mL/min Hipoacusia menor de 25 dB en 2 frecuencias contiguas Neuropatía periférica \geq grado 2 Insuficiencia cardíaca clase funcional \geq III NYHA
--

Enfermedad metastásica (M1)

Los tumores uroteliales metastásicos son un grupo heterogéneos, para poder agruparlos de acuerdo con su evolución se utiliza la clasificación de Bellmunt: Karnofsky performance status (KPS) <80% y la presencia de metástasis viscerales (pulmón, hígado o hueso). La SG en los pacientes con 0, 1 y 2 factores de riesgo fue 33, 13.4 y 9.3 meses respectivamente (P =.0001). La quimioterapia basada en Cisplatino es el tratamiento preferido inicial para estos pacientes.

Existen reportes de que una pequeña proporción de pacientes metastásicos, en ganglios o pulmón, pueden ser curados con quimioterapia de combinación. Sin embargo, la toxicidad relacionada con este tratamiento es alta y no todos los pacientes son candidatos al mismo. Los pacientes que no presentan ninguno de estos criterios, se encuentran en condiciones de realizar cisplatino (“platino fit”).

En el ensayo clínico fase III, Javelin Bladder 100, que randomizó pacientes que habían presentado respuesta completa, parcial o enfermedad estable a la primera línea de quimioterapia basada en platinos a mantenimiento con Avelumab vs. soporte clínico. Se demostró beneficio en SG (21,4 meses vs. 14,3 meses; HR 0.69) y libre de enfermedad en todos los subgrupos analizados de pacientes. Por ende, se considera el estándar de tratamiento.

Esquemas de quimioterapia en primera línea para enfermedad metastásica

Platino-Gemcitabina y mantenimiento con Avelumab: (Recomendado)⁴⁵¹

Cisplatino 70 mg/m² (alternativa cisplatino 35 mg/m² día 1 y 8) o Carboplatino AUC 4.5 día 1
 Gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días x 4-6 ciclos
 en aquellos pacientes con enfermedad estable, respuesta parcial o completa, se realiza mantenimiento:
 Avelumab 800 mg cada 14 días hasta progresión

Cisplatino-Gemcitabina: (contraindicación absoluta a inmunoterapia y fit platino)⁴⁵²

Cisplatino 75 mg/m² día 1 (alternativa cisplatino 35 mg/m² día 1 y 8)
 Gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días (y sus variantes)
 Cada 21 días x 6

MVAC dosis densas⁴⁵²:

Metotrexato 30 mg/m² día 1
 Vinblastina 3 mg/m² día 2
 Doxorubicina 30 mg/m² día 2
 Cisplatino 70 mg/m² día 2
 Cada 14 días + con factores

Otras opciones:

Carboplatino-Gemcitabina: (contraindicación absoluta a inmunoterapia y no candidato a cisplatino)

Carboplatino AUC 5 día 1
 Gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8
 Cada 21 días x 6 ciclos

MCaVi⁴⁵³

Metotrexato 30 mg/m² días 1, 15 y 22
 Vinblastina 3 mg/m² días 2, 15 y 22
 Doxorubicina 30 mg/m² día 2
 Carboplatino AUC 5 día 1
 Cada 28 días x 6 ciclos

CaMV

Metotrexato 30 mg/m² días 1, 15 y 22
 Vinblastina 3 mg/m² días 2, 15 y 22
 Carboplatino AUC 5 día 1
 Cada 28 días x 6 ciclos

En aquellos casos seleccionados de pacientes que no son elegibles para realizar ningún esquema de quimioterapia con cisplatino (pero si carboplatino) y que presentan expresión de la proteína PD-L1 elevados se puede optar por realizar inmunoterapia monodroga. Se recomienda una adecuada selección del paciente para esta opción terapéutica y discutida en un equipo multidisciplinario previamente.

Valor de tinción de PD-L1 para la elección de tratamiento en primera línea paciente NO candidato a quimioterapia basada en cisplatinoAtezolizumab: tinción en células inmunitarias infiltrantes $\geq 5\%$ del área del tumorPembrolizumab: tinción CPS (score combinado positivo) ≥ 10 **Tumores irreseccables****Cistectomía paliativa**

Los tumores localmente avanzados irreseccables (T4b, que invaden la pared pélvica o abdominal) pueden estar acompañados de varios síntomas debilitantes, como sangrado, dolor, disuria y obstrucción urinaria. Estos pacientes son candidatos a recibir RT paliativa. Si no es posible controlar los síntomas con métodos menos invasivos, se puede ofrecer a los pacientes una cistectomía paliativa con derivación urinaria o solo derivación urinaria. La cistectomía paliativa conlleva la mayor morbilidad, sobre todo en pacientes con un PS deficiente. En una serie de 74 pacientes que se sometieron a cistectomía paliativa, se produjeron complicaciones graves (grado de Clavien-Dindo > 3) en el 30%. La tasa de mortalidad a los 30 días fue del 9 % y, a los ocho meses de seguimiento, el 70% había muerto.⁴⁵⁴

Cuidados de apoyo**Obstrucción del tracto urinario superior**

Los tubos de nefrostomía unilaterales (el mejor riñón) o bilaterales proporcionan la solución más fácil para la obstrucción del tracto urinario superior, pero los pacientes encuentran inconvenientes con los tubos y prefieren la colocación de stents ureterales. Sin embargo, la colocación de stents puede ser difícil de lograr. Los stents deben reemplazarse regularmente y existe el riesgo de obstrucción o desplazamiento del stent. Otra posible solución es la derivación urinaria con o sin cistectomía paliativa.

Sangrado y dolor

En el caso de sangrado, el paciente debe ser examinado primero para detectar trastornos de la coagulación o debe revisarse el uso de medicamentos anticoagulantes por parte del paciente. La coagulación transuretral (láser) puede ser difícil en una vejiga llena de tumor o con un tumor sangrante. El lavado intravesical de la vejiga con nitrato de plata al 1% o alumbre al 1-2% puede ser eficaz.⁴⁵⁵ Esto, generalmente, se puede hacer sin anestesia. La instilación de formalina (2,5-4% durante 30 minutos) es un procedimiento más agresivo y doloroso que requiere anestesia. Esta tiene un mayor riesgo de efectos secundarios, por ejemplo, fibrosis vesical, pero es más probable que controle el sangrado.⁴⁵⁵ Debe excluirse el reflujo vésicoureteral para prevenir complicaciones renales.

La radioterapia es otra estrategia común para controlar el sangrado y también se usa para controlar el dolor. Un estudio anterior informó el control de la hematuria en el 59% de los pacientes y el control del dolor en el 73%.⁴⁵⁶ Es posible que se presenten molestias irritativas en la vejiga y el intestino debido a la irradiación, pero por lo general son leves. Las opciones no conservadoras son la embolización de arterias específicas en la pelvis pequeña, con tasas de éxito de hasta el 90%.⁴⁵⁵ La cirugía radical es el último recurso e incluye cistectomía y derivación urinaria.

Tratamientos conservadores de vejiga para enfermedad localizada

Resección transuretral de tumor vesical (RTU-V)

La resección transuretral del tumor vesical sólo en pacientes con CVMI únicamente es posible como opción terapéutica si el crecimiento del tumor se limita a la capa muscular superficial y si las biopsias de reestadificación son negativas para el tumor residual (invasivo).^{455,457} En general, aproximadamente el 50% de los pacientes aún tendrán que someterse a CR por CVMI recurrente con una tasa de mortalidad enfermedad específica de hasta el 47% en este grupo.⁴⁵⁸ El estado libre de enfermedad en la reestadificación de la RTU parece ser crucial para tomar la decisión de no realizar CR.⁴⁵⁸⁻⁴⁶⁰ Un estudio prospectivo de Solsona y cols., que incluyó a 133 pacientes con RTU radical y biopsias negativas de reestadificación, informó un seguimiento de 15 años.⁴⁶⁰ El 30% de los pacientes tenían CVNMI recurrente y pasaron a terapia intravesical, y el 30% (n = 40) progresó, de los cuales 27 fallecieron por CV. Después de 5, 10 y 15 años, los resultados mostraron tasas de SCE de 81,9%, 79,5% y 76,7%, respectivamente, y tasas de SLP con vejiga intacta de 75,5%, 64,9% y 57,8%, respectivamente.

En conclusión, la RTU-V sola sólo debe considerarse como una opción terapéutica para la enfermedad músculo-invasiva después de una RTU-V radical cuando el paciente no es apto para la cistectomía, o rechaza la cirugía abierta, o como parte de un abordaje conservador de vejiga trimodal.

Radioterapia

Radioterapia Externa (RTE)

Las técnicas actuales de RTE con identificación de tejidos blandos y Guía de Imágenes (IGRT) dan, como resultado, una cobertura superior de la vejiga y una menor dosis para los tejidos circundantes. La dosis total al objetivo (tumor de vejiga y/o vejiga) para la RTE curativa es de 64-66 Gy.^{461,462}

Una alternativa razonable es la RTE moderadamente hipofraccionada a 55 Gy en 20 fracciones, que se ha sugerido ser no inferior a 64 Gy en 32 fracciones en términos de Control Locorreccional Invasivo, Sobrevida Global (SG) y Toxicidad Tardía.

El tratamiento electivo de los LN es opcional y debe tener en cuenta las comorbilidades del paciente y los riesgos de toxicidad para las estructuras críticas adyacentes. Para la enfermedad con ganglios positivos (LN+), considerar aumentar la dosis en los ganglios positivos a la mayor dosis alcanzable sin violar las restricciones tisulares normales según el escenario clínico.

El uso de técnicas modernas estándar de RTE da como resultado una morbilidad tardía relacionada importante de la vejiga urinaria o el intestino en menos del 5% de los pacientes.^{462,463} La diarrea aguda se reduce aún más con la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT).⁴⁶²⁻⁴⁶⁴

Los factores pronósticos importantes para el resultado incluyen la respuesta a la RTE, el tamaño del tumor, la hidronefrosis, la presencia de CIS y la integridad de la RTU-V inicial. Los factores pronósticos adicionales reportados son la edad y el estadio.⁴⁶⁵

Con el uso de técnicas modernas de RTE, la eficacia y los resultados seguros parecen haber mejorado con el tiempo. Un análisis Cochrane de 2002 demostró que CR tiene un beneficio de SG en comparación con RTE,⁴⁶⁶ aunque este no fue el caso en una revisión retrospectiva de 2014 utilizando un análisis de puntuación de propensión.⁴⁶⁷ En un estudio de cohorte retrospectivo de 2017 de los datos de la Base Nacional de Datos del Cáncer de los Estados Unidos, se identificaron pacientes mayores de 80 años con cT2-4, N0-3 y M0 que fueron tratados con RTE curativa (60-70 Gy, n = 739) o quimio-radioterapia concurrente (n = 630) entre 2004 y 2013.⁴⁶⁸ La SG a 2 años fue del 42% para la RTE frente al 56% para la quimio-radioterapia (p < 0,001). Para la RTE, una dosis más alta de RT y un estadio más bajo se asociaron con una mejoría de la SG.

En conclusión, aunque los resultados de la RTE parecen mejorar con el tiempo, la RTE sola no parece ser tan efectiva como la cirugía o el tratamiento trimodalidad. Se deben considerar los factores que influyen en el resultado. Sin embargo, la RTE puede ser un tratamiento alternativo en pacientes no aptos para cirugía radical o quimioterapia concurrente, y también puede ser bastante eficaz para ayudar a controlar el sangrado.

Tratamiento de preservación de la vejiga: trimodalidad

La terapia trimodal (TMT) combina resección transuretral (RTU), quimioterapia y radioterapia.

La razón para combinar RTU con RTE es lograr al máximo el control local del tumor en la vejiga y los ganglios adyacentes. La adición de quimioterapia como radiosensibilizador, tiene como objetivo la potenciación de la RTE. Además, las micrometástasis son atacadas por la quimioterapia combinada a base de platino.

El objetivo de TMT es preservar la vejiga y la calidad de vida sin comprometer el resultado oncológico. No hay ensayo randomizado controlado (ERC) completados con éxito que comparen el resultado de la TMT con la CR, pero se ha demostrado que la TMT mediante quimio-radiación es superior a la RTE sola.^{444,469}

En el caso de la TMT, surgen dos patrones distintos de atención; tratamiento dirigido a pacientes aptos para cistectomía que eligen TMT o rechazan la cistectomía, y tratamiento dirigido a pacientes mayores, menos aptos o no aptos para CR. Para la primera categoría, TMT presenta preservación selectiva de la vejiga y en este caso el paso inicial es un RTU radical donde se debe reseca la mayor cantidad posible de tumor (¡idealmente R0!). En este caso, la selección adecuada del paciente (por ejemplo, tumores T2, sin CIS) es crítica.^{470,471} Incluso en caso de una presunta resección completa inicial se ha sugerido que una segunda RTU revela tumor en más del 50% de los pacientes; consecuentemente mejora la SG a 5 años en caso de TMT.⁴⁷²

Para los pacientes que no son candidatos para la cistectomía, se pueden aplicar criterios menos estrictos, pero el CIS extenso y la función deficiente de la vejiga deben considerarse como contraindicaciones relativas. Una revisión colaborativa ha descrito los principios de TMT.⁴⁷³ Para la radiación, dos secuencias son las más comúnmente utilizadas; históricamente dentro del RTOG un formato de tratamiento (o fraccionamiento) dividido con cistoscopia de intervalo,^{469,473} y la otra opción es el tratamiento con tratamiento de radioterapia completo sin interrupción que ahora se usa más comúnmente, dado que logísticamente es mucho más conveniente.⁴⁴⁴

Un programa de radiación convencional incluye RTE a la vejiga y LN pélvicas limitadas con una dosis inicial de 40-45 Gy, con un aumento a toda la vejiga de 50-54 Gy y una sobredosis (boost) tumoral adicional a una dosis total de 60-66 Gy. Si no se realiza boost al tumor, también es razonable que toda la vejiga se trate a 59.4-66 Gy. Para la enfermedad ganglio-positiva, se debe considerar aumentar la dosis en ganglios involucrados a la dosis más alta alcanzable, pero que no viole las restricciones normales del tejido sano circundante (órganos a riesgo).

Por lo tanto, el tratamiento electivo de los LN (cuando el ganglio es negativo) es opcional y debe tener en cuenta las comorbilidades del paciente y los riesgos de toxicidad para las estructuras críticas adyacentes.

En resumen, los campos de radiación razonables incluyen pelvis (con boost al tumor vesical si es posible) o solo vejiga.⁴⁴⁴ Una alternativa razonable de esquema de radiación al fraccionamiento convencional es la RTE moderadamente hipofraccionada a 55 Gy en 20 fracciones, que se ha sugerido que no es inferior a 64 Gy en 32 fracciones (Fx) en términos de control loco-regional, SG y toxicidad tardía.^{461,474}

Se han utilizado diferentes regímenes de quimioterapia, pero existe la mayoría de las pruebas para el cisplatino⁴⁷⁵ y la mitomicina C más 5-FU.⁴⁴⁴ Además de estos agentes, también se han utilizado otros regímenes como gemcitabina y sensibilización celular hipóxica con nicotinamida y carbógeno, sin preferencia clara por un radiosensibilizador específico.^{476,477} En un estudio de fase II publicado recientemente, la radiación dos veces al día más fluorouracilo/cisplatino se comparó con la radiación una vez al día más gemcitabina.⁴⁷⁸ Se encontró que ambos brazos resultaron en una sobrevida libre de metástasis a distancia > 75% a los 3 años (78% y 84%, respectivamente). Por lo tanto, hay opciones para candidatos no cisplatinos como 5-FU/Mitomicina C o Gemcitabina en dosis bajas.

Para detectar a los no respondedores a quienes se les debe indicar cistectomía de rescate, se deben realizar biopsias de vejiga después del TMT y se recomienda la vigilancia con cistoscopia de por vida. Las tasas de SLE y SG a cinco años varían entre 50-84% y 36-74%, respectivamente, con tasas de cistectomía de rescate de 10-30%.^{444,473,475,479,480}

El grupo de Boston-MGH informó sobre su experiencia en 66 pacientes con histologías de variantes mixtas tratados con TMT y encontró tasas similares de respuesta completa, SG, Sobrevida Enfermedad Específica (SEE) y cistectomía de rescate.⁴⁸¹

La mayoría de las recurrencias post-TMT no son invasivas y se pueden manejar de forma conservadora.⁴⁴⁴

En las experiencias contemporáneas, la cistectomía de rescate se requiere en aproximadamente el 10-15% de los pacientes tratados con TMT y puede ser curativa.^{444,470,480} Los datos actuales sugieren que las tasas de complicaciones tardías mayores son ligeramente más altas que las de cistectomía primaria, pero siguen siendo aceptables frente a la de rescate.^{482,483}

Un subanálisis de dos ensayos RTOG analizó la respuesta completa (T0) y la respuesta casi completa (Ta o Tis) después de TMT.⁴⁸⁴ Después de una mediana de seguimiento de 5,9 años, 41/119 (35%) de los pacientes experimentaron una recurrencia de la vejiga, y catorce requirieron cistectomía de rescate. No hubo diferencias entre los respondedores completos y casi completos. Las recurrencias de CVNMI, después de la respuesta completa al TMT, fueron reportadas en el 25% de los pacientes por el grupo de Boston, en ocasiones hasta una década después del tratamiento inicial.⁴⁸⁵ Una recurrencia de CVNMI se asoció con un SEE más bajo, aunque en pacientes seleccionados adecuadamente, la BCG intravesical podría evitar la cistectomía de rescate inmediato.

El impacto diferencial de CR vs. TMT en la SG a largo plazo carece de una comparación aleatoria y de datos prospectivos rigurosos. Un análisis institucional con pareamiento por puntaje de propensión (Propensity score matching [PSM]) ha sugerido SEE y SG similares entre TMT y CR.⁴⁸⁰

Dos análisis retrospectivos de la Base de Datos Nacional del Cáncer de 2004 a 2013 con PSM comparó CR con TMT. Ritch et al. identificaron 6606 CR y 1773 pacientes con TMT.⁴⁸⁶ La peor supervivencia se relacionó con una mayor edad, comorbilidad y estadio tumoral. Después del modelado, el TMT resultó en una menor mortalidad al año (HR: 0,84, IC 95%: 0,74–0,96, p = 0,01). Sin embargo, en los años 2 y siguientes, hubo una mayor mortalidad significativa y persistente después de TMT (a 2 años: HR: 1,4, IC 95%: 1,2–1,6, p < 0,001; y de 3 años en adelante: HR: 1,5, IC 95%: 1,2–1,8, p < 0,001).

El segundo análisis se basó en una cohorte más grande, con 22.680 pacientes sometidos a CR; 2.540 pacientes recibieron RTE definitiva y 1489, TMT.⁴⁸⁷ La supervivencia después del modelado fue significativamente mejor para la CR en comparación con cualquier RTE, RTE definitiva y TMT (HR: 1,4, IC del 95%: 1,2–1,6) en cualquier momento.

En pacientes mayores que no son potencialmente candidatos ideales para la cirugía radical, Williams et al. encontraron una SG significativamente más baja (HR: 1.49, 1.31–1.69) y SEE

(1.55, 1.32–1.83) para TMT en comparación con la cirugía, así como mayores costos.⁴⁸⁸ Este fue un estudio retrospectivo de la base de datos SEER que incluyó 687 pacientes con propensión en cada brazo; sin embargo, la mediana del número de fracciones de irradiación fue muy inferior a lo que se considera adecuado para la terapia definitiva y como tal, los pacientes con radiación pueden haber sido tratados de manera inadecuada o paliativa.

Una revisión sistemática que incluyó 57 estudios y más de 30,000 pacientes que compararon CR y TMT encontró una mejoría de la SG y SEE a 10 años para TMT, pero para toda la cohorte SG y SEE no diferían significativamente entre CR y TMT.⁴⁸⁹ En general, las tasas de toxicidad pelviana tardías, después de TMT, son bajas, mientras que la calidad de vida es buena.^{444,490,491}

Un análisis combinado de sobrevivientes de cuatro ensayos RTOG con una mediana de seguimiento de 5,4 años mostró que la TMT se asoció con bajas tasas de toxicidad tardía de grado 3 (5,7% de GU y 1,9% de GI). No se registraron toxicidades tardías de grado 4 ni muertes relacionadas con el tratamiento.⁴⁹⁰

Un estudio retrospectivo mostró que la calidad de vida es satisfactoria después de la TMT y, en la mayoría de los dominios, mejor que después de la cistectomía, aunque se necesitan validaciones prospectivas.⁴⁹² Una opción para reducir los efectos secundarios después de TMT es el uso de IMRT y radioterapia guiada por imágenes (IGRT).^{493,476,477} Una revisión colaborativa sugiere que la preservación de la vejiga con TMT conduce a resultados aceptables y, por lo tanto, TMT puede considerarse una opción de tratamiento razonable en pacientes bien seleccionados en comparación con CR.⁴⁷³

La preservación de la vejiga como alternativa a la CR generalmente se reserva para pacientes con tumores solitarios más pequeños, ganglios negativos, sin CIS extenso o multifocal, sin hidronefrosis relacionada con el tumor y una buena función de la vejiga antes del tratamiento. El TMT también debe considerarse en todos los pacientes con una contraindicación para la cirugía, ya sea una contraindicación relativa o absoluta, ya que los factores que determinan la aptitud para la cirugía y la quimio-radioterapia difieren.

