

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía**



**FACTORES PRONÓSTICOS EN LA SUPERVIVENCIA DE
LOS PACIENTES CON CARCINOMA TRANSICIONAL
DE VEJIGA TRATADOS CON CISTECOMÍA RADICAL.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Juan Ignacio Monzó Gardiner

Bajo la dirección del doctor
Ángel Silmi Moyano

Madrid, 2008

- **ISBN: 978-84-692-0127-5**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**FACTORES PRONÓSTICOS EN LA
SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON
CARCINOMA TRANSICIONAL DE VEJIGA
TRATADOS CON CISTECOMÍA RADICAL.**

TESIS DOCTORAL

JUAN IGNACIO MONZÓ GARDINER

A mis padres, mis ejemplos.

A Esteban y Carlitos, aún caminan junto a mí.

A mis hijos, mi felicidad.

Especialmente a mi esposa, Carolina, por el cariño y la confianza que nos une.

AGRADECIMIENTOS:

Sin la constancia, docencia e ilusión depositada en mí por el Dr. Felipe Herranz, este trabajo hubiese resultado imposible. Es una responsabilidad enorme responder a quien tanto me ha dado y estar a la altura de la confianza que ha depositado sobre mí. Siempre le estaré agradecido por esto y por todo lo que me ha enseñado durante la residencia.

Al Profesor Ángel Silmi, por su atención y dedicación, por su siempre buena disposición, muchas gracias.

Al Dr. Carlos Hernández, jefe del Servicio de Urología del Hospital Gregorio Marañón, y a todos los adjuntos por la dedicación durante estos años de mi residencia que completan mi formación como Urólogo.

A mis compañeros residentes del Servicio de Urología del Hospital Gregorio Marañón, por todo lo que me han ayudado y enseñado.

A todo el personal de enfermería de Servicio de Urología del Hospital Gregorio Marañón, gracias por toda la compañía que me han dado durante este tiempo.

A Ramiro, ejemplo como residente y persona. Mi familia te lo agradece.

A Mercedes, secretaria del Servicio de Urología del Hospital Clínico "San Carlos".

A mi patria natal, Argentina, por la educación gratuita que me ha dado, por esa identidad de la cual me siento orgulloso. Espero algún día poder retribuirle todo lo que me ha dado.

A mis padres, por el enorme esfuerzo y dedicación que me han proporcionado para que pueda educarme y lograr cumplir mis sueños.

A mis hermanos y amigos en Argentina, por la constante compañía a pesar de la distancia.

A Lidia, por toda la ayuda que ofrece a mi familia con el más sincero afán de que progreseemos.

A España, mi segunda casa, y a su pueblo. En nada ha defraudado mis ilusiones.

INDICE:

1 – INTRODUCCIÓN	9
1 – Incidencia y mortalidad.....	10
2 – Anatomía Patológica.....	16
3 - Etiología del cáncer de vejiga.....	20
4 – Carcinogénesis.....	22
5 – Estudio de extensión y estadificación.....	27
6 – Tratamiento.....	37
6.1 – Quimioterapia neoadyuvante.....	39
6.2 – Quimioterapia adyuvante.....	41
6.3 – Elección del esquema de quimioterapia.....	42
6.4 – Indicación de la cistectomía radical.....	42
6.5 – Derivación urinaria.....	51
6.5.1 – Técnica de Bricker.....	53
6.5.2 – Técnica de Studer.....	54
6.6 – Morbimortalidad.....	56
6.7 – Preservación vesical.....	58
2 – JUSTIFICACIÓN	62
3 – OBJETIVOS	65
3.1 – Objetivo principal.....	66
3.2 – Objetivos secundarios.....	66
4 - MATERIAL Y MÉTODO	68
4.1 – Pacientes.....	69
4.2 - Indicaciones para la cistectomía.....	69
4.3 - Preparación para la cistectomía.....	70
4.4 - Técnica quirúrgica.....	70
4.5 - Estudio anatomopatológico y clasificación.....	71
4.6 - Tratamiento adyuvante.....	72
4.7 – Seguimiento.....	72

4.8 - Variables analizadas.....	73
4.9 – Definiciones.....	73
4.10 - Análisis estadístico.....	74
5 – RESULTADOS.....	76
5.1 - Características clínicas y patológicas.....	77
5.2 - Relación de las variables clínicas y patológicas con el período de la realización de la cistectomía.....	80
5.3 - Relación entre las características clínicas y patológicas.....	82
5.4 - Relación entre las características clínicas y patológicas con la supervivencia.....	83
5.5 – Supervivencia.....	85
5.5.1 – Supervivencia global.....	85
5.5.2 – Supervivencia cáncer específica.....	86
5.5.3 - Supervivencia cáncer específica y sexo.....	87
5.5.4 - Supervivencia cáncer específica y edad.....	88
5.5.5 - Supervivencia cáncer específica y estado físico (ASA). ..	89
5.5.6 - Supervivencia cáncer específica e hidronefrosis.....	91
5.5.7 - Supervivencia cáncer específica y tiempo entre la RTUv y la cistectomía.....	92
5.5.8 - Supervivencia cáncer específica y grado patológico....	94
5.5.9 - Supervivencia cáncer específica y pT en los pacientes pN0.....	95
5.5.10 - Supervivencia cáncer específica y afectación ganglionar.....	98
5.5.11 - Supervivencia cáncer específica según el estadio patológico final.....	101
5.5.12 - Supervivencia cáncer específica y quimioterapia adyuvante.....	103
5.5.13 – Análisis univariante.....	107

5.5.14 – Análisis multivariante.....	110
6 – DISCUSION	113
6.1 – Características patológicas.....	115
6.2 – Relación entre el tiempo desde la RTUv y la cistectomía.....	118
6.3 – Relación entre las características clínicas y patológicas.....	120
6.4 – Relaciones entre las características clínicas y patológicas con la supervivencia.....	122
6.4.1 – Supervivencia global y cáncer-específica.....	122
6.4.2 – Supervivencia cáncer-específica y sexo.....	124
6.4.3 – Supervivencia cáncer-específica y edad.....	125
6.4.4 – Supervivencia cáncer-específica y estado físico.....	126
6.4.5 – Supervivencia cáncer-específica e hidronefrosis.....	127
6.4.6 – Supervivencia cáncer-específica y grado patológico....	129
6.4.7 – Supervivencia cáncer-específica y afectación ganglionar.....	130
6.4.8 – Supervivencia cáncer-específica según el estadio patológico final.....	133
6.4.9 – Supervivencia cáncer-específica y quimioterapia adyuvante.....	134
6.5 – Análisis univariante y multivariante.....	135
7 – CONCLUSIONES	138
8 – BIBLIOGRAFIA	142
9 – APÉNDICES	162
9.1 - Estado físico según la American Society of Anesthesiologist.....	163
9.2 - Clasificación TNM de la UICC 2002 (6ª Ed.).....	164
9.3 - Situación en el texto de los esquemas, figuras, gráficos y tablas.....	165
9.3.1 – Gráficos.....	165

9.3.2 – Figuras.....	165
9.3.3 – Esquemas.....	167
9.3.4 – Tablas.....	167
9.4 - Comprobación de la prueba de Cox.....	169

1 – INTRODUCCIÓN

1 - INTRODUCCIÓN:

1 - INCIDENCIA Y MORTALIDAD.

