

Universidad Autónoma de Barcelona (UAB).

Departamento de Medicina.

Trabajo de suficiencia investigadora:

***IMPACTO DEL SEGUIMIENTO DEL CANCER DE VEJIGA
EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y EL INTERVALO
LIBRE DE ENFERMEDAD***

Autor: José M^a Mazarico Gallego.

Tutor: Dr. Pablo Maroto Rey.

Convocatoria setiembre 2011.

Indice:

1. Resumen	3
2. Introducción: Aspectos generales del cáncer de vejiga	4-12
2.1. Epidemiología y factores de riesgo	4.
2.2. Histología y estadiaje	4-5.
2.3. Presentación clínica y métodos diagnósticos	5-6.
2.4. Tratamiento de la enfermedad músculo- invasiva	6-8.
2.5. Tratamiento de la recaída	8-9.
2.6. Supervivencias globales y por estadíos	9-10.
2.7. Factores pronósticos	10-11.
2.8. Factores pronósticos de las recaídas	11
2.8. Seguimiento del cáncer de vejiga	11-12
2.9. Literatura	12
3. Estudio: Impacto en la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad del seguimiento del cáncer de vejiga	13-25
3.1. Hipótesis y diseño del estudio	13
3.2. Material y métodos	13-15
3.3. Resultados	15-21
3.4. Discusión	21-24
4. Conclusión	25
5. Bibliografía	26-32

1. Resumen:

El cáncer de vejiga (CV) es una de las neoplasias con mayor prevalencia entre los varones de nuestro país y la que supone un mayor gasto sanitario. El objetivo del seguimiento tras la finalización del tratamiento radical es la detección precoz de las recaídas para mejorar la supervivencia y/o la calidad de vida.

La evidencia presente en la literatura mostrando los citados beneficios es muy escasa, y, puesto que en numerosas ocasiones la detección de la recaída es debida a la sintomatología (dolor, distensión abdominal,...) que presenta el paciente en ese momento, algunos autores (1) ponen en duda su utilidad, sugiriendo una eficacia similar para un seguimiento basado en la aparición de sintomatología.

El objetivo principal del presente trabajo es comprobar si el seguimiento que se ha realizado a los pacientes de nuestro hospital tras el tratamiento inicial de CV ha tenido impacto positivo en su supervivencia libre de enfermedad (SLE) y global (SG).

Existe una segunda hipótesis a la que también nos hemos intentado aproximar. El cáncer es una enfermedad en la que la recaída suele implicar incurabilidad y mal pronóstico a corto plazo, lo que parece estar en relación con el diagnóstico tardío de las recaídas. En base a ellos hemos planteado si el hallazgo precoz permite aumentar la tasa y la duración de las respuestas y conseguir una mayor proporción de largos supervivientes.

2.Introducción: aspectos generales del CV:

2.1-Epidemiología y factores de riesgo:

El cáncer de vejiga representa el 3.3% del total de tumores sólidos siendo el más frecuente en el ámbito genitourinario y el quinto en varones (tras próstata, pulmón, colón y digestivo) con una predominancia 4 a 1 en el sexo masculino y una edad media al diagnóstico de 70 años. Su incidencia está aumentando en la actualidad entre los países desarrollados y representa la novena causa de mortalidad por cáncer habiéndose mantenido esta prácticamente estable en las tres últimas décadas (2,3).

En España representa el 11% de los tumores sólidos en varones y constituye el cuarto más frecuente, aunque en determinadas regiones, como Tarragona, llega a ocupar la segunda posición tras el cáncer de pulmón (4). En mujeres constituye el 2.4% de tumores y la incidencia se halla en 3-5 casos/100.000 habitantes. Debido a que en su etiología están implicadas sustancias ambientales es más frecuente en entornos con fuerte presencia industrial.

Clásicamente se han identificado 3 clases de factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de cáncer (5); moleculares y genéticos (alteración de oncogenes, genes supresores de tumores y reguladores del ciclo celular), ambientales (tabacos, exposición a tóxicos) e infecciosos (parásitos como el schistosoma haematobium, cistitis crónicas)

2.2- Clasificación histológica y grupos pronósticos:

El 90% corresponde a carcinoma de células transicionales ó tumores uroteliales (a su vez subdivididos en papilares, sólidos o con diferenciación glandular o escamosa), el 3% a carcinomas escamosos, el 2% a adenocarcinomas y el 1% son carcinomas de células pequeñas.

La clasificación de la World Health Association (WHO) de 1973 (6) dividía a los tumores de vejiga en papilomas y carcinomas de bajo, medio y alto grado. Sin embargo en 2004 se estableció un nuevo consenso entre la WHO y la Sociedad Internacional de Patología Urológica que pasó a distinguir 4 categorías (7); papiloma, neoplasia urotelial papilar de bajo grado de malignidad, carcinoma de bajo grado y carcinoma de alto grado.

Grupos pronósticos (8)

Como en el resto de tumores sólidos los grupos pronósticos vienen definidos por tres variables; el grado de invasión local (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). De acuerdo con ello hallamos los siguientes grupos pronósticos;

Estadio 0a: TaNOM0.

Estadio 0is: TisNOM0.

Estadio I : T1 (tumor invade hasta tejido conectivo subepitelial) NOM0.

Estadio II : T2a (invade muscular superficial) NOM0, T2b (muscular profunda) NOM0

Estadio III: T3a/b (invasión de tejido perivesical) NOM0, T4a (próstata, vesículas seminales, útero, vagina) NOM0

Estadio IV: T4b (invasión de pared pélvica o abdominal) y/o ganglios afectos (N+)/metástasis a distancia (M1)

Simplificando, en el momento del diagnóstico podemos diferenciar 3 grupos de pacientes según el pronóstico y la finalidad del tratamiento:

1. Pacientes con enfermedad no invasiva (Ta, Tis, T1). Suponen el 70-80%. Entre un 20 y 40% recurren y un 10-20% progresan a enfermedad músculo-invasiva (9). El tratamiento de estos pacientes debe estar destinado a evitar la recaída y sobre todo la progresión a enfermedad músculo-invasiva.
2. Pacientes con enfermedad invasiva (estadios II, III, pT4b ó N+) en los que el tratamiento se centrará en valorar la posibilidad de preservar la vejiga y en evitar la recaída mediante el tratamiento adyuvante con quimioterapia, radioterapia o ambas.
3. Pacientes con enfermedad diseminada, en los que se intentará prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida.

2.3-Presentación clínica y diagnóstico:

El 80% de los casos debuta con hematuria macroscópica asintomática, aunque la aparición de un síndrome miccional (escozor y aumento de la frecuencia para orinar) también debe hacernos sospechar de un CV. Más raramente provoca infección de orina, dolor ó hidronefrosis obstructiva (2)

Ante la sospecha de CV se debe realizar una citología urinaria (teniendo presente que su sensibilidad es muy limitada especialmente en las lesiones de bajo grado, en las que oscila entre el 7 y el 37% (10)), una ecografía reno-vesico-prostática, una cistoscopia y un estudio de la vía urinaria superior (preferiblemente por TAC ya que también permite valorar la afectación ganglionar). Tras la cistoscopia, que permite apreciar las características de la lesión, se procederá a extirparla mediante una resección transuretral (RTU) que nos proporcionará el

diagnóstico histológico y el grado de invasión de la pared vesical además de poder tratarla en caso de que corresponda a Tis, T1 o Ta. A pesar de que en los últimos años se han realizado grandes esfuerzos para el desarrollo de marcadores tumorales, ninguno de ellos ha sido incorporado a la práctica clínica. (11-12)

La RTU debe incluir la muscular propia sobretodo si hay sospecha de lesión de alto grado o invasión de la lámina propia. Cuando la RTU muestre afectación de la lámina propia pero no se haya incluido suficiente material es recomendable repetirla. Tras la resección se deben obtener biopsias de la base de la lesión. Entre un 9 y 53% de los T1 son infradiagnosticados (13-16) correspondiendo en realidad a tumores músculo-invasivos lo que modifica radicalmente el manejo terapéutico haciendo necesaria la cirugía radical. Por ello en casos de T1 de alto grado algunos autores señalan la conveniencia de realizar una nueva RTU que además permitirá en el 58% de las ocasiones detectar enfermedad residual (17). En un estudio llevado a cabo en 1136 pacientes (18) con diagnóstico clínico de T1G3 se evidenció que, tras la cistectomía, un 33,4% de ellos ya presentaba enfermedad extravesical (\Rightarrow T2) y un 16,2% afectación ganglionar (N+).

Cuando exista enfermedad músculo-invasiva es preciso realizar exploraciones complementarias (TAC abdomino-pélvico, radiografía o TAC de tórax, gammagrafía ósea, analítica con función hepática y fosfatasas alcalinas) para descartar diseminación a distancia.