No hay datos contemporáneos definitivos que apoyen el beneficio del uso de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante combinada con quimio-radiación. La selección de pacientes es fundamental para lograr buenos resultados.⁴⁷³ Una estrategia de trimodalidad para preservar la vejiga requiere una cooperación multidisciplinaria muy estrecha.^{476,477} Esto también fue destacado por un grupo canadiense.⁴⁹⁴ En Ontario, entre 1994 y 2008, sólo el 10% (370/3759) de los pacientes con cistectomía tuvieron una consulta preoperatoria con el área de radioterapia oncológica, con altas variaciones geográficas.

Una estrategia de trimodalidad para preservar la vejiga también requiere un alto nivel de cumplimiento del paciente. Incluso si un paciente ha mostrado una respuesta clínica a una estrategia de preservación de la vejiga de trimodalidad, la vejiga sigue siendo una fuente potencial de recurrencia; por lo tanto, el monitoreo de la vejiga de por vida es esencial y se debe informar a los pacientes que esto será necesario. Esto último debe ser estrictamente coordinado por un equipo interdisciplinario.

Radioterapia postoperatoria

Dadas las altas tasas de fracaso local-regional después de CR en pacientes con Ca. de Vejiga localmente avanzado (pT3–4), estimadas en aproximadamente del 30%, así como el alto riesgo de fracaso a distancia y la baja supervivencia de estos pacientes, existe un interés en las terapias adyuvantes que abordan tanto el riesgo de enfermedad local como distante. Los datos sobre la RTE adyuvante después de la CR son limitados y se necesitan estudios prospectivos adicionales, pero un ensayo de fase II más reciente comparó la quimioterapia y la radioterapia secuencial adyuvante

frente a la quimioterapia adyuvante sola en 120 pacientes con enfermedad localmente avanzada y márgenes negativos después de la CR (con uno o más factores de riesgo: \geq pT3b, grado 3 o ganglios positivos). La adición de RT adyuvante a la quimioterapia sola se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia local libre de recaída (a los 2 años 96% vs. 69% a favor de la adición de RTE). La supervivencia libre de enfermedad y la SG también favorecieron la adición de RTE, pero esas diferencias no fueron estadísticamente significativas y el estudio no tuvo poder estadístico para esos criterios de valoración. La toxicidad gastrointestinal de grado tardío \geq 3 en el brazo de quimio-radiación fue baja (7% de los pacientes) ⁴⁹⁵.

Una revisión sistemática de 2019 que evaluó la eficacia de la radiación adyuvante no encontró un beneficio claro de la radiación adyuvante después de la cirugía radical, aunque la combinación de radiación adyuvante con quimioterapia puede ser beneficiosa en la enfermedad localmente avanzada. ⁴⁹⁶

Si bien no hay datos concluyentes que demuestren mejoras en la SG, es razonable considerar la radiación adyuvante en pacientes con CV urotelial pT3/pT4 pN0–2 después de CR, aunque este enfoque se ha evaluado solo en un número limitado de estudios.

Los campos de irradiación deben abarcar áreas con riesgo de albergar enfermedad microscópica residual basada en hallazgos patológicos en la cirugía y pueden incluir lecho de cistectomía y regiones ganglionares (LN) pelvianas. Se pueden considerar dosis en el rango de 45 a 50.4 Gy.

Para los pacientes que no han tenido quimioterapia neoadyuvante previa, puede ser razonable intercalar irradiación adyuvante entre ciclos de quimioterapia adyuvante. La seguridad y eficacia de la quimioterapia como radio-sensibilización concurrente en el entorno adyuvante necesita más estudio.

Radioterapia preoperatoria

Hasta la fecha, se han publicado seis ensayos clínicos randomizados (ECR) que investigan la RT preoperatoria, aunque todos relativamente antiguos. En el ensayo más grande, se utilizó RTE preoperatoria a una dosis de 45 Gy en pacientes con tumores músculo-invasivos, lo que resultó en un aumento significativo de la respuesta patológica completa (9% a 34%) a favor de la RTE preoperatoria, que también fue un factor pronóstico para la supervivencia. ⁴⁹⁷ Los datos de la SG fueron difíciles de interpretar ya que la quimioterapia se utilizó solo en un subconjunto de pacientes y más del 50% de los pacientes (241/475) no recibieron el tratamiento planificado y se excluyeron de los análisis finales.

Dos estudios más pequeños que utilizaron una dosis de 20 Gy mostraron solo una pequeña ventaja de supervivencia en tumores \geq T3. ^{498,499} Otros dos ensayos pequeños confirmaron la estadiificación descendente después de la RTE preoperatoria. ^{500,501} Un metanálisis de cinco ECR mostró una diferencia en la supervivencia a 5 años (OR: 0,71; IC del 95%: 0,48–1,06) a favor de la RTE preoperatoria. ⁵⁰² Sin embargo, el metaanálisis fue potencialmente sesgado por los datos del ensayo más grande en el que los pacientes no recibieron el tratamiento planificado. Cuando se excluyó del análisis el ensayo más grande, el OR se convirtió en 0,94 (IC del 95%: 0,57–1,55), lo que no fue significativo. Un ECR más reciente, que comparó la RTE preoperatoria vs. posoperatoria (n = 100), mostró tasas comparables de SG, SEE y complicaciones. ⁵⁰³ En general, estos datos más antiguos son limitados para poder proporcionar una base de evidencia sólida para las recomendaciones de las directrices modernas.

Seguimiento

Seguimiento en el cáncer de vejiga músculo invasivo

Un calendario adecuado para el seguimiento de la enfermedad debe basarse en el momento natural de la recurrencia; probabilidad y sitio de recurrencia; monitorización funcional después de la derivación urinaria y las posibles opciones de tratamiento disponibles.⁵⁰⁴

Se han desarrollado y validado externamente nomogramas en SCE después de CR, pero no se puede recomendar su uso más amplio hasta que se disponga de más datos.⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁶

Los protocolos de vigilancia actuales se basan en patrones de recurrencia extraídos únicamente de series retrospectivas. No es posible combinar estos datos ya que la mayoría de los estudios retrospectivos usan diferentes regímenes de seguimiento y técnicas de imagen. Además, los informes de recurrencias asintomáticas diagnosticadas durante el seguimiento oncológico de rutina y los resultados de estudios retrospectivos son contradictorios.⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹ En la serie de Volkmer B, et al. de 1270 pacientes con CR, no se observaron diferencias en la SG entre las recurrencias asintomáticas y sintomáticas.⁵⁰⁸ Por el contrario, en la serie de Giannarini y cols., de 479 pacientes, aquellos con recurrencias detectadas durante el seguimiento de rutina (especialmente en los pulmones) y con tumores uroteliales secundarios como sitio de recurrencia, tuvieron una supervivencia ligeramente mayor.^{507,508} Boorjian, et al. incluyeron en su serie a 1599 pacientes con CR, con un 77% de recurrencias sintomáticas. En el análisis multivariable, los pacientes que presentaban síntomas en el momento de la recurrencia tenían un 60% más de riesgo de muerte en comparación con los pacientes asintomáticos.⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹

Sin embargo, en este momento, no hay datos disponibles de ensayos prospectivos que demuestren el beneficio potencial de la detección temprana de la enfermedad recurrente y su impacto en la SG.^{132,507-509}

Sitio de recurrencia

Recurrencia local

La recurrencia local tiene lugar en los tejidos blandos del sitio quirúrgico original o en los GL. La cistectomía contemporánea tiene una probabilidad del 5 al 15% de recurrencia pélvica, que generalmente ocurre durante los primeros 24 meses, con mayor frecuencia dentro de los 6 a 18 meses después de la cirugía. Sin embargo, las recurrencias tardías pueden ocurrir hasta cinco años después de la CR. Los factores de riesgo descritos son el estadio patológico, los GL, los márgenes positivos, la extensión de la LND y la quimioterapia perioperatoria.⁵¹⁰

Los pacientes generalmente tienen un mal pronóstico después de la recurrencia pélvica. Incluso con tratamiento, la mediana de supervivencia oscila entre cuatro y ocho meses después del diagnóstico. La terapia definitiva puede prolongar la supervivencia, pero en su mayoría proporciona una paliación significativa de los síntomas. El manejo trimodal generalmente implica una combinación de quimioterapia, radiación y cirugía.¹³²

Recurrencia a distancia

La recurrencia a distancia se observa en hasta el 50 % de los pacientes tratados con CR para CVMI. Al igual que con la recurrencia local, el estadio patológico y la afectación ganglionar son factores de riesgo.⁵¹¹ La recidiva sistémica es más frecuente en la enfermedad localmente avanzada (pT3/4), con una variación del 32 al 62 %, y en pacientes con afectación del GL (rango del 52 al 70 %).⁵¹²

Los sitios más probables de recurrencia a distancia son los ganglios linfáticos, los pulmones, el hígado y los huesos. Casi el 90% de las recidivas a distancia aparecen en los tres primeros años tras

la CR, principalmente en los dos primeros años, aunque se han descrito recidivas tardías a partir de los 10 años. La mediana de supervivencia de los pacientes con enfermedad progresiva tratados con quimioterapia basada en platino es de 9 a 26 meses.⁵¹³⁻⁵¹⁵ Sin embargo, se ha notificado una supervivencia más prolongada (28-33 % a los 5 años) en pacientes con enfermedad metastásica mínima sometidos a tratamiento trimodal, incluida la metastasectomía.^{516,517}

En este escenario el uso del PET TC FDG también tiene un rol significativo en razón de los potenciales cambios de conducta que puede ocasionar. En el 2010, Apolo et al (MSKCC) evaluaron el uso del PET TC FDG en la estadificación y reestadificación de pacientes con CV y sospecha de enfermedad metastásica, reportando una sensibilidad y especificidad de 87% y 88 %, respectivamente. Además, el uso del PET TC FDG detectó más metástasis que la TC en el 40% de los pacientes, y los hallazgos obtenidos modificaron la conducta en 68% de los casos.²⁴⁰ En el 2012, Lu et al. publicaron un metaanálisis que incluyó cinco trabajos sobre el uso de PET TC FDG en la estadificación y reestadificación de paciente con CV, obteniendo resultados similares, con una sensibilidad y especificidad de 82% y 89 %, respectivamente.²⁴³ Recientemente, Zattoni et al. (2019) evaluaron el impacto pronóstico y en el manejo terapéutico del PET TC FDG en el CV recurrente. Los hallazgos del PET TC cambiaron la conducta en 40% de los casos. Además, el PET TC FDG positivo demostró valor pronóstico, evidenciando una significativa correlación con progresión de enfermedad y disminución de la supervivencia global (53 % de supervivencia global a 5 años) con respecto los pacientes PET TC FDG negativos (90% de supervivencia global a 5 años).⁵¹⁸

Recurrencias uroteliales

Después de la CR, la incidencia de nuevos tumores uretrales fue del 4,4% (1,3-13,7%). Los factores de riesgo para los tumores uretrales secundarios son la malignidad uretral en la uretra prostática (en hombres) y el cuello de la vejiga (en mujeres). La neovejiga ortotópica se asoció con un riesgo significativamente menor de tumores uretrales después de la CR (OR: 0,44).⁵¹⁹

Hay datos limitados sobre el seguimiento uretral, algunos autores que recomiendan la vigilancia de rutina con lavado uretral y citología de orina y otros que dudan de la necesidad de una vigilancia uretral de rutina. Sin embargo, existe una ventaja de supervivencia significativa en los hombres con recurrencia uretral diagnosticada asintomática frente a sintomática, por lo que el seguimiento de la uretra masculina está indicado en pacientes con riesgo de recurrencia uretral.^{132,519} El tratamiento está influenciado por el estadio local y el grado de aparición uretral. En el CIS uretral, las instilaciones de BCG tienen tasas de éxito del 83%.^{132,519,520} En la enfermedad invasiva, se debe realizar una uretrectomía si la uretra es el único sitio de la enfermedad; en caso de enfermedad a distancia, está indicada la quimioterapia sistémica.^{132,519-521}

Las recaídas del tracto urinario superior ocurren en el 4-10 % de los casos y representan los sitios más comunes de recurrencia tardía (SLE a los 3 años después de la CR).⁵²² La mediana de SG es de 10 a 55 meses, y el 60% al 67% de los pacientes mueren de enfermedad metastásica.¹³² Un meta análisis encontró que el 38% de la recurrencia de cáncer de vía urinaria superior se diagnosticó durante el seguimiento, mientras que en el 62% restante, el diagnóstico se basó en los síntomas. Cuando se utilizó la citología de orina durante la vigilancia, la tasa de detección primaria fue del 7% frente al 29,6% con imágenes TUS. El metaanálisis concluyó que los pacientes con cáncer no invasivo tienen el doble de probabilidades de tener CUTUS que los pacientes con enfermedad invasiva.^{132,523} La multifocalidad triplica el riesgo de recurrencia, mientras que los márgenes uretrales o uretrales positivos aumentan el riesgo siete veces. La nefrouretrectomía radical puede prolongar la supervivencia.⁵²⁴

Programa de vigilancia

Aunque, basándose únicamente en evidencia de bajo nivel, se han sugerido algunos programas de seguimiento, guiados por el principio de que las recurrencias tienden a ocurrir dentro de los primeros años posteriores al tratamiento inicial. Un cronograma sugerido por el Panel de Directrices de la EAU incluye una tomografía computarizada (cada 6 meses) hasta el tercer año, seguida de estudios por imágenes anuales a partir de entonces. Los pacientes con enfermedad multifocal, CVNMI con CIS o márgenes ureterales positivos tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de vía urinaria superior, que puede desarrollarse tardíamente (> 3 años). En esos casos, la monitorización del TUS es obligatoria durante el seguimiento. La tomografía computarizada se utilizará para obtener imágenes del tracto urinario superior.⁵²³

El momento exacto para detener el seguimiento no se conoce bien y recientemente se ha propuesto un programa adaptado al riesgo, basado en la interacción entre el riesgo de recurrencia y los factores de salud competitivos que podrían conducir a recomendaciones individualizadas y pueden aumentar la detección de recurrencia. Los pacientes de edad avanzada y de muy bajo riesgo (aquellos con CVNMI o enfermedad pT0 en el informe final de cistectomía) mostraron un mayor riesgo competitivo de mortalidad no relacionada con CV en comparación con su nivel de riesgo de recurrencia de CV. Por otro lado, los pacientes con enfermedad localmente avanzada o afectación de los GL tienen un mayor riesgo de recurrencia durante más de 20 años.^{523,525} Sin embargo, este modelo no ha sido validado, no diferencia entre CU puro o variantes histológicas. Los tumores de histología variante (incluidas las variantes uroteliales, las variantes no uroteliales y las variantes mixtas) podrían estar asociados con un mayor riesgo de recurrencia que CU puro. Recientemente, se ha propuesto un esquema de seguimiento diferente para pacientes con tumores de histología variante.⁵²⁶ En caso de pacientes pT0 con variante histológica previa en RTU-V o en el rango de edad entre 60 y 79 años, el seguimiento debe ser mayor que en CUP ya que el riesgo de recurrencia persiste en el tiempo. De manera similar a la CUP, los pacientes mayores de 80 años con tumores de histología variante pueden no necesitar vigilancia oncológica dado el mayor riesgo de mortalidad no relacionada con el CV en comparación con el riesgo de recurrencia, mientras que a los pacientes menores de 60 años se les debe ofrecer una vigilancia extendida (> 10 años) ya que el riesgo de recurrencia superará el de la mortalidad no relacionada con CV⁵²⁶). Se necesitan futuros estudios prospectivos para responder a la pregunta de si se debe considerar un seguimiento más intenso para las variantes histológicas.

Además, se deben considerar las implicaciones pronósticas de los diferentes sitios de recurrencia. Las recurrencias locales y sistémicas tienen mal pronóstico y la detección precoz de la enfermedad no influirá en la supervivencia.⁵²⁷ A pesar de esto, la justificación de un cronograma adaptado al riesgo para la vigilancia de CV parece ser prometedora y merece una mayor investigación.

Dado que los datos para las estrategias de seguimiento son escasos, se incluyeron varias preguntas clave en un proyecto de consenso realizado recientemente.^{528,529} Los resultados de todas las declaraciones para las que se logró el consenso se enumeran en la Sección 8.6.

Seguimiento de resultados funcionales y complicaciones

Además de la vigilancia oncológica, los pacientes con derivación urinaria necesitan un seguimiento funcional. Las complicaciones relacionadas con la derivación urinaria se detectan en el 45% de los pacientes durante los primeros cinco años de seguimiento. Esta tasa aumenta con el tiempo y supera el 54% después de 15 años de seguimiento. En una serie de un solo centro de 259 pacientes masculinos, el seguimiento a largo plazo después de la sustitución vesical ortotópica (mediana de 121 meses [rango 60-267]) mostró que se pueden lograr excelentes resultados funcio-

nales a largo plazo en centros de alto volumen con equipos dedicados.⁵³⁰ Una serie multicéntrica más pequeña que incluía solo a mujeres (n = 102) mostró tasas de complicaciones entre el 5 y el 12 % después de una neovejiga ortotópica (mediana de seguimiento de 24 meses [rango de 1,5 a 100 meses]). Hay complicaciones tanto tempranas (5%) como tardías (12%) relacionadas con la derivación urinaria.⁵³¹

Las complicaciones funcionales son diversas e incluyen: deficiencia de vitamina B12, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, infecciones urinarias, urolitiasis, estenosis ureteroentérica,⁵³² complicaciones del estoma en pacientes con conducto ileal, problemas de continencia de la neovejiga y disfunción del vaciamiento.¹³² Las estenosis ureteroentéricas benignas pueden ocurrir hasta en el 20% de los pacientes.^{132,532} Las complicaciones funcionales son especialmente frecuentes en las mujeres: aproximadamente dos tercios necesitan cateterizarse la neovejiga, mientras que casi el 45% no orinan espontáneamente.⁵³³ Parece haber una correlación entre los patrones de evacuación y la preservación del nervio; en 66 mujeres, la preservación bilateral de los nervios autónomos redujo la necesidad de cateterismo entre un 3,4 y un 18,7 % (IC: 95 %).⁵³¹

Según los datos de SEER, se encontró que la cistectomía se asoció con un aumento del 21 % en el riesgo de fracturas en comparación con no realizar CR debido a la acidosis metabólica crónica y la posterior pérdida ósea a largo plazo.⁵²⁷

Dado que se han informado niveles bajos de vitamina B12 en el 17 % de los pacientes con derivación intestinal, en caso de cistectomía y derivación intestinal, los niveles de vitamina B12 deben medirse anualmente.^{403,527-529}

