

Indicaciones de cistectomía en el carcinoma transicional de vejiga superficial (Ta-T1-CIS)

Indications of cystectomy in superficial transitional bladder cancer (Ta-T1-CIS)

Dr. Frattini, G.

Objetivo: Establecer cuáles son las indicaciones para realizar una cistectomía radical en los tumores superficiales de vejiga.

Materiales y métodos: Se efectuó un análisis bibliográfico de las principales publicaciones urológicas. La información fue obtenida de Medline, Journals y abstracts de Congresos recientes, con el objeto de establecer los criterios actuales para indicar una cistectomía radical en los tumores superficiales de vejiga.

Resultados: La incidencia del cáncer vesical ha aumentado en los últimos 20 años y, sin embargo, la tasa de mortalidad ha disminuido casi un 8% en ese periodo.

Existen hechos ocurridos en la terapéutica de estos tumores que pueden explicar este hallazgo: la aparición de la inmunoterapia con BCG y el desarrollo de neovejigas continentales, que han motivado a cirujanos y pacientes a aceptar la cistectomía radical en el tratamiento de tumores superficiales. Se ha demostrado que aquellos tumores pT1-G3 tienen altas tasas de recurrencia y progresión, especialmente si se asocian con otros factores de riesgo como: carcinoma *in situ*, multifocalidad, recurrencias frecuentes, infiltración profunda de la submucosa, paciente joven, P-53 positivo. La inmunoterapia con BCG ha demostrado disminuir la tasa de progresión de estos tumores si se utilizan esquemas con mantenimiento de la vacuna.

Frente a los fracasos de la BCG, la realización de una cistectomía radical ante recidivas tumorales superficiales, ha presentado tasas de sobrevida muy superiores a las observadas en recidivas infiltrantes de músculo (T2 o mayores).

Conclusiones: La cistectomía radical puede indicarse en tumores de alto riesgo con fracasos en la terapia con BCG, en pacientes con múltiples resecciones previas, en pacientes con enfermedad vesical irreseccable y en situaciones especiales donde el tumor inicial asocia múltiples factores de alto riesgo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de vejiga, Cistectomía.

Purpose: To establish the indications to perform a radical cystectomy in patients with superficial bladder tumours.

Materials and methods: A bibliographic review was performed. The information was gathered from Medline, current urology journals, and abstracts from recent urological meetings, with the purpose of establishing the actual criteria to perform a radical cystectomy in superficial bladder tumours.

Results: Incidence of bladder cancer has increased over the last 20 years, nevertheless mortality has decreased almost 8% during this period.

There are two changes in therapeutic of bladder cancer that may explain those findings: the introduction of immunotherapy with BCG and the development of ortotopic continent neobladders, that

Servicio de Urología Clínica Privada
Pueyrredón, Mar del Plata,
Argentina
Tel.: 54-223-4911989
e-mail: gfrattini@cpuey.com.ar

motivates surgeons and patients to accept radical cystectomy as a treatment in superficial bladder tumours.

It is well known that pT1-G3 tumours have a high rate of recurrence and progression, especially when is associated with other risk factors as: CIS, multifocality, frequent recurrences, deep infiltration of submucosa, young patients and P-53 positive.

BCG immunotherapy has proved to diminish the rate of progression of these tumours if maintenance schedules of the vaccine are used.

In BCG failures, radical cystectomy has better results when is performed if the recurrence is still superficial.

Conclusions: Radical cystectomy can be indicated in high risk tumours of the bladder with BCG failures, in patients with multiple endoscopic resections of bladder tumours, in tumours that cannot be completely removed, or in special situations when the primitive tumour has various high risk factors associated.

KEYWORDS: Bladder cancer; Cistectomy.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma transicional de vejiga es el cuarto tumor en frecuencia en hombres y el octavo en el sexo femenino, siendo la edad media al diagnóstico de 65 años¹.

De acuerdo con su comportamiento biológico variable se la considera una neoplasia de características heterogéneas².

Debido a esta naturaleza variable se han utilizado una gran cantidad de tratamientos con el fin de preservar las vejigas y las vidas de los pacientes².

El objetivo de la presente revisión es el de establecer en qué momento es oportuno abandonar el tratamiento conservador en los tumores superficiales de la vejiga, y proceder a realizar una cistectomía en el intento de adelantarse a la progresión tumoral y la muerte debida a cáncer vesical.

La incidencia de cáncer vesical se ha incrementado desde 1980 y, sin embargo, la mortalidad por dicha enfermedad ha disminuido un 8% entre 1980 y 1995^{3,4}.

¿Cómo puede explicarse esta diferencia?

