



# Universidad Zaragoza

## MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

-TRABAJO FIN DE MÁSTER-

### **Terapias de preservación vesical para el carcinoma urotelial vesical músculo-invasivo localizado. Análisis comparativo con el tratamiento estándar: la cistectomía radical.**

*Bladder preservation therapies for localized muscle-invasive urothelial carcinoma.*

*Comparative analysis with standard treatment: radical cystectomy.*

Curso 2020-2021

#### Autora:

**LAURA ENGUITA ARNAL.** Graduada en Medicina. Médico residente de Urología. Hospital Universitario Miguel Servet.

#### Directores:

**CRISTINA REDONDO REDONDO.** Médico adjunto de Urología. Hospital Universitario Miguel Servet.

**PEDRO GIL MARTÍNEZ.** Doctor en Medicina y Cirugía. Jefe de sección de Urología. Hospital Universitario Miguel Servet.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT .....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
1. Epidemiología y etiología.....	6
2. Histopatología, grado y estadificación tumoral.....	6
3. Presentación clínica y diagnóstico .....	7
4. Tratamiento estándar del tumor vesical músculo-invasivo: la cistectomía radical .....	8
5. Terapias de preservación vesical para el tumor vesical músculo-invasivo.....	9
5.1. Terapia trimodal o multimodal.....	10
5.2. Quimioterapia única .....	12
5.3. Radioterapia única .....	12
5.4. RTU radical.....	13
5.5. Cistectomía parcial .....	14
HIPÓTESIS .....	16
OBJETIVOS.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS .....	17
Revisión bibliográfica .....	17
Diseño del estudio.....	17
Recogida de datos .....	18
Análisis estadístico.....	20
ASPECTOS ÉTICOS.....	21
RESULTADOS .....	22
1. Análisis descriptivo de los datos .....	22
1.1. Análisis descriptivo de las variables relativas al paciente.....	22
1.2. Análisis descriptivo de las variables relativas al tumor vesical .....	22
1.3. Análisis descriptivo de las variables relativas tratamiento inicial y evolución posterior del tumor vesical músculo-invasivo .....	24
2. Análisis comparativo de los datos .....	29
3. Análisis de seguimiento.....	32
4. Análisis de supervivencia .....	33
4.1. Análisis de supervivencia libre de recidiva tumoral.....	33
4.2. Análisis de supervivencia libre de progresión.....	34
4.3. Análisis de supervivencia global .....	37

4.4. Análisis de supervivencia cáncer-específica .....	41
DISCUSIÓN.....	45
CONCLUSIONES .....	50
GLOSARIO DE TÉRMINOS .....	51
BIBLIOGRAFÍA .....	52
ANEXO 1 .....	54
ANEXO 2.....	55

## RESUMEN

**Introducción:** La cistectomía radical representa el tratamiento curativo estándar del tumor vesical urotelial músculo-invasivo localizado. Dicha técnica quirúrgica, exigente y agresiva, comporta una elevada morbimortalidad no despreciable para el paciente, lo cual ha llevado a la búsqueda de otros tipos de tratamiento para el manejo de esta enfermedad, como son las terapias de preservación vesical.

**Objetivos:** Comparar los resultados oncológicos de las terapias de preservación vesical (resección transuretral de vejiga, cistectomía parcial y terapia trimodal) con los ofrecidos por el gold standard, la cistectomía radical, para el tratamiento de los tumores vesicales uroteliales músculo-invasivos en estadios localizados.

**Material y métodos:** Se diseñó un estudio analítico retrospectivo que contó con 79 pacientes diagnosticados de un tumor vesical urotelial músculo-invasivo localizado en el Hospital Universitario Miguel Servet, tratados mediante una cistectomía radical o alguna de las terapias de preservación vesical con intención curativa, sin afectación del estroma prostático ni hidronefrosis asociada, y con un tamaño tumoral máximo de 5 centímetros. La mediana de seguimiento fue de 66'7 meses.

**Resultados:** Un 21'6% de los pacientes tratados mediante RTU radical precisaron de una cistectomía radical para el control de una recidiva músculo-invasiva, que se dio preferentemente en los 3 meses post RTU inicial (81%). No existían diferencias significativas ( $p=0'22$ ) en cuanto a progresión en los grupos de RTU radical y cistectomía radical; media de supervivencia libre de progresión de 94'79 meses  $+/-7'71$  (IC 95% 79'67-109'9) y de 138'32 meses  $+/-9'61$  (IC 95% 119'47-157'16) respectivamente. Del mismo modo, tampoco se evidenciaron diferencias significativas ( $p=0'39$ ) en cuanto a supervivencia cáncer-específica en los grupos de RTU radical y cistectomía radical; mediana de supervivencia cáncer-específica de 135'19 meses  $+/-13'34$  (IC 95% 109'04-161'35) y de 131'4 meses  $+/-10'22$  (IC 95% 111'37-151'42) respectivamente.

**Conclusiones:** La RTU radical ofrece resultados oncológicos similares a la cistectomía radical en casos estrictamente seleccionados.

## **ABSTRACT**

**Context:** Radical cystectomy represents the standard curative treatment of localized muscle-invasive urothelial bladder tumor. This demanding and aggressive surgical technique entails a high morbidity and mortality not negligible for the patient, which has led to the search for other types of treatment for the management of this disease, such as bladder preservation therapies.

**Purpose:** To compare the oncological results of bladder preservation therapies (transurethral bladder resection, partial cystectomy, and trimodal therapy) with those offered by the gold standard, radical cystectomy, for the treatment of muscle-invasive urothelial bladder tumors in localized stages.

**Materials and Methods:** A retrospective analytical study was designed with 79 patients diagnosed with a muscle-invasive urothelial bladder tumor located at H.U.M.S., treated by radical cystectomy or one of the bladder preservation therapies with curative intent, without involvement of the prostatic stroma, nor associated hydronephrosis, and with a maximum tumor size of 5 centimeters. The median follow-up was 66.7 months.

**Results:** 21.6% of the patients treated by radical TUR required a radical cystectomy to control a muscle-invasive recurrence, which preferably occurred within 3 months after the initial TUR (81%). There were no significant differences ( $p = 0.22$ ) in terms of progression in the radical TUR and radical cystectomy groups, mean progression-free survival of 94.79 months  $\pm$  7'71 (95% CI 79'67-109'9) and 138'32 months  $\pm$  9'61 (95% CI 119'47-157'16) respectively. Similarly, there were no significant differences ( $p = 0.39$ ) in terms of cancer-specific survival in the radical TUR and radical cystectomy groups, median cancer-specific free survival of 135.19 months  $\pm$  13.34 ( 95% CI 109'04-161'35) and 131.4 months  $\pm$  10'22 (95% CI 111'37-151'42) respectively.

**Conclusions:** Radical TUR offers oncological results similar to radical cystectomy in strictly selected cases.

## **INTRODUCCIÓN**

### **1. Epidemiología y etiología**

El cáncer vesical representa el 7º cáncer más frecuente en el varón y el 17º en la mujer a nivel mundial [1]. Se trata de una patología tumoral que es más común en los países desarrollados, de hecho, Europa tiene una de las tasas de incidencia más altas de cáncer vesical a nivel mundial [2]; en el mundo occidental ocupa el 4º lugar en el varón y el 9º en la mujer [1].

En nuestro país, según el último informe anual elaborado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre las cifras de cáncer en España, el cáncer vesical fue el 3º más prevalente en el varón y el 8º en la mujer en el año 2020 y fue responsable de 5.585 fallecimientos. Se estima una incidencia de 20.613 nuevos diagnósticos de cáncer vesical en el año 2021 en ambos sexos, lo que corresponde al 4º lugar en el varón, tras el cáncer de próstata, colorrectal y de pulmón y al 9º en la mujer [3].

Es una patología que tiene predominancia por el sexo masculino, siendo la ratio 4:1. La edad media de presentación son los 60-70 años.

En cuanto a la etiología, el consumo de tabaco es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer vesical, aunque otros, como la exposición a ciertas sustancias químicas y la radioterapia pelviana previa, también se relacionan con esta estirpe tumoral [4].

### **2. Histopatología, grado y estadificación tumoral**

La mayoría de los tumores vesicales (más del 90%) son de estirpe urotelial, sin embargo existen otras variantes histológicas tales como la urotelial con diferenciación escamosa o glandular, escamoso puro, adenocarcinoma puro, micropapilar, variante nested, linfoepitelioma-like, plasmocitoide, neuroendocrino de células pequeñas o sarcomatoide [4].

El tratamiento y el pronóstico del tumor vesical están determinados por el estadio y el grado tumoral [7].

Para la estadificación tumoral, ganglionar y metastásica debe de usarse la 8<sup>a</sup> edición de la clasificación TNM del cáncer vesical de 2008. Los estadios tumorales Ta y T1 corresponden a aquellos tumores que aún no han invadido la capa muscular de la vejiga; es a partir del estadio T2 cuando se afecta la capa muscular, considerándose a partir de ese momento un tumor infiltrante. Cuando la enfermedad afecta a la capa muscular pero no se extiende más allá (T2N0M0), se trata de un tumor infiltrante localizado; cuando son invadidas otras estructuras como el tejido perivesical (T3) u órganos adyacentes-estroma prostático, vesículas seminales, útero, vagina, pared pelviana o abdominal-(T4), la enfermedad se define como localmente avanzada. También son casos localmente avanzados aquellos que presenten diseminación ganglionar (N1-3). En el momento que el tumor se presente con ganglios positivos no regionales (que no sean pelvianos o iliacos comunes) o en órganos a distancia, la enfermedad es considerada metastásica [4,5].

Aproximadamente, el 75% de los tumores vesicales son no músculo-invasivos al diagnóstico, siendo el 25% restante músculo-invasivos, ya sean localizados, localmente avanzados, o metastásicos [5]. Dentro del grupo de los carcinomas vesicales invasivos, el factor pronóstico más importante es el estadiaje, así, los casos localizados, que corresponden al estadio II (T2N0MO), presentan una supervivencia a los 5 años del 55%, mientras que en el estadio III (T3-T4a N0M0) disminuye al 20-35%, y en el IV (T4b/N+/M+) a menos del 5% [6].

Por otro lado, el sistema de gradación de la WHO de 2004 permite clasificar a los tumores vesicales según su grado basándose en la atipia celular. El 50% de los tumores no músculo-invasivos son carcinomas de alto grado mientras que todos los casos músculo-invasivos lo son [5].

### **3. Presentación clínica y diagnóstico**

La hematuria monosintomática es la presentación clínica más frecuente del cáncer vesical; otros síntomas como la disuria, la urgencia o la polaquiuria también pueden estar presentes. En los casos más avanzados, como el tumor vesical infiltrante, el dolor pelviano y la sintomatología derivada de la obstrucción ureteral pueden estar presentes [4].

En el caso de los tumores invasivos, la exploración física mediante la realización de un tacto rectal/vaginal bimanual es importante ya que puede demostrar una masa palpable o una adhesión del tumor a la pelvis. Sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere un análisis anatomo-patológico, para lo cual se realiza un abordaje quirúrgico endoscópico mediante resección transuretral de vejiga (RTU), donde se obtienen los fragmentos tumorales cuyo estudio demostrará la invasión de las fibras musculares. Conviene resecar separadamente la parte exofítica del tumor y la base del mismo, así como realizar biopsias vesicales seriadas y de la uretra prostática, con el fin de realizar un diagnóstico más preciso para así establecer la opción terapéutica más adecuada [4].

Una vez diagnosticado un tumor vesical músculo-invasivo es necesaria la evaluación de enfermedad tanto localmente como a distancia mediante pruebas de imagen como la TC o la RNM, incluyendo el tórax, el abdomen y la pelvis [8].

#### **4. Tratamiento estándar del tumor vesical músculo-invasivo: la cistectomía radical**

En la actualidad, la cistectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral (incluye los ganglios linfáticos considerados regionales: iliacos externos e internos, obturadoras y presacros), precedida por un régimen de quimioterapia neoadyuvante basado en cisplatino en los casos indicados, representa el tratamiento estándar curativo del tumor urotelial vesical músculo-invasivo no metastásico en la mayoría de países occidentales [5], en pacientes con una esperanza de vida relativamente larga y una comorbilidad aceptable [9]. En el varón, la técnica estándar incluye, además de extirpación vesical, la extracción de la próstata y de las vesículas seminales, y en la mujer, la extracción del útero junto a los ovarios, y la cara anterior vaginal [10]. Es necesaria la derivación urinaria tras la cistectomía, entre las opciones disponibles más frecuentemente utilizadas se encuentran las siguientes: la creación, a partir de una porción ileal normalmente, de un reservorio urinario heterotópico incontinente (Bricker), que implica un estoma urinario a nivel abdominal; la realización de un reservorio urinario ortotópico o neovejiga continente, también creada a partir de un fragmento ileal en la mayoría de los casos; y por último, la realización de ureterostomías cutáneas, que consiste en abocar directamente uno o ambos uréteres al exterior. Esta última opción también implica un estoma urinario no continente. El abordaje quirúrgico de la cistectomía seguida de una derivación urinaria puede ser

abierto, laparoscópico, o robótico, si bien las dos últimas modalidades siguen siendo investigacionales en nuestros días.