Diagrama de flujo de cáncer de vejiga músculo invasivo

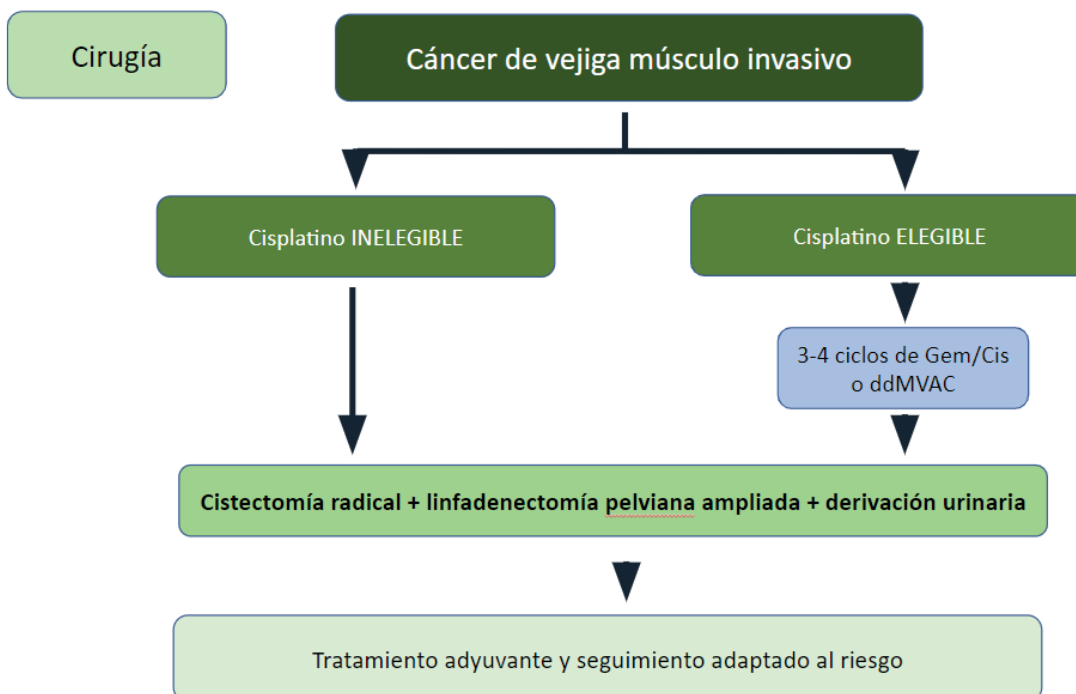


Diagrama de flujo de cáncer urotelial metastásico

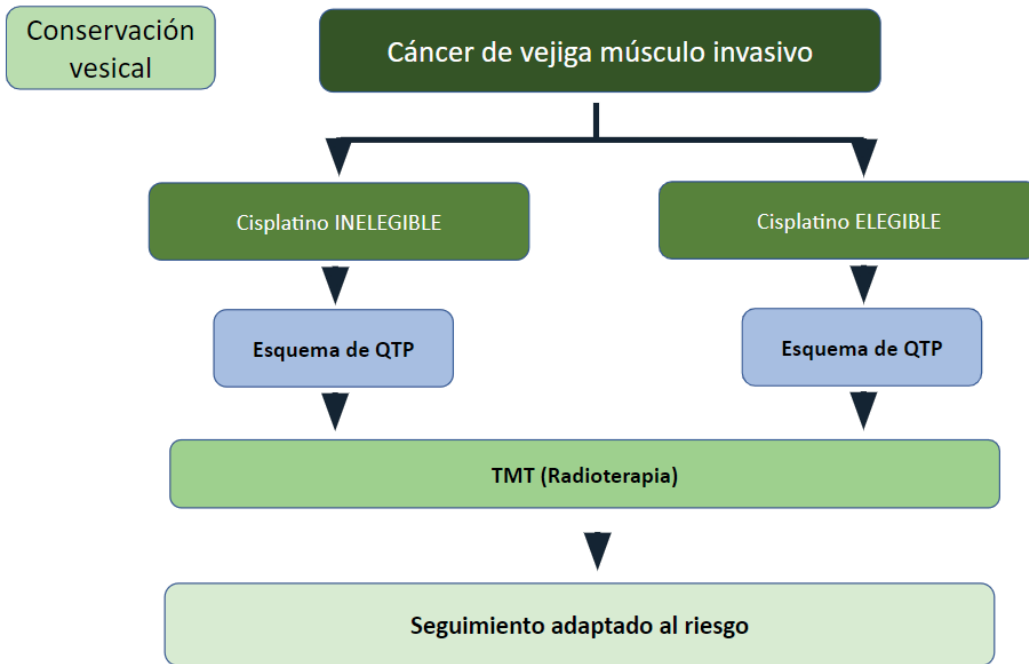
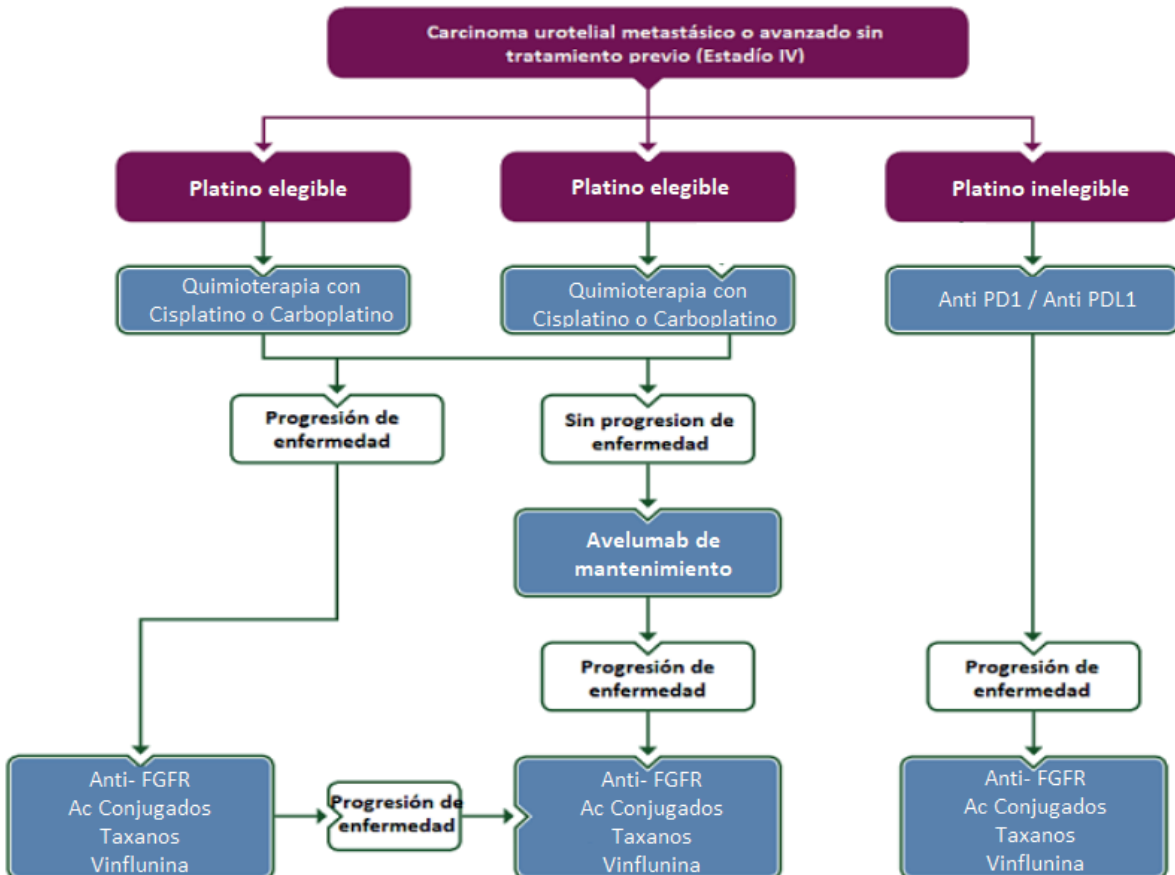


Diagrama de enfermedad metastásica



CARCINOMA UROTELIAL DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR

Epidemiología, etiología y patología

El carcinoma urotelial (CU) es el sexto tumor más frecuente en los países desarrollados.⁵³⁴ En Argentina, el CU es el 10mo tumor más frecuente y representa la 13ava causa de muerte por cáncer.⁵³⁵

Los CU pueden localizarse en el tracto urinario inferior (vejiga y uretra) y/o superior (cálices renales, pelvis renal y uréter). Los tumores de vejiga representan el 90-95% de los CU y son la neoplasia maligna más común del tracto urinario.⁵³⁶ Los tumores del tracto urinario superior son poco frecuentes y representan el 5-10 % de los CU,⁵³⁴ con una incidencia anual estimada en los países occidentales de 2 casos por cada 100000 habitantes. Esta tasa ha aumentado en las últimas décadas como resultado de una mejor detección y una mejor supervivencia del CV.^{537,538} Los tumores pielocaliciales son, aproximadamente, dos veces más frecuentes que los tumores ureterales y los tumores multifocales se encuentran en aproximadamente el 10-20% de los casos.⁵³⁹ La presencia de CIS concomitante del tracto superior está entre el 11% y el 36%⁵³⁷. En el 17 % de los casos, hay CV concurrente,⁵⁴⁰ mientras que el antecedente de CV se puede encontrar en un 4-41% de los pacientes dependiendo de su etnia.⁵⁴¹ Esto, junto con factores genéticos y epigenéticos, puede explicar por qué los pacientes asiáticos presentan una enfermedad más avanzada y de mayor grado en comparación con otros grupos étnicos.⁵³⁷ Después del tratamiento, las recurrencias se pueden producir en la vejiga en el 22-47% de los pacientes (dependiendo del grado tumoral inicial)⁵⁴² y en el tracto superior contralateral en el 2-5%.⁵⁴³

Con respecto a los CU del tracto superior que ocurren después de un diagnóstico inicial de CV, una serie de 82 pacientes tratados con BCG a quienes se les realizaron estudios de imágenes del tracto superior entre los años 1 y 3 mostró una incidencia de CU del 13%, todos los cuales fueron asintomáticos,⁵⁴⁴ mientras que en otra serie de 307 pacientes sin imágenes de rutina del tracto superior la incidencia fue del 25%.⁵⁴⁵ Un estudio de cohorte multicéntrico (n = 402) con un seguimiento de 50 meses ha demostrado una incidencia de CU del tracto superior del 7,5 % en pacientes con CVNMI que reciben BCG. Los predictores estadísticamente significativos fueron la recurrencia intravesical y un tumor no papilar en la RTU-V⁵⁴⁶. Por otra parte, después de la cistectomía radical por CVMI, el 3-5% de los pacientes desarrollan un CU del tracto superior metacrónico^{547,548}.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes que presentan CU del tracto superior tienen enfermedad invasiva en el momento del diagnóstico en comparación con el 15-25% de los pacientes que presentan CVMI⁵⁴⁹. Esto probablemente se deba a la ausencia de la capa muscularis propia en el tracto superior, por lo que es más probable que los tumores progresen tempranamente. Aproximadamente el 9% de los pacientes presentan metástasis.^{537,549,550} El CU del tracto superior tiene una incidencia máxima en pacientes de 70 a 90 años de edad y es dos veces más común en los hombres.⁵³⁹

El CU del tracto superior (CUTS) y el CV muestran diferencias significativas en cuanto a la presencia de alteraciones genómicas comunes. En pacientes con antecedentes de ambos tumores, el cáncer de vejiga y el CU del tracto superior siempre estuvieron relacionados clonalmente. La caracterización genómica del CU del tracto superior proporciona información sobre el riesgo de recurrencia vesical y puede identificar tumores asociados con el síndrome de Lynch⁵⁵¹.

Los criterios de Amsterdam son un conjunto de criterios de diagnóstico utilizados para ayudar a identificar a las familias que probablemente tengan el síndrome de Lynch⁵⁵². En el CU del tracto superior relacionado con Lynch, la inmunohistoquímica (IHQ) mostró pérdida de expresión de

la proteína correspondiente a la mutación del gen MMR (“mismatch repair”) que predispone a la enfermedad en el 98% de las muestras (46% eran microsatélites inestables y 54% microsatélites estables).⁵⁵³ La mayoría de los tumores se desarrollan en portadores de la mutación MSH2.⁵⁵³ Los pacientes identificados con alto riesgo de síndrome de Lynch deben someterse a una secuenciación de ADN para el asesoramiento del paciente y la familia.^{554,555} Las mutaciones de la línea germinal en los genes MMR, que definen el síndrome de Lynch, se encuentran en el 9% de los pacientes con CU del tracto superior en comparación con el 1% de los pacientes con CV. Es por ello que la conexión entre CU del tracto superior y síndrome de Lynch es mucho más fuerte, lo cual ha llevado a postular que todos los pacientes con CU del tracto superior deberían tamizarse para síndrome de Lynch.^{556,557} Un estudio de 115 pacientes consecutivos con CU del tracto superior informó que el 13,9% resultó positivo para el síndrome de Lynch potencial y el 5,2% había confirmado el síndrome de Lynch.⁵⁵⁸ Esta es una de las tasas más altas de enfermedad genética no diagnosticada en los cánceres urológicos, lo que justifica la detección de todos los pacientes menores de 60 años que presentan CU del tracto superior y en aquellos con antecedentes familiares de CU del tracto superior^{559,560} o IHQ positiva para MMR en CU del tracto superior esporádico.^{556,557,561,562}

Factores de riesgo

Existen una serie de factores ambientales implicados en el desarrollo del CUTS.^{539,563} La evidencia publicada que respalda el papel causal de estos factores no es sólida, con la excepción del tabaquismo y el ácido aristolóquico. La exposición al tabaco aumenta el riesgo relativo de desarrollar CUTS de 2,5 a 7,0.^{61,564,565} Un estudio poblacional evaluó el grupo familiar de pacientes con CU. Se incluyeron 229.251 familiares de casos y 1.197.552 familiares de sujetos de control, y se evidenciaron raíces genéticas o ambientales independientes de los comportamientos relacionados con el tabaquismo. Con más del 90% de pacientes con CUTS en la cohorte, no se observó relación familiar en la enfermedad del tracto superior. Esto puede sugerir que la relación familiar del CU es específica de los cánceres del tracto inferior.¹⁷⁰

En Taiwán y Chile, la presencia de arsénico en el agua potable se ha relacionado tentativamente con CUTS ^{566,567}. El ácido aristolóquico, un ácido carboxílico de nitrofenantreno producido por las plantas del género *Aristolochia*, que se utilizan en todo el mundo, especialmente en China y Taiwán,⁵⁶⁸ ejerce múltiples efectos sobre el sistema urinario. El ácido aristolóquico lesiona irreversiblemente los túbulos proximales renales, lo que da como resultado una enfermedad tubulointersticial crónica, mientras que las propiedades mutagénicas de este carcinógeno químico conducen predominantemente a CUTS.⁵⁶⁸⁻⁵⁷⁰ El ácido aristolóquico se ha relacionado con el cáncer de vejiga, el carcinoma de células renales, el carcinoma hepatocelular y el colangiocarcinoma intrahepático.^{571,572} Se conocen dos rutas de exposición al ácido aristolóquico: (i) contaminación ambiental de productos agrícolas por plantas de *Aristolochia*, como se informó para la nefropatía endémica de los Balcanes^{573,574} y (ii) ingestión de remedios herbales basados en *Aristolochia*.⁵⁷³ Después de la bioactivación, el ácido aristolóquico reacciona con el ADN genómico para formar aductos de aristolactama-desoxiadenosina;⁵⁷⁵ estas lesiones persisten durante décadas en los órganos blanco, sirviendo como biomarcadores robustos de exposición.⁵³⁴ Estos aductos generan un espectro mutacional único, caracterizado por transversiones Adenosina - Tiamina ubicadas predominantemente en la cadena de ADN no transcrita.^{571,572} Sin embargo, menos del 10% de las personas expuestas al ácido aristolóquico desarrollan CUTS.⁵⁷⁰

Dos series retrospectivas encontraron que el CUTS asociado al ácido aristolóquico es más común en mujeres.^{576,577} Sin embargo, las mujeres con CUTS de ácido aristolóquico tienen un mejor pronóstico que sus contrapartes masculinos. El consumo de arsénico en el agua potable y

los remedios herbales a base de aristoloquia juntos parecen tener un efecto cancerígeno aditivo.⁵⁷⁸

El consumo de alcohol está asociado con el desarrollo de CUTS. Un gran estudio de casos y controles (1.569 casos y 506.797 controles) demostró un riesgo significativamente mayor de CUTS en bebedores ocasionales en comparación con los que nunca beben (OR: 1,23; IC del 95 %: 1,08–1,40, $p = 0,001$). En comparación con los que nunca bebieron, el umbral de riesgo para CUTS fue en aquellos casos de más de 15 g de alcohol/día, con una correlación entre la dosis y la respuesta.⁵⁷⁹

Las diferencias en la capacidad para contrarrestar los carcinógenos pueden contribuir a la susceptibilidad del huésped al CUTS. Algunos polimorfismos genéticos están asociados con un mayor riesgo de cáncer o una progresión más rápida de la enfermedad, que introduce variabilidad en la susceptibilidad interindividual a los factores de riesgo mencionados anteriormente. El CUTS puede compartir algunos factores de riesgo y vías moleculares descritas en el CU vesical.⁵⁵¹ Hasta el momento, se han informado dos polimorfismos específicos de CUTS⁵⁸⁰.

El antecedente de CV se asocia con un mayor riesgo de desarrollar CUTS. Los pacientes a quienes se les coloca un catéter doble J en el momento de la RTU, incluso antes de la CR, tienen un mayor riesgo de recurrencia del tracto superior.^{581,582}

Histología y clasificación

Tipos histológicos

Los tumores del tracto urinario superior son casi siempre CU y la histología no urotelial pura es rara.^{572,576} Sin embargo, las variantes están presentes en aproximadamente el 25% de los CUTS.^{577,578} Se ha vinculado el carcinoma de células escamosas puro de las vías urinarias con enfermedades inflamatorias crónicas e infecciones derivadas de la litiasis urinaria.^{579,580} El CU con diferenciación escamosa divergente está presente en aproximadamente el 15% de los casos.⁵⁷⁹ La metaplasia escamosa queratinizante del urotelio es un factor de riesgo para los cánceres de células escamosas y, por lo tanto, exige vigilancia. Los CUTS con variante histológica son de alto grado y tienen un peor pronóstico en comparación con el CU puro.^{578,581,582} Otras variantes, aunque raras, incluyen sarcomatoide y CU con crecimiento invertido.⁵⁸²

Sin embargo, los carcinomas de los túbulos colectores, que parecen compartir características similares con los CU, muestran una firma transcriptómica única similar al cáncer renal, con un probable origen en los túbulos contorneados distales. Por lo tanto, los carcinomas de los conductos colectores se consideran tumores renales.⁵⁸³

Sistemas de estadificación y clasificación

Clasificación

La clasificación y la morfología del CUTS y el CV son similares.⁵³⁶ Sin embargo, debido a la dificultad en la adquisición adecuada de muestras, a menudo es difícil distinguir entre tumores papilares no invasivos,¹⁶ lesiones planas (CIS) y carcinoma invasivo. Por lo tanto, el grado histológico se usa a menudo para la toma de decisiones clínicas, ya que está fuertemente asociado con el estadio patológico.⁵⁸⁴

Estadificación TNM

La clasificación tumor, ganglio, metástasis (TNM).⁵⁸⁵ Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios hiliares y retroperitoneales y, para el uréter medio y distal, los ganglios pélvicos. La lateralidad no afecta la clasificación N.

Grado tumoral

En 2004, la OMS y la Sociedad Internacional de Patología Urológica publicaron una nueva clasificación histológica del CU que proporciona una nueva estratificación en comparación con la clasificación anterior de la OMS de 1973^{586,587}. En 2016, se publicó una actualización de la clasificación de grados de la OMS de 2004 sin cambios importantes.⁵⁸⁶ Estas pautas todavía se basan en las clasificaciones de la OMS de 1973 y 2004/2016, ya que la mayoría de los datos publicados utilizan la clasificación de 1973.¹⁶

Clasificación TNM 2017 para el CUTS⁵⁸⁵

T - Tumor primario	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
	Ta Carcinoma papilar no invasivo
	Tis Carcinoma <i>in situ</i>
T1	El tumor invade el tejido conectivo subepitelial
T2	El tumor invade la muscular
T3	(Pelvis renal) El tumor invade más allá de la muscular, ya sea la grasa o el parénquima renal (Uréter) El tumor invade la grasa periureteral
T4	El tumor invade órganos adyacentes o a través del riñón, la grasa perirrenal
N - Ganglios linfáticos regionales	
NX	No se puede evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Sin compromiso de ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un único ganglio linfático de 2 cm o menos en su diámetro mayor
N2	Metástasis en un único ganglio linfático mayor a 2 cm, o compromiso de más de un ganglio linfático
M - Metástasis a distancia	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Clasificación molecular de CUTS

Varios estudios centrados en la clasificación molecular han podido demostrar grupos genéticamente distintos de CUTS mediante la evaluación de la expresión de ADN, ARN y proteínas. Se han identificado cinco subtipos moleculares con diferente expresión génica, ubicación del tumor y resultado, pero, hasta el momento, no está claro si estos subtipos responderán de manera diferente al tratamiento.⁵⁸⁸

DIAGNÓSTICO

Síntomas

El diagnóstico del CUTS puede ser incidental o estar relacionado con los síntomas. El síntoma más común es la hematuria macroscópica o microscópica (70-80%).^{589,590} El dolor en el flanco, debido a la obstrucción por un coágulo o por tejido tumoral, ocurre en aproximadamente el 20-32% de los casos.⁵⁹¹ Los síntomas sistémicos (que incluyen anorexia, pérdida de peso, malestar general,

fatiga, fiebre, sudores nocturnos o tos) asociados con CUTS deben hacer sospechar de la presencia de metástasis, y están asociadas con un peor pronóstico.⁵⁹¹

Imágenes

Urograma excretor por tomografía computarizada

El urograma excretor por tomografía computarizada (TC) es la técnica de imágenes con mayor precisión diagnóstica²²⁶. Un metaanálisis de 13 estudios que incluyeron 1233 pacientes reveló una sensibilidad combinada del urograma excretor por TC para CUTS del 92 % (IC: 0,85–0,96) y una especificidad combinada del 95 % (IC: 0,88–0,98).⁵⁹²

La adquisición rápida con cortes finos permite imágenes de alta resolución que se pueden ver en múltiples planos para ayudar con el diagnóstico sin pérdida de resolución. Las “lesiones planas” epiteliales sin efecto de masa o engrosamiento urotelial generalmente no son visibles con la TC. La presencia de adenopatías es altamente predictiva de metástasis en CUTS^{230,593}.

Urograma excretor por resonancia magnética

El urograma excretor por resonancia magnética (RM) está indicado en pacientes que no pueden someterse a un urograma excretor por TC, generalmente cuando la radiación o los medios de contraste yodados están contraindicados²²⁷. La sensibilidad del urograma excretor con contraste por RM es del 75% para tumores < 2 cm²²⁷. El uso del gadolinio debe limitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), debido al riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica. El urograma excretor por TC es más sensible y específico para el diagnóstico y la estadificación del CUTS en comparación con la RM⁵⁹⁴.