2.4-Tratamiento de la enfermedad músculo- invasiva:

2.4.1- Cirugía radical.

La cistoprostatectomía en varones (con uretrectomía si existe invasión del estroma prostático o Tis en la uretra) y la exenteración anterior en mujeres (cistectomía incluyendo la extirpación del útero, la uretra y la pared anterior de la vagina) más linfadenectomía pélvica es el abordaje quirúrgico clásico (19). La linfadenectomía pélvica está delimitada lateralmente por el nervio genito-femoral lateral, medialmente por la vejiga, cranealmente por la bifurcación de la arteria ilíaca común y caudalmente por la fascia endopélvica. Muchos autores recomiendan extender cranealmente la linfadenectomía hasta los ganglios de la bifurcación aórtica y caudalmente hasta los pre-sacos ya que ello comporta una mejoría de la supervivencia y una disminución de la recurrencia pélvica (20-21).

Las derivaciones urinarias usadas para la reconstrucción pueden ser continentes (neovejiga ortotópica o reconstrucción tipo Studer) ó incontinentes (conducto ileal con salida a la pared abdominal). No hay evidencia de diferencias en la supervivencia global (SG), la tasa de

recurrencias (TR) ó de complicaciones post-quirúrgicas (22) entre ambas. El tiempo idóneo entre el diagnóstico y la cirugía se sitúa alrededor de los 3 meses, un intervalo mayor se asocia con peores supervivencias (23-24).

Una alternativa a la cistoprostatectomía lo constituye la cistectomía segmentaria indicada en tumores T2 solitarios sin componente in situ, cuando la localización (está contraindicado en el trigono y el cuello vesical) y la extensión de la resección (deben asegurarse unos márgenes libres de tumor de 2 cm y no debe afectar significativamente la capacidad y la continencia vesical) así lo permitan. Las limitaciones que presenta hacen que se pueda llevar a cabo en menos del 5% de los pacientes.

2.4.2-Quimioterapia (QT) neoadyuvante:

La finalidad del tratamiento neoadyuvante es mejorar la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad eliminando las potenciales micrometástasis que podrían estar ya presentes en el momento del diagnóstico. Varios estudios randomizados (25-28) y un metaanálisis (29-30) muestran un aumento de la SG a los 5 años de entre el 5 y el 8% con la administración previa a la cirugía de QT con metotrexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino. El beneficio es mayor cuando existe extensión extravesical, afectación ganglionar u obstrucción uretral (31). No se evidencia aumento de la mortalidad ni la morbilidad post-operatoria ni tampoco variación en la tasa de cistectomías que se realizan.

La tasa de respuestas patológicas (RP) oscila entre el 14 y el 38% y constituye el único factor predictivo de respuesta en los análisis multivariantes (32-33).

2.4.3- QT adyuvante:

Los estudios disponibles randomizados de quimioterapia adyuvante están lastrados por varios motivos; el escaso número de pacientes (y por lo tanto bajo poder estadístico), el cierre prematuro de los estudios y la definición inadecuada de los objetivos. Un metaanálisis (34) sobre 5 ensayos clínicos y 491 pacientes concluye que existe poca evidencia sobre el tema y recomienda realizar más estudios. No hay datos prospectivos, pero la mayoría de las guías clínicas recomiendan 3-4 ciclos de tratamiento adyuvante en pacientes con tumores de alto riesgo (T3-T4 o N+) que no han recibido previamente neoadyuvancia.

2.4.4- Preservación de la vejiga:

Se trata de un subgrupo reducido y muy seleccionado de pacientes (idealmente en el contexto de ensayos clínicos) en los que se debe realizar inicialmente una RTU lo más extensa posible y un estudio completo que descarte enfermedad metastásica. Tras la RTU sigue la administración concurrente de quimioterapia y radioterapia (RT) que pueden variar según los centros.. Como quimioterápicos se pueden usar dos potentes radiosensibilizadores, el cisplatino a dosis de 15 mg/m² ó el paclitaxel 50 mg/m². La dosis total de RT, incluyendo ambas cadenas ganglionares ilíacas (interna y externa), es de 40 Grays (Gy) con un boost en la pelvis hasta 60 Gys. Una vez finalizado el tratamiento se debe repetir una RTU y si hay persistencia de enfermedad se aconseja realizar una cistectomía.

La tasa de éxito está en torno al 70% sobretodo en tumores T2 solitarios o bien T3 menores de 4 cm. Una condición esencial es una correcta función renal que nos permita la administración de quimioterapia así como tumores que se visualicen correctamente mediante la RTU y que no presenten carcinoma in situ asociado.

Los resultados del protocolo 99-06 de la RTOG, con una mediana de seguimiento de 4 años, mostró una tasa de respuestas completas (RC) del 81% y una SG y SLE a los 5 años del 56% y el 71% (35) que no difieren significativamente de las de las cistectomías. En el estudio más amplio hasta la fecha, realizado por la Universidad de Erlangen sobre 415 pacientes (36), la tasa de RC fue del 72% y la SG y SLE a los 10 años del 64% y 42% respectivamente, consiguiéndose un porcentaje de preservación de la vejiga del 80%. De 415 pacientes, 126 recibieron sólo RT, 145 RT más cisplatino, 95 RT con carboplatino y finalmente 49 RT más 5-fluorouracilo. Las mejores tasas de respuestas completas y de supervivencia años 5 años fueron para la asociación de RT y cisplatino. Por su parte sobre 190 pacientes con estadio clínico de T2 a T4a el Massachussets General Hospital (37) obtuvo una OS de 63% y 45% a los 5 y 20 años, y una SLE de 46% y 45.

2.5-Tratamiento de las recaídas:

El CV presenta típicamente una diseminación inicial a los ganglios linfáticos pélvicos y retroperitoneales y posteriormente por vía hematógena y linfática se extiende principalmente a pulmones y huesos aunque también al hígado y sistema nervioso central. La TR a los 5 años se sitúa entre el 30 y el 50% siendo aproximadamente el 20% de ellas locales (en pelvi) con un tiempo medio de 8 meses tras la cirugía (38). El 80% restante son a distancia a los 12 meses de la cirugía (39). La supervivencia media para los pacientes que recaen se sitúa en torno a los 12.5-14.3 meses.

Los factores de riesgo para la recaída son el estadio (T3, T4) y la afectación ganglionar, con un 4,9% de recaídas pélvica para T2N0 y un 21,7% en T3/T4 ó N+. La SG y la SLE están alrededor del 85% y 90% para los primeros y del 54% y 68% cuando T3/T4 ó N+ (40).

El tratamiento en estas situaciones es la quimioterapia, excepto casos muy seleccionados en los que se puede valorar la cirugía de rescate o la radioterapia. Se trata de una enfermedad quimiosensible y en la que se obtienen respuestas parciales (RP) entre el 42 y el 66% y completas (RC) del 18 al 28% mediante combinaciones de platino y gemcitabina (41-43). Otro esquema con similares resultados aunque con mayor toxicidad es el consistente en metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino (MVAC) por lo que en la actualidad se prefiere como opción de primera línea en enfermedad metastásica el primero. Otros fármacos con buena actividad son los taxanos (paclitaxel, docetaxel) combinados con platino y gemcitabina (44-46).

2.6-Supervivencias globales y por estadios:

2.6.1: Supervivencias globales: Stein et al (47) realizaron una revisión de 1054 pacientes tratados en su centro de CV mediante cirugía radical y linfadenectomía. Tras un seguimiento de 10,2 años obtuvieron una SLE a 5 y 10 años del 68 y el 66%. Aquellos con enfermedad limitada al órgano y sin afectación ganglionar presentaban una SLE en torno al 90%, que disminuía considerablemente cuando existía enfermedad extravesical (62 y 61% para T3b y 50 y 45% en T4) y/o afectación ganglionar (35 y 34% respectivamente). Otras series han hallado porcentajes algo inferiores, con SG y SLE a 5 años de 62% y 73% para T2N0, 49% y 56% para >T2N0 y 26% y 33% si N+ (26). Tanto la afectación ganglionar como la extensión extra-vesical constituían factores pronósticos ($p<0.001$) así como el número de ganglios afectos (inferior a 5 ó superior).

Shariat et al (48) hallaron unos resultados similares en una serie de 888 pacientes con una SLE a los 5 años de 66% y una SG de 58%. La afectación ganglionar constituía un factor de recurrencia y de supervivencia más poderoso que la afectación extravesical. En ambas series la diseminación ganglionar fue idéntica, del 24%. Otros estudio (49) con menor número de pacientes, confirman los valores con SG y una SLE a los 5 años del 68% y del 69%.

