

LA INFLUENCIA DE LA "RESECCIÓN TRANSURETRAL DIFERENCIADA" EN LA RECURRENCIA Y PROGRESIÓN EN CÁNCER VESICAL SUPERFICIAL.

Sigrun Langbein, Sergio Guzmán, Axel Haecker, Christel Weiß¹, Maurice-Stephan Michel, Peter Alken y Michael Siegsmond.

Departamento de Urología. Universidad de Mannheim. Facultad de Medicina de Heidelberg.

Department of Biostatistics¹. Universidad de Mannheim. Facultad de Medicina de Heidelberg. Alemania.

Resumen.- OBJETIVO: Los datos experimentales muestran correlación entre el área de urotelio dañado y la tasa de recurrencia en cáncer superficial de la vejiga. La adherencia de las células tumorales aumenta frente a la exposición de la matriz extracelular (ECM). La resección transuretral de los tumores vesicales (TURB) descubre el ECM y puede favorecer la recurrencia. La pregunta si la recurrencia aumenta en los casos de grandes áreas de resección es difícil de contestar, porque nunca habrá estudios prospectivos al respecto. En este estudio investigamos si lesiones del urotelio más profundas y más grandes, como las que son causadas por resecciones "diferenciadas" se relacionan con mayores tasas de recurrencia y progresión que resecciones regulares de los tumores vesicales.

MÉTODOS: 163 pacientes con cáncer vesical superficial fueron evaluados retrospectivamente. 66 fueron tratados con una TURB "diferenciada" y 97 con una TURB

regular. Analizamos las tasas de recurrencia y progresión en un seguimiento mínimo de 48 meses, así como la persistencia de tumor en la re-resección.

RESULTADOS: Los pacientes sometidos a TURB "diferenciada" mostraron no tener ninguna incidencia más alta de recurrencia y/o de progresión del tumor, pero mostraron un porcentaje significativamente más alto de resecciones libres de tumor en la re-resección.

CONCLUSIONES: Como modelo de lesión urotelial mayor, la técnica de TURB "diferenciada" para cáncer superficial de vejiga no muestra ninguna influencia negativa en las tasas de recurrencia y progresión. Parece improbable que la matriz extracelular descubierta por la resección transuretral sea la razón principal de las altas tasas de recurrencia. Por otro lado, la significativa menor incidencia de persistencia tumoral en la segunda resección favorece a la técnica "diferenciada" de resección en el tratamiento transurethral de los tumores vesicales superficiales.

Palabras clave: Cáncer de vejiga. Resección diferenciada. Recurrencia. Progresión. Tumor persistente. Segunda resección.

Correspondencia

Sigrun Langbein MD
Department of Urology
University Hospital
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167
Mannheim. (Germany)
sigrun.langbein@uro.ma.uni-heidelberg.de

Trabajo recibido: 26 de abril 2005

Summary.- OBJECTIVES: Experimental data show the relationship between the area of injured urothelium and recurrence rates in superficial bladder cancer. Tumor cell adherence is increased by the exposure to the extracellular matrix (ECM). Transurethral resection uncovers the ECM and might lead to recurrent tumors. The question if recurrences are increased by enlarged urothelium resection areas is difficult to answer because there will be no prospective studies available. We investigated if deeper and larger urothelial injuries, which are caused by

differentiated resections lead to higher recurrence and progression rates than regular resections of bladder tumors.

METHODS: 163 patients with superficial bladder cancer were retrospectively evaluated. Sixty-six received a differentiated resection and 97 a regular one. We analyzed the recurrence and progression rates over a minimum of 48 months as well as tumor persistence in the second resection.

RESULTS: Patients with differentiated resections of bladder tumors were found to have no higher incidence of tumor recurrence and progression but showed a significantly higher percentage of tumor free second resections.

CONCLUSIONS: As a model of enlarged urothelial lesions the differentiated resection technique for superficial bladder cancer has no negative influence on recurrence or progression rates. It seems unlikely that the extracellular matrix uncovered by resection is the main reason for the high recurrence rates. The significantly lower incidence of tumor persistence in the second resection favors the differentiated resection technique in the transurethral treatment.