Según la base de datos GLOBOCAN¹, en el año 2002 se diagnosticaron en el mundo aproximadamente 10.900.000 nuevos casos de cáncer (5.800.000 hombres y 5.100.000 mujeres) (Gráficos 1 y 2). El mayor número de enfermos se diagnosticaron en Asia (4.900.000), pero las mayores tasas de incidencia, en ambos sexos, se dan en Norteamérica y Australia. La incidencia en los países de Europa del sur (de la que forma parte España), se puede considerar alta para el sexo masculino y media para el femenino.

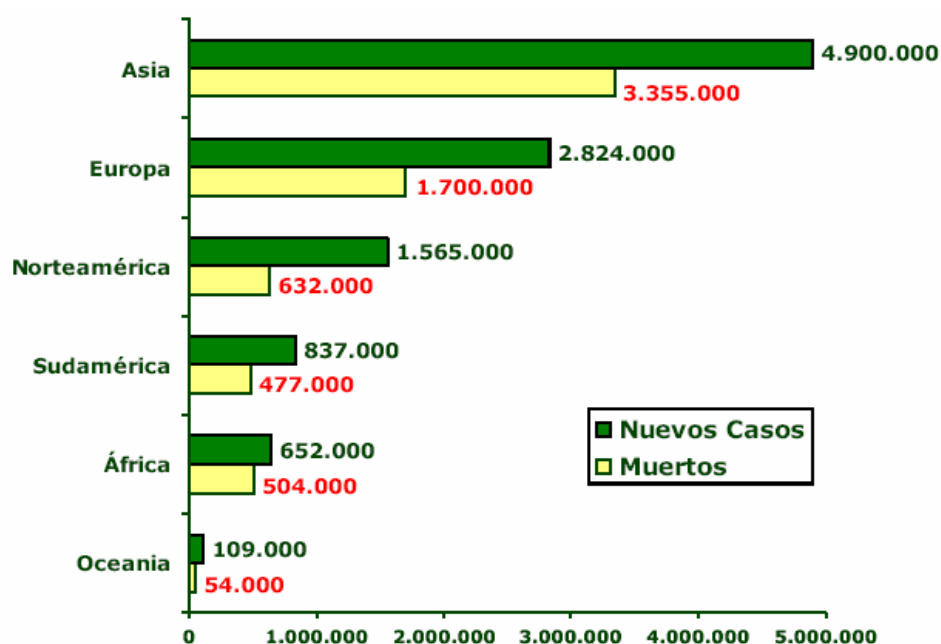


Gráfico 1. Número estimado de nuevos casos y de muertos por cáncer en el mundo en el año 2002 para ambos sexos¹.

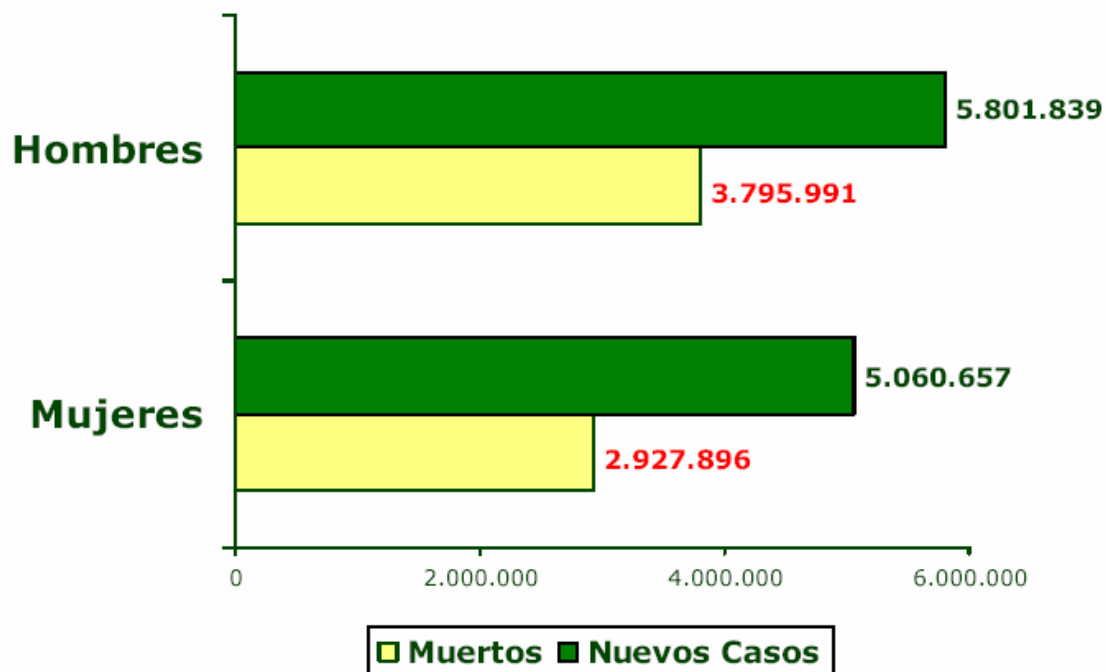


Gráfico 2. Número estimado de nuevos casos y de muertos por cáncer en el mundo en el año 2002 por sexo¹.

Considerando ambos sexos, el cáncer mas frecuente es el de pulmón (1.352.000 casos), seguido del de mama (1.151.000), colorrectal (1.023.000), estómago (933.000), próstata (679.000), hígado (626.000), cervix (494.000) y esófago (462.000). Pero existen grandes diferencias entre ambos sexos y entre países según el nivel de desarrollo (Gráfico 3 y 4).

