



## Editorial

# Preservación vesical con terapia trimodal, ¿es realmente necesaria?

## Bladder preservation with trimodality therapy. Is it really necessary?

No cabe duda de que el tratamiento del cáncer de vejiga músculo-invasivo sigue representando un continuo desafío; tanto en lo que concierne a la erradicación de la enfermedad local, como a la prevención de metástasis y a la mejora de la calidad de vida sin comprometer la curación. Es muy difícil establecer el papel exacto de la radioterapia en el tratamiento curativo del cáncer de vejiga, debido a que los pacientes clásicamente irradiados eran los no candidatos a cistectomía, por diversas causas entre las que solía primar la edad avanzada y la extensión avanzada de la enfermedad. Aunque el tratamiento estándar en muchos centros sigue siendo la cistectomía radical, en las últimas décadas se han desarrollado grupos de investigación muy activos en el tratamiento conservador del cáncer de vejiga, bien sea basado en monoterapia (re-RTU o radioterapia solamente), terapia bimodal (RTU más quimioterapia sistémica, generalmente) o terapia trimodal (RTU, radioterapia y quimioterapia secuencial). En muchas de estas opciones la radioterapia supone un componente esencial del tratamiento, pero recientemente está acumulándose una masa crítica creciente que permite considerar que el papel de la radioterapia lo puede asumir una RTU agresiva, y que una terapia bimodal basada por tanto en RTU completa y quimioterapia sistémica podría tener las mismas opciones curativas que un régimen de terapia trimodal<sup>1,2</sup>.

Independientemente de la respuesta a este dilema, de la que hoy realmente carecemos por falta de ensayos controlados con un correcto diseño científico que comparen ambos tratamientos de manera fiable, el futuro de la preservación vesical óptima llegará probablemente no de la mano de la radioterapia o de nuevas modalidades de destrucción tisular aún por desarrollar, sino de la cirugía mínimamente invasiva de la que hoy ya disponemos (la RTU, la re-RTU y la linfadenectomía laparoscópica), probablemente acompañada de métodos de imagen más sensibles y exactos para detectar la enfermedad parietal y ganglionar persistente. La experiencia de grupos seleccionados con casuística tanto retrospectiva como prospectiva nos ha enseñado que es posible y deseable<sup>3,4</sup> curar a muchos pacientes con cáncer vesical músculo invasor solamente con RTU, cuando estamos ante un estadio clínico T2 o T3a. Aunque no constituye la práctica clínica

habitual, firmemente considero que estos pacientes debieran recibir además una linfadenectomía extensa laparoscópica como parte fundamental de su tratamiento quirúrgico. De hecho existe creciente interés que apoya la necesidad de llevar a cabo marcaje y exéresis de ganglio centinela, sobre todo en aquellos pacientes a los que no se va a hacer una cistectomía radical con linfadenectomía ilioobturatriz<sup>5</sup>.

Tal vez no fuese necesario ningún tipo de complemento a la cirugía para poder llevar a cabo una preservación vesical con grandes garantías de éxito si la linfadenectomía, deseablemente en su forma laparoscópica por ser esta menos invasiva y muy probablemente igual de «eficaz» que en su vertiente abierta<sup>6</sup>, formase parte del tratamiento estándar de un paciente con cáncer vesical músculo invasor a quien se le ha decidido no practicar cistectomía radical. Bajo esta perspectiva, la radioquimioterapia debiera plantearse solo en casos con enfermedad manifiesta T3 y/o T4 en los que no resulta posible una cirugía con quimioterapia sistémica, bien neoadyuvante o adyuvante.

De esta forma, muchos pacientes con enfermedad músculo-invasiva precoz podrían ser tratados con grandes garantías de éxito solamente por urólogos, lo que implicaría mayor difusión y disponibilidad a llevar a cabo estrategias de preservación vesical en centros sin radioterapeutas. Esta maniobra quirúrgica combinada que permite la exéresis parietal y ganglionar completa del tumor (RTU radical y linfadenectomía laparoscópica) sí que puede ser un sustituto ideal a la cistectomía, y evitar así en lo posible la situación agridulce de obtener un pT0 en el espécimen final... sin quimioterapia sistémica, sin radioterapia externa, sin nada más. La linfadenectomía transperitoneal laparoscópica podría llegar a ser la técnica complementaria a la RTU completa de la lesión y a la re-RTU del lecho, imprescindible en todos los pacientes con enfermedad músculo infiltrante en los que se haya decidido llevar a cabo preservación vesical. Curiosamente las guías de práctica clínica al uso contemplan la necesidad de la re-RTU, pero no contemplan la opción de la disección ganglionar. Personalmente, no tengo ninguna duda de que en un futuro la contemplarán.

