



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

COMPARATIVA ENTRE HOMBRES Y MUJERES DE LA
EVOLUCIÓN DE LAS CISTECTOMÍAS EN ESTADIO
PATOLÓGICO pT4

COMPARISON OF CYSTECTOMY EVOLUTION
BETWEEN MEN AND WOMEN AT PATHOLOGICAL
STAGE pT4

Autor/a: CARLOTA VIGIL SOLÓRZANO

Director/es: AINARA AZUETA ETXEBARRIA
ROBERTO BALLESTERO DIEGO

Santander, junio 2023

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 EPIDEMIOLOGÍA	5
1.2 FACTORES DE RIESGO	6
1.2.1 FACTORES DE RIESGO INTERNO	6
1.2.2 FACTORES DE RIESGO EXTERNO.....	7
1.3 TUMORES VESICALES	8
1.4 CARCINOMA UROTELIAL	9
1.4.1 PATOGÉNESIS	9
1.4.2 HISTOPATOGENIA.....	10
1.5 ESTADIAJE	12
1.6 CLÍNICA	14
1.7 DIAGNÓSTICO	14
1.8 TRATAMIENTO	16
1.8.1 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.....	17
1.8.2 TRATAMIENTO ADYUVANTE	18
1.8.3 CIRUGÍA RADICAL Y DERIVACIÓN URINARIA	19
1.8.4 PRESERVACIÓN VESICAL.....	26
1.9 ENFERMEDAD AVANZADA METASTÁSICA	28
2. OBJETIVOS	29
3. MATERIAL Y MÉTODOS	30
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	30
3.2 VARIABLES RECOGIDAS	30
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31

4	RESULTADOS.....	31
4.1	REGISTRO CENSAL	31
4.2	ANATOMÍA PATOLÓGICA	34
4.3	SUPERVIVENCIA.....	35
4.4	RECIDIVA.....	37
5.	DISCUSIÓN	38
6.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	40
7.	CONCLUSIONES.....	40
8.	BIBLIOGRAFÍA	40

RESUMEN

Introducción: El carcinoma vesical es una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial. Aparece con mayor frecuencia en varones (3:1).

El estadio pT4 implica la diseminación extravesical a órganos adyacentes, diferentes entre hombres y mujeres. Para el tratamiento del CV en este estadio es esencial la cistectomía radical con linfadenectomía.

Objetivos: Analizar la diferencia entre la supervivencia y la tasa de recidiva hombres y mujeres con carcinoma urotelial pT4 tras tratamiento con cistectomía radical.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados de carcinoma urotelial de alto grado tratados con cistectomía radical con diagnóstico anatopatológico pT4 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). El estudio comprende las cistectomías realizadas entre agosto de 2014 y septiembre de 2022.

Resultados: Se analizaron 43 pacientes. La mediana de supervivencia global fue de 454 días en hombres y 938 días en mujeres. La mediana de supervivencia cáncer específica de 938 días en mujeres y 1395 días en hombres. Un 66,7% de los varones recidivó frente a un 40% de las mujeres.

Conclusión: En nuestra serie de tumores pT4 se observa una mejor supervivencia global en las mujeres tras la cistectomía con una mejor supervivencia cáncer específica en los hombres. Un mayor porcentaje de hombres presentaron recidiva de la enfermedad.

Palabras clave: cistectomía; mujeres; supervivencia; recidiva; evolución.

ABSTRACT

Introduction: Bladder carcinoma is one of the most frequent neoplasms worldwide. It occurs more frequently in men (3:1).

Stage pT4 involves extravesical spread to adjacent organs, which differs between men and women. Radical cystectomy with lymphadenectomy is essential for the treatment of BC at this stage.

Objectives: To analyse the difference between survival and recurrence rate in men and women with pT4 urothelial carcinoma after treatment with radical cystectomy.

Material and methods: Retrospective descriptive study of patients diagnosed with high-grade urothelial carcinoma treated with radical cystectomy with an anatopathological diagnosis of pT4 at the Marqués de Valdecilla University Hospital (MVUH). The study included cystectomies performed between August 2014 and September 2022.

Results 43 patients were analysed. Median overall survival was 454 days in men and 938 days in women. Median cancer-specific survival was 938 days in women and 1395 days in men. 66.7% of males recurred compared to 40% of females.

Conclusion: In our series of pT4 tumours we observed better overall survival in women after cystectomy with better cancer-specific survival in men. A higher percentage of men had recurrence of the disease.

Keywords: cystectomy; women; survival; recurrence; evolution.

1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma vesical (CV) es una neoplasia maligna que se genera en la vejiga. El subtipo histológico más frecuente es el carcinoma urotelial (representa aproximadamente el 90%). Pero también podemos encontrar otros como el carcinoma escamoso, el adenocarcinoma o carcinomas neuroendocrinos. (1)

El CV engloba un gran espectro de enfermedades desde formas poco agresivas a tumores altamente mortales.

Para diferenciarlos, el CV se clasifica en dos grupos en función de la afectación muscular propia, pudiendo distinguir entre tumores no músculo invasivos y músculo invasivos. (2)

Su importancia reside en las diferencias de pronóstico y supervivencia.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de vejiga es una de las neoplasias urológicas más frecuentes, siendo la décima en frecuencia a nivel mundial y la decimotercero más mortal. Se presenta el cuarto en orden de frecuencia en hombres y el quinto en mujeres.

En 2020 se diagnosticaron aproximadamente 573.000 nuevos casos, el 75% en varones. La enfermedad ocasionó alrededor de 213.000 muertes, siendo también el 75% de las mismas en varones.

El CV aparece con más frecuencia y de forma más agresiva en hombres que en mujeres. Con una relación de 3 mujeres afectadas por cada hombre.

Su incidencia y mortalidad varían en función de la zona geográfica: en EEUU y Europa Occidental se registran las tasas más altas, mientras que en Europa del Este y Asia se encuentran las más bajas. (3)

La incidencia del CV estandarizada por edad en Europa es de 29,1/100000 habitantes. En el caso concreto de España alcanza los 39/100000 habitantes.

En la mayoría de los casos los tumores vesicales son de tipo urotelial (90%). En torno al 75-85% de los pacientes diagnosticados de CV presentarán un tumor no músculo invasivo (NMI) y entre un 15-25% un tumor músculo invasivo (MI)(4)

Se espera que en 2023 el CV sea el quinto tumor diagnosticado con más frecuencia (cuarto en hombres y octavo en mujeres) siendo el décimo que más muertes producirá (quinto en varones y decimosexto en mujeres).(5)

La tasa de supervivencia a 5 años del cáncer de vejiga en términos generales es del 77% pero este dato dependerá en gran medida del estadio en el que se encuentre (clasificación explicada en el punto 1.4). (6)

Tabla 1: Tasa relativa de supervivencia a 5 años (6)

TMN	Tasa relativa supervivencia a 5 años
Estadio 0 solo	95%
Estadio 0, I, II	69%
Estadio III, IVa	35%
Estadio IVb	5%

1.2 FACTORES DE RIESGO

Podemos distinguir entre factores de riesgo internos y externos.

1.2.1 FACTORES DE RIESGO INTERNO

1.2.1.1 Edad

El riesgo de padecer cáncer de vejiga aumenta con la edad. El CV aparece sobre todo en varones y mujeres por encima de los 50 años, apareciendo aproximadamente el 80% de los casos en mayores de 60 años. Es rara la aparición de la enfermedad antes de los 40 años. La edad media de presentación en varones es de 69 años, retrasándose para las mujeres a los 71 años. (7)

1.2.1.2 Raza

El CV es dos veces más frecuente en hombres de raza blanca que en los de raza negra y alrededor de 1,5 más frecuente en las mujeres blancas que en las negras. (8)

1.2.1.3 Genética

Los cigarrillos entre sus componentes presentan aminas aromáticas (AA) además de hidrocarburos aromáticos policíclicos (HPA) y benzopirenos. Pequeñas alteraciones individuales de las vías de metabolización de estos componentes condicionan un mayor riesgo de desarrollar carcinoma vesical.

En el metabolismo de las aminas aromáticas participa una enzima, la N-acetiltransferasa (NAT) a nivel del hígado. Esta enzima presenta varios polimorfismos entre los que aparece NAT2 que da lugar al fenotipo de “acetilizadores lentos” con un mayor riesgo de presentar CV. Esta relación se encuentra aumentada si existe exposición a otros factores de riesgo, en específico el tabaco. Se ha observado este efecto tanto fumadores activos como crónicos.

Otras enzimas a destacar son la Glutation-S-transferasa M1 (GSTM1), que se encarga de metabolizar algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos y benzopirenos y la glutatión S-transferasa T1 (GSTT1) que cataliza la conjugación de químicos industriales como el dióxido de etileno. Estas dos presentan también varios polimorfismos genéticos. Cabe resaltar en este caso el genotipo nulo que se asocia a la ausencia de función de las enzimas y que se asocia con un mayor riesgo de CV.

En algunos estudios, la presencia de NAT2 con exposición a aminas aromáticas multiplica por dos la probabilidad de desarrollar el carcinoma vesical, incrementándose

aún más el efecto cuando se asocia a la presencia del genotipo nulo de GST. En este último caso, el riesgo de padecer carcinoma vesical aumenta un 70% con respecto a los acetilizadores rápidos e intermedios de NAT2. (9,10)

1.2.2 FACTORES DE RIESGO EXTERNO

1.2.2.1 Tabaco

El tabaco es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer vesical. Se estima que es responsable de alrededor del 50% de los casos de este tumor.

Contiene aminas aromáticas como beta-naftilamina o hidrocarburos policíclicos aromáticos que son cancerígenos cuya relación con el cáncer de vejiga es conocida.

La diferencia en cuanto a incidencia con los sexos se atribuye al mayor uso histórico del tabaco en los hombres. (8) Sin embargo las tendencias están cambiando, estamos viendo un aumento de la tasa del consumo de tabaco en mujeres y una disminución en hombres lo que nos hace esperar un aumento en la tasa de incidencia del cáncer de vejiga en estas, llegándose incluso a igualar al de los hombres.

1.2.2.2 Dieta

Es importante destacar el café cuando hablamos de alimentos relacionados con el carcinoma vesical. Diferentes estudios lo sitúan como un factor de riesgo importante para su desarrollo (el primero en 1971). Sin embargo, no se ha llegado a discernir claramente si la mayor tasa de pacientes con cáncer de vejiga que consumen de forma habitual esta bebida se debe a los efectos carcinógenos de la bebida en si misma o al uso concomitante de café y tabaco.

Se ha visto una ligera asociación protectora entre el consumo de frutas y verduras y el CV. Estos efectos se atribuyen al consumo de vitaminas A y C, folatos y carotenos, pero las evidencias son similares a las observadas en otros tipos de tumores.

Los alimentos que modifican el pH de la orina pueden aumentar el daño de la misma sobre la vejiga, favoreciendo la inflamación y procesos de carcinogénesis sobre ella. (7)

1.2.2.3 Riesgo ocupacional.

Las profesiones con exposición de aminas aromáticas e hidrocarburos policíclicos aromáticos se consideran de riesgo para el desarrollo de cáncer de vejiga.

Las primeras AA identificados como responsables del CV son la 2-naftilamina y la bencidina. Después se identificaron otras; 4-cloro-o-toluidina, 4-aminobifenol y 4-4-metilene-bis (2-cloroanilina).

Estas se liberan en la industria del aluminio y se usan como antioxidante en la industria del caucho. Además, también están presentes en los tintes, lo que hace de peluqueros y pintores profesionales de riesgo.

También se ha establecido relación entre el CV y el polvo del cuero, aunque no de forma unánime. Los trabajadores del cuero se considerarían de riesgo tanto por la liberación de polvo de cuero en su manipulación como por la exposición a tintes

los HPA que se han asociado más fuerza al desarrollo de CV son el benzo(a)antraceno, el benzo(a)pireno y en dibenzo(a,h)antraceno. Se producen en la combustión de materia orgánica y en la extracción y consumo de combustibles fósiles.

La exposición a estas sustancias se establece por vía respiratoria y dérmica. Por ello se consideran de riesgo a los trabajadores de la industria metalúrgica, de las plantas termoeléctricas, la minería de carbón, la pavimentación y la refinería de petróleo entre otras.

Otras profesiones donde se produce la exposición a HPA, aunque en menores concentraciones que las anteriores, son en las que se produce la combustión de motores diésel. Se han descrito riesgos en taxistas, conductores de autobuses, camioneros y mecánicos (11–13)

1.3 TUMORES VESICALES

En la vejiga podemos distinguir una capa mucosa, formada por el urotelio y la lámina propia, una capa muscular; compuesta por el músculo detrusor, y una capa serosa que la recubre.

El urotelio se caracteriza por su gran elasticidad y está presente en el sistema urinario: vejiga, uréteres, sistemas pielocicatricial, uretra prostática y tercio proximal del pene.

Presenta tres estratos (basal, intermedio y superficial), y de media tiene 7 u 8 capas de células pseudoestratificadas. Las células más superficiales, también llamadas células paraguas, son las más grandes y presentan una membrana rígida trilaminar única formada por unas proteínas específicas (uroplaquinas). Las células que encontramos en el estrato basal son las más pequeñas conteniendo un único núcleo.

Cuando la vejiga está vacía se forman los denominados núcleos de Brunn, donde encontramos células columnares productoras de moco.

Es muy importante tener en cuenta la histología de las lesiones que asientan en la vejiga a la hora de establecer el pronóstico y tratamiento de las mismas (13)

Según la clasificación de la OMS de 2022 podemos diferenciar los tumores vesicales en base a su histología en seis grandes grupos. Dentro de ellos se distinguen varios subgrupos.