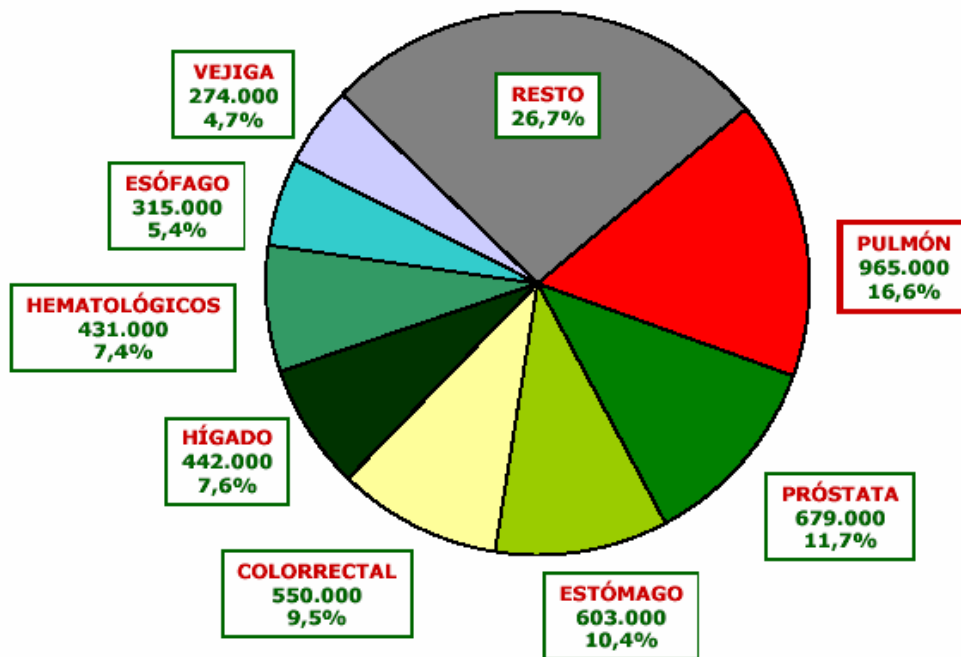


Grafico 3. Nuevos casos de cáncer en el mundo entre los hombres¹.

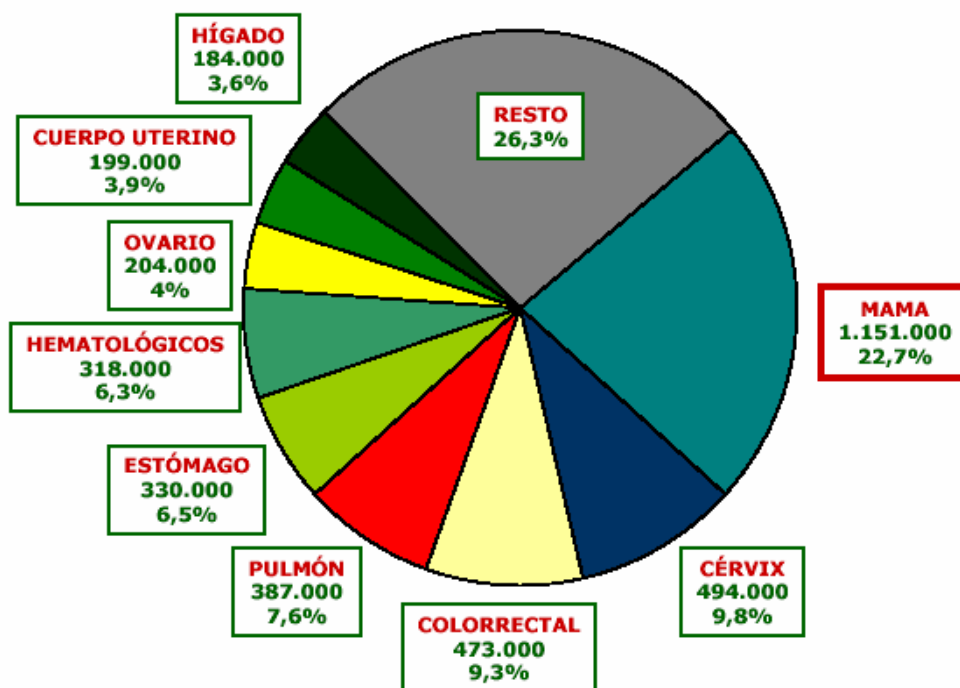


Grafico 4. Nuevos casos de cáncer en el mundo entre las mujeres¹.

Los tumores mas frecuentes en países desarrollados son los de pulmón, mama, próstata, colorrectales, vejiga y cuerpo de útero. En los subdesarrollados en cambio, además de los cánceres de pulmón y mama, constituyen un problema frecuente los de estómago, hígado, cervix y esófago. Esto es un reflejo de los distintos factores de riesgo que predominan en ambas zonas (hábitos alimenticios, sexuales, infecciones, etc.). El número de casos aumenta lentamente en el mundo, debido a dos motivos fundamentales: el aumento de la población mundial y de la esperanza de vida. Pero no se puede infravalorar un aumento real por mayor exposición a factores de riesgo.

El cáncer de vejiga es el séptimo tumor mas frecuente en el mundo, representando el 3,2% del total de todos los tumores. En el año 2000 se diagnosticaron unos 260.000 nuevos casos entre los hombres y 76.000 entre las mujeres. La incidencia mas alta para ambos sexos se observa en Europa, Norteamérica y Australia².

Según los datos del SEER³ el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga a lo largo de la vida es el de 3,61% para los hombres y del 1,4% para las mujeres. El riesgo de morir por esta enfermedad es del 0,76% para el sexo masculino y del 0,32% para el femenino.

La incidencia de cáncer de vejiga invasivo y carcinoma in situ (tasa por 100.000 personas) es de 20,9 para ambos sexos, siendo de 37,0 para hombres y de 9,3 para mujeres. Se mantiene una tendencia estable analizando ambos

sexos juntos desde el año 1994 hasta el 2003, pero se refleja un mínimo descenso de $-0,3$ para el sexo femenino.

La tasa de mortalidad por cáncer de vejiga en los E.E.U.U. por 100.000 personas es de $4,3$ para todas las razas y ambos sexos. Entre los hombres es de $7,5$ y para las mujeres de $2,3$, globalmente presenta una tendencia en descenso (cambio porcentual anual sobre el tiempo de intervalo comprendido entre 1994 y 2003) de $-0,3$ para ambos sexos, de $-0,6$ para hombres y de $-0,6$ para mujeres ($p < 0.05$)³.

En el gráfico 5 se observa incidencia y mortalidad de los diez tipos mas frecuentes de cáncer según el "Estimated New Cancer and Deaths, by Sex, US, 2007"⁴. El cáncer de vejiga es el cuarto tumor en incidencia en el varón (7% del total de los tumores) y la octava causa de muerte oncológica (3% del total de los tumores). En la mujer no figura entre los tumores mas frecuentes.