Es sabido que la aparición del cáncer vesical se ve influida por factores ambientales como el tabaco, químicos, etc.^{3,5}, que podrían justificar este aumento de la incidencia.

Debe tenerse en cuenta, además, que una mejoría en la educación de los médicos y la población en relación con los síntomas y signos del cáncer vesical, ha permitido, en las últimas décadas, un incremento en su diagnóstico, con el soporte de métodos de *screening* y de detección más avanzados⁶.

Al respecto, el Dr. Soloway ha encontrado una significativa disminución en el número de tumores infiltra-

tivos en el momento del primer diagnóstico, en relación series similares anteriores a 1992 del mismo autor⁶.

Este incremento en la detección de tumores superficiales ;justifica de por sí la mejoría en la sobrevida observada en los últimos años?

Es posible, sin embargo la bibliografía al respecto es contradictoria, ya que se le objeta al Dr. Soloway basarse sólo en series de cistectomía⁷, y existen revisiones como la de la *Eastern Virginia Medical School* donde se observa que el porcentaje de tumores infiltrativos al diagnóstico se ha mantenido estable, en valores cercanos al 29% desde 1976 al 2000⁸.

Si la biología de estos tumores no ha variado, ¿a qué se debe entonces la disminución en la mortalidad por cáncer vesical?

Hay dos hechos significativos que cambiaron la terapéutica del cáncer vesical desde los años '80 y que podrían explicar la mejoría en la sobrevida observada desde entonces:

- la aparición de la inmunoterapia con BCG a partir de los trabajos de *Morales* y su difusión mundial a partir de los '80⁹ y
- el desarrollo de un mayor número de derivaciones urinarias continentales, muchas de ellas ortotópicas, que han motivado a cirujanos y pacientes a aceptar la cistectomía en tumores superficiales de alto riesgo, sin comprometer demasiado la calidad de vida.^{10,11,12}

La veracidad de esta hipótesis podría avalarse también con el hecho de que la sobrevida post-cistectomía radical en tumores infiltrativos no ha variado mucho en

las últimas décadas, con porcentajes cercanos al 50% a 5 años en la mayoría de las series^{5,13,14,15}.

Tampoco han variado estos resultados los esquemas de preservación vesical con diversas modalidades de quimio y/o radioterapia^{5,13,15,16,17,18,19}.

Siguiendo esta línea teórica, podríamos considerar que podemos mejorar la sobrevida de los pacientes con cáncer vesical si actuamos precozmente, evitando la progresión de tumores superficiales a formas más agresivas y potencialmente mortales.

Es necesario entonces definir grupos de riesgo, identificando a aquellos tumores con características que se asocien con un pronóstico desfavorable.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los dos factores de implicancia pronóstica indiscutida que aumentan el riesgo de progresión a formas musculoinvasoras son el grado y el estadio tumoral.^{5,13,15,20}

Los tumores en estadio T1 y de grado 3, representan aproximadamente el 20% de los tumores superficiales.²¹

Grado tumoral:

Independientemente del T, los tumores grado 3 ocurren en el 70% de los pacientes, con un riesgo de progresión cercano al 45% a los 3 años^{22,23}.

En una serie del *Sloan-Kettering Cancer Center*, analizando tumores en estadio Ta, la presencia de grado 3 tumoral tuvo un riesgo a largo plazo de progresión en estadio y de muerte por cáncer similar a aquellos pacientes con tumores T1.^{24,25}

Estadio tumoral:

Los tumores Ta de bajo grado presentan una baja tasa de progresión (5-9%), mientras que en los T1 puede ser cercana al 45% en casos de alto grado.²⁶

Estudios con seguimiento a largo plazo como los de *Holmang, Herr y Kurth* han mostrado tasas de progresión a estadios invasores entre el 22 y el 39% en pacientes con tumores T1.^{27,28,29}

En un estudio cooperativo local sobre 451 pacientes, la tasa de recidivas fue del 17,1% para los Ta y del 38,1% para los T1 ($p < 0,01$), y la progresión a estadio T2 o mayor fue del 0% en los Ta y del 13,13% en los T1 ($p < 0,01$).³⁰

OTROS FACTORES DE IMPLICANCIA PRONÓSTICA

Carcinoma in situ (CIS):

Histológicamente, el *Carcinoma in situ* constituye un

carcinoma de células transicionales muy indiferenciado confinado al urotelio.³¹

Los pacientes con *carcinoma in situ* tienen la más alta tasa de recurrencias dentro de los tumores superficiales, y con resección transuretral (RTU) sola presentan una tasa de progresión a formas musculoinvasoras de entre el 40 y 80%.³²

De acuerdo con las comunicaciones del *Dr. Bostwick*, la tasa de progresión por año es del 4% para los pacientes con CIS y del 7% (casi el doble) para los T1^{33,34}.