Tabla 2: Clasificación OMS 2022

Tumores uroteliales	Neoplasias de células escamosas
Neoplasias uroteliales no infiltrantes	Papiloma escamoso del tracto urinario
Papiloma urotelial	Carcinoma de células escamosas
Papiloma urotelial invertido	Carcinoma verrucoso de la vejiga

Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad	Carcinoma escamoso puro
Carcinoma urotelial papilar no infiltrante de bajo grado	Neoplasias glandulares
Carcinoma urotelial papilar no infiltrante de alto grado	Adenomas
Carcinoma urotelial in situ (CIS)	Adenoma vellosos
Neoplasias uroteliales infiltrantes	Adenocarcinomas
Carcinoma urotelial infiltrante	Adenocarcinoma, NOS
Neoplasias uracales y diverticulares	Neoplasias uretrales
Carcinoma uracal	Carcinomas ureterales de glándula accesoria
Carcinoma diverticular	Adenocarcinoma de la glándula de Littré
Tumores de tipo Mülleriano	Adenocarcinoma de la glándula de Skene
Adenocarcinoma de célula clara del tracto urinario	Adenocarcinoma de la glándula de Cowper
Carcinoma endometroide del tracto urinario	

Además, los carcinomas uroteliales pueden caracterizarse en alto o bajo grado histológico en función de la atipia y las mitosis que presenten.

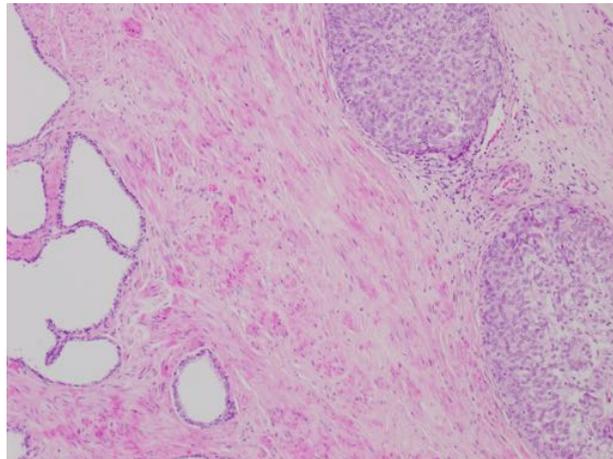


Ilustración 1: Estroma prostático infiltrado por carcinoma urotelial de alto grado

1.4 CARCINOMA UROTELIAL

El carcinoma urotelial invasivo (CUI), como ya se ha indicado anteriormente, es la lesión maligna que más frecuentemente encontramos en la vejiga.

1.4.1 PATOGÉNESIS

El urotelio vesical se caracteriza por una alta tasa de mutagénesis. Esto genera un espacio favorable para el desarrollo del CU.

El carcinoma urotelial se desarrolla a través de vías moleculares paralelas a la clasificación histológica. Por lo general estas lesiones presentarán características histológicas de alto grado.

Existe la posibilidad de encontrarnos con un CUI de bajo grado, sin atipia nuclear marcada. Si bien es muy poco frecuente y no existen unos criterios estandarizados para definirlo algunos autores lo correlacionan con un mejor pronóstico por lo que el CU debe de ser siempre caracterizado histológicamente.

Clásicamente las lesiones de bajo grado se han relacionado con una menor progresión pero una mayor tasa de recidiva mientras que las lesiones de alto grado suelen asociarse con CIS y asocian un mayor tasa de progresión.

Mediante el análisis genómico del CU se han llegado a detectar alteraciones significativas en el número de copias de cromosomas, incluyendo estas tanto a nivel del brazo cromosomal como amplificaciones (mayormente en oncogenes como BCL2L1, YWHAZ o NECTIN4) y deleciones locales (sobre todo en genes supresores tumorales como CDKN2A, RB1 o NCOR1).

El CV característicamente alberga una gran cantidad de mutaciones somáticas. Cabe destacar la mutación de APOBEC en el caso de carcinoma uroteliales músculo invasivos, en los que está presente en aproximadamente dos tercios de las ocasiones.

Otra mutación somática que frecuentemente encontramos es ERCC2, que se asocia con alteraciones en la reparación del DNA por mal funcionamiento de la enzima ADN helicasa.

Las mutaciones más frecuentes en el carcinoma urotelial se encuentran en la región promotora TERT, pueden aparecer en todos los grados y estadios del CU y a través de todo el espectro de formas histológicas pero no suele aparecer en condiciones iniciales.

Estas mutaciones provocan un aumento en la actividad de los telómeros y tienden a aparecer en ancianos que desarrollan CU con un alto número de mutaciones y alteraciones en el número de copias.

La aparición de mutaciones en TERT en estadios tempranos sugiere CU de componente hereditario.

1.4.2 HISTOPATOGENIA

El CU destaca por su gran diversidad en cuanto a aparición morfológica. Una única lesión puede albergar una mezcla de epitelio convencional con varios subtipos histológicos bien definidos con áreas de diferente diferenciación celular.

Los principales marcadores inmunohistoquímicos que apoyan un linaje urotelial son GATA3, uroplaquinas (2 y 3) y citoqueratinas de alto peso molecular. La tasa de expresión de estos es variable.

Frecuentemente, aunque no siempre, expresan CK7 y CK20.

1.4.2.1 Subtipos histológicos

Es importante la diferenciación de los subtipos histológicos de carcinoma urotelial ya que conllevan diferente pronóstico y tratamiento. Pueden llegar a simular otros tumores no uroteliales.

La presencia de lesiones vesicales precursoras como CIS o papiloma no invasivo es de utilidad en el caso de que la infiltración tumoral sea una posibilidad (como sería en el caso de extensión local de adenocarcinoma colorrectal).

Tabla 3: Subtipos histológicos según la OMS 2022

SUBTIPO HISTOLÓGICO	CARACTERÍSTICAS
CU EN NIDOS	Nidos de células aparentemente normales (porción superficial) o células atípicas (profundidad) en estroma mixoide, focalmente desmoplástico o no reactivo.
CU TUBULAR Y MICROCÍSTICOS	Células con estructuras tubulares o microcísticas. Infiltración profunda irregular afectando a la muscular propia.
CU MICROPAPILAR	Múltiples grupos celulares sin centro fibrovascular. Células tumorales con núcleo en la periferia y ocasional distorsión del contorno nuclear por vacuolas (forma de anillo). La invasión linfovascular es frecuente y CIS está presente en más de la mitad de las ocasiones. Es agresivo. Frecuente sobreexpresión de ERBB2.
CU LINFOEPITELIOMATOIDE	Compuesto por la agregación sincitial de células uroteliales en un infiltrado inflamatorio polimórfico denso. Similar morfológicamente al carcinoma nasofaríngeo. Destaca su positividad para PDL1, lo que hace de la inmunoterapia una opción terapéutica factible.
PLASMOCITOIDE	Células únicas dispersas o en agrupación lineal, sin mucina extracelular. Puede expandirse con facilidad a otros planos. Característica mutación CDH1. CD138 suele ser positivo.
CÉLULAS GIGANTES	Raro y agresivo. Se caracteriza por células tumorales pleomórficas gigantes.
CU RICO EN LÍPIDOS	Presenta células similares a lipoblastos con una o más vacuolas citoplasmáticas de componente lipídico. Supervivencia a los 5 años del 42%.
CÉLULAS CLARAS	Acumulación de glucógeno en las células tumorales. Diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma de células claras.
SARCOMATOIDE	Se caracteriza por presentar áreas indistinguibles de un sarcoma. Puede presentar desde patrón celular anodino hasta células completamente indiferenciadas. Es particularmente agresivo, la supervivencia a 5 años es del 28% y la mediana de 14 meses.

CU POBREMENTE DIFERENCIADO	Incluye carcinomas que carecen de características morfológicas que apunten a un origen urotelial. La presencia concomitante de CU convencional o CIS ayudaría a confirmar su diagnóstico.
-----------------------------------	---

1.4.2.2 Diferenciación celular

El CUI puede presentar diferenciación divergente. La más frecuente es la de tipo escamoso.

Tabla 4: Diferenciación celular CU según OMS 2022

TIPO DE DIFERENCIACIÓN	CARACTERÍSTICAS
ESCAMOSA	30-40% de los casos. Transición de morfología normal a escamosa por los puentes de intracelulares o la queratinización.
GLANDULAR	18% de los casos. Suele ser de tipo intestinal, similar al adenocarcinoma colorrectal.
TROFOBÁSTICA	Componente de células trofobásticas. Puede llegar a ser indistinguible del coriocarcinoma. Producen la elevación de beta-HCG.
MULLERIANA	Combinación de patrones de crecimiento sólido, túbuloquístico y papilar. Es característica la presencia de células en tachuela con eosinofilia o citoplasma claro.

(12)

1.5 ESTADIAJE

Una correcta estadificación del carcinoma vesical es importante para la determinación de un correcto pronóstico y manejo clínico de la enfermedad.

Para ello usamos el sistema TNM basado en las características del tumor primario (T), la afectación de los ganglios linfáticos (N) y las posibles metástasis (M). Se utilizan datos de imagen e histológicos.

Tabla 5: Clasificación TNM según AJCC

T	TX	El tumor no puede ser evaluado
	T0	No hay evidencia de tumor primario
	Ta	Carcinoma papilar no invasivo
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Tumor alcanza la lámina propia

	T2	Invade la muscular propia		
		T2a	Invade la parte superficial de la muscular propia (primera mitad)	
		T2b	Invade la parte profunda de la muscular propia (segunda mitad)	
	T3	El tumor alcanza el tejido perivesical		
		T3a	Microscópicamente	
		T3b	Macroscópicamente	
	T4	Tumor extravesical invade otros órganos		
		T4a	Próstata, vesículas seminales, útero o vagina	
T4b		Pared pélvica o abdominal		
N	NX	Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluado		
	N0	No están afectados		
	N1	Afectación de un solo ganglio regional en la pelvis		
	N2	diseminación a 2 o más ganglios regionales en la pelvis		
	N3	Diseminación a los ganglios linfáticos iliacos comunes		
M	MX	Metástasis no valorables		
	M0	No hay metástasis		
	M1	Hay metástasis a distancia		
		M1a	Limitada a los ganglios linfáticos más allá de las iliacas comunes	
		M1b	Metástasis a distancia en otros órganos	

Teniendo en cuenta los parámetros anteriores la AJCC establece una serie de estadios pronósticos para el CV. (14)

Estadio	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
IIIA	T3a,T3b,T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
IIIB	T1-T4A	N2, N3	M0
IVA	T4b	N0	M0
	cualquier T	cualquier N	M1a
IVB	cualquier T	cualquier N	M1B

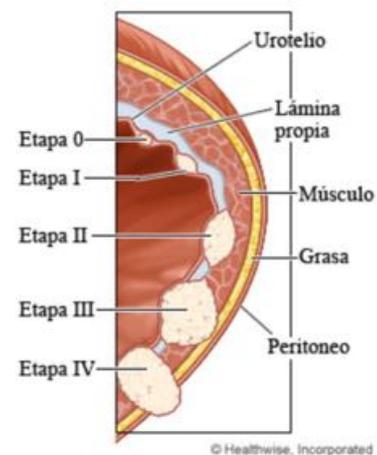


Ilustración 2 (67)

Tabla 6: Estadios pronósticos según la AJCC, 2017

Los carcinomas vesicales músculo invasivos se categorizarán con un grado igual o superior a T2. Los que no llegan a invadir la muscular propia (NMI) pertenecerán al estadio Ta-T1.

Dentro de los NMI tiene especial relevancia determinar el subestadiaje T1, ya que la afectación de la lámina propia se considera una prueba de la naturaleza invasiva del tumor. Hay otros métodos para evaluar esta naturaleza invasiva pero no existe consenso mundial en cuáles utilizar(14)

1.6 CLÍNICA

La hematuria es el síntoma que más frecuentemente se aparece en el CV. Jones et al lo relacionó en su estudio en 2007 con un valor predictivo positivo a los 3 años de 7,4% en varones (IC 95%: 6,8-8,1) y de 3,4% en mujeres (IC95%: 2,9-4). (15)

Otros síntomas también frecuentes son la clínica miccional de llenado (urgencia urinaria, frecuencia miccional aumentada) y síntomas irritativos (disuria).(16)

1.7 DIAGNÓSTICO

Ante un paciente con hematuria o sospecha de carcinoma vesical se realiza en primer lugar una citología urinaria. Es una prueba sencilla cuya sensibilidad dependerá del grado de diferenciación de la lesión vesical, es más alta en tumores de alto grado (84%) con respecto a los de bajo grado (16%). Presenta una alta especificidad. (17)

Existen diferentes marcadores urinarios (NMP22 y CYFRA 21-1 o UBC) como alternativa a la citología. La sensibilidad agrupada de estos marcadores se encuentra entre el 50 y el 80% (más alta que la de la citología) y tienen una especificidad entre el 70 y el 90% (más baja que la citología). En la práctica no se suelen utilizar. (17)

También se realiza ante esta sospecha una ecografía, que presenta una sensibilidad de hasta el 95% si bien es observador dependiente. En ella el tumor vesical se define como una formación ecogénica que crece desde la pared hacia el interior.

Esta prueba nos permite discernir el potencial de malignidad mediante las características de la base de implantación del CV. La rigidez de la pared vesical, su desestructuración o los ecos anormales lo pueden indicar.

Además, con esta prueba se podría observar el hígado, foco importante de metástasis a distancia. También las vesículas seminales y la próstata en el hombre y el útero y los ovarios en la mujer, que por proximidad pueden verse afectadas. (18,19)

Ante la una citología positiva y/o una ecografía sugestiva de CV se continúa el estudio con otras pruebas de imagen como la cistoscopia y la TC.