La cistectomía radical con linfadenectomía bilateral seguida de la consiguiente reconstrucción urinaria es una cirugía laboriosa, que requiere la intervención de un cirujano experto y un tiempo quirúrgico elevado. Esta técnica asocia unas tasas de morbilidad y mortalidad no despreciables, que varían entre el 30% y 70% y entre el 0.3% y 7.9% respectivamente [11]. Además, es importante tener en cuenta el impacto negativo en la calidad de vida del paciente tras dicha intervención quirúrgica [12]; por ejemplo, la disfunción sexual, la creación de un estoma urinario en el caso de realizar una derivación urinaria heterotópica o ureterostomías cutáneas, la incontinencia urinaria o la necesidad de entrenamiento del vaciado vesical tras la creación de una derivación ortotópica o neovejiga, son consecuencias directas de la cistectomía radical que influyen en el deterioro de la calidad de vida del paciente.

Por todo lo anterior, existe un creciente interés por reducir la morbimortalidad y el impacto negativo en la calidad de vida tras una cirugía agresiva y compleja como es la cistectomía radical. En los últimos años se han estudiado nuevas estrategias menos agresivas para el tratamiento del tumor vesical urotelial músculo-invasivo localizado, como son las estrategias de preservación vesical. Tanto las guías de práctica clínica de la Asociación Europea de Urología como las de la Asociación Americana de Urología, contemplan algunas de las terapias de conservación vesical (en concreto la terapia trimodal o multimodal) como una alternativa posible en casos cuidadosamente seleccionados de tumor urotelial vesical infiltrante localizado (T2N0M0), en aquellos pacientes que deseen conservar su vejiga o en pacientes con elevada comorbilidad no óptimos para una cirugía agresiva, si bien hacen hincapié en que el tratamiento estándar sigue siendo la cistectomía radical [4,13]. La decisión de este tipo de terapia ha de ser siempre consensuada con el paciente, tras haber informado y discutido con él mismo las ventajas e inconvenientes de la terapia.

## **5. Terapias de preservación vesical para el tumor vesical músculo-invasivo**

Entre las terapias de preservación vesical se encuentran estrategias terapéuticas multimodales, como la terapia trimodal, también llamada multimodal, y estrategias de

tratamiento únicas, como la quimioterapia y la radioterapia únicas, la cistectomía parcial y la RTU radical de vejiga.

La terapia trimodal es la estrategia de preservación más ampliamente estudiada y aceptada como tratamiento curativo del tumor vesical urotelial músculo-invasivo localizado en casos seleccionados [4,5,13,16]. Por el contrario, los tratamientos de modalidad única parecen ofrecer resultados oncológicos inferiores a los de la cistectomía radical y por ello no son recomendados en ninguna de las guías de práctica clínica urológicas disponibles en la actualidad como tratamiento curativo del tumor vesical músculo-invasivo [4,13]. Sin embargo, algunos estudios de las últimas décadas apoyan que las terapias de modalidad única representan un tratamiento fiable en algunos supuestos de tumor vesical urotelial músculo-invasivo localizado [14,15], aunque los datos a largo plazo disponibles en la literatura actual son insuficientes [12].

De forma general, independientemente de la modalidad escogida para la preservación del órgano, la elegibilidad de los pacientes candidatos a una terapia de preservación vesical ha de seguir unos criterios de selección estrictos para conseguir unos resultados oncológicos óptimos, sobre todo en aquellos pacientes que, por su escasa comorbilidad, serían candidatos a una cistectomía radical pero que eligen la preservación vesical como opción terapéutica.

Además, es importante tener en cuenta y concienciar al paciente de que, en el caso de preservar el órgano, el seguimiento ha de ser rigurosamente estrecho y estricto, incluyendo citologías, cistoscopias y TC o RNM periódicas, y de que en el caso de que se descubra una recidiva invasiva, un tratamiento posible y recomendable sería la cistectomía radical.

### **5.1. Terapia trimodal o multimodal**

Se estima que solo un 10-15% de los pacientes afectos de tumor vesical músculo-invasivo operables son candidatos a esta estrategia terapéutica [17]. Se consideran candidatos óptimos aquellos que presenten una enfermedad de estirpe urotelial localizada (T2N0M0), unifocal, sin hidronefrosis, CIS, o afectación del estroma prostático asociados, y en los que la primera RTU haya sido completa [4,5,12].

Esta modalidad terapéutica incluye la realización de una RTU inicial máxima, seguida de la administración de un agente quimioterápico radiosensibilizante y de

radioterapia. El protocolo actual de radiación utilizado en esta terapia incluye una dosis inicial de radioterapia de haz externo de 40Gy en la vejiga y ganglios linfáticos pelvianos, seguido de un refuerzo vesical hasta 54Gy, y de otro adicional en la región tumoral hasta 64-66Gy [12]. Es importante limitar la radiación intestinal, pues la utilización de éste podrá ser necesaria en caso de tener que llevar a cabo una cistectomía radical posterior. En cuanto a los agentes quimioterápicos, el régimen basado en cisplatino es el más utilizado en pacientes con una función renal adecuada; en pacientes no aptos para un régimen basado en cisplatino, opciones válidas son la mitomicina C (MMC) más 5-fuorouracilo o la gemcitabina a dosis bajas [12].

Posteriormente, ha de realizarse una revisión endoscópica con toma de biopsias del sitio en el que se localizó el tumor previamente, o una RTU de la cicatriz del mismo, así como biopsias vesicales sistematizadas y una citología urinaria entre 1 y 3 meses post terapia trimodal en el caso de utilizar un régimen continuo, o tras la radioterapia de inducción en el caso del régimen fraccionado. No existe un protocolo de seguimiento estándar posterior, pero se acepta que este debe de prolongarse de por vida y que si la respuesta inicial es completa, han de realizarse 2 ó 3 revisiones endoscópicas con toma de biopsias y citologías en los 9-12 meses posteriores y más tarde realizar cistoscopias y pruebas de imagen (TC o RNM) de forma periódica [12].

En aquellos pacientes con tumor vesical músculo-invasivo localizado, operables, pero que optan por la terapia trimodal, se alcanza una respuesta media completa (definida como la ausencia de tumor vesical en la revisión endoscópica post tratamiento y citologías de orina negativas) en el 73% de los casos [5,12]. Las tasas de recurrencia (invasiva o no) varían entre el 24 y 43% y suelen darse en los dos primeros años post tratamiento. De ellas, el 11-18% corresponden a tumores vesicales músculo-invasivos [12]. La supervivencia cáncer específica a los 5 años de la terapia trimodal varía entre el 50-82% y la supervivencia global a los 5 años es del 50% aproximadamente, variando entre el 36 y 74% según las series [4,12]. No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen las tasas de supervivencia de esta modalidad terapéutica con la cistectomía radical, pero otros tipos de estudios ponen de manifiesto que, en pacientes correctamente seleccionados, las tasas de supervivencia a largo plazo son comparables a las de la cistectomía radical [4].

Un 25-30% de las veces es necesaria la realización de una cistectomía radical de rescate, en aquellos pacientes que no respondan de forma completa a la terapia trimodal, o cuando aparece una recidiva invasiva durante el seguimiento. En caso de recidiva no invasiva, se puede realizar un manejo conservador mediante RTU y terapias intravesicales [12].

### **5.2 Quimioterapia única**

La quimioterapia neoadyuvante (2 ó 3 ciclos de un régimen basado en cisplatino), administrada con el fin de tratar las micrometástasis en el momento del diagnóstico inicial de un tumor vesical músculo-invasivo, ha demostrado disminuir el estadio tumoral [4]; es más, se estima que entre un 20% y un 40% de las veces, la pieza de cistectomía presenta un estadio patológico T0, demostrando así una respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante [19]. Además, existe una asociación entre la disminución del estadio tumoral y la supervivencia [18]. De lo anterior surgió la idea de que ciertos pacientes que respondían de forma completa a la quimioterapia, no precisan de la realización de una cistectomía radical posterior para alcanzar la curación, sin embargo, se desconocen las características que reúnen los pacientes que responden favorablemente a la quimioterapia neoadyuvante, por lo que el candidato óptimo no está todavía definido [19]. De ahí que la quimioterapia como modalidad única de tratamiento para el carcinoma vesical músculo-invasivo no se pueda recomendar en la actualidad [4].

La mayoría de los estudios que existen a este respecto son de carácter retrospectivo, realizados en un único centro, con muestras relativamente escasas y resultados dispares. El ensayo clínico SWOG 0219 en fase II, concluye que las tasas de supervivencia a los 2 años son similares en los pacientes que optaron por la cistectomía radical o por la vigilancia, tras haber respondido de forma completa (T0) a la quimioterapia neoadyuvante [19], lo que pone de manifiesto que la quimioterapia en régimen único podría suponer un tratamiento con una respuesta oncológica aceptable.

### **5.3 Radioterapia única**

Pese a las mejoras en la radioterapia actual, que ofrece una mejora en la cobertura vesical con una dosis menor de radiación de los tejidos circundantes, y un mejor perfil de seguridad y tolerancia [4], esta técnica de forma única, no ofrece unos resultados oncológicos comparables a los de la cistectomía radical o la asociación con

quimioterapia y RTU (terapia trimodal) para el tratamiento curativo del tumor vesical músculo-invasivo [4,12]; si bien algunos estudios afirman que la radioterapia es efectiva, consiguiendo la erradicación completa del tumor y una prolongación de la supervivencia en ciertos casos seleccionados (T2N0M0, tumor único menor de 5 centímetros, no asociado a CIS o hidronefrosis, con funcionalidad vesical conservada) [21].

La radioterapia única puede considerarse como tratamiento paliativo del tumor vesical músculo-invasivo en pacientes añosos con importante comorbilidad, no candidatos a una cirugía agresiva; además, es útil como tratamiento hemostático cuando la RTU no es suficiente, sobre todo en el caso de tumores vesicales extensos [4].

#### **5.4 RTU radical**

Aunque no recogida en las guías urológicas de práctica clínica como un tratamiento adecuado del tumor vesical músculo-invasivo, esta modalidad terapéutica ha sido escasamente estudiada, con resultados aparentemente buenos en casos seleccionados, desde hace varias décadas.

El grado de invasión en profundidad del tumor vesical músculo-invasivo se ha relacionado con la capacidad metastásica del mismo; así, cuando el tumor no invade más allá de la muscular (T2), la posibilidad de que ocurra una diseminación a distancia es del 15%, frente al 58% en los casos en los que está afectada la grasa perivesical (T3a) [23]. Por ello, la mayoría de los estudios disponibles hasta la fecha no consideran más allá del estadio T2 como seleccionable para la preservación vesical mediante RTU radical [15,22].

Un 10-31% de los pacientes afectos de tumor vesical músculo-invasivo presentan una remisión completa (T0) en la pieza cistectomía tras una RTU previa [24,25]. La reestadificación tumoral endoscópica del cáncer músculo-invasivo es crucial a la hora de elegir o no a un paciente como candidato a la preservación vesical [4,22]. Esta reestadificación se lleva a cabo mediante la RTU de la cicatriz con un margen de 1-2 centímetros, buscando evidenciar la presencia de fibras musculares o grasa sanas, la toma de biopsias vesicales estandarizadas, citologías de orina, y la exploración bimanual. Cuando dicha reestadificación demuestra la no evidencia de tumor residual porque la RTU previa fue completa, las tasas de supervivencia global se equiparan a las de los pacientes en los que se lleva a cabo una cistectomía radical [14,15,22], además,

un porcentaje elevado de los pacientes del primer grupo, conserva la vejiga intacta 10 años después [15]. Pese a la escisión completa del tumor, deben de tenerse en cuenta las micrometástasis potencialmente existentes [22] que pueden dar lugar a una diseminación metastásica en ausencia de tumor vesical residual [15], así como el hecho de que la RTU de reestadificación pueda infraestadiar un 35% de las veces [15].

Además de un estadio tumoral T2 como máximo, y una reestadificación que no demuestre tumor, también son criterios que deben de cumplirse: la ausencia de hidronefrosis asociada (localización tumoral en cuello vesical), la ausencia de afectación del estroma prostático, la ausencia de ganglios con sospecha de estar afectos por tumor en pruebas de imagen [15] y el pequeño tamaño tumoral [14,16]. La ausencia de CIS asociado no es un criterio de selección homogéneo, pues hay quienes apuntan que su presencia no implica una menor efectividad de la RTU radical [14,22]. Sin embargo, en el último consenso de la Asociación Europea de Urología, la presencia de CIS se consideró un criterio para no elegir la preservación vesical como modalidad terapéutica [4]. Tampoco la multifocalidad representa un criterio estricto de exclusión [14], aunque se acepta que la resección completa es más fácilmente alcanzable en tumores únicos.