Cistoscopia

La uretrocistoscopia es una parte integral del diagnóstico de CUTS para descartar un cáncer vesical concomitante.^{537,540}

Citología

La citología anormal puede indicar CUTS de alto grado en los casos en que la cistoscopia es normal y no hay CIS en la vejiga ni en la uretra prostática.^{536,595–597} La citología es menos sensible para CUTS que para los tumores de vejiga y debe realizarse selectivamente para el tracto superior afectado.⁵⁹⁸ En un estudio reciente, la citología barbotage detectó hasta el 91 % de los cánceres.⁵⁹⁹ Es conveniente tomar la muestra de citología por lavado (“barbotaje”) de las cavidades renales y la luz ureteral antes de la aplicación de un agente de contraste para la ureteropielografía retrógrada, ya que puede causar el deterioro de las muestras citológicas.²²⁸ La ureteropielografía retrógrada sigue siendo una opción para detectar CUTS.^{226,600,601}

La sensibilidad de la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) para las anomalías moleculares características de los CUTS es de aproximadamente el 50% y, por lo tanto, su uso en la práctica clínica es poco frecuente.^{602,603}

Ureteroscopia diagnóstica

La ureteroscopia flexible (URS) se utiliza para visualizar el uréter, la pelvis renal y el sistema colector y para la biopsia de lesiones sospechosas. La presencia, el aspecto y el tamaño del tumor se pueden determinar mediante URS. Además, las biopsias ureteroscópicas pueden determinar el grado del tumor en más del 90% de los casos con una baja tasa de falsos negativos, independientemente del tamaño de la muestra.⁶⁰⁴ Después de una biopsia diagnóstica puede producirse una sub-

graduación, lo que hace necesario un seguimiento intensivo si se elige un tratamiento conservador del riñón.^{584,605} La ureteroscopia también facilita el muestreo ureteral selectivo para la citología in situ.^{601,606,607}

La evaluación del estadio mediante biopsia ureteroscópica puede ser poco precisa. La combinación del grado en la biopsia ureteroscópica, los hallazgos de imágenes como la hidronefrosis y la citología urinaria pueden ayudar en el proceso de toma de decisiones entre la nefroureterectomía radical (NUR) y la terapia conservadora del riñón.^{607,608} En un metanálisis que comparó URS versus no URS antes de la NUR, 8/12 estudios encontraron un mayor riesgo de recurrencia intravesical si la URS se realizaba antes de la NUR⁶⁰⁹. La realización de una biopsia en la URS también se identificó como un factor de riesgo de recurrencia intravesical.⁶⁰⁹

Los avances técnicos en ureteroscopios flexibles y el uso de nuevas técnicas de imagen mejoran la visualización y el diagnóstico de lesiones planas.⁶¹⁰ La imagen de banda estrecha (NBI - “narrow band imaging”) es una técnica prometedora, pero los resultados son preliminares.⁶¹¹ La tomografía de coherencia óptica y la endomicroscopia láser confocal (Cellvizio®) se han utilizado in vivo para evaluar el grado del tumor y/o con fines de estadificación, con una correlación prometedora con la histología definitiva en CUTS de alto grado.^{612,613}

Metástasis a distancia

Previo a cualquier tratamiento con intención curativa, es fundamental descartar metástasis a distancia. La TC es la técnica diagnóstica de elección para la estadificación pulmonar y abdominal de las metástasis. Un análisis SEER mostró que aproximadamente el 9 % de los pacientes presentan metástasis a distancia.⁶¹⁴

Tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa

Una publicación multicéntrica retrospectiva sobre el uso de la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa (PET FDG) para la detección de metástasis ganglionares en 117 pacientes con CUTS tratados quirúrgicamente informó una sensibilidad y una especificidad del 82% y del 84% respectivamente. Los ganglios linfáticos sospechosos en PET FDG se asociaron con una peor supervivencia libre de recurrencia.⁶¹⁵ Estos resultados justifican una mayor validación y comparación con la RM y la TC.

Pronóstico

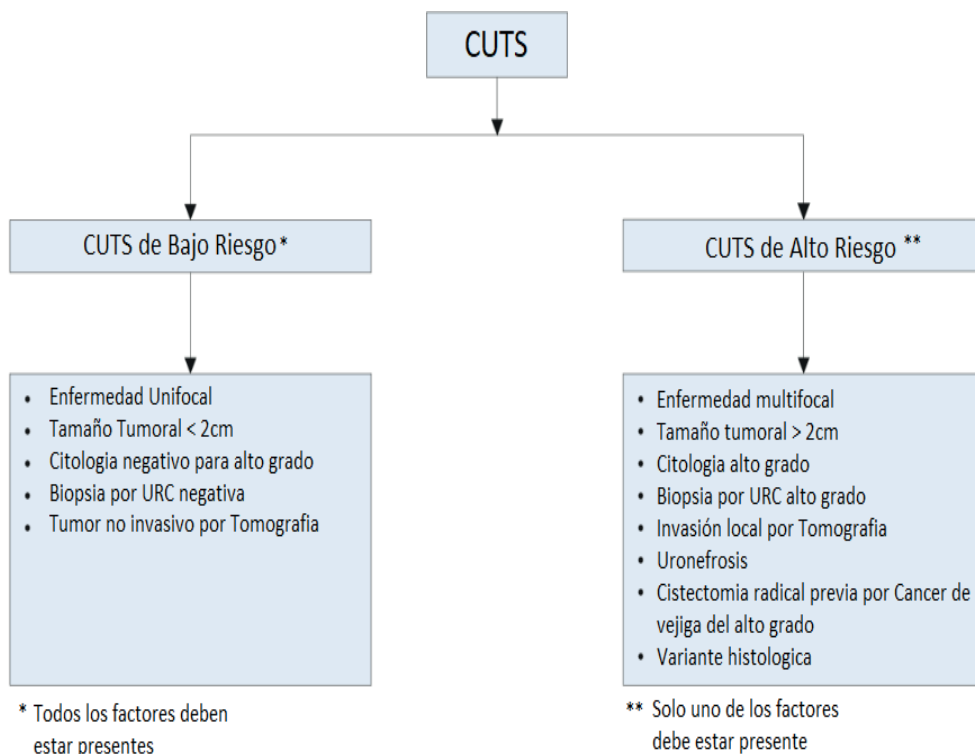
Se han identificado diversos factores pronósticos que se pueden utilizar para estratificar el riesgo de los pacientes a fin de decidir el tratamiento local más adecuado (radical o conservador) y analizar la terapia sistémica perioperatoria.

Entre los factores pronósticos asociados al tumor los más importantes corresponden al estadio y al grado tumoral.⁵⁴⁹ Los CUTS que invaden la pared muscular tienen mal pronóstico. En una gran serie holandesa, la SCE a 5 años fue del 86% para tumores que no invaden el músculo, del 70 % para tumores confinados al órgano que invade el músculo y del 44% para tumores localmente avanzados.⁶¹⁶ La ubicación inicial de los CUTS es un factor pronóstico en algunos estudios. Los pacientes con tumores ureterales y/o multifocales parecen tener un peor pronóstico que los pacientes diagnosticados con tumores de la pelvis renal^{617,618}. El aumento del tamaño del tumor se asocia con un mayor riesgo de enfermedad con invasión muscular tanto en tumores ureterales como en aquellos localizados en la pelvis renal. Un gran estudio retrospectivo multiinstitucional que incluyó 932 NUR realizados en pacientes con CU del tracto urinario superior demostró que 2 cm parece ser el mejor punto de corte para identificar pacientes con riesgo de presentar tumores > pT2.⁶¹⁴

Los pacientes con metástasis ganglionar presentan una sobrevida global muy baja después de la cirugía.⁶¹⁹ La densidad de los ganglios linfáticos comprometidos (punto de corte del 30%) y la extensión extraganglionar son poderosos predictores de los resultados de sobrevida global en pacientes con tumores uroteliales del tracto superior con compromiso ganglionar.⁶²⁰ La disección de los ganglios linfáticos realizada en el momento de la NUR permite una estadificación óptima del tumor, aunque su función curativa sigue siendo controvertida.⁶²¹ Por otro lado, la presencia de compromiso linfovascular se encuentra presente en un 20% de los CU del tracto superior invasores y por si mismo es un factor independiente de sobrevida global.⁶²²

Estratificación de riesgo para toma de decisiones clínicas

Dado que el estadio tumoral es difícil de evaluar clínicamente en CUTS, es útil “estratificar el riesgo” del CUTS entre bajo y alto riesgo de progresión para identificar a los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento conservador del riñón y aquellos que deben recibir un tratamiento radical.⁶²³



Guía EAU 2021.

Recurrencia en vejiga

Un metanálisis de los datos disponibles ha identificado predictores significativos de recurrencia vesical después de la NUR.⁶²⁴ Se identificaron tres categorías de predictores de un mayor riesgo de recurrencia vesical:

- 1) Factores específicos del paciente como sexo masculino, cáncer de vejiga previo, tabaquismo y enfermedad renal crónica preoperatoria.
- 2) Factores específicos del tumor, como citología urinaria preoperatoria positiva, grado del tumor, ubicación ureteral, multifocalidad, diámetro del tumor, estadio pT invasivo y necrosis.⁶²⁵
- 3) Factores específicos del tratamiento, como abordaje laparoscópico, extracción del manguito vesical extravesical y márgenes quirúrgicos positivos.⁶²⁴

Además, el uso de URS de diagnóstico se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar recurrencia vesical después de NUR. Basados únicamente en pruebas de bajo nivel de evidencia, se ha sugerido que una dosis única de quimioterapia intravesical después de una ureteroscopia diagnóstica/terapéutica de CUTS no metastásico reduce la tasa de recurrencia intravesical, de forma similar a la que se produce después de la NUR.⁶²⁴

Akihiro Ito y cols, en su ensayo fase II, evaluaron la eficacia de una única instilación intravesical de Pirarrubicina post NUR (dentro de las 48 horas post quirúrgicas) versus placebo, para disminuir la recurrencia vesical en 77 pacientes. Un total de 21 pacientes experimentaron una recurrencia vesical posterior, la mayoría de los cuales se observaron en el primer examen cistoscópico después de la NUR. La mediana del período de seguimiento fue de 24,9 meses (rango, 2,6 a 39,3 meses) en el grupo Pirarrubicina y 13,7 meses (rango, 2,8 a 34,1 meses) en el grupo control. En el grupo de Pirarrubicina se evidenció menor tasa de recurrencia que en el grupo control (16,9 % al año y 16,9 % a los 2 años en el grupo de Pirarrubicina frente al 31,8 % al año y el 42,2 % a los 2 años en el grupo control; log-rango P 0.025).⁶²⁶

O'Brien y cols, en su ensayo prospectivo aleatorizado, aplicaron una dosis única de Mitomicina C intravesical para la prevención del cáncer de vejiga después de NUR. El estudio consistió en 284 pacientes a los que se les administró una sola dosis de mitomicina C versus el cuidado estándar posterior a la NUR. Aunque la incidencia de cáncer de vejiga durante seguimiento pareció ser menor en el brazo de mitomicina, no alcanzó significancia estadística (P 0.055).⁶²⁷

Manejo de la enfermedad

1) Enfermedad localizada no metastásica

La cirugía conservadora de riñón para CUTS de bajo riesgo reduce la morbilidad asociada con la cirugía radical (p. ej., pérdida de la función renal), sin comprometer los resultados oncológicos. En los cánceres de bajo riesgo, es el enfoque preferido ya que la sobrevida global es similar a la que se obtiene después de la NUR.⁶²⁸ En el estudio Olympus, fase III de una sola rama, los pacientes con carcinoma urotelial primario de bajo grado del tracto superior se sometieron a 6 instilaciones semanales de UGN-101 (JELMYTO), un gel de polímero termosensible inverso que contiene 4 mg/mL de mitomicina, seguidas de una instilación mensual hasta llegar a 11 meses en respondedores completos. Los resultados demostraron una respuesta completa en 47/72 pacientes (59%) en la evaluación ureteroscópica de 4 a 6 semanas después de completar la terapia de inducción. La tasa de respuesta completa fue similar (20/34 o 58,8%) entre los pacientes con tumores irreseccables al inicio del estudio.⁶²⁹

Por lo tanto, esta opción debe ser discutida en todos los casos de bajo riesgo, independientemente del estado del riñón contralateral. Además, también se puede considerar en pacientes seleccionados de alto riesgo con insuficiencia renal grave o con un riñón único.

Se debe considerar la ablación endoscópica en pacientes con cáncer de riesgo clínicamente bajo.⁶³⁰ La ureteroscopia flexible es útil en el tratamiento de los tumores pielocaliciales.⁶³¹ Es nece-

saría la resección o destrucción completa del tumor. Sin embargo, persiste el riesgo de progresión de la enfermedad con el manejo endoscópico debido al rendimiento subóptimo de las imágenes y la biopsia para la estratificación del riesgo y la biología del tumor.

La resección ureteral segmentaria con márgenes amplios proporciona especímenes patológicos adecuados para la estadificación y la clasificación al mismo tiempo que se preserva el riñón ipsilateral. La resección segmentaria de los dos tercios proximales del uréter se asocia con mayores tasas de fracaso que para el uréter distal.⁶³² La ureterectomía distal con reimplante está indicada para tumores de bajo riesgo en el uréter distal que no pueden extirparse por completo endoscópicamente y para tumores de alto riesgo cuando se desea una cirugía conservadora del riñón para preservar la función renal.⁶³³

Las tasas de recurrencia tras la administración adyuvante de agentes quimioterápicos como Mitomicina C o BCG por vía percutánea o en forma retrógrada son comparables a las reportadas en la literatura en pacientes no tratados, cuestionando su eficacia.⁶³⁴ Evidencia reciente sugiere que la instilación intravesical adyuvante única temprana de mitomicina C en pacientes con CUTS de bajo grado podría reducir el riesgo de recurrencia local.⁶³⁵

Birtle et al. publicó los resultados del ensayo POUT, un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 que comparó la quimioterapia adyuvante perioperatoria basada en platino frente a la vigilancia en pacientes con CUTS de alto riesgo. Los resultados mostraron un beneficio estadísticamente significativo a favor de la quimioterapia, con una disminución del 55 % en el riesgo relativo de recurrencia de la enfermedad o muerte (HR 0.45, IC del 95 % 0.30–0.68; rango logarítmico $p = 0.0001$).⁶³⁶

2) Abordaje quirúrgico: cirugía convencional o mínimamente invasiva

La NUR abierta con escisión del manguito vesical es el tratamiento estándar de los CUTS de alto riesgo, independientemente de la ubicación del tumor. La nefroureterectomía radical debe realizarse de acuerdo con los principios oncológicos que previenen la siembra del tumor.⁵⁴⁹ Asimismo, el abordaje laparoscópico es seguro en cirujanos experimentados que se adhieren a estrictos principios oncológicos, observando resultados equivalentes entre ambos abordajes en los resultados oncológicos.⁶³⁷ En caso de tumores invasivos o grandes (T3/T4 y/o N+/M+) la NUR mínimamente invasiva está contraindicada, ya que el resultado es peor en comparación con un abordaje abierto.⁶³⁸

La linfadenectomía completa basada en “templates” predeterminados mejora la SCE en pacientes con enfermedad con invasión muscular y reduce el riesgo de recurrencia local⁶³⁹. Incluso en pacientes con ganglios clínicamente negativos, la linfadenectomía mejora la supervivencia.⁶⁴⁰ El riesgo de presentar metástasis ganglionares aumenta con el estadio tumoral avanzado. La disección de los ganglios linfáticos parece ser innecesaria en los casos de CUTS Ta-T1 debido al bajo riesgo de metástasis ganglionares, sin embargo, la estadificación del tumor es imprecisa antes de la cirugía; por lo tanto, se debe ofrecer una linfadenectomía basada en “templates” a todos los pacientes programados para NUR por CUTS no metastásico de alto riesgo.^{641,642}

Seguimiento

El riesgo de recurrencia y muerte evoluciona durante el período de seguimiento después de la cirugía. Existe una relación directa entre el seguimiento libre de enfermedad y la probabilidad de supervivencia después de la NUR.⁶⁴³ Es obligatorio un seguimiento estricto para detectar tumores vesicales metacrónicos, recurrencia local y metástasis a distancia.

Los regímenes de vigilancia se basan en la cistoscopia y la citología urinaria.⁶⁴⁴ La recurrencia vesical no se considera una recurrencia a distancia. Cuando se realiza una cirugía conservadora del

riñón, la vía urinaria ipsilateral requiere un seguimiento cuidadoso y a largo plazo debido al alto riesgo de recurrencia de la enfermedad y progresión a NUR más allá de los 5 años.^{645 646} A pesar de las mejoras endourológicas, el seguimiento después del manejo conservador del riñón es difícil y frecuente, y es necesario repetir los procedimientos endoscópicos. Después de la cirugía conservadora del riñón, y como se hace en el cáncer de vejiga, se ha propuesto una ureteroscopia temprana repetida (segundo examen) dentro de las 6 a 8 semanas posteriores al tratamiento endoscópico primario, pero aún no es una práctica habitual.⁶²²

Sugerencia de seguimiento:

- Nefroureterectomía

A) Realizar cistoscopia y citología urinaria cada 3 meses durante un período de 2 años, y luego cada 6 meses hasta los 5 años, y luego anualmente.

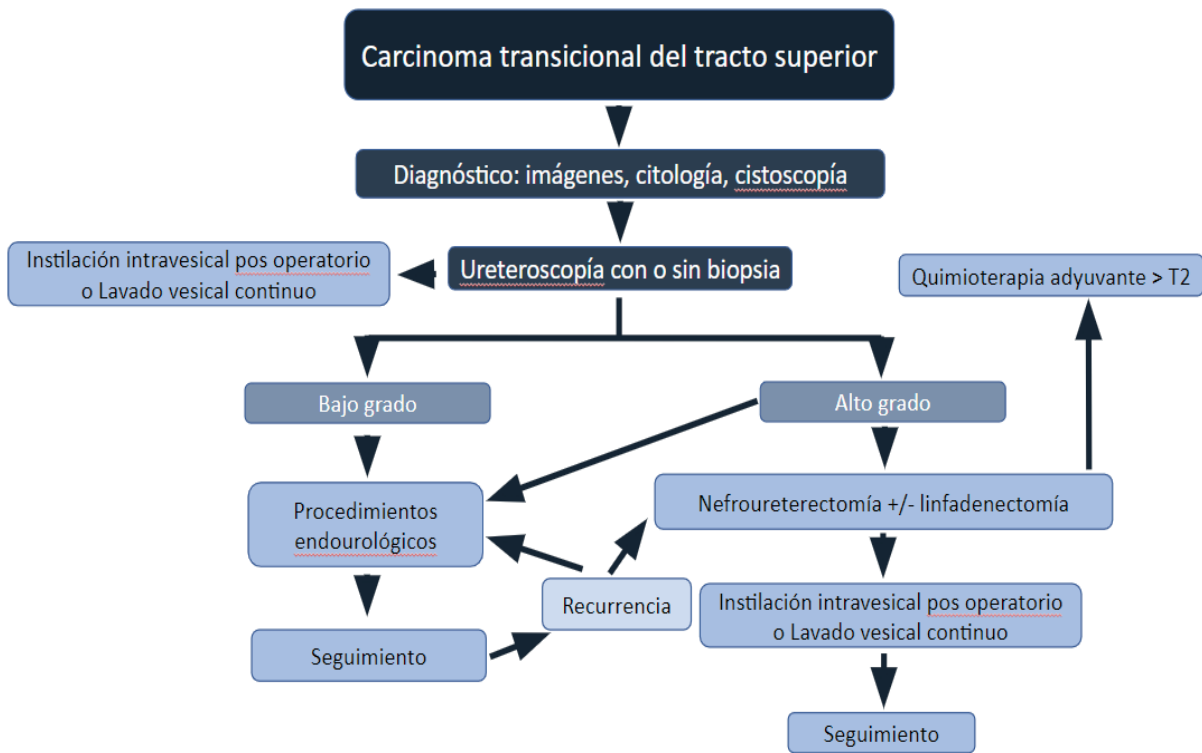
Realizar TC con contraste cada 6 meses por 2 años. Luego anualmente.

- Cirugía conservadora de riñón

B) Realizar cistoscopia y tomografía con contraste a los 3 y a los 6 meses.

Realizar URC a los 3 meses y 6 meses (en caso de alto riesgo).