Sin embargo, en los tumores pT1 grado 3, la presencia de *carcinoma in situ* asociado incrementa el riesgo de progresión en forma significativa (65% a 5 años).^{26,35}

Cerca del 10% de los pacientes con CIS tienen metástasis regionales ocultas^{36,37}.

Se ha hallado que aquellos pacientes con CIS que se presentan con síntomas irritativos tienen un intervalo más corto hasta la progresión tumoral³².

Multifocalidad:

El carcinoma transicional suele ser una enfermedad panurotelial⁵, la multifocalidad se ha asociado con mayores tasas de recurrencia y progresión, independientemente del grado y estadio, en los tumores superficiales.^{5,26,38}

En un estudio realizado por nuestro grupo sobre 433 casos, 18 de ellos se presentaron como pT1-G3 multifocales, estos tumores (considerados de alto riesgo) presentaron un número de recidivas similar al grupo general (38,8% vs. 34,4% $p = NS$).

Sin embargo, la tasa de progresión a estadios invasores fue significativamente mayor en los de alto riesgo (16,6% vs. 3,7% $p < 0,001$), encontrándose que el 43% de las recidivas se presentaron como estadios T2 o mayores.³⁹

Profundidad de penetración en la submucosa (T1a-T1b):

Algunos investigadores han propuesto una subdivisión del estadio T1 basándose en la profundidad de penetración del tumor dentro de la *lámina propia* (T1a-T1b e inclusive T1c).²⁶

Si bien no existen datos concluyentes y la reproducibilidad del método de estadificación es cuestionada, algunos artículos han demostrado que los pacientes con tumores que penetran profundamente en la *lámina propia* tienen mayor tasa de progresión y peor sobrevida que los menos invasores (T1a).^{40,41,42}

Múltiples recurrencias:

Se ha demostrado en numerosas series que aquellos pacientes con tumores superficiales que presentan re-

currencias múltiples tienen una mayor probabilidad de progresión, independientemente del estadio y del grado.^{43,44,45}

England menciona que los enfermos con recurrencias múltiples presentaron un mayor riesgo de progresión (43%) y muerte (31%).⁴³

Hrouda analizó 54 pacientes con tumores superficiales que se presentaron con 5 o más recurrencias dentro de los dos años del diagnóstico, y encontró una tasa de progresión del 17% en este grupo.⁴⁴

Edad:

Hemos comentado previamente que el carcinoma transicional de vejiga se caracteriza por presentar altas tasas de recidiva a largo plazo.^{27,28,29}

Sabemos además que muchas de estas recurrencias se asocian con tumores de grados más altos y estadios avanzados.^{27,30} Es razonable suponer entonces que la chance de morir por cáncer vesical metastático a largo plazo será mayor en aquellos pacientes jóvenes, por el solo hecho de contar con más tiempo por delante para presentar recidivas.

Si bien los hallazgos de Yossepowitch y col. contradicen esta hipótesis, los autores destacan el hecho de que la sobrevida de los pacientes jóvenes con tumores superficiales a quienes se les debió realizar una cistectomía fue significativamente menor a la de los más ancianos (41% vs. 24%).⁴⁶

Estudios moleculares han hallado, además, que la mayoría de los tumores de pacientes jóvenes presentan una mayor tasa de anomalías cromosómicas, aneuploidía y sobreexpresión del P-53.⁴⁷

P-53:

La positividad del P-53 (signo indirecto de la mutación del gen supresor de tumores P-53 en el cromosoma 17) ha sido expresada por varios autores como un factor de mal pronóstico en el carcinoma transicional de vejiga.²⁶

La positividad del P-53 se ha correlacionado con alto grado y estadio tumoral, y con elevada proliferación celular en el cáncer vesical.^{26,47,48}

Se ha informado que en los tumores transicionales de pacientes menores de 30 años, es común el hallazgo de positividad en el P-53, lo que podría correlacionarse con mal pronóstico.⁴⁷

Algunos investigadores sugieren que la positividad del P-53 asociada con otros factores de mal pronóstico podría considerarse para indicar una cistectomía precoz en tumores superficiales.^{40,49} Sin embargo, en un reciente artículo de revisión, Smith y col. hallaron que, fuera de la importancia manifiesta de las mutaciones del P-53 en

el desarrollo tumoral, su rol en el manejo del cáncer de vejiga es aún limitado. Los autores concluyen que son necesarios estudios prospectivos para determinar las implicaciones clínicas de este marcador.⁵⁰

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES SUPERFICIALES DE ALTO RIESGO

De lo expresado anteriormente podemos concluir que es indudable que aquellos carcinomas transicionales en estadio pT1 (especialmente los pT1b) y de grado 3 son tumores de alto riesgo de recurrencia y progresión, y que este riesgo podría verse aumentado si el tumor es multifocal, si se asocia con CIS, si tiene historia de múltiples recurrencias, si el paciente es joven y/o si tiene P-53 positivo en la muestra.