Aproximadamente un 30% de estos pacientes presentará una recidiva durante el seguimiento (la mayoría de las veces no invasiva, pudiendo ser manejada mediante terapias conservadoras); otro 30% experimentará una progresión de la enfermedad [4,14,22], que, al contrario que en el caso anterior, implica un deterioro en la supervivencia [14]. No existen factores pronósticos además de la edad, que se asocien a mayores tasas de recurrencia y progresión [14]. Por ello es necesario un seguimiento que se prolongue de por vida, inicialmente mediante cistoscopias y citologías de orina cada 3-6 meses [24], si bien no existe un protocolo de seguimiento estandarizado [14].

### **5.5 Cistectomía parcial**

A pesar de que esta técnica no se menciona en la guía de práctica clínica de la Asociación Europea de Urología y que la guía de la Asociación Americana de Urología no recomienda su uso para el carcinoma vesical músculo-invasivo, la cistectomía parcial, que además puede asociar una linfadenectomía pelviana bilateral en el mismo acto quirúrgico, puede ser un tratamiento comparable a la cistectomía radical en algunos

casos cuidadosamente seleccionados, según recientes estudios de carácter retrospectivo con períodos de seguimiento cortos [26].

Entre los criterios a cumplir para poder plantear una cistectomía parcial como tratamiento curativo del tumor vesical músculo-invasivo se encuentran: tumor único, localizado en la cara anterior o cúpula vesical, sin historia previa de tumor vesical en otra localización distinta, que por situación permita un margen de resección de 2 centímetros, sin CIS asociado y con una vejiga normofuncionante, además de un estadio tumoral que no sobrepase T3a y habiéndose descartado la patología uracal [27]. Se estima que solo un 5% de los pacientes con carcinoma vesical músculo-invasivo cumplen los criterios anteriormente descritos [16].

La cistectomía parcial también puede tener un rol importante en el caso de tumores vesicales intradiverticulares, los cuales pueden ser difíciles de resecar y de estadiar, ya que el divertículo vesical por definición no posee capa muscular.

Los estudios presentes en literatura científica disponible acerca de las terapias de conservación vesical de modalidad única como la RTU radical o la cistectomía parcial, no reconocidas en las guías de práctica clínica en el momento actual, pese a ser escasos, insuficientes, y con pocos resultados a largo plazo, parecen apoyar esta opción terapéutica en ciertos casos seleccionados de tumor vesical músculo-invasivo localizado. De ahí que el equipo investigador considere de especial interés poner en marcha este estudio para esclarecer los resultados a largo plazo de los pacientes del Hospital Universitario Miguel Servet diagnosticados de tumor vesical urotelial músculo-invasivo localizado manejados mediante la RTU radical o la cistectomía parcial como terapias preservación vesical en los últimos 15 años.

## **HIPÓTESIS**

La resección transuretral de vejiga, la cistectomía parcial y la terapia trimodal, como terapias de preservación vesical para el tratamiento del tumor vesical urotelial músculo-invasivo localizado, en casos correctamente seleccionados, presentan tasas de progresión y supervivencia comparables a las de la cistectomía radical.

## **OBJETIVOS**

### **-Objetivos primarios**

Analizar estadísticamente la diferencia en cuanto a tasa de progresión y supervivencia (tanto global como cáncer-específica) de las terapias de preservación vesical (resección transuretral de vejiga, cistectomía parcial y terapia trimodal) respecto al gold standard, la cistectomía radical, para el tratamiento de los tumores vesicales uroteliales músculo-invasivos en estadios localizados del Hospital Universitario Miguel Servet.

### **-Objetivos secundarios**

Analizar las variables relativas al tumor (estadio tumoral primario, tamaño, número, localización y presencia de CIS asociado), que presentan los pacientes con un tumor vesical urotelial músculo-invasivo localizado en los que se optó por una terapia de preservación vesical en el Hospital Universitario Miguel Servet.

Analizar la tasa de recidiva, tanto no músculo-invasiva como músculo-invasiva, y su tratamiento, que presentan los pacientes con un tumor vesical urotelial músculo-invasivo localizado en los que se optó por una terapia de preservación vesical en el Hospital Universitario Miguel Servet.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Revisión bibliográfica**

Primeramente, se realizó una revisión de la situación epidemiológica actual del cáncer vesical a nivel mundial y nacional de España. Después, se llevó a cabo una revisión de la evidencia científica disponible y de las guías de práctica clínica tanto de la Asociación Europea como de la Americana de Urología acerca del tumor vesical músculo-invasivo, su tratamiento curativo estándar -la cistectomía radical- y otras alternativas terapéuticas menos invasivas, como son las terapias de preservación vesical.

### **Diseño del estudio**

Se trata de un estudio analítico retrospectivo longitudinal.

La selección de la muestra se realizó a partir de una base de datos proporcionada por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, que incluía a aquellos pacientes con diagnóstico histológico de tumor vesical músculo-invasivo entre enero de 2006 y octubre de 2020 en dicho hospital; 517 en total.

Se realizó, con la aceptación del Servicio de Archivos y Documentación Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet (Anexo 1), una selección meticulosa de los pacientes incluibles en el estudio.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes diagnosticados de tumor vesical músculo-invasivo de estirpe urotelial, en estadio localizado T2 (sin infiltración de la grasa perivesical), sin diseminación ganglionar (N0) ni metastásica a distancia (M0), tratados mediante cistectomía radical con intención curativa o tratados inicialmente mediante terapias de preservación vesical con intención curativa (terapia trimodal, RTU radical y cistectomía parcial), que cumplían además, lo siguiente: tamaño tumoral menor de 5 centímetros, sin afectación de uretra prostática, que no ocasionasen hidronefrosis, y que fuesen preferentemente únicos y sin CIS asociado.

Por otro lado, fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con tumores vesicales músculo-invasivos de estirpe histológica no urotelial, aquellos localmente avanzados o metastásicos, aquellos en los que se realizaron actitudes terapéuticas con intención paliativa y no curativa, y también los pacientes en los que se realizaron maniobras de

preservación vesical distintas a la terapia trimodal, la RTU radical y la cistectomía parcial como tratamiento curativo del tumor urotelial vesical músculo-invasivo localizado (como la radioterapia o quimioterapia en monoterapia). Finalmente fueron incluidos en el estudio un total de 79 pacientes.

## Recogida de datos

Para este estudio se diseñó una hoja de recogida de datos con el programa informático Microsoft Office®Excel® 2016. Tras ello se llevó a cabo la recogida de los mismos mediante la revisión de la Historia Clínica en papel y/o la Historia Clínica Electrónica de los 79 pacientes incluidos.

Los datos recogidos fueron los siguientes:

- Variables sociodemográficas
  - Fecha de nacimiento
  - Sexo: codificada 1=Mujer/2=Hombre
- Variables relativas al tumor inicial músculo-invasivo
  - Fecha de la RTU
  - Primario versus recidiva: codificada 1=Primario/0=Recidiva
  - Tamaño tumoral en centímetros
  - Número tumoral
  - Localización tumoral: codificada 1=Trígono/2=Fondo-cúpula/3=Cara anterior/4=Caras laterales
  - Aspecto tumoral: codificada 1=Papilar/2=No papilar
  - Grado tumoral: codificada 2=G2/3=G3
  - Presencia de CIS asociado: codificada 0=No/1=Si
  - Realización de biopsia de base tumoral: codificada 0=No/1=Si
- Variables relativas al tratamiento posterior
  - Opción terapéutica escogida como tratamiento curativo del tumor vesical músculo-invasivo: codificada 0=RTU radical/3=Terapia trimodal/4=Cistectomía radical/5=Cistectomía parcial. Si quimioterapia se recogieron los fármacos utilizados, así como número de ciclos.
  - Fecha de tratamiento

- Variables relativas a la recidiva
  - Presencia de recidiva: codificada 1=Si/0=No.
  - Fecha de la RTU de la recidiva en los casos de preservación vesical. Se consideró presencia de recidiva tumoral en aquellos casos en los que se realizó una RTU radical como tratamiento de preservación vesical y presentaron tumor vesical en la RTU posterior, que, de ser libre de tumor, permitiría continuar con la preservación vesical.
  - Anatomía patológica: codificada 1=T1/2=T2 o más/3=Ta/4=Otros como CIS.
  - Tratamiento de la recidiva: codificada 0=No tratamiento-paliativo-/1=Cistectomía radical/2=Quimioterapia/3=Radioterapia/4=Quimiorradioterapia/5=Otros como BCG o MMC. Si realización de cistectomía radical se recogió el resultado de la anatomía patológica de la misma.
- Variables relativas a la progresión
  - Presencia de progresión tumoral: codificada 0=No/1=Si
  - Fecha de diagnóstico de la progresión
  - Tipo de progresión tumoral: codificada 1=Metástasis viscerales/2=Metástasis óseas. Si metástasis viscerales se especificó la localización de las mismas.
  - Tratamiento de la progresión: codificada 0=No-paliativo-/1=Quimioterapia/2=Radioterapia
  - Respuesta al tratamiento: codificada 0=No/1=Total/2=Parcial
- Relativas al fallecimiento del paciente
  - Éxitus: codificada 0=No/1=Si
  - Fecha de éxitus
  - Causa de éxitus: codificada 1=Cáncer vesical/2=Otros
- Relativas al seguimiento
  - Fecha última visita con Urología/Oncología

Aquellos datos no disponibles en la Historia Clínica del paciente (ya fuese en la historia escrita o en la electrónica), fueron recogidos y tratados como valores perdidos.

## Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico se emplearon los estadísticos descriptivos pertinentes para alcanzar los objetivos primarios y secundarios mediante la utilización del programa estadístico IBM®SPSS®Statistics versión 22. (licencia Universidad de Zaragoza).

Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se utilizaron medidas de frecuencia absolutas y relativas porcentuales y se crearon los consiguientes gráficos circulares representativos; y para las variables cuantitativas, la media, la mediana y la desviación estándar.

La distribución de la normalidad de las variables se estudió mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, utilizándose a continuación test paramétricos para las variables que seguían una distribución normal y test no paramétricos para aquellas que no la seguían.

Para el análisis comparativo entre variables cualitativas se emplearon los test de Chi-cuadrado, mientras que las variables cuantitativas se analizaron mediante el test de t de Student si seguían una distribución normal, o por medio del test de Mann- Whitney si la distribución no seguía la normalidad.

Para todo ello se consideró una relación estadísticamente significativa cuando el valor de p fue menor a 0,05, con un intervalo de confianza del 95%.

El análisis de Kaplan-Meier y la prueba de Log-rank se usaron para analizar y comparar el desarrollo de recidivas, de progresión de enfermedad, así como los periodos de seguimiento y la supervivencia (tanto global como cáncer-específica) en los distintos grupos de tratamiento.

Para todo ello se consideró una relación estadísticamente significativa cuando el valor de p fue menor a 0,05, con un intervalo de confianza del 95%.

Posteriormente se procedió al estudio y comparación de los resultados obtenidos con otros de estudios similares o relacionados y a la obtención de conclusiones.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

La propuesta del presente trabajo ha sido evaluada por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), obteniendo un dictamen favorable para la realización del proyecto, determinando que el presente trabajo sigue los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables (el documento de aceptación se incluye en el Anexo 2).

No se recabó un consentimiento informado individual por cada paciente por tratarse de un análisis retrospectivo, en el que se iba a trabajar sobre datos clínicos recogidos con anterioridad, sin recurrir a pruebas diagnósticas y/o terapéuticas distintas a las de la práctica clínica habitual. Por ello, como paso previo a la valoración del CEICA, se realizó la correspondiente solicitud de acceso a las historias clínicas tanto al Jefe de Servicio de Admisión y Documentación Clínica del centro como a la propia Dirección del Hospital Universitario Miguel Servet.

Durante todo el proceso se ha garantizado el anonimato de los pacientes, así como el de los datos y resultados obtenidos, no incluyendo datos identificativos de los pacientes (nombre, apellidos, número de historia...) en la base de datos del estudio ni en la posterior publicación, separándolos en todo momento de los datos clínico-asistenciales.

## RESULTADOS

### 1. Análisis descriptivo de los datos

Se presenta a continuación el análisis estadístico de tipo descriptivo de las variables incluidas en este trabajo; primeramente, de aquellas variables relativas al paciente (edad y sexo); posteriormente, de aquellas relativas al tumor vesical (estadio tumoral T primario, tamaño, localización tumoral, número y presencia de CIS asociado) y, por último, de las referentes al tratamiento escogido para el manejo de tumor vesical músculo-invasivo y la evolución posterior del mismo (recidiva: tipo y tratamiento, progresión: tipo y tratamiento, fallecimiento: causa).