Keywords: *Bladder cancer. Differentiated resection. Recurrence. Progression. Tumor persistence. Second resection.*

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas de la vejiga son un grupo de tumores heterogéneos. Cerca de 70% a 80 % son tumores superficiales con un crecimiento limitado en el urotelio o la lámina propia. Los problemas importantes son la tasa de recurrencia, la progresión y la persistencia del tumor. La tasa de recurrencia de tumores no-infiltrantes varía en rangos entre 50% hasta el 70% de los casos. La progresión hasta un patrón de crecimiento con infiltración muscular ocurre en cerca del 10 al 20% de los pacientes. Además es posible detectar tumor residual en 30% a 76 % de los casos en una segunda resección realizada después de 2 a 8 semanas (1,2,3). La forma del tratamiento puede ser una clave a estos problemas. La importante pregunta sobre si la misma resección de los tumores de la vejiga tiene un impacto en las tasas de recurrencia y progresión es difícil de contestar.

Muchos experimentos *in vitro* y estudios en modelos animales se han ocupado de este problema. A través de Resección Transuretral con Flujo Continuo, células tumorales solitarias o en "racimos", se desprenden del tumor y pueden establecerse en la mucosa vesical y formar nuevos tumores (4). La mayoría de tumores meta- y sincrónicos de la vejiga

son monoclonales, indicando que originan del mismo tumor (5). Si estos tumores monoclonales fueron desprendidos y repartidos durante la resección o ya habían sido sembrados antes de la operación no podemos saberlo. Southgate y cols. demostraron la compleja correlación entre curación de la herida y extensión tumoral. Las células malignas pueden utilizar las interacciones normales célula-célula o célula-matriz para su propia migración y proliferación (6). Los datos experimentales indican fuertemente que la implantación de la célula en la pared traumatizada de la vejiga desempeña un papel importante en la recurrencia y la progresión del tumor (7).

Para encontrar una evidencia para estos datos *in vitro* en la práctica clínica partimos de la hipótesis de que las resecciones transuretrales profundas y extensas con áreas grandes de daño urotelial favorecen la recurrencia y la progresión del tumor. Lesiones uroteliales extensas se producen como regla en el tratamiento de los tumores grandes y de los tumores multifocales de la vejiga. Estos dos parámetros son por si mismos factores de riesgo conocidos para altas tasas de recurrencia. Por lo tanto, un análisis de sólo estos pacientes parece apropiado para descubrir el impacto de resecciones extendidas en la recurrencia y progresión del tumor.

La resección diferenciada de tumores de la vejiga con mayores áreas de urotelio "dañadas" permite por lo menos un acercamiento a poder evaluar el impacto clínico de la adhesión de células tumorales en un urotelio dañado. Evaluamos la persistencia del tumor, las tasas de recurrencia y de progresión en pacientes con cáncer vesical superficial que fueron resecados tanto con la técnica regular como con la técnica "diferenciada".

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes:

Se evaluaron 368 pacientes con Cáncer Vesical Superficial primario o recurrente tratados entre los años 1995 y 2000 en el Departamento de Urología de la Universidad de Mannheim.

Criterios de inclusión para este trabajo fueron: segundas resecciones (Re-TURB) rutinarias en todos los pacientes, una historia clínica completa, incluyendo el tratamiento de lesiones previas y seguimiento completo documentado por un mínimo de 48 meses.

163 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Se documentaron los datos de la primera resección, las repeticiones y la terapia de instilación

cundo correspondió. La primera historia comenzó en 1982 y la última en 2000.

La primera resección del tumor vesical en el tumor primario fue hecha en 66 pacientes con una técnica "diferenciada" reseccionando por separado la base del tumor y el tejido que la rodeaba (8), en 97 pacientes se usó, en cambio, una técnica habitual o "regular" simplemente con la resección completa de todo el tumor visible.

Las operaciones fueron siempre llevadas a cabo con el mismo tipo de instrumento, un resectoscopio de flujo intermitente (Storz, Alemania) y siempre bajo visión por video. La resección del tumor fue realizada por un urólogo en entrenamiento, siempre supervisado por un urólogo con experiencia y las segundas resecciones (re-TURB) fueron rutinariamente realizadas por urólogos con experiencia.

La resección con técnica "Diferenciada", descrita por Bressel en 1969 (8), exige además la resección en la base del tumor y el área que rodea al tumor, por lo tanto creando áreas más grandes y más profundas de daño urotelial que una resección no diferenciada. El tiempo mínimo de seguimiento fue 48 meses. Una segunda resección transurethral fue realizada en todos los pacientes entre 6 a 10 semanas después de la resección original.