La cistoscopia evaluará la integridad de la vejiga y la tomografía computarizada (TC) de toda la vía urinaria.

La sensibilidad de la TC para la detección de tumores pequeños o planos de urotelio es limitada. Como estos tumores son más frecuentes en la vejiga que en el resto de la vía

urinaria, en la evaluación de pacientes con sospecha de carcinoma urogenital de rutina se realiza con cistoscopia pero no ureteroscopia, que solo se hará si se observan lesiones en TC que deben ser evaluadas.

La cistoscopia y la TC presentan una sensibilidad para la detección de CV de 0,87 y una especificidad de 1 y 0,99 respectivamente con un valor predictivo positivo de 0,98 y 0,91 y un valor predictivo negativo de 0,98.(16)

Existe la posibilidad de realizar una cistoscopia fluorescente en caso de que la cistoscopia con luz blanca sea negativa, pero persista la sospecha clínica. Se realiza mediante la administración de un fotosensibilizador o precursor (normalmente ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o hexalaminolevulinato (HAL)) aplicándose posteriormente luz azul de 375-440nm.

Se ha visto que la cistoscopia mediante esta técnica es más sensible en la detección de tumores malignos (especialmente CIS) frente a la cistoscopia con luz blanca. Sin embargo, puede haber falsos positivos en caso de RTU reciente o procesos inflamatorios (20). La Asociación Europea de Urología (AEU) recomienda la utilización de esta técnica en caso de cistoscopia con luz blanca negativa pero con citología urinaria positiva, con una recomendación fuerte.

Actualmente la combinación de citología urinaria y cistoscopia se considera el método más fiable para el diagnóstico inicial.(16)

De forma rutinaria para el diagnóstico de extensión del carcinoma vesical MI se realiza TC con contraste debido a la excelente resolución espacial que presenta y accesibilidad, reservándose la RMN únicamente para pacientes con la función renal defectuosa, alérgicos al contraste o pacientes muy jóvenes para evitar la radiación.

La capacidad de la TC para determinar la invasión del músculo detrusor es limitada, pero puede solventarse con la utilización de la TC con detección espectral.(21)

Para confirmar o descartar el diagnóstico está indicada la realización de una resección transuretral (RTU) de la lesión, para así también establecer el grado de invasión y el pronóstico. En el caso de los tumores Ta y T1, esta técnica nos permite tratar el tumor con la eliminación de las lesiones visibles.

Es importante que se incluya en la resección fragmentos del músculo detrusor para caracterizar correctamente el estadiaje del CV, y en el caso de que se trate de un tumor Ta o T1, disminuir las recidivas y la enfermedad residual. (17)

En el caso de los tumores de alto grado, está indicada la realización de biopsias aleatorizadas de la mucosa aparentemente normal para descartar la presencia de CIS concomitante.

Sin embargo, ante la presencia de Ta o T1 no se recomienda su realización de forma rutinaria, ya que la posibilidad de encontrar CIS es extremadamente baja (menos de 2%). (20)

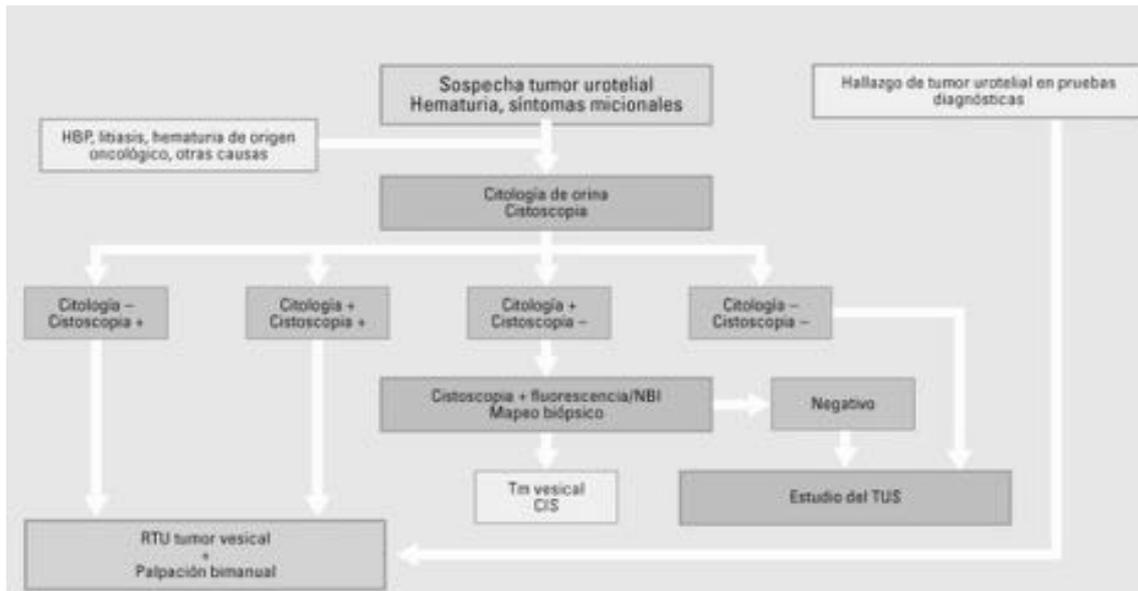


Ilustración 3: Protocolo diagnóstico de la neoplasia de la vía urinaria (68)

En los últimos años se está incorporando el sistema VI-RADS (Vesical Imaging-reporting data system), que se basa en la la RMN multiparamétrica para determinar la probabilidad de presencia o ausencia infiltración muscular del tumor.

Este sistema diferencia 5 niveles: 1 y 2 indican baja probabilidad de IM, 3 implica riesgo intermedio, 4 probable presencia de IM y 5 infiltración muscular o más allá de la vejiga. La clasificación del tumor en estos niveles se basa en una puntuación obtenida a partir de hallazgos radiológicos estructurales en la secuencia T2, dinámicos con contraste y por la técnica de difusión. (22) También puede utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento del CV.

En distintos metaanálisis se ha determinado que presenta una sensibilidad para determinar la invasión muscular del tumor de entre el 0,83 y el 0,90 (IC95% 0,70-0,95) y especificidad entre 0,90-0,97 (IC95% 0,83-0,98) cuando se toma la puntuación 3 como valor umbral. Idealmente debería realizarse antes de la RTU o al menos 2 semanas después de ella.(21)

1.8 TRATAMIENTO

El eje del tratamiento del carcinoma vesical músculo infiltrante es la cistectomía radical (CR) con linfadenectomía, que es capaz de mejorar la supervivencia y el control local de la enfermedad.

La terapia neoadyuvante es de elección, sobre todo en paciente con intención curativa. Está más asentada que la quimioterapia adyuvante, que se administra en pacientes con variables de agresividad tras CR.(23)

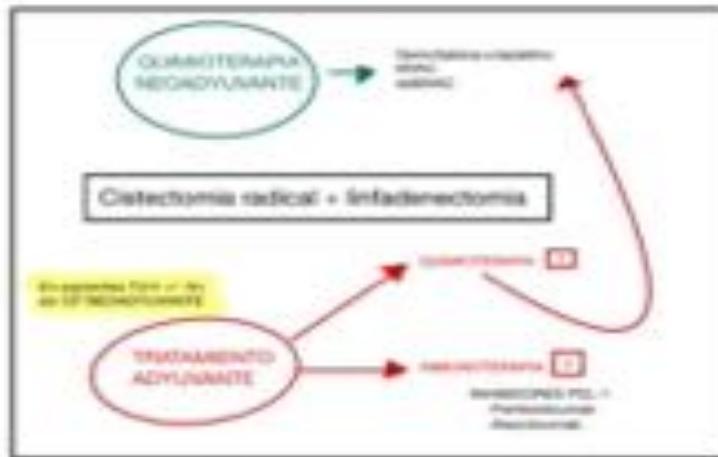


Ilustración 4: Tratamiento CVMI

1.8.1 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La quimioterapia (QT) basada en cisplatino en el tratamiento del CVMI ha sido utilizada desde los años 80 y su uso se ha correlacionado con una mejor supervivencia.

En un ensayo realizado por Scher et al. se trataron 50 pacientes con 1-5 ciclos de metrotexato, vinbastina, doxorubicina y cisplatino (MVAC) y 30 de estos se sometieron a una cistectomía radical posteriormente. De estos, el 33% consiguió una respuesta patológica completa y un 17% consiguió una disminución de la clasificación tumoral a menos de T2. (24)

El ensayo BA06 30894 (estudio en fase III de quimioterapia neoadyuvante T2G3, T3 y T4a, N0-X M0 de carcinoma urotelial (estudio colaborativo MRC/EORTC)) es el estudio más grande completado sobre la utilización de quimioterapia neoadyuvante. En este ensayo 976 pacientes con CVMI recibieron cisplatino, metrotexato y vinbastina (CMV) neoadyuvante o no recibieron ningún tratamiento antes de una cistectomía radical o radioterapia. Con una mediana de seguimiento de 8 años el CMV neoadyuvante mejoró la supervivencia a 10 años del 30 al 36% (IC95% 0,72-0,99). (25)

Un metaanálisis de 11 ensayos clínicos que engloban más de 3000 pacientes demostró un beneficio de la quimioterapia neoadyuvante en la supervivencia global a los 5 años del 5% y una reducción del 14% en el riesgo de muerte (IC95% 0,77-0,95). (26)

Por lo tanto, el uso de quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino se ha convertido en el estándar de tratamiento para los pacientes con CVMI T2-4 N0 M0.

Para mejorar la tolerabilidad del tratamiento quimioterápico, se utiliza la combinación de gemcitabina y cisplatino (GC), con una eficacia similar a MVAC pero con menos reacciones adversas.

Otra estrategia para mejorar la tolerancia a la MVAC es la administración en forma de dosis densas (ddMVAC), que consiste en la asociación de esta con un factor estimulante de las colonias de granulocitos en ciclos de dos semanas.

En un estudio realizado por la asociación francesa de Urología V05 VESPER (identificador NCT01812369) se aleatorizaron 500 pacientes con cT2-cT4N0M0 para recibir ddMVAC y GC. Se demostró mejor tasa de regresión con ddMVAC en comparación con GC, pero con mayores efectos adversos.

Determinar quiénes son los pacientes que más se van a beneficiar de la quimioterapia neoadyuvante sigue siendo un reto.

Se ha visto mayor respuesta en los CV que presentan mutaciones en los siguientes genes involucrados en la reparación del ADN: ATM, RB1, FANCC y ERCC2. (27)

En el caso de pacientes con disminución del filtrado glomerular la utilización de otros fármacos más nefrotóxicos como el carboplatino quedan descartados por considerarse menos efectivos y se opta por la administración de cisplatino en dosis divididas para disminuir su nefrotoxicidad.

Algunos de los factores pronósticos son: una capacidad limitada para realizar las actividades cotidianas (índice de Karnofsky $\leq 80\%$) y la presencia de metástasis viscerales.

La presencia de estos implica una menor supervivencia global, que puede llegar a reducirse hasta un 70% en el caso de que el paciente presente ambos.

También es importante valorar la localización de las metástasis. La supervivencia a 5 años es menor en pacientes con metástasis ganglionares frente a los pacientes con metástasis viscerales.

La edad en si misma no se considera un factor de riesgo independiente. (23)

1.8.2 TRATAMIENTO ADYUVANTE

1.8.1.1.1 Quimioterapia

La Asociación Europea de Urología (AEU) recomienda la quimioterapia adyuvante para los pacientes con carcinoma urotelial de alto grado (T3-T4) y/o N+ que no hayan recibido quimioterapia neoadyuvante. (28)

El metaanálisis realizado por Leow et al. en el que se incluyeron 945 pacientes concluyó el beneficio de la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino en pacientes con CVMI. Además, se observó un mayor tiempo libre de enfermedad en aquellos con estadio N+.(29)

1.7.1.2.2 Inmunoterapia

Casi la mitad de los pacientes con CVMI no se encuentran en condiciones de recibir cisplatino pese a ser el tratamiento más eficaz. Son los llamamos pacientes no aptos,

que presentan por lo menos uno de los siguientes criterios: estadio funcional mayor que 1 según la escala ECOG, filtración glomerular menor de 60 ml/min, pérdida audiométrica de grado mayor o igual a 2, neuropatía periférica mayor de 2 o insuficiencia cardíaca mayor de 3 según la New York Heart Association.

Concretamente, la suma de un filtrado menor de 60 ml/min junto con un estado funcional de grado 2 o superior, condicionan una respuesta muy limitada a la quimioterapia (26%) y una elevada toxicidad medicamentosa (26%).

Se ha comprobado que los inhibidores de puntos de control inmunitario (IPCI) son eficaces en el tratamiento de primera línea del CVMI. Pembrolizumab y atezolizumab fueron aprobados por la FDA y la EMA en 2017, con una tasa de respuesta global del 24% y 23%. Además, son fármacos con un elevado perfil de seguridad.

Se restringe su uso a pacientes con niveles altos de PDL-1 (el 30% aproximadamente) debido a los resultados obtenidos en ensayos clínicos como el IMvigor 130 (atezolizumab) y el Keynote 361 (pembrolizumab), que los comparan con la quimioterapia. El análisis interno de estos estudios atribuye una menor supervivencia global de la inmunoterapia frente a la quimioterapia en pacientes con poca expresión de PDL-1. (23,30)

1.7.1.2.3 Radioterapia

El CV es un tumor radiosensible, sin embargo, la radioterapia (RT) no forma parte del tratamiento de elección y se reserva para situaciones muy concretas.