#### 1.1 Análisis descriptivo de las variables relativas al paciente (Tabla 1)

##### a) Edad

Considerando la edad como una variable cuantitativa discreta y tras realizar el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov se ha comprobado que la edad sigue una distribución normal en la muestra. La media de edad en el momento del diagnóstico del tumor vesical músculo-invasivo fue de 72 años (IC 95% 70'07-73'93). La mediana de edad fue de 72'74 años, con un rango intercuartílico de  $\pm 13$  años.

##### b) Sexo

De los 79 pacientes de la muestra obtenida, 15 eran mujeres, siendo los 64 restantes hombres, lo que supone un 18'98% y un 81'02% respectivamente.

Variable	Estrato	N (%)
Edad (años)	Mediana (rango IQ)	72'74 ( $\pm 13$ )
Sexo	Hombre	64 (81'02)

Tabla 1. Variables relativas al paciente

#### 1.2. Análisis descriptivo de las variables relativas al tumor vesical (Tabla 2)

##### a) Estadio tumoral T del tumor primario

De los 79 pacientes incluidos en el estudio diagnosticados de un tumor vesical músculo-invasivo, 63, lo que corresponde a un 79'9%, presentaron un tumor vesical

en estadio T2 inicialmente. Por el contrario, 16 pacientes (20'3%), tenían un antecedente de tumor vesical previo no músculo-invasivo (T1 o Ta).

a) Tamaño tumoral

Considerando el tamaño tumoral como una variable cuantitativa discreta y tras realizar el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov se ha comprobado que el tamaño tumoral medido en centímetros sigue una distribución normal en la muestra. La media del tamaño tumoral en el momento del diagnóstico de tumor vesical músculo-invasivo fue de 2'72 centímetros (IC 95% 2'48-2'95). La mediana del tamaño tumoral fue de 3 centímetros, con un rango intercuartílico de  $\pm 1$  centímetro.

b) Localización tumoral

Un total de 3 (3'8%), fueron los tumores músculo-invasivos que se localizaban en la cara anterior vesical; el siguiente grupo más numeroso lo formaban 4 casos (5'1%), localizados en el trígono. Un 13'9% (11 de 79) de los tumores ocupaban más de una zona concreta a nivel vesical, aunque no por ello se trataban necesariamente de tumores múltiples; la práctica totalidad de ellos eran tumores únicos que se extendían desde el fondo-cúpula vesical hasta alguna de las caras laterales, lo que corresponde a 7 de 79 casos. Solo 4 de estos 11 tumores que ocupaban varias localizaciones eran realmente multifocales. La localización tumoral en el fondo-cúpula vesical contó con un total de 15 (19%), y, la localización a nivel de las caras laterales vesicales, que suponen la ubicación tumoral más habitual en la muestra, sumaron un total de 46 casos, lo que se corresponde con un 58'2%.

c) Número

Solo 4 de los 79 (5%) tumores vesicales músculo-invasivos incluidos en la muestra eran múltiples o multifocales, tratándose el 95% restante de tumores únicos. Los 4 multifocales incluidos en el estudio correspondían a la presencia de enfermedad en no más de dos focos y en la misma región vesical (separados mínimamente), por lo que a efectos prácticos podrían tratarse como tumores únicos; además, cabe destacar que, si bien se pretende incluir para el protocolo de conservación vesical tumores unifocales, la multifocalidad no es un criterio de exclusión para ello.

d) CIS asociado

Del mismo modo que la multifocalidad, la presencia del CIS asociado no es un criterio de exclusión sobre el que exista consenso a la hora de escoger a un paciente como candidato a preservación vesical. En la muestra de 79 pacientes, solo 2 (2'5%) presentaban CIS presente en la muestra de anatomía patológica obtenida durante la primera RTU vesical.

Variable	Estrato	N (%)
<b>Estadio T tumor primario</b>	T2	63 (79'9)
<b>Tamaño tumoral</b>	Media (cm)	2'72
<b>Localización tumoral</b>	Cara anterior vesical	3 (3'8)
	Trígono vesical	4 (5'1)
	Fondo-cúpula vesical	15 (19)
	Caras laterales vesicales	46 (58'2)
	Varias zonas	11 (13'9)
<b>Número</b>	Multifocal	4 (5)
<b>CIS asociado</b>	Presencia CIS	2 (2'5)

Tabla 2. Variables relativas al tumor

### 1.3.Análisis descriptivo de las variables relativas tratamiento inicial y evolución

#### posterior del tumor vesical músculo-invasivo (Tabla 3)

a) Modalidad de tratamiento del tumor vesical músculo-invasivo

A un total de 39 pacientes de los 79 representantes de la muestra (49'4%) se les practicó una cistectomía radical como tratamiento del tumor vesical músculo-invasivo. Los 40 restantes (51'6%) fueron tratados mediante alguna modalidad de preservación vesical; en 37 de 79 pacientes (46'8%) se optó por la realización de una RTU radical, en 2 de 79 pacientes (2'6%) se realizó una cistectomía parcial, y solamente en 1 de 79 (1'3%) se llevó a cabo la terapia trimodal para el tratamiento del tumor vesical músculo-invasivo.

b) Recidiva tras tratamiento del tumor vesical músculo invasivo

Se entiende por recidiva tumoral la aparición de nuevo de un tumor a nivel vesical (ya sea o no músculo-invasivo), por lo que carece de sentido hablar de recidiva tumoral en los casos de en los que se ha llevado a cabo una cistectomía radical. De forma global, de los 79 pacientes de la muestra, independientemente del tratamiento recibido, recidivaron 22, lo que supone un 27'8% de la muestra. Considerando apropiado excluir a aquellos pacientes tratados con una cistectomía radical, que técnicamente no puede seguirse de una recidiva a nivel local, de los 40 pacientes tratados con una terapia de preservación vesical (susceptibles de sufrir una recidiva a nivel vesical), fueron 22 los que recidivaron, lo que supone un 55% dentro de este grupo.

De los 40 casos tratados mediante terapias de preservación vesical, solos tres fueron manejados con terapias distintas de la RTU radical, por lo que el análisis comparativo entre las terapias de preservación vesical no es factible. El único paciente en el que se llevó a cabo un manejo de la enfermedad mediante la terapia trimodal no sufrió recidiva durante el seguimiento; de los dos casos tratados mediante cistectomía parcial, solo uno de ellos sufrió una recidiva del tumor vesical músculo-invasivo que se intentó tratar mediante la realización de una cistectomía radical, la cual no se llevó a cabo por el hallazgo intraoperatorio de carcinomatosis peritoneal. De los 37 pacientes de la muestra tratados con una RTU radical, 21 recidivaron, lo que supone un 56'8% dentro de este grupo; se evidenció una recidiva tumoral en la primera revisión endoscópica post RTU radical (realizada alrededor de 4-12 semanas después) en 17 de los 21 pacientes, lo que supone un 81% de los casos de recidiva.

En 8 de los 21 (38'1%) pacientes que sufrieron una recidiva de carácter no músculo-invasivo tras RTU radical hubo un solo caso de CIS, que se trató con instilaciones de BCG, el resto correspondían a estadios anatomo-patológicos Ta o T1. Este tipo de recidiva se trató mediante la instilación de MMC en 1 caso (4'8% de todas las recidivas), la instilación de BCG en 6 casos, incluyendo el CIS, (28'6% de todas las recidivas) y la realización de medidas de carácter paliativo en otro caso (4'8% de todas las recidivas). Las 13 recidivas restantes, lo que supone un 61'9% de las recidivas, fueron de carácter músculo-invasivo y se trataron mediante una

cistectomía radical en 8 casos (38% de todas las recidivas), quimioterapia en 1 caso (4'8% de todas las recidivas), y mediante actuaciones de carácter paliativo en 4 pacientes (19% de todas las recidivas); cabe destacar que en 2 de ellos se hubo de llevar a cabo una RTU paliativa hemostática.

c) Progresión tras tratamiento del tumor vesical músculo-invasivo

De forma global, de los 79 pacientes de la muestra, independientemente del tratamiento recibido, progresaron 11, lo que supone un 13'9%. 7 de esos 11 pacientes sufrieron la aparición de metástasis viscerales (63'6%) y 4, la aparición tanto de metástasis viscerales como óseas (36'4%).

De aquellos tumores vesicales músculo-invasivos tratados mediante una cistectomía radical, en total 39, progresaron 3, lo cual supone un 7'7% dentro de este grupo y un 27.3% de todas las progresiones; por otra parte, de los 37 tumores vesicales músculo-invasivos tratados mediante RTU radical, progresaron 7 (18% dentro de este grupo y 63'7% de todas las progresiones), de los cuales 5 habían presentado previamente una recidiva tumoral (3 de ellos tratados con cistectomía radical tras recidiva). Como ya se ha mencionado previamente, de los dos casos en los que se llevó a cabo una cistectomía parcial, uno de ellos presentó progresión de la enfermedad en forma de carcinomatosis peritoneal.

El tratamiento elegido para la progresión tumoral consistió en la cirugía de rescate en un caso (linfadenectomía a nivel ilíaco común, siendo ésta la única localización de progresión tumoral), lo que supone un 9'1%. En otro caso (9'1%) se optó por el tratamiento con quimioterapia, y en los 9 restantes (81'8%) no se pudo realizar tratamiento alguno, consistiendo el manejo terapéutico únicamente en medidas de carácter paliativo. Indudablemente, aquellos casos pertenecientes al último grupo sufrieron un devenir fatal; el único caso tratado con quimioterapia no respondió de forma favorable a la misma, ya que existía una alta carga tumoral a nivel visceral; y por último, el paciente tratado mediante la exéresis ganglionar, obtuvo una respuesta completa al tratamiento realizado, en parte explicada por la menor carga tumoral que en los casos restantes (ganglio tumoral único de pequeño tamaño a nivel ilíaco común).

Todos aquellos pacientes tratados mediante RTU radical que sufrieron una progresión de la enfermedad fueron manejados mediante terapias de carácter paliativo. De los 3 pacientes que progresaron tras una cistectomía radical uno se trató con medidas paliativas, otro con quimioterapia, y otro con la intervención quirúrgica de exéresis ganglionar.

d) Muerte tras tratamiento del tumor vesical músculo-invasivo

De la muestra de 79 pacientes fallecieron un total de 32 (40'5%) a lo largo del periodo de seguimiento. De los 32 fallecidos, uno de ellos (3%) había sido tratado mediante una cistectomía parcial; dicho paciente falleció a causa de una progresión tumoral en forma de carcinomatosis peritoneal. 18 de 32 pacientes (56'2%) fallecidos habían recibido un tratamiento con RTU radical; de ellos, 8 (44'4%) murieron a causa de su enfermedad oncológica, y 10 (55'6%) por otros motivos. El resto de pacientes que fallecieron habían sido tratados mediante la cistectomía radical, lo que supone un total de 13 pacientes (40'6%); de ellos, 5 (38'4%) murieron a causa de su enfermedad oncológica, y 8 (61'6%) por otros motivos. Independientemente del tratamiento recibido, 14 pacientes de 32 (36'8%), fallecieron a causa de un tumor vesical músculo-invasivo, el 7'2% de ellos tras una cistectomía parcial, el 35'7 tras una cistectomía radical, y el 57'1 tras una RTU radical.

El único paciente de la muestra cuyo tumor vesical músculo-invasivo se trató mediante terapia trimodal no falleció a lo largo del periodo de seguimiento del estudio.

Variable	Estrato	N (%)
<b>Modalidad de tratamiento</b>	Cistectomía radical Preservación vesical - Cistectomía parcial - RTU radical - Trimodal	39 (49'4)  2 (2'6)  37 (46'8)  1 (1'3)
<b>Recidiva</b>	Si	22 (27'8)

	Preservación vesica - Cistectomía parcial - RTU radical - Trimodal	22 (55) 1 (4'5) 21(95'5) 0
<b>Tratamiento de la recidiva tras RTU radical</b>	Recidiva NO músculo-invasiva - MMC - BCG - Paliativo  Recidiva músculo-invasiva - Cistectomía radical - QT - Paliativo	8 (38'1)  1 (4'8) 6 (28'6) 1 (4'8)  13 (61'9)  8 (38) 1 (4'8) 4 (19)
<b>Progresión</b>	Si - Cistectomía radical - Cistectomía parcial - RTU radical - Trimodal	11 (13'9)  3 (27'3)  1 (9)  7 (63'7)  0
<b>Tratamiento de la progresión</b>	Cirugía QT Medidas paliativas	1 (9'1)  1 (9'1)  9 (81'8)
<b>Respuesta al tratamiento de la progresión</b>	No - Cistectomía radical - RTU radical	10 (91'9)  2 (66'7)  7 (100)
<b>Fallecimiento</b>	Si - Cistectomía radical	32 (40'5)  13 (40'6)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cistectomía parcial</li> <li>- RTU radical</li> <li>- Trimodal</li> </ul>	1 (3) 18 (56'2) 0
<b>Causa fallecimiento</b>	Tumor vesical músculo-invasivo <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cistectomía radical</li> <li>- Cistectomía parcial</li> <li>- RTU radical</li> </ul>	14 (36'8) 5 (35'7) 1 (7'2) 8 (57'1)

Tabla 3. Variables relativas tratamiento, recidiva, progresión y muerte del tumor vesical músculo-invasivo

## 2. Análisis comparativo de los datos

Se presenta a continuación el análisis comparativo entre las variables estudiadas relativas al paciente (edad y sexo) y al tumor (estadio tumoral T primario, tamaño, localización y número; las dos últimas de manera conjunta) entre ambos grupos de tratamiento del tumor vesical músculo-invasivo: el grupo en el que se siguió el tratamiento estándar, la cistectomía radical, versus el grupo en el que se optó por una terapia de preservación vesical (debiéndose especificar que solamente se tuvo en cuenta el conjunto de 37 pacientes en los que se realizó RTU radical, ya que la muestra de los demás supuestos de preservación vesical-un paciente que recibió terapia trimodal y dos en los que se llevó a cabo una cistectomía parcial-resulta insuficiente para poder realizar un análisis comparativo óptimo) (Tabla 4).

