

CÁNCER DE VEJIGA

Autores

Dr. Joaquín González González

Dr. Adolfo García García

Colaboradores

Dra. Bárbara Mulen Nápoles, Dr. Jorge L. Soriano García,
Dra. Mayté Lima Pérez, Lic. Marta González Dueñas,
Lic. Magdalena Lorenzo Rodríguez, Lic. Luis A. Fuente
Crespo, Téc. Ana Artilles Morales, Lic. Elizabeth Ugando,
Lic. Ramón Ernesto Ramírez Román, Lic. María Elena Alonso

Participan

Oncología, Urología, Anatomía Patológica, Imagenología,
Laboratorio Clínico, Psicología.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de la vejiga es una de las enfermedades más comúnmente tratadas por el urólogo, observándose en la práctica 2 formas principales de manifestarse: como tumor superficial y de bajo grado, o como neoplasia invasora de alto grado y en su etiología parece ser importante la incidencia de los cancerígenos químicos.

El cáncer de vejiga (CV) es el tumor maligno más frecuente de las vías urinarias y constituye en nuestro país la octava causa de cáncer en el sexo masculino y entre las primeras quince, cuando se combinan ambos sexos. Casi todas las neoplasias malignas vesicales afectan a las paredes laterales o la posterior de la vejiga y al trigono. Este tumor es más frecuente en edades por encima de los 50 años (80 %) y representa 6 % de todos los cánceres del varón y 2 % de los de la mujer.

En el hombre, el consumo de cigarrillos se asocia a una incidencia seis veces mayor de tumores vesicales. El carcinoma transicional es el más frecuente de los cánceres de vejiga, aunque también pueden encontrarse las variedades epidermoide y adenocarcinoma.

La manifestación clínica más frecuente es la hematuria macroscópica (primer signo en alrededor de 75 % de los casos); este tumor demanda vigilancia estricta después del tratamiento inicial, por su carácter multicéntrico y frecuentes recidivas.

Actualmente hay dos tendencias quirúrgicas:

- Trata de conservar la vejiga a pesar de los múltiples tratamientos quirúrgicos vía endoscópica
- Resecar la vejiga tempranamente con fines curativos

OBJETIVOS

Principal

- Incrementar las tasas de supervivencia y control del cáncer de vejiga en nuestra institución.

Secundarios

- Proporcionar la terapéutica disponible basada en evidencias científicas que sea la más conveniente para el paciente y los proveedores de salud.
- Evaluar los resultados de la cirugía radical en el tratamiento del cáncer de vejiga
- Lograr reducir las complicaciones de los tratamientos a través de medidas de intervención.
- Promover la ejecución de trabajos de investigación que profundicen en la caracterización de esta enfermedad en Cuba, así como en la evaluación de nuevos fármacos que incrementen las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad.

DESARROLLO

Procedimientos y herramientas de trabajo

Universo

- Pacientes con CV que se diagnostiquen y sean tratados en nuestro centro.

Procedencia de los pacientes

- Pacientes con CV que acuden a la consulta externa del HHA y luego son remitidos a la Consulta Especializada de CV para la atención de este tipo de enfermedad.

Criterios de admisibilidad

- Todo paciente con diagnóstico de CV que se atienda en el HHA.

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes con tumores vesicales que asienten en el trigono, cuello vesical y uretra prostática, invasivos o superficiales múltiples, mayores de 3 cm, tratados independientemente de su localización.

Criterios de exclusión

- Pacientes en estadio metastásico o con deterioro del estado general y pacientes que no aceptan el proceder

Criterios diagnósticos

- **Anamnesis**

- ⊕ Sintomatología actual

- Hematuria: muy frecuentemente indolora, a menos que se acompañe de algún síndrome obstructivo urinario producto de un coágulo, la

compresión del tumor, la invasión tumoral de las capas más profundas de la vejiga, o uno de ellos.