Estos tumores requieren una terapéutica específica y un exhaustivo seguimiento, porque es en ellos donde el urólogo puede marcar la diferencia en la sobrevida al prevenir o anticiparse a la progresión tumoral a estadios invasores y potencialmente mortales.

A continuación se exponen las modalidades terapéuticas actualmente aceptadas para este tipo de cánceres.

Quimioprofilaxis e inmunoterapia con BCG

El uso intravesical de la BCG se ha difundido con éxito como terapéutica postoperatoria de los tumores superficiales de vejiga, especialmente aquellos de alto riesgo o con *Carcinoma in situ* (CIS).²⁶

La mayor parte de los estudios clínicos demuestran que la quimioinmuno-profilaxis reduce las recurrencias tumorales postoperatorias, especialmente durante los primeros 2 a 3 años.⁵¹

En la mayor parte de las series la BCG ha demostrado ser superior a thiotepa y doxorubicina en este objetivo.^{52,53,54}

Si bien la literatura no es tan concluyente como con los dos fármacos anteriores, la BCG es, al parecer, también superior a la mitomicina C en la profilaxis de recurrencias iniciales.^{2,55}

Se ha demostrado que una sola dosis de mitomicina C administrada inmediatamente luego de la resección endoscópica, reduce significativamente la tasa de recurrencias a corto plazo. Esto es debido, probablemente, a la acción de este agente contra células tumorales residuales y a su habilidad para prevenir el reimplante de células tumorales exfoliadas.^{2,51,56,57}

Si bien los resultados a corto plazo con estas terapias son alentadores, los estudios con largo seguimiento han demostrado que los esquemas convencionales de quimioterapia no logran disminuir la tasa de recurrencia o progresión en el carcinoma transicional de vejiga.⁵¹

En una revisión realizada por el Dr. Lamm sobre 3.899 pacientes con tumores transicionales que recibieron quimioterapia, incluidos en 22 estudios prospectivos con largo seguimiento, se halló que la progresión de enfermedad fue del 7,5% en el grupo que recibió quimioterapia y del 6,9% en el que recibió RTU sola.⁵⁸

En un extenso análisis bibliográfico conducido por el Dr. J. Smith, los autores concluyen que los agentes intravesicales (quimio-inmunoterapia) utilizados como terapia adyuvante, redujeron la probabilidad de recurrencias tumorales; sin embargo, no hay evidencia de que estos tratamientos afecten la progresión en el largo plazo.⁵⁹

En relación con el fracaso de la BCG en evitar la progresión tumoral debe mencionarse que, la mayor parte de los trabajos revisados por el grupo de Smith, utilizaron esquemas con cursos de 6 semanas solamente. Este esquema es actualmente considerado subóptimo en tumores de alto riesgo.⁵¹

Este es un dato a tener en cuenta, ya que revisiones más recientes efectuadas por el Dr. Lamm sobre 4.863 pacientes han demostrado que el esquema de inducción y mantenimiento "6+3" propuesto por el SWOG (que consiste en una inducción de 6 semanas seguidas de 3 instilaciones semanales a los 3-6 meses y luego cada 6 meses por 3 años) mostró no sólo un menor índice de recidivas y un mayor tiempo a la recurrencia, sino que también redujo la tasa de progresión y mejoró la supervivencia de los pacientes.^{60,61,62}

En síntesis: resulta razonable el uso de una dosis inicial y única de un agente quimioterápico como la Mitomicina C inmediatamente después de la resección endoscópica para matar células residuales y disminuir el implante tumoral.

De confirmarse luego que se trata de un tumor de alto riesgo (pT1-G3, CIS, multifocal u otro de los factores mencionados), la recomendación más aceptada sería iniciar una inducción de 6 semanas con BCG seguidas de un mantenimiento por 3 años (esquema "6+3").