Se utilizó el test de Chi cuadrado para establecer diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

### a) Sexo

En el grupo de la cistectomía radical, un 87% de los pacientes eran varones y un 13% mujeres frente a un 78'4% de varones y un 21'6% de mujeres en el grupo de

la RTU radical. Tras realizar el análisis estadístico de comparación de dicha variable cualitativa dicotómica (sexo masculino versus femenino) se asume que no existen diferencias significativas en cuanto al sexo en ambos grupos, al obtener una p de 0'06.

b) Estadio tumoral T primario

En el grupo de la cistectomía radical, un 82'1% de los casos fueron diagnóstico inicial de tumor vesical músculo-invasivo (o tumor vesical músculo-invasivo primario) frente a un 17'9% de los casos en los que había un antecedente de tumor vesical no músculo-invasivo. En el caso de los pacientes tratados mediante RTU radical un 78'4% de los casos tenían un tumor vesical músculo-invasivo primario y un 21'6% una recidiva músculo-invasiva. Tras realizar el análisis estadístico de comparación de dicha variable cualitativa dicotómica (primario versus recidiva) se asume que no existen diferencias significativas en cuanto al estadio T primario en ambos grupos, al obtener una p de 0'68.

c) Localización y multifocalidad

Con el fin de facilitar la comparación entre ambos grupos, se reconvirtió la variable localización, a priori cualitativa no dicotómica (previamente se habían clasificado los tumores según se situasen en el trígono vesical, fondo/cúpula vesical, caras laterales vesicales o cara anterior vesical), en una variable cualitativa dicotómica. De esta manera la localización tumoral se dividió en trígono vesical o tumor multifocal por un lado, y el resto de localizaciones y tumores únicos en conjunto por otro lado, ya que se considera un factor de mal pronóstico, aunque no excluyente en cuanto a elegibilidad (no así la presencia de hidronefrosis), la localización tumoral en trígono vesical y la multifocalidad en los casos de preservación vesical.

En el grupo de la cistectomía radical, un 79'5% de los tumores se localizaron fuera del trígono vesical y eran únicos frente a un 20'5% de los casos que si se presentaban en dicha localización y/o eran multifocales. En el caso de los pacientes tratados mediante RTU radical un 13'5% de los tumores se situaron en el trígono vesical y/o eran multifocales y un 86'5% en el resto de localizaciones, además de únicos. Tras realizar el análisis estadístico de comparación de dicha

variable cualitativa dicotómica (localización en trígono/multifocalidad versus resto de localizaciones vesicales/unifocalidad) se asume que no existen diferencias significativas en cuanto a la localización en ambos grupos, al obtener una p de 0'41.

Para las variables cuantitativas (edad y tamaño tumoral), primeramente se comprobó que dichas variables presentaban una distribución normal en ambos grupos mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Una vez comprobada la normalidad de su distribución, se empleó el test de la t de Student para establecer la presencia de diferencias estadísticamente significativas.

a) Edad

La edad media en el grupo de la cistectomía radical fue de 71'56 años frente a 72'16 años en el grupo de tratamiento mediante RTU radical, con una diferencia de medias de 0'59. Tras realizar el análisis estadístico de comparación de medias se asume que no existen diferencias significativas en cuanto a la edad en ambos grupos, al obtener una p de 0'76.

b) Tamaño tumoral

El tamaño tumoral medio, medido en centímetros, fue de 3'04 centímetros en el grupo de la cistectomía radical frente a 2'41 centímetros en el grupo de tratamiento mediante RTU radical, con una diferencia de medias de 0'63 centímetros. Tras realizar el análisis estadístico de comparación de medias se obtiene una  $p < 0.05$  (0'01), lo cual sugiere una diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, esta diferencia, que es poco mayor a medio centímetro, no se considera clínicamente relevante.

Variable	Estrato	Cistectomía radical N (%)	RTU radical N (%)	p
<b>Sexo</b>	- Hombre	87	78'4	

	- Mujer	13	21'6	<b>0'06</b>
<b>Estadio tumoral T</b>	- Ta/T1	17'9	21'6	
	- T2	82'1	78'4	<b>0'64</b>
<b>Localización y multifocalidad</b>	- Trígono vesical y/o multifocal - Resto de localizaciones vesicales y único	20'5 79'5	13'5 86'5	<b>0'41</b>
<b>Edad</b>		71'56	72'16	<b>0'76</b>
<b>Tamaño tumoral</b>		3'04	2'41	<b>0'01</b>

Tabla 4. Análisis comparativo: tipo de tratamiento del tumor vesical músculo-invasivo. Diferencias estadísticamente significativas  $p<0'05$

### 3. Análisis de seguimiento

Tras el tratamiento con intención curativa del tumor vesical músculo-invasivo de la muestra de pacientes de nuestro estudio, ya sea mediante la cistectomía radical, la RTU radical, u otras técnicas de preservación vesical, se ha realizado un seguimiento a lo largo del tiempo con el objetivo de investigar la aparición de una recidiva, una progresión tumoral, y la muerte del paciente (Tabla 5).

La mediana de seguimiento fue de  $66'7 \pm 9'4$  meses (IC 95% 48'2-85'1 meses). La media de seguimiento fue de  $70'2 \pm 6'6$  meses (IC 95% 57'3-83'2 meses).

Variable	Media ± error estándar	IC 95% (Media)	Mediana ± error estándar	IC 95% (Mediana)
Seguimiento (meses)	70'2±6'6	57'3-83'2	66'7±9'4	48'2-85'1

Tabla 5. Media y mediana de seguimiento

#### 4. Análisis de supervivencia

Con el fin de estudiar, tras el tratamiento curativo del tumor vesical músculo-invasivo (independientemente de la modalidad elegida: RTU radical u otro tipo de preservación vesical y cistectomía radical), el desarrollo de una recidiva o progresión tumoral, se ha llevado a cabo un análisis de supervivencia, determinando como eventos finales la aparición de una recidiva o progresión tumoral separadamente, expresado en meses hasta la aparición de los mismos (supervivencia libre de recidiva y de progresión tumoral). Del mismo modo se llevó a cabo un análisis de supervivencia, tanto global como cáncer-específica, en el que el evento final fue la muerte del paciente.

##### 4.1. Análisis de supervivencia libre de recidiva tumoral

Para llevar a cabo este análisis solo se tuvieron en cuenta los 40 pacientes en los que se trató el tumor vesical músculo-invasivo mediante alguna terapia de preservación vesical, ya que éstos son susceptibles de sufrir una recidiva tumoral a nivel vesical. No se tuvieron en cuenta para este análisis los pacientes cistectomizados, que por definición no pueden sufrir una recidiva a nivel vesical.

De los 40 pacientes tratados con RTU radical (37), cistectomía parcial (2), o terapia trimodal (1), 22 sufrieron una recidiva tumoral a nivel vesical. 18 de los 40 pacientes (45%) subsidiarios de padecer una recidiva tumoral no se vieron afectados por la misma.

21 de las 22 recidivas pertenecieron al grupo de la RTU radical y la otra, a uno de los dos pacientes tratados mediante una cistectomía parcial (aunque realmente, como se ha explicado previamente, se trata de una progresión tumoral). La mayor parte de las recidivas se dieron en los primeros meses post RTU radical, lo cual se entiende teniendo en cuenta que se llevó a cabo de forma rutinaria una re-RTU alrededor de 4-12 semanas

tras la RTU radical; 17 de los 21 pacientes del grupo de la RTU radical que recidivaron, lo que supone un 81%, lo hicieron alrededor de los 3 primeros meses tras el diagnóstico (Figura 1).

Dentro del grupo de la RTU radical, un 38'1% de las recidivas fueron de carácter no músculo-invasivo frente al 61'9% que fueron músculo-invasivas. 8 de los 13 pacientes que sufrieron una recidiva de carácter músculo-invasivo tras la RTU radical se sometieron a una cistectomía radical como tratamiento de dicha recidiva, lo que supone que, un 21'6% de los pacientes inicialmente tratados con una RTU radical se sometieron a una cistectomía radical como consecuencia de una recidiva músculo-invasiva.

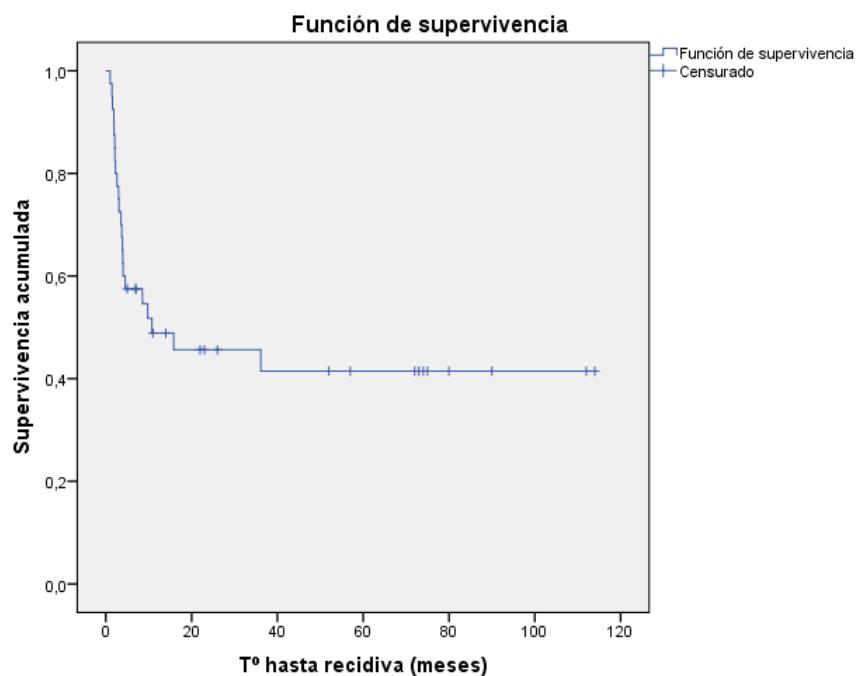


Figura 1. Curva Kaplan-Meier. Supervivencia libre de recidiva

#### 4.2. Análisis de supervivencia libre de progresión

De los 79 pacientes incluidos en el estudio, solamente 11 (13'9%) sufrieron una progresión tumoral a lo largo del periodo de seguimiento, siendo 68 (86'1%) los pacientes que no sufrieron progresión tumoral.

La media de supervivencia libre de progresión fue de  $127'33 \pm 7'97$  meses (IC 95% 111'7-142'96 meses) (Tabla 6). La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una

progresión tumoral no se alcanza en este estudio ya que no ocurrió en el 50% de los casos, solo en el 13'9%, como se ha mencionado previamente. De manera global, el 84'9% y el 73'5% de los pacientes se encontraban libres de progresión tumoral a los 5 y 10 años respectivamente (Figura 2).