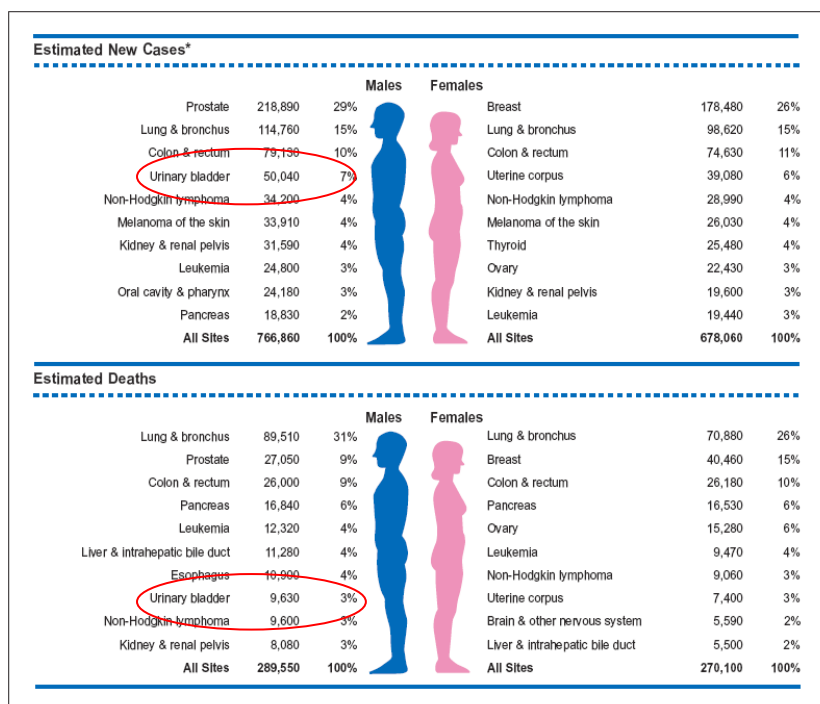


Grafico 5. Estimación de nuevos casos y la estimación de muertes por dichos tumores.

En Europa, cada año aproximadamente 36.500 hombres y cerca de 13.000 mujeres mueren por cáncer de vejiga. La mortalidad más alta se observa en la Europa del sur y oeste entre los hombres, y en el norte y oeste entre las mujeres. En el año 2000, la estimación individual para cada país muestra la mortalidad más alta entre los hombres en Dinamarca, España, Malta, Hungría y Polonia. La más bajas se encuentra en Finlandia, Ucrania, Irlanda y Suecia. Entre las mujeres, las tasas más altas se observan en Dinamarca, Reino Unido, Islandia Noruega y Luxemburgo. Las más bajas se pueden apreciar en Ucrania, Bielorrusia y Lituania. Después de una tendencia en aumento en la mortalidad por cáncer de vejiga para los hombres entre los años 1960 y 1980, se aprecia

una tendencia decreciente en casi todos los países excepto en España y Noruega. Entre las mujeres esta tendencia se mantiene estable⁵.

2 - ANATOMÍA PATOLÓGICA.

La vejiga normal tiene tres capas bien definidas⁶:

- 1- El urotelio es la más interna y consta de una serie de capas variables de células epiteliales transicionales, en función de que la vejiga esté llena (dos) o vacía (siete). La capa más superficial posee unas uniones intercelulares características que le confieren la impermeabilidad necesaria. El urotelio normal puede desarrollar cambios metaplásicos, por lo que los carcinomas uroteliales pueden presentar fenotipo transicional (95%), escamoso (5%) o glandular. Estas capas internas descansan sobre una membrana basal o lámina propia, que ha sido cuestionada por algunos autores que no la diferencian estrictamente de la submucosa. Separando la lámina propia de la submucosa se encuentra una estructura de desarrollo variable, la *muscularis mucosae*, formada por haces musculares de forma discontinua y que no debe confundirse con la muscular propia. La submucosa es un tejido conectivo laxo ricamente vascularizado (ya que el epitelio en sí no posee vasos sanguíneos ni linfáticos).
- 2- La capa muscular de la vejiga es la muscular propia. Se dispone en tres capas: longitudinal externa, circular media y longitudinal interna.

3- Por último, nos encontramos con la capa externa o serosa.

Desde el punto de vista microscópico, el carcinoma urotelial puede dividirse en dos grandes grupos: papilar y no papilar. El carcinoma urotelial papilar es exofítico y forma papilas que incluyen un estroma fibrovascular en su interior. Este estroma está cubierto por epitelio urotelial que varía entre un aspecto claramente normal y otro anaplásico. En ocasiones pueden apreciarse focos de diferenciación escamosa, generalmente en lesiones de alto grado, e incluso células mucinosas en una disposición variable. Con frecuencia el carcinoma urotelial papilar, especialmente en los casos de bajo grado o grado intermedio, no infiltra la membrana basal y constituye entonces el verdadero carcinoma urotelial no invasor o Ta, según la clasificación tumoral de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC)⁷.

Cuando el carcinoma urotelial papilar invade el tejido conectivo subepitelial constituye la categoría T1 de la UICC. Estrictamente es un cáncer invasor, aunque el clínico se empeña en seguir llamándole "superficial" siempre y cuando no infiltre la túnica muscular propia. Con frecuencia estas lesiones son de grado intermedio o alto⁸.

Por otro lado, el carcinoma urotelial no papilar es habitualmente una lesión de alto grado, que esta formada por islotes o nidos celulares de citoplasma entre moderado o abundantes, núcleos grandes e hipercromáticos y nucléolos

variables. Pueden existir focos de marcado pleomorfismo celular y las mitosis no son infrecuentes.

El carcinoma urotelial o de células transicionales no es la única neoplasia maligna de la vejiga. Hasta hace pocos años la clasificación de las neoplasias vesicales diferenciaba simplemente el carcinoma de células transicionales, el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas⁹.

El resto de las entidades se incluían en un epígrafe misceláneo. Como el carcinoma fusocelular, el de células gigantes y otros tumores de tejidos blandos. Desde un punto de vista más actual, aunque la mayoría de los tumores infiltrantes de vejiga caen dentro de la categoría de carcinoma urotelial no papilar, unos pocos son tumores de probable origen urotelial que han perdido el fenotipo transicional y otros pocos son tumores que no derivan del urotelio¹⁰.