También se ha podido comprobar que la SLE tras cistectomía en pacientes que progresan de enfermedad superficial a músculo- invasiva no difiere de quienes se presentan al inicio con ella (49% Vs 52%, ns) (50). Sin embargo sí que se constató que la progresión a estadio II o superior de una lesión de alto grado tiene un peor pronóstico que las de bajo grado (SG a los 5 años del 35% y del 75% ($p=0.015$) respectivamente).

2.6.2. Estadios 2 y 3. Entre un 20 y 30% de los pacientes debutan en este estadio presentando una SG a los 5 años entorno al 70% y una SLE del 74% para T2N0, del 50% para T3-T4N0 y del 21% si existen ganglios positivos, ($p=0.0004$) (51,52). A los 2 años un 60% presentarán diseminación a distancia con un tiempo medio tras la cirugía entre 12-24 meses (53-54)

2.6.3. T4: En un análisis de 583 pacientes estadio pT4, Tilki et al (55), hallaron que a los 5 años la tasa de recurrencia era del 71% y la SG del 31%. Los citados autores confirmaron que el infraestadio previo a la cirugía, los bordes quirúrgicos afectos, ganglios positivos o la infiltración linfovascular constituían factores de riesgo para la recurrencia y la mortalidad.

2.7-Factores pronósticos:

a/ estadio: los estadios II presentan a los 5 años una SLE, SG y probabilidad de diseminación a distancia del 73%, 62% y 25% respectivamente, ésta es del 56%, 49% y 37% para los estadios III y del 33% , 26% y 51% cuando existen ganglios afectos (47,48,51,52)

b/ afectación ganglionar: la probabilidad de hallar ganglios positivos aumenta cuando hay afectación extravesical (44% Vs 11% para T2 y 44%). La SG a los 5 años en N1 es del 39% y del 76% en N0. La localización de los ganglios metastáticos (en pelvis o por encima de los vasos ilíacos comunes) no modifica el pronóstico (56). La SLE para N1 a los 5 y 10 años es del 34 y el 33% y es mayor para aquellos pacientes T2N+ que para los T3-T4N+ (44% Vs 30%, $p=0.003$). El número de ganglios afectos (SG 50% si > 5 Vs 13% $\Rightarrow 5$, $p<0,002$) y la densidad ganglionar (SG de 47% si $< 20\%$ Vs 25% si $>20\%$, $p=0.05$) son factores pronósticos.

c/ extensión de la linfadenectomía: varios estudios confirman que el número de ganglios extirpados durante la cirugía constituye un factor pronóstico independiente de SG y SLE (20,21). Con la extirpación de más de 8 ganglios se consigue un aumento del 30% en la SLE, (10% si ≤ 8 ganglios Vs 40% si más de 8 ganglios, $p=0.001$). Otros autores han reportado los beneficios con linfadenectomías superiores a 10 ganglios (57).

d/ densidad ganglionar: es el cociente entre el número de ganglios totales y los afectos. Wright comprobó que tomando como referencia de 0.1% a 12.5% cada cuartil por encima empeoraba el pronóstico (20). Osawa et al estimaron el valor de 25% como predictivo de supervivencia (58) mientras que para Stein fue del 20% (SLE a 10 años de 43% Vs 17% si más o menos del 20%, $p=0.001$).

e/ invasión linfovascular (ILV): Bolenz et al (59) hicieron una revisión de 1099 pacientes tratados con cirugía radical y con ganglios negativos. La ILV se definió como la presencia en los ganglios de células tumorales en la tinción de hematoxilina y eosina. Un total de 295

pacientes (26,8%) presentaban ILV y existía una correlación con estadios avanzados (pT1; 29,4%, pT2; 31,5%, pT3 31,8% y pT4; 38,1% con $p=0.002$) y con el grado tumoral ($p=0.001$). En el análisis univariante la presencia de ILV se correlacionó con una menor SLE y SG lo que parece sugerir la existencia de micrometástasis a nivel ganglionar y lleva a plantear si estos pacientes podrían beneficiarse de tratamiento adyuvante.

Por su parte Palmieri et al (60), sobre 340 pacientes hallaron que la ILV se asociaba con alto grado histológico ($p=0.028$), estadios mayores ($p<0.001$) y la presencia de metástasis ganglionares ($p<0.001$) y también constituía un factor pronóstico independiente para la SG.

f/ márgenes de resección afectos: la supervivencia a los 5 años es tan sólo del 5% cuando existe invasión microscópica del margen quirúrgico, frente al 48% ($p<0.001$) cuando están libres (61).

2.8- Factores predictivos de recaída:

Bajorin (62) llevó a cabo una revisión retrospectiva de 203 paciente con CV metastático o irresecable para determinar la existencia de factores independientes predictores de supervivencia previo a la administración de QT en pacientes con función renal normal. Con una mediana de seguimiento de 40 meses la SG fue de 14.8 meses y la supervivencia a los 5 años del 17%. Sin embargo fueron capaces de diferenciar tres subgrupos de acuerdo con dos características de los pacientes; el estado general del paciente valorado por el índice de Karnofsky (IK) por debajo de 80 y la presencia de metástasis viscerales (hígado, pulmón o hueso). Las supervivencias según presentaran ninguno, uno o dos fueron de 33, 13,4 y 9,3 meses y las supervivencias a los 5 años de 33%, 11% y nula.

2.8 Seguimiento del cáncer de vejiga:

El seguimiento propuesto por las guías de la NCCN (63) es el siguiente:

Citología de orina, análisis de sangre con electrolitos y función renal cada 3-6 meses durante 2 años y después según clínica.

Prueba de imagen torácica, abdominal y pélvica cada 3-12 meses (según riesgo de recurrencia) durante 2 años y posteriormente según clínica.

Citología de lavado uretral cada 6-12 meses sobretodo si hallazgo de Tis en la uretra vesical o prostática.

2.9. Estado de la literatura.

El estudio más amplio presente en la literatura que intenta valorar la eficacia del seguimiento en el CV es uno llevado a cabo Volkmer et al sobre un total de 1270 pacientes (1) tratados mediante cistectomía radical. La mediana de edad era de 63.8 años y en el 93% de los casos la histología correspondía a un carcinoma de células transicionales. Los citados autores incluyeron pacientes de todos los estadios: I (20,9%), II (31,4%), III (22,5%) y IV (25,1%).

La mediana de seguimiento fue de 59 meses (0-271). La tasa de recurrencia a los 20 años fue del 48,6% de los cuales el 34,68% estaban asintomáticos y el resto presentaba sintomatología. El tiempo medio a la recurrencia fue de 20 y 17,5 meses respectivamente y probabilidad de recaída a 1, 5 y 10 años del 23,3%, 38,3% y 44,8%. A los 20 años la probabilidad de recaída local fue 20,3%, de metástasis óseas el 13,9%, hepáticas el 10.7% y pulmonares el 9.9%.

Los síntomas más frecuentes a las recaída fueron dolor, íleo paralítico y retención aguda de orina. El 41% presentaban recaída local mientras que el 73% también presentó progresión a distancia. Las supervivencia a 1, 2 y 5 años fueron del 22,5%, 10,1% y 5,5% para los pacientes asintomáticos y del 18,9%, 8,2% y 2,9% para los sintomáticos sin que existieran diferencias estadísticamente significativas. Concluyen que la detección “precoz” de las recaídas no influye en la supervivencia y que un seguimiento basado en la sintomatología podría ofrecer los mismos resultados con un menor coste. Además observan que la probabilidad de recaída es de un 25% el primer año tras la cirugía y de sólo un 3% a partir de los 3 años, por lo que consideran que a partir de este intervalo los controles se pueden realizar según la sintomatología.

Otros autores como Slaton (64) y Koruda (65) proponen un seguimiento específico para pT1, pT2 y pT3. Hallaron una tasa de recaídas asintomáticas del 74% y 65% respectivamente, con una tasa de recurrencia en pT3 del 54% (65). Para pT1 el seguimiento consistiría en visita con exploración, análisis de sangre y radiografía de tórax anual, para los T2 los mismo estudios pero cada 6 meses y finalmente para T3 cada 3 meses el primer año y posteriormente cada 6, y además con la realización de TAC a los 6, 12 y 24 meses tras cistectomía.

3.IMPACTO EN LA SG y SLE DEL SEGUIMIENTO DEL CV

1- Hipótesis y diseño del estudio:

El objetivo del estudio ha sido doble; por un lado comprobar si el seguimiento que actualmente se les propone a los pacientes tratados de CV en nuestro hospital tiene un impacto positivo en su SG y SLE y por otro ver si la detección precoz de la recaída permite remisiones duraderas, largos supervivientes. Además se han analizado de forma secundaria los siguientes aspectos: SG y SLE por estadios, formas de presentación de las recaídas, impacto de la adyuvancia en la SLE y SG, eficacia de las exploraciones complementarias en la detección y porcentajes de segundas neoplasia de tracto urinario.