Se puede utilizar en caso de que se decida llevar a cabo un triple terapia, donde se administrará después de la RTU y junto con la QT. (31)

Actualmente se está estudiando el uso de la RT adyuvante para reducir la tasa de recurrencias locales en el tratamiento del carcinoma vesical avanzado (NRG-GU001, en fase II).

1.8.3 CIRUGÍA RADICAL Y DERIVACIÓN URINARIA

Como ya se ha comentado anteriormente, la cistectomía radical (CR) con linfadenectomía y derivación urinaria es el tratamiento de elección para el CVMI.

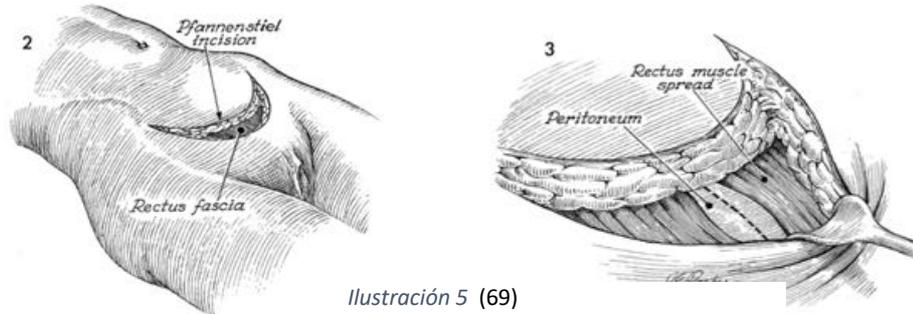
En el caso de los hombres la CR incluye la extirpación de la próstata y las glándulas seminales (32)

En las mujeres se llevará a cabo una doble anexectomía bilateral en la que se extirparán el útero, los ovarios, las trompas de Falopio y la parte anterior de la vagina. (33)

El Gold Standard para el tratamiento del CVMI es la cistectomía radical abierta (CRA), aunque también puede realizarse en algunas ocasiones mediante abordajes menos invasivos como el laparoscópico (CRL) o el robótico (CRAR).

Para la realización de la CRA se coloca al paciente en la mesa quirúrgica flexionada, de manera que se abre el área entre el ombligo y el pubis. Se coloca una sonda vesical de 22Fr con un balón de 35ml introduciéndose aproximadamente 50ml de agua estéril en el balón.

Se realiza una incisión de Pfannenstiel abdominal inferior o una incisión en la línea media. Después se separa los músculos rectos, desarrollándose el espacio de Retzius.



Una vez se ingresa en la cavidad peritoneal, se explora de forma sistemática para detectar cualquier indicio de metástasis. Se identifica el uraco y se liga a por debajo del ombligo para posteriormente realizar dos incisiones en el peritoneo, una a cada lado de la vejiga.

En el caso del hombre en este punto se buscan los conductos deferentes por fuera de la vejiga, se ligan y dividen. En la mujer se liga y divide el ligamento redondo y los vasos ováricos en el ligamento infundibulopélvico.

Las adherencias que pueda presentar el colon descendente izquierdo deben de ser disecadas para la completa exposición vesical con la ayuda de un separador autoestático.

Para la disección pélvica se dividen las ramas de la artera hipogástrica que no se liga, para evitar el posible compromiso del flujo sanguíneo a la arteria pudenda interna. Seguidamente se identifican los uréteres y se los divide lo más cerca de la vejiga que sea posible conservando el borde libre de tumor.

En ocasiones es posible la conservación de los haces neurovasculares en esta cirugía, que es especialmente importante si van a realizar derivaciones urinarias competentes. Habitualmente el carcinoma urotelial no se extiende más allá de la próstata, quedando estos libres de invasión.

Para finalizar, se realiza una incisión en la fascia endopelviana y se separan los ligamentos puboprostáticos. El complejo venoso dorsal se divide y se sutura. A continuación, se divide la uretra. Si se va a realizar una uretrectomía se disecciona por debajo de la sínfisis del pubis, pero si se considera la derivación urinaria competente se analizan cortes congelados de la uretra prostática y el vértice de la próstata. De ser positivos deberán considerarse otras derivaciones alternativas.

Posteriormente se divide el músculo esfínter externo de la uretra, se disecciona el haz neurovascular de la próstata y se dividen y ligan el resto de los pedúnculos. Se puede

evitar la pérdida de orina a después de la división de la uretra con una ligadura gruesa alrededor de la uretra a nivel del vértice. Para finalizar se extrae la pieza.

En el caso de la mujer se tracciona le útero hacia delante, lo que facilita una buena exposición para la incisión sobre el fondo de saco y se aleja la pared vaginal del rectosigmoideo.

En este momento se abducen las piernas y se cola un hisopo de grasa impregnada de yodopovidona en la vagina, de tal manera que se facilita la identificación del cuello uterino en la vagina posterior y la disección por debajo del mismo.

Para la uretrectomía se identifican y dividen los ligamentos suspensorios pubouretrales (análogos de los puboprostáticos en el hombre). Se identifica y liga el complejo venoso dorsal, disecando la uretra. En este momento se completa exanteración pélvica anterior completa.

Para el abordaje laparoscópico y el asistido por robot el paciente se coloca en litotomía con posición de Trendelenburg forzada a 20-25º y los brazos extendidos a los lados del cuerpo. Se coloca un catéter Foley 18Fr.



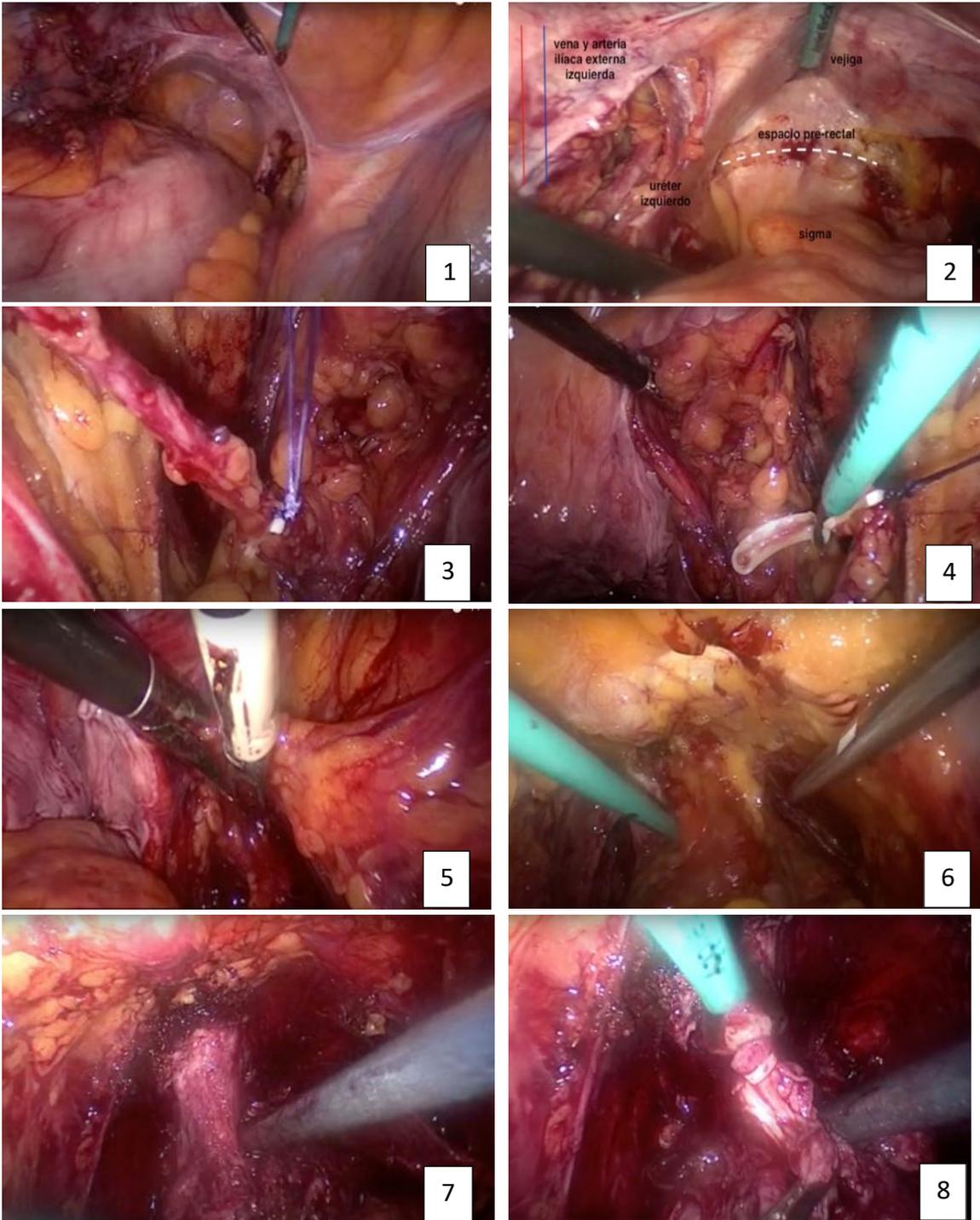
*Ilustración 6:
Trendelenburg position(70)*

Tanto en el abordaje laparoscópico como en el asistido por robot inicialmente se realiza una peritonectomía transversal en el fondo de saco de rectovesical y una disección del conducto deferente y las vesículas seminales, que se mantienen en bloque con la vejiga.

Posteriormente se realiza una incisión en la fascia de Denonvilliers, que permite desarrollar un plano entre la cara posterior de la próstata y el recto. Se identifican y seccionan lo uréteres distales, enviando el margen distal para su estudio.

Después se identifican y ligan los pedículos laterales y posteriores de la vejiga y la próstata para luego realizar la disección del espacio perivesical y retropúbico de Retzius.

Por último, se realiza la incisión de la fascia endopelviana y la división de la uretra, con lo que se separa la pieza. (8)



1,2 Disección espacio recto-vesical; 3,4 Disección uréteres; 5 Disección pedículos; 6 Espacio de Retzius; 7,8 Disección uretra.(71)

En el caso de las mujeres con CVMI para la correcta manipulación de la zona en ocasiones se puede sujetar el útero con una sutura desde el exterior.

Se coloca el útero en anteversión y se secciona a nivel del saco vaginal posterior en dirección distal a la uretra con la escisión de una pieza vaginal en bloque con la pieza vesical.

Mediante un abordaje transvaginal, se marca circunferencialmente el meato ureteral externo y la uretra distal con un bisturí de electrocauterización. Posteriormente se libera la pared vaginal anterior y se extrae a través de ella la totalidad de la pieza embolsada.

A continuación, se forma una neovagina.

1.8.3.1 Derivaciones urinarias

Las derivaciones urinarias se diferencian en continentes e incontinentes.

Las derivaciones incontinentes que más se realizan sin el conducto ileal y la ureterostomía cutánea.

En concreto en forma de conducto ileal es la que asocia una menor tasa de complicaciones intra y perioperatorias. Consiste en la resección de un segmento ileal de 15-20cm que comunica la vía urinaria con el exterior. Uno de sus extremos se anastomosa con los uréteres y con el otro se crea una estoma terminal cutáneo.

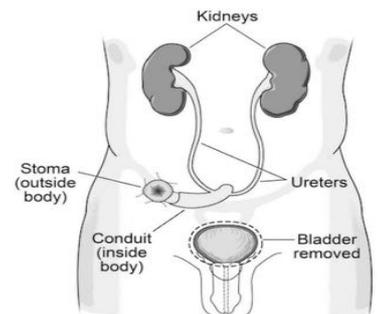


Ilustración 7: Conducto ileal. (72)

Se coloca también un catéter ureteral doble J en cada riñón a través del conducto atravesando la anastomosis ureteroileal.

La ureterostomía o derivación cutánea consiste en la anastomosis de ambos uréteres directamente a la piel, donde se colocan 1 o 2 estomas en la pared anterior del abdomen.

La derivación urinaria continente que más frecuentemente se realiza es la enterocistoplastia o neovejiga ileal. Existen varios tipos.

En el caso de la neovejiga tipo Studer, se reseca una longitud de 40-60cm de íleon distal. Se abre por el borde antimesentérico dejando los últimos 10-14cm intactos. El borde libre se sutura creando un reservorio con forma esférica, dejando al parte más declive para la anastomosis de la uretra.

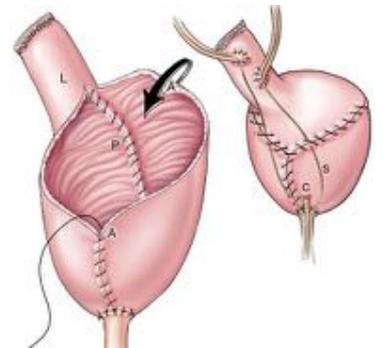


Ilustración 8: Neovejiga tipo Studer (73)

En la parte que se había reservado se realizan las anastomosis ureterales sin tensión y se colocaran catéteres mono o doble J.

Para finalizar se coloca una sonda vesical de enterocistoplastia para facilitar el drenaje vesical.

En ambos casos se anastomosan los extremos intestinales de forma laterolateral para restablecer el tránsito intestinal.

(8,34,35)

1.8.3.2 Complicaciones

La CR es una operación compleja asociada a una elevada tasa de morbilidad y mortalidad.

En la última década se ha asociado a una mortalidad entre 1-3,9% y se han visto series con tasas de complicaciones entre 11-68%. (36)

La CR abierta (CRA) es considerada actualmente el gold standard en el abordaje terapéutico del carcinoma vesical músculo infiltrante. En los últimos tiempos se ha intentado estudiar si con abordajes menos invasivos como son el laparoscópico (CRL) o asistido por robot (CRAR) se presentan tasas de complicaciones más reducidas. (37)

Para la descripción de las complicaciones la clasificación más utilizada y recomendada es la de Clavien-Dindo, que permite cuantificar la gravedad de las mismas de forma objetiva.