Variable	Media ± error estándar	IC 95% (media)
<b>Supervivencia libre de progresión (meses)</b>	127'33±7'97	111'7-142'96

Tabla 6. Media de supervivencia libre de progresión

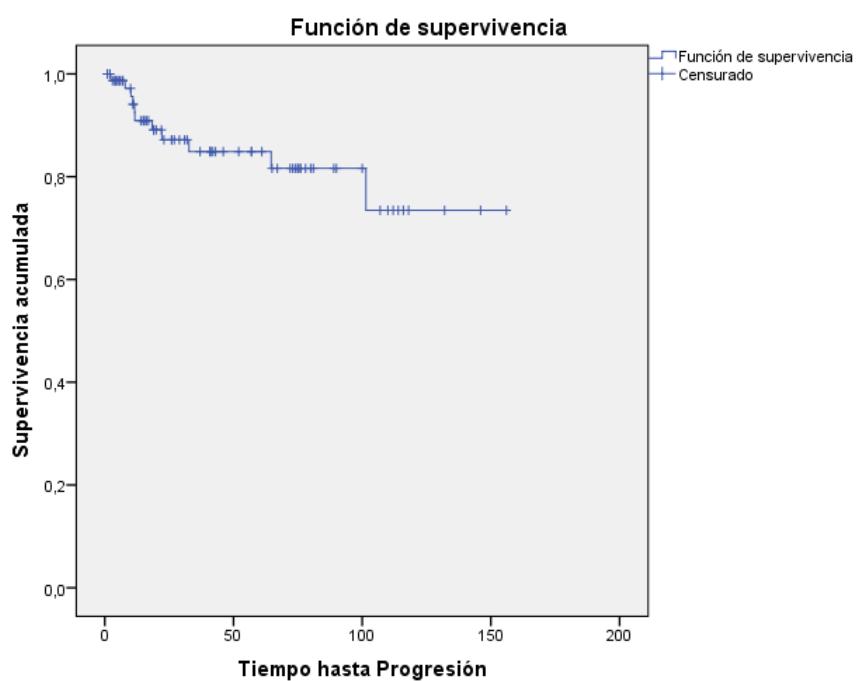


Figura 2. Curva Kaplan-Meier. Supervivencia libre de progresión global

Si se tienen en cuenta los diferentes tratamientos llevados a cabo para el manejo curativo del tumor vesical músculo-invasivo, la cistectomía parcial y la terapia trimodal no son susceptibles de ser comparados entre sí, ni con otras terapias de preservación vesical (la RTU radical), ni con el tratamiento estándar, la cistectomía radical, ya que el número de casos incluidos en el estudio es insuficiente para realizar un análisis comparativo de supervivencia (dos casos de cistectomía parcial y un caso de terapia trimodal). Por lo tanto, el análisis comparativo de supervivencia libre de progresión tumoral se llevó a cabo entre los pacientes tratados con cistectomía radical y aquellos tratados con RTU radical.

De los 11 pacientes que sufrieron una progresión tumoral, 3 (27'3%) habían sido tratados inicialmente mediante una cistectomía radical, 7 (63'7%) mediante una RTU radical, y 1 (9%), mediante una cistectomía parcial. 36 pacientes de los 39 sometidos a una cistectomía radical (92'3%) y 30 de 37 pacientes manejados mediante una RTU radical (81'1%) no padecieron una progresión tumoral. La media de supervivencia libre de progresión fue de  $138'32 \pm 9'61$  meses (IC 95% 119'47-157'16 meses) para el grupo de la cistectomía radical y de  $94'79 \pm 7'71$  meses (IC 95% 79'67-109'9 meses) para el grupo de la RTU radical. Tras realizar el análisis estadístico de comparación de dicha variable, se asume que no existen diferencias significativas en cuanto a la supervivencia libre de progresión tumoral en ambos grupos, al obtener una p de 0'22 (Tabla 7). La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una progresión tumoral no se alcanza en este estudio ya que no ocurrió en el 50% de los casos en ninguno de los dos grupos. El 79'9% y 63'5% de los pacientes del grupo de la RTU radical se encontraban libres de progresión tumoral a los 5 y 10 años respectivamente, el 92'4% y 84'7 % en el de la cistectomía radical (Figura 3).

Variable	Estrato	Media error estándar	IC 95% (media)	p
<b>Supervivencia libre de progresión tumoral</b>	- Cistectomía radical - RTU radical	138'32±9'61 94'79±7'71	119'47-157'16 79'67-109'9	<b>0'22</b>

Tabla 7. Análisis comparativo: media de supervivencia libre de progresión tumoral según el tratamiento. Diferencias estadísticamente significativas  $p<0'05$

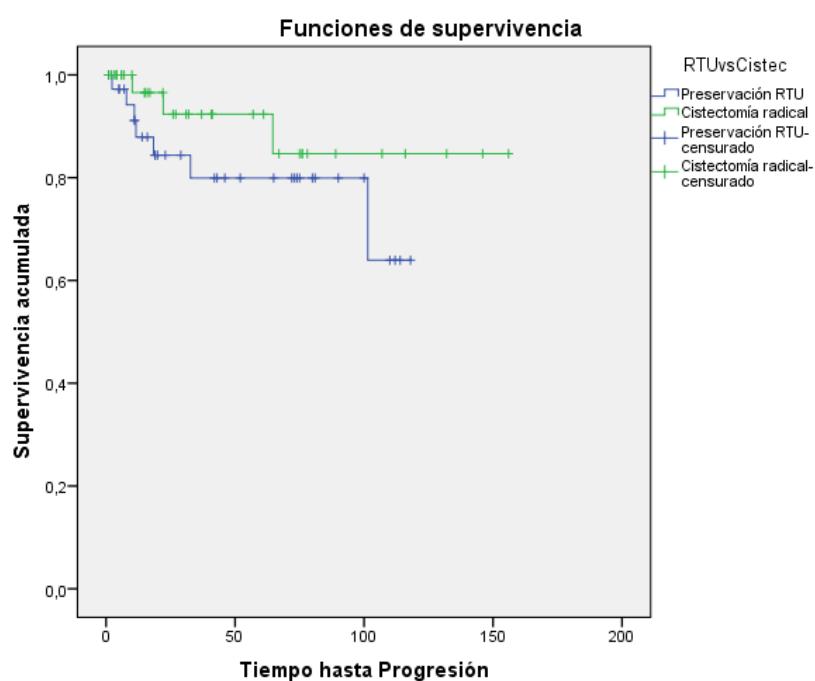


Figura 3. Curva Kaplan-Meier. Supervivencia libre de progresión según tratamiento (cistectomía radical versus RTU radical)

#### 4.3. Análisis de supervivencia global

De los 79 pacientes incluidos en el estudio, 32 (40'5%) fallecieron a lo largo del periodo de seguimiento, siendo 47 (59'5%) los pacientes no fallecidos.

La media de supervivencia global fue de  $94'97 \pm 10'42$  meses (IC 95% 74'53-115'4 meses). La mediana de supervivencia global fue de  $78'46 \pm 21'71$  meses (IC 95% (35'91-121'02 meses) (Tabla 8). La supervivencia global fue del 61'1% a los 5 años y del 42'8% a los 10 años (Figura 4).

Variable	Mediana ± error estándar	IC 95% (Mediana)
<b>Supervivencia global (meses)</b>	$78'46 \pm 21'71$	35'91-121'02

Tabla 8. Mediana de supervivencia global

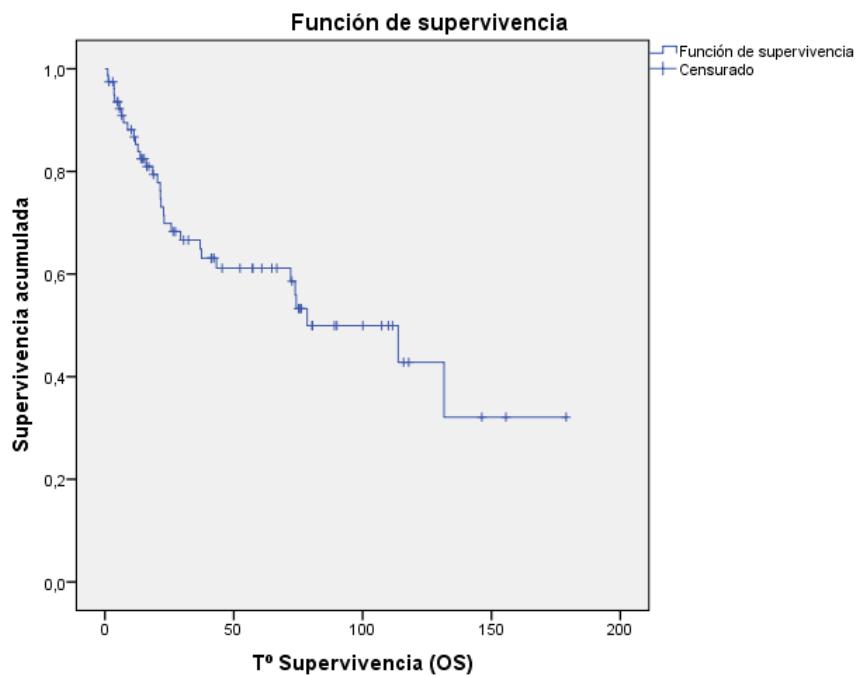


Figura 4. Curva Kaplan-Meier. Supervivencia global

Del mismo modo que ocurre en el análisis de supervivencia libre de progresión tumoral, el número de casos incluidos en el estudio de terapias de conservación vesical

distintas a la RTU radical (cistectomía parcial y terapia trimodal) es insuficiente para realizar un análisis comparativo; por lo tanto, el análisis comparativo de supervivencia global se llevó a cabo entre los pacientes tratados con cistectomía radical y aquellos tratados con RTU radical.

De los 32 pacientes que fallecieron a lo largo del periodo de seguimiento, 13 (40'6%) habían sido tratados inicialmente mediante una cistectomía radical, 18 (56'2%) mediante una RTU radical, y 1 (3'2%), mediante una cistectomía parcial. 26 pacientes de los 39 sometidos a una cistectomía radical (66'7%) y 19 de 37 pacientes manejados mediante una RTU radical (51'4%) continuaban vivos al concluir el estudio. La media de supervivencia global fue de  $86'6 \pm 14'47$  meses (IC 95% 58'24-114'97 meses) para el grupo de la RTU radical y de  $96'0 \pm 12'34$  meses (IC 95% 71'82-120'18 meses) para el grupo de la cistectomía radical. La mediana de supervivencia global fue de  $131'6 \pm 35'62$  meses (IC 95% 61'78-201'42 meses) para el grupo de la cistectomía radical y de  $74'23 \pm 26'16$  meses (IC 95% 22'97-125'5 meses) para el grupo de la RTU radical (Tabla 9). La supervivencia global a los 5 y 10 años fue del 54'3% y 30'4% respectivamente para el grupo de la RTU radical y del 69'9% y 53'5% para el de la cistectomía radical (Figura5).

La diferencia que existe entre ambas medianas de supervivencia, podría explicarse teniendo en cuenta que, aunque no muy elevado, existe un conjunto de pacientes incluidos en el grupo de la RTU radical, en los que precisamente se decidió realizar una preservación vesical porque su elevada comorbilidad no permitía realizar una cistectomía radical curativa; estos pacientes, no obstante, se incluyeron en el grupo de preservación vesical de nuestro estudio ya que cumplían los criterios de selección igual que el resto del grupo. Como se ha expuesto, este hecho podría explicar el porqué de la diferencia en cuanto a supervivencia global en ambos grupos; además, dicha diferencia se recorta, haciéndose prácticamente inexistente entre ambos grupos, en la supervivencia cáncer-específica, lo cual reafirma la teoría anterior. Pese a la diferencia de medianas recién comentada, tras realizar el análisis estadístico de comparación de dicha variable, se asume que no existen diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global en ambos grupos, al obtener una p de 0'33.

Variable	Estrato	Mediana ± error estándar	IC 95% (media)	p
Supervivencia global	- Cistectomía radical	131'6±35'62	61'78-201'42	0'33
	- RTU radical	74'23±26'16	22'97-125'5	

Tabla 9. Análisis comparativo: mediana de supervivencia global según el tratamiento.

Diferencias estadísticamente significativas  $p<0'05$

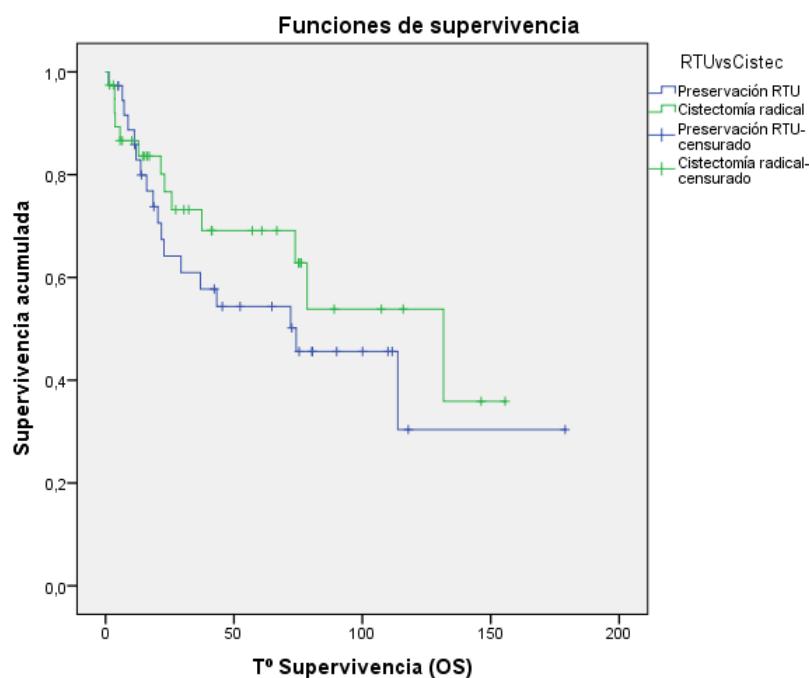


Figura 5. Curva Kaplan-Meier. Supervivencia global según tratamiento (cistectomía radical versus RTU radical)

#### **4.4. Análisis de supervivencia cáncer-específica**

De los 32 pacientes fallecidos a lo largo del periodo de seguimiento del estudio, 14 (36'8%) fallecieron a causa de la enfermedad tumoral frente a 18 (63'2%) que fallecieron por otro motivo distinto al tumor vesical músculo-invasivo.