Para los citados propósitos se ha llevado a cabo una revisión retrospectiva de los pacientes tratados con intención radical de CV y controlados en nuestro centro durante el período comprendido entre junio de 1997 y setiembre de 2006. Mediante la revisión sistemática de las historias clínicas se ha visto en el momento de la detección de la recaída los pacientes presentaban algún tipo de sintomatología, qué clase era, y cuál fue la exploración que nos permitió llegar al diagnóstico. A partir de ello se han establecido dos subgrupos:

a/ Recaídas asintomáticas: las que han sido detectadas en una visita de seguimiento mediante alguna exploración protocolizada sin que, en el momento del diagnóstico, el paciente manifestara ningún síntoma relacionado con la reaparición de la enfermedad.

b/ Recaídas sintomáticas: la aparición de algún síntoma ha sido lo que nos ha conducido al diagnóstico mediante la realización de exploraciones complementarias dirigidas

Posteriormente se han calculado la SG y la SLE para comprobar si existían diferencias con significación estadística, lo que nos sugeriría que el seguimiento de los pacientes con CV podría tener un impacto positivo en ambos parámetros.

2-Material y métodos:

Material:

Se han recogido los datos de un total de 301 pacientes tratados con intención radical de CV entre junio 1997 y septiembre 2006 en el servicio de Urología de la Fundación Puigvert, donde se realizó la cistectomía y linfadenectomía, y en el servicio de Oncología Médica y Radioterapia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, donde se valoró la necesidad de tratamiento adyuvante,

neoadyuvante o paliativo. El seguimiento de los pacientes se llevó de forma conjunta por ambas instituciones.

La clasificación histológica de los tumores se llevó a cabo según el consenso de la WHO. Los grupos pronósticos se establecieron de acuerdo a la AJCC. Se incluyeron estadios II, III y IV con confirmación histológica de CV que fueron tratados con intención radical. Se excluyeron aquellos estadio I candidatos a cirugía y los estadio IV que al diagnóstico presentaban diseminación a distancia. La presencia de insuficiencia renal se consideró para filtrados glomerulares por debajo de 60 mg/ml, severa si inferior a 30.

En la mayoría de pacientes (72%) el tratamiento inicial fue la cistoprostatectomía radical con linfadenectomía pélvica mientras que en el resto se optó por la quimioterapia, sola o asociada a radioterapia, con intención neoadyuvante o bien porque se pretendía preservar la vejiga. El reservorio ileal fue la reconstrucción preferida tras la cirugía (79%) seguido de la neovejiga ortotópica (21%). La extensión de la linfadenectomía fue de 6 ganglios (1-18) con una mediana de 1 afecto (1-8).

Se acabó administró quimioterapia en el 75% de los pacientes en los siguientes supuestos:

1. Enfermedad músculo-invasiva (cT2-3N0) como neoadyuvancia o para intentar preservar la vejiga. A pesar de ello en un 25% de estos últimos se tuvo que recurrir a cistectomía de rescate por persistencia de la enfermedad.

2. En T3, T4 ó con afectación ganglionar con intención adyuvante para prolongar el ILE y la SG.

3. Como tratamiento paliativo tras la recaída para alargar la SG y mejorar la calidad de vida.

El esquema de elección en casi el 90% fue el que combinó un platino (cisplatino a dosis de 70mg/m², día 1 cada 3 semanas ó carboplatino AUC de 4 ó 5 en casos de insuficiencia renal) con gemcitabina (1000mg/m² los días 1 y 8 cada 3 semanas) con una mediana de ciclos de 4 (1-9). Los esquemas de quimioterapia sufrieron ligeras modificaciones con el paso del tiempo según el estado de la literatura y la evidencia científica. Se administró radioterapia adyuvante a un 37% de pacientes (mediana de dosis de 45 Gys con boost de 60 Gys en la pelvis) cuando existía enfermedad extravesical o afectación ganglionar.

En las recaídas el tratamiento de elección fue la quimioterapia (sola o en combinación con radioterapia) siendo nuevamente el esquema con platino y gemcitabina el más frecuente con una mediana de ciclos de 4 (1-8). 4 pacientes (2,5%) con recaídas únicas a nivel local tras

quimioterapia y muy buen estado general se consideraron candidatos a cirugía de rescate y 15 (9%) a radioterapia exclusiva. Un porcentaje significativo de recurrencias (el 28%) no fue tributario de tratamiento específico dado el mal performance status o la presencia de insuficiencia renal severa.

Seguimiento:

El protocolo de seguimiento consistió en:

Visita con exploración física, hemograma, función renal y hepática y electrolitos cada 3 meses durante los 2 primeros años y posteriormente cada 6 meses.

Radiografía de tórax, TAC/ ecografía abdomino-pélvica cada 6 meses los 2 primeros años y posteriormente anual. Citología urinaria cada 6 meses.

Se realizaron aquellas exploraciones guiadas por la clínica del paciente que se consideraron oportunas en un momento determinado. En caso de no existir recaída el seguimiento se prolongó hasta los 5 años. Se consideró como momento de la recaída aquel en el que la exploraciones complementarias ponían en evidencia la aparición de la una lesión local o a distancia. En casos de duda se requirió confirmación histológica de la recaída.

Análisis estadístico:

Para el cálculo de la SG se tomó la fecha del primer tratamiento hasta la fecha del último control. Para la SLE se consideró desde el momento del primer tratamiento hasta la aparición de la recaída, local ó a distancia. La descripción de las variables ha sido según su naturaleza, para las variables cuantitativas se ha facilitado la media con su correspondiente desviación típica y para las variables categóricas se ha facilitado el porcentaje.

Los gráficos mostrando la SG y la SLE se han llevado a cabo mediante la técnica de Kaplan-Meier. La comparación de posibles factores pronósticos en relación a dichas supervivencias se ha evaluado mediante el test de log-rank. El nivel de significación empleado ha sido el usual del 5% ($\alpha = 0.05$), aproximación bilateral. Todos los análisis se han llevado a cabo mediante el paquete estadístico SPSS (V18.0).

3-Resultados:

a/ Características de los pacientes:

En el estudio se han incluido un total de 301 pacientes con una mediana de edad de 62 años

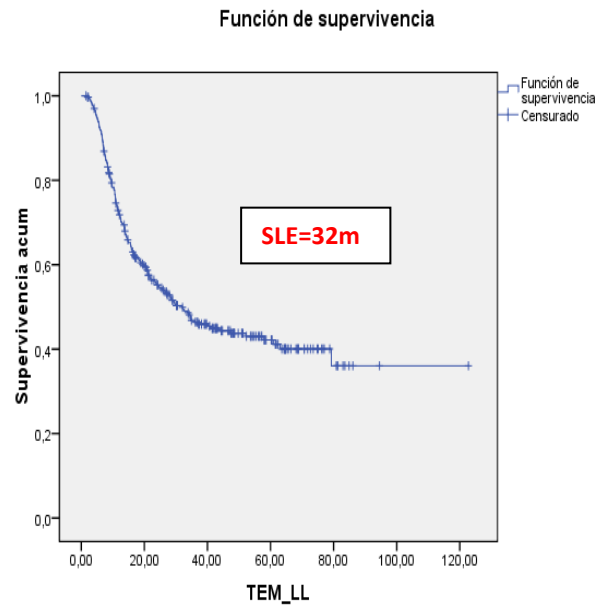
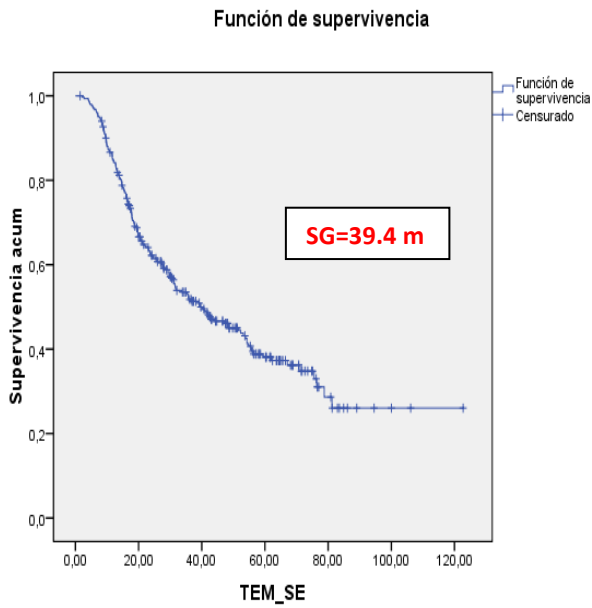
(37-82) y predominancia del sexo masculino, 4:1. Todos tenían buen estado general (performance status de 0-1), y un 28% presentaban de entrada insuficiencia renal. Las principales características clínico-patológicas de los pacientes pueden observarse en la tabla 1. Histológicamente hallamos un 87% de carcinoma de células transicionales, un 5% de carcinoma escamoso y el restante 8% correspondió a un conjunto de subtipos histológicos (anaplásicos, sarcomatoides, de célula pequeña). Por estadios 64 pacientes (21%) correspondían a estadio II, 123 pacientes (41%) a estadio III y 114 pacientes (38%) a estadio IV (T2-4/N1). Se excluyeron los pacientes que en el momento del diagnóstico presentaban diseminación a distancia, puesto que en ellos el tratamiento inicial no tiene intención curativo sino paliativa, y aquellos estadios I tributarios de cirugía radical en los que las recaídas son excepcionales. Un 19,2% de los pacientes tenía afectación ganglionar, similar a lo observado en otras series (23, 24).

