

HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER VESICAL MÚSCULO INVASIVO

Mario Paúl Sánchez Pérez
Residente de Urología de 4º año
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

Epidemiología



- Cáncer vesical: 7º más frecuente en hombres, 17º en mujeres (11º ambos sexos) (1).
- Edad media al diagnóstico de 73 años.
- Incidencia mundial 2,2 y 9/100000 personas/año, en mujeres y hombres respectivamente.
- Incidencia europea 4 y 19,1/100000 personas/año, en mujeres y hombres respectivamente (2). >120000 casos/año, >40000 muertes/año. Previsión 2030 219000.
- España?

Estimación nuevos casos de cáncer para 2020



TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	8.604
Esófago	2.383
Estómago	7.577
Colon y recto	44.231
Colon	30.068
Recto	14.163
Hígado	6.595
Vesícula biliar	2.975
Páncreas	8.338
Laringe	3.211
Pulmón	29.638
Melanoma de piel	6.179
Mama	32.953
Cérvix Uterino	1.972
Cuerpo Uterino	6.804
Ovario	3.645
Próstata	35.126
Testículo	1.310
Riñón (sin pelvis)	7.300
Vejiga urinaria	22.350
Encéfalo y sistema nervioso	4.415
Tiroides	5.304
Linfoma de Hodgkin	1.506
Linfomas no hodgkinianos	9.188
Mieloma	3.198
Leucemias	6.242
Otros	16.351
Todos excepto piel no melanoma	277.394