Definición de fracaso de la BCG

Puede definirse como fracaso de la terapia con BCG a la persistencia de tumor en la vejiga luego de 6 meses del curso inicial de 6 semanas.⁶³

Solsona ha publicado que en análisis uni y multivariados la respuesta clínica a los 3 meses del tratamiento con BCG es un significativo factor predictor de progresión.⁶⁴

En la opinión del Dr. Herr, la toma de biopsias a los 3 meses es demasiado precoz, ya que no se le ha dado tiempo a la vacuna para actuar (considerando a la BCG como un "complemento" de la cirugía).⁶³

Esto es cierto, puesto que la BCG, por su mecanismo

de acción, actúa no sólo en la prevención de recurrencias, sino que tiene un efecto antitumoral indirecto.^{2,51,5}

El autor analizó 93 casos de tumores superficiales tratados con BCG y biopsiados a los 3 y 6 meses. A los 3 meses, el 43% tuvo tumor residual, mientras que a los 6 meses sólo el 20% tuvo recurrencia o persistencia tumoral.⁶⁵

Esta reducción de los tumores residuales observada a los 6 meses sólo puede ser debida al efecto antitumoral de la vacuna.

De este modo, parece razonable concluir que aquellos pacientes con tumor residual a los 6 meses de iniciado el tratamiento son los que deben considerarse como verdaderos fracasos de la BCG.

Dichos pacientes no respondedores a los 6 meses se hallan en un alto riesgo de progresión.⁶⁶

El problema de la subestadificación y la persistencia tumoral

Herr analizó 96 casos a quienes se les efectuó una segunda resección dentro de 2 a 6 semanas de la RTU inicial sin haber recibido en el intervalo ningún otro tratamiento.

Sorpresivamente, el 75% tuvo tumor residual y el 29% se presentó en un estadio superior al inicial.⁶⁷

Este porcentaje de subestadificación, cercano al 30% en algunas series, ha sido corroborado por otros autores y puede ser debido a fallas en la toma de las muestras (RTU) o a errores del patólogo que las analiza.^{68,69,70}

En un interesante estudio prospectivo no randomizado, Grimm y col. hallaron una alta tasa de tumor residual luego de la RTU inicial (33% en su serie de 124 pacientes con tumores superficiales, 81% en el sitio del tumor inicial).

Los autores concluyen que la re-resección rutinaria dentro de las 7 semanas de la primera en los tumores de alto riesgo es una conducta razonable, ya que sus pacientes estuvieron libres de recurrencia a 5 años en el 63% de los casos del grupo vuelto a reseccionar, mientras que esta tasa fue del 47% en el grupo que fuera reseccionado sólo una vez ($p = < 0,03$). Solamente el 3% de su serie progresó a estadios invasores.⁶⁹

Opciones frente al fracaso de la inmunoterapia

En este punto es importante definir grupos de pacientes:

- Aquellos pacientes que respondieron favorablemente a BCG y que recurren luego de 2 o 3 años: estos casos tienen altas probabilidades de responder nuevamente a la vacuna.⁶³
- aquellos con recurrencias precoces: aquí podrían in-

tentarse otros esquemas si se decide adoptar una conducta conservadora, especialmente si la recurrencia es sólo con CIS (que ha demostrado tener una menor tasa de progresión que los T1).^{33,34}

La valrubicina es una antraciclina que penetra en la pared vesical más profundamente que los tumores T1 y que ha sido aprobada recientemente por la FDA para el tratamiento del CIS refractario.^{31,51}

Si bien la tasa de respuestas completas es baja (entre el 20 y el 30%) puede ser una opción en aquellos pacientes a quienes no se les quiere proponer una cistectomía precoz.^{71,72,73}

Lamm sugiere el uso de BCG más interferón en estos pacientes, pero lo considera como una estrategia de riesgo.⁷⁴

INDICACIONES DE CISTECTOMÍA Y CONCLUSIONES

Indudablemente, la cistectomía radical no es un tratamiento a considerar inicialmente en los tumores superficiales de vejiga. Antes de tomar esta decisión es importante sopesar los factores mencionados en párrafos anteriores:

- Es conocido que las formas musculoinvasoras de la enfermedad, son variedades que potenciamente matan a pacientes en el 50% de los casos, independientemente del tratamiento administrado.^{5,13,14,15}
- También sabemos que la tasa de progresión a T2 o mayor de los tumores superficiales de alto riesgo (pT1-G3 / CIS, con o sin otros factores agregados) puede ser cercana al 40%.^{22,23,27,28,29}
- Es importante mencionar, además, que la supervivencia de los pacientes con tumores superficiales que recurren como T2 es similar a la de aquéllos que debutan en este estadio.⁷⁴
- Por último, es probable que estemos tratando como tumores superficiales a carcinomas infiltrativos mal diagnosticados en el análisis anatomopatológico inicial.^{67,68,69,70}

En función de estos conocimientos, podemos suponer que la única forma de cambiar el curso de estos tumores es anticiparnos a la progresión, realizando la cistectomía cuando aún son superficiales.