➤ Síntomas de vaciamiento urinario de urgencia y/o disuria y/o polaquiuria, así como irritación vesical sin hematuria (generalmente en pacientes con carcinoma *in situ*).

⊕ En enfermedad avanzada, el dolor es el síntoma fundamental, así como el edema de los miembros inferiores secundario a obstrucción linfática.

- **Antecedentes patológicos familiares**

⊕ A pesar que se recogen antecedentes de familias con un alto riesgo de CV, no existe una base genética demostrada.

- **Antecedentes patológicos personales**

⊕ Es más frecuente en el hombre que en la mujer (3:1), en los blancos que en los negros (2:1)

⊕ En los altos consumidores de cigarrillos

⊕ En personas que consumen cantidades excesivas de analgésicos, fundamentalmente aquellas que contienen fenotiacinas

⊕ Los que tienen inflamación crónica del tracto urinario presentan un riesgo mayor de padecer CV, especialmente carcinomas epidermoides

⊕ Se ha asociado un incremento del riesgo también, en los trabajadores que laboran en fábricas de pinturas, colorantes y químicos orgánicos

- **Exámenes complementarios**

⊕ **Exámenes hematológicos y hemoquímicos:** hemograma, glicemia, creatinina, serología, fosfatasa alcalina, y exámenes de función hepática

⊕ **Citología de la orina**, para detectar células neoplásicas en la orina

⊕ **Cistoscopia**, para evaluar la presencia o no de un tumor. Si está presente, permite detallar tamaño, número, localización, patrón de crecimiento (papilar o sólido) de todas las lesiones, así como el estado de la mucosa. Se realizará biopsia del tumor visible y de cualquier área que se considere sospechosa. Exploración bimanual de la lesión vesical.

⊕ **Urograma descendente**, se deberá realizar en todos los casos que se sospeche invasión a uréteres o en aquellos casos en que la citología es positiva y la cistoscopia es negativa de tumor.

⊕ **Ultrasonido de abdomen y pelvis:** permite evaluar la lesión tumoral vesical y la relación con otras estructuras vecinas, así como la presencia o no de metástasis a órganos intra-abdominales (adenomegalias, metástasis hepática, etc.)

⊕ **TC de hipogastrio y pelvis**, para evaluar extensión local y compromiso de ganglios linfáticos abdominales. La RMN no ha demostrado ser superior que la TC.

- ⊕ **Rx de tórax**, para detectar metástasis pulmonares
- ⊕ **Gammagrafía ósea**, si se sospechan metástasis óseas clínicamente o la fosfatasa alcalina está elevada.
- ⊕ **Biopsia**: la confirmación histológica es **obligatoria**. histología acorde a criterios de la OMS. Debe realizarse mediante resección trans uretral por vía endoscópica. Los tipos histopatológicos son:
 - Carcinoma urotelial (células transicionales)
 - ✧ In situ
 - ✦ Papilar
 - ✦ Plano
 - ✦ Con metaplasia escamosa
 - ✦ Con metaplasia glandular
 - ✦ Con metaplasia glandular y escamosa
 - Carcinoma de células escamosas
 - Adenocarcinoma
 - Carcinoma indiferenciado

Observaciones

- ⊕ Realizar la RTU en el caso de los papilares con resección adecuada de la capa muscular; si ésta es incompleta deberá repetirse y re-resecar.
- ⊕ Realizar biopsias aleatorias múltiples en los *in situ*, así como biopsias adyacentes al tumor y, en el hombre, biopsia de la uretra prostática.
- ⊕ En los invasivos, deberá repetirse la biopsia si se clasifica el tumor como T1G3, si no hay capa muscular en la biopsia o si es un pequeño fragmento de T2 insuficiente para atribuir riesgo (fundamentalmente para selección de tratamiento cuando se realiza preservación de vejiga por QTP, RTP, o uno de ellos).