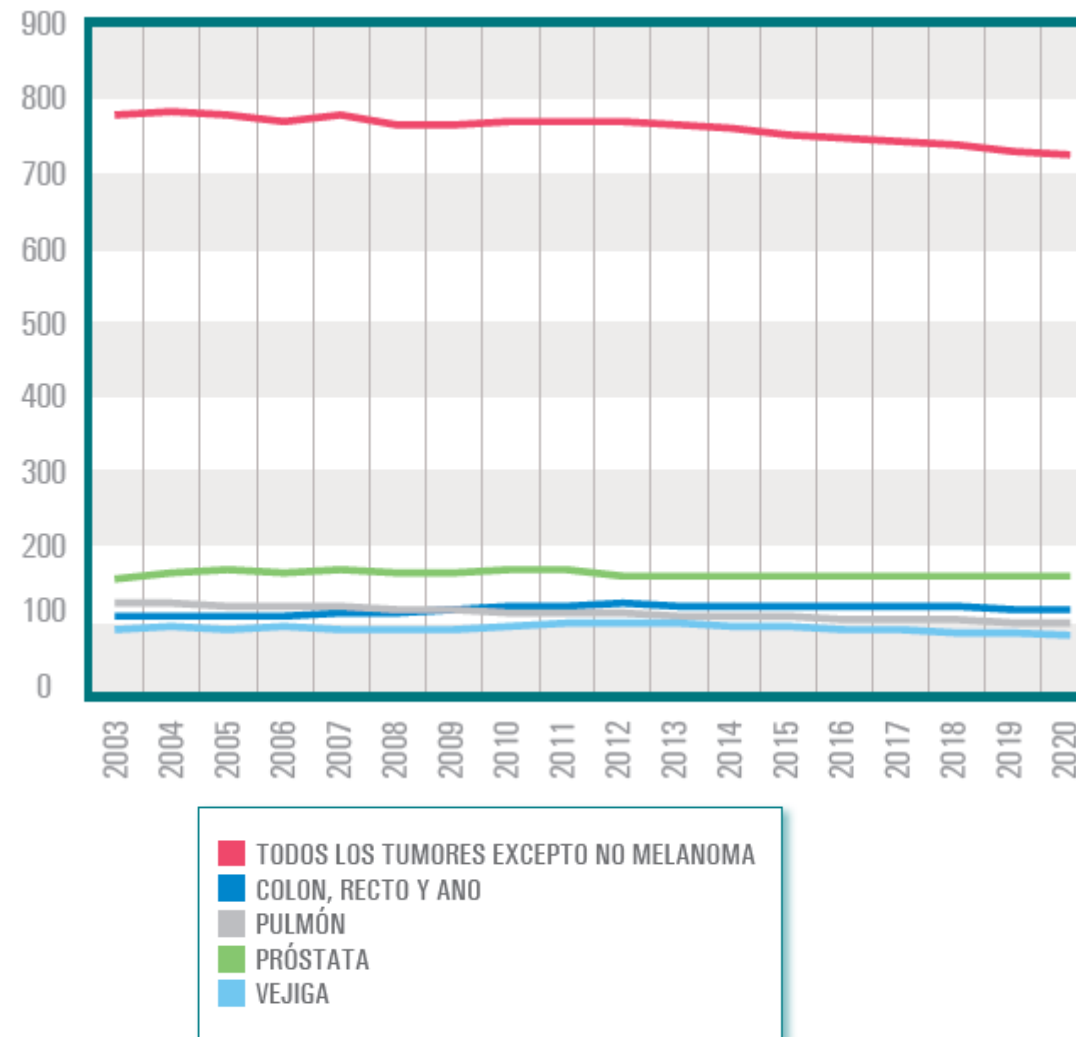
Hombres 18071
Mujeres 4279

Estimación nuevos casos de cáncer para 2020



TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	8.604
Esófago	2.383
Estómago	7.577
Colon y recto	44.231
Colon	30.068
Recto	14.163
Hígado	6.595
Vesícula biliar	2.975
Páncreas	8.338
Laringe	3.211
Pulmón	29.638
Melanoma de piel	6.179
Mama	32.953
Cérvix Uterino	1.972
Cuerpo Uterino	6.804
Ovario	3.645
Próstata	35.126
Testículo	1.310
Riñón (sin pelvis)	7.300
Vejiga urinaria	22.350
Encéfalo y sistema nervioso	4.415
Tiroides	5.304
Linfoma de Hodgkin	1.506
Linfomas no hodgkinianos	9.188
Mieloma	3.198
Leucemias	6.242
Otros	16.351
Todos excepto piel no melanoma	277.394

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).



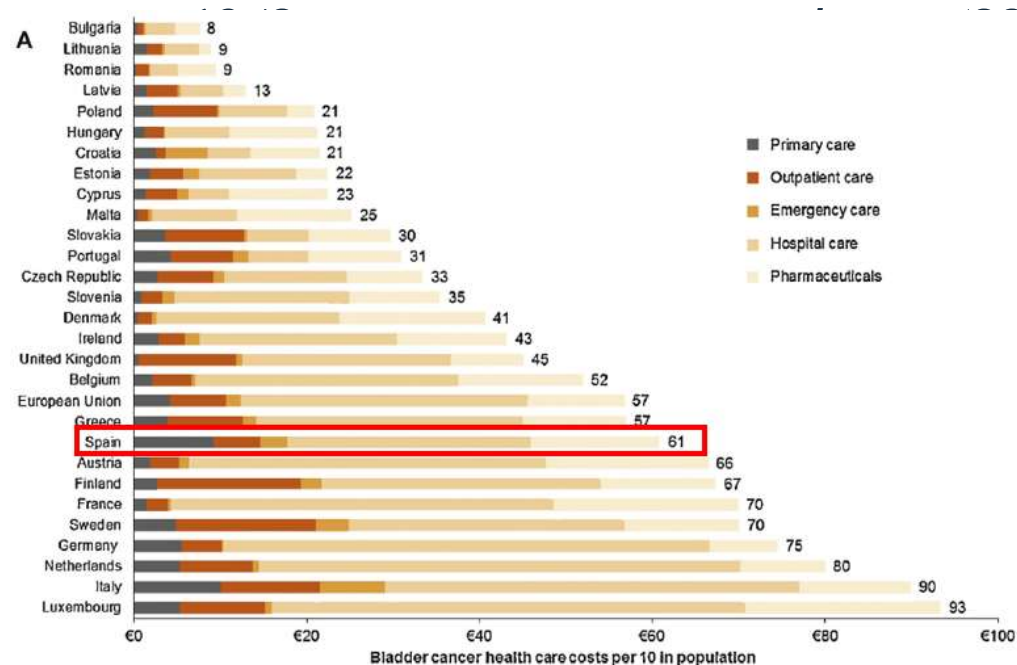
Etiología

Causas	
Tabaco	Hombres 50-65%; Mujeres 20-30%. RR 2-4.
Exposición laboral	7-25%
Radioterapia	Rt externa pélvica (ginecología) RR 2-4
	Rt externa (ca próstata) RR 1,42
	Braquiterapia RR 1,10
	EBRT + braquiterapia RR 1,39
Factores dietéticos	Asociación inversa: Flavonoides, lignanos
Esquistosomiasis, ITU	ITU recurrente RR 2
Predisposición genética	
Género	

Coste ca vesical

■ Unión Europea:

- 4,9 billones de euros (59% gasto sanitario, pérdida de productividad 23%, gasto no sanitario 18%).
- 5% del total de gasto en cáncer.
- 57 euros por cada 10 ciudadanos (8-93).