La media de supervivencia cáncer-específica fue de  $142'28 \pm 9'12$  meses (IC 95% 124'39-160'17 meses) (Tabla 10). La mediana de supervivencia no se alcanza en este estudio. La supervivencia cáncer-específica fue del 79'8% y 76'2% a los 5 y 10 años respectivamente (Figura 6).

Variable	Media ± error estándar	IC 95% (media)
<b>Supervivencia cáncer-específica (meses)</b>	142'28±9'12	124'39-160'17

Tabla 10. Media de supervivencia cáncer-específica

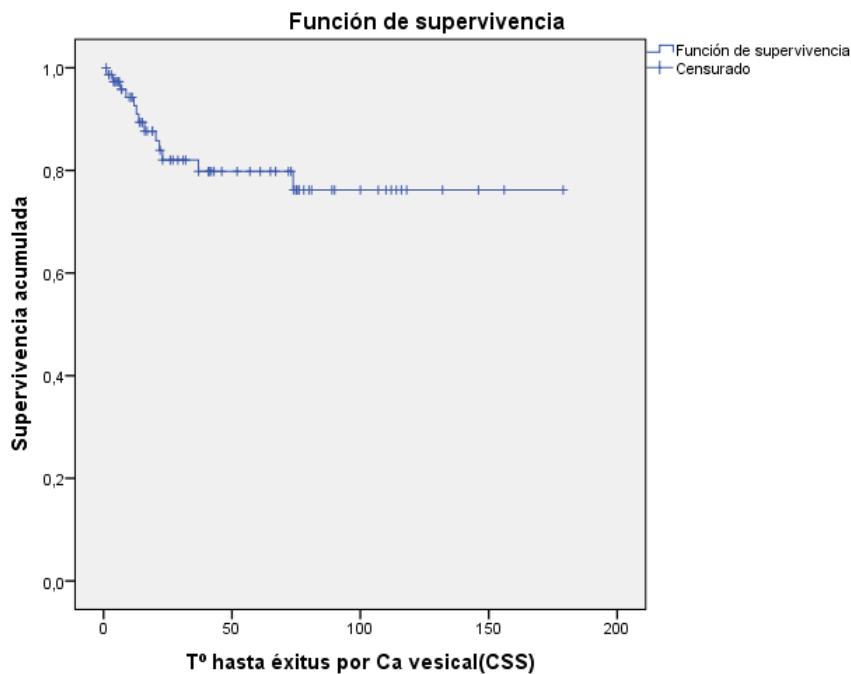


Figura 6. Curva Kaplan-Meier. Supervivencia cáncer-específica

Del mismo modo que ocurre en el análisis de supervivencia libre de progresión tumoral y de supervivencia global, el número de casos incluidos en el estudio de terapias de conservación vesical distintas a la RTU radical (cistectomía parcial y terapia trimodal) es insuficiente para realizar un análisis comparativo; por lo tanto, el análisis comparativo de supervivencia global se llevó a cabo entre los pacientes tratados con cistectomía radical y aquellos tratados con RTU radical.

De los 14 pacientes que fallecieron a causa del tumor vesical músculo-invasivo, 5 (37'5%) habían sido tratados inicialmente mediante una cistectomía radical, 8 (57'1%) mediante una RTU radical, y 1 (7'2%), mediante una cistectomía parcial. De los 18 pacientes que fallecieron en el grupo de la RTU radical, 8 (44'4%) fallecieron a causa del tumor frente a 10 (55'6%) que fallecieron por otros motivos. De los 13 pacientes que fallecieron en el grupo de la cistectomía radical, 5 (38'4%) fallecieron a causa del tumor frente a 8 (61'6) que fallecieron por otros motivos. La media de supervivencia cáncer-específica fue de  $131'41 \pm 10'22$  meses (IC 95% 111'37-151'45 meses) para el grupo de la cistectomía radical y de  $135'19 \pm 13'34$  meses (IC 95% 109'04-161'35 meses) para el grupo de la RTU radical (Tabla 11). La mediana de supervivencia cáncer-específica no se alcanzó en ninguno de los dos grupos. La supervivencia cáncer-específica fue del 72'8% a los 5 años en el grupo de la RTU radical; todos los

fallecimientos a causa del tumor vesical músculo-invasivo se dieron dentro de los 3 primeros años tras el diagnóstico; la supervivencia cáncer-específica fue del 87'5% y 79'5% a los 5 y 10 años respectivamente en el grupo de la cistectomía radical (Figura 7). Tras realizar el análisis estadístico de comparación de dicha variable, se asume que no existen diferencias significativas en cuanto a la supervivencia cáncer-específica en ambos grupos, al obtener una p de 0'39.

<b>Variable</b>	<b>Estrato</b>	<b>Media ± error estándar</b>	<b>IC 95% (media)</b>	<b>p</b>
<b>Supervivencia cáncer-específica</b>	- Cistectomía radical - RTU radical	131'41±10'22 135'19±13'34	111'37-151'45 109'04-161'35	<b>0'39</b>

Tabla 11. Análisis comparativo: media de supervivencia cáncer-específica según el tratamiento. Diferencias estadísticamente significativas p<0'05

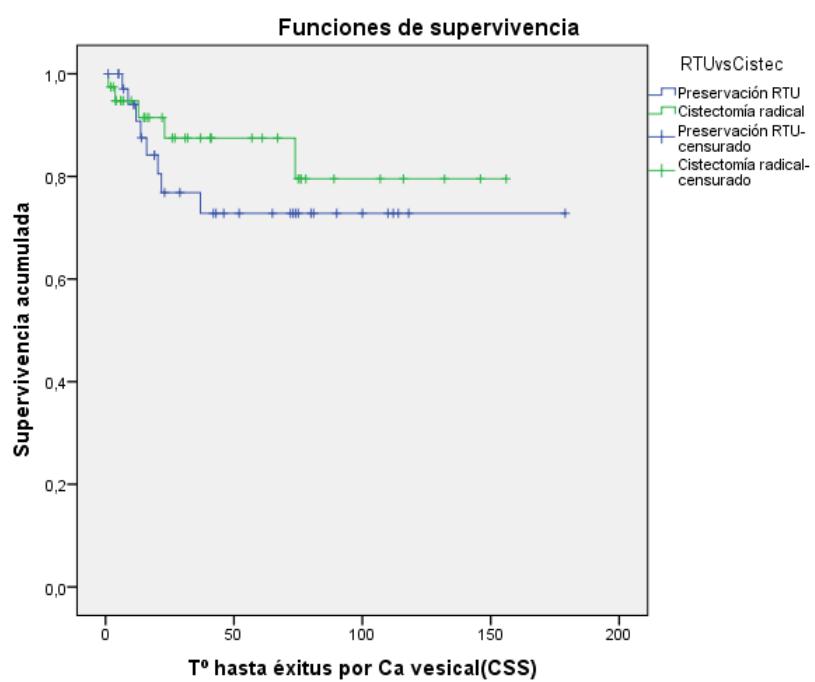


Figura 7. Curva Kaplan-Meier. Supervivencia cáncer-específica según tratamiento (cistectomía radical versus RTU radical)

## DISCUSIÓN

A la hora de ofrecer una RTU radical como tratamiento de preservación vesical en pacientes afectos de un tumor vesical músculo-invasivo, ha de tenerse muy en cuenta que, la correcta selección del paciente (basándose en ciertos criterios de elegibilidad), es importante para conseguir unos resultados oncológicos similares al tratamiento estándar: cistectomía radical. No existe claro consenso en la literatura disponible en cuanto dichos criterios; el grupo de Solsona et al. incluye en su estudio pacientes con CIS y tumores multifocales, criterios que a priori sirven como excluyentes para la preservación vesical en nuestro centro (si bien tumores con mínimos focos de CIS y con focos tumorales-máximo 2-pequeños y adyacentes, pueden ser candidatos a RTU radical); por otra parte, 7 años tras haber comenzado el estudio, en 1988, el grupo de Solsona et al. tomó la decisión modificar los criterios de inclusión tras los resultados obtenidos de un primer análisis de sus resultados, de este modo, no se incluían a pacientes con tumores de aspecto sésil (criterio no contemplado en nuestro estudio), ni mayores a 3 centímetros en tamaño (en nuestro estudio el tamaño máximo permitido fue de 5 centímetros ya que el criterio que seguimos en nuestro centro en cuanto al tamaño es +/- 3 centímetros) [14]. Aún así, se debe de puntualizar que la media en el grupo de RTU radical era de 2.41 centímetros y solo hubo un caso en el que el tamaño tumoral fue de 5 centímetros, con excelentes resultados.

Se puede contemplar la RTU radical como tratamiento del tumor vesical músculo-invasivo en pacientes potencialmente curables mediante este tipo de terapia; en pacientes que rechazan la cistectomía radical como tratamiento curativo (que pueden cumplir los criterios de selección para una preservación vesical o no); y en pacientes que, por su edad o comorbilidad, no son candidatos a una cirugía agresiva como es la cistectomía radical (que, igual que en el caso anterior, pueden cumplir los criterios de selección o no). En nuestro estudio la práctica totalidad de los pacientes pertenecen al primer grupo: pacientes que reúnen una serie de requisitos y cumplen los criterios de selección para poder ofrecerles la RTU radical como tratamiento curativo, igual que en el trabajo de Solsona [14]. En el estudio de Holmang [28], la RTU se llevó a cabo solamente en pacientes añosos (edad media 81 años frente a 72 años en nuestra investigación) que por su comorbilidad, no eran aptos para someterse a una intervención quirúrgica agresiva (dicho supuesto ocurrió en nuestro estudio en un porcentaje muy bajo, además, dichos pacientes, cumplían criterios para preservación vesical), lo cual

influye notablemente en los resultados de supervivencia, como se explicará más adelante. En otro estudio, el de Herr [15], tampoco se tuvieron en cuenta los criterios de selección tumorales, simplemente se utilizó como criterio de inclusión en el estudio la ausencia de enfermedad vesical músculo-invasiva en la re-RTU llevada a cabo en las 4-6 semanas posteriores a la RTU diagnóstica.

En nuestro trabajo todos los pacientes en los que se optó por la RTU radical habían sido tratados mediante una RTU considerada como completa (hasta visualización de músculo o grasa sanos), reflejándose así en el protocolo quirúrgico. Dichos pacientes, eran sometidos de forma rutinaria a una nueva revisión endoscópica (re-RTU), la cual tenía lugar entre 4 y 12 semanas (preferentemente a las 4-6 semanas) tras la RTU completa anterior, con el fin de evaluar una recidiva tumoral si aparecía de nuevo un tumor o, en el caso de no haberlo, tomar muestras de tejido del lecho de resección tumoral previo para constatar la ausencia de malignidad y continuar con el protocolo de preservación vesical. El grupo de Solsona et al. no realizó de forma rutinaria una re-RTU a las 4-6 semanas si bien todos los pacientes fueron sometidos a una nueva revisión endoscópica a los 3 meses y, en la RTU inicial, se obtuvieron varias biopsias del lecho tumoral aparentemente sano (hecho que no se realizó en nuestro centro) [14]. Del mismo modo que en nuestro estudio, Herr et al. basaron el manejo terapéutico a seguir tras la realización de una re-RTU a las 4-6 semanas, optando por la cistectomía radical en los casos con infiltración de la capa muscular presente [15]. El grupo de Solsona et al., al igual que nosotros, considera candidatos a la RTU radical a pacientes en los que se ha llevado a cabo una RTU completa mientras que el grupo de Herr et al., considera candidatos a aquellos pacientes en cuya re-RTU no haya evidencia de afectación muscular (T2) [14,15].