Pero volvamos a lo que ahora nos ocupa. El grupo de trabajo de la Clínica Universitaria de Navarra, que es un ejemplo de cómo en muchos centros de élite oncológica, donde existe

buenas coordinaciones entre urólogos, oncólogos y radioterapeutas, la radioterapia externa ha representado el pilar fundamental de la opción conservadora para tratar el cáncer de vejiga<sup>7</sup>. Los resultados de su experiencia son francamente buenos. Es un centro de excelencia. No obstante, todos los pacientes han recibido RTU máxima, y todos han recibido nueva RTU a los 2 meses de finalizar el tratamiento radioterápico. Nunca sabremos cuáles hubieran sido los resultados terapéuticos si la radioterapia externa no se hubiera practicado.

Podemos elucubrar que en los pacientes con estadio clínico T1-T2 (aproximadamente la mitad de la serie de vejigas preservadas) cabe la posibilidad de que hubieran tenido la misma buena evolución, gracias al estrecho seguimiento practicado y al compromiso que define el protocolo presentado de llevar a cabo cistectomía de rescate cuando la respuesta clínica no sea completa<sup>1</sup>. Posiblemente los resultados hubieran sido peores en los pacientes con tumores T3-T4 N0, aunque desconocemos el número exacto de pacientes con ganglios negativos. En aquellos T2-T4 N1-2 el resultado hubiera sido igual de malo, porque ninguna de las actitudes (bimodal o trimodal) incluye una disección ganglionar. No debe extrañarnos entonces el trágico hecho de que el porcentaje de fallos terapéuticos producidos por metástasis a distancia permanece prácticamente sin cambios en las últimas 3 décadas con cualquier estrategia de preservación vesical (incluya o no quimioterapia sistémica).

A mí me resulta poco estético el hecho de que solo a 2 pacientes de los 12 que no obtuvieron respuesta completa en la primera evaluación llevada a cabo en los diferentes protocolos de la CUN a lo largo del periodo 1994-2007 se les practicase cistectomía. ¿Qué sucedió en los otros 10?, ¿fue acaso impracticable por progresión tumoral? o ¿se trata de pacientes que rechazaron la cirugía a ultranza?

Tanto en Europa como en Estados Unidos la cistectomía radical continúa siendo el tratamiento primario estándar del cáncer de vejiga músculo invasivo, aunque la supervivencia a largo plazo publicada en series históricas de cistectomía solo alcanzara el 40-60%<sup>8</sup>. En las últimas décadas se han desarrollado múltiples avances terapéuticos que han mejorado enormemente los resultados esperables con cistectomía radical<sup>9-11</sup>. Por un lado cada vez se da más importancia a la linfadenectomía como parte del tratamiento quirúrgico integral del cáncer de vejiga<sup>12</sup>. Por otro lado, la disponibilidad y expansión del uso de neovejigas ortotópicas ha cambiado mucho el panorama de los pacientes jóvenes candidatos a cistectomía por enfermedad potencialmente curable. Además, la cistectomía laparoscópica es una modalidad quirúrgica que está ganando adeptos en las nuevas generaciones de urólogos; aunque su valor real, tanto en términos de control oncológico como de resultados funcionales, aún se encuentra pendiente de evaluación definitiva. Finalmente la cistectomía robótica llega al mercado urológico como la opción más prometedora para llevar a cabo una cistectomía con preservación neurovascular de precisión; aunque también le queda mucho, mucho por demostrar.

La mejora global de resultados no solo va dirigida a optimizar las técnicas quirúrgicas, sino que también se ha encaminado a ofrecer una alternativa conservadora dirigida a mejorar la calidad de vida sin menoscabo sobre los resultados de

supervivencia. Paradójicamente quienes más creen en la preservación vesical más creen en la cistectomía.

Me explico, las únicas garantías de no errar al llevar a cabo cualquiera de las estrategias de preservación vesical se basan, necesariamente, en tener la cistectomía diferida como mecanismo de rescate a una mala respuesta a la preservación. Curiosamente solo si se guarda en la recámara la bala de la cistectomía será exitosa, con mínimo riesgo de impacto en la supervivencia, la preservación vesical. Quienes hemos practicado estas estrategias, deseablemente en el contexto de ensayos clínicos fase II, somos conscientes de la esclavitud que implica esta decisión. Por ello respeto profundamente la experiencia de Rincón et al. Debe vigilarse la posibilidad de una recidiva local, de una recidiva a distancia, y del desarrollo de un nuevo tumor en el resto de la vejiga. Toda precaución y cautela es poca para tratar apropiadamente a quien hemos dado garantía de seguimiento oncológico fiable. Con demasiada frecuencia debemos plantear cistectomía de rescate, lo que resulta imprescindible ante una preservación vesical fallida.

