

Serie

# Tratamiento para el Cáncer de Vejiga

## Intervalo para la Segunda Resección Transuretral en el Cáncer de Vejiga Invasivo no Muscular de Alto Riesgo

British Journal of Urology International  
116(5):721-726, Nov 2015

Comentario crítico  
Dr. Víctor Chernobilsky



# Intervalo para la Segunda Resección Transuretral en el Cáncer de Vejiga Invasivo no Muscular de Alto Riesgo

En pacientes con cáncer de vejiga invasivo no muscular de alto riesgo, la segunda resección transuretral se realiza antes de comenzar la terapia de mantenimiento con el bacilo de Calmette-Guérin. El intervalo con respecto al primer procedimiento debe ser de 42 días o menos.

## Introducción

El cáncer vesical es la segunda neoplasia más frecuente del sistema urinario y el tipo invasivo sin compromiso muscular (CVINM) representa el 75% de los casos. Diversos estudios demostraron la reducción en el riesgo de progresión del CVINM con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) intravesical, pero aún se desconoce la duración óptima de la terapia de mantenimiento. La *European Association of Urology* (EAU) recomendó 1 a 3 años de mantenimiento con dosis plenas de BCG en los pacientes con tumores de alto riesgo, en los que no se considera la cistectomía radical. Las tasas de recurrencia y progresión se asociaron significativamente con una segunda resección transuretral (RTU) y, según informaron algunas publicaciones, este procedimiento mejora la estadificación y reduce ambas tasas en el CVINM de alto riesgo. Si bien no hay un consenso, las normas de la EAU, entre otras publicaciones, indican que la segunda RTU se realice dentro de los 14 a 42 días después del primer procedimiento. A pesar de ello, la bibliografía disponible no avala este intervalo ni indica hasta cuándo el procedimiento puede realizarse con seguridad. Según los autores, no existen ensayos clínicos que hayan comparado el efecto de los intervalos de 14 a 42 días o más prolongados entre la primera y la segunda RTU sobre la recurrencia tumoral y la progresión durante el seguimiento. Por ello, en el presente ensayo multicéntrico y retrospectivo se propusieron evaluar el efecto del intervalo entre la primera y la segunda RTU sobre las tasas de recurrencia y progresión en el CVINM de alto riesgo bajo terapia de mantenimiento con BCG.

## Pacientes y métodos

El diseño del estudio fue retrospectivo e incluyó a pacientes con CVINM de alto riesgo que recibieron inducción con BCG y al menos un año de terapia de mantenimiento con BCG entre 2005 y 2012. El ensayo se realizó en 10 centros de Turquía. Los criterios de inclusión fueron carcinoma urotelial de alto grado, Ta o cualquier T1, con carcinoma *in situ* (CIS) o sin él, documentado en el primer espécimen de RTU; realización de una primera RTU completa del carcinoma vesical y una segunda; tratamiento con 6 instilaciones semanales de BCG y por lo menos un año de terapia de mantenimiento, y al menos 12 meses de seguimiento después de completar la terapia de mantenimiento con BCG. Los criterios de exclusión abarcaron a los pacientes con histología distinta de carcinoma urotelial, resección incompleta en la RTU inicial, diagnóstico de cáncer invasor de la capa muscular en la segunda RTU, un intervalo superior a 90 días entre la

primera y la segunda RTU y menos de un año de terapia de mantenimiento con BCG.

Durante la segunda RTU se procedió a la resección extensa de todos los tumores visibles y con sospecha de malignidad y se obtuvo una muestra adecuada de la capa muscular. Los pacientes fueron evaluados con citoscopia, citología y resección tumoral cada 3 meses durante los primeros 2 años, luego 2 veces por año por un mínimo de 5 años y, posteriormente, una vez al año. La progresión se definió por el incremento en el estadio anatomopatológico (Ta a T1 o T1 a T2).