- **Grado histológico**

G x	El grado no puede evaluarse
G 1	Bien diferenciado
G 2	Diferenciado moderadamente
G 3-4	Diferenciado pobremente o no diferenciado

Clasificación TNM de Cáncer de Vejiga. UICC, 2002

- **Categoría T** **Tumor primario**

TX	•Tumor primario que no puede ser evaluado	
T0	•No hay evidencia de tumor primario	
Ta	•Carcinoma papilar no invasivo	
Tis	•Carcinoma in situ "tumor plano"	
T1	•Tumor que invade tejido conectivo sub-epitelial	
T2	•Tumor que invade la capa muscular	
	T 2a	•El tumor afecta la capa muscular superficial (mitad interna)
	T 2b	•El tumor afecta la capa muscular profunda (mitad externa)
T3	•Tumor que invade tejido perivesical	
	T 3a	•Microscópicamente
	T 3b	•Macroscópicamente
T4	•Tumor que invade estructuras adyacentes	
	T 4a	•Invasión a próstata, útero, vagina
	T 4b	•Invasión a pared pélvica, pared abdominal

- **Categoría N Ganglios linfáticos regionales***

NX	•Los ganglios linfáticos regionales no fueron evaluados
N0	•No existe metástasis ganglionar linfática regional
N1	•Hay metástasis en ganglio linfático regional única, de menos de 2 cm en su dimensión mayor, o una de las condicionales
N2	•Metástasis en ganglio linfático regional única mayor de 2 cm y menor de 5 cm o múltiples menores o iguales a 5 cm
N3	•Metástasis en ganglio linfático regional mayores de 5 cm en su dimensión mayor

(*) *Aquellos que están en la pelvis verdadera; el resto deben ser considerados como metastásicos*

- **Categoría M Metástasis a distancia***

MX	•No puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia
M0	•No hay metástasis a distancia

M1 •Metástasis a distancia

(*) Cuando más de un lugar de metástasis está presente se usa la categoría más adelantada (pM1c)

Estadamiento

Todos los exámenes anteriores son imprescindibles para realizar un adecuado estadamiento utilizando el sistema TNM:

Estadio	Categoría T	Categoría N	Categoría M
Estadio 0a	T a	N0	M0
Estadio 0is	T is	N0	M0
Estadio I	T 1	N0	M0
Estadio II	T 2a,b	N0	M0
Estadio III	T 3a,b	N0	M0
Estadio IV	T 4a	N0	M0
	T 4b	N0	M0
	Cualquier T	N1, N2, N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

(*) AJCC. Cancer staging Handbook. Sixth edition, 2002.

Tratamiento

Principios generales

- No debe iniciarse el tratamiento oncoespecífico hasta que exista la **confirmación histológica**, o al menos citológica, de CP, y hasta que no se haya completado el estadamiento del caso.
- El tratamiento se realizará en estrecha coordinación con el paciente, según etapa o estadio de la enfermedad, síntomas del paciente, y siempre bajo consentimiento informado
- El tiempo transcurrido entre la primera consulta en el centro y el inicio del tratamiento no debe exceder las 4 (cuatro) semanas.
- La calidad del tratamiento se incrementa, al aumentar el número de pacientes tratados por el grupo interdisciplinario (cifra óptima: no menos de 50 casos nuevos/año)
- Cada enfermo es un caso específico