TABLA 1. Caract. de los pctes.	
Edad	62 a (37-86)
Sexo:	
Masculino	222 (74%)
Femenino	79 (26%)
Histología:	
C. Urotelial	266 (87%)
Otros	35 (13%)
Estadio:	
II	64 (21%)
III	123 (41%)
IV	114 (38%)
Afectacion ganglionar:	
Positiva	58 (19%)
Negativa	243 (81%)

b/ SG y SLE generales:

Tras una mediana de seguimiento de 30 meses (2-123), hubo 168 recaídas. La SLE fue de 32 meses (22,2- 41, IC 95%) y la SG de 39.4 meses (29.4-45.4, IC 95%). La supervivencia a los 12, 24, 36 y 48 meses se situó en el 84,6%, 62,2%, 51,8% y 46,1% y el porcentaje de pacientes libres de enfermedad a los citados intervalos en el 72,2%, 55,2%, 46,4% y 43,8%

Fig 1 y 2 (página siguiente). Curvas de Kaplan Meier para la SG y la SLE.



c/ SG y SLE por estadios: La SG a los 5 años fue de 53,5% , 39% y 28,5% para los estadios II, III y IV respectivamente y la SLE de 69%, 36,5% y 29,5%. El porcentaje de pacientes vivos a los 12, 24, 36 y 48 meses fue 94%, 75% , 56% y 31% para los estadio II, 82%, 58%, 38% y 27% para estadios III y 76%, 41%. 30% y 21% para los estadios IV. La SLE p ara el estadio III fue de 30 meses (19- 41) y para el IV de 16 meses (10- 22). Para el estadio II no se alcanzó el número de eventos necesarios para su cálculo. La SG fue de 39,5 meses (26-53) para el estadio III y de 21 m (12,5-30) para el estadio IV. Tampoco fue posible el cálculo en estadios II

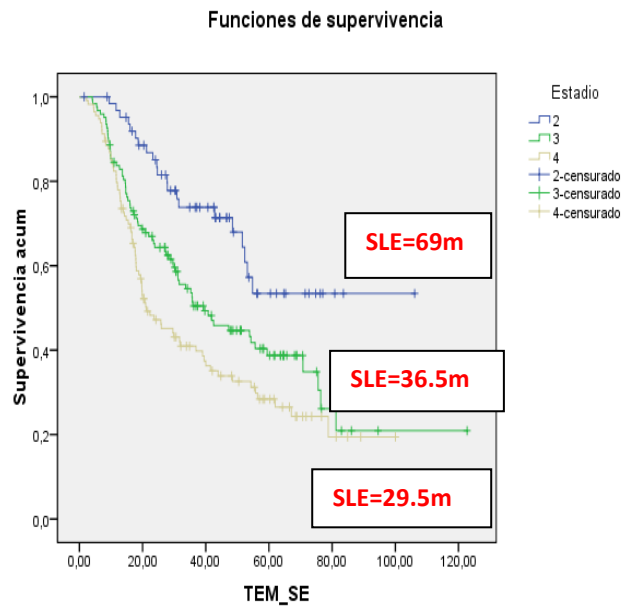
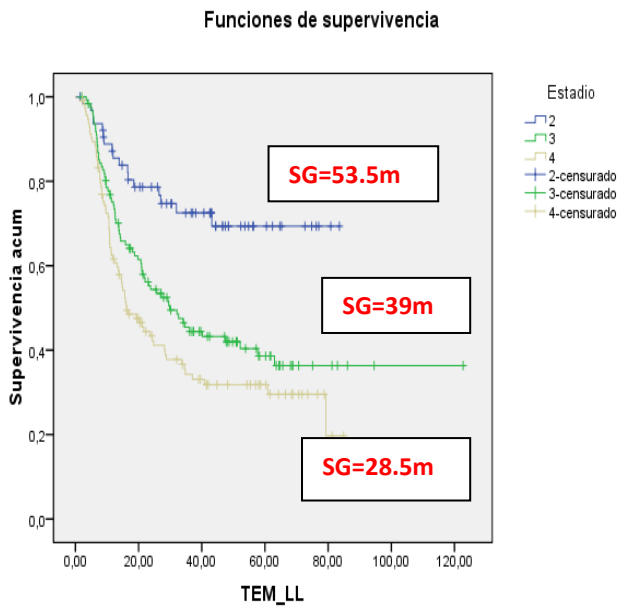


Fig 3 y 4. SG y SLE por estadios.

d/ Análisis de las recaídas:

En los 39 meses de seguimiento se observaron de 168 recaídas (locales y a distancia) lo que supone el 55% de los pacientes. El 73% fueron recaídas sintomáticas. El síntoma, sólo o asociado a otros, que con más frecuencia nos guió al diagnóstico fue el dolor, presente en tres cuartas partes de las recaídas. Con menor frecuencia hallamos la oclusión intestinal, hematuria, masa palpable, edemas en las extremidades inferiores por adenopatías inguinales, disnea y sintomatología inespecífica como

Tabla 2. Sintomatología a la recaída	% pacientes
Dolor	72%
Oclusión intestinal	15%
Edemas en MI	6%
Hemorragia	5%
Autopalpación masa pélvis	4%
Síndrome constitucional	12%

debilidad, pérdida de peso ó anorexia, como puede apreciarse en la tabla 2. El restante 27% correspondió a recaídas asintomáticas diagnosticadas en los controles de rutina mediante exploraciones de imagen, un 80% gracias a la TAC abdomino-pélvico y el 20% restante mediante radiografía de tórax. No se apreciaron diferencias significativas entre ambos subgrupos por estadios ni en los tratamientos previos recibidos (tabla 3).

Tabla 3. Caract. ptes según tipo recaída.	ASINT (n=46, 28%)	SINT (n=122, 72%)	P
Edad	62,1	61,8	NS
EST. II	17,4%	10,6%	NS
EST. III	41,3%	42,6%	NS
EST IV.	41,3%	46,8%	NS
Cirugía	78,2%	76,2%	NS
Quimioterapia.	60,9%	69,7%	NS
Radioterapia.	36,9%	36,8%	NS

Las tasas de recurrencia por estadios fueron: 33% para EII , 59% para EIII y 64% para el IV. En 28 pacientes (17%) la recaída fue exclusivamente local y en el 83% restante fue a distancia.

Por localización hallamos la siguiente distribución: adenopatías retroperitoneales (46%), ósea (16%), pulmonar (9,6%), hepática (9.4%), abdominal y peritoneal (9%) y otros (7%)

Como se aprecia en la tabla 3 en el subgrupo de pacientes asintomáticos la proporción de recaídas locales fue tan sólo del 8,8% mientras que la afectación ganglionar supuso el 58,5% y la pulmonar el 20%. Sólo se halló un caso de progresión ósea. Entre los pacientes sintomáticos existe una mayor proporción de recaídas locales y óseas (20% y 17,5% respectivamente) y una menor a nivel ganglionar y pulmonar (32,5% y 5.8%), diferencias entre ambos subgrupos con significación estadística.