En la tabla I se detallan las variantes histológicas del carcinoma urotelial¹¹.

Tabla I. Variantes histológicas del carcinoma urotelial.

Carcinoma urotelial, variante en nido.

Carcinoma urotelial, variante papiloma invertido

Carcinoma urotelial, variante micropapilar

Carcinoma urotelial, variante microquistica

Carcinoma urotelial, variante linfoepitelioma.

Carcinoma urotelial, variante plasmocitoma/linfoma.

Carcinoma urotelial, variante células claras (ricas en glicógeno)

Carcinoma urotelial, variante de células lipoideas

Carcinoma urotelial con células sincitiotrofoblásticas gigantes

Carcinoma urotelial Sarcomatoide (carcinosarcoma)

Carcinoma de células pequeñas

Carcinoma urotelial con diferenciación mixta

- Diferenciación escamosa
- Diferenciación glandular
- Otras

Carcinoma indiferenciado de células largas

Carcinoma urotelial con reacción estromal inusual

- Estroma pseudosarcomatoso
- Células gigantes tipo osteoclasticas
- Infiltrado prominente linfoide

El tipo histológico más frecuente de cáncer de vejiga es el carcinoma transicional, derivado del urotelio, que constituye más del 90% de los casos en Europa, Norteamérica y Australia. En otras regiones como Sudamérica, África y

Asia esta frecuencia es menor, representando el 84% del los tumores entre los hombres y el 79% entre las mujeres. El carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma tiene mucha menor incidencia siendo del 1,4% al 3,6% y del 1,6% al 2,3% en Europa respectivamente⁵.

3 - ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE VEJIGA.

No existe evidencia científica que demuestre un componente hereditario en el desarrollo de cáncer de vejiga¹². Kunter et al²⁰, señalan que el aumento familiar de desarrollar cáncer de vejiga se debe a la exposición del grupo al humo del tabaco, descartando junto con otros autores la relación hereditaria de esta enfermedad.

Hay varios factores de riesgo conocidos para desarrollar este tumor, de los cuales el hábito de fumar tabaco y la exposición prolongada a aminas aromáticas son los más importantes (manufacturas que utilizan aminas aromáticas, industria del caucho, pinturas, industria del aluminio y cuero).

En un meta-análisis de 43 estudios epidemiológicos (8 cohortes y 35 caso-control) los pacientes que fuman cigarrillos tienen aproximadamente tres veces mas riesgo de padecer este cáncer que los no fumadores. Existe una relación positiva dosis-respuesta tanto con el número de cigarrillos fumados por día como con el número de años durante los que se fuma. La edad de la primera exposición y la edad a la que se finaliza el hábito tienen una asociación inversa con el cáncer de vejiga¹⁴.

Existe una pequeña asociación entre la exposición a un medio con humo de cigarrillo (fumador pasivo) y el riesgo de padecer cáncer de vejiga. Se relaciona a la 2-Naftilamina y el 4-aminobifenil como los agentes mas importantes productores de cáncer de vejiga. Es posible que la ingesta total de líquidos no este asociada al riesgo de padecer este cáncer. Hay una pequeña asociación positiva con el consumo de alcohol en los hombres (RR=1.3, IC 0.9-2.0) y también parece haber una similar asociación con el consumo de café luego de ajustarse por edad, consumo de tabaco y sexo (RR=1.2, IC 1.0-1.4)¹⁵.

Aproximadamente el 50% de los cánceres de vejiga en el hombre y el 33% en la mujer pueden atribuirse al consumo de tabaco. Curiosamente, el tabaco es la causa mas fácilmente eliminable como etiología de esta neoplasia, y se calcula que su eliminación supondría la desaparición de 15.000 nuevos casos anuales en EEUU. Como consecuencia se podrían salvar aproximadamente 5.000 vidas¹⁶.

Los pacientes tratados con ciclofosfamida tienen hasta nueve veces más riesgo de desarrollar este tumor. El período de latencia para el desarrollo de la enfermedad es relativamente corto, aproximadamente entre 6 y 13 años¹⁷. Algunos estudios sugieren que el mesna (acido 2-mercaptoetansulfúrico) es un factor uroprotector reduciendo el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga entre los pacientes que reciben este fármaco¹⁸.

La cistitis crónica debido a la presencia de catéteres vesicales o cálculos está asociada con un aumento en la incidencia de carcinoma vesical con

diferenciación escamosa¹⁹. Entre el 2% y el 10% de los pacientes parapléjicos portadores de catéteres vesicales de larga evolución desarrollan cáncer de vejiga, el 80% de los mismos con diferenciación escamosa²⁰. A pesar del riesgo elevado, el seguimiento estrecho de estos pacientes con cistoscopia y/o citologías de orina no tiene una evidencia científica que lo avale.

La infección vesical por el *Echistosoma Haematobium* (Fig. 1) está relacionada con el desarrollo de carcinoma urotelial de tipo escamosos sobre todo en África y en Oriente próximo y Medio, donde ésta infección es endémica ²¹. El mecanismo etiológico es la inflamación crónica que se desarrolla tras el depósito del huevo en la pared vesical. Otro mecanismo secundario sería la formación urinaria de nitrosaminas.