Tratamiento por etapas

Tabla 1: Neoplasias de vejiga. Estrategias de tratamiento estándar

Proceder primario

Proceder complementario

ETAPA CLÍNICA CARCINOMA <i>IN SITU</i>			
• Tratamiento intravesical con BCG		• Cistoscopia y citología urinaria c/3 meses x 2 años • Luego, cada 6 meses por 2 años y luego, anual	
ETAPA	Opción	ESTADIO OA Y ESTADIO I	
Ta, G1-G2	1	• Observación	• Cistoscopia a los tres meses
	2	• QTP intravesical ¹	• Repetir en seguimiento según médico asistencia
Ta, G3 T1, G1-G2	1	• Observación	• Cistoscopia y citología urinaria c/3 meses x 2 años
	2	• BCG intravesical	• Luego, cada 6 meses por 2 años y luego, anual
T1, G3	1	• BCG intravesical	• Cistoscopia y citología urinaria c/3 meses x 2 años
	2	• Cistectomía radical	• Luego, cada 6 meses por 2 años y luego, anual
ETAPA ESTADIOS II-IV			
T 2	1	• Cistectomía radical	• QTP adyuvante ³
	2	• Cist segmentaria ²	
	3	• QTP neo adyuvante	
T3	1	• Cistectomía radical	• QTP adyuvante ³
	2	• QTP neo adyuvante	Luego de 2-3 ciclos evaluar con cistoscopia + TC • Respuesta: consolidar QTP ± RTP o cirugía ⊕ Evaluar cirugía preservadora vejiga ⁴ • No respuesta: QTP+RTP o cambiar QTP
	1	• QTP	Si ganglios negativos confirmados por TC y biopsia
2	• QTP + RTP. Luego de 2-3 ciclos evaluar con cistoscopia + TC • Respuesta: consolidar QTP ± RTP o cirugía • No respuesta: QTP + RTP o cambiar QTP		
3	• Cirugía + QTP (casos muy selectos T4a)		
T3	1	• QTP	Si ganglios positivos, confirmados por TAC y biopsia
	2	• QTP + RTP. Luego de 2-3 ciclos evaluar con cistoscopia + TC • Respuesta: consolidar QTP ± RTP o cirugía • No respuesta: QTP + RTP o cambiar QTP	
Metas- tásico	• No respuesta: QTP + RTP o cambiar QTP		
	• Si solo ganglios: igual a la anterior		
	1	• QTP, RTP, o uno de ellos	
	2	• MTS	
			Si diseminado

QTP = Quimioterapia RDT = Radioterapia MTS = Mejor tratamiento de soporte (1) Dentro de las 24 h

(2) En pacientes con: lesión solitaria, localización apropiada, margen sano 2 cm, sin Ca *in situ* asociado

(3) En pacientes con compromiso ganglionar, u otras características anátomo-patológicas de alto riesgo: alto grado, invasión transmural o invasión vascular

(4) En casos seleccionados, luego del tratamiento neo-adyuvante, realizar biopsia por resección trans-uretral endoscópica (RTU) donde los tumores son < 4 cm, confinado a capa muscular, y respuesta completa patológica.

Esquema de quimioterapia	Dosis	Vía de administración	Modo de administración
•BCG	60-120 mg	Intravesical	

•Mitomicina	30-40 mg	Intravesical	
M-VAC (ciclos cada 4-5 semanas)			
•Methotrexate	30 mg/m ² /día	EV (bolo)	D1,15,22
•Vinblastina	3 mg/m ² /día	EV (bolo)	D1,15,22
•Doxorrubicina	30 mg/m ² /día	EV (bolo)	D1
•Cisplatino	70 mg/m ² /día	EV (1-2 h Infus.)	D2
M-VAC Acelerado (ciclos cada 2 semanas)			
•Methotrexate	30 mg/m ² /día	EV (bolo)	D1
•Vinblastina	3 mg/m ² /día	EV (bolo)	D2
•Doxorrubicina	30 mg/m ² /día	EV (bolo)	D2
•Cisplatino	70 mg/m ² /día	EV (1-2 h Infus.)	D2
Soporte de CSF-G subcutáneo en los días 4-11 de cada ciclo			
CMV (ciclos cada tres semanas)			
•Cisplatino	70 mg/m ² /día	EV (1-2 h Infus.)	D 1
•Vinblastina	4 mg/m ² /día	EV (bolo)	D1 y 8
•Methotrexate	30 mg/m ² /día	EV (bolo)	D1 y 8
•Ácido Folínico	15 mg x 4/día	PO o IV	D2 y 9 (24 h después del MTX)
MCV (ciclos cada tres semanas)			
•Cisplatino	100 mg/m ² /día	EV (1-2 h Infus.)	D2
•Vinblastina	3 mg/m ² /día	EV (bolo)	D1 y 8
•Methotrexate	30 mg/m ² /día	EV (bolo)	D1 y 8
Gemcitabine-Cisplatino (ciclos cada cuatro semanas)			
•Cisplatino	70 mg/m ² /día	EV (1-2 h Infus.)	D1
•Gemcitabina	1000 mg/m ² /d	EV (30 min Infus.)	D1,8,15