Tabla 4. Localización de recaída.	ASINTOMATICA	SINTOMATICA	P
LOCAL	8.8%	20%	<0.05
DISTANCIA	91,2%	80%	NS
ADENOPATICA	58,5%	32,5%	<0.01
PULMONAR	20%	5,8%	<0.01
OSEA	2,2%	20%	<0.01
OTROS	10,5%	21,7%	<0.05

Como se ha indicado previamente el 57% de las recaídas fueron tratadas con quimioterapia exclusivamente y el 68% en asociación con radioterapia. Sólo en 4 pacientes (2,5%) se pudo realizar cirugía de rescate y el 30% restante fue candidato exclusivamente a medidas de control sintomático. Se obtuvo una tasa de respuesta del 22,5% (13.5% parcial y 9% completa) y un beneficio clínico (tasa de respuesta y de estabilización de la enfermedad) del 32%. El 70% de las recaídas progresaron durante la quimioterapia. En ninguno de los 4 pacientes en los que se realizó cirugía esta fue curativa.

e/ SG e SLE según tipo de recaída: La SG para los pacientes asintomáticos fue de 30,5 meses (26-35) mientras que en los asintomáticos fue de 17,5 meses (15-19,5), $p < 0.005$. La SLE para las recaídas, entendido como el intervalo desde el diagnóstico de la recaída hasta el

fallecimiento/ último control, en pacientes asintomáticos es de 16,8 meses (10,7-22,7) frente a 11,6 meses (9,9- 13,3) del resto con una $p=0.009$ (fig.7). La SLE es aún mayor, 18.7 meses, en el subgrupo de pacientes asintomáticos cuya recaída ha sido diagnosticada mediante TAC abdomino-pélvico, $p=0.002$. (fig.8)

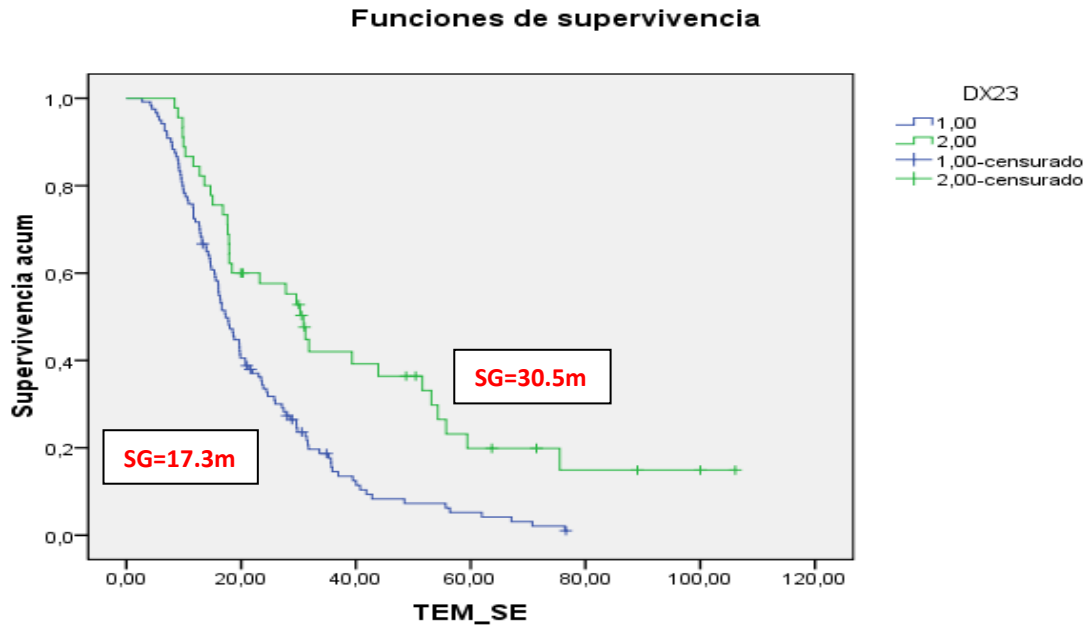


Fig 5. SG de los pacientes diagnosticados sintomáticos (1) ó asintomáticos (2).

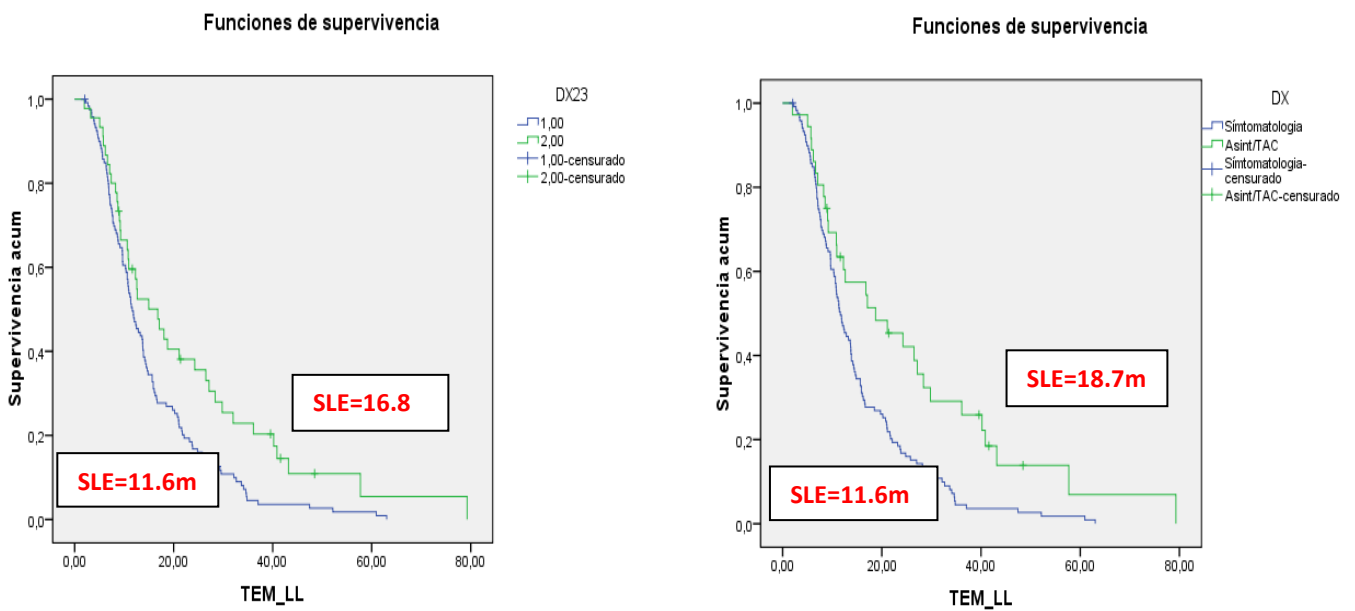


Fig 7 y 8. SLE para los pacientes tratados con cáncer de vejiga y que presentaron recaída

La mediana de supervivencia según la localización de la recaída es de 7 meses para la ganglionar, 1 mes para la hepática, 2 meses para la abdominal, 5 meses para lo óseas, 6 meses para la local y 6 meses para la pulmonar.

La supervivencia tras la recaída es escasa con un 76,5% de pacientes fallecidos en el primer año tras la recaída. 11 pacientes (8%) sobrevivieron más de 24 meses y 6 pacientes finalizaron el periodo de control sin que se hubiera apreciado nueva recaída, todos ellos de la cohorte de asintomáticos, 5 con recaída adenopática y 1 pélvica. El tiempo medio hasta la recaída desde la cistectomía para los pacientes asintomáticos fue de 12 meses, mientras que de 22 el resto.

La supervivencia a los 20, 36 y 54 meses fue 5, 0.83 y 0.83% para los pacientes sintomáticos y de 22, 11 y 9% para los asintomáticos. Como se ha remarcado anteriormente todos los largos supervivientes presentaban enfermedad local a nivel pélvico o bien adenopatías retroperitoneales. El porcentaje de segundas neoplasias que se observó fue del 6,3%, el 47,3% de las cuales correspondió a neoplasia de pulmón y únicamente el 10,5% fueron segundas neoplasias del tracto genitourinario.

4-Discusión:

La finalidad principal del seguimiento oncológico es la detección y el tratamiento precoz de las recaídas, lo que teóricamente comporta un menor volumen de enfermedad tumoral y permite aumentar la eficacia del tratamiento específico, que habitualmente consiste en quimioterapia, prolongando la SLE y la SG (en el mejor de los casos) y obteniendo una mayor proporción de respuestas completas, como se ha demostrado en el caso del cáncer de ovario o de colon.

La base para consensuar los protocolos de seguimiento de las diferentes neoplasias es empírica y se basa en el conocimiento del comportamiento natural de la enfermedad puesto que existe una evidente limitación ética para diseñar estudios prospectivos randomizados. Aunque en general no se cuestiona la utilidad del seguimiento del paciente oncológico y a ningún profesional o institución se le ocurriría prescindir de él, en los últimos años varios autores han puesto en duda su eficacia en algunas neoplasias. Una de las revisiones más extensas sobre este asunto presente en la literatura actual (1) muestra que los controles a los que se somete a los pacientes tras el tratamiento de CV tiene un impacto nulo en la SG y la SLE, lo que, evidentemente, tiene una serie de implicaciones éticas y económicas puesto que, además de someter a los pacientes a una serie de pruebas innecesarias, el seguimiento de los pacientes con

CV es el más costoso, en términos económicos, de los tumores sólidos (49). Otros autores (64,65) no cuestionan su utilidad aunque sugieren un seguimiento diferenciado según el estadio; mientras en los pT1 y pT2 sería suficiente la visita con anamnesis y exploración física, para pT3 sería recomendable realizar una TAC abdomino-pélvica cada 6 meses (64). Sin embargo las conclusiones de estos estudios sólo son válidas para el seguimiento de pacientes con bajo riesgo de recaída. Nuestra revisión se centra en pacientes con riesgo alto, como podemos apreciar por los porcentajes antes expuesto de recurrencia; 33% para estadio II, 59% para III y 63% para el IV. Evidentemente en ninguno de ellos nos podemos arriesgar a excluir del protocolo de seguimiento las pruebas de imagen.