Se recabó información sobre las características demográficas (edad, sexo) y los parámetros referidos al tumor vesical, como grado tumoral, estadio T, CIS concomitante, tumor primario o recurrente, número de tumores, tamaño del tumor principal, aplicación temprana de quimioterapia intravesical de dosis únicas, recurrencia y progresión.

El criterio principal de valoración fue el tiempo transcurrido entre la primera y la segunda RTU y su asociación con las tasas de supervivencia libre de recurrencia (SLR) y de supervivencia libre de progresión (SLP). Los criterios secundarios de valoración abarcaron los predictores de recurrencia y progresión. Los participantes fueron divididos en cuatro grupos según el intervalo entre la primera y la segunda RTU: 14 a 28 días, 29 a 42 días, 43 a 56 días y 57 a 90 días. Además, se realizó un análisis separado cuando la segunda RTU se llevó a cabo a los 42 días o menos o después de los 42 días.

El intervalo entre la primera y la segunda RTU se consideró una variable categórica en el análisis de la SLR y la SLP y una variable continua en el análisis multivariado de recurrencia y progresión. Se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado para comparar las variables categóricas y la prueba de la *t* de Student y análisis de varianza para las variables continuas. Para identificar los predictores de recurrencia y progresión se realizaron análisis univariados y multivariados de regresión logística y se construyeron las curvas de Kaplan-Meier para la SLR y la SLP. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Doscientos cuarenta y dos pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio de los participantes fue de 64.7 años y el seguimiento promedio fue de 29.4 meses. El 87.6% de los pacientes era de sexo masculino. En el 16.5% de los casos se constataron tumores en estadio Ta y en el 83.5%, en estadio T1, mientras que la presencia concomitante de CIS se registró en 19 pacientes. En el 88.4% de los casos se hallaron tumores de alto grado y la dosis única de instilación qui-

mioterpéutica intravesical posoperatoria inmediata se aplicó en el 66.9% de los participantes. En la evaluación anatomopatológica de los especímenes quirúrgicos de la segunda RTU se halló CVINM en el 42.9% de los pacientes y el 50.9% de esos casos correspondió al estadio T1. El tiempo promedio entre la primera y la segunda RTU fue de 42.5 días. Un total de 50, 90, 49 y 53 sujetos fueron sometidos a una segunda RTU dentro de los 14 a 28 días (grupo 1), 29 a 42 días (grupo 2), 43 a 56 días (grupo 3) y 57 a 90 días (grupo 4), respectivamente. No se registraron diferencias entre los grupos en la edad, el sexo, el estadio T, el CIS concomitante, el grado tumoral, el diámetro tumoral más grande, la multiplicidad de tumores, el tumor primario o recurrente o la instilación de quimioterapia intravesical posoperatoria inmediata. Sin embargo, los pacientes sometidos a la segunda RTU luego de los 42 días tuvieron mayor incidencia de presencia tumoral en la segunda RTU en comparación con aquellos en los que el procedimiento se realizó a los 42 días o menos. Durante el seguimiento, el 14.5% de los participantes fue sometido a cistectomía radical o radioterapia, con quimioterapia o sin ella, y más pacientes sometidos a la segunda RTU después de los 42 días recibieron este tratamiento con respecto a los del grupo en que se realizó a los 42 días o menos (20.6% contra 10%, respectivamente). Sin embargo, cuando se compararon los cuatro grupos, significativamente más pacientes del grupo 4 fueron sometidos a cistectomía radical o radioterapia, mientras que las diferencias entre los otros tres grupos no fueron significativas.

Las tasas de SLR fueron del 64.6%, 70.4%, 53.2% y 42.6% en los grupos 1, 2, 3 y 4, respectivamente ( $p < 0.001$ ), con diferencias significativas entre los grupos 1 y 3, 1 y 4, 2 y 3, y 2 y 4. Cuando se realizó el análisis separado, con la consideración de intervalos entre la primera y la segunda RTU de 42 días o menos y más de 42 días, se observaron tasas de SLR a 3 años del 73.6% y 46.2%, respectivamente ( $p < 0.001$ ).