Criterios quirúrgicos

- **En hombres**
 - ⊕ Cistoprostatectomía en tumores localizados en trigono, cuello o uretra posterior o que infiltran la próstata
 - ⊕ En el resto de los pacientes: cistectomía total, con o sin prostatectomía
- **En la mujer**
 - ⊕ Cistectomía o cistourectomía en dependencia a la proximidad al cuello

Consideraciones generales

- El BCG intra vesical se debe administrar a dosis de 60 a 120 mg en 50 cc de solución salina, a retener 2 horas

- La poliquimioterapia con esquemas que contienen platino han demostrado prolongar la supervivencia
- En pacientes ancianos es preferible utilizar régimen MCV, en vez del M-VAC, y más recientemente, la asociación de **gemcitabina** y **cisplatino**. Esto es válido también para pacientes "frágiles": co-morbilidad, disminución del estado general, metástasis viscerales (hígado, hueso, pulmón), aumento de la fosfatasa alcalina y de la LDH.
- La combinación de la QTP con factores estimulantes de colonias granulocíticas reduce la toxicidad de QTP, fundamentalmente en pacientes ancianos.
- La radioterapia y la RTU pueden ser empleadas con intención paliativa, en caso de sangramiento.
- En segunda línea, la poliquimioterapia no ha demostrado ser superior a la monoquimioterapia.
- **En la realización de la cistectomía radical debe incluirse:**
 - ⊕ En el hombre: ganglios linfáticos pélvicos, resección de la vejiga en bloque, próstata y vesículas seminales.
 - ⊕ En la mujer, ganglios linfáticos pélvicos, vejiga, ovarios, útero, uretra y un segmento de pared anterior de vagina.
- En el caso específico de los tipos histológicos (no células transicionales) se deben realizar adecuaciones a las estrategias generales de tratamiento enunciadas en la tabla, según corresponda de acuerdo al estadio clínico:
 - ⊕ **Escamosas o epidermoide:** Cistectomía o RTP.
 - ⊕ **Adenocarcinoma:** Cistectomía radical o parcial. Considerar QTP con régimen basado en 5-FU. El esquema M-VAC es inefectivo.
 - ⊕ **Células pequeñas:** En la QTP adyuvante o neoadyuvante usar regímenes de QTP para células pequeñas más tratamiento local (cirugía, RTP o una de ellas).
- En la radioterapia sobre la vejiga debe tenerse en cuenta:
 - ⊕ Para la simulación o el tratamiento el paciente debe tener la vejiga vacía
 - ⊕ Deben usarse campos múltiples con aceleradores de alta energía
 - ⊕ La vejiga total debe tratarse con dosis de 40 a 55 Gy y con la dosis de refuerzo deberá alcanzar una DTT de 64 a 66 Gy, excluyendo la mayor parte del área normal de la vejiga de las altas dosis

Neoplasias de la vejiga recurrentes o persistentes

Estrategia de tratamiento

Condición	Proceder Primario	Proceder Complementario
-----------	-------------------	-------------------------