57-119

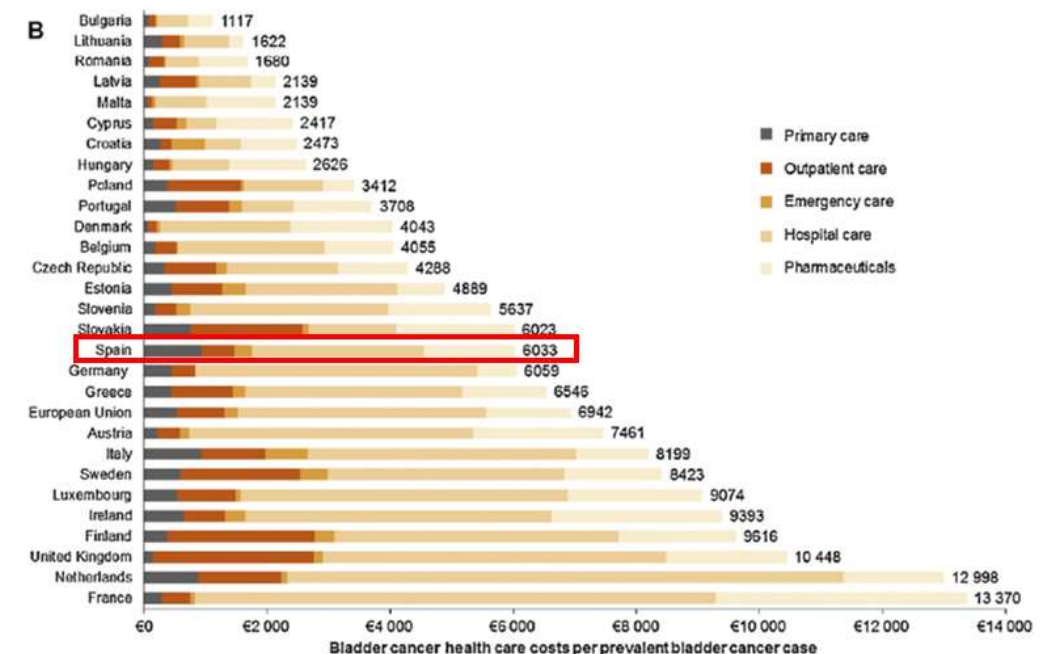


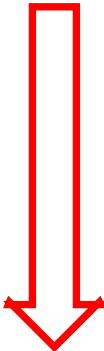
Table 2 – Costs of bladder cancer (€ thousands) in the European Union, by country, 2012

Country	Health care costs						Total cancer health expenditure, %	Productivity losses		Informal care costs	Total costs	
	Primary care	Outpatient care	A&E	Inpatient care	Medications	Total health care		Mortality	Morbidity		Total	Total cancer cost, %
Austria	1617	2709	1105	34 680	15 784	55 895	4	13 126	9 976	12 153	91 151	3
Belgium	2453	4879	651	33 763	15 922	57 668	5	17 998	18 820	26 503	120 990	3
Bulgaria	416	493	70	2555	2003	5538	4	2776	1905	1567	11 785	3
Croatia	1053	588	2039	2110	3382	9172	4	4537	5382	2881	21 972	3
Cyprus	119	312	123	393	995	1941	6	1130	316	1196	4584	4
Czech Republic	2793	6836	1320	14 964	9213	35 126	6	7572	7503	6392	56 594	4
Denmark	301	898	264	11 789	9416	22 668	4	21 009	15 804	25 656	85 137	3
Estonia	272	496	237	1485	478	2967	4	1083	598	675	5323	3
Finland	1440	9020	1302	17 395	7202	36 360	4	6817	1 663	7557	52 397	3
France	10 062	15 951	1938	289 682	139 084	456 717	5	97 052	47 475	101 911	703 154	3
Germany	45 531	37 469	989	461 769	64 208	609 965	4	157 594	78 163	170 065	1 015 787	3
Greece	4317	9649	1909	34 199	13 250	63 323	6	10 594	4651	14 035	92 603	4
Hungary	1311	2031	338	7305	10 169	21 155	3	6561	1606	5671	34 994	3
Ireland	1350	1410	745	10 450	5828	19 782	3	6829	1474	4542	32 627	2
Italy	60 396	67 557	45 120	284 646	76 499	534 216	7	80 530	7671	192 078	814 495	5
Latvia	312	722	63	1029	511	2638	4	1382	494	1155	5669	3
Lithuania	480	470	138	1184	399	2671	4	1875	685	1065	6296	3
Luxembourg	285	516	39	2877	1183	4900	5	1612	884	1425	8821	4
Malta	27	44	16	411	555	1053	5	405	45	511	2012	4
Netherlands	9043	13 858	1206	93 303	16 422	133 832	5	50 550	16 564	28 717	229 663	3
Poland	9042	28 015	1034	30 337	11 977	80 405	6	33 293	20 825	22 216	156 740	4
Spain	43 539	25 406	14 636	131 669	69 662	284 912	5	65 856	19 621	128 151	498 540	4
Sweden	4665	15 309	3618	30 240	12 585	66 416	5	17 313	21 533	18 404	123 666	4
United Kingdom	3793	71 664	4192	153 029	53 702	286 380	5	126 204	29 754	101 291	543 630	3
TOTAL EU	212 258	332 009	85 637	1 672 739	567 991	2 870 634	5	769 879	329 170	899 857	4 869 542	3

A&E = accident and emergency; EU = European Union.

Estadificación

T - Primary Tumour	
Tx	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : "flat tumour"
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
T2a	Tumour invades superficial muscle (inner half)
T2b	Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue:
T3a	microscopically
T3b	macroscopically (extravesical mass)
T4	Tumour invades any of the following: prostate stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
T4a	Tumour invades prostate stroma, seminal vesicles, uterus, or vagina
T4b	Tumour invades pelvic wall or abdominal wall
N - Regional Lymph Nodes	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	Metastasis in multiple regional lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	Metastasis in a common iliac lymph node(s)
M - Distant Metastasis	
M0	No distant metastasis
M1a	Non-regional lymph nodes
M1b	Other distant metastasis



Historia natural

Se denomina historia natural de una enfermedad al curso de acontecimientos que ocurren en el organismo humano desde que se produce la acción secuencial de las causas componentes (etiología) hasta que se desarrolla la enfermedad y posteriormente ocurre su desenlace (curación, estado crónico o muerte).