Las tasas de SLP a 3 años fueron del 87.9%, 78.7%, 68.6% y 60.1% en los grupos 1, 2, 3 y 4, respectivamente ( $p = 0.05$ ), con diferencias significativas entre los grupos 1 y 3, 1 y 4, 2 y 3, y 2 y 4. En el análisis que consideró in-

tervalos de 42 días o menos y superiores a 42 días entre la primera y la segunda RTU, las tasas de SLP a 3 años fueron del 89.1% y 79.1%, respectivamente ( $p = 0.006$ ).

En el análisis univariado, el grado tumoral (*odds ratio* [OR]: 3.107; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.724 a 7918;  $p < 0.001$ ), el CIS concomitante (OR: 1.933; IC 95%: 1.302 a 5.267;  $p = 0.001$ ) y el intervalo entre la primera y la segunda RTU (OR: 4.878; IC 95%: 2.254 a 9.966 ;  $p < 0.001$ ) se asociaron con mayor riesgo de recurrencia. El grado tumoral (OR: 2.221; IC 95%: 1.488 a 6.178;  $p = 0.002$ ) y el intervalo entre la primera y la segunda RTU (OR: 3.078; IC 95%: 1.881 a 7.043;  $p < 0.001$ ) fueron predictores de progresión.

En el análisis multivariado, el grado tumoral (OR: 2.533; IC 95%: 1.121 a 5822;  $p = 0.003$ ), el CIS concomitante (OR: 1.534; IC 95%: 1.078 a 2.544;  $p = 0.008$ ) y el intervalo entre la primera y la segunda RTU (OR: 3.227; IC 95%: 1.655 a 8.437;  $p = 0.001$ ) fueron predictores de recurrencia, mientras que actuaron como predictores de progresión el grado tumoral (OR: 1.664; IC 95%: 1.108 a 3.118;  $p = 0.006$ ) y el intervalo entre la primera y la segunda RTU (OR: 1.877; IC 95%: 1.297 a 4.197;  $p = 0.003$ ).

## Discusión y conclusión

Los autores destacan que se recomienda la realización de una segunda RTU en pacientes con CVINM de alto riesgo luego de una primera RTU, aparentemente completa, con el fin de mejorar la precisión de la estadificación y la resección de tumores residuales. En los pacientes sin enfermedad invasiva muscular en la segunda RTU, el pilar del tratamiento es la terapia de mantenimiento con BCG. Si bien diversos estudios demostraron que la segunda RTU mejora el resultado, aún no está bien establecido el momento oportuno para realizar el procedimiento. Según la EAU, no hay consenso acerca de la estrategia y el momento oportuno para la realización de la segunda RTU, pero en la mayoría de los casos se recomienda que se lleve a cabo entre los 14 y 42 días luego de la RTU inicial. En la presente investigación, la segunda RTU se efectuó dentro de los 14 a 42 días de la RTU inicial en el 57.8% de los casos y, en el resto, dentro de los 43 a 90 días. En la segunda RTU se detectó un tumor resi-