Figura. 1. Fotografía del *Echistosoma Haematobium*

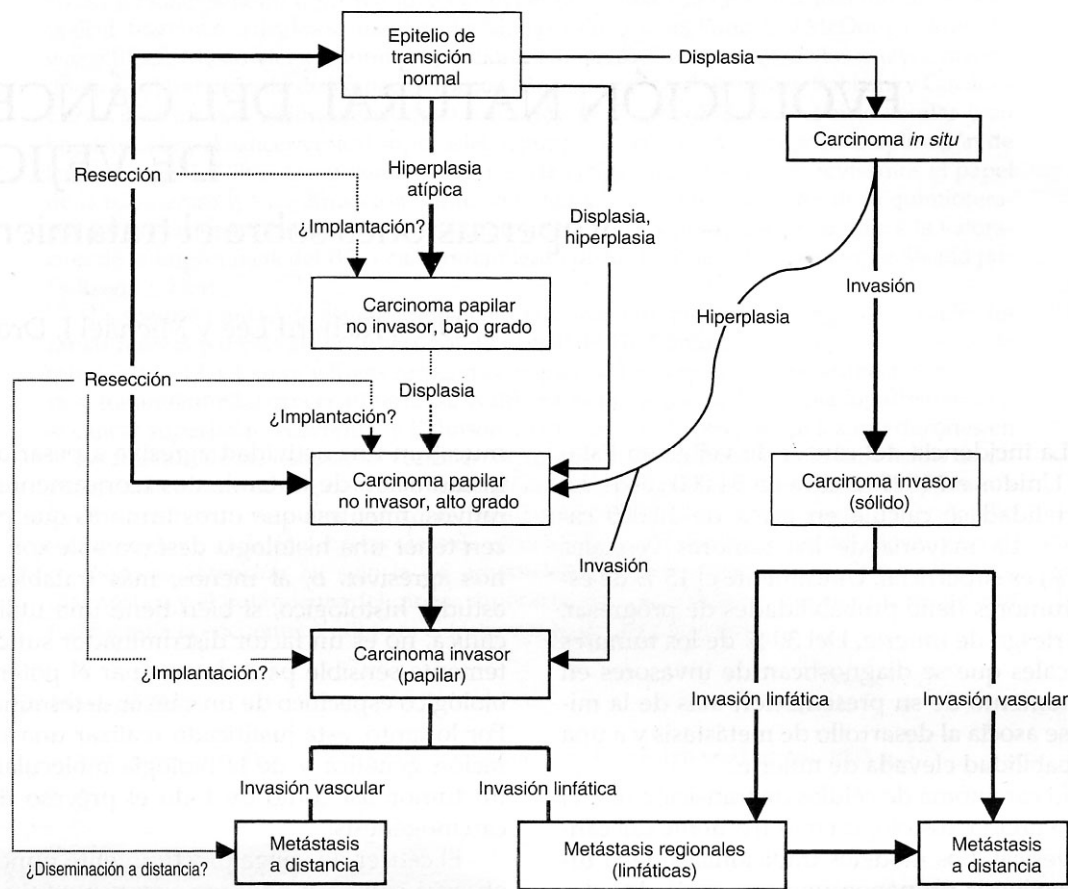
4 - CARCINOGENESIS.

Las pérdidas de la heterozigosidad descritas para estadios más avanzados de los tumores vesicales se localizan principalmente en los cromosomas 3, 4, 8,

11, 13, 17 y 18, siendo las pérdidas alélicas en las regiones 11p, 6q, 13q y 18q las más frecuentes. La hiperexpresión de la proteína p53 se ha descrito en el 60% de los tumores infiltrantes, aunque estudios genéticos encuentran mutaciones hasta en un 40,7% de los tumores vesicales en general, sugiriendo que la mutación del gen supresor p53 puede ser un evento temprano en la carcinogénesis del tumor vesical. Las alteraciones del gen del retinoblastoma (pRB), localizado en 13q14, y las deleciones de 4p y 17p se han relacionado con tumores vesicales en estadios avanzados, habiéndose descrito el efecto colaborador de la p53 y la pRB en la progresión de los tumores vesicales superficiales e infiltrantes. Las pérdidas de la heterozigosidad de 6q y 3p se han relacionado con la invasión vascular y con las metástasis ganglionares. Por otra parte, se ha sugerido la probable existencia de un oncogen putativo en 6p, pues las ganancias de ésta región cromosómica (6p+) se han relacionado con un rápido crecimiento tumoral, independientemente del grado y del estadio²².

El desarrollo del cáncer de vejiga presenta una gran variedad de vías que puede ser la responsable de los diferentes tipos de cáncer vesical observados (ver esquema N°1). La mayoría de los tumores presentan una configuración papilar y habitualmente se limitan a la mucosa. Esto representa una gran capacidad de proliferación denominada "hiperplasia atípica". La resección transuretral de la neoformación establece un epitelio de células de transición normal; sin embargo, puede haber alteraciones en otros puntos de la vejiga que no se detecten clínicamente. Los tumores de bajo grado limitados a la mucosa

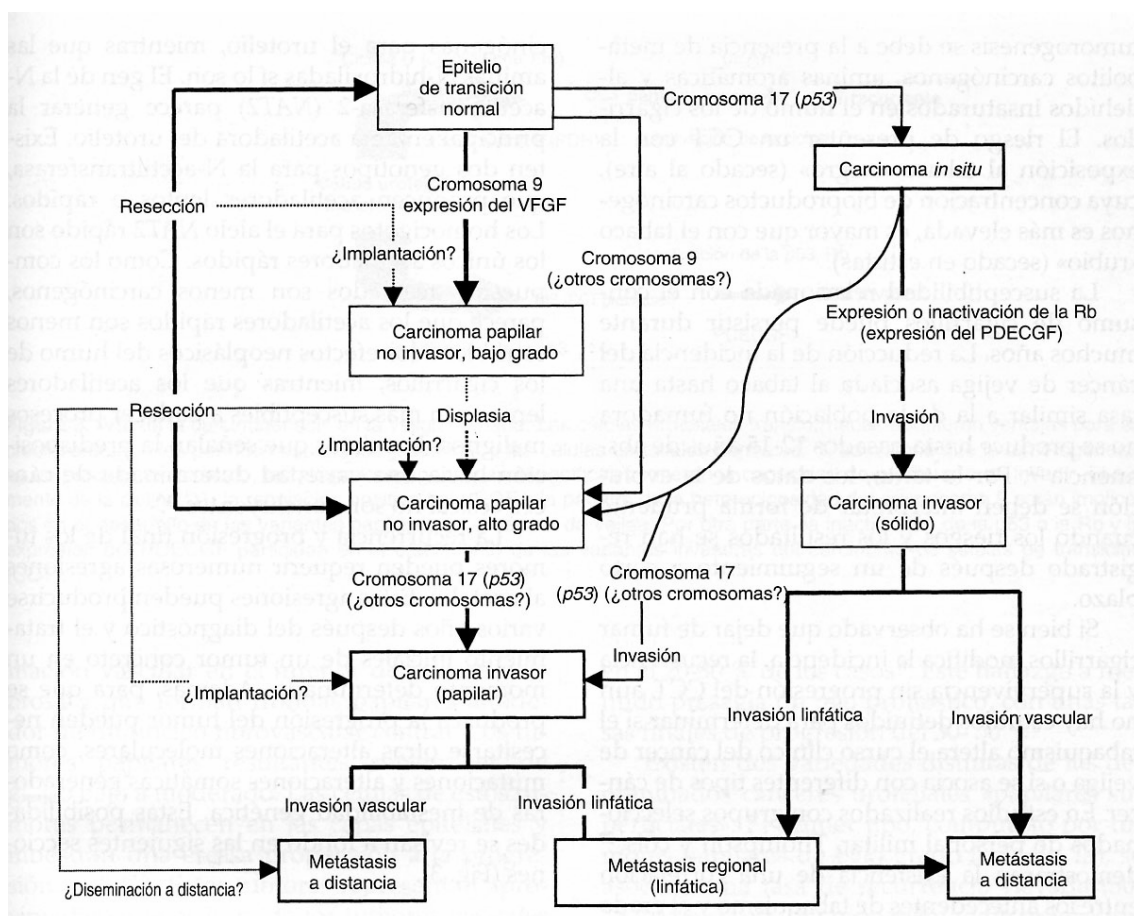
pueden recurrir, pero habitualmente no siguen una vía más progresiva. Las alteraciones genéticas añadidas pueden inducir la formación de lesiones papilares de alto grado. Aunque estos cambios pueden transformar las lesiones de bajo grado en lesiones de grado superior, por ejemplo displasia, esto es infrecuente. Es más probable que las lesiones de alto grado surjan directamente mediante diferentes cambios genéticos, lo cual sugiere que la displasia puede dar lugar a la producción de células de alto grado que no asuman una configuración papilar sino que después proliferen hasta generar tumores papilares de alto grado mediante hiperplasia. Parece más probable que las lesiones nodulares se formen directamente a partir y en el interior de áreas de carcinoma *in situ* (CIS) y que, posteriormente, se transformen directamente en invasoras sin sobresalir en la luz de la vejiga hasta fases tardías de su desarrollo. Actualmente se desconocen las alteraciones genéticas que determinan si se desarrollará un tumor papilar de alto grado o un CIS, o si el CIS dará lugar al crecimiento de una neoplasia papilar o sólida. Los tumores papilares y los sólidos pueden infiltrar la pared de la vejiga en alguna fase de su desarrollo. Se desconoce si el CIS conducirá a la formación de una neoplasia sólida o de alto grado. Los tumores sólidos parecen estar en relación con la invasión linfática y vascular y con la dispersión de metástasis a distancia. La probabilidad de que se siga cualquiera de estas vías está representada por el grosor de las flechas en el diagrama²³.