PERIODO PREPATOGENICO	PERIODO PATOGENICO		RESULTADO
	Periodo Subclinico	Periodo Patogénico	
Equilibrio: Agente - Medio - Huésped	Aparece la enfermedad, pero no se manifiesta	Aparecen signos y síntomas	Recuperación, cronicidad, invalidez o muerte

Historia natural CVMI

- Desarrollo de ca vesical a través de diferentes vías, que explican los diferentes tipos observados.
- Ca vesical no músculo invasivo tienden a recurrir pero con menor frecuencia a progresar.
- Se necesitan alteraciones genéticas para que una lesión evolucione de bajo a alto grado (displasia), poco frecuente, siendo más probable una lesión de alto grado de novo.
- Es probable que las lesiones sólidas se formen desde áreas de CIS y se torne infiltrante antes de protruir a la luz vesical.
- Biología del desarrollo metastásico papel fundamental la transición epitelial-mesenquimatoso y las células madre iniciadoras de tumores.

THE NATURAL HISTORY OF BLADDER CANCER

Implications for Therapy

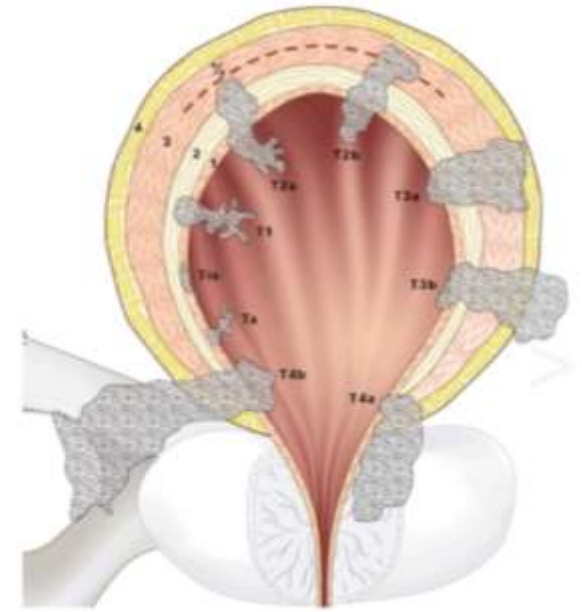
Richard Lee, MD, and Michael J. Droller, MD



Historia natural CVMI

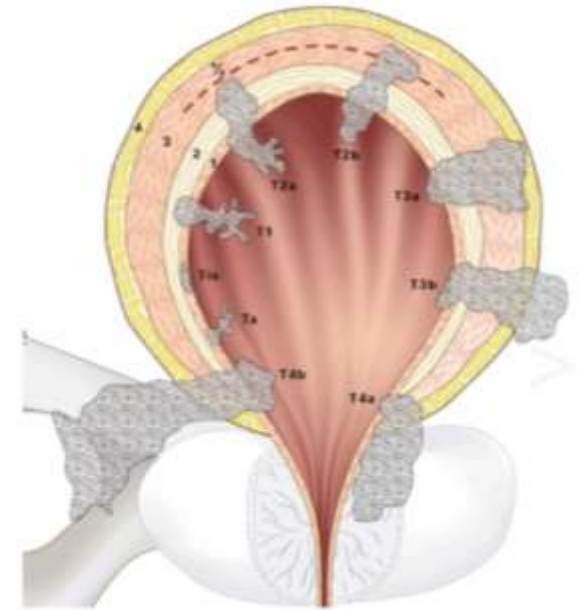
- Ca vesical al diagnóstico → 25% músculo invasivo.
- Progresión:
 - CIS sin tratamiento → 54%.
 - CIS con BCG respuesta completa/parcial → 10-20% y 66%.
 - T1 alto grado progresión a 1 y 5 años → 11,4% y 19,8%.

BCG en CVNMI
reducción de riesgo de
progresión en 27%



Historia natural CVMI

- Ca vesical al diagnóstico → 25% músculo invasivo.
- Progresión:
 - CIS sin tratamiento → 54%.
 - CIS con BCG respuesta completa/parcial → 10-20% y 66%.
 - T1 alto grado progresión a 1 y 5 años → 11,4% y 19,8%.



Urologia
Internationalis

Original Paper

Urol Int 2013;91:97-102
DOI: 10.1159/000350232

Received: August 31, 2012
Accepted after revision: February 15, 2013
Published online: June 6, 2013

Oncological Outcome of Primary versus Secondary Muscle-Invasive Bladder Cancer Is Comparable after Radical Cystectomy

A. Aziz^a M. Gierth^a H.M. Fritsche^a M. May^b W. Otto^a S. Denzinger^a
W.F. Wieland^a A. Merseburger^c H. Riedmiller^d A. Kocot^e M. Burger^f

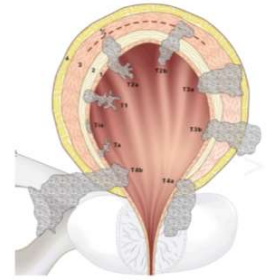
^aDepartment of Urology, Caritas-St. Josef Medical Centre, University of Regensburg, Regensburg, ^bDepartment of Urology, St. Elisabeth Klinikum Straubing, Straubing, ^cDepartment of Urology and Urooncology, Medical School of Hannover, Hannover, and ^dDepartment of Urology and Pediatric Urology, Julius-Maximilians University Medical Centre, Würzburg, Germany

n=150

-No diferencia entre los tumores primarios y secundarios en cuanto a resultados oncológicos.