Tabla 7: Clasificación según Clavien-Dindo(38)

GRADO I	Cualquier desviación del postoperatorio normal que no requiera intervención (incluye el uso de soluciones electrolíticas, analgésicos, antieméticos, antipiréticos, fisioterapia y la infección superficial tratada en la cama del paciente).
GRADO II	Requiere tratamiento farmacológico diferente al anterior. Uso de nutrición parenteral, transfusiones sanguíneas o hemoderivados.
GRADO III	Requiere intervención quirúrgica endoscópica o radiológica.
	a. Sin anestesia general. b. Con anestesia general.
GRADO IV	Requiere tratamiento en cuidados intermedios o intensivos. Amenazan la vida del paciente.
	a. Disfunción orgánica única (incluye diálisis). b. Disfunción orgánica simple.
GRADO V	Muerte del paciente.

(36)

En los últimos años se han desarrollado los programas de recuperación mejorada tras la cirugía (ERAS), con el objetivo de lograr un mejor manejo del paciente mediante una rehabilitación y recuperación precoz. Estas medidas están orientadas a intentar disminuir la tasa de complicaciones perioperatorias. (39)

1.8.3.2.1 Complicaciones quirúrgicas y perioperatorias

Una de las principales complicaciones asociada a la CR es la pérdida sanguínea. Niegisch et. al realizaron un estudio comparativo entre ambos tipos de CR en 2014 que reportó un sangrado de 200-500 ml en CRAR y de 500-1200ml en CRA. (40)

Lavallé et al. reportaron una tasa del 38% de transfusión sanguínea en las primeras 72h tras la intervención en una serie de 2303 cistectomías.

En el metaanálisis realizado por Fontanet et al. en 2022, la CRAR se asocia a una menor necesidad de transfusiones sanguíneas. Además, también relaciona con una recuperación del ritmo intestinal más rápida y una menor estancia hospitalaria.

Asimismo, indica que al considerar en el estudio únicamente los casos de CR con derivación urinaria intracorpórea el ingreso hospitalario es más largo en CRAR que en CRA.(41)

El ingreso tras la CR se mantiene en la mayoría de los centros entre 9 y 11 días. (36) Palazzetti et al. realizaron un metaanálisis en 2017 en el que determinaron un tiempo medio de ingreso en caso de CRA de 13.5 días, 11 en CRL y 12,4 en CRAR. Sin embargo, consideran este parámetro poco valorable por ser fácilmente influenciado por normas individuales hospitalarias.

También determinaron un tiempo operatorio medio inferior en la CRA (329min) frente a la CRL (379min) y la CRAR (421,8min). (42)

1.8.3.2.2 Complicaciones postoperatorias.

El abordaje laparoscópico de la CR se asocia a una menor agresividad quirúrgica, pero no siempre a una menor cantidad de complicaciones postoperatorias. (43)

Savaté Arroyo et al. y Sibirá Rios et al. observaron que las complicaciones más frecuentes tras la CR, independientemente del abordaje (abierto o laparoscópico), son las de grado II según la clasificación de Clavien Dindo a los 30 días de la operación.

En concreto las más significativas en ambos grupos de pacientes fueron las siguientes:

1. Infecciosas
2. Íleo paralítico
3. Evisceración de la herida

(43,44)

Uno de los primeros estudios comparativos entre la CRA, CRL y CRAR, realizado por Khan et al. en 2016, asoció una menor tasa de complicaciones postoperatorias a los 30 días en el caso de la CRL o CRAR si bien no encontró una diferencia significativa en las complicaciones a los 90 días los abordajes. (45)

En 2022 el metaanálisis de Fontanet et al. no encontró diferencia significativa en cuanto a de complicaciones postoperatorias generales ni mayores entre la CRAR y la CRA. Ni después de 30 días (OR:0,68 IC95% 0,43-1,09 P=0,11; OR:1 IC95% 0,44-2-28 P=1) ni tras 90 días de la operación (OR:0,85 IC95% 0,64-1,14 P=0,28; OR:0,91 IC95% 0,64-1,28 P=0,57). Entendiendo como complicaciones mayores aquellas que se encuentran dentro de los grados III y IV de la clasificación de Clavien Dindo. (41)

El metaanálisis de Vahr Lauridsen en 2017, no evidenció diferencias significativas en la cantidad de complicaciones a los 30 días ni a los 90 días después de la CR entre el abordaje laparoscópico y el abierto (46)

La mortalidad tras la CR se ha visto disminuída en las últimas décadas. Llorente et al en 2020 describieron una tasa de mortalidad tras la cirugía del 1-3,9%. (36)

La revisión Palazzetti et al. en 2016 han relacionado una mayor mortalidad a los 90 días con la CRL, alcanzando hasta el 16,6%. En oposición a la CRAR que solamente asocia con hasta un 2,4%. La CRA la correlacionan con un 0,3-6,9% de mortalidad a los 90 días. (42)

Llorente et al. reportaron en 2017 una mortalidad asociada a la CR en España, en términos generales, similar a la que aparece en la literatura (2,3-7,5%). Existiendo importantes variaciones geográficas.(38)

1.8.3.2 Resultados oncológicos

En etapas iniciales de la cirugía laparoscópica, diferentes estudios relacionaron la CR laparoscópica con unos peores resultados oncológicos por la siembra o migración del tumor derivada del neumoperitoneo. (47,48)

Sin embargo, varios estudios más recientes determinan que tanto la CRL como la CRAR no tienen peores resultados oncológicos que la CRA a medio plazo.

El estudio de cohorte realizado por Borgna et al. en 2020 demostró una tasa de recurrencia tumoral similar en la CRL y la CRA, siendo la localización más frecuente de la misma el órgano sólido. La supervivencia libre de enfermedad también resultó comparable siendo a los 3 años del 38% para el CRA (IC 28-47) y del 42% para CRL (IC 27-56).(49)

El Consorcio Internacional de Cistectomía Robótica (IRCC) realizó un estudio retrospectivo con 702 pacientes intervenidos con CRAR, con una mediana de seguimiento de 67 meses en los que se obtuvieron resultados comparables a los esperados con CRA. Una supervivencia libre de recurrencia a cinco años del 67%, una supervivencia específica del cáncer del 75% y una supervivencia global del 50%.

Los principales predictores de resultados adversos resultantes en el análisis multivariable fueron la edad, los márgenes quirúrgicos positivos y la enfermedad no confinada al órgano. (50)

1.8.4 PRESERVACIÓN VESICAL

En los últimos años se han desarrollado una serie de tratamientos menos agresivos que la CR para el CVMI que permiten la preservación vesical.

Entre ellos destaca el tratamiento multimodal o trimodal (TMT), que consiste en la realización de una RTU radical, seguida de la administración de quimioterapia basada en cisplatino junto a radioterapia pélvica.

El protocolo de radioterapia utilizado incluye una dosis de 40 Gy en la vejiga y ganglios linfáticos pelvianos con un refuerzo vesical de 54 Gy y otro en la región tumoral de 65 Gy. (51)

Únicamente se ha realizado un estudio multicéntrico aleatorizado en fase III (SPARE 2017 (52) que compara el uso de Triple Terapia con la cistectomía radical, pero el incumplimiento terapéutico y la falta de reclutamiento hicieron que se cerrara. Se analizaron los 45 pacientes y no se demostró diferencia significativa en la SV global, aunque los pacientes que recibieron RT asociaron un mejor estado de salud general y funcionamiento social en comparación con los que se sometieron a la CR.

El metaanálisis más reciente que comparar CR con TRT realizado en 2019 por Vashistha et al (53) consta de 8 estudios prospectivos y retrospectivos (9554 pacientes) y no observa diferencia significativa ni en la supervivencia global ni en la libre de enfermedad a 5 y 10 años.

Actualmente se considera que la CR y la TMT tienen un resultado similar en casos seleccionados. Aunque no existe evidencia suficiente

En la tabla vemos los pacientes en los que podemos esperar un mejor resultado con la TMT y en cuales de ellos estaría contraindicada.

Tabla 8: Selección de pacientes (51)

CANDIDATOS ÓPTIMOS	CONTRAINDICACIONES RELATIVAS	CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS
cT2-T3	RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD	CIS extenso/multifocal
Tumores unifocales (< 3 cm)	cT4 con invasión del estroma prostático	Función vesical alterada
RTU completa/máxima	Tumores difusos/multifocales	
No CIS extenso/multifocal	CIS	
No hidronefrosis	Hidronefrosis	
	Tumores localizados en un divertículo	
	N1 confirmado por imagen y biopsia	
	Histología no urotelial (excepto célula pequeña)	
	RELACIONADAS CON EL PACIENTE	
	No candidatos a QT	
	Pobre función vesical/	

Incontinencia urinaria
Enfermedad inflamatoria intestinal

La Asociación Española de Urología considera una recomendación fuerte (grado de evidencia 2b) ofrecer la TMT a pacientes con características concretas en los que la tasa de supervivencia a largo plazo es comparable a la CR. Especialmente si la CR no es una opción.

En lo que a calidad de vida se refiere Mak et al. en 2016 realiza un estudio mediante unos cuestionarios a largos supervivientes de CVMI (109 pacientes sometidos a CR y 63 a TMT) validados sobre calidad de vida general, urinaria, intestinal y sexual. Concluyó que la TMT asocia mejor calidad de vida en todos los ámbitos excepto en cuanto a los síntomas urinarios, donde no se objetiva una mejor puntuación.

Otras terapias que permiten la preservación vesical son las terapias únicas como la quimioterapia, la radioterapia o la RTU radical de vejiga. Sin embargo, todas ellas están desestimadas para el tratamiento del CVMI al considerarse menos eficientes oncológicamente hablando que la CR. (51)

1.9 ENFERMEDAD AVANZADA METASTÁSICA

Actualmente el tratamiento de elección en la enfermedad metastásica es la quimioterapia basada en cisplatino (CMV o cisplatino con gemcitabina) consiguiendo una mediana de supervivencia en torno a los 14 meses.

En el caso de pacientes no susceptibles al uso de cisplatino, el carboplatino es de elección, aunque presenta una tasa de respuesta menor.

Como segunda línea terapéutica en aquellos pacientes que mantienen la progresión de la enfermedad a pesar de la quimioterapia con cisplatino, ha sido aprobado el uso de inmunoterapia con pembrolizumab o atezolizumab, con mejor respuesta que los quimioterápicos de segunda línea. (54)

Un estudio realizado por Navarro Jiménez et al. en 2022 comparó la utilización del atezolizumab y vinflunina para el tratamiento del carcinoma urotelial metastásico. No encontraron una diferencia significativa en cuanto a efectividad, pero sí que reportan una mejor tolerabilidad con el atezolizumab.

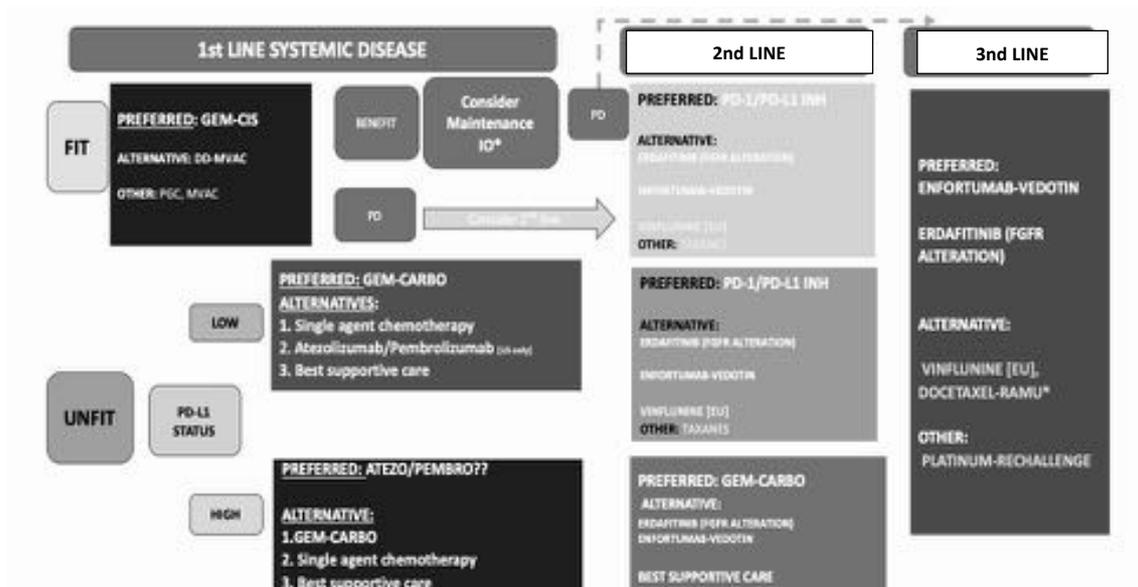


Ilustración 9: Esquema de tratamiento (28)

Powles et al. realizaron un estudio en 2020 en el que observó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con Avelumab en pacientes con CVMI avanzado o metastásico. Se trataron 700 pacientes con el tratamiento quimioterápico de primera línea (cuatro o seis ciclos) para después tratar a la una parte de ellos con Avelumab como mantenimiento y al grupo control simplemente se le administró tratamiento de soporte.

Se observó una supervivencia al año global del 71,3% con el uso de este fármaco como mantenimiento y del 58,4% sin él (mediana de supervivencia global de 21,4 meses en el primero y de 14,3 en el segundo, IC 0,56-0,81, P=0,001). También se observó que el mantenimiento con Avelumab aumenta el tiempo de supervivencia libre de enfermedad (3.7 meses vs 2 meses) (56)

Además, en los pacientes con el marcador PDL-1 positivo también se halló mayor supervivencia en aquellos tratados con Avelumab (79,1%) en relación con los que no lo fueron (60,4%) (IC 0,40-0,79, P<0.0001) y mejor supervivencia libre de enfermedad (5,7 meses vs 2,1 meses).