En mi experiencia, el 33% de los pacientes sometidos a RTU completa y 3 ciclos de quimioterapia de combinación con cisplatino (CMV) tuvieron respuesta completa, pero de ellos solo el 26% mantuvieron éxito en su preservación vesical con un seguimiento medio de 41,4 meses. El porcentaje de pacientes vivos con su vejiga intacta a largo plazo fue solamente del 18%<sup>1</sup>. En la experiencia del IVO, el 31% de los pacientes tratados con RTU y diversos regímenes de quimioterapia sistémica (CMV, M-VAC, GC) desarrollaron recurrencia y el 30% desarrollaron progresión local o a distancia. El 53% de los pacientes estaban vivos con su vejiga intacta a 5 años, y el 34% lo estaban a 10 años<sup>2</sup>. Por ello, quien no esté dispuesto a llevar a cabo este compromiso de seguimiento no debe proponer preservación vesical de elección (por «devoción»). Claro que no se trata del mismo escenario cuando se plantea una preservación vesical por «obligación» ante un paciente que no pueda afrontar el «agnosos» que produce la cistectomía en pacientes ancianos o de elevado riesgo quirúrgico. En este sentido, la serie de la CUN publicada en este número parece una mezcla de candidatos a sustitución vesical por devoción y por obligación<sup>7</sup>. No se especifica en qué pacientes la no cistectomía fue una decisión tomada de forma electiva. Este hecho podría explicar la tendencia de los pacientes que fueron sometidos a preservación en Pamplona a presentar peor estadio clínico que los que recibieron cistectomía radical. Tanto la serie que ahora analizamos de la CUN como la terapia bimodal del IVO tienen un sesgo importantísimo: no se llevó a cabo una aleatorización de los pacientes para recibir cistectomía o no recibirla. La decisión en el IVO fue planteada bajo un escenario de ensayo no controlado y no aleatorizado en el que el paciente decidió que recibir. Se desconoce cómo se llevó a cabo la decisión en la CUN, pero parece haberse llevado de manera similar. Ninguno de los 2 estudios ha sido realmente prospectivo, porque las pautas de tratamiento han cambiado a lo largo del tiempo en ambos. La conclusión que ambos plantean acerca de que la supervivencia de los pacientes tratados con cistectomía o sin cistectomía es similar, queda por tanto invalidada.

Debemos tener en cuenta que el éxito de una estrategia de preservación vesical dependerá del acúmulo de factores

asociados con la recidiva local (persistencia tumoral tras RTU, patrón de crecimiento con frente invasivo, nivel de profundidad en la invasión, infiltración linfática parietal), el desarrollo de nuevos tumores (ciclo acompañante, número de lesiones) o de presentar diseminación a distancia (alto grado, infiltración vascular, positividad ganglionar); así como de la exhaustividad del seguimiento y del rescate en el protocolo aplicado. El reto que tienen los investigadores y los clínicos reside en conseguir minimizar el potencial lesivo de cualquier tratamiento en aras de mayor cantidad y calidad de vida. La pregunta del millón: qué es y qué no es necesario en estos pacientes. Si no tenemos en cuenta todos estos factores seguramente estaremos llevando a cabo sobretratamiento en unos e infratratamiento en otros. La serie de la CUN no ha tenido en cuenta ninguno de los factores señalados, al menos no lo ha hecho en un diseño prospectivo. Además de que en ningún caso se llevó a cabo linfadenectomía (lógico, nadie lo hace), pienso que algunos pacientes pueden haber recibido radioterapia innecesaria y otros pueden haber no recibido una cistectomía de rescate.

Nos guste o no, la cistectomía radical continúa siendo el tratamiento primario del cáncer vesical infiltrante (T2-4NxM0). La naturaleza en bloque amplio de dicha cirugía, diseñada para proporcionar márgenes limpios y prevenir la recurrencia local ha superado la prueba del tiempo y ha proporcionado tasas de supervivencia a largo plazo duraderas. Las mejoras en la técnica quirúrgica, en el manejo anestésico, en los antibióticos y en la selección de los pacientes han reducido las complicaciones mayores y la tasa de mortalidad asociadas al procedimiento a lo largo de las últimas décadas desde un 15-20% a menos del 2%<sup>13</sup>. El estadio tumoral (confinamiento a la vejiga vs extensión extravesical) o el estado ganglionar son los datos de mayor importancia pronóstico, y ninguno de ellos puede ser evaluado correctamente cuando no se lleva a cabo cistectomía. Además, toda estrategia de preservación vesical (tal y como hoy se entiende) deja de beneficiarse de la mejora de pronóstico asociada a llevar a cabo la linfadenectomía<sup>14</sup>. Curiosamente, quienes hemos evaluado la expectativa de supervivencia en pacientes con tumores pT2 NO sabemos que el 85% de ellos sobreviven a 5 años<sup>10,15</sup>. Dependiendo de cuál sea la proporción real de estos pacientes, seleccionados a lo largo del tiempo en cualquier serie de preservación vesical, la expectativa de supervivencia en dicha serie será más o menos elevada, independientemente del tratamiento recibido. Ese es el lado oscuro de las cifras institucionales de cualquier experiencia de preservación vesical; bien sea terapia única, bimodal o trimodal.