-Alto riesgo EORTC mayor riesgo de progresión y menor supervivencia.

Historia natural CVMI



World J Urol (2012) 30:761-767
DOI 10.1007/s00345-012-0832-2

ORIGINAL ARTICLE

Radical cystectomy for clinically muscle invasive bladder cancer: does prior non-invasive disease affect clinical outcomes?

Ahmed F. Koth · Evan Kovac · Wassim Kassouf · Joe Chin · Yves Fradet · Jonathan Izawa · Eric Estey · Adrian Fairley · Ricardo Rendon · Ilias Cagiannos · Louis Lacombe · Jean-Baptiste Lattouf · David Bell · Darrel Drachenberg · Armen G. Aprikian

n=1150
-Pacientes que progresaron desde estadio no músculo invasivo tenían mejores resultados clínicos y oncológicos

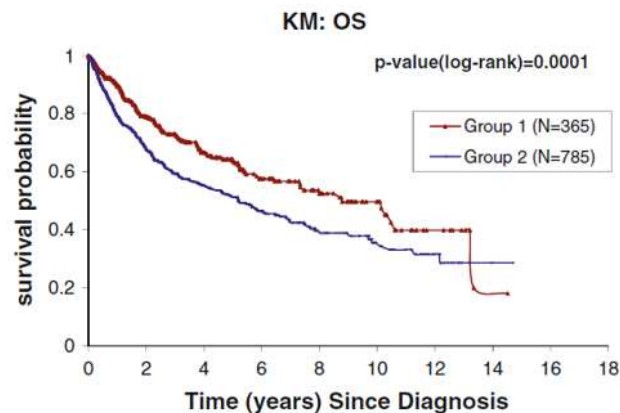


Fig. 1 Kaplan-Meier curve comparing OS of progressive and de novo groups. Number of patients censored: *Group 1*: 0-2 years—84, 2-5 years—83, 5-10 years—55. *Group 2*: 0-2 years—196, 2-5 years—141, 5-10 years—91

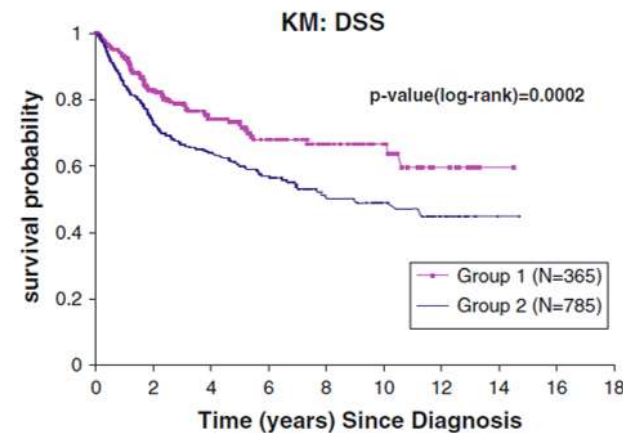
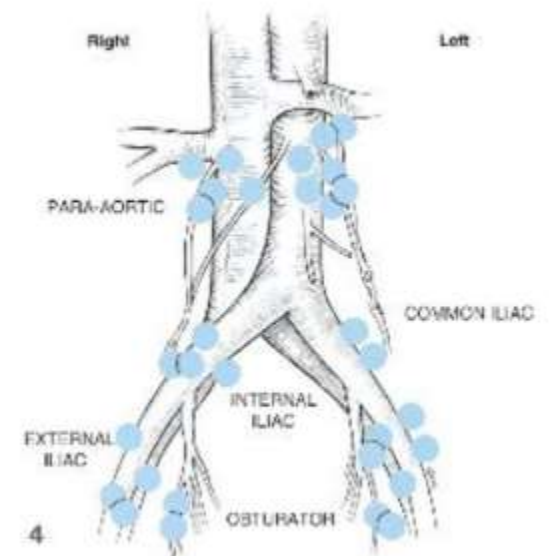
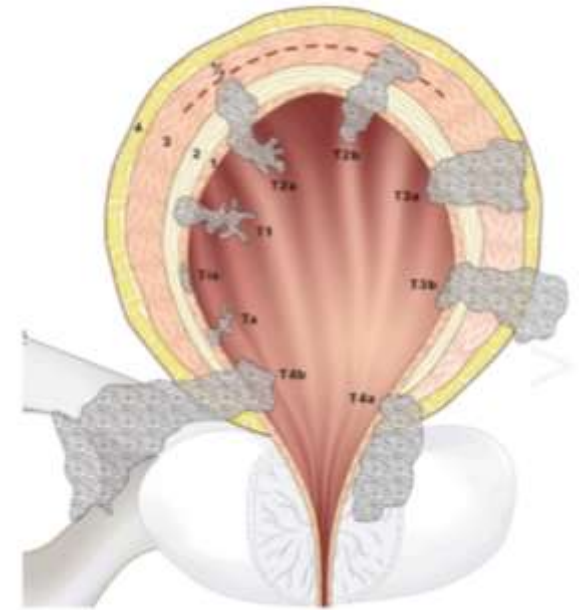


Fig. 2 Kaplan-Meier curve comparing DSS of progressive and de novo groups. Number of patients censored: *Group 1*: 0-2 years—95, 2-5 years—87, 5-10 years—57. *Group 2*: 0-2 years—225, 2-5 years—152, 5-10 years—96