Diagrama de flujo de carcinoma urotelial de vía urinaria superior



Bibliografia

1. Cancer today. <http://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Compérat, E. et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch.* 466, 589–594 (2015).
3. Burger, M. et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur. Urol.* 63, 234–241 (2013).
4. Chavan, S., Bray, F., Lortet-Tieulent, J., Goodman, M. & Jemal, A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur. Urol.* 66, 59–73 (2014).
5. van Osch, F. H. M., Jochems, S. H. J., van Schooten, F.-J., Bryan, R. T. & Zeegers, M. P. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *International Journal of Epidemiology* vol. 45 857–870 Preprint at <https://doi.org/10.1093/ije/dyw044> (2016).
6. Egbers, L. et al. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int. J. Cancer* 136, 1117–1124 (2015).
7. Al-Zalabani, A. H., Stewart, K. F. J., Wesseliuss, A., Schols, A. M. W. J. & Zeegers, M. P. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.* 31, 811–851 (2016).
8. Steinmaus, C. et al. Increased Lung and Bladder Cancer Incidence in Adults after In Utero and Early-Life Arsenic Exposure. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* vol. 23 1529–1538 Preprint at <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0059> (2014).
9. Teleka, S. et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. *Int. J. Cancer* 143, 3071–3082 (2018).
10. Otto, W. et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. *International Urology and Nephrology* vol. 49 431–437 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1491-9> (2017).
11. Burger, M., Otto, W. & Hartmann, A. Re: Bas W.G. van Rhijn, Theo H. van der Kwast, Sultan S. Alkhateeb, et al. A New and Highly Prognostic System to Discern T1 Bladder Cancer Substage. *Eur Urol* 2012;61:378–84. *European Urology* vol. 61 e31–e32 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.005> (2012).
12. Moch, H., Cubilla, A. L., Humphrey, P. A., Reuter, V. E. & Ulbright, T. M. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European Urology* vol. 70 93–105 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029> (2016).
13. Compérat, E. et al. The Genitourinary Pathology Society Update on Classification of Variant Histologies, T1 Substaging, Molecular Taxonomy, and Immunotherapy and PD-L1 Testing Implications of Urothelial Cancers. *Adv. Anat. Pathol.* 28, 196–208 (2021).
14. Sylvester, R. J. et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 66, 90–107 (2005).
15. Lamm, D. et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol. Oncol.* 4, 130–138 (1998).
16. Soukup, V. et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur. Urol.* 72, 801–813 (2017).
17. Hentschel, A. E. et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUN-LMP): Still a meaningful histo-pathological grade category for Ta, non-invasive bladder tumors in 2019? *European Urology Supplements* vol. 18 e3559–e3561 Preprint at [https://doi.org/10.1016/s1569-9056\(19\)34697-4](https://doi.org/10.1016/s1569-9056(19)34697-4) (2019).
18. 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 European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol* 2, 625–642 (2019).
19. Kim, H. S. et al. Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: a systematic review and meta-analysis. *Urol. Oncol.* 32, 1191–1199 (2014).
20. Mari, A. et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. *BJU Int.* 123, 11–21 (2019).
21. Martin-Doyle, W., Leow, J. J., Orsola, A., Chang, S. L. & Bellmunt, J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J. Clin. Oncol.* 33, 643–650 (2015).
22. Ramirez, D. et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int.* 117, 783–786 (2016).
23. Panebianco, V. et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data

- System). *Eur. Urol.* 74, (2018).
24. Yafi, F. A. et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol. Oncol.* 33, 66.e25–31 (2015).
 25. Têtu, B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Modern Pathology* vol. 22 S53–S59 Preprint at <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.193> (2009).
 26. Karakiewicz, P. I. et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int.* 97, 997–1001 (2006).
 27. Raitanen, M.-P. et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur. Urol.* 41, 284–289 (2002).
 28. Kurth, K. H. et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int. J. Urol.* 2 Suppl 2, 8–22 (1995).
 29. Krajewski, W., Kościelska-Kasprzak, K., Rymaszewska, J. & Zdrojowy, R. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. *Quality of Life Research* vol. 26 625–634 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1493-1> (2017).
 30. Aaronson, D. S. et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int.* 104, 506–9; discussion 509–10 (2009).
 31. Teoh, J. Y.-C. et al. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *European Urology* vol. 78 546–569 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.059> (2020).
 32. Suarez-Ibarrola, R. et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU Int.* 123, 646–650 (2019).
 33. Anderson, C. et al. PD11-10 A 10-ITEM CHECKLIST CHECKLIST IMPROVES REPORTING OF CRITICAL PROCEDURAL ELEMENTS DURING TRANSURETHRAL RESECTION OF BLADDER TUMOR. *Journal of Urology* vol. 195 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.850> (2016).
 34. Kramer, M. W. et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J. Urol.* 33, 1937–1943 (2015).
 35. Zhang, X.-R. et al. Two Micrometer Continuous-Wave Thulium Laser Treating Primary Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Is It Feasible? A Randomized Prospective Study. *Photomedicine and Laser Surgery* vol. 33 517–523 Preprint at <https://doi.org/10.1089/pho.2015.3913> (2015).
 36. Mariappan, P., Zachou, A., Grigor, K. M. & Edinburgh Uro-Oncology Group. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur. Urol.* 57, 843–849 (2010).
 37. Xu, Y. et al. Comparing the treatment outcomes of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization and transurethral electroresection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized study. *Lasers Surg. Med.* 47, 306–311 (2015).
 38. Planelles Gómez, J., Olmos Sánchez, L., Cardoso Benet, J. J., Martínez López, E. & Vidal Moreno, J. F. Holmium YAG Photocoagulation: Safe and Economical Alternative to Transurethral Resection in Small Nonmuscle-Invasive Bladder Tumors. *J. Endourol.* 31, 674–678 (2017).
 39. Picozzi, S. C. M. et al. Is it oncologically safe performing simultaneous transurethral resection of the bladder and prostate? A meta-analysis on 1,234 patients. *Int. Urol. Nephrol.* 44, 1325–1333 (2012).
 40. Tsivian, A., Shtricker, A. & Sidi, A. A. Simultaneous transurethral resection of bladder tumor and benign prostatic hyperplasia: hazardous or a safe timesaver? *J. Urol.* 170, 2241–2243 (2003).
 41. van der Meijden, A. et al. Significance of bladder biopsies in T_a, T₁ bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur. Urol.* 35, 267–271 (1999).
 42. Hara, T. et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int. J. Urol.* 16, 293–298 (2009).
 43. Mungan, M. U., Canda, A. E., Tuzel, E., Yorukoglu, K. & Kirkali, Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur. Urol.* 48, 760–763 (2005).
 44. Grimm, M.-O. et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J. Urol.* 170, 433–437 (2003).
 45. Eroglu, A., Ekin, R. G., Koc, G. & Divrik, R. T. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT₁ non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int. J. Clin. Oncol.*

- 25, 698–704 (2020).
46. Gordon, P. C., Thomas, F., Noon, A. P., Rosario, D. J. & Catto, J. W. F. Long-term Outcomes from Re-resection for High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Potential to Rationalize Use. *Eur Urol Focus* 5, 650–657 (2019).
 47. Baltaci, S. et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *BJU International* vol. 116 721–726 Preprint at <https://doi.org/10.1111/bju.13102> (2015).
 48. Sylvester, R. J. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur. Urol.* 49, 466–5; discussion 475–7 (2006).
 49. Lammers, R. J. M. et al. Prediction model for recurrence probabilities after intravesical chemotherapy in patients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer, including external validation. *World J. Urol.* 34, 173–180 (2016).
 50. Williams, S. B. & Kamat, A. M. Re: Samantha Cambier, Richard J. Sylvester, Laurence Collette, et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1–3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2016;69:60–9. *European Urology* vol. 69 e121–e122 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.01.053> (2016).
 51. Sylvester, R. J. et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur. Urol.* 79, 480–488 (2021).
 52. Voskuilen, C. S. et al. Urothelial Carcinoma in Bladder Diverticula: A Multicenter Analysis of Characteristics and Clinical Outcomes. *Eur Urol Focus* 6, 1226–1232 (2020).
 53. Palou, J. et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World Journal of Urology* vol. 36 1621–1627 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2299-2> (2018).
 54. Bryan, R. T., Cheng, K. K. & Wallace, D. M. A. Re: Palou et al.: Recurrence at Three Months and High-grade Recurrence as Prognostic Factor of Progression in Multivariate Analysis of T1G2 Bladder Tumors. (*Urology* 2009;73:1313-1317). *Urology* vol. 74 714 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.06.010> (2009).
 55. Lamm, D. L. Optimal treatment for carcinoma in situ. *Current Opinion in Urology* vol. 1 62–64 Preprint at <https://doi.org/10.1097/00042307-199110000-00016> (1991).
 56. Losa, A., Hurle, R. & Lembo, A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J. Urol.* 163, 68–71; discussion 71–2 (2000).
 57. Griffiths, T. R. L., Charlton, M., Neal, D. E. & Powell, P. H. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J. Urol.* 167, 2408–2412 (2002).
 58. Lammers, R. J. M. et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur. Urol.* 60, 713–720 (2011).
 59. Rink, M. et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur. Urol.* 62, 1204–1206 (2012).
 60. Rink, M. et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J. Urol.* 188, 2120–2127 (2012).
 61. Crivelli, J. J. et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur. Urol.* 65, 742–754 (2014).
 62. Brausi, M. et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur. Urol.* 41, 523–531 (2002).
 63. Soloway, M. S. & Masters, S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 46, 1158–1163 (1980).
 64. Pan, J. S. et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J. Urol.* 142, 1589–1593 (1989).
 65. Brocks, C. P., Büttner, H. & BöhLE, A. INHIBITION OF TUMOR IMPLANTATION BY INTRAVESICAL GEMCITABINE IN A MURINE MODEL OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER. *Journal of Urology* vol. 174 1115–1118 Preprint at <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000168657.51551.49> (2005).
 66. Oosterlinck, W. et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 149, 749–752 (1993).

67. Malmström, P.-U. & Trock, B. J. Re: Richard J. Sylvester, Willem Oosterlinck, Sten Holmang, 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*. In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.050>. *European Urology* vol. 69 e10–e11 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.017> (2016).
68. Sylvester, R. J., Oosterlinck, W. & van der Meijden, A. P. M. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J. Urol*. 171, 2186–90, quiz 2435 (2004).
69. Perlis, N. et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur. Urol*. 64, 421–430 (2013).
70. Messing, E. M. et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 319, 1880–1888 (2018).
71. Onishi, T., Sekito, S., Shibahara, T., Uchida, K. & Sasaki, T. The role of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection in patients with high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand. J. Urol*. 52, 385–388 (2018).
72. Mahran, A. et al. Bladder irrigation after transurethral resection of superficial bladder cancer: a systematic review of the literature. *Can. J. Urol*. 25, 9579–9584 (2018).
73. Zhou, Z. et al. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. *World J. Urol*. 37, 1075–1084 (2019).
74. Pode, D., Alon, Y., Horowitz, A. T., Vlodavsky, I. & Biran, S. The Mechanism of Human Bladder Tumor Implantation in an in Vitro Model. *Journal of Urology* vol. 136 482–486 Preprint at [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)44926-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)44926-3) (1986).
75. Böhle, A. et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J. Urol*. 167, 357–363 (2002).
76. Shelley, M. D. et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*. 88, 209–216 (2001).
77. Han, R. F. & Pan, J. G. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 67, 1216–1223 (2006).
78. Shelley, M. D. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*. 93, 485–490 (2004).
79. Böhle, A., Jocham, D. & Bock, P. R. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J. Urol*. 169, 90–95 (2003).
80. Aldemir, M., Canda, A. E. & Balbay, M. D. Re: Per-Uno Malmström, Richard J. Sylvester, David E. Crawford, et al. An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Long-Term Outcome of Randomised Studies Comparing Intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2009;56:247–56. *European Urology* vol. 58 e23 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.05.032> (2010).
81. Duchek, M. et al. Bacillus Calmette-Guérin Is Superior to a Combination of Epirubicin and Interferon- α 2b in the Intravesical Treatment of Patients with Stage T1 Urinary Bladder Cancer. A Prospective, Randomized, Nordic Study. *European Urology* vol. 57 25–31 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.038> (2010).
82. Järvinen, R., Kaasinen, E., Sankila, A., Rintala, E. & FinnBladder Group. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur. Urol*. 56, 260–265 (2009).
83. Cai, T., Luciani, L. G. & Malossini, G. Re: Richard J. Sylvester, Maurizio A. Brausi, Wim J. Kirkels, et al. Long-Term Efficacy Results of EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase 3 Study 30911 Comparing Intravesical Instillations of Epirubicin, Bacillus Calmette-Guérin, and Bacillus Calmette-Guérin plus Isoniazid in Patients with Intermediate- and High-Risk Stage Ta T1 Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol* 2010;57:766–73. *European Urology* vol. 57 e57 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.02.037> (2010).
84. Sylvester, R. J., van der MEIJDEN, A. P. M. & Lamm, D. L. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the pub-

- lished results of randomized clinical trials. *J. Urol.* 168, 1964–1970 (2002).
85. Meijden, A. P. M. van der et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 Bladder Tumors Is Not Associated with Increased Toxicity: Results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *European Urology* vol. 44 429–434 Preprint at [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00357-9](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00357-9) (2003).
 86. Brausi, M. et al. Side Effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the Treatment of Intermediate- and High-risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Bladder: Results of the EORTC Genito-Urinary Cancers Group Randomised Phase 3 Study Comparing One-third Dose with Full Dose and 1 Year with 3 Years of Maintenance BCG. *European Urology* vol. 65 69–76 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.07.021> (2014).
 87. Herr, H. W. Intravesical bacillus Calmette-Guérin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J. Urol.* 187, 435–437 (2012).
 88. Herr, H. W. Outpatient urological procedures in antibiotic-naïve patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Int.* 110, E658–60 (2012).
 89. Lamm, D. L. et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J. Urol.* 147, 596–600 (1992).
 90. Yossepowitch, O. et al. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. *J. Urol.* 176, 482–485 (2006).
 91. Palou, J. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation* 76, 1514–1516 (2003).
 92. Roumeguère, T. et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy in non-muscle-invasive bladder carcinoma after renal transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy. *Transpl. Int.* 28, 199–205 (2015).
 93. Morales, A., Eidinger, D. & Bruce, A. W. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.* 116, 180–183 (1976).
 94. Böhle, A. & Bock, P. R. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 63, 682–6; discussion 686–7 (2004).
 95. Lamm, D. L. et al. MAINTENANCE BACILLUS CALMETTE-GUERIN IMMUNOTHERAPY FOR RECURRENT TA, T1 AND CARCINOMA IN SITU TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER: A RANDOMIZED SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP STUDY. *Journal of Urology* vol. 163 1124–1129 Preprint at [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)67707-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)67707-5) (2000).
 96. Karabay, E. & Tinay, İ. Re: Marc-Oliver Grimm, Antione G. van der Heijden, Marc Colombel, et al. Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial ‘NIMBUS’. *Eur Urol.* In press. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.066>. *European Urology* vol. 78 e161–e162 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.06.060> (2020).
 97. Oddens, J. et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin 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.* 63, 462–472 (2013).
 98. Fernandez-Gomez, J. et al. Predicting Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Recurrence and Progression in Patients Treated With Bacillus Calmette-Guerin: The CUETO Scoring Model. *Journal of Urology* vol. 182 2195–2203 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.016> (2009).
 99. Takenaka, A., Yamada, Y., Miyake, H., Hara, I. & Fujisawa, M. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int. J. Urol.* 15, 309–313 (2008).
 100. Jakse, G. et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur. Urol.* 40, 144–150 (2001).
 101. Gofrit, O. N. et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol. Oncol.* 27, 258–262 (2009).
 102. Sylvester, R. J., van der Meijden, A. P. M., Witjes, J. A. & Kurth, K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J. Urol.* 174, 86–91; discussion 91–2 (2005).
 103. Kaasinen, E. et al. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand. J. Urol.* 50, 360–368 (2016).
 104. Palou, J. et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology* 69, 50–61 (2007).
 105. Palou Redorta, J. et al. Intravesical instillations with bacillus calmette-guérin for the treatment of carci-

- noma in situ involving prostatic ducts. *Eur. Urol.* 49, 834–8; discussion 838 (2006).
106. Lerner, S. P., Tangen, C. M., Sucharew, H., Wood, D. & Crawford, E. D. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol. Oncol.* 27, 155–159 (2009).
107. Solsona, E. et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J. Urol.* 164, 685–689 (2000).
108. Kamat, A. M. et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* vol. 34 1935–1944 Preprint at <https://doi.org/10.1200/jco.2015.64.4070> (2016).
109. Herr, H. W. & Dalbagni, G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumors. *J. Urol.* 169, 1706–1708 (2003).
110. van den Bosch, S. & Alfred Witjes, J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur. Urol.* 60, 493–500 (2011).
111. Witjes, J. A. et al. Clinical Practice Recommendations for the Prevention and Management of Intravesical Therapy-Associated Adverse Events. *European Urology Supplements* vol. 7 667–674 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2008.08.001> (2008).
112. Cockerill, P. A., Knoedler, J. J., Frank, I., Tarrell, R. & Karnes, R. J. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 117, 456–462 (2016).
113. Jones, G. et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD009294 (2012).
114. Nativ, O. et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guérin. *J. Urol.* 182, 1313–1317 (2009).
115. Tan, W. S. et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur. Urol.* 75, 63–71 (2019).
116. Morales, A. et al. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guérin. *J. Urol.* 193, 1135–1143 (2015).
117. Joudi, F. N., Smith, B. J., O'Donnell, M. A. & National BCG-Interferon Phase 2 Investigator Group. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol. Oncol.* 24, 344–348 (2006).
118. Wright, K. M. FDA Approves Pembrolizumab for BCG-Unresponsive NMIBC. *Oncology* 34, 44 (2020).
119. Packiam, V. T. et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Interim results. *Urol. Oncol.* 36, 440–447 (2018).
120. Hassler, M. R., Shariat, S. F. & Soria, F. Salvage therapeutic strategies for bacillus Calmette-Guérin failure. *Curr. Opin. Urol.* 29, 239–246 (2019).
121. Balar, A. V. et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 22, (2021).
122. Gallagher, B. L., Joudi, F. N., Maymí, J. L. & O'Donnell, M. A. Impact of previous bacille Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology* 71, 297–301 (2008).
123. Rosevear, H. M. et al. Factors Affecting Response to Bacillus Calmette-Guérin Plus Interferon for Urothelial Carcinoma in Situ. *Journal of Urology* vol. 186 817–823 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.04.073> (2011).
124. Raj, G. V. et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J. Urol.* 177, 1283–6; discussion 1286 (2007).
125. Stein, J. P. et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients. *Journal of Clinical Oncology* vol. 19 666–675 Preprint at <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.3.666> (2001).
126. Hautmann, R. E., de Petriconi, R. C., Pfeiffer, C. & Volkmer, B. G. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur. Urol.* 61, 1039–1047 (2012).
127. Shariat, S. F. et al. Outcomes of Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Series From the Bladder Cancer Research Consortium. *Journal of Urology* vol. 176 2414–2422 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.08.004> (2006).

128. Holmäng, S. et al. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J. Urol.* 165, 1124–8; discussion 1128–30 (2001).
129. Gofrit, O. N., Pode, D., Lazar, A., Katz, R. & Shapiro, A. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur. Urol.* 49, 303–6; discussion 306–7 (2006).
130. Herr, H. W., Donat, S. M. & Reuter, V. E. Management of low grade papillary bladder tumors. *J. Urol.* 178, 1201–5; discussion 1205 (2007).
131. Mariappan, P. & Smith, G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J. Urol.* 173, 1108–1111 (2005).
132. Soukup, V. et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur. Urol.* 62, 290–302 (2012).
133. Holmäng, S. & Ströck, V. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guérin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur. Urol.* 61, 503–507 (2012).
134. Cancer today. <http://gco.iarc.fr/today/home>.
135. [No title]. <https://paperpile.com/c/pgPtr/v3c0>.
136. Bosetti, C. et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970–2008. *Eur. Urol.* 60, (2011).
137. Teoh, J. Y. et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *Eur. Urol.* 78, (2020).
138. Freedman, N. D., Silverman, D. T., Hollenbeck, A. R., Schatzkin, A. & Abnet, C. C. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 306, (2011).
139. van Osch, F. H., Jochems, S. H., van Schooten, F. J., Bryan, R. T. & Zeegers, M. P. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int. J. Epidemiol.* 45, (2016).
140. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 83, (2004).
141. Brennan, P. et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *International journal of cancer* 86, (2000).
142. Gandini, S. et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *International journal of cancer* 122, (2008).
143. Al Awamlh B, A. H. et al. Association of Smoking and Death from Genitourinary Malignancies: Analysis of the National Longitudinal Mortality Study. *J. Urol.* 202, (2019).
144. Zhang, Y. et al. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. *BMJ* 370, (2020).
145. Pashos, C. L., Botteman, M. F., Laskin, B. L. & Reaelli, A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract.* 10, (2002).
146. Harling, M., Schablon, A., Schedlbauer, G., Dulon, M. & Nienhaus, A. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup. Environ. Med.* 67, (2010).
147. Weistenhofer, W., Blaszkewicz, M., Bolt, H. M. & Golka, K. N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. *J. Toxicol. Environ. Health A* 71, (2008).
148. Rushton, L. et al. Occupation and cancer in Britain. *Br. J. Cancer* 102, (2010).
149. Nieder, A. M., Porter, M. P. & Soloway, M. S. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J. Urol.* 180, (2008).
150. Zelefsky, M. J. et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 83, (2012).
151. Zamora-Ros, R. et al. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br. J. Cancer* 111, (2014).
152. Xu, Y., Huo, R., Chen, X. & Yu, X. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine* 96, (2017).
153. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies using real-world data. *Clinical Epidemiology and Global Health* 6, 61–68 (2018).
154. Website. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-updated-fda-review-concludes-use-type-2-diabetes-medicine-pioglitazone>.
155. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 61, (1994).
156. Gouda, I., Mokhtar, N., Bilal, D., El-Bolkainy, T. & El-Bolkainy, N. M. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.* 19, (2007).
157. Pelucchi, C., Bosetti, C., Negri, E., Malvezzi, M. & La Vecchia, C. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat. Clin. Pract. Urol.* 3, (2006).