La incidencia de eventos adversos también fue superior en el grupo tratado con inmunoterapia (98%) con respecto al grupo control (77,7%). (57)

2. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es la comparativa de supervivencia, tasa de recidiva y tiempo hasta la misma entre hombres y mujeres con carcinoma urotelial de alto grado sometidos a una cistectomía radical con estadio anatopatológico pT4 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo sobre pacientes operados de cistectomía radical por neoplasia vesical músculo-invasiva con un resultado anatopatológico de pT4 en el estudio de la pieza quirúrgica en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

Se han registrado todas cistectomías realizadas entre abril de 2014 y septiembre de 2022, junto con el seguimiento de los pacientes hasta marzo de 2023.

Como criterios de inclusión se consideró:

- Todos los pacientes sometidos a cistectomía radical con estudio anatopatológico posterior de la pieza de pT4 entre abril de 2014 y septiembre de 2022 en el HUMV.

Como criterios de exclusión se consideraron:

- Pacientes sometidos a la cistectomía en el mismo periodo con estadiaje anatopatológico del tumor menor de pT4.

Para la selección de pacientes se solicitó al Servicio de Admisión y Documentación Clínica los números de historia clínica de los pacientes intervenidos en dicho periodo.

La recogida de datos se realizó mediante la lectura de informes, protocolos quirúrgicos y evolutivos recogidos en la historia clínica de cada paciente.

3.2 VARIABLES RECOGIDAS

Se utilizó la base de datos Microsoft Access como herramienta de recogida y almacenamiento de datos.

Las variables recogidas aportan información sobre la situación del paciente antes de CR, la histología de la lesión y la evolución tras la cirugía (*tabla 9*).

Tabla 9

REGISTRO CENSAL	
Edad	Tratamiento neoadyuvante
Sexo	Puntuación ASA
Fumador (si/no)	Puntuación ECOG
Exposición de riesgo	Índice de Charlson
ANATOMÍA PATOLÓGICA	
Histología	Diferenciación histológica
Permeación vascular	
SEGUIMIENTO	
	Fecha

Recidiva	Lugar
	Tratamiento
Muerte	Fecha
	Causa

3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realiza un análisis descriptivo de las principales variables de interés. Las variables dicotómicas y cualitativas se expresan como número total y porcentaje del mismo.

Las numéricas mediante la media aritmética y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartil. Para evaluar la supervivencia se emplearon las gráficas de Kaplan-Meier, el test de log-rank para evaluar diferencias en supervivencia entre grupos y el hazard ratio para evaluar el riesgo entre las diferentes categorías de las variables consideradas de riesgo.

Para la comparación entre grupos dicotómicos se ha utilizado el test de chi-cuadrado (X^2) y para las cuantitativas el test de T-Student o el de Mann-Whitney, considerando significación estadística si $P < 0,05$.

Se ha utilizado para la base de datos el programa Access y Excel de Microsoft 365 y para realizar el análisis el programa SPSS Statistics y MedCalc Statistical Software versión 20.218.

4 RESULTADOS

4.1 REGISTRO CENSAL

La mayoría de los pacientes analizados son hombres y la edad de las mujeres es menor.

De los 43 pacientes que forman el registro 33 son varones y 10 mujeres. La media de edad global en la realización de la cistectomía se encuentra en 68,35 (IC95 65,61-71,09) y la mediana en 69,83 (RIC 14). La desviación típica es de 8,912.

En los varones, la media y la mediana de edad son más elevadas que en las mujeres. En los varones la media es de 71,42 años, mientras que en las mujeres es de 58,25 años.

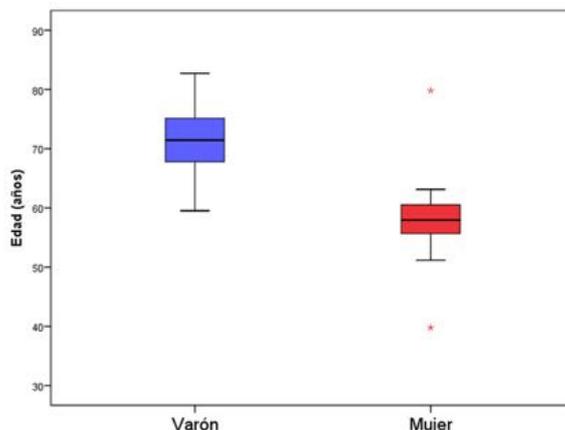


Ilustración 10

4.1.1 SÍNTOMAS

La mayor parte de los pacientes presentaron hematuria como síntoma al diagnóstico (56,8%). Los segundos en frecuencia fueron los síntomas del tracto urinario inferior (29,5%) seguidos por el dolor lumbar (4,5%). 2 pacientes se presentaron asintomáticos al diagnóstico (4,5%).

4.1.2 EXPOSICIÓN DE RIESGO

El 7% de los pacientes no estuvieron en contacto con el tabaco antes del diagnóstico, mientras que el 93% restante fumaban o había fumado previamente.

Al distinguir entre sexos, solamente el 20% de las mujeres y el 3% de los varones declararon no haber fumado. Frente al 72,7% de los varones y el 30,0% de las mujeres que eran fumadores al diagnóstico.

El 50% de las mujeres y el 18,2% de los hombres eran exfumadores desde hace 2-5 años y solo el 6,1% de los hombres era exfumador desde hace más de 5 años. ($p=0,029$).

Además, el 40,9% de los pacientes habrían estado en contacto con otras sustancias consideradas de riesgo.

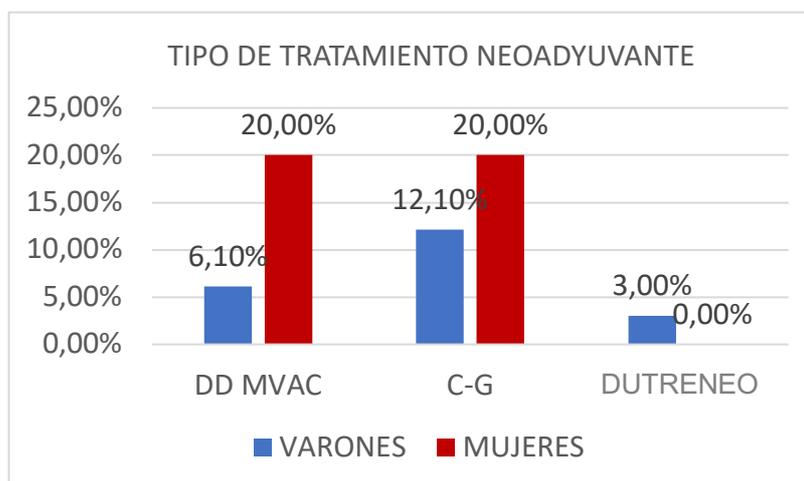
4.1.3 TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

La mayoría de los pacientes seguidos no recibieron tratamiento previo a la cirugía.

Solo 11 pacientes de nuestra muestra lo recibieron (25,6% del total). De estos cuatro fueron mujeres y siete fueron varones. (Tabla 10)

Tabla 10

	Neoadyuvancia Si (% en el sexo)	Neoadyuvancia No (% en el sexo)	Total
Varones	7 (21,2)	26 (78,8)	33
Mujeres	4 (40,0)	6 (60,0)	10
P		0,2333	



4.1.4 ESTADO BASAL

El estado basal fue mejor en las mujeres que en los hombres.

Para la determinación del riesgo quirúrgico se registró la puntuación en la escala ASA (sociedad americana de anestesiólogos) y el Índice de Charlson, que asocia la comorbilidad con la mortalidad a largo plazo en cada paciente.

Se obtuvieron los siguientes resultados: (Tabla 11)

Tabla 11

ASA	Valor	Frecuencia	(%)
	1	2	4,5
	2	19	43,2
	3	19	43,2
	4	3	6,8
	Mediana ♂	3 (RIC 1)	
	Mediana ♀	2 (RIC 1)	
	P	0,174	
ÍNDICE DE CHARLSON	Valor	Frecuencia	(%)
	1	0	-
	2	3	7,0
	3	16	37,2
	4	7	16,3
	5	5	11,6
	6	6	14,0
	7	0	-
	8	3	7,0
	9	0	-
	10	1	2,3
	11	1	2,3
	12	0	-
	Mediana ♂	4 (RIC 3)	
	Mediana ♀	3 (RIC 2)	
P	0,395		

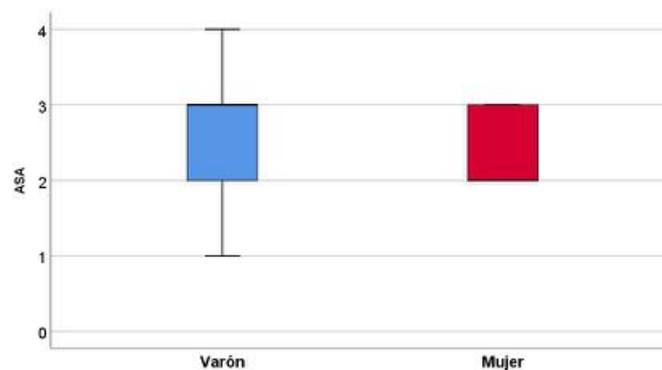


Ilustración 11: Valores ASA entre sexos

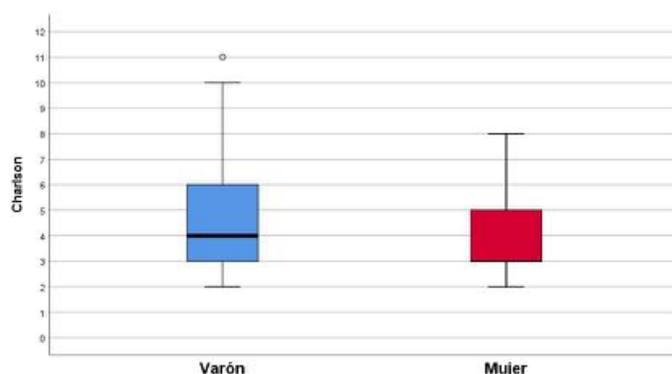


Ilustración 12 Valores Charlson entre sexos

Además, en 12 de los pacientes se recogió información sobre la escala ECOG que determina la calidad de vida de estos. En la mayoría los pacientes el valor era bajo siendo el 33,3% de 0, el 58,8% de 1 y el 8,3% de 2.

4.2 ANATOMÍA PATOLÓGICA

En cuanto a la histología tumoral el 97,7% de los pacientes presentaron carcinoma tipo urotelial frente al 2,3% que presentó carcinoma neuroendocrino de célula pequeña.

Entre los uroteliales el 78,5% se manifestó de forma sólida y el 14,2% papilar. Además, el 7,1% de los pacientes se presentaron la forma sólida y la papilar simultáneamente.

Al comparar entre sexos (*Tabla 12*) se observaron resultados similares ($p=0,849$)

Tabla 12

	Carcinoma urotelial sólido (% en sexo)	Carcinoma urotelial papilar (% en sexo)	Carcinoma neuroendocrino (% en sexo)
Varones	25 (78,6)	4 (12,1)	1 (3,3)
Mujeres	8 (80,0)	2 (20,0)	0 (0,0)
	33	6	1

En análisis anatopatológico (*Tabla 13*) donde se diferencian los subtipos y diferenciaciones histológicas de aparición del carcinoma urotelial entre hombres y mujeres se obtiene lo siguiente ($p=0,728$).

Tabla 13

Diferenciación histológica	Varón (% en sexo)	Mujer (% en sexo)	Total casos
Escamosa	10 (30,9)	3 (30,0)	13
Glandular	2 (6,1)	1 (10,0)	3
Subtipos histológicos			
Micropapilar	3 (9,1)	0 (0,0)	3
Linfoplasmocitoide	1 (3,0)	1 (10,0)	2

En nidos	1 (3,0)	0 (0,0)	1
Sarcomatoide	1 (3,0)	0 (0,0)	1
Pobremente diferenciado	1 (3,0)	0 (0,0)	1
Carcinoma urotelial puro	14 (42,4)	5 (50,0)	19

Lo más frecuente fue encontrar el carcinoma urotelial de forma pura (apareció en un 44,2% de los pacientes). Dentro de las diferenciaciones histológicas la más frecuente fue la escamosa (30,2%) y entre los subtipos diferenciales lo fue el micropapilar (7%)

Se observó permeabilidad vascular a nivel del útero y sus anejos en el 40% de las mujeres. Por otro lado, en los hombres se registró permeabilidad vascular a nivel de la próstata y/o las vesículas seminales en el 24,24 %.

Tabla 14

		Permeación vascular
Mujeres	Miometrio	2
	Cérvix	3
	Vagina	1
Hombres	Próstata	8
	Vesículas seminales	3

4.3 SUPERVIVENCIA

Del total de los pacientes seguidos, el 26,19% seguían vivos y el 73,81% habían fallecido a fecha del último seguimiento. La mediana de supervivencia global es de 491 días.

El 35,7% murieron por el propio CV. La mediana de supervivencia cáncer específica es de 1395 días.