**Tabla 1.** Características basales de los 4 grupos de pacientes según el intervalo entre la primera y la segunda RTU.

Variable	Grupos según el intervalo entre la primera y la segunda RTU				P	Grupo A 14-42 días	Grupo B 43-90 días	P
	Grupo 1 14-28 días	Grupo 2 29-42 días	Grupo 3 43-56 días	Grupo 4 57-90 días				
Número de pacientes	50	90	49	53		140	102	
Media (DE) edad, años	64.8 (9.5)	61.1 (12.3)	66 (9.8)	64.6 (9.9)	0.798	62.4 (10.5)	65.2 (9.8)	0.657
Sexo, n (%)								
Masculino	44 (88)	79(87.8)	46 (93.9)	43 (81.1)		123 (87.8)	89 (87.2)	
Femenino	6 (12)	11 (12.2)	3 (6.1)	10 (18.9)	0.280	17 (12.2)	13 (12.8)	0.888
Estadio, n (%)								
Ta	5 (10)	15 (16.7)	8 (16.3)	12 (22.6)	0.394	20 (14.3)	20 (19.6)	0.271
T1	45 (90)	75 (83.3)	41 (83.7)	41 (77.4)		120 (85.7)	82 (80.4)	
CIS concomitante, n (%)	4 (8)	6 (6.6)	4 (8.1)	5 (9.4)	0.544	10 (7.1)	9 (8.8)	0.631
Tumor de alto grado, n (%)	46 (92.6)	76 (84.4)	46 (93.9)	46 (86.8)	0.311	122 (87.1)	92 (90.2)	0.463
Media (DE) tamaño del tumor, cm	2.89 (1.5)	2.49 (1.2)	2.83 (1.2)	2.79 (1.3)	0.264	2.63 (1.4)	2.81 (1.2)	0.488
Pacientes con tumores múltiples, n (%)	13 (26)	26 (28.9)	14 (28.6)	20 (37.7)	0.576	39 (27.8)	34 (33.3)	0.359
Pacientes con tumores primarios, n (%)	42 (84)	78 (86.7)	40 (81.6)	47 (88.7)	0.749	120 (85.7)	87 (85.3)	0.926
Quimioterapia posoperatoria intravesical inmediata, n (%)	30 (60)	56 (62.2)	33 (67.3)	33 (62.2)	0.498	86 (61.4)	66 (64.7)	0.602

DE, desviación estándar; CIS, carcinoma *in situ*; RTU, resección transuretral.

Tabla 2. Análisis multivariado según la recurrencia.

Variables	OR	IC 95%	p
Edad	1.066	0.455-1.856	0.844
Sexo	1.147	0.792-2.889	0.814
Estadio (Ta contra T1)	1.399	0.680-3.102	0.428
Grado (bajo contra alto)	2.533	1.121-5.822	0.003
CIS concomitante	1.534	1.078-2.544	0.08
Tamaño	1.225	0.556-2.487	0.788
Quimioterapia posoperatoria intravesical inmediata	1.266	0.603-2.655	0.781
Estado tumoral (primario contra recurrente)	1.205	0.497-2.667	0.821
Focalidad tumoral (solitario contra múltiple)	1.115	0.398-2.012	0.838
Intervalo hasta la segunda RTU	3.227	1.655-8.437	0.001

CIS, carcinoma *in situ*; RTU, resección transuretral; OR, *odds ratio*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

dual en el 42.9% de los pacientes, cifras que concuerdan con estudios previos, del orden del 20% al 78%. Según se demostró, el riesgo de tumor residual es más alto en pacientes con tumores de alto grado o múltiples. Los resultados de la primera RTU y el estadio del tumor original (Ta o T1) pueden influir sobre el riesgo de tumor residual. Por ello, se recomienda la segunda RTU, para la eliminación de los tumores residuales en los CVINM de alto riesgo. Según los autores, el presente es el primer estudio que evaluó el efecto del intervalo entre la primera y la segunda RTU sobre la recurrencia tumoral y las tasas de progresión en pacientes con CVINM de alto riesgo que reciben terapia de mantenimiento con BCG. Los resultados indicaron que el 30.6% de los participantes presentó una recurrencia durante el seguimiento y que aquellos sometidos a la segunda RTU dentro de los 14 a 42 días tuvieron una tasa de recurrencia significativamente inferior (24.3% frente a 39.2% de las realizadas entre los 43 y 90 días). Las tasas de SLR a los 3 años fueron significativamente superiores en los pacientes sometidos a una segunda RTU entre los 14 y 42 días en comparación con aquellos en los que el procedimiento se realizó después de los 42 días, sin diferencias cuando la segunda RTU se efectuó entre los 14 y 28 días y los 29 y 42 días. Con respecto a la progresión, también se observó más frecuentemente en los participantes sometidos a una segunda RTU entre los 43 y los 90 días en comparación con la efectuada entre los 14 y los 42 días. Las tasas