158. Bayne, C. E., Farah, D., Herbst, K. W. & Hsieh, M. H. Role of urinary tract infection in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J. Urol.* 36, (2018).
159. Yu, Z. et al. The risk of bladder cancer in patients with urinary calculi: a meta-analysis. *Urolithiasis* 46, (2018).
160. Liu, S. et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. *Int. Urol. Nephrol.* 47, (2015).
161. Waldhoer, T., Berger, I., Haidinger, G., Zielonke, N. & Madersbacher, S. Sex Differences of \geq pT1 Bladder Cancer Survival in Austria: A Descriptive, Long-Term, Nation-Wide Analysis Based on 27,773 Patients. *Urol. Int.* 94, (2015).
162. Krimphove, M. J. et al. Sex-specific Differences in the Quality of Treatment of Muscle-invasive Bladder Cancer Do Not Explain the Overall Survival Discrepancy. *European urology focus* 7, (2021).
163. Patafio, F. M., Robert, S. D., Wei, X. & Booth, C. M. Is there a gender effect in bladder cancer? A population-based study of practice and outcomes. *Can. Urol. Assoc. J.* 9, (2015).
164. Andreassen, B. K., Grimsrud, T. K. & Haug, E. S. Bladder cancer survival: Women better off in the long run. *Eur. J. Cancer* 95, (2018).
165. Cohn, J. A., Vekhter, B., Lyttle, C., Steinberg, G. D. & Large, M. C. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. *Cancer* 120, (2014).
166. Dietrich, K. et al. Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a case-control study and meta-analysis. *Eur. J. Cancer* 47, (2011).
167. Scosyrev, E., Noyes, K., Feng, C. & Messing, E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer* 115, (2009).
168. Stenzl, A. Words of wisdom. Re: sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Eur. Urol.* 57, (2010).
169. Abufaraj, M. et al. The impact of hormones and reproductive factors on the risk of bladder cancer in women: results from the Nurses' Health Study and Nurses' Health Study II. *Int. J. Epidemiol.* 49, (2020).
170. Martin, C. et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 110, (2018).
171. Murta-Nascimento, C. et al. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16, (2007).
172. Figueroa, J. D. et al. Genome-wide association study identifies multiple loci associated with bladder cancer risk. *Hum. Mol. Genet.* 23, (2014).
173. Rothman, N. et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat. Genet.* 42, (2010).
174. Kiemenev, L. A. et al. Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat. Genet.* 40, (2008).
175. van der Kwast, T. et al. International Society of Urological Pathology Expert Opinion on Grading of Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Focus* 8, 438–446 (2022).
176. Amin, M. B. et al. The Genitourinary Pathology Society Update on Classification and Grading of Flat and Papillary Urothelial Neoplasia With New Reporting Recommendations and Approach to Lesions With Mixed and Early Patterns of Neoplasia. *Advances in Anatomic Pathology* vol. 28 179–195 Preprint at <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000308> (2021).
177. Compérat, E. et al. Dataset for the reporting of carcinoma of the bladder-cystectomy, cystoprostatectomy and diverticulectomy specimens: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Virchows Arch.* 476, (2020).
178. Magers, M. J. et al. Clinicopathological characteristics of ypT0N0 urothelial carcinoma following neoadjuvant chemotherapy and cystectomy. *J. Clin. Pathol.* 72, (2019).
179. Martini, A. et al. Tumor downstaging as an intermediate endpoint to assess the activity of neoadjuvant systemic therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 125, (2019).
180. Fosså, S. D., Ous, S. & Berner, A. Clinical significance of the 'palpable mass' in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br. J. Urol.* 67, (1991).
181. Wijkström, H. et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br. J. Urol.* 81, (1998).
182. Ploeg, M. et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol. Oncol.* 30, (2012).
183. Blick, C. G. et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int.* 110, (2012).
184. Blick, C. G. et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int.* 110, (2012).
185. Lokeshwar, V. B. et al. Bladder tumor markers beyond

- cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 66, (2005).
186. Raitanen, M. P. et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur. Urol.* 41, (2002).
 187. van Rhijn, B. W., van der Poel, H. G. & van der Kwast, T. H. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur. Urol.* 47, (2005).
 188. Barkan, G. A. et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Adv. Anat. Pathol.* 23, (2016).
 189. Mariappan, P. et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WL-TURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int.* 109, (2012).
 190. Stenzl, A. et al. Hexaminolevulinat guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J. Urol.* 184, (2010).
 191. Burger, M. et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinat cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur. Urol.* 64, (2013).
 192. Weiner, A. B., Desai, A. S. & Meeks, J. J. Tumor Location May Predict Adverse Pathology and Survival Following Definitive Treatment for Bladder Cancer: A National Cohort Study. *European urology oncology* 2, (2019).
 193. Matzkin, H., Soloway, M. S. & Hardeman, S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 146, (1991).
 194. Kassouf, W. et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J. Urol.* 180, (2008).
 195. Lebre, T. et al. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. *Eur. Urol.* 33, (1998).
 196. Walsh, D. L. & Chang, S. S. Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. *Urol. Oncol.* 27, (2009).
 197. Walsh, D. L. & Chang, S. S. Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. *Urol. Oncol.* 27, (2009).
 198. Donat, S. M., Wei, D. C., McGuire, M. S. & Herr, H. W. The efficacy of transurethral biopsy for predicting the long-term clinical impact of prostatic invasive bladder cancer. *J. Urol.* 165, (2001).
 199. von Rundstedt, F. C. et al. Transurethral biopsy of the prostatic urethra is associated with final apical margin status at radical cystoprostatectomy. *Journal of clinical urology* 9, (2016).
 200. Kates, M. et al. Accuracy of urethral frozen section during radical cystectomy for bladder cancer. *Urol. Oncol.* 34, (2016).
 201. Compérat, E. M. et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New 'World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016'. *European urology focus* 5, (2019).
 202. *AJCC Cancer Staging Manual.* (Springer International Publishing).
 203. Amin, M. B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more 'personalized' approach to cancer staging. *CA Cancer J. Clin.* 67, (2017).
 204. Mallampati, G. K. & Siegelman, E. S. MR imaging of the bladder. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 12, (2004).
 205. Rajesh, A., Sokhi, H. K., Fung, R., Mulcahy, K. A. & Bankart, M. J. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin. Radiol.* 66, (2011).
 206. Huang, L. et al. The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Radiology* 286, (2018).
 207. Cornelissen, S. W. E., Veenboer, P. W., Wessels, F. J. & Meijer, R. P. Diagnostic Accuracy of Multiparametric MRI for Local Staging of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urology* 145, (2020).
 208. esur.org. https://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf.
 209. Del Giudice, F. et al. Prospective Assessment of Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) and Its Clinical Impact on the Management of High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients Candidate for Repeated Transurethral Resection. *Eur. Urol.* 77, (2020).
 210. Metwally, M. I. et al. The validity, reliability, and reviewer acceptance of VI-RADS in assessing muscle invasion by bladder cancer: a multicenter prospective study. *Eur. Radiol.* 31, (2021).
 211. Woo, S. et al. Diagnostic Performance of Vesical Imaging Reporting and Data System for the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology oncology* 3, (2020).
 212. Del Giudice, F. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data

- System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection. *Cancers* 12, (2020).
213. Kundra, V. & Silverman, P. M. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am. J. Roentgenol.* 180, (2003).
214. Kim, B. et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 193, (1994).
215. Paik, M. L., Scolieri, M. J., Brown, S. L., Spirnak, J. P. & Resnick, M. I. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J. Urol.* 163, (2000).
216. Thomsen, H. S. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. *Radiol. Clin. North Am.* 47, (2009).
217. Kim, J. K., Park, S. Y., Ahn, H. J., Kim, C. S. & Cho, K. S. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 231, (2004).
218. Yang, W. T., Lam, W. W., Yu, M. Y., Cheung, T. H. & Metreweli, C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am. J. Roentgenol.* 175, (2000).
219. Kim, S. H. et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology* 175, (1990).
220. Kim, S. H., Kim, S. C., Choi, B. I. & Han, M. C. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology* 190, (1994).
221. Oyen, R. H. et al. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology* 190, (1994).
222. Barentsz, J. O., Engelbrecht, M. R., Witjes, J. A., de la Rosette, J. J. & van der Graaf, M. MR imaging of the male pelvis. *Eur. Radiol.* 9, (1999).
223. Dorfman, R. E., Alpern, M. B., Gross, B. H. & Sandler, M. A. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology* 180, (1991).
224. Vind-Kezunovic, S. et al. Detection of Lymph Node Metastasis in Patients with Bladder Cancer using Maximum Standardised Uptake Value and 18 F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Results from a High-volume Centre Including Long-term Follow-up. *European urology focus* 5, (2019).
225. Ito, Y. et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J. Urol.* 185, (2011).
226. Cowan, N. C., Turney, B. W., Taylor, N. J., McCarthy, C. L. & Crew, J. P. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int.* 99, (2007).
227. Takahashi, N. et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J. Urol.* 183, (2010).
228. Messer, J. C. et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol. Oncol.* 31, (2013).
229. Hurel, S. et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *World J. Urol.* 33, (2015).
230. Verhoest, G. et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. *World J. Urol.* 29, (2011).
231. Girvin, F. & Ko, J. P. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. *AJR Am. J. Roentgenol.* 191, (2008).
232. Heidenreich, A. et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. *Urol. Int.* 85, (2010).
233. Braendengen, M., Winderen, M. & Fosså, S. D. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br. J. Urol.* 77, (1996).
234. Brismar, J. & Gustafson, T. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta Radiol.* 29, (1988).
235. Lauenstein, T. C. et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 233, (2004).
236. Schmidt, G. P., Schoenberg, S. O., Reiser, M. F. & Baur-Melnyk, A. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur. J. Radiol.* 55, (2005).
237. Yang, Z. et al. Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer? *Ann. Nucl. Med.* 26, (2012).
238. Maurer, T. et al. Diagnostic efficacy of [11C]choline positron emission tomography/computed tomography compared with conventional computed tomography in lymph node staging of patients with bladder cancer prior to radical cystectomy. *Eur. Urol.* 61, (2012).
239. Marandino, L. et al. [18F]Fluoro-Deoxy-Glucose positron emission tomography to evaluate lymph

- node involvement in patients with muscle-invasive bladder cancer receiving neoadjuvant pembrolizumab. *Urol. Oncol.* 39, (2021).
240. Apolo, A. B. et al. Clinical value of fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 3973–3978 (2010).
241. Kollberg, P. et al. [(18)F]Fluorodeoxyglucose - positron emission tomography/computed tomography improves staging in patients with high-risk muscle-invasive bladder cancer scheduled for radical cystectomy. *Scand. J. Urol.* 49, 296–301 (2015).
242. Goodfellow, H. et al. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)-computed tomography (CT) in the staging of bladder cancer. *BJU Int.* 114, 389–395 (2014).
243. Lu, Y.-Y. et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur. J. Radiol.* 81, 2411–2416 (2012).
244. Kibel, A. S. et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 27, 4314–4320 (2009).
245. Bryan, R. T. et al. Comparing an Imaging-guided Pathway with the Standard Pathway for Staging Muscle-invasive Bladder Cancer: Preliminary Data from the BladderPath Study. *Eur. Urol.* 80, (2021).
246. Kozikowski, M. et al. Role of Radiomics in the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology focus* (2021) doi:10.1016/j.euf.2021.05.005.
247. Yoshida, S. et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 83, (2012).
248. Necchi, A. et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging as a Noninvasive Assessment of Tumor Response to Neoadjuvant Pembrolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer: Preliminary Findings from the PURE-01 Study. *Eur. Urol.* 77, (2020).
249. Ahmed, S. A., Taher, M. G. A., Ali, W. A. & Ebrahim, M. A. E. S. Diagnostic performance of contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted MR imaging in the assessment of tumor response to neoadjuvant therapy in muscle-invasive bladder cancer. *Abdom Radiol (NY)* 46, 2712–2721 (2021).
250. Gamé, X. et al. Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. *Eur. Urol.* 39, (2001).
251. Clark, P. E. et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer* 104, (2005).
252. May, M. et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *Int. Braz J Urol* 33, (2007).
253. Ethun, C. G. et al. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J. Clin.* 67, (2017).
254. Miller, D. C., Taub, D. A., Dunn, R. L., Montie, J. E. & Wei, J. T. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J. Urol.* 169, (2003).
255. Haden, T. D. et al. Comparative Perioperative Outcomes in Septuagenarians and Octogenarians Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer—Do Outcomes Differ? *European urology focus* 4, (2018).
256. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: geriatric assessment methods for clinical decision-making. *J. Am. Geriatr. Soc.* 36, (1988).
257. Mayr, R. et al. Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 9, (2018).
258. Lyon, T. D. et al. Sarcopenia and Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Clin. Genitourin. Cancer* 17, (2019).
259. Lawrentschuk, N. et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur. Urol.* 57, (2010).
260. Donahue, T. F. et al. Risk factors for the development of parastomal hernia after radical cystectomy. *J. Urol.* 191, (2014).
261. Djaladat, H. et al. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *BJU Int.* 113, (2014).
262. Garg, T. et al. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy. *BJU Int.* 113, (2014).
263. Rochon, P. A. et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med. Care* 34, (1996).
264. Williams, S. B. et al. Systematic Review of Comorbidity and Competing-risks Assessments for Bladder Cancer Patients. *European urology oncology* 1, (2018).
265. Zietman, A. L., Shipley, W. U. & Kaufman, D. S. Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. *Ann. Med.* 32, (2000).
266. Lughezzani, G. et al. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 117, (2011).
267. Froehner, M., Brausi, M. A., Herr, H. W., Muto, G. &

- Studer, U. E. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur. Urol.* 56, (2009).
268. Korc-Grodzicki, B., Root, J. C. & Alici, Y. Prevention of post-operative delirium in older patients with cancer undergoing surgery. *J. Geriatr. Oncol.* 6, (2015).
269. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Uroweb - European Association of Urology https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer/chapter/diagnostic-evaluation#note_164.
270. Linn, B. S., Linn, M. W. & Gurel, L. Cumulative illness rating scale. *J. Am. Geriatr. Soc.* 16, (1968).
271. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 40, (1987).
272. Litwin, M. S. et al. Assessment of prognosis with the total illness burden index for prostate cancer: aiding clinicians in treatment choice. *Cancer* 109, (2007).
273. Paleri, V. & Wight, R. G. Applicability of the adult comorbidity evaluation - 27 and the Charlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. *J. Laryngol. Otol.* 116, (2002).
274. Greenfield, S., Apolone, G., McNeil, B. J. & Cleary, P. D. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement. *Med. Care* 31, (1993).
275. Kaplan, M. H. & Feinstein, A. R. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J. Chronic Dis.* 27, (1974).
276. Farhat, J. S. et al. Are the frail destined to fail? Frailty index as predictor of surgical morbidity and mortality in the elderly. *J. Trauma Acute Care Surg.* 72, (2012).
277. Mayr, R. et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int.* 110, (2012).
278. Morgan, T. M. et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *J. Urol.* 186, (2011).
279. Abdollah, F. et al. Development and validation of a reference table for prediction of postoperative mortality rate in patients treated with radical cystectomy: a population-based study. *Ann. Surg. Oncol.* 19, (2012).
280. Koppie, T. M. et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 112, (2008).
281. Bolenz, C. et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. *BJU Int.* 106, (2010).
282. Yoo, S. et al. Does radical cystectomy improve overall survival in octogenarians with muscle-invasive bladder cancer? *Korean J. Urol.* 52, (2011).
283. Mayr, R. et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur. Urol.* 62, (2012).
284. Hall, W. H., Ramachandran, R., Narayan, S., Jani, A. B. & Vijayakumar, S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* 4, (2004).
285. Extermann, M., Overcash, J., Lyman, G. H., Parr, J. & Balducci, L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 16, (1998).
286. Blagden, S. P., Charman, S. C., Sharples, L. D., Magee, L. R. & Gilligan, D. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br. J. Cancer* 89, (2003).
287. Website. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7666085/>.
288. von der Maase, H. 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.* 18, (2000).
289. Niegisch, G., Fimmers, R., Siener, R., Park, S. I. & Albers, P. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *Eur. Urol.* 60, (2011).
290. Cohen, H. J. et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *N. Engl. J. Med.* 346, (2002).
291. Balducci, L. & Yates, J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology* 14, (2000).
292. Castagneto, B. et al. Single-agent gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the comprehensive geriatric assessment. *Oncology* 67, (2004).
293. Hautmann, R. E. et al. Urinary diversion. *Urology* 69, (2007).
294. Ornaghi, P. I. et al. Frailty impact on postoperative complications and early mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Arab journal of urology* 19, (2020).
295. Ornaghi, P. I. et al. The impact of preoperative nutritional status on post-surgical complication and mortality rates in patients undergoing radical cystectomy

- for bladder cancer: a systematic review of the literature. *World J. Urol.* 39, (2021).
296. Niu, S. et al. Preoperative Risk Factors Predicting Postoperative Complications in Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *Bladder Cancer* 6, 151–159 (2020).
297. Russell, B. et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Delay in Radical Cystectomy and the Effect on Survival in Bladder Cancer Patients. *European urology oncology* 3, (2020).
298. Hernández, V. et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urol. Oncol.* 35, (2017).
299. Veskimäe, E. et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int.* 120, (2017).
300. Damiano, R. et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. *Eur. Urol.* 52, (2007).
301. Gakis, G., Schilling, D., Bedke, J., Sievert, K. D. & Stenzl, A. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex-sparing surgery. *BJU Int.* 105, (2010).
302. Bruins, H. M. et al. Incidental prostate cancer in patients with bladder urothelial carcinoma: comprehensive analysis of 1,476 radical cystoprostatectomy specimens. *J. Urol.* 190, (2013).
303. Kaelberer, J. B. et al. Incidental prostate cancer diagnosed at radical cystoprostatectomy for bladder cancer: disease-specific outcomes and survival. *Prostate international* 4, (2016).
304. Prostate Cancer. Uroweb - European Association of Urology <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
305. Kessler, T. M. et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J. Urol.* 172, (2004).
306. de Vries, R. R. et al. Prostate-sparing cystectomy: long-term oncological results. *BJU Int.* 104, (2009).
307. Basiri, A. et al. Overall survival and functional results of prostate-sparing cystectomy: a matched case-control study. *Urol. J.* 9, (2012).
308. Wang, X. H., Luo, X. & Chen, S. Q. [Impact of preservation of distal prostatic capsula and seminal vesicle on functions of orthotopic ideal neobladder and erectile function of bladder cancer patients]. *Ai Zheng* 27, (2008).
309. Website. <https://www.researchgate.net/publication/291150065>.
310. Vilaseca, A., García-Cruz, E., Ribal, M. J., Pérez, M. M. & Alcaraz, A. Erectile function after cystectomy with neurovascular preservation. *Actas Urol. Esp.* 37, (2013).
311. el-Bahnasawy, M. S., Gomha, M. A. & Shaaban, A. A. Urethral pressure profile following orthotopic neobladder: differences between nerve sparing and standard radical cystectomy techniques. *J. Urol.* 175, (2006).
312. Hekal, I. A., El-Bahnasawy, M. S., Mosbah, A., El-Assmy, A. & Shaaban, A. Recoverability of erectile function in post-radical cystectomy patients: subjective and objective evaluations. *Eur. Urol.* 55, (2009).
313. Website. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066875/>.
314. Colombo, R. et al. Fifteen-year single-centre experience with three different surgical procedures of nerve-sparing cystectomy in selected organ-confined bladder cancer patients. *World J. Urol.* 33, (2015).
315. Mertens, L. S. et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. *J. Urol.* 191, (2014).
316. Gotsadze, D. T., Chakvetadze, V. T. & Danelia, E. V. [Why and how to modify standard cystectomy]. *Urologiia* (2008).
317. Rozet, F. et al. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term results. *J. Urol.* 179, (2008).
318. Muto, G. et al. Seminal-sparing cystectomy: technical evolution and results over a 20-year period. *Urology* 83, (2014).
319. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series* 3, 138–146 (2005).
320. Voigt, M., Hemal, K. & Matthews, C. Influence of Simple and Radical Cystectomy on Sexual Function and Pelvic Organ Prolapse in Female Patients: A Scoping Review of the Literature. *Sexual medicine reviews* 7, (2019).
321. Ali-El-Dein, B. et al. Preservation of the internal genital organs during radical cystectomy in selected women with bladder cancer: a report on 15 cases with long term follow-up. *Eur. J. Surg. Oncol.* 39, (2013).
322. Ali-El-Dein, B. et al. Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely? *J. Urol.* 172, (2004).
323. Bai, S. et al. The Feasibility and Safety of Reproductive Organ Preserving Radical Cystectomy for Elderly Female Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Retrospective Propensity Score-matched Study. *Urology* 125, (2019).