Herr demostró que el 83% de sus pacientes con tumores de alto riesgo sobrevivió cuando se le realizó una cistectomía precoz versus el 27% a quienes se los operó cuando tuvieron recurrencias musculoinvasoras ($p = 0,0001$).

Dentro del grupo cistectomizado por recurrencias superficiales la supervivencia fue mejor cuando ésta se efectuó dentro de los 2 años de seguimiento en los no respondedores a terapias intravesicales (92% vs. 56%).⁷⁵

La morbilidad de la cistectomía en estadios superficiales ha demostrado ser igual a cuando se la realiza en estadios más avanzados.⁷⁶

Desafortunadamente aún no hay un consenso sobre cuáles son los candidatos y cuál es el momento oportuno para realizar una cistectomía en pacientes con tumores superficiales de vejiga.^{42,77,78,79,80}

Sin embargo, la mayor parte de los autores consultados concuerda en que la cirugía radical debe considerarse en las siguientes situaciones:^{2,31,40,42,49,50,63,74,75,77,81,82,83;}

- Pacientes sometidos a múltiples resecciones por tumores superficiales.
- Pacientes con enfermedad vesical difusa (especialmente CIS), y con síntomas intensos relacionados con el tumor y/o con capacidades vesicales disminuidas.
- Tumores irreseccables por completo o inaccesibles por vía endoscópica.
- Pacientes que tienen recurrencias tumorales precoces de alto grado (Ta-T1) luego de 3-6 meses de la RTU a pesar de haber recibido un óptimo tratamiento endovesical postoperatorio.
- Pacientes con CIS refractario al tratamiento con BCG luego de 3-6 meses.
- Como tratamiento inicial en algunos casos de tumores pT1-G3 con otros factores de riesgo asociados como: gran volumen tumoral, multifocalidad, profundidad de la penetración en la *lamina propria*, infiltración de espacios linfáticos o vasculares, compromiso de la uretra prostática, CIS difuso asociado, paciente joven, P-53 positivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lynch, C.F.; Cohen, M.B.: Urinary System. *Cancer* 75 (suppl.): 5, 1995.
2. Bird, V.; Soloway, M.: Intravesical therapy options for bladder malignancy. *Contemporary Urology*, 14 N° 5: 53, 2002.
3. Cohen, S.M.; Johansson, S.L.: Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Urol. Clin. North Am.*, 19 (3): 421, 1992.
4. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1973-1997. Disponible en http://seer.cancer.gov/publications/CSR1973_1997/bladder.pdf
5. Catalona William: Urothelial tumors of the urinary tract. En: Campbell's Urology, 6ª edición. Philadelphia, USA. Editorial W.B. Saunders Company, pág. 1094 a 1508, 1992.
6. Vaidya, A.; Soloway, M. y col.: De novo muscle invasive