Los tumores fueron clasificados por el departamento de patología de la Universidad de Mannheim, usando las clasificaciones de la OMS de 1973 y 1997. Dependiendo de la histología, a los pacientes se les recomendó el tratamiento subsecuente de acuerdo a las Pautas de Tratamiento de la Sociedad Alemana de Urología y de nuestro departamento.

38 y 34 pacientes recibieron instilaciones de Mitomicina C con un promedio de 14 instilaciones en el grupo "TURB no diferenciada" y 11 instilaciones en el grupo "TURB diferenciada". Terapia con instilaciones de Bacilo de Calmette-Guerin fue llevada a cabo en 6 y 3 pacientes con un promedio de 5 y 8 aplicaciones en los grupos "TURB no diferenciada" y "TURB diferenciada" respectivamente. Un paciente del grupo "TURB diferenciada" recibió 5 instilaciones de Doxorubicina.

Se realizaron cistoscopias de control en intervalos de 3 meses para los primeros 24 meses y luego en intervalos de 6 meses. La recurrencia se demostró con histología. Analizábamos la persistencia del tumor, la recurrencia y tasas de progresión. Además, evaluamos la influencia del carcinoma *in situ* concomitante, de la recurrencia precoz (24 meses) y de la multifocalidad en la tasa de recurrencia.

El análisis estadístico:

El análisis estadístico fue realizado con SAS-software. Se usaron los test de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher para evaluar la significancia de la recurrencia, persistencia o progresión tumoral, así como la influencia de la recurrencia precoz, del carcinoma *in situ* y la multifocalidad en el progreso de los carcinomas superficiales de la vejiga. El nivel de la significación fue determinado en la alfa =0.05. Se trazaron curvas de Kaplan-Meier con los datos de la sobrevida sin recurrencia y sin progresión.

RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes fue 67 ± 9 años (rango 39 - 88). La Tabla I muestra la distribución según etapa clínica y grado de diferenciación en la primera resección. Los grupos fueron evaluados para buscar diferencias estadísticas, pero no se encontró ninguna respecto a Estadio ($p=0.8$); Grado de diferenciación histológica, bajo *versus* alto grado, ($p=0,5$), quimioterapia intravesical con mitomicina ($p=0.1$) o BCG ($p=0.6$).

Todos los 163 pacientes (134 masculino, 29 femeninos) mostraron carcinoma de células transicionales, en general 15 pacientes presentaron carcinoma *in situ* concomitante y un paciente presentó solamente carcinoma *in situ*. A los 24 meses, 14 de

TABLA I. DISTRIBUCIÓN DE ESTADO Y GRADOS EN LA PRIMERA RESECCIÓN.

	Número de Pacientes (%)	
ESTADO	TURB Dif	TURB No Dif
Ta	46% (30/66)	47% (46/97)
T1	54% (36/66)	52% (50/97)
CIS only	0	1% (1/97)
GRADO	TURB Dif	TURB No Dif
G1	18% (12/66)	22,5% (22/97)
G2	74% (49/66)	55% (53/97)
G3	8% (5/66)	22,5% (22/97)
	TURB Dif	TURB No Dif
Tumor unifocal	75% (50/66)	55% (54/97)

Resección Diferenciada (TURB Dif) y Resección regular (TURB No Dif).

TABLA II. TASAS DE RECURRENCIA Y PROGRESIÓN.

	Número de Pacientes (%)	
	TURB Dif	TURB No Dif
Recurrencia	21% (14/66)	22% (21/97)
24 meses		
Recurrencia	27% (18/66)	29% (28/97)
48 meses		
Progresión a invasión muscular	3% (2/66)	5% (5/97)
Persistencia Tumoral	32% (21/66)	47% (46/97)

Tasas de Recurrencia y Progresión a 24 y 48 meses.

66 pacientes (el 21%) en el grupo TURB diferenciada y 21 de 97 pacientes (el 22%) del grupo con TURB no diferenciada presentaron recurrencia tumoral ($p = 0.27$). A los 48 meses 18 de 66 (el 27%) y 28 de 97 pacientes (el 29%) presentó recurrencia entre los grupos "TURB diferenciada" y "TURB no diferenciada", respectivamente ($p = 0.33$).