Esquema 1. Vías de desarrollo del cáncer vesical.

Los cambios genéticos junto con los diferentes tipos de cáncer de vejiga se correlacionan con el esquema de las vías hipotéticas del desarrollo del cáncer de vejiga basado en la clínica que se muestra en el esquema 1. Las alteraciones genéticas se combinan con diferentes patrones histológicos del cáncer de vejiga (Ver esquema 2) Por ejemplo, se ha observado que los cánceres papilares de células de transición de bajo grado limitados a la mucosa tienen un defecto del cromosoma 9 y un aumento de la expresión del VEGF, mientras que los cambios del cromosoma 17 (*p53*) solo se han encontrado en los tumores de alto grado y que se han vuelto invasores. Esto sugiere que las alteraciones del

cromosoma 9 se relacionan con la proliferación celular. En comparación los cambios en el cromosoma 17 confieren un aspecto más displásico (alto grado) a las células cancerosas, y están asociados a la activación de los factores necesarios para que estas células infiltren la pared vesical y posiblemente originen metástasis. Los defectos de otros cromosomas influyen en la capacidad de desarrollo de las células cancerosas una vez que han entrado en la vía displásica (carcinoma *in situ*) para volverse invasoras, pero todavía hay que esclarecer su papel preciso. Aquí habría que incluir los defectos de la expresión de la Rb y del PDECGF²³.



Esquema 2. Alteraciones genéticas en el desarrollo del cáncer de vejiga.

5 - ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y ESTADIFICACIÓN.

El sistema de clasificación ideal para cualquier enfermedad neoplásica sería aquel que reflejara perfectamente el potencial biológico del tumor. Debería de indicar con exactitud el pronóstico y la supervivencia del paciente, servir para seleccionar el mejor tratamiento para cada tumor y facilitar la comunicación entre los distintos especialistas.

En 1944, Jewett y Strong²⁴ llevaron a cabo la primera clasificación formal para la estadificación de los pacientes con cáncer de vejiga. Dividieron a los pacientes en tres grupos (A, B, C), que identificaban a los pacientes con afectación submucosa, muscular y perivesical, respectivamente (Tabla II).

Tabla II. Estadificación de Jewett-Strong-Marshall del carcinoma de vejiga.

0	Preinvasivo
A	Invasión submucosa
B1	Invasión muscular superficial
B2	Invasión muscular profunda
C	Extensión extravesical
D1	Invasión de próstata, útero, vagina o adenopatías linfáticas
D2	Extensión a ganglios extrapélvicos o metástasis de distancia

Dukes y Masina describieron una clasificación muy similar en Reino Unido en 1949²⁵.

En 1950, la Union Internationale Contre le Cancer (UICC) nombró un comité para la nomenclatura y estadificación de los tumores con el objetivo de desarrollar una definición general de la extensión local de los tumores malignos. En 1954 se estableció un comité especial para establecer una clasificación clínica por estadios. Entre 1954 y 1967 este comité diseñó y desarrolló las reglas generales de un sistema de clasificación que se basaba en: a) la extensión del tumor primario (T); b) el estado de los ganglios linfáticos regionales (N); c) la ausencia o presencia de metástasis a distancia (M). Los objetivos de la clasificación TNM son: ayudar al clínico en la planificación del tratamiento, ayudar a definir el pronóstico, ayudar en la evaluación de los resultados de un tratamiento, facilitar el intercambio de información entre distintos centros y contribuir a la continuidad en la investigación de los tumores. El sistema de clasificación TNM propuesto se aplicó en 23 tumores primarios, ninguno de ellos urológicos. En 1974 el comité para la clasificación TNM de la UICC dirigido por Van der Werf-Messing clasificó los tumores de vejiga, próstata, riñón y testículo²⁶.

Desde entonces existe una controversia persistente sobre los sistemas de clasificación tumoral, debido a la falta de exactitud en la forma de clasificar las lesiones, tanto desde el punto de vista clínico como histopatológico. Históricamente este debate comenzó a finales de los cuarenta y principios de los cincuenta con las artículos de Dean, Milner y Marshall²⁷⁻²⁹.

La edición de 1997 de la clasificación TNM de la American Joint Committee of Cancer / Union Internationale Contre le Cancer (TNM)³⁰ fue modificada (sexta edición³¹) en el año 2002 (Ver Tabla III y Fig. 1 a 6). Esta última es la que se utiliza actualmente y sobre la que se ha desarrollado el presente trabajo.

Tabla III. Clasificación TNM del cáncer de vejiga.