- bladder cancer: is there a change in trend? *J. Urol.*, 165: 47, 2001.
7. Grossman, H.B.: Symposium: superficial bladder cancer. Practical management strategies. *Contemporary Urology*, 14 N° 3: 12, 2002.
 8. Rabman, R.U. y col.: Trends in prostate and bladder cancer. Presented at: Annual Meeting of the AUA Mid Atlantic section, Octubre 7-10, 2001; Hot Springs, Va.
 9. Morales, A. y col.: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 116: 180, 1976.
 10. McDougal, W.S.: Use of intestinal segments and urinary diversion. En: Campbell's Urology 7th ed., Philadelphia, Pa. WB Saunders & Co., 3121-3161, 1998.
 11. Studer, U.E.: Ileal ortotopio bladder substitutes. What have we learned from 12 years experience with 200 patients? *Urol. Clin. North Am.*, 24 (4): 781, 1997.
 12. Stein, J.; Skinner, D.: Ortotopio urinary diversion: the new gold standard? *Contemporary Urology*, 13 N° 11: 26, 2001.
 13. Droller, M. y col.: Bladder cancer, 9913 PG, 94th annual meeting AUA, Dallas, 1999.
 14. Frattini, G. y col.: Cistectomía radical como tratamiento del carcinoma transicional de vejiga localmente avanzado. Presentado en el Congreso Argentino de Urología, 1999.
 15. Droller, M.: Bladder cancer: state of the art care. *Cancer: A Cancer Journal for Clinicians*, 48: 269, 1998.
 16. Solsona, E. y col.: Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long term follow-up of a prospective study. *J. Urol.*, 95: 159, 1998.
 17. Seretta, V. y col.: The fate of patients with locally advanced bladder cancer treated conservatively with neoadjuvant chemotherapy, extensive transurethral resection and radiotherapy: 10 years experience. *J. Urol.*, 159: 1187, 1998.
 18. Bassi, P. y col.: *J. Urol.*, 161: 1494, 1999.
 19. Frattini, G. y col.: Radioterapia en el carcinoma transicional de vejiga invasor de músculo. *Rev. Arg. Urol.*, 113: 57, 1992.
 20. Badalament, R.A.; Farah, R.N.: Treatment of superficial bladder cancer with intravesical chemotherapy. *Semin. Surg. Oncol.*, 13 (5): 335, 1997.
 21. Ro J.Y. y col.: Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol. Clin. North Am.*, 19 (3): 435, 1992.
 22. Herr, H.W.: Tumour progression and survival in patients with T1-G3 bladder tumours: 15 years outcome. *Br. J. Urol.*, 80 (5): 762, 1997.
 23. Cookson, M. y col.: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J. Urol.*, 158 (1): 62-7, 1997.
 24. Herr, H. y col.: Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (Ta G3) bladder tumors: 15 years outcome. *J. Urol.*, 163: 60, 2000.
 25. Leuret, T. y col.: Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose Bacillus Calmette-Guerin instillations. *J. Urol.*, 163: 63, 2000.
 26. de Vere White, R. y col.: Contemporary management of bladder carcinoma. Postgraduate course 9968 PM, 94th annual meeting AUA, Mayo 5, 1999, Dallas.
 27. Holmang, S. y col.: The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell carcinoma of the bladder followed at least 20 years. *J. Urol.*, 153: 1823, 1995.
 28. Herr, H.W.: The natural history of superficial bladder tumors: 10-20 year follow-up of treated patients. *World J. Urol.*, 1: 84, 1997.
 29. Kurth, K. y col.: Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder long-term results of an European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, etoglucid and transurethral resection alone. *J. Urol.*, 158: 378, 1997.
 30. Frattini, G. y col.: Carcinoma transicional de vejiga en estadios Ta-T1. Experiencia del Club Urológico del Sur de la Prov. de Bs. As. *Rev. Arg. Urol.*, 64: 70, 1999.
 31. Greenberg, R. y col.: Intravesical therapy for refractory transitional cell carcinoma in situ. *Contemporary Urology*, 13 N° 7: 19, 2001.
 32. Soloway, M. y col.: Managing superficial bladder cancer: an overview. *Urology*, 40 (suppl.): 5, 1992.
 33. Cheng, L. y col.: Survival of patients with carcinoma in situ of the bladder. *Cancer*, 85 (11): 2469, 1999.
 34. Cheng, L. y col.: Predicting cancer progression in patients with stage T1 bladder carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 17 (10): 3182, 1999.
 35. Vicente, J. y col.: Carcinoma in situ as a prognostic factor for G3 pT1 bladder tumours. *Br. J. Urol.*, 68 (4): 380, 1991.
 36. Orozco, R.E. y col.: Carcinoma in situ of the urinary bladder. Clues to host involvement in human carcinogenesis. *Cancer*, 74: 115, 1994.
 37. Herr, H.W.: Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 160, 1938, 1998.
 38. Solsona, E. y col.: Clinical panurotelial disease in patients with superficial bladder tumours: therapeutic implications. *J. Urol.*, 167: 2007, 2002.
 39. Frattini, G. y col.: Carcinoma transicional de vejiga de alto riesgo. Experiencia del Club Urológico del Sur de la Provincia de Buenos Aires. Presentado en el Congreso Argentino de Urología 1998, abstract número 14.
 40. Hermann, G. y col.: The influence of the level of lamina propria invasion and the prevalence of P-53 nuclear accumulation on survival in stage T1 transitional bladder cancer. *J. Urol.*, 159: 91, 1998.
 41. Bernardini, S. y col.: The predictive value of muscularis mucosae invasion and P-53 overexpression on progression of stage pT1 bladder carcinoma. *J. Urol.*, 165: 42, 2001.
 42. Soloway, M. y col.: Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 167: 1573, 2002.
 43. England, H.R. y col.: The correlation of T1 bladder tumor history with prognosis and follow-up requirements. *Br. J. Urol.*, 53: 593, 1981.
 44. Hrouda, D. y col.: Multiple frequent recurrences in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Is survival compromised by a conservative management? *Br. J. Urol.*, 79: 726, 1997.
 45. Frattini, G. y col.: ¿Es el antecedente de tumores previos un factor de mal pronóstico en el cáncer superficial de vejiga? *Rev. Arg. Urol.*, 65 N° 2: 81, 2000.