Tabla 3. Análisis multivariado según la progresión

Variables	OR	IC 95%	p
Edad	1.007	0.326-1.174	0.997
Sexo	1.047	0.555-1.872	0.866
Estadio (Ta contra T1)	1.148	0.677-1.842	0.808
Grado (bajo contra alto)	1.664	1.108-3.118	0.006
CIS concomitante	1.209	0.804-2.114	0.572
Tamaño	1.015	0.417-1.887	0.894
Quimioterapia posoperatoria intravesical inmediata	1.107	0.571-1.874	0.667
Estado tumoral (primario contra recurrente)	1.117	0.566-1.997	0.821
Focalidad tumoral (solitario contra múltiple)	1.085	0.381-1.884	0.965
Intervalo hasta la segunda RTU	1.877	1.297-4.197	0.003

CIS, carcinoma *in situ*; RTU, resección transuretral; OR, *odds ratio*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

de SLP fueron significativamente mejores en los pacientes sometidos a una segunda RTU entre los 14 y los 42 días en comparación con aquellos en los que se efectuó después de los 42 días, sin diferencias cuando el procedimiento se realizó entre los 14 y los 28 días o entre los 29 y los 42 días. Estos hallazgos demostraron que la realización de una segunda RTU, dentro de los 14 a 42 días del procedimiento inicial, reduce significativamente las tasas de recurrencia y de progresión en comparación con cuando la intervención se efectúa después de los 42 días. En el análisis multivariado, el intervalo entre la primera y la segunda RTU fue un predictor significativo de recurrencia, junto con el grado tumoral y el CIS concomitante, y, también, un predictor significativo de progresión. Si bien el presente ensayo fue de naturaleza retrospectiva, los hallazgos obtenidos indicaron que, para reducir las tasas de recurrencia y progresión en el CVINM de alto riesgo, la segunda RTU debe realizarse entre los 14 y los 42 días del procedimiento inicial. A su vez, la limitación principal de esta investigación fue su diseño retrospectivo.

En conclusión, en pacientes con CVINM de alto riesgo, la segunda RTU se efectúa antes de comenzar la terapia de mantenimiento con BCG. El intervalo con respecto al primer procedimiento debe ser de 42 días o menos. Este intervalo permite disminuir las tasas de recurrencia y de progresión. Es necesaria la realización de ensayos prospectivos y aleatorizados para confirmar estos hallazgos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

**Título original:** Significance of the Interval between First and Second Transurethral Resection on Recurrence and Progression Rates in Patients with High-Risk non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Treated with Maintenance Intravesical Bacillus Calmette-Guérin

**Traducción textual:** Significado del Intervalo entre la Primera y la Segunda Resección Transuretral sobre las Tasas de Recurrencia y Progresión en Pacientes con Cáncer de Vejiga Invasivo no Muscular de Alto Riesgo Tratados con Bacilo de Calmette-Guérin Intravesical como Terapia de Mantenimiento

**Autores:** Baltaci S, Bozlu M, Mungan A y colaboradores

**Fuente:** British Journal of Urology International 116(5):721-726, Nov 2015

## Comentario crítico

## Segunda Resección Transuretral de Cáncer Vesical Invasivo no Muscular en Pacientes de Alto Riesgo



## Dr. Víctor Chernobilsky

Centro de Urología CDU, Ciudad de Buenos Aires,  
Argentina

El cáncer vesical invasivo no muscular es la presentación más frecuente de los casos de enfermedad maligna de la vejiga urinaria. Entre sus características se encuentran la capacidad de recidiva y de comprometer el músculo; las neoplasias de alto riesgo son aquellas con estadio T1 o de alto grado, o bien la presencia de carcinoma *in situ* (CIS), las cuales representan los factores de riesgo más importantes.<sup>1</sup> Distintas guías recomiendan realizar una segunda resección en los casos de alto riesgo.