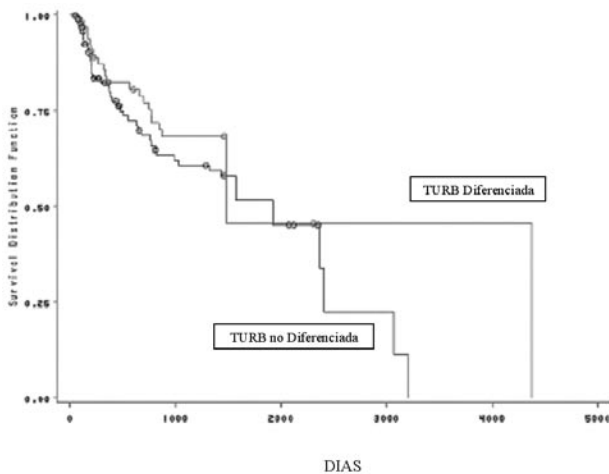


FIGURA 1. Curva Kaplan-Meier que muestra las tasas de Recurrencia en los pacientes tratados con resecciones diferenciadas (TURB Dif) y no diferenciadas (TURB no DIF).

La progresión tumoral, desde cáncer superficial (Ta y T1) a la infiltración del músculo ($\geq pT2$) ocurrió en 2(3%) pacientes del grupo con TURB diferenciada y 5 (5%) de los pacientes resecados con TURB no diferenciada (Tabla II). No hubo diferencia estadística entre los dos grupos respecto a recurrencia (Test de Chi-cuadrado) y a la tasa de progresión (test exacto de Fisher $p = 1.00$) (Figuras 1 y 2).

La multifocalidad, el carcinoma *in situ* y la recurrencia precoz fueron evaluados por su potencial de conducir a tumores infiltrantes. El 36% (59/163) de los pacientes presentaron tumores múltiples en la primera resección. Un tumor unifocal (1%) y 6 tumores multifocales (10%) mostraron patrones de crecimiento invasor en el plazo de 48 meses. Desde el punto de vista estadístico, se observó una correlación significativa entre progresión y multifocalidad.

El carcinoma *in situ* concomitante observado en 16 de 163 pacientes (10%) no demostró ser un factor de riesgo para la progresión por sí mismo. Sin embargo, la combinación de los tres parámetros juntos (multifocalidad, carcinoma *in situ* y recurrencia precoz) mostraron significación estadística para el desarrollo de la progresión.

63 de los 163 pacientes mostraron persistencia del tumor en la segunda resección (re-TURB) (Tabla III), 22 (33%) del grupo de TURB "diferenciadas" y 41 (42%) del grupo de TURB regular; esta observación fue estadísticamente significativa.

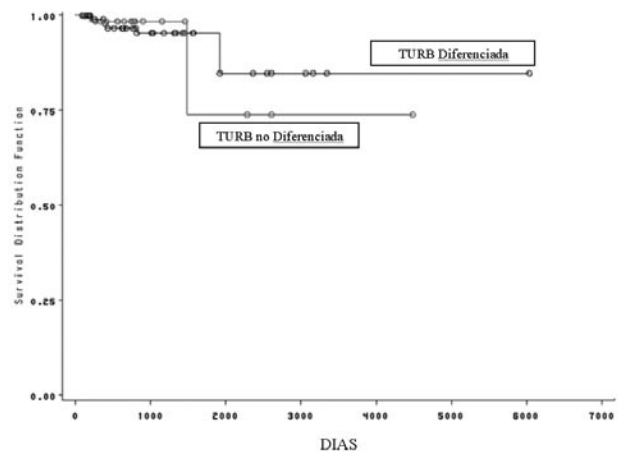


FIGURA 2. Curva Kaplan-Meier que muestra las tasas de progresion en los pacientes tratados con resecciones Diferenciadas (TURB Dif) y no Diferenciadas (TURB no Dif).

TABLA III. DISTRIBUCIÓN DE ESTADO Y GRADOS EN LA SEGUNDA RESECCIÓN.

ESTADO	Número de Pacientes (%)	
	TURB Dif	TURB No Dif
Ta	23% (15/66)	26% (25/97)
T1	6% (4/66)	9% (9/97)
cis	4.5% (3/66)	5% (5/97)
> T1	0	2% (2/97)
GRADO	TURB Dif	TURB No Dif
G1	11% (7/66)	15.5% (15/97)
G2	15% (10/66)	15.5% (15/97)
G3	7.5% (46/66)	11% (11/97)

Resección Diferenciada (TURB Dif) y Resección regular (TURB No Dif).