Historia natural CVMI

- Progresión: 20% del total de CVMI.
- Sin tratamiento mortalidad de hasta el 85% a los 2 años.
- 30% de los pacientes con ca vesical músculo invasivo presentarán metástasis.
- Drenaje linfático:
 - *Primario: territorio ilíaco interno, ilíaco externo, obturador y ganglios linfáticos presacros.*
 - *Secundario: territorio iliaco común, para-aórtico, interaortocava y paracava.*



CVMI Metastásico

- n= 150 pacientes con ca vesical músculo invasivo metastásico.
- Tiempo libre de metástasis desde el diagnóstico 8 meses (0-192).
 - T2 16m (0-192)
 - T3 8m (0-73)
 - T4 4m (0-37)

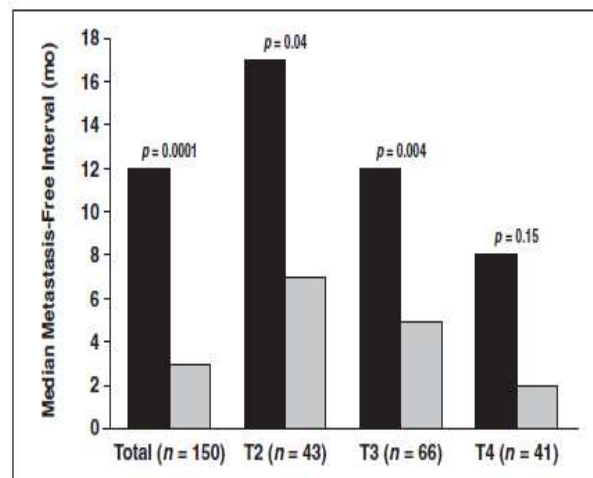


Fig. 1—Graph shows statistical association between metastasis-free interval and T category of transitional cell carcinoma (dark gray) and tumors with atypical histologic features (light gray).

Metastatic Pattern of Bladder Cancer: Correlation With the Characteristics of the Primary Tumor

Atul S. Chawhan¹
 Rajat K. Banerjee¹
 Jyoti P. Jagtapkar²
 Fizza M. Cooray³
 Mary Ellen Taylor³
 Anick D. Van den Abbeele¹

OBJECTIVE: The purpose of this study was to evaluate the metastatic pattern of muscle-invasive bladder cancer and to correlate the findings with the characteristics of the primary tumor.
MATERIALS AND METHODS: From a single population of 150 patients with muscle-invasive pT2–4 bladder cancer who were resected from January 2004 through December 2005, we studied the cases of 170 consecutive regional patients with pathologically proven metastatic disease. The metastasis-free intervals and metastatic patterns of different T categories were compared by Kaplan-Meier test and Pearson chi-square test of Fisher's exact test. Patients were divided into two histologic categories: those with transitional cell carcinoma and those with atypical histologic features. The metastasis-free interval and metastatic pattern of these two groups were compared by Mann-Whitney test and Fisher's exact test.

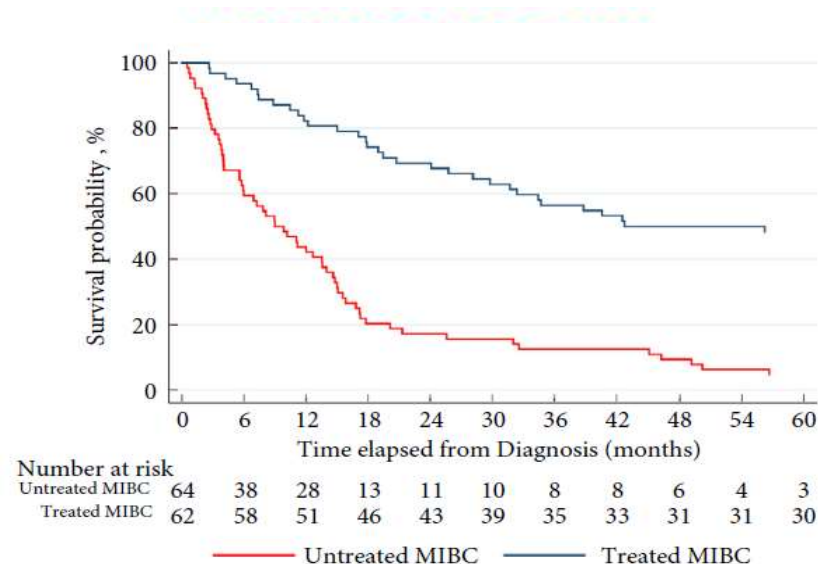
TABLE 1: Sites and Frequency of Metastatic Lesions of Bladder Cancer (n = 150)

Site	No.	%
Lymph nodes	104	69
Bone	71	47
Lung	55	37
Liver	39	26
Peritoneum	24	16
Pleura	17	11
Soft tissue	14	9
Adrenal	10	7
Brain	7	5
Urethra, penis	4	3
Intestine	4	3
Spleen	2	1
Pericardium	2	1
Heart	1	<1
Kidney	1	<1
Pancreas	1	<1
Scrotum	1	<1
Vagina	1	<1
Ethmoid sinus	1	<1

The natural history of untreated muscle-invasive bladder cancer

Alberto Martini¹, John P. Sfakianos², Lotta Renström-Koskela¹, Ashkan Mortezaei¹, Ugo G. Falagario³, Lars Egevad⁴, Abolfazal Hosseini⁵, Reza Mehrazin⁶, Matthew D. Galsky⁷, Gunnar Steineck⁸ and N. Peter Wiklund^{9,10}

¹Department of Urology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA, ²Department of Molecular Medicine and Surgery, Section of Urology, ³Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, ⁴Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, ⁵Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA, and ⁶⁻¹⁰Sahlgrenska Academy Clinical Sciences, University of Göteborg, Gothenburg, Sweden.