En general tanto las características clínico-patológicas de nuestra muestra como los resultados de SG y SLE concuerdan con los comúnmente reportados (47,48, 49). Tras una mediana de seguimiento de 30 meses la SG y el SLE han sido de 39,5 y de 32 meses y el SLE y la SG a los 5 años del 38,5% y 42%. Por estadios la SG ha sido de 39,5 meses para el III y 21 meses para el IV y el SLE de 30 y 16 meses respectivamente. A los 5 años la SG fue de 53,5% , 39% y 28,5% para los estadios II, III y IV y la SLE de 69% , 36,6% y 29,5% lo que confirma que la extensión del tumor primario (T) y la afectación ganglionar (N) constituyen factores pronósticos (51,52, 56) . La tasa de recurrencia se sitúa en el 55%. Si observamos los datos presentes en la literatura, a los 5 años la SLE oscila entre el 50 y el 60% y la SG entre 60 y 70%, porcentajes ligeramente superiores a los nuestros, debido a que son series realizadas por servicios de Urología en las que se han incluido todos los enfermos cistectomizados, también los estadios I y estadios II sin factores de riesgo, pacientes con riesgo prácticamente nulo de recaer lo que alarga considerablemente SG y SLE. Nuestra revisión ha sido realizada en pacientes que tras la cirugía han sido remitidos, por su alto riesgo de recaída, al servicio de Oncología Médica para valorar la necesidad de QT/ RT adyuvante. El 80% de estos pacientes correspondían a estadios III y IV y el resto estadios II con alguno de los factores de mal pronóstico antes expuestos. En una de las pocas revisiones efectuadas por un servicio de oncología radioterápica (55) con una muestra bastante similar a la nuestra se ha obtenido una SG y una SLE a los 5 años del 44% y 31%.

El objetivo principal del presente trabajo era comprobar si el seguimiento que les hemos realizado a nuestros pacientes les ha reportado algún beneficio. Tras el análisis de los resultados podemos concluir que sí, ya que el hallar la recurrencia en un momento que no presentaban sintomatología les ha permitido pasar de una SG de 17.3 meses a 30.5 y una SLE de 11 a 17 meses siendo ambos resultados estadísticamente significativos. A pesar de que en general el simple hallazgo de la recaída en fase asintomática aumenta la SG esta diferencia es mayor cuando el hallazgo de la recaída se produce por TAC en vez de radiografía de tórax debido a

que mediante el primero detectamos recaída adenopática que tiene mejor pronóstico que las pulmonares que son las que diagnostica la Rx de tórax.

¿Qué explicación encontramos para esta diferencia? Una posible es la diferencia en localización de las recaídas, principalmente ganglionar (58,5% Vs 32,5%) cuando el paciente se encuentra asintomático, que suele corresponder en los tumores sólidos al primer escalafón en la diseminación de la enfermedad. Un segundo factor es que la presencia de sintomatología clínica se asocia a un deterioro del estado general, lo que en muchas ocasiones imposibilita el recibir tratamientos activos (quimioterapia) y en el caso de que puedan tolerarlo se debe ajustar la dosis y muchas veces no se pueden alcanzar el número de sesiones previsto por toxicidad limitante. Si hubo un 24,4% de pacientes asintomáticos en los que se desestimó el tratamiento activo, entre los sintomáticos la proporción fue del 31,6%. Estos datos concuerdan con las conclusiones de Bajorin (62) según las cuales se pueden establecer subgrupos pronósticos a las recaídas, presentando los pacientes con $IK > 90\%$ y recaída no visceral supervivencias claramente superiores al resto. En nuestra serie también hemos podido constatar que las recaídas adenopáticas y pulmonares (que son la mayor proporción de las asintomáticas) confieren una mejor supervivencia.

El hecho de que la poca proporción (9%) de largos supervivientes (pacientes libres de enfermedad tras 54 meses de seguimiento) se halle dentro del grupo de asintomáticos es un dato a nuestro entender de gran relevancia ya que nos indica que no sólo el seguimiento puede aumentar la supervivencia de los pacientes, sino que además podría abrirles la puerta a la curación (con toda la prudencia con la que se debe usar este término en los pacientes oncológicos), algo que suele ser anecdótico en las recaídas de tumores sólidos.

A pesar de que los resultados del impacto en la supervivencia son muy interesantes, no podemos decir lo mismo respecto al porcentaje de pacientes diagnosticados asintomáticos, sólo del 27%, lo que pudiera ser un reflejo de la limitada sensibilidad de las técnicas de imagen disponibles en el momento actual para el diagnóstico precoz. La TAC abdominal tiene una baja sensibilidad en la detección de adenopatías patológicas, localización del 58% de recaídas asintomáticas, y mediante la radiografía de tórax sólo detectamos lesiones superiores a un cierto tamaño. Una técnica con potenciales beneficios en el hallazgo metástasis ocultas es la tomografía por emisión de positrones (PET) aunque se necesitan más estudios para su validación clínica (66). Analíticamente no disponemos de ningún marcador indicativo de recaída en el CV y las alteraciones que se puedan hallar en una analítica de sangre (anemia, alteración de las pruebas de función hepática, aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH)) son muy inespecíficas y pueden ser debidas a la misma quimioterapia.

Casi con toda certeza el paciente ya presenta recaída en la visita previa al inicio de sintomatología, sin que esta pueda ser detectada con los medios disponibles en la actualidad, lo que inevitablemente, ya que la detección precoz tiene impacto positivo en la supervivencia, nos hace intuir la necesidad de nuevas herramientas que permitan aumentar sustancialmente el porcentaje de pacientes diagnosticados de recaída de forma precoz. En los últimos años se ha desarrollado la linfografía radioisotópica que mediante el uso de nanopartículas permite el diagnóstico de adenopatías metastásicas de tan sólo 2mm (67) con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 95%, lo que supone una notable mejoría respecto al TAC y la RMN, pero aún son necesarios estudios para su validación en el cáncer de vejiga.

Se ha dicho ya que, a diferencia nuestra, Volkmer no halló diferencias en las supervivencias, a pesar que el porcentaje de RAS que halló fue superior a la nuestra. Esto puede deberse a que en el período (1986-2006) en que realizó su revisión los esquemas de quimioterapia existentes (sobre todo MVAC) eran menos eficaces y con mayor toxicidad, lo que limitaba mucho su administración en pacientes frágiles. La introducción de la gemcitabina más tarde seguramente haya contribuido a mejorar las tasas de supervivencia de los pacientes con recaídas.

4.CONCLUSIONES:

1-Las características epidemiológicas, supervivencias e intervalos libres de enfermedad globales y por estadios de nuestra cohorte de pacientes son similares a las descritas por la literatura.

2- La administración de quimioterapia neoadyuvante/ adyuvante no ha mostrado diferencias significativas en la SG. Respecto a la SLE se observa una tendencia claramente favorable que no alcanza la significación ($p=0.186$), probablemente debido al tamaño muestral.

3- La detección de recaídas durante el seguimiento se produce mayoritariamente a partir de la sintomatología del paciente. Sólo un 25% es diagnosticado en fase asintomática con una mayor tendencia a afectar a ganglios retroperitoneales (58,5%) que en las recaídas que se diagnostican por la clínica (32.5%) en las que predomina las afectación local, ósea y visceral.

4-La detección de recaídas asintomáticas mediante el protocolo de seguimiento permite alargar la supervivencia de estos enfermos en aproximadamente 5 meses y logra obtener una mayor proporción de largos supervivientes. Este beneficio es aún mayor (de 7 meses) cuando el diagnóstico de la recaída en dicha fase se realiza mediante TAC abdomino-pélvico.

5- Los resultados obtenidos sugieren la necesidad de desarrollar nuevas herramientas de detección precoz de las recaídas (por ejemplo marcadores tumorales) así como el aumento de la sensibilidad de las técnicas de imagen disponibles para la valoración de los ganglios retroperitoneales.