Luego de tumor primario carcinoma <i>in situ</i> o superficial		
Cistoscopia (+)	•RTU	•Tratamiento adyuvante (basado en grado histológico y tipo de tumor) •Seguimiento cada tres meses
Citología (+) y Cistoscopia (-)	•Biopsias aleatorizadas, incluyendo bio prostata	•Negativas: seguimiento cada 3 meses •Positivas: BCG intra vesical.
Recurrencia o persistencia	•BCG intra vesical	•Si respuesta completa: mantener BCG •Si respuesta incompleta: ⊕ Opción 1: Cistectomía ⊕ Opción 2: Mitomicina intravesical •Si respuesta incompleta: cistectomía
T1,G3 c/enfermedad persistente a 6 meses	•BCG intra vesical	•Si respuesta completa: mantener BCG •Si respuesta incompleta: cistectomía
Luego de un tumor primario invasivo a la capa muscular		
Recurrencia local con preservación vejiga	Biopsia con: Tis, Ta o T1	•Opción 1: BCG intra-vesical ⊕ Respuesta incompleta: cistectomía •Opción 2: cistectomía
	Si biopsia con Invasivo	•Opción 1: Cistectomía •Opción 2: QTP de rescate (en pacientes no candidatos a la cirugía) •Opción 3: RTP (si no RTP previa) •Opción 4: RTU paliativa
Recurrencia local o metastásico pos cistectomía		•Opción 1: QTP, RTP, o una de ellas •Opción 2: MTS
Citología (+) en preservación de vejiga; biopsias aleatorias (-)		•Lavados selectivos retrógrados del tracto superior y biopsia de uretra prostática: si positivo •Tratar como tumor de pelvis renal o de uretra prostática

QTP: Quimioterapia

RTP: Radioterapia

MTS: Mejor tratamiento de soporte

Seguimiento

- Examen clínico cada 3 meses en los primeros 2 años y luego, cada 6 meses. Al 5º año será anual. Hacer énfasis en la educación del paciente para detectar síntomas de metástasis o de secuelas del tratamiento.
- Examen de hemograma y hemoquímica: cada 3 meses en los primeros dos años y luego, cada 6 meses. Al quinto año, podrá ser anual.
- Ecografía pélvica: en los pacientes sometidos a cistectomías parciales o totales. Realizar cada seis meses en los dos primeros años, y luego, anual.
- Cistoscopia a los 6 meses de operado y después anual (en caso de conservación de vejiga).

- Gammagrafía ósea, ultrasonido abdominal, TC de abdomen superior o de pelvis, RMN pelvis o Rx de tórax: sólo si sospechas clínicas de metástasis.
- Se recogerán las complicaciones inherentes a la cirugía radical durante todo el tiempo de seguimiento:
 - Sepsis de la herida
 - Tromboembolismo pulmonar
 - Infarto del miocardio
 - Accidente vascular encefálico
 - Shock hemorrágico
 - Impotencia sexual
 - Incontinencia de orina
 - Trastorno hidromineral

EVALUACIÓN Y CONTROL

Indicadores estructura/procesos	Plan %	Bueno	Regular	Malo
% pacientes diagnosticados en el centro que son vistos en Consulta Especializada de cáncer de Vejiga	> 95	> 95	90-95	< 90
% pacientes con criterios de cáncer vejiga vistos en Consulta Especializada antes de 28 días desde la 1ra consulta en el centro	> 90	> 90	80-90	< 80
% pacientes con cáncer vejiga con criterios de QTP y esquemas acordes al protocolo	> 95	> 95	90-95	< 90
% pacientes con CV con criterios de RTP con metodología acorde al protocolo	> 90	> 90	80-90	< 80
% pacientes con CV con criterios de inmuno terapia con esquemas acorde al protocolo	> 95	> 95	90-95	< 90
% pacientes con CV con criterios de cirugía acorde a los criterios del protocolo	> 95	> 95	90-95	< 90
% pacientes perdidos durante el periodo de seguimiento	< 10	< 10	10-20	> 20
Indicadores de resultados	Plan%	Bueno	Regular	Malo
% supervivencia Global a 5 años en pacientes con cáncer de vejiga				
•Superficial	> 85	> 85	75-85	< 75
•Invasivo a capa muscular	> 55	> 55	45-55	< 45
•Metastásico	> 5	> 5	2-5	< 2
Tasa de complicaciones en pacientes tratados con cirugía	< 10	< 10	10-20	> 20
% pacientes sometidos a cistectomía radical tributarios de cirugías con reservorios	> 40	> 40	30-40	> 30
Tasa de recidivas de pacientes tratados con	< 50	< 50	50-65	> 65