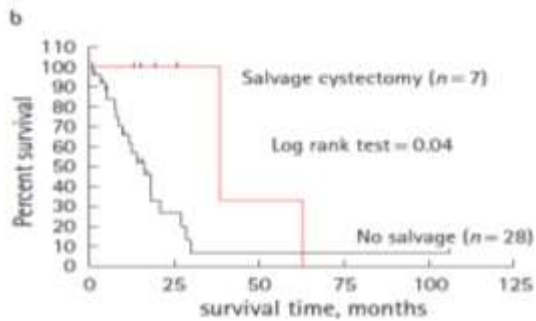
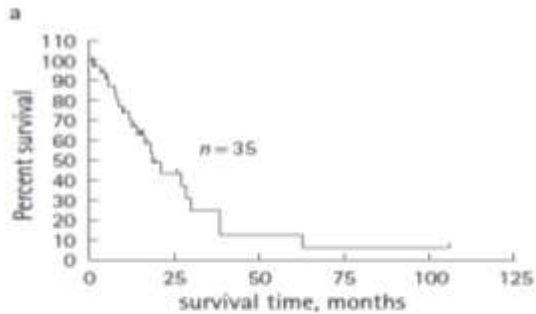
- Cáncer vesical músculo invasivo no metastásico sin tratamiento (64) vs tratamiento con intención curativa (62).
- Media de seguimiento 14,4 años.
- Edad media al diagnóstico 79 vs 69 años..
- En el grupo no tratado a los 6 meses el 38% presentan enfermedad metastásica y un 41% de mortalidad cáncer específica.
- A los 5 años supervivencia del 5% vs 48%.
- Tiempo medio hasta muerte 9 vs 42 meses.
- Incidencia de mortalidad cáncer específica en el grupo no tratado de 86%.
- Tiempo medio hasta la metástasis 14 vs 180 meses.

Outcomes of patients after aborted radical cystectomy for intraoperative findings of metastatic disease

Thomas J. Guzzo, Craig G. Rogers, Chris Y. Deng, Trinity J. Bivalacqua, Ganesh S. Palapattu, Patrick J. Bastian, Mario A. Eisenberger, Mark P. Schoenberg and Mark L. Gonzalgo

The Brady Urological Institute, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, USA

Accepted for publication 14 May 2008



- Desenlace de pacientes con cistectomía abortada por hallazgos intraoperatorios de enfermedad metastásica.
- 35 pacientes, periodo de 10 años.
- 86% recibió Qt, 17% Rt, 20% cistectomía de rescate tras Qt.
- Mortalidad 60% (media de 26,4 meses), 31% progresión y 9 supervivencia..

¿Cambia el comportamiento de acuerdo a la variable histológica?

EUROPEAN UROLOGY ONCOLOGY 3 (2014) 423–442

available at www.elsevier.com/locate/euoncol
journal homepage: [euroandrology.com](http://www.euroandrology.com)



EAU
European Association of Urology

EDO Priority Article and Collaborative Review – Bladder Cancer

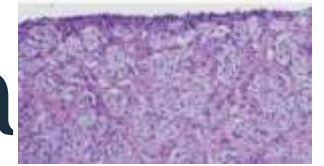
What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review

Erik Veskiinde^{a,*}, Estefania Linares Espinos^b, Harman Maxim Bruins^c, Yuhong Yuan^d, Richard Sylvester^e, Ashish M. Kamat^{f,g}, Sharokh F. Sharkat^{h,i,j}, J. Alfred Witjes^c

Table 1 – WHO classification of tumours of the urinary tract^{a,b,c}.