5.BIBLIOGRAFIA:

1. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC Jr, Gust K, Hautmann RE. Oncological follow-up after radical cystectomy for bladder cancer: is there any benefit? *Journal of Urology* 2009, Apr; 181 (4): 1587-93.
2. Hellman, Samuel de Vita, Vincent T. JR. Rosenberg, Steven A. *Cancer: principios y práctica de oncología*. Editorial panamericana, 5º edición, 2008.
3. Jemal A, Siegal R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA: Cancer J Clin* 2008; 58:71- 76.
4. J M Borràs, J Borràs, P Viladiu, FX Bosch . *Epidemiologia i prevenció del càncer a Catalunya 1975-1992*. Barcelona, ed. Institut Català d'Oncologia, 1997.
5. Donald S. Kaufman, William U. Shipley, Adam S. Feldman, *Bladder Cancer, Seminar, The Lancet* 2009; 324:239-249.
6. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. *Histological typing of urinary bladder tumors. International histological classification of tumors; No.10*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1973: 15-17
7. Epstein JL, Amin MB, Reuter VE et al. The World Health Organization/ International Society of Urological Pathology consensus on classification of urotelial neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435-348.
8. American Joint Committee on Cancer (AJCC) *cancer staging manual*, 6th edition, Philadelphia, Lippincott-Raven publishers, 2002.
9. Rubben H, Lutzeyer H, Fischer N, et al. Natural history and Treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J Urol* 1988; 139: 283–85.
10. McDougal WS, Shipley WU, Kaufman DS, et al. Cancer of the bladder, ureter, and renal pelvis. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*, 8th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008: 1358–84.
11. Pruebas de marcadores tumorales en el cáncer de vejiga G. Feil, A. Stenzl. Departamento de Urología. Universidad Eberhard Karl. Tübingen. Alemania.. *Actas Urol Esp* 2006; 30 (1): 38-45.

12. Lokeshwar VB, Soloway MS. Current bladder tumor tests: does their projected utility fulfill clinical necessity? *J Urol* 2001; 165: 1067–77.
13. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001; 165: 808–10.
14. Herr HW. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999; 162: 74–76.
15. Mersdorf A, Brauers JM, Wolff V, et al. Second transurethral resection of bladder tumors by routine second transurethral resection. *J Urol* 1998; 159 (suppl): 143.
16. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003; 170: 433–37.
17. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol* 2007;177:75-79.
18. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol*. 2010 Feb;57(2):300-9. Epub 2009 Sep 12.
19. McDougal WS. Urethrectomy. In: McDougal WS, ed. *Rob and Smith's operative surgery, urology*, 4th edn. London: Butterworth, 1983: 526.
20. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer* 2008 Jun;112 (11); 2331-3.
21. Steven K, Poulsen AL. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. *J Urol* 2007 Oct; 178 (4 Pt 1): 1218-23 discussion 1223-4.
22. Gburek BM, Lieber MM, Blute ML. Comparison of stenter ileal neobladders and ileal conduit urinary diversion with respect to preoperative outcome and late complications. *J Urol* 1998; 160: 721-23

23. Lee CT, Madii R, Daignault S, et al. Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease and specific overall survival. *J Urol* 2006; 175: 1262- 1267.
24. Mahmud SM, Fong B, Fahmy N, et al. Effect of preoperative delay on survival in patients with bladder cancer undergoing cystectomy in Quebec: a population based study. *J Urol* 2006; 78-83
25. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *NEJM*. 2003; 349:859-866.
26. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*. 2004;45: 297-303.
27. International collaboration of trialists on behalf of the MRC ABC Working Party, EORTC Genito- Urinary Group, Australian Bladder Cancer Study Group, et al. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastin chemotherapy for muscle- invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *International Collaboration of Trialist. Lancet* 1999; 354: 533-540.
28. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *European Urology* 2005; 48: 202-06.
29. Droz J-P. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Editorial comment. *Eur Urol* 2005; 48: 205–06.
- 30 Droz J-P. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Editorial comment. *Eur Urol* 2005; 48: 205–06.
- 31 Black PC, Brown GA, Grossman HB, et al. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. *World J Urol* 2006; 24: 531–42.
- 32 Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 34: 859–66.

33. Winquist E, Waldron T, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy in transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004; 171: 561–69.
34. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005; 48: 189–201.
35. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU et al. A phase I/II RTOG Study (99-06) in patients with muscle-invasive bladder cancer of transurethral surgery plus paclitaxel, cisplatin and twice daily irradiation followed by either selective bladder-preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 2009; 73: 833-37.
36. Rodel et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *JCO* 2002; 20:3061.
37. Shipley et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: term outcome of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;60:62.
38. Honma I, Masumori N, Sato E, Takayanagi A, Takahashi A, Itoh N, Tamagawa M, Sato MA, Tsukamoto T. Local recurrence after radical cystectomy for invasive bladder cancer: an analysis of predictive factors. *Urology*. 2004 Oct;64(4):744-8.
39. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long- term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Feb 1;19 (3):666-75
40. Kim YB et al, Pattern of failure in bladder cancer patients treated with radical cystectomy: rationale for adjuvant radiotherapy. *J. Korean Med Sci* 2010, Jun; 25(6).
41. Van der Maase H, et al. Gemcitabine and cisplatin versus metho-trexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer; results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J.Clinical Oncology*; 2000; 1817:3068-72.
42. Kaufman DS, Raghavan D, Carducci M, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1921–27.

43. Moore MJ, Winquist EW, Murray N, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2876–81.
44. Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2264–70.
45. Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3018–24.
46. Sternberg CN, Calabro F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001; 92: 2993–98.
47. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol*. 2003 Jul;170(1):35-41.
48. Shariat SF, Karakiewicz Palapattu GS et al. Outcome of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J. Urol* 2006 Dec, 176 (6 Pt 1): 2414-22.
49. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer UE. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2003 Feb 15;21(4):690-6.
50. Kikuchi E, Fujimoto H, Mizutani Y, Okajima E, Koga H, Hinotsu S, Shinohara N, Oya M, Miki T. Clinical outcome of tumor recurrence for Ta, T1 non-muscle invasive bladder cancer from the data on registered bladder cancer patients in Japan: 1999-2001 report from the Japanese Urological Association. Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol*. 2009 Mar;16(3):279-86. Epub 2009 Jan 20.

51. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette- Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169:90-95.
52. Iida S, Kondo T, Kobayashi H, Hashimoto Y, Goya N, Tanabe K. Clinical outcome of high-grade non-muscle-invasive bladder cancer: a long-term single center experience. *Int J Urol*. 2009 Mar;16(3):287-92. Epub 2009 Feb 4
53. de Vries RR, Nieuwenhuijzen JA, Vincent A, van Tinteren H, Horenblaus S. Survival after cystectomy for invasive bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010 Mar; 36 (3): 292-7
54. May M, Helke C, Nitzke T, Vogler H, Hoschke B. Survival rates after radical cystectomy according to tumor stage of bladder carcinoma at first presentation.
55. Tilki D, Svatek RS, Karakiewicz PI et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy: an international study of 243 patients. *J.Urol* 2010 May; 183 (5): 1667-8.
56. Steven K, Poulsen AL. Radical cystectomy and extended pelvis lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. *J. Urol*. 2007 Oct; 178 (4 Pt 1): 1218-23.
57. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol* 2008; 179: 873–78.
58. Osawa et al; role of lymph node density in predicting survival of patients with lymph node metastases after radical cystectomy: a multi-institutional study. *Int.J.Urol* 2009 Mar; 16 (3) 274-78.
59. Bolenz C, Hermann E, Bastian PJ, et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of oncological outcomes in patients with lymph node-negative urothelial bladder cancer treated by radical cystectomy: a multicentre validation trial. *BJU Int*. 2010 Jan 8.
60. Palmieri et al, Prognostic value of lymphovascular invasion in bladder cancer in patients treated with radical cystectomy. *Anticancer research*, 2010, Jul; 307 (7): 2973-6.
61. Canter D et al, A thorough pelvic lymph node dissection in presence of positive margins associated with a better clinical outcomes in radical cystectomy patients. *Urology*; 2009 Jul; 74(1): 161-5.

62. Long-Term Survival in Metastatic Transitional-Cell Carcinoma and Prognostic Factors Predicting Outcome of Therapy By Dean F. Bajorin, Paul M. Dodd, Madhu Mazumdar, Melissa Fazzari, John A. McCaffrey, Howard I. Scher, Harry Herr, GERALYN HIGGINS, and Mary G. Boyle. *J Clin Oncol* 17:3173-3181. r 1999
63. NCCN. Clinical Practice Guides in Oncology (NCCN Guidelines). Version 2.2011.
64. Slaton JW, Swanson DA, Grossman HB, Dinney CP. A stage specific approach to tumor surveillance after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1999 Sep;162(3 Pt 1):710-4.
65. Kuroda M, Meguro N, Maeda O, Saiki S, Kinouchi T, Usami M, Kotake T Stage specific follow-up strategy after cystectomy for carcinoma of the bladder. *Int J Urol.* 2002 Mar;9(3):129-33.
66. Jorge Rioja, Macarena Rodríguez-Fraile, et al. Role of positron emission tomography in urological oncology, *BJU International* Volume 106, Issue 11, pages 1578–1593, December 2010.
67. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348; 2491–99.