324. Wallmeroth, A. et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol. Int.* 62, (1999).
325. Davies, J. D. et al. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. *Urology* 81, (2013).
326. Jensen, J. B., Ulhøi, B. P. & Jensen, K. M. Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. *BJU Int.* 106, (2010).
327. Vazina, A. et al. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J. Urol.* 171, (2004).
328. Leissner, J. et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J. Urol.* 171, (2004).
329. Roth, B. et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur. Urol.* 57, (2010).
330. Dorin, R. P. et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. *Eur. Urol.* 60, (2011).
331. Wiesner, C. et al. Cancer-specific survival after radical cystectomy and standardized extended lymphadenectomy for node-positive bladder cancer: prediction by lymph node positivity and density. *BJU Int.* 104, (2009).
332. Simone, G. et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int. J. Urol.* 20, (2013).
333. Holmer, M. et al. Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder: can it make a difference? *World J. Urol.* 27, (2009).
334. Poulsen, A. L., Horn, T. & Steven, K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J. Urol.* 160, (1998).
335. Jensen, J. B., Ulhøi, B. P. & Jensen, K. M. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. *Int. J. Urol.* 19, (2012).
336. Dhar, N. B. et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J. Urol.* 179, (2008).
337. Zlotta, A. R. Limited, extended, superextended, megaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? *Eur. Urol.* 61, (2012).
338. Zehnder, P. et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J. Urol.* 186, (2011).
339. Bruins, H. M. et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur. Urol.* 66, (2014).
340. Mandel, P., Tilki, D. & Eslick, G. D. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. *Urol. Oncol.* 32, (2014).
341. Bi, L. et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int.* 113, (2014).
342. American Urological Association. American Urological Association Journals <https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2012.02.1771>.
343. Gschwend, J. E. et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur. Urol.* 75, (2019).
344. Koppie, T. M., Vickers, A. J., Vora, K., Dalbagni, G. & Bochner, B. H. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer* 107, (2006).
345. Wright, J. L., Lin, D. W. & Porter, M. P. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer* 112, (2008).
346. Zehnder, P. et al. Radical cystectomy with super-extended lymphadenectomy: impact of separate vs en bloc lymph node submission on analysis and outcomes. *BJU Int.* 117, (2016).
347. Wang, Y. C. et al. Extended versus non-extended lymphadenectomy during radical cystectomy for patients with bladder cancer: a meta-analysis of the effect on long-term and short-term outcomes. *World J. Surg. Oncol.* 17, (2019).
348. Faraj, K. et al. Robotic vs. open cystectomy: How length-of-stay differences relate conditionally to age. *Urol. Oncol.* 37, (2019).
349. Rai, B. P. et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4, (2019).
350. Wilson, T. G. et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur. Urol.* 67, (2015).
351. Al Awamlh B, A. H. et al. The safety of robot-assisted cystectomy in patients with previous history of pelvic irradiation. *BJU Int.* 118, (2016).
352. Goh, A. C. et al. A Population-based Study of Uret-

- eroenteric Strictures After Open and Robot-assisted Radical Cystectomy. *Urology* 135, (2020).
353. Magnusson, J. et al. Cumulative incidence of ureteroenteric strictures after radical cystectomy in a population-based Swedish cohort. *Scand. J. Urol.* 55, (2021).
354. Hosseini, A. et al. Ureteric stricture rates and management after robot-assisted radical cystectomy: a single-centre observational study. *Scand. J. Urol.* 52, (2018).
355. Amin, K. A. et al. Predictors of Benign Ureteroenteric Anastomotic Strictures After Radical Cystectomy and Urinary Diversion. *Urology* 144, (2020).
356. Faraj, K. S. et al. Effect of intracorporeal urinary diversion on the incidence of benign ureteroenteric stricture after cystectomy. *Int. J. Urol.* 28, (2021).
357. Anderson, C. B. et al. Ureteroenteric anastomotic strictures after radical cystectomy—does operative approach matter? *J. Urol.* 189, (2013).
358. Ahmadi, N. et al. Use of indocyanine green to minimise uretero-enteric strictures after robotic radical cystectomy. *BJU Int.* 124, (2019).
359. Reesink, D. J., Gerritsen, S. L., Kelder, H., van Melick, H. H. E. & Stijns, P. E. F. Evaluation of Ureteroenteric Anastomotic Strictures after the Introduction of Robot-Assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Urinary Diversion: Results from a Large Tertiary Referral Center. *J. Urol.* 205, (2021).
360. Venkatramani, V. et al. Predictors of Recurrence, and Progression-Free and Overall Survival following Open versus Robotic Radical Cystectomy: Analysis from the RAZOR Trial with a 3-Year Followup. *J. Urol.* 203, (2020).
361. Faraj, K. S. et al. Robot Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Over 10 years of the Mayo Clinic Experience. *Urol. Oncol.* 37, (2019).
362. Mantica, G. et al. Port-site metastasis and atypical recurrences after robotic-assisted radical cystectomy (RARC): an updated comprehensive and systematic review of current evidences. *J. Robot. Surg.* 14, (2020).
363. Wei, L. et al. Accurate Quantification of Residual Cancer Cells in Pelvic Washing Reveals Association with Cancer Recurrence Following Robot-Assisted Radical Cystectomy. *J. Urol.* 201, (2019).
364. Parekh, D. J. et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 391, (2018).
365. Rai, B. P. et al. Robot-assisted vs open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *BJU Int.* 125, (2020).
366. Hussein, A. A. et al. Outcomes of Intracorporeal Urinary Diversion after Robot-Assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *J. Urol.* 199, (2018).
367. Zhang, J. H. et al. Large Single Institution Comparison of Perioperative Outcomes and Complications of Open Radical Cystectomy, Intracorporeal Robot-Assisted Radical Cystectomy and Robotic Extracorporeal Approach. *J. Urol.* 203, (2020).
368. Tang, K. et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One* 9, (2014).
369. Mastroianni, R. et al. Comparison of Patient-reported Health-related Quality of Life Between Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Urinary Diversion: Interim Analysis of a Randomised Controlled Trial. *European urology focus* 8, (2022).
370. Wijburg, C. J. et al. Robot-assisted Radical Cystectomy Versus Open Radical Cystectomy in Bladder Cancer Patients: A Multicentre Comparative Effectiveness Study. *Eur. Urol.* 79, (2021).
371. Albisinni, S. et al. Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: results from a multicentre study by the European Association of Urology (EAU) section of Uro-technology. *BJU Int.* 115, (2015).
372. Khan, M. S. et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur. Urol.* 69, (2016).
373. Khan, M. S. et al. Long-term Oncological Outcomes from an Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur. Urol.* 77, (2020).
374. Stenzl, A. Bladder substitution. *Curr. Opin. Urol.* 9, (1999).
375. Yang, L. S. et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Surg. Oncol.* 25, (2016).
376. Check, D. K. et al. Decision Regret Related to Urinary Diversion Choice among Patients Treated with Cystectomy. *J. Urol.* 203, (2020).
377. Roth, B. et al. Positive Pre-cystectomy Biopsies of the Prostatic Urethra or Bladder Neck Do Not Necessarily Preclude Orthotopic Bladder Substitution. *J. Urol.* 201, (2019).
378. Gerharz, E. W., Turner, W. H., Kälble, T. & Woodhouse, C. R. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int.* 91, (2003).
379. Madersbacher, S. & Studer, U. E. Contemporary cystectomy and urinary diversion. *World J. Urol.* 20, (2002).
380. Pruthi, R. S. et al. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecu-

- tive patients. *J. Am. Coll. Surg.* 210, (2010).
381. Kouba, E. J., Wallen, E. M. & Pruthi, R. S. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology* 70, (2007).
382. Karl, A. et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J. Urol.* 191, (2014).
383. Xu, W. et al. Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway. *J. Urol.* 194, (2015).
384. Lee, C. T. et al. Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Eur. Urol.* 66, (2014).
385. Chiang, H. A. et al. Implementation of a Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis Program for Patients Undergoing Radical Cystectomy on an Enhanced Recovery After Surgery Protocol. *European urology focus* 6, (2020).
386. Website. <https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/>.
387. Brennan, K., Karim, S., Doiron, R. C., Siemens, D. R. & Booth, C. M. Venous Thromboembolism and Peri-Operative Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Population-based Study. *Bladder cancer (Amsterdam, Netherlands)* 4, (2018).
388. Hautmann, R. E., Volkmer, B. G., Schumacher, M. C., Gschwend, J. E. & Studer, U. E. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J. Urol.* 24, (2006).
389. Hautmann, R. E., de Petriconi, R. C. & Volkmer, B. G. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J. Urol.* 184, (2010).
390. Stein, J. P., Ginsberg, D. A. & Skinner, D. G. Indications and technique of the orthotopic neobladder in women. *Urol. Clin. North Am.* 29, (2002).
391. Jentzmik, F. et al. The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome. *World J. Urol.* 30, (2012).
392. Ahmadi, H. et al. Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. *J. Urol.* 189, (2013).
393. Neuzillet, Y. et al. The Z-shaped ileal neobladder after radical cystectomy: an 18 years experience with 329 patients. *BJU Int.* 108, (2011).
394. Gershman, B. et al. Comparative impact of continent and incontinent urinary diversion on long-term renal function after radical cystectomy in patients with preoperative chronic kidney disease 2 and chronic kidney disease 3a. *Int. J. Urol.* 22, (2015).
395. Longo, N. et al. Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy. *BJU Int.* 118, (2016).
396. Korkeas, F. et al. Bricker ileal conduit vs. Cutaneous ureterostomy after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Int. Braz J Urol* 48, (2022).
397. Deliveliotis, C. et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 66, (2005).
398. Kilciler, M. et al. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol. Int.* 77, (2006).
399. Tenke, P. et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* 31 Suppl 1, (2008).
400. Catheterisation Indwelling catheters in adults - Urethral and Suprapubic. European Association of Urology Nurses - EAUN <https://nurses.uroweb.org/guideline/catheterisation-indwelling-catheters-in-adults-urethral-and-suprapubic/>.
401. Figueroa, A. J. et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer* 83, (1998).
402. Berger, I. et al. Impact of the use of bowel for urinary diversion on perioperative complications and 90-day mortality in patients aged 75 years or older. *Urol. Int.* 94, (2015).
403. Nieuwenhuijzen, J. A. et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur. Urol.* 53, (2008).
404. Wood, D. N., Allen, S. E., Hussain, M., Greenwell, T. J. & Shah, P. J. Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. *J. Urol.* 172, (2004).
405. Neal, D. E. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Br. Med. J.* 290, (1985).
406. Mues, A. C. et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J. Endourol.* 24, (2010).
407. Stein, J. P. & Skinner, D. G. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J. Urol.* 24, (2006).
408. Donat, S. M. et al. Radical cystectomy in octogenarians--does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J. Urol.* 183, (2010).
409. Hautmann, R. E., de Petriconi, R. C. & Volkmer, B. G. 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. *J. Urol.* 185, (2011).
410. Stein, J. P., Dunn, Quek, M. L., Miranda, G. & Skinner, D. G. The orthotopic T pouch ileal neobladder:

- experience with 209 patients. *J. Urol.* 172, (2004).
411. Abol-Enein, H. & Ghoneim, M. A. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J. Urol.* 165, (2001).
412. Stein, J. P. & Skinner, D. G. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int.* 92, (2003).
413. Yossepowitch, O. et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J. Urol.* 169, (2003).
414. Stein, J. P. et al. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J. Urol.* 173, (2005).
415. Gerharz, E. W., Månsson, A., Hunt, S., Skinner, E. C. & Månsson, W. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. *J. Urol.* 174, (2005).
416. Porter, M. P. & Penson, D. F. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. *J. Urol.* 173, (2005).
417. Wiesner, C. et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J. Urol.* 24, (2006).
418. Thoeny, H. C., Sonnenschein, M. J., Madersbacher, S., Vock, P. & Studer, U. E. Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? *J. Urol.* 168, (2002).
419. Gakis, G., Jentzmik, F., Schrader, M., Stenzl, A. & Sievert, K. D. [Benefits and risks of orthotopic neobladder reconstruction in female patients]. *Aktuelle Urol.* 42, (2011).
420. Stein, J. P., Penson, D. F., Wu, S. D. & Skinner, D. G. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. *J. Urol.* 178, (2007).
421. Stein, J. P. et al. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. *J. Urol.* 154, (1995).
422. Vallancien, G. et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J. Urol.* 168, (2002).
423. 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* 36, (2010).
424. Nielsen, M. E. et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int.* 114, (2014).
425. Porter, M. P., Gore, J. L. & Wright, J. L. Hospital volume and 90-day mortality risk after radical cystectomy: a population-based cohort study. *World J. Urol.* 29, (2011).
426. Hautmann, R. E. et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. *Eur. Urol.* 63, (2013).
427. Cookson, M. S., Chang, S. S., Wells, N., Parekh, D. J. & Smith, J. A. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J. Urol.* 169, (2003).
428. Sabir, E. F. et al. Impact of hospital volume on local recurrence and distant metastasis in bladder cancer patients treated with radical cystectomy in Sweden. *Scand. J. Urol.* 47, (2013).
429. Morgan, T. M. et al. Volume outcomes of cystectomy--is it the surgeon or the setting? *J. Urol.* 188, (2012).
430. Finks, J. F., Osborne, N. H. & Birkmeyer, J. D. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N. Engl. J. Med.* 364, (2011).
431. Corcoran, A. T. et al. Variation in performance of candidate surgical quality measures for muscle-invasive bladder cancer by hospital type. *BJU Int.* 115, (2015).
432. Ravi, P. et al. Benefit in regionalisation of care for patients treated with radical cystectomy: a nationwide inpatient sample analysis. *BJU Int.* 113, (2014).
433. Nuhn, P. et al. External validation of postoperative nomograms for prediction of all-cause mortality, cancer-specific mortality, and recurrence in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Eur. Urol.* 61, (2012).
434. Van Allen, E. M. et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov.* 4, (2014).
435. Madersbacher, S. et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J. Clin. Oncol.* 21, (2003).
436. Bruins, H. M. et al. Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy. *J. Urol.* 182, (2009).
437. Abdollah, F. et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer Epidemiol.* 37, (2013).
438. Bruins, H. M. et al. The Importance of Hospital and Surgeon Volume as Major Determinants of Morbidity and Mortality After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Recommendations by the European Association of Urology Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guideline Panel. *European urology oncology* 3, (2020).

439. Richters, A. et al. Hospital volume is associated with postoperative mortality after radical cystectomy for treatment of bladder cancer. *BJU Int.* 128, (2021).
440. Llorente, C. et al. Effect of hospital volume on 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in Spain. *World J. Urol.* 38, (2020).
441. Pfister, C. et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J. Clin. Oncol.* 40, 2013–2022 (2022).
442. Azuma, H. et al. Total cystectomy versus bladder preservation therapy for locally invasive bladder cancer: effect of combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agent and hemodialysis with concurrent radiation. *Am. J. Clin. Oncol.* 32, 592–606 (2009).
443. Byun, S. J., Kim, J. H., Oh, Y. K. & Kim, B. H. Concurrent chemoradiotherapy improves survival outcome in muscle-invasive bladder cancer. *Radiat. Oncol. J.* 33, 294–300 (2015).
444. James, N. D. et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* 366, 1477–1488 (2012).
445. Weiss, C. et al. Radiochemotherapy With Cisplatin and 5-Fluorouracil After Transurethral Surgery in Patients With Bladder Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* vol. 68 1072–1080 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.054> (2007).
446. Mitin, T. et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *The Lancet Oncology* vol. 14 863–872 Preprint at [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70255-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70255-9) (2013).
447. Herman, J. M. et al. Prospective quality-of-life assessment in patients receiving concurrent gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy. *Urology* 64, 69–73 (2004).
448. Bajorin, D. F. et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine* vol. 384 2102–2114 Preprint at <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034442> (2021).
449. Galsky, M. D. et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in septuagenarians with metastatic urothelial cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* vol. 32 30.e15–30.e21 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.11.001> (2014).
450. Galsky, M. D. et al. Treatment of Patients With Metastatic Urothelial Cancer ‘Unfit’ for Cisplatin-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* vol. 29 2432–2438 Preprint at <https://doi.org/10.1200/jco.2011.34.8433> (2011).
451. Powles, T. et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 383, 1218–1230 (2020).
452. Maase, H. von der 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. *Journal of Clinical Oncology* vol. 18 3068–3077 Preprint at <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.17.3068> (2000).
453. Bellmunt, J. et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* vol. 80 1966–1972 Preprint at [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971115\)80:10<1966::aid-cn-cr14>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971115)80:10<1966::aid-cn-cr14>3.0.co;2-w) (1997).
454. Maisch, P. et al. Outcomes of palliative cystectomy in patients with locally advanced pT4 bladder cancer. *Urol. Oncol.* 39, (2021).
455. Ghahestani, S. M. & Shakhssalim, N. Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: a systematic review. *Urol. J.* 6, (2009).
456. Srinivasan, V., Brown, C. H. & Turner, A. G. A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer. *Clin. Oncol.* 6, (1994).
457. Herr, H. W. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J. Urol.* 138, (1987).
458. Herr, H. W. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J. Clin. Oncol.* 19, (2001).
459. Holmäng, S., Hedelin, H., Anderström, C. & Johansson, S. L. Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J. Urol.* 158, (1997).
460. Solsona, E. et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J. Urol.* 184, (2010).
461. Choudhury, A. et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol.* 22, 246–255 (2021).
462. Korpics, M. et al. Maximizing survival in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing curative bladder-preserving radiotherapy: the impact of radiotherapy dose escalation. *Journal of Radiation Oncology* vol. 6 387–395 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s13566-017-0319-2> (2017).

463. Milosevic, M. et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 69, 80–92 (2007).
464. Søndergaard, J. et al. A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncologica* vol. 53 1321–1328 Preprint at <https://doi.org/10.3109/0284186x.2014.928418> (2014).
465. Tonoli, S. et al. Radical Radiotherapy For Bladder Cancer: Retrospective Analysis of a Series of 459 Patients Treated in an Italian Institution. *Clinical Oncology* vol. 18 52–59 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.clon.2005.06.015> (2006).
466. Shelley, M. D., Barber, J., Wilt, T. & Mason, M. D. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002079 (2002).
467. Booth, C. M. et al. Curative Therapy for Bladder Cancer in Routine Clinical Practice: A Population-based Outcomes Study. *Clinical Oncology* vol. 26 506–514 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.clon.2014.05.007> (2014).
468. Korpics, M. C. et al. Concurrent chemotherapy is associated with improved survival in elderly patients with bladder cancer undergoing radiotherapy. *Cancer* vol. 123 3524–3531 Preprint at <https://doi.org/10.1002/cncr.30719> (2017).
469. Goyal, N. K., Garg, M. & Goel, A. Re: Jason A. Efsthathiou, Daphna Y. Spiegel, William U. Shipley, et al. Long-Term Outcomes of Selective Bladder Preservation by Combined-Modality Therapy for Invasive Bladder Cancer: The MGH Experience. *Eur Urol* 2012;61:705–11. *European Urology* vol. 62 e41 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.054> (2012).
470. Giacalone, N. J., Niemierko, A., Shipley, W. U. & Efsthathiou, J. A. Reply to Saeid Safiri and Erfan Ayubi's Letter to the Editor re: Nicholas J. Giacalone, William U. Shipley, Rebecca H. Clayman, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol* 2017;71:952–60. *Methodological Issues to Avoid Misinterpretation. European urology* vol. 72 e64–e65 (2017).
471. Mak, R. H. et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J. Clin. Oncol.* 32, 3801–3809 (2014).
472. Suer, E. et al. Significance of second transurethral resection on patient outcomes in muscle-invasive bladder cancer patients treated with bladder-preserving multimodal therapy. *World J. Urol.* 34, 847–851 (2016).
473. Ploussard, G. et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur. Urol.* 66, 120–137 (2014).
474. Amestoy, F. et al. Review of hypo-fractionated radiotherapy for localized muscle invasive bladder cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 142, 76–85 (2019).
475. Hoskin, P. J., Rojas, A. M., Bentzen, S. M. & Saunders, M. I. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 28, 4912–4918 (2010).
476. Website. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz296> doi:10.1093/annonc/mdz296.
477. Witjes, J. A. et al. Corrigendum to 'EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees' [*European Urology* 77 (2020) 223-250]. *Eur. Urol.* 78, e48–e50 (2020).
478. Coen, J. J. et al. Bladder Preservation With Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/RTOG 0712-A Randomized Phase II Trial. *J. Clin. Oncol.* 37, 44–51 (2019).
479. Ramani, V. A. C., Maddineni, S. B., Grey, B. R. & Clarke, N. W. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur. Urol.* 57, 1058–1063 (2010).
480. Kulkarni, G. S. et al. Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic. *J. Clin. Oncol.* 35, 2299–2305 (2017).
481. Krasnow, R. E. et al. Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy. *Eur. Urol.* 72, 54–60 (2017).
482. Cohen, S. M., Goel, A., Phillips, J., Ennis, R. D. & Grossbard, M. L. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist* 11, 630–640 (2006).
483. Eswara, J. R. et al. Complications and Long-Term Results of Salvage Cystectomy After Failed Bladder Sparing Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. *Journal of Urology* vol. 187 463–468 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.09.159> (2012).
484. Mitin, T. et al. Long-Term Outcomes Among Patients Who Achieve Complete or Near-Complete Responses After the Induction Phase of Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pooled Analysis of NRG

- Oncology/RTOG 9906 and 0233. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 94, 67–74 (2016).
485. Sanchez, A. et al. Incidence, Clinicopathological Risk Factors, Management and Outcomes of Nonmuscle Invasive Recurrence after Complete Response to Trimodality Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. *J. Urol.* 199, 407–415 (2018).
486. Ritch, C. R. et al. Propensity matched comparative analysis of survival following chemoradiation or radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 121, 745–751 (2018).
487. Cahn, D. B. et al. Contemporary use trends and survival outcomes in patients undergoing radical cystectomy or bladder-preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 123, 4337–4345 (2017).
488. Williams, S. B. et al. Comparing Survival Outcomes and Costs Associated With Radical Cystectomy and Trimodal Therapy for Older Adults With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Surg.* 153, 881–889 (2018).
489. Fahmy, O. et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol. Oncol.* 36, 43–53 (2018).
490. Efstathiou, J. A. et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J. Clin. Oncol.* 27, 4055–4061 (2009).
491. Liu, W., Liu, X. & Li, S. Re: Robert A. Huddart, Emma Hall, Rebecca Lewis, et al. Patient-reported Quality of Life Outcomes in Patients Treated for Muscle-invasive Bladder Cancer with Radiotherapy ± Chemotherapy in the BC2001 Phase III Randomised Controlled Trial. *Eur Urol* 2020;77:260–8. *European Urology* vol. 77 e154–e155 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.02.014> (2020).
492. Mak, K. S. et al. Quality of Life in Long-term Survivors of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 96, 1028–1036 (2016).
493. Sherry, A. D., Stewart, A., Luo, G. & Kirschner, A. N. Intensity-Modulated Radiotherapy is Superior to Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in the Trimodality Management of Muscle-Invasive Bladder Cancer with Daily Cone Beam Computed Tomography Optimization. *J. Radiat. Oncol.* 8, 395–403 (2019).
494. Quirt, J. S., Siemens, D. R., Zaza, K., Mackillop, W. J. & Booth, C. M. Patterns of Referral to Radiation Oncology among Patients with Bladder Cancer: a Population-based Study. *Clinical Oncology* vol. 29 171–179 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.09.018> (2017).
495. Zaghoul, M. S. et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg.* 153, e174591 (2018).
496. Iwata, T. et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol. Oncol.* 37, 659–671 (2019).
497. Slack, N. H., Bross, I. D. J. & Prout, G. R. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. *Journal of Surgical Oncology* vol. 9 393–405 Preprint at <https://doi.org/10.1002/jso.2930090410> (1977).
498. Bellmunt, J. *Bladder Cancer, An Issue of Hematology/Oncology Clinics of North America*, (Elsevier Health Sciences, 2015).
499. Ghoneim, M. A., Ashamalla, A. K., Awaad, H. K. & Whitmore, W. F., Jr. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J. Urol.* 134, 266–268 (1985).
500. Anderström, C., Johansson, S., Nilsson, S., Unsgaard, B. & Wahlqvist, L. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur. Urol.* 9, 142–147 (1983).
501. Blackard, C. E. & Byar, D. P. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and 3 carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 108, 875–878 (1972).
502. Huncharek, M., Muscat, J. & Geschwind, J. F. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 18, 1931–1934 (1998).
503. El-Monim, H. A. et al. A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol. Oncol.* 31, 359–365 (2013).
504. Malkowicz, S. B. et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 69, (2007).
505. Karakiewicz, P. I. et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 176, (2006).
506. Zaak, D. et al. Predicting individual outcomes after radical cystectomy: an external validation of current nomograms. *BJU Int.* 106, (2010).
507. Giannarini, G. et al. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? *Eur. Urol.* 58, (2010).
508. Volkmer, B. G., Kuefer, R., Bartsch, G. C., Gust, K. & Hautmann, R. E. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit? *J. Urol.* 181, (2009).
509. Boorjian, S. A. et al. Detection of asymptomatic recur-