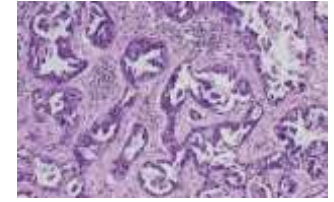
Urothelial tumours		Neuroendocrine tumours	
Infiltrating urothelial carcinoma	8120/3	Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Nested, including large nested		Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Microcystic		Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3
Micropapillary	8131/3	Paraganglioma	8693/1
Lymphoepithelioma like	8082/3		
Plasmacytoid/signed ring/diffuse		Melanocytic tumours	
Sarcomatoid	8122/3	Malignant melanoma	8720/3
Giant cell	8031/3	Naevus	8720/0
Poorly differentiated	8020/3	Melanosis	
Lipid rich			
Clear cell		Mesenchymal tumours	
		Rhabdomyosarcoma	8900/3
Noninvasive urothelial neoplasms		Leiomyosarcoma	8890/3
Urothelial carcinoma in situ	8120/2	Angiosarcoma	9120/3
Noninvasive papillary urothelial carcinoma, low grade	8130/2	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Noninvasive papillary urothelial carcinoma, high grade	8130/2	Perivascular epithelioid cell tumour	
Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	8130/1	Benign	8714/0
Urothelial papilloma	8120/0	Malignant	8714/3
Inverted urothelial papilloma	8121/0	Solitary fibrous tumour	8815/1
Urothelial proliferation of uncertain malignant potential		Leiomyoma	8890/0
Urothelial dysplasia		Haemangioma	9120/0
		Granular cell tumour	9580/0
		Neurofibroma	9540/0
Squamous cell neoplasms		Urothelial tract haematopoietic and lymphoid tumours	
Pure squamous cell carcinoma	8070/3		
Verrucous carcinoma	8051/3		
Squamous cell papilloma	8052/0		
		Miscellaneous tumours	
Glandular neoplasms		Carcinoma of Skene, Cowper, and Littre glands	8140/3
Adenocarcinoma, NOS	8140/3	Metastatic tumours and tumours extending from other organs	
Enteric	8144/3	Epithelial tumours of the upper urinary tract	
Mucinous	8480/3	Tumours arising in the bladder diverticulum	
Mixed	8140/3	Urothelial tumours of the urethra	
Villous adenoma	8261/0		
Urachal carcinoma	8010/3		
Tumours of Müllerian type			
Clear cell carcinoma	8310/3		
Endometrioid carcinoma	8380/3		

Variantes histológicas de ca vesica



	Supervivencia	Qt neoadyuvante	Rt adyuvante	
Micropapilar				Diagnóstico en estados más avanzados
Plasmocitoide				Estudios con resultado oncológico similar a CU, estudios con menor supervivencia
Anillo de sello				Menor supervivencia global que CU (media 26,4 meses). Tratamientos con conservación vesical claramente inferiores a cistectomía radical.
Variante en nidos				Similar comportamiento oncológico que CU.
Variante sarcomatoide				Supervivencia inferior a CU. Neoadyuvancia mejora supervivencia, no de forma significativa.
Variante en células fusiformes				Supervivencia global y cáncer específica inferior a CU.
Carcinoma de células escamosas y carcinoma urotelial con diferenciación escamosa				Similar supervivencia a los 5 años entre esas dos variantes, con inferioridad comparado con urotelial puro (controversia, algún estudio similar supervivencia). No beneficio en supervivencia con neoadyuvancia. Carcinoma de células escamosas podría beneficiarse de Rt postoperatoria
Diferenciación glandular				Presentación en estadios más avanzados, agresivos. En estadios localizados tras CR no se asocia a peor evolución que carcinoma urotelial.

Variantes histológicas de ca vesical



	Supervivencia	Qt neoadyuvante	Rt adyuvante	
Carcinoma de células pequeñas/células grandes	●	●		Peor supervivencia si cistectomía radical sola (media 16 meses). Beneficio neoadyuvancia.
Neuroendócrino	●	●		Peor supervivencia (27% a los 5 años). Estudios cuando lo han ajustado por estadio patológico no diferencias estadísticamente significativas. Beneficio neoadyuvancia.
Adenocarcinoma	● ●	●	●	Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años 61% con Rt postoperatoria comparado con 37% que recibió solamente cistectomía radical. No beneficio de neoadyuvancia. Similar o mejor (metastásico) supervivencia comparado con carcinoma urotelial.

Ca vesical músculo invasivo no metastásico sin tratamiento curativo, Hospital Universitario de Badajoz 2017.



- 9 pacientes

CVMI no metastásico HUB 2017, sin tratamiento curativo	
Edad media	81 años
Sexo masculino	100%
Sexo masculino	14 meses (3-28)
Mortalidad cáncer específica	77%
Enfermedad mestastásica	44%
Tiempo medio hasta aparición de metástasis	9 meses
Radioterapia hemostática	33%
RTU hemostática	22%

Conclusiones

- Ca vesical músculo invasivo no metastásico sin tratamiento definitivo presentarán metástasis 3 de cada 4 pacientes con una media de 14 meses desde el diagnóstico.
- Pacientes con enfermedad irresecable quirúrgicamente, con cistectomía abortada intropoperatoriamente, se pueden beneficiar de linfadenectomía.
- No realizar tratamientos con conservación vesical en carcinoma urotelial con variante en anillo de sello.
- En adenocarcinoma vesical no indicar neoadyuvancia, más si Rt postoperatoria.

Bibliografía

- 1. Ferlay J., et al, Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. [Int J Cancer](#). 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.
- 2. Ferlay, J., *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 2013. 49: 1374.
- 3. Miñana B, et al. Bladder cancer in Spain 2011: population based study. *J Urol*. 2014 Feb;191(2):323-8.
- 4. Chirlaque MD, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol*. 2018 Feb;20(2):201-211. doi: 10.1007/s12094-017-1710-6. Epub 2017 Jul 17.
- 5. Witjes, J.A., et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer
- 6. Leal, J. et al. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):438-47.
- 7. Bray, F., et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2018;68:394-424.
- 8. Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 1-13. vii.
- 9. Aziz, A., et al. Oncological Outcome of Primary versus Secondary Muscle-Invasive Bladder Cancer Is Comparable after Radical Cystectomy. *Urol Int* 2013;91:97-102

GRACIAS