46. Yossepowitch, O. y col.: Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults: presentation, natural history and outcome. *J. Urol.*, 168: 61, 2002.
47. Linn, J. y col.: The molecular characteristic of bladder cancer in young patients. *J. Urol.*, 159: 1493, 1998.
48. Stein, J. y col.: Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. *J. Urol.*, 160: 645, 1998.
49. Herr, H.: Symposium: superficial bladder cancer. Practical management strategies. *Contemporary Urology*, 14, N° 3: 12, 2002.
50. Smith, N. y col.: The P-53 tumor suppressor gene and nuclear protein: basic science and relevance in the management of bladder cancer. *J. Urol.*, 169 (4): 1219, 2003.
51. Kamat, A. y Lamm, D.: Current trends in intravesical therapy for bladder cancer. *Contemporary Urology*, 12 N° 8: 64, 2000.
52. Lamm, D. y col.: Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 153: 1444, 1995.
53. Rodrigues Netto, J.N. y col.: A comparison of treatment methods for the prophylaxis of recurrent superficial bladder tumours. *J. Urol.*, 129: 33, 1983.
54. Martínez Piñero, J.A. y col.: BCG vs. Doxorubicin vs. Thiotepe: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 143: 3, 1990.
55. Lamm, D. y col.: Bladder cancer. *Cancer J. Clin.*, 46: 93, 1996.
56. Solsona, E. y col.: Effectiveness of a single immediate Mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow-up. *J. Urol.*, 161: 1120, 1999.
57. Okuro, H. y col.: Association of *in vitro* growth potential of urinary exfoliating cells with tumor localization and intraluminal recurrence rates of urothelial cells. *J. Urol.*, 158: 1996, 1997.
58. Lamm, D.L. y col.: Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial TCC of the bladder. *J. Urol.*, 153: 1444, 1995.
59. Smith, J. y col.: Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and CIS). *J. Urol.*, 162: 1697, 1999.
60. Lamm, D. y col.: Significant long-term patient benefits with BCG maintenance therapy: a Southwest Oncology Group Study. *J. Urol.*, 157: 213, abstract 831, 1997.
61. Lamm, D. y col.: Maintenance Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta-T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J. Urol.*, 163: 1124, 2000.
62. Sylvester, R. y col.: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J. Urol.*, 168: 1964, 2002.
63. Herr, H.: Symposium: superficial bladder cancer. Examining the options. *Contemporary Urology*, 14 N° 4: 29, 2002.
64. Solsona, E. y col.: 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, 2000.
65. Herr, H. y col.: Defining Bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 169: 1706, 2003.
66. Herr, H. y col.: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten years follow-up of a prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 13: 1404, 1995.
67. Herr, H.: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J. Urol.*, 162: 74, 1999.
68. Dutta, S. y col.: Clinical understaging of high risk non-muscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *J. Urol.*, 166: 490, 2001.
69. Grimm, M. y col.: Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer. A long-term observational study. *J. Urol.*, 170: 433, 2003.
70. Bol, M. y col.: Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 169: 1291, 2003.
71. Steinberg, G. y col.: Efficacy and safety of Valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder.
72. Greenberg, R.E. y col.: Initial report on intravesical administration of N-trifluoroacetyladdamycin-14-valerate (AD32) to patients with refractory TCC of the urinary bladder. *Urology*, 49: 471, 1997.
73. Bahnsen, R. y col.: Effectiveness of Valrubicin in patients with BCG refractory carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.*, 161: 171, abstract 660, 1999.
74. Lamm, D.: Symposium: superficial bladder cancer. Examining the options. *Contemporary Urology*, 14 N° 4: 29, 2002.
75. Herr, H. y col.: Does early cystectomy improve survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J. Urol.*, 166: 1296, 2001.
76. Cookson, M. y col.: Complications of cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J. Urol.*, 169: 101, 2003.
77. Smith, J. y col.: Bladder cancer clinical guidelines panel. Summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta-T1-TIS). *J. Urol.*, 162: 1697, 1999.
78. Freeman, J. y col.: Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer*, 76: 833, 1995.
79. Amling, C. y col.: Radical cystectomy for stages Ta, TIS and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 151: 31, 1994.
80. Esrig, D. y col.: Editorial comment: early cystectomy for clinical stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 160: 1934, 1998.
81. Cookson, M. y col.: Superficial bladder cancer. An update for practicing urologists. *Contemporary Urology* 12 N° 3: 62, 2000.
82. Esrig, D. y col.: Early cystectomy for clinical stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Semin. Urol. Oncol.*, 15: 154, 1997.
83. Kim, J. y col.: The limits of Bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.*, 165: 745, 2001.