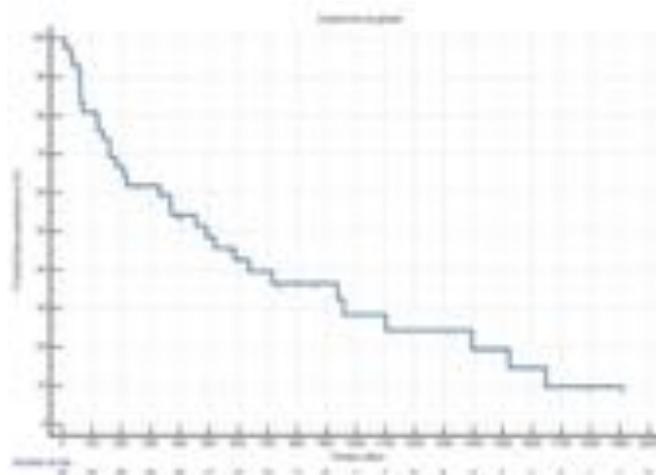


Ilustración 11: Supervivencia global

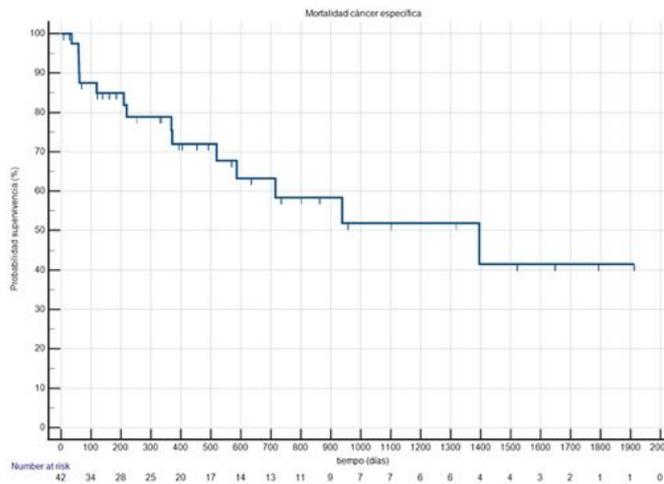


Ilustración 12 Supervivencia global cáncer específica:

Al diferenciar entre sexos se observa una supervivencia global mayor en mujeres.

La supervivencia global en los varones presenta una mediana de 454 días con un 81,82% de muertos y un 18,18% de vivos a fecha del último seguimiento.

Mientras que la supervivencia global en las mujeres es de 938 días, con un 44,44% de las mujeres fallecidas y el 55,56% aún con vida en el último seguimiento.

Asimismo, se observa una hazard ratio de 0,576 en la supervivencia global de los varones con respecto a las mujeres (IC95% 0,247-1,346) y de 1,735 en las mujeres con relación a los varones (IC95% 0,743-4,052) sin alcanzar diferencias significativas ($p=0,203$)

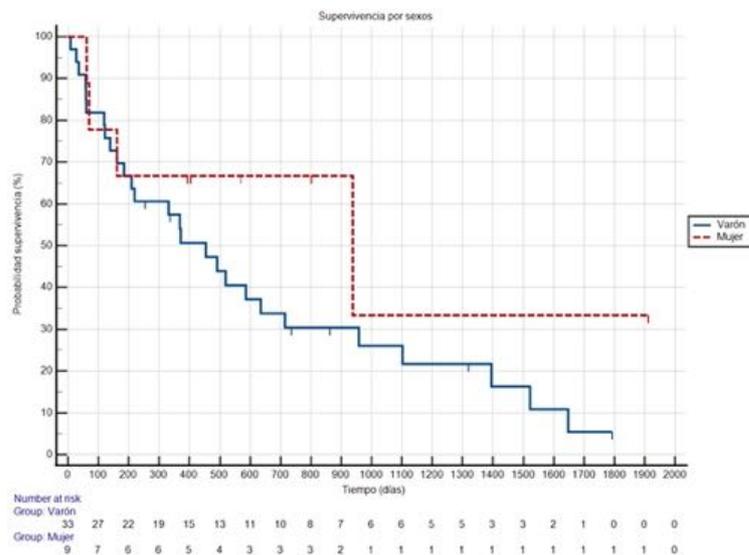


Ilustración 13: Supervivencia global por sexos

Sin embargo, la supervivencia cáncer específica resultó ser mayor en los hombres que en las mujeres.

El 22,22% de las mujeres y el 39,39% de los varones murieron por el propio CV. La mediana de supervivencia cáncer específica en las mujeres fue de 938 días y en los hombres de 1395 días.

Se establece un hazard ratio de en las mujeres de 1,728 con respecto a los hombres (IC95% 0,518-5,761), siendo en los varones de 0,579 con respecto a las mujeres (IC95% 0,174-1,929). No se alcanza la significación ($p= 0,373$).

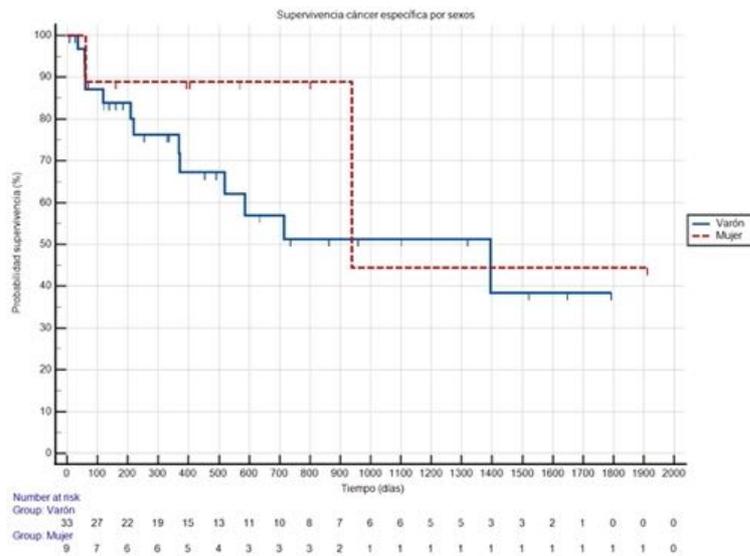


Ilustración 14: Supervivencia cáncer específica por sexos

4.4 RECIDIVA

En la mayoría de los pacientes se encontró recidiva de la enfermedad durante el seguimiento. Entre los sexos, fue más frecuente en los hombres.

En un 60,5% de los pacientes registrados en la base de datos el tumor recidivó, de los que 22 fueron varones y 4 mujeres.

RECIDIVA	60,5 (26)	Varones 66,7%
		Mujeres 40%
LUGAR DE RECIDIVA	Local	27,9%
	Ganglionar	27,9%
	Órgano sólido	34,9%
	Ósea	9,3%
	Muñón ureteral	2,3%

Tabla 15

En solamente el 30,2% de los pacientes presentaron recidiva en una única localización. En el 20,9% en dos de ellas, en el 7% en tres y tan solo en el 2,3% se registró a todos los niveles.

Las localizaciones de la recidiva tumoral en función del sexo se muestran en la siguiente gráfica.

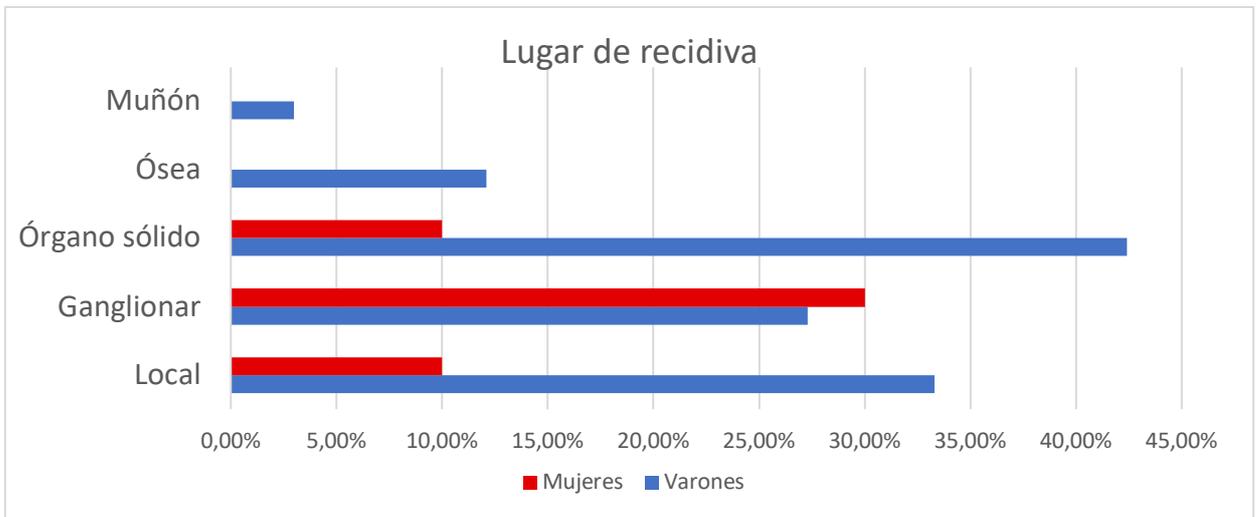


Ilustración 13

Se observa en el grupo de los varones una mayor tasa de recidiva en órgano sólido (42,4%) mientras que en las mujeres a nivel ganglionar (30%).

5. DISCUSIÓN

El carcinoma vesical es una de las neoplasias más comunes en nuestro medio. Es más frecuente en varones (3:1), aunque entre las mujeres la incidencia ha aumentado en los últimos tiempos. Entre otros motivos por el aumento progresivo del hábito tabáquico entre ellas, que es uno de los principales factores de riesgo asociado al CV (8).

En nuestra serie de pT4 uno de cada cuatro pacientes fueron mujeres. Además, la mayor parte eran fumadores al momento del diagnóstico, especialmente los hombres (72,7% vs 30%).

Se observa que las mujeres presentan una peor supervivencia cáncer específica al carcinoma vesical que los hombres, aunque una mejor supervivencia global. Sin embargo, en ninguno de los análisis se consiguió un resultado estadísticamente significativo.

Diferentes autores han observado una mayor incidencia de carcinoma vesical en hombres, aunque en la mujer se encuentra la enfermedad más avanzada y asocia peor supervivencia (58). Un metaanálisis realizado en 2015 que incluía cerca de 28000 pacientes concluyó una peor supervivencia en las mujeres comparada con los hombres tras la cistectomía radical (59). Waldhoed et al. en su análisis concluyeron también una peor supervivencia global y cáncer específica en tumores vesicales de alto grado en las mujeres. (60)

En la literatura se asocia el retraso diagnóstico y en la realización de la cistectomía, con una menor supervivencia cáncer específica. Este retraso en el diagnóstico en las mujeres con cáncer vesical es frecuente, al ser confundidos algunos de sus principales síntomas con otros procesos. (8,57,61)

Estos resultados coinciden con los hallados en nuestra serie, donde la supervivencia cáncer específica es peor en las mujeres.

Se ha observado una situación prequirúrgica mejor en las mujeres que en los hombres en nuestra serie. Las mujeres asocian mejor puntuación en la escala ASA y en el Índice de Charlson. Esto datos junto a la menor media de edad en las mujeres, puede explicar su mejor supervivencia global en nuestra serie.

Por otra parte, se observa una mayor tasa de terapia neoadyuvante en las mujeres de nuestra muestra (40%) frente a los hombres (21,2%). La terapia neoadyuvante ha demostrado ser un importante factor pronóstico favorable para la supervivencia cáncer específica y el tiempo libre de enfermedad, que también puede verse modificada por otras variables como la presencia de histologías más o menos agresivas (62)

Esto va en contra de lo que hemos observado en nuestra serie, ya que la supervivencia cáncer específica es mejor en los hombres.

La razón por la que en este estudio una mayor cantidad de mujeres asoció tratamiento neoadyuvante probablemente se deba a la mejor situación prequirúrgica de estas (antes expuesta), ya que la histología tumoral en este caso no ofrece diferencias entre sexos (en ambos se registra carcinoma urotelial puro en su mayoría).

El CV de alto grado asocia una gran tasa de recidiva tras el tratamiento (se han registrado series con una tasa de recurrencia entre el 20-35% en CVMI de alto grado (63)). Uno de los factores relacionados con un mayor riesgo de recidiva tumoral es la presencia de invasión linfovascular.

Se han analizado tumores en estadio pT4 y que por tanto se extienden hasta órganos pélvicos más allá de la vejiga. Sin embargo, la permeación vascular del tumor a nivel del útero y los anejos en las mujeres fue superior porcentualmente (40%) que la que encontramos en la próstata y vesículas seminales en los hombres (24,24%).

Estos resultados pueden deberse a la mejor vascularización en útero y anejos en comparación a la de la próstata y vesículas seminales.

Dentro de la vascularización del útero cabe destacar al miometrio (una de las zonas donde más infiltración vascular encontramos dentro de la muestra) que contiene una gran cantidad de vasos y de gran tamaño. (64,65)

En diferentes estudios se ha asociado una mayor tasa de recidiva tumoral en las mujeres (60,66). Sorprendentemente en nuestra serie la recidiva resultó ser mayor en los hombres (66,7% vs 40%) pese a que la permeación vascular tumoral fue menor.

En los hombres encontramos mayor tasa de recidiva, pero una supervivencia cáncer específica mayor que en las mujeres. Por otro lado, en las mujeres el estado basal es mejor, la tasa de recidiva menor y la supervivencia global es más elevada.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Antes de valorar los datos hay que tener en cuenta una serie de limitaciones en el estudio. Se trata de un estudio retrospectivo basado en la información recogida, muchas veces incompleta, de las historias clínicas electrónicas de los pacientes.

Además, el seguimiento de los pacientes en muchos casos ha sido realizado por diferentes especialistas lo que conlleva cierta heterogeneidad en el seguimiento.

Por último, se dispone de un número limitado de pacientes con diagnóstico anatopatológico de la pieza de pT4 tras la cistectomía (43). Siendo en su mayoría varones. Esto podría ser la causa que en los análisis no se alcance la significación.