BCG intravesical con tumores superficiales en un año				
Tasa de toxicidad grado III en pacientes tratados con radioterapia	< 15	< 15	15-25	> 25

Información a pacientes y familiares

- Información general sobre el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, así como de los efectos secundarios y secuelas de los tratamientos empleados, así como en la rehabilitación.
- A los pacientes se le deberán realizar diversos procedimientos terapéuticos del tipo farmacológico o no farmacológico, los cuales serán explicados inicialmente o cuando haya que realizar algún cambio en la terapéutica.
- Ventajas y desventajas de las diferentes modalidades de tratamiento, dándoles a escoger siempre que se cumplan los requisitos y principios acorde al estadio de la enfermedad.
- Se logrará el consentimiento informado por escrito al inicio del tratamiento, sea quirúrgico o quimioterápico (según lo requiera el caso).
- Se confeccionará un folleto o plegable con información para pacientes y familiares sobre medidas de prevención y detección de las complicaciones.
- Información sobre el seguimiento, dónde, cómo y quién lo realizara, así como a donde acudir en caso de complicaciones.

Bibliografía

1. Bohle A. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire Int Braz J Urol. 2003 Mar-Apr; 29(2):182-4.
2. Bohle A. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? Int Braz J Urol. 2004 Nov-Dec; 30(6):530-1.
3. Bruce G, Redman D, Kawachi M, Hurwitz D: Urothelial and Kidney cancers. In: Cancer management: A multidisciplinary approach. 8va ed. 2004; 403-18.
4. Gumus E, Erdamar S, Demirel G, Horasanli K, Kendirci M, Miroglu C. Association of positive serum anti-p53 antibodies with poor prognosis in bladder cancer patients. Int J Urol. 2004 Dec; 11(12):1070-7.
5. Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow, up of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 1995; 13: 1404-8.
6. Kageyama Y, Okada Y, Arai G et al. Preoperative concurrent chemotherapy against muscle-invasive bladder cancer: results of partial cystectomy in elderly or high-risk patients. Jpn J Clin Oncol 2000; 30: 553-6.

7. Miotto A Jr, Dall'Oglio M, Srougi M. Cystectomy with orthotopic reconstruction following radical retropubic prostatectomy. *Int Braz J Urol.* 2004 Mar-Apr; 30(2):125-7.
8. Pan BN, Zhang Z, Liu YL, Guo YL. Clinical analysis of 174 cases of primary ureteral carcinoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2004, Dec 7; 42(23):1447-9.
9. Rafique M, Javed AA. Role of intravenous urography and transabdominal ultrasonography in the diagnosis of bladder carcinoma. *Int Braz J Urol.* 2004 May-Jun; 30(3):185-90; discussion 191
10. Romero FR, de Castro MG, Andriolo Junior A, de Meneses AH, Fernández RC, Pérez MD. Coexistence of prostate neoplasia in patients undergoing radical cystoprostatectomy due to vesical neoplasia. *Int Braz J Urol.* 2004 Jul-Aug; 30(4):296-301.
11. Rodel C, Grabenbauer GG, Kulin R et al. Combined-Modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer. Long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20:3048-50.
12. Stenzl A. Is there a role for bladder preserving strategies in the treatment of muscle-invasive bladder cancer? *Int Braz J Urol.* 2003 Jul-Aug; 29(4):376-7.
13. Walsh, Retik, Vaughan, Wein. Management of bladder cancer. Vol 4 (2785-2813) (77-78) *Campbells Urology* 8va Edition 2002.