DISCUSIÓN

La resección de transuretral (TURB) es el tratamiento estándar para el cáncer vesical superficial. Pero, hasta hoy, la resección en sí misma no ha podido estandarizarse debido a datos variables referentes a persistencia del tumor después de la resección inicial, la posible implantación de células tumorales durante la resección y el tomar biopsias al azar. De todos modos, la resección "diferenciada" con resección separada de la base del tumor y del tejido que lo rodea puede clasificar los tumores de un modo más detallado. A pesar de esto, los índices de detección de tumores residuales en las segundas resecciones de rutina y el sub estadiaje (understaging) todavía están entre 25 y el 50% (15,16).

Es por esto que las ventajas de la técnica "diferenciada" de resección tiene que ser comparada con la desventaja que representa crear lesiones más grandes y más profundas en el urotelio, las que pudieran desempeñar un papel crucial en la recurrencia del tumor.

Si los tumores recurrentes de la vejiga son inducidos por la resección transuretral es una pregunta que no se ha contestado en forma definitiva. Los datos experimentales hacen alusión a una influencia muy posible de la resección transuretral en la adherencia y la migración celular (6,7). Las células tumorales, desprendidas por la cirugía, pueden adherirse

al urotelio y, especialmente, a la matriz extracelular y desarrollarse en tumores nuevos. La implantación de células tumorales es favorecida por el trauma intravesical debido a mayores áreas expuestas de la matriz extracelular (9). Esta teoría se apoya en la observación de que la mayoría de los tumores meta y sincrónicos tienen el mismo origen (5, 10). La extensión del tumor con la resección transuretral de tumores vesicales superficiales y la mayor adherencia celular en la pared vesical traumatizada parecen favorecer la recurrencia (7).

El problema es verificar los datos "in vitro" en la rutina clínica. Para esto sólo se pueden usar modelos aproximados. Por ejemplo Beisland y Seland (11) mostraron una reducción significativa en la recurrencia usando láser, ellos arguyeron que menor traumatismo urotelial y menor liberación de células tumorales flotando en la vejiga dan lugar a tasa más baja de recurrencia. Otro acercamiento para identificar el impacto del daño urotelial fue propuesto por Mack y cols. Ellos investigaron las tasas de recurrencia en pacientes con resección tumoral y biopsias vesicales randomizadas simultáneas. No se detectó ninguna tasa más alta de recurrencia entre los pacientes en los que se realizó biopsias randomizadas (12).

El uso de las distintas técnicas de resección del tumor vesical superficial y la segunda resección de rutina (re-TURB), analizadas en este trabajo, permiten una valoración del impacto de la magnitud de daño urotelial en el desarrollo del tumor. Las células tumorales flotantes liberadas por la cirugía son más esperables en la resección del tumor mismo que en la re-TURB de rutina. Por lo tanto la comparación de ambos grupos, de resección "diferenciada" contra la resección "no diferenciada" permite detectar la importancia de pequeñas diferencias en la misma terapia. Por supuesto, este análisis retrospectivo sólo puede estimar si los resultados experimentales *in vitro* son aplicables al resultado clínico. Pero cabe destacar que Flamm y cols. encontraron un 10% menos de recurrencias y un 9% menos de persistencia tumoral pacientes reseçados con la técnica diferenciada (13).

Nuestros resultados mostraron menor persistencia tumoral cuando la resección fue "diferenciada", pero no pudimos encontrar una reducción significativa de la recurrencia.

La hipótesis de que mayores áreas de resección y de exposición de la matriz extracelular secundarias a la resección "diferenciada" conducirían a una recurrencia más frecuente y a tasas más altas de progresión no fue confirmada.

El estudio de EL-Abbady (14) demostró patrones inusuales de desarrollo tumoral: con grupos aislados de células malignas entre las fibras del detrusor, dentro de la serosa y de la fascia perivesical en pacientes con resecciones transuretrales. Él concluyó que las células malignas penetran la capa muscular de la vejiga debido a la resección transuretral "profunda". Debido a esto, hubiera podido esperarse tasas más altas de progresión en el grupo de resecciones "diferenciadas", donde hay una resección profunda de la base tumoral. La tasa de progresión en nuestro análisis, sin embargo, no mostró diferencia estadística significativa entre ambos grupos. No hay evidencia de que resecciones "diferenciadas" conduzcan al crecimiento agresivo del tumor por liberación de células tumorales en las capas más profundas del músculo detrusor. De hecho, la técnica de la resección con eliminación por separado de la base del tumor y de sus alrededores mostró una frecuencia mucho mayor de segundas resecciones libres de tumor.