- rence during routine oncological followup after radical cystectomy is associated with improved patient survival. *J. Urol.* 186, (2011).
510. Huguet, J. Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. *Actas Urol. Esp.* 37, (2013).
511. Ghoneim, M. A. et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J. Urol.* 180, (2008).
512. Donat, S. M. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? *World J. Urol.* 24, (2006).
513. Mathers, M. J. et al. Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. *World J. Urol.* 26, (2008).
514. Vrooman, O. P. & Witjes, J. A. Follow-up of patients after curative bladder cancer treatment: guidelines vs. practice. *Curr. Opin. Urol.* 20, (2010).
515. Cagiannos, I. & Morash, C. Surveillance strategies after definitive therapy of invasive bladder cancer. *Can. Urol. Assoc. J.* 3, (2009).
516. Bekku, K. et al. Could salvage surgery after chemotherapy have clinical impact on cancer survival of patients with metastatic urothelial carcinoma? *Int. J. Clin. Oncol.* 18, (2013).
517. Lehmann, J. et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). *Eur. Urol.* 55, (2009).
518. Zattoni, F. et al. 18F-FDG PET/CT and Urothelial Carcinoma: Impact on Management and Prognosis—A Multicenter Retrospective Study. *Cancers* vol. 11 700 Preprint at <https://doi.org/10.3390/cancers11050700> (2019).
519. Fahmy, O. et al. Urethral recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol. Oncol.* 36, (2018).
520. Varol, C., Thalmann, G. N., Burkhard, F. C. & Studer, U. E. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J. Urol.* 172, (2004).
521. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Uroweb - European Association of Urology <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.
522. Gakis, G. et al. Systematic Review on the Fate of the Remnant Urothelium after Radical Cystectomy. *Eur. Urol.* 71, (2017).
523. Picozzi, S. et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J. Urol.* 188, (2012).
524. Sanderson, K. M., Cai, J., Miranda, G., Skinner, D. G. & Stein, J. P. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J. Urol.* 177, (2007).
525. Stewart-Merrill, S. B. et al. Evaluation of current surveillance guidelines following radical cystectomy and proposal of a novel risk-based approach. *Urol. Oncol.* 33, (2015).
526. Martini, A. et al. Oncologic Surveillance for Variant Histology Bladder Cancer after Radical Cystectomy. *J. Urol.* 206, (2021).
527. Gupta, A. et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* 32, (2014).
528. Horwich, A. et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer—an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees†. *Ann. Oncol.* 30, (2019).
529. Witjes, J. A. et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer—An International Collaborative Multistakeholder Effort †: Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *Eur. Urol.* 77, (2020).
530. Hautmann, R. E. et al. Functional Outcome and Complications following Ileal Neobladder Reconstruction in Male Patients without Tumor Recurrence. More than 35 Years of Experience from a Single Center. *J. Urol.* 205, (2021).
531. Stenzl, A. et al. Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. *Cancer* 92, (2001).
532. Shah, S. H. et al. Ureteroenteric Strictures After Open Radical Cystectomy and Urinary Diversion: The University of Southern California Experience. *Urology* 86, (2015).
533. Bartsch, G. et al. Urinary functional outcomes in female neobladder patients. *World J. Urol.* 32, (2014).
534. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J. Clin.* 71, (2021).
535. International Agency for Research on Cancer. Globocan. Argentina fact sheet. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/32-argentina-fact-sheets.pdf>.
536. Babjuk, M. et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (T1, T1 and CIS). in *EAU Guidelines* (ed. EAU Guidelines Office) (2022).
537. Soria, F. et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J. Urol.* 35, 379–387 (2017).
538. Almås, B., Halvorsen, O. J., Johannesen, T. B. & Beisland, C. Higher than expected and significantly increasing incidence of upper tract urothelial carcinoma. A population based study. *World J. Urol.* 39,

- 3385–3391 (2021).
539. Green, D. A. et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J. Urol.* 189, 1214–1221 (2013).
540. Cosentino, M. et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J. Urol.* 31, 141–145 (2013).
541. Singla, N. et al. A Multi-Institutional Comparison of Clinicopathological Characteristics and Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma in China and the United States. *J. Urol.* 197, 1208–1213 (2017).
542. Xylinas, E. et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur. Urol.* 61, 1069–1070 (2012).
543. Li, W.-M. et al. Oncologic Outcomes Following Three Different Approaches to the Distal Ureter and Bladder Cuff in Nephroureterectomy for Primary Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *European Urology* vol. 57 963–969 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.12.032> (2010).
544. Miller, E. B., Eure, G. R. & Schellhammer, P. F. Upper tract transitional cell carcinoma following treatment of superficial bladder cancer with BCG. *Urology* 42, 26–30 (1993).
545. Herr, H. W. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. *J. Clin. Oncol.* 16, 1099–1102 (1998).
546. Nishiyama, N. et al. Upper tract urothelial carcinoma following intravesical bacillus Calmette–Guérin therapy for nonmuscle-invasive bladder cancer: Results from a multi-institutional retrospective study. *Urol. Oncol.* 36, 306.e9–306.e15 (2018).
547. Sanderson, K. M. & Rouprêt, M. Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. *BJU Int.* 100, 11–16 (2007).
548. Soloway, M. & Ayyathurai, R. Monitoring of the upper urinary tract in patients with bladder cancer. *Indian Journal of Urology* vol. 27 238 Preprint at <https://doi.org/10.4103/0970-1591.82844> (2011).
549. Margulis, V. et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 115, 1224–1233 (2009).
550. Browne, B. M., Stensland, K. D., Moynihan, M. J. & Canes, D. An Analysis of Staging and Treatment Trends for Upper Tract Urothelial Carcinoma in the National Cancer Database. *Clin. Genitourin. Cancer* 16, e743–e750 (2018).
551. Audenet, F. et al. Clonal Relatedness and Mutational Differences between Upper Tract and Bladder Urothelial Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 25, 967–976 (2019).
552. Umar, A. et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* vol. 96 261–268 Preprint at <https://doi.org/10.1093/jnci/djh034> (2004).
553. Therkildsen, C. et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol. Oncol.* 12, 1286–1295 (2018).
554. Rouprêt, M., Yates, D. R., Comperat, E. & Cussenot, O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur. Urol.* 54, 1226–1236 (2008).
555. Acher, P., Kiela, G., Thomas, K. & O'Brien, T. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int.* 106, 300–302 (2010).
556. Ju, J. Y. et al. Universal Lynch Syndrome Screening Should be Performed in All Upper Tract Urothelial Carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 42, 1549–1555 (2018).
557. Gayhart, M. G. et al. Universal Mismatch Repair Protein Screening in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 154, 792–801 (2020).
558. Metcalfe, M. J. et al. Universal Point of Care Testing for Lynch Syndrome in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J. Urol.* 199, 60–65 (2018).
559. Pradere, B., Lotan, Y. & Roupret, M. Lynch syndrome in upper tract urothelial carcinoma: significance, screening, and surveillance. *Curr. Opin. Urol.* 27, 48–55 (2017).
560. Audenet, F. et al. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patient-specific risk identification tool. *BJU Int.* 110, E583–9 (2012).
561. Schneider, B. et al. Loss of Mismatch-repair Protein Expression and Microsatellite Instability in Upper Tract Urothelial Carcinoma and Clinicopathologic Implications. *Clin. Genitourin. Cancer* 18, e563–e572 (2020).
562. Ito, T. et al. Prevalence of Lynch syndrome among patients with upper urinary tract carcinoma in a Japanese hospital-based population. *Japanese Journal of Clinical Oncology* vol. 50 80–88 Preprint at <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz140> (2020).
563. Colin, P. et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int.* 104, 1436–1440 (2009).
564. Dickman, K. G., Fritsche, H.-M., Grollman, A. P.,

- Thalmann, G. N. & Catto, J. Epidemiology and Risk Factors for Upper Urinary Urothelial Cancers. *Upper Tract Urothelial Carcinoma* 1–30 Preprint at https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1501-9_1 (2015).
565. McLaughlin, J. K. et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res.* 52, 254–257 (1992).
566. Chen, C.-H. & Pu, Y.-S. Arsenics and Urothelial Carcinoma. *Health Hazards of Environmental Arsenic Poisoning* 51–64 Preprint at https://doi.org/10.1142/9789814291828_0004 (2011).
567. López, J. F., Fernández, M. I. & Coz, L. F. Arsenic exposure is associated with significant upper tract urothelial carcinoma health care needs and elevated mortality rates. *Urol. Oncol.* 38, 638.e7–638.e13 (2020).
568. Grollman, A. P. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. *Environ. Mol. Mutagen.* 54, 1–7 (2013).
569. Jordan, S. A. & Perwaiz, S. Aristolochic Acids. *Encyclopedia of Toxicology* 298–301 Preprint at <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386454-3.01164-7> (2014).
570. Cosyns, J.-P. Aristolochic acid and ‘Chinese herbs nephropathy’: a review of the evidence to date. *Drug Saf.* 26, 33–48 (2003).
571. Rosenquist, T. A. & Grollman, A. P. Mutational signature of aristolochic acid: Clue to the recognition of a global disease. *DNA Repair* vol. 44 205–211 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2016.05.027> (2016).
572. Hoang, M. L. et al. Mutational signature of aristolochic acid exposure as revealed by whole-exome sequencing. *Sci. Transl. Med.* 5, 197ra102 (2013).
573. Jelaković, B. et al. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. *Kidney Int.* 81, 559–567 (2012).
574. Nortier, J. L. & Vanherweghem, J. L. Renal interstitial fibrosis and urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *Toxicology* 181–182, 577–580 (2002).
575. Sidorenko, V. S. et al. Bioactivation of the human carcinogen aristolochic acid. *Carcinogenesis* 35, 1814–1822 (2014).
576. Huang, C.-C. et al. Gender Is a Significant Prognostic Factor for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Large Hospital-Based Cancer Registry Study in an Endemic Area. *Frontiers in Oncology* vol. 9 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00157> (2019).
577. Xiong, G. et al. Aristolochic acid containing herbs induce gender-related oncological differences in upper tract urothelial carcinoma patients. *Cancer Manag. Res.* 10, 6627–6639 (2018).
578. Chen, C.-H. et al. Additive Effects of Arsenic and Aristolochic Acid in Chemical Carcinogenesis of Upper Urinary Tract Urothelium. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 30, 317–325 (2021).
579. Zaitu, M., Kawachi, I., Takeuchi, T. & Kobayashi, Y. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. *Cancer Epidemiol.* 48, 36–40 (2017).
580. Roupêt, M. et al. Genetic variability in 8q24 confers susceptibility to urothelial carcinoma of the upper urinary tract and is linked with patterns of disease aggressiveness at diagnosis. *J. Urol.* 187, 424–428 (2012).
581. Kiss, B. et al. Stenting Prior to Cystectomy is an Independent Risk Factor for Upper Urinary Tract Recurrence. *J. Urol.* 198, 1263–1268 (2017).
582. Sountoulides, P. et al. Does Ureteral Stenting Increase the Risk of Metachronous Upper Tract Urothelial Carcinoma in Patients with Bladder Tumors? A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Urol.* 205, 956–966 (2021).
583. Sakano, S. et al. Impact of variant histology on disease aggressiveness and outcome after nephroureterectomy in Japanese patients with upper tract urothelial carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.* 20, 362–368 (2015).
584. Subiela, J. D. et al. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in predicting stage and grade at final pathology in upper tract urothelial carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 46, 1989–1997 (2020).
585. Gospodarowicz, M. K., Brierley, J. D. & Wittekind, C. TNM Classification of Malignant Tumours. (John Wiley & Sons, 2017).
586. Humphrey, P. A., Moch, H., Cubilla, A. L., Ulbright, T. M. & Reuter, V. E. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur. Urol.* 70, 106–119 (2016).
587. International Agency for Research on Cancer. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. (IARC, 2004).
588. Fujii, Y. et al. Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 39, 793–809.e8 (2021).
589. Inman, B. A., Tran, V.-T., Fradet, Y. & Lacombe, L. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer* 115, 2853–2862 (2009).
590. Cowan, N. C. CT urography for hematuria. *Nature Reviews Urology* vol. 9 218–226 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.32> (2012).
591. Baard, J. et al. Contemporary patterns of presentation, diagnostics and management of upper tract urothelial cancer in 101 centres: the Clinical Research Office of the Endourological Society Global upper tract urothelial carcinoma registry. *Curr. Opin. Urol.* 31, 354–362 (2021).

592. Janisch, F. et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World J. Urol.* 38, 1165–1175 (2020).
593. Millán-Rodríguez, F. et al. Conventional CT signs in staging transitional cell tumors of the upper urinary tract. *Eur. Urol.* 35, 318–322 (1999).
594. Razavi, S. A., Sadigh, G., Kelly, A. M. & Cronin, P. Comparative Effectiveness of Imaging Modalities for the Diagnosis of Upper and Lower Urinary Tract Malignancy: A Critically Appraised Topic. *Academic Radiology* vol. 19 1134–1140 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.acra.2012.05.004> (2012).
595. Witjes, J. A. et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur. Urol.* 57, 607–614 (2010).
596. Yamasaki, M. et al. The Paris System for reporting urinary cytology improves the negative predictive value of high-grade urothelial carcinoma. *BMC Urol.* 22, 51 (2022).
597. Nikas, I. P. et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: A Meta-Analysis. *J Pers Med* 12, (2022).
598. Messer, J. et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU International* no–no Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2010.09899.x> (2011).
599. Malm, C., Grahm, A., Jaremko, G., Tribukait, B. & Brehmer, M. Diagnostic accuracy of upper tract urothelial carcinoma: how samples are collected matters. *Scand. J. Urol.* 51, 137–145 (2017).
600. Wang, L.-J., Wong, Y.-C., Chuang, C.-K., Huang, C.-C. & Pang, S.-T. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J. Urol.* 181, 524–31; discussion 531 (2009).
601. Lee, K. S., Zeikus, E., DeWolf, W. C., Rofsky, N. M. & Pedrosa, I. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin. Radiol.* 65, 185–192 (2010).
602. McHale, T., Ohori, N. P., Cieply, K. M., Sherer, C. & Bastacky, S. I. Comparison of urinary cytology and fluorescence in situ hybridization in the detection of urothelial neoplasia: An analysis of discordant results. *Diagn. Cytopathol.* 47, 282–288 (2019).
603. Jin, H. et al. A comprehensive comparison of fluorescence in situ hybridization and cytology for the detection of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Medicine* vol. 97 e13859 Preprint at <https://doi.org/10.1097/md.0000000000013859> (2018).
604. Rojas, C. P. et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* vol. 31 1696–1700 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.05.010> (2013).
605. Smith, A. K. et al. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. *Urology* 78, 82–86 (2011).
606. Ishikawa, S. et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence and survival in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J. Urol.* 184, 883–887 (2010).
607. Clements, T. et al. High-grade ureteroscopic biopsy is associated with advanced pathology of upper-tract urothelial carcinoma tumors at definitive surgical resection. *J. Endourol.* 26, 398–402 (2012).
608. Brien, J. C. et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J. Urol.* 184, 69–73 (2010).
609. Sharma, V. et al. The Impact of Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnostic Modality on Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy: A Single Institution Series and Updated Meta-Analysis. *J. Urol.* 206, 558–567 (2021).
610. Bus, M. T. J. et al. Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer: technology, thresholds, and clinical applications. *J. Endourol.* 29, 113–123 (2015).
611. Knoedler, J. J. & Raman, J. D. Advances in the management of upper tract urothelial carcinoma: improved endoscopic management through better diagnostics. *Ther. Adv. Urol.* 10, 421–429 (2018).
612. Breda, A. et al. Correlation Between Confocal Laser Endomicroscopy (Cellvizio) and Histological Grading of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Step Forward for a Better Selection of Patients Suitable for Conservative Management. *Eur Urol Focus* 4, 954–959 (2018).
613. Bus, M. T. J. et al. Optical Coherence Tomography as a Tool for In Vivo Staging and Grading of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Study of Diagnostic Accuracy. *J. Urol.* 196, 1749–1755 (2016).
614. Collà Ruvolo, C. et al. Tumor Size Predicts Muscle-invasive and Non-organ-confined Disease in Upper Tract Urothelial Carcinoma at Radical Nephroureterectomy. *Eur Urol Focus* 8, 498–505 (2022).
615. Voskuilen, C. S. et al. Diagnostic Value of F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography for Lymph Node Staging in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol* 3, 73–79 (2020).
616. van Doeveren, T., van der Mark, M., van Leeuwen, P.

- J., Boormans, J. L. & Aben, K. K. H. Rising incidence rates and unaltered survival rates for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a Dutch population-based study from 1993 to 2017. *BJU Int.* 128, 343–351 (2021).
617. Lughezzani, G. et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur. Urol.* 62, 100–114 (2012).
618. Kaczmarek, K., Lemiński, A., Gołąb, A. & Słojewski, M. Survival differences of patients with ureteral versus pelvicalyceal tumours: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Medical Science* vol. 17 603–612 Preprint at <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.89893> (2021).
619. Pelcovits, A. et al. Outcomes of upper tract urothelial carcinoma with isolated lymph node involvement following surgical resection: implications for multi-modal management. *World J. Urol.* 38, 1243–1252 (2020).
620. Raza, S. J. et al. Lymph node density for stratification of survival outcomes with node positive upper tract urothelial carcinoma. *Can. J. Urol.* 26, 9852–9858 (2019).
621. Roscigno, M. et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur. Urol.* 60, 776–783 (2011).
622. Liu, W., Sun, L., Guan, F., Wang, F. & Zhang, G. Prognostic Value of Lymphovascular Invasion in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma after Radical Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis. Markers* 2019, 7386140 (2019).
623. Seisen, T., Colin, P. & Rouprêt, M. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat. Rev. Urol.* 12, 155–166 (2015).
624. Seisen, T. et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur. Urol.* 67, 1122–1133 (2015).
625. Zhang, X., Bu, R., Liu, Z., Wu, B. & Bai, S. Development and Validation of a Model for Predicting Intravesical Recurrence in Organ-confined Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Patients after Radical Nephroureterectomy: a Retrospective Study in One Center with Long-term Follow-up. *Pathology & Oncology Research* vol. 26 1741–1748 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00748-4> (2020).
626. Ito, A. et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J. Clin. Oncol.* 31, 1422–1427 (2013).
627. O'Brien, T. et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur. Urol.* 60, 703–710 (2011).
628. Luo, H. L., Chen, Y. T., Cheng, Y. T. & Chiang, P. H. Re: Thomas Seisen, Benoit Peyronnet, Jose Luis Dominguez-Escrig, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur. Urol.* 2016;70:1052–68: Preoperative Bladder Cancer History and Chronic Kidney Disease Are Associated with Occult Renal Pelvis Cancer in Preoperative Solitary Ureteral Cancer. *European urology* vol. 71 e109–e110 (2017).
629. Kleinmann, N. et al. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS): an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 21, 776–785 (2020).
630. Cutress, M. L. et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int.* 110, 1608–1617 (2012).
631. Cornu, J.-N. et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J. Urol.* 28, 151–156 (2010).
632. Jeldres, C. et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J. Urol.* 183, 1324–1329 (2010).
633. Lughezzani, G. et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: a population-based study of 2299 patients. *Eur. J. Cancer* 45, 3291–3297 (2009).
634. Foerster, B. et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. *Urol. Oncol.* 37, 430–436 (2019).
635. Gallioli, A. et al. Adjuvant Single-Dose Upper Urinary Tract Instillation of Mitomycin C After Therapeutic Ureteroscopy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Single-Centre Prospective Non-Randomized Trial. *J. Endourol.* 34, 573–580 (2020).
636. Birtle, A. et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 395, 1268–1277 (2020).
637. Ariane, M. M. et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas

- (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. *Ann. Surg. Oncol.* 19, 301–308 (2012).
638. Peyronnet, B. et al. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. *Eur Urol Focus* 5, 205–223 (2019).
639. Dominguez-Escrig, J. L. et al. Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *European urology focus* 5, (2019).
640. Dong, F. et al. Lymph node dissection could bring survival benefits to patients diagnosed with clinically node-negative upper urinary tract urothelial cancer: a population-based, propensity score-matched study. *Int. J. Clin. Oncol.* 24, (2019).
641. Moschini, M. et al. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy. *World J. Urol.* 35, (2017).
642. Zareba, P., Rosenzweig, B., Winer, A. G. & Coleman, J. A. Association between lymph node yield and survival among patients undergoing radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper tract. *Cancer* 123, (2017).
643. Rosiello, G. et al. Contemporary conditional cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with nonmetastatic urothelial carcinoma of upper urinary tract. *J. Surg. Oncol.* 121, (2020).
644. Shigeta, K. et al. The Conditional Survival with Time of Intravesical Recurrence of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J. Urol.* 198, (2017).
645. Bagley, D. H. & Grasso, M. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J. Urol.* 28, (2010).
646. Mohapatra, A. et al. Importance of long-term follow-up after endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma and factors leading to surgical management. *Int. Urol. Nephrol.* 52, (2020).
647. Cancer today. <http://gco.iarc.fr/today/home>.