AUA <sup>2</sup>	EAU <sup>3</sup>	NCCN <sup>4</sup>	NICE <sup>5</sup>
Resección incompleta	Resección incompleta	Resección incompleta	Resección incompleta
Cualquier T1 (la resección deberá incluir músculo)	Cualquier T1	Cualquier T1	Cualquier T1
Cualquier alto grado	Alto grado (excepto CIS)	Cualquier alto grado y ausencia de músculo	Cualquier alto grado
Alto riesgo (multicentricidad, > 3 cm, recidiva) y variantes histológicas	Ausencia de músculo en la RTU (excepto Ta bajo grado + CIS)	Presencia de (LVI)	Ausencia de músculo en la RTU

AUA, *American Urological Association*; EAU, *European Association of Urology*; NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*; CIS, carcinoma *in situ*; RTU, resección transuretral; LVI, invasión linfovascular.

El principal objetivo de la re-resección es identificar la existencia de un posible tumor residual, resecarlo y tener una correcta estadiación. Diferentes informes señalan que en la segunda RTU se observa una persistencia del 33% al 55% en pacientes de alto riesgo. Asimismo, la subestadiación (estadio o grado menor) es del 0% al 28%, y si no se observa músculo en la primera RTU este valor puede elevarse hasta un 45%.<sup>3</sup> Éstos son los motivos del énfasis de las distintas guías en recomendar la segunda RTU en casos de alto riesgo.<sup>6</sup> Es interesante mencionar que la re-resección también ha mostrado mejoras en la evolución de los pacientes, al optimizar la respuesta a la BCG.<sup>7</sup>

En el artículo precedente, los autores evaluaron, en un ensayo retrospectivo y multicéntrico, los resultados de recurrencia y progresión en cáncer de vejiga invasivo no muscular de alto riesgo, tratados con inducción y mantenimiento de BCG, en relación con el intervalo entre la primera y la segunda resección. Los participantes fueron divididos en cuatro grupos según el intervalo entre la primera y la segunda RTU: 14 a 28 días, 29 a 42 días, 43 a 56 días y 57 a 90 días. Realizaron un análisis separado cuando la segunda RTU se llevó a cabo los 42 días o menos o después de los 42 días. En el análisis multivariado, el intervalo entre la primera y la segunda RTU fue un predictor significativo de recurrencia, junto con el grado tumoral y el CIS concomitante, así como un predictor significativo de progresión, con lo que se concluye que el intervalo con respecto al primer procedimiento debe ser de 42 días o menos. Este intervalo permite disminuir las tasas de recurrencia y de progresión. Las guías de la EAU recomiendan realizarla en un período de 2 a 6 semanas (Recomendación grado C).<sup>3</sup>

Se puede concluir que la re-resección, en los pacientes en que esté indicada, debe realizarse en un período que no supere los 42 días desde la primera resección, con el fin de optimizar los resultados oncológicos en el tratamiento del cáncer vesical invasivo no muscular.

## Bibliografía

1. Burger M, Oosterlinck W, Konety B, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 63:36-64, 2013.
2. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol* 196:1021-1029, 2016.
3. Babjuk M, Bohle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2016; [Epub ahead of

print]. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.041

4. Clark P, Spiess PR, Agarwal N, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Bladder Cancer Version 2.2016, 2016. Disponible en: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf) Accessed 22 September 2016
5. Bagnall PCJ, Chandra A, Chilcott H, et al. Bladder cancer: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence February 2015. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/ng2](http://www.nice.org.uk/guidance/ng2). Consultado: 2015

6. Naselli A, Hurler R, Paparella S, et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2016.12.011>
7. Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA, Herr HW. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 191(2):341-345, 2014.