En cuanto a las tasas de recidiva, un 56'8% de los pacientes de nuestro trabajo tratados con RTU radical sufrieron una recidiva, considerándose recidiva a la aparición de tumor vesical durante la primera re-RTU tras RTU radical (81% de los casos), fuese músculo-invasiva (61'9% de los casos) o no (38'1% de los casos). Es importante definir el concepto de recidiva que se ha tenido en cuenta en el presente estudio ya que el mismo varía entre las distintas series. Solsona et al. solo consideran recidiva a la reaparición tumoral no músculo-invasiva y catalogan como progresión local a lo que nuestro estudio nos referimos como recidiva músculo-invasiva. Un 30% y un 22'5% de los pacientes sufrieron una recidiva no músculo-invasiva y músculo-invasiva

respectivamente en el grupo de Solsona et. al frente a un 21'6% y 35'1% en nuestro estudio; la diferencia en cuanto a la reaparición de un tumor vesical músculo-infiltrante podría explicarse por la cautela en la estadificación que ofrece la toma de biopsias de la capa muscular o grasa perivesical sana [14]. Un 21'6% de los pacientes en nuestro estudio tratados inicialmente mediante una RTU radical fueron tratados con una cistectomía radical posterior, lo cual es mayor que en el grupo de Solsona et al., en el que este grupo representa un 9% [14]. En el grupo de Herr et al., en un 65% de los casos aparecía una recidiva de tipo invasivo en la re-RTU; esta diferencia con nuestro estudio (un 30% más de casos) se explica teniendo en cuenta que en el trabajo de Herr no se aplicaron inicialmente criterios de selección estrictos (solo N0M0 y ausencia de hidronefrosis) para elegir la terapia de preservación vesical como opción de tratamiento [15].

Además de ser muy pocos los estudios disponibles en la literatura acerca del papel de la RTU radical en monoterapia para el tratamiento del tumor vesical músculo-invasivo, el de Solsona et al. [14] es un estudio de carácter prospectivo en el que no se incluye un brazo control (cistectomía radical), lo que lo diferencia de nuestro estudio; del mismo modo, el trabajo investigacional de Herr [15] difiere metodológicamente de nuestro estudio en cuanto que aquel realiza todos los análisis considerando solo los pacientes que no presentaron un tumor músculo-invasivo en la re-RTU a las 4-6 semanas; el estudio de Holmang [28], que incluye la cistectomía radical como grupo control, incluye, además de pacientes con estadio tumoral T2, también T3, lo cual dificulta notablemente la comparación con nuestro estudio en cuanto a tasas de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y cáncer-específica ya que es bien conocido el empeoramiento del pronóstico una vez el tumor alcanza la grasa perivesical (lo que corresponde al estadio tumoral T3). Además, en el último [28], no se llevó a cabo un análisis comparativo entre ambos grupos, posiblemente porque se presuponía la diferencia entre ambos (grupo de RTU radical formado por pacientes unfit para cistectomía radical).

Un 18% de los pacientes del presente estudio, tratados con RTU radical, sufrieron una progresión tumoral a lo largo del periodo de seguimiento (mediana de seguimiento algo mayor a 5 años). La tasa de progresión en el grupo de Solsona et al. [14], cuya mediana de seguimiento es casi 3 años mayor que en nuestro estudio y que cuenta con 133 pacientes, fue del 7'4%. La supervivencia libre de progresión en nuestro estudio fue

del 79'9% y 63'5% a los 5 y 10 años respectivamente, lo cual es similar al 75'5% y 64'9% en el estudio de Solsona et al [14]. La muestra de pacientes con progresión tumoral es bastante pobre en ambos estudios (7 en el trabajo presente y 10 con el recién comparado). Por otra parte, de los 7 (18%) pacientes que progresaron en nuestro estudio en forma de metástasis viscerales u óseas, 2 habían sufrido previamente una recidiva tumoral no músculo-invasiva, y 3 músculo-invasiva (tratados los 3 últimos mediante cistectomía radical). Con el fin de comparar nuestros resultados con el grupo de Herr et al., se han tenido en cuenta simplemente los 4 pacientes que progresaron en los que no se llevó a cabo una cistectomía radical previa, pues el estudio de Herr solo tiene en cuenta a pacientes que en la re-RTU a las 4-6 semanas no hubo evidencia de tumor a nivel de la capa muscular T2 [15]. Así, un 8% de los 99 pacientes incluidos en el estudio de Herr [15] sufrieron una progresión tumoral frente al 10'8% de nuestro estudio (como se ha explicado previamente, excluyendo a aquellos sometidos a una cistectomía radical por haber aparecido en la re-RTU de las 4-6 semanas un tumor invasivo).

De manera general, un 48'68% de los pacientes de nuestro trabajo tratados con RTU radical fallecieron a lo largo del periodo de seguimiento. El 44'4 % de estos fallecimientos se debieron al tumor vesical músculo-invasivo, lo que supone que un 21'6% de los pacientes tratados con RTU radical fallecieron a causa de su enfermedad oncológica. Dicha tasa de mortalidad cáncer-específica, se asemeja bastante a la del estudio de Solsona et al. [14], que es del 20'3%. En el grupo de Holmang, de los 44 pacientes no candidatos a cistectomía por su estado general y su elevada edad en los que se llevó una RTU radical, 33 fallecieron a causa de la enfermedad tumoral, lo que supone un 75% de los casos; esta tasa, que prácticamente cuatriuplica las tasas de supervivencia cáncer-específica de nuestro estudio y del de Solsona [14] et al., se explica teniendo en cuenta la clase de pacientes que se seleccionan para tratamiento con RTU radical, así como el hecho de que se incluyan estadios T3. La tasa de mortalidad cáncer-específica en grupo de la cistectomía radical fue del 56'7%, frente al 12% de nuestro estudio [28]. Por último, en la serie de Herr et al. [15], un 24% de los pacientes tratados mediante RTU radical fallecieron a causa de su enfermedad tumoral a lo largo del periodo de seguimiento, lo cual supone una tasa elevada respecto a la de nuestro estudio ya que la serie de 99 pacientes de Herr no se incluye ningún paciente con presencia de infiltración muscular en la re-RTU y si en nuestro estudio; si bien es

verdad que los criterios de selección de nuestros pacientes son bastante estrictos, y por contra la serie de Herr no tiene en cuenta prácticamente los criterios de selección [15].

## **CONCLUSIONES**

1. La recidiva tumoral músculo-invasiva tras RTU radical se da sobre todo en los primeros meses post RTU radical.
2. La realización de una revisión endoscópica temprana (4-12 semanas post RTU radical) es importante para evidenciar recidivas tumorales (ya sean o no músculo-invasivas) y decidir si continuar o no con el protocolo de preservación vesical.
3. La supervivencia libre de progresión tumoral que ofrece la RTU radical es comparable a la de la cistectomía radical en casos cuidadosamente seleccionados.
4. La supervivencia cáncer-específica que ofrece la RTU radical es comparable a la de la cistectomía radical en casos cuidadosamente seleccionados.

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS**

- **CIS:** carcinoma in situ
- **MMC:** mitomicina C
- **RNM:** resonancia nuclear magnética
- **RTU:** resección transuretral
- **TC:** tomografía computarizada
- **WHO:** World's Health Organization

## BIBLIOGRAFÍA

1. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63(2):234-41.
2. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(7):799-825.
3. Las cifras del cáncer en España. 2021. SEOM.
4. Witjes, J.A., et al. Updated 2019 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2020. 71: 462.
5. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, et al. Bladder cancer. *Lancet.* 2016;388(10061):2796-810.
6. González del Alba A, De Velasco G, Lainéz N, et al. SEOM clinical guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer. *Clin Transl Oncol.* 2018;21:64-74.
7. Jewett, H.J. Proceedings: Cancer of the bladder. Diagnosis and staging. *Cancer,* 1973. 32: 1072.
8. Kundra, V., et al. 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,* 2003. 180: 1045.
9. Miller, D.C., et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol,* 2003. 169: 105.
10. Stenzl, A., et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series,* 2005. 3: 138.
11. Aziz A, May M, Burger M, Palisaar RJ, Trinh QD, Fritzsche HM, et al. Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort. *Eur Urol.* 2014;66(1):156-63.
12. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol.* 2014;66(1):120-37.
13. Chang SS, Bochner BH, Chou R et al: Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline. *J Urol* 2017; 198: 552.
14. Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-Briones J, Casanova J, Calatrava A. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2010;184(2):475-80.
15. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol.* 2001;19(1):89-93.
16. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, et al. International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2013;63(1):45-57.
17. Smith ZL, Christodouleas JP, Keefe SM, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy. *BJU Int* 2013;112:13-25.
18. Sternberg, C.N., et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer,* 2003. 97: 1644.

19. Audenet, F., et al. Effectiveness of Transurethral Resection plus Systemic Chemotherapy as Definitive Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Population Level Data. *J Urol*, 2018;200: 996.
20. Devere White RW, Lara PN, Goldman B et al: A sequential treatment approach to myoinvasiveurothelial cancer: a phase II Southwest Oncology Group trial (S0219). *J Urol* 2009; 181: 2476.
21. Milosevic, M., et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology*, 2007. 69: 80.
22. Herr, H.W. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol*, 1987;138: 1162.
23. Jewett HJ, Strong, GH. Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. *J. Urol.*, 1946;55: 366.
24. Herr HW: Uncertainty and outcome of invasive bladder tumors. *Urol Oncol* 1996; 2:92-97.
25. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch G Jr et al: Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. *Cancer* 2005; 104: 2384.
26. Ebbing J, Heckmann RC, Collins JW, Miller K, Erber B, Friedersdorff F, et al. Oncological outcomes, quality of life outcomes and complications of partial cystectomy for selected cases of muscle-invasive bladder cancer. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-19.
27. Peak TC, Hemal A. Partial cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: A review of the literature. *Transl Androl Urol*. 2021;9(6):2938-45.
28. Holmäng, S., et al. Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol*, 1997. 158: 389.

## ANEXO 1

**salud**  
servicio aragonés  
de salud

**UNIDAD DE DOCUMENTACIÓN CLÍNICA Y ARCHIVO**  
Documentación Clínica y Archivo SERVICIO DE ADMISIÓN Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET

F-9\_Z2(E)M\_DC  
Revisión A  
Página 1 de 1

SOLICITUD DE ACCESO A HISTORIAS Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET CON FINES DE INVESTIGACIÓN

D./Dña. LAURA ENGUITA ARNAL NIF.: 73131491-R

Necesita acceder a información contenida en Historias Clínicas del Hospital Universitario Miguel Servet - (soporte electrónico y/o papel)-, para llevar a cabo el proyecto de investigación sobre  
Estudio comparativo de los tratamientos para el tumor vesical urotelial (Título del trabajo) Musculo-invasivo localizado.

Con el objetivo de realizar el Trabajo Fin de Máster  
(Iniciación a la Investigación en Medicina)  
(Tesis doctoral, artículo, trabajo fin de grado, etc.)

La realización de este trabajo se realiza bajo la dirección de los siguientes profesionales:

D./Dña. CRISTINA REDONDO REDONDO  
(Nombres de director/es de Tesis, Tutor de Residentes, profesionales que van a autorizar)

Y la autorización de CEICA  
(CEICA, Comisión de Investigación del Centro, etc.)

**COMPROMISO DEL SOLICITANTE:**

El solicitante declara que los datos aportados en esta solicitud son correctos y se compromete al uso adecuado de la información que recibe de la documentación revisada, de conformidad con lo dispuesto en Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

La falta de la debida custodia o secreto de identificación personal de acceso, el uso de la información para cualquier otro fin que no sea el expresado o el quebranto de la confidencialidad de la información recogida, dará lugar a la exigencia de responsabilidades administrativas/civiles/penales que correspondan según infracción/falta/delito cometido conforme al marco normativo vigente.

*[Handwritten signatures and initials]*

4 Febrero  
Zaragoza, a 4 de Febrero de 2021

Fdo.: Laura Enguita Arnal  
**salud**  
servicio aragonés  
de salud  
HOSPITAL UNIVERSITARIO  
MIGUEL SERVET  
DIRECCIÓN DE HOSPITAL  
VºBº.: ZARAGOZA  
Director del Hospital Universitario Miguel Servet

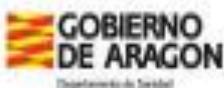
Fdo.: \_\_\_\_\_  
(Centro, Organismo, Departamento Investigador)

Autorizado; Zaragoza, a 3 de II de 2021

Fdo.: \_\_\_\_\_  
Responsable Unidad Documentación Clínica y Archivo

Email: sdocumentacionclinica-hms@salud.aragon.es Teléfono: 976 76 55 50. Fax: 976 76 55 51

## ANEXO 2



### Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

C.P. - C.I. PI21/072

24 de febrero de 2021

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

#### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 24/02/2021, Acta Nº 04/2021 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: Terapias de preservación vesical para el carcinoma urotelial vesical músculo invasivo localizado. Análisis comparativo con el tratamiento estándar: la cistectomía radical.**

**Alumna: Laura Enguita Arnal**

**Directores: Cristina Redondo Redondo y Pedro Gil Martínez**

**Versión protocolo: v1, 04/02/2021**

2º. Considera que:

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la Información, la obtención de los permisos necesarios para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del proyecto.

#### Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ   
HINJOS MARIA firmado digitalmente  
por GONZALEZ  
HINJOS MARIA - DNI  
03857456B  
FECD-307.02.26  
1206331 H0797  
- DNI  
03857456B

Maria González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