El grupo multidisciplinar del Massachusetts General Hospital ha confirmado en sucesivas revisiones de su casuística, a lo largo de casi 3 décadas, que los resultados de supervivencia derivados de una terapia de preservación vesical pueden compararse sin prejuicios a los de la cistectomía radical. La probabilidad de respuesta completa ronda entre 60 y 85%, la supervivencia global a 5 años entre 50 y 60% y la supervivencia a 10 años entre 40 y 45%<sup>16,17</sup>. La experiencia de este grupo pionero nos ha enseñado muchas cosas. El éxito de cualquier estrategia de preservación vesical está asegurado si se selecciona cuidadosamente a los pacientes, si se lleva una RTU realmente completa de la lesión, si se evalúa periódicamente la respuesta ofreciendo cistectomía temprana ante la más mínima señal de persistencia tumoral en los que no responden y evidencia de

recurrencia tumoral infiltrante en los que responden. Pero aún nos quedan muchas cosas por aprender y muchas dudas por aclarar. Posiblemente una preservación vesical eficiente en los tumores que responden no necesite terapia trimodal; ahora bien, sí que requiere RTU completa, re-RTU sin signos de enfermedad residual y, posiblemente también, linfadenectomía complementaria a día de hoy no incluida en ningún protocolo.

#### B I B L I O G R A F Í A

1. Angulo JC, Sánchez-Chapado M, López JI, Flores N. Primary cisplatin, methotrexate and vinblastine aiming at bladder preservation in invasive bladder cancer: multivariate analysis on prognostic factors. *J Urol.* 1996;155:1897-902.
2. Solsona E, Climent MA, Iborra I, Collado A, Rubio J, Ricós JV, et al. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: Long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy. *Eur Urol.* 2009;55:911-21.
3. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monros JL, Dumont R. Feasibility of transurethral resection for muscle-infiltrating carcinoma of the bladder: prospective study. *J Urol.* 1992;147:1513-5.
4. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999;162:74-6.
5. Sherif A. La biopsia del ganglio centinela en el estadaje del cáncer vesical. En: Angulo J, Berenguer A, editors. Cáncer de Vejiga: Historia Natural, Biología y Terapéutica. Madrid: Luzán 5 Ediciones; 2004.
6. Núñez-Mora C, García-Mediero JM, Cabrera-Castilla PM, García-Tello A, González J, Angulo JC. Feasibility of lymphadenectomy in laparoscopic radical cystectomy. *Urology* (en prensa).
7. Rincón Mayans A, Rosell Costa D, Zudaire Bergera JJ, Rioja Zuazu J, Barba Abad J, Tolosa Eizaguirre E, et al. Respuesta y supervivencia libre de progresión en tumores vesicales T2-T4 tratados con terapia trimodal de conservación vesical. *Actas Urol Esp* (en prensa).
8. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol.* 1991;145:45-50.
9. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Grossen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001;19:666-75.
10. Bianco Jr FJ, Lin JC, Reddy AY, Grignon DJ, Pontes JE, Wood Jr DP. 8-year disease-free survival of patients with transitional cell carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *J Urol.* 2001;165:1245-9.
11. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol.* 2001;165:1111-6.
12. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knüchel R, Montorsi F, Stief CG, et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;55:826-35.
13. Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner EC, Boyd SD, Figueroa A, et al. 25-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. *Eur Urol.* 1998;33:25-6.
14. Herr HW, Donat SM. Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. *J Urol.* 2001;165:62-4.

15. Angulo JC, Sánchez M, Guil M. Supervivencia del cáncer de vejiga estadio T2-T3a tratado mediante cistectomía radical. Arch Esp Urol. 1997;50:17-25.
16. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, Althausen AF, Heney NM. Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;39: 937-43.
17. Mak RH, Zietman AL, Heney NM, Kaufman DS, Shipley WU. Bladder preservation: optimizing Radiotherapy and integrated treatment strategies. BJU Int. 2008;102:1345-53.

J. Angulo  
Servicio de Urología, Hospital Universitario de Getafe,  
Madrid, España

Correos electrónicos: jangulo@futurnet.es,  
jangulo.hugf@salud.madrid.org

0210-4806/\$ - see front matter

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los

derechos reservados.

doi:10.1016/j.acuro.2010.06.002