Categoría T: Tumor primario

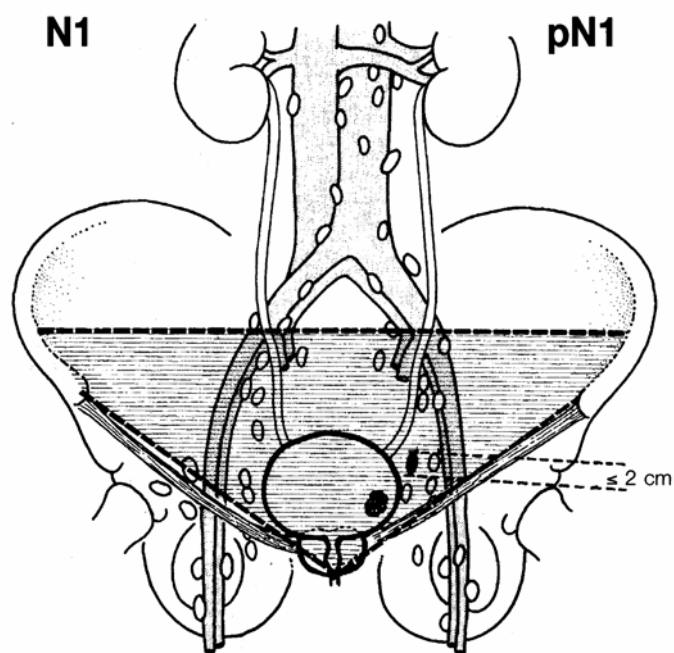
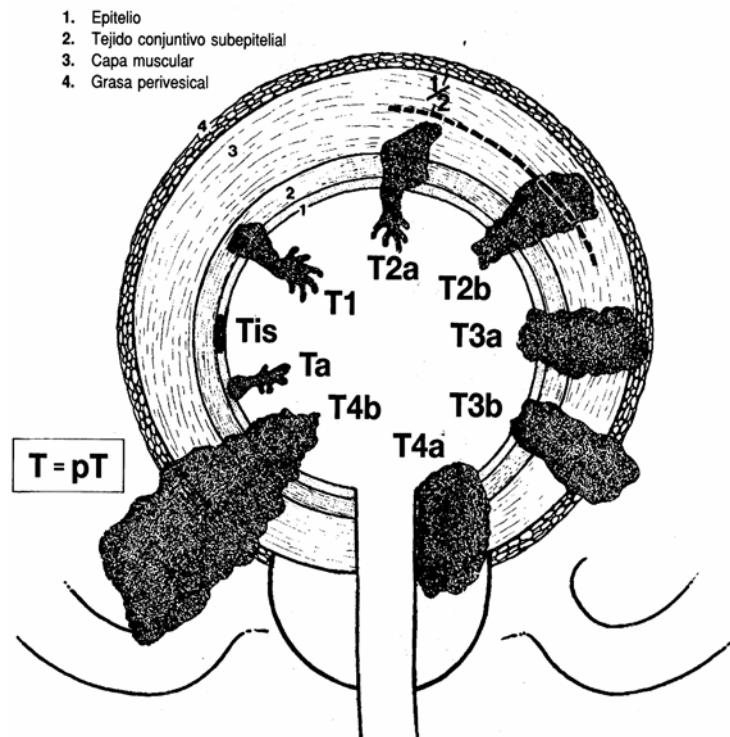
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existen signos de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasivo
TIS	Carcinoma in situ "tumor plano"
T1	Tumor que invade tejido conectivo subepitelial
T2:	Tumor que invade el músculo
• T2a	Tumor que invade la capa muscular superficial (mitad interna)
• T2b	Tumor que invade la capa muscular profunda (mitad externa)
T3:	Tumor que invade la grasa perivesical
• T3a	Microscópicamente
• T3b	Macroscópicamente
T4:	Tumor que invade cualquiera de las siguientes estructuras: próstata, útero, vagina, pared pélvica o pared abdominal
• T4a	Tumor que invade la próstata, el útero o vagina
• T4b	Tumor que invade las paredes pélvicas o abdominal

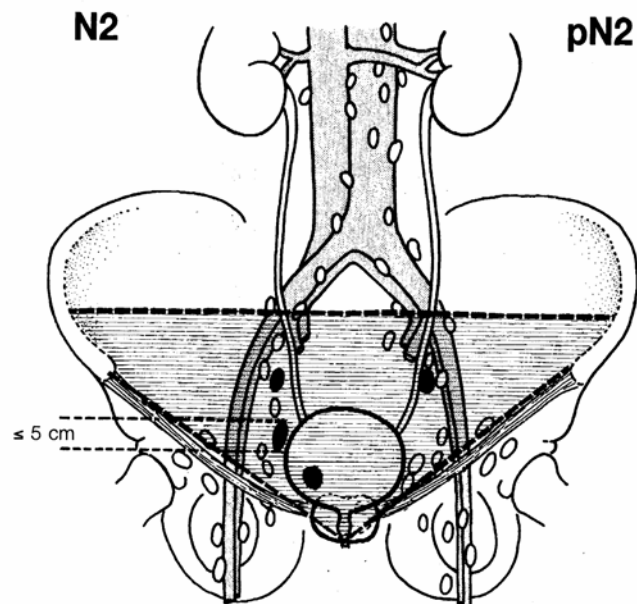
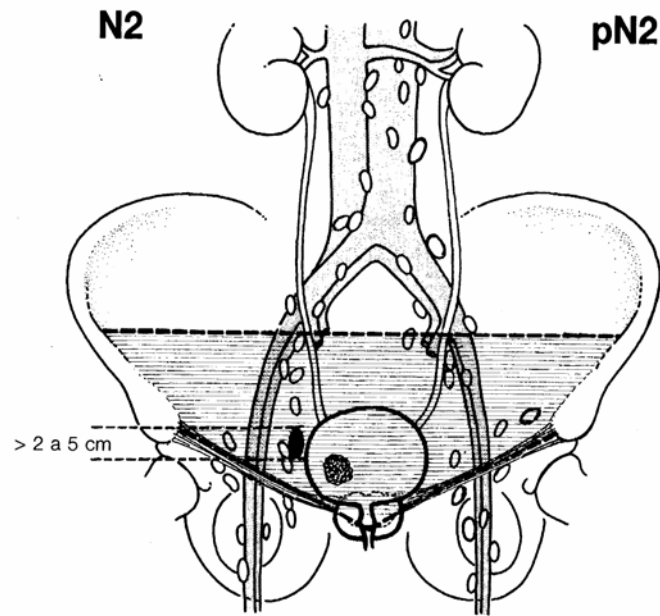
Categoría N: Ganglios linfáticos regionales.