7. CONCLUSIONES

Vemos en el estudio como la incidencia de carcinoma vesical pT4 es mayor en los hombres, con una relación de 4:1.

La supervivencia global es mejor en las mujeres, aunque paradójicamente la supervivencia cáncer específica es peor en comparación a los varones.

El carcinoma urotelial es el más frecuente en tumores vesicales pT4, en concreto la forma pura de apariencia sólida. Con relación a la diferenciación histológica lo fue al escamosa y dentro de los subtipos diferenciales el micropapilar.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Juan Francisco Rodríguez Moreno. Cáncer de vejiga. SEOM. 2020.
2. American Society of Clinical Oncology. Cancer.net [Internet]. Cáncer de vejiga. 2019 [citado 17 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-vejiga/introducción>
3. International agency for research on cancer. Bladder. OMS. 2020;
4. Albagáir Pedraza I. Cuestionario Cavicavenmi: calidad de vida en cáncer de vejiga no músculo invasivo. [Internet]. 2016. Disponible en: <http://dspace.umh.es/bitstream/11000/4262/1/TD%20Abáigar%20Pedraza%2C%20Irahe.pdf>
5. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
6. American Cancer Society. Tasa de supervivencia del cáncer de vejiga .

7. Navarro Medina P. Factores genéticos y ambientales relacionados con la génesis del carcinoma vesical [Internet]. [Las Palmas de Gran Canaria]: Universidad de Las Palmas de Gran Canaria; 2012 [citado 17 de diciembre de 2022]. Disponible en:
https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/10245/4/0681294_00000_0000.pdf
8. Wein AKL. Campbell Walsh urologia . 9.ª ed. Panamericana;
9. Angeli-Greaves M, Pérez-Pereda MG, Fariñas F, Bastía W, Gárate J, Dannapel D, et al. Tabaquismo, glutathion s-transferasa, n-acetiltransferasa 2 y riesgo de cáncer de vejiga. Revista Chilena de Urología.
10. Carolina López Bernal S, Hernández M, Adrián Reyes López Dax B, Galván H, Adrián López Saucedo M, Luis Ayala Luján J. Enzima N-acetiltransferasa 2, estado acetilador y asociación con neoplasias y enfermedades crónico-degenerativas.
11. Ferrís J, Garcia J, Berbel O, Ortega JA. Constitutional and occupational risk factors associated with bladder cancer. Vol. 37, Actas Urologicas Espanolas. Elsevier Ltd; 2013. p. 513-22.
12. World health organization. Urinare and male genital tumours. 5.ª ed. 2022.
13. Contreras R. El urotelio, El epitelio del aparato urinario [Internet]. [citado 17 de diciembre de 2022]. Disponible en:
<https://biologia.laguia2000.com/histologia/el-urotelio-el-epitelio-del-aparato-urinario>
14. AJCC. AJCC Cancer Staging Manual. Cham: Springer International Publishing; 2017.
15. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. BMJ. 19 de mayo de 2007;334(7602):1040.
16. Martinez Rodriguez RH, Buisan Rueda O, Ibarz L. Bladder cancer: Present and future. Vol. 149, Medicina Clinica. Ediciones Doyma, S.L.; 2017. p. 449-55.
17. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. Eur Urol. 1 de marzo de 2017;71(3):447-61.
18. Martin Rodriguez AM, Bolaños Vaillant S, Pereira Moya C, Musle Acosta M, García Fajardo JD. Correspondencia ecográfica y tomográfica en el diagnóstico de cáncer de vejiga. septiembre de 2020; Disponible en: <https://orcid.org/0000-0002-4885-6508>

19. López López R. Dagnóstico clínico y tratamiento de los tumores vesicales. *Offarm.* enero de 2002;
20. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. Guía clínica del carcinoma urotelial no músculo invasivo de la Asociación Europea de Urología* EAU Guidelines on Non-Muscle-Carcinoma of the Bladder [Internet]. Vol. 33, ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS. 2009. Disponible en: www.uroweb.org.
21. Compérat E, Amin MB, Cathomas R, Choudhury A, De Santis M, Kamat A, et al. Current best practice for bladder cancer: a narrative review of diagnostics and treatments. *The Lancet.* noviembre de 2022;400(10364):1712-21.
22. Etxano J, Rodríguez-Vigil R, Pérez F, Beardo P, Viguri A. Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS®): experiencia inicial en la clasificación del cáncer de vejiga músculo-infiltrante. *Actas Urológicas Españolas* [Internet]. 2021 [citado 13 de marzo de 2023];320-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210480620302394>
23. Francesco Claps, Carmen Mir, José Rubio-Briones. Optimización de las diferentes estrategias terapéuticas en el tumor vesical infiltrante usando biomarcadores. *Archivo Español de Urología.* 2022;75(2):144-55.
24. Scher HI, Yagoda A, Herr HW, Sternberg CN, Bosl G, Morse MJ, et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol.* marzo de 1988;139(3):470-4.
25. International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol.* 1 de junio de 2011;29(16):2171-7.
26. 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 advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol.* agosto de 2005;48(2):202-5; discussion 205-6.
27. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin.* septiembre de 2020;70(5):404-23.
28. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. Vol. 79, *European Urology.* Elsevier B.V.; 2021. p. 82-104.

29. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Vol. 66, *European Urology*. Elsevier; 2014. p. 42-54.
30. Campanario Pérez R, Campanario Pérez F. PRESENTE Y FUTURO DEL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA VESICAL METASTÁSICO EN PRIMERA LÍNEA.
31. American Cancer Society. Tratamiento del cáncer de vejiga según la etapa [Internet]. American Cancer Society. [citado 9 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-vejiga/tratamiento/segun-la-etapa.html>
32. Gaya JM, Vila-Reyes H, Gavrillov P. CURRENT STATUS OF ROBOTIC SURGERY IN UROLOGY ROBOTIC RADICAL CYSTECTOMY. Vol. 72, *Arch. Esp. Urol*. 2019.
33. von Deimling M, Laukhtina E, Pradere B, Pallauf M, Klemm J, Fisch M, et al. Radical cystectomy and urinary diversion in women: techniques, outcomes, and challenges—a narrative review. *Transl Androl Urol*. noviembre de 2021;0(0):0-0.
34. Navarro Genta MA. Sustitución vesical con vejiga ileal ortotópica. Experiencia clínica personal. *Revista Chilena de Urología*. 2006;
35. Gaston R, Ramírez P, Ramírez Rodríguez-Bermejo P. INTRACORPOREAL NEOBLADDER. 2019.
36. Llorente C, Guijarro A, Hernandez V, Fernández-Conejo G, Perez-Fernandez E, Pocock S. Effect of hospital volume on 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in Spain. *World J Urol*. 1 de mayo de 2020;38(5):1221-8.
37. Palazzetti A, Sánchez-Salas R, Capogrosso P. Revisión sistemática de resultados perioperatorios y complicaciones después de cistectomía radical abierta, laparoscópica y asistida por robot . *Actas Urol Esp* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 9 de enero de 2023];41(7):416-25. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210480616301577#preview-section-recommended-articles>
38. Llorente C, López B, Hernández V. Variabilidad en las complicaciones y la mortalidad quirúrgica tras la cistectomía radical en España. *Actas Urol Esp*. enero de 2017;41(1):32-8.
39. Santoyo Vargas J, Fernando Castillo-Cobaleda D, Andrés García-Perdomo H. APLICACIÓN DEL PROTOCOLO ERAS (ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY) EN CISTECTOMÍA RADICAL.
40. Niegisch G, Albers P, Rabenalt R. Perioperative complications and oncological safety of robot-assisted (RARC) vs. open radical cystectomy (ORC). *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 1 de octubre de 2014;32(7):966-74.

41. Fontanet S, Basile G, Baboudjian M, Gallioli A, Huguet J, Territo A, et al. Robot-assisted vs. open radical cystectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* [Internet]. febrero de 2023; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173578623000057>
42. Palazzetti A, Sanchez-Salas R, Capogrosso P, Barret E, Cathala N, Mombet A, et al. Revisión sistemática de resultados perioperatorios y complicaciones después de cistectomía radical abierta, laparoscópica y asistida por robot. Vol. 41, *Actas Urológicas Españolas*. Elsevier Ltd; 2017. p. 416-25.
43. Subirá Ríos D. Análisis comparativo entre el abordaje abierto y el laparoscópico en la cistectomía en los pacientes con cáncer de vejiga.
44. Sabaté Arroyo XA, Tumbau Vidaña V, Brugarolas Rosselló J, Tienza Fernández A, Ferrutxe Frau J, Pizá Reus P. Complicaciones postquirúrgicas en pacientes sometidos a cistectomía radical según estado nutricional del paciente. Vol. 32, 2017. 2017. p. 18-21.
45. Khan MS, Gan C, Ahmed K, Ismail AF, Watkins J, Summers JA, et al. A single-centre early phase randomised controlled three-arm trial of open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol*. 1 de abril de 2016;69(4):613-21.
46. Lauridsen SV, Tønnesen H, Jensen BT, Neuner B, Thind P, Thomsen T. Complications and health-related quality of life after robot-assisted versus open radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis of four RCTs. *Syst Rev*. 2 de agosto de 2017;6(1).
47. Rouprêt M, Smyth G, Irani J, Guy L, Davin JL, Saint F, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol*. febrero de 2009;27(1):81-8.
48. Nguyen DP, Al Hussein Al Awamih B, Wu X, O'Malley P, Inoyatov IM, Ayangbesan A, et al. Recurrence patterns after open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*. septiembre de 2015;68(3):399-405.
49. Borgna V, Vidal I, Castillo OA. Laparoscopia y Robótica CISTECTOMÍA RADICAL ABIERTA VERSUS LAPAROSCÓPICA: COMPARACIÓN DE RESULTADOS PERIOPERATORIOS Y ONCOLÓGICOS A MEDIANO PLAZO.
50. Grimberg DC, Shah A, Inman BA. En Bloc Resection of Bladder Tumors: Style or Substance? *Eur Urol*. octubre de 2020;78(4):570-1.
51. Gil Martínez P. Terapias de preservación vesical para el carcinoma urotelial vesical localizado músculo-invasivo. Análisis comparativo con el tratamiento estándar: la cistectomía radical.

52. Huddart RA, Birtle A, Maynard L, Beresford M, Blazeby J, Donovan J, et al. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE - a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy. *BJU Int.* noviembre de 2017;120(5):639-50.
53. Vashistha V, Wang H, Mazzone A, Liss MA, Svatek RS, Schleicher M, et al. Radical Cystectomy Compared to Combined Modality Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de abril de 2017;97(5):1002-20.
54. Martinez Rodriguez RH, Buisan Rueda O, Ibarz L. Bladder cancer: Present and future. Vol. 149, *Medicina Clinica.* Ediciones Doyma, S.L.; 2017. p. 449-55.
55. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 24 de septiembre de 2020;383(13):1218-30.
56. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 24 de septiembre de 2020;383(13):1218-30.
57. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer EAU Guidelines on. 2023.
58. AEU. Uroweb [Internet]. [citado 16 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer/chapter/epidemiology-aetiology-and-pathology>
59. Liu S, Yang T, Na R, Hu M, Zhang L, Fu Y, et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. *Int Urol Nephrol.* 19 de junio de 2015;47(6):951-8.
60. Waldhoer T, Berger I, Haidinger G, Zielonke N, Madersbacher S. Sex Differences of \geq pT1 Bladder Cancer Survival in Austria: A Descriptive, Long-Term, Nation-Wide Analysis Based on 27,773 Patients. *Urol Int.* 2015;94(4):383-9.
61. Cohn JA, Vekhter B, Lyttle C, Steinberg GD, Large MC. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: A nationwide claims-based investigation. *Cancer.* 15 de febrero de 2014;120(4):555-61.
62. Esper Rueda JA, Carrión López P, Dónate Moreno MJ, Heráis Raya L. Utilidad de la quimioterapia neoadyuvante en el carcinoma vesical músculo invasivo no metastásico. *Actas Urológicas Españolas [Internet].* 2021;45(4):30-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210480620302485?via%3Dihub>
63. Huguet J. Seguimiento oncológico después de cistectomía radical basado en patrones de recidiva tumoral y sus factores de riesgo. *Actas Urol Esp.* junio de 2013;37(6):376-82.

64. García-Porrero JA, Hurlé JM. Anatomía Humana. McGraw-Hill Interamericana de España S.L; 2005.
65. Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. marzo de 2004;22(2):86-92.
66. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, et al. Female Gender and Carcinoma In Situ in the Prostatic Urethra Are Prognostic Factors for Recurrence, Progression, and Disease-Specific Mortality in T1G3 Bladder Cancer Patients Treated With Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol*. julio de 2012;62(1):118-25.
67. Cigna healthcare. Etapas en el cáncer de vejiga [Internet]. 2023 [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cigna.com/es-us/knowledge-center/hw/etapas-del-cncer-de-vejiga-zm2438>
68. Herrero MRM, Rodríguez-Bermejo PR, Vela IC. Protocolo diagnóstico de la neoplasia de la vía urinaria. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. julio de 2015;11(83):4984-91.
69. Clifford R, Wheelless J, Marcella L, Roenneburg M. Atlas of Pelvic Surgery.
70. Trendelenburg position [Internet]. Wikipedia. [citado 15 de mayo de 2023]. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Trendelenburg_position
71. Servicio de Urología Complejo Asistencial de Ávila. Cistectomía Radical Laparoscópica. <https://www.youtube.com/watch?v=SpkqGZoZ55Y>.
72. Radical Cystectomy [Internet]. Metrovan Urology. [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.metrovanurology.com/radical-cystectomy>
73. Neovejigas continentes [Internet]. [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.doctorneyra.com/Neovejigas/neovejigas.html>