Los datos experimentales, que intentan explicar la recurrencia y la progresión del tumor de la vejiga, son transferibles a los resultados clínicos solamente en forma muy limitada. La matriz extracelular expuesta por la resección transuretral no parece ser la razón principal de la alta tasa de recurrencia en el cáncer vesical superficial.

Es más la resección diferenciada parece tener un efecto positivo en cuanto a menor recurrencia y progresión. El hecho de que la persistencia del tumor sea un factor de riesgo potencial para recurrencia y progresión precoces hace que una resección completa del tumor dentro de la primera resección sea altamente deseable por beneficiosa.

Por lo tanto concluimos que una resección extensa del tumor con la técnica "diferenciada" no aumenta la recurrencia ni la progresión tumoral sino que es una herramienta eficaz en cuanto a disminuir el riesgo de persistencia del tumor.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y ** lectura fundamental)

1. HENEY, N.M.; AHMED, S.; FLANAGAN, M.J. y cols.: "Superficial bladder cancer: progression and recurrence". *J. Urol.*, 130: 1083, 1983.
2. PAWINSKI, A.; SYLVESTER, R.; KURTH, K.H. y cols.: "A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage

- TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer". *J. Urol.*, 156: 1934, 1996.
3. GILBERT, H.A.; LOGAN, J.L.; KAGAN, A.R. y cols.: "The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading". *J. Urol.*, 119: 488, 1978.
4. PAGE, B.H.; LEVISON, V.B.; CURWEN, M.P.: "The site of recurrence of noninfiltrating bladder tumors". *Br. J. Urol.*, 50: 237, 1978.
5. HARTMANN, A.; ROSNER, U.; SCHLAKE, G. y cols.: "Clonality and genetic divergence in multifocal low-grade superficial urothelial carcinoma as determined by chromosome 9 and p53 deletion analysis." *Lab. Invest.*, 80: 709, 2000.
6. SMITH, B.A.; KENNEDY, W.J.; HARNDEN, P. y cols.: "Identifications of genes involved in human urothelial cell-matrix interactions: implications for the progression pathways of malignant urothelium". *Cancer Research*, 61: 1678, 2001.
7. PODE, D.; ALON, Y.; HOROWITZ, A.T. y cols.: "The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model". *J. Urol.*, 136: 482, 1986.
8. BRESSEL, M.; KEMPER, K.; STADTLER, F.: "Requirements and technic of transurethral electroresection of bladder carcinoma". *Urologe*, 8: 73, 1969.
9. SOLOWAY, M.S.; MASTERS, S.: "Urothelial susceptibility to tumor cell implantation (Influence of cauterization)". *Cancer*, 46: 1158, 1980.
10. FADL-ELMULA, I.; GORUNOVA, L.; MANDAH, N. y cols.: "Cytogenetic monoclonality in multifocal uroepithelial carcinomas: evidence of intraluminal tumor seeding". *Br. J. Cancer.*, 81: 6, 1999.
11. BEISLAND, H.O.; SELAND, P.A.: "Prospective randomized study on neodym-yag laser irradiation versus TUR in the treatment of urinary bladder cancer". *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 20: 209, 1986.
12. MACK, D.; RAMMAL, E.; JAKSE, G.: "Iatrogenic tumorzellimplantation beim blasenkarzinom". *Urologe A.*, 27: 99, 1988.
13. FLAMM, J.; STEINER, R.: "Stellenwert der differenzierten transurethralen resektion beim primären oberflächlichen Harnblasenkarzinom". *Urologe A.*, 30: 111, 1991.
14. EL-ABBADY, A.A.; SHOUKRY, M.S.; HANNO, A.G. y cols.: "Repeated transurethral resection of recurrent superficial bladder tumors". *Scand J. Urol. Nephrol.*, 36: 60, 2002.
15. PYCHA, A.; LODDE, M.; LUSUARDI, L. y cols.: "Teaching transurethral resection of the bladder: still a challenge?". *Urology*, 62: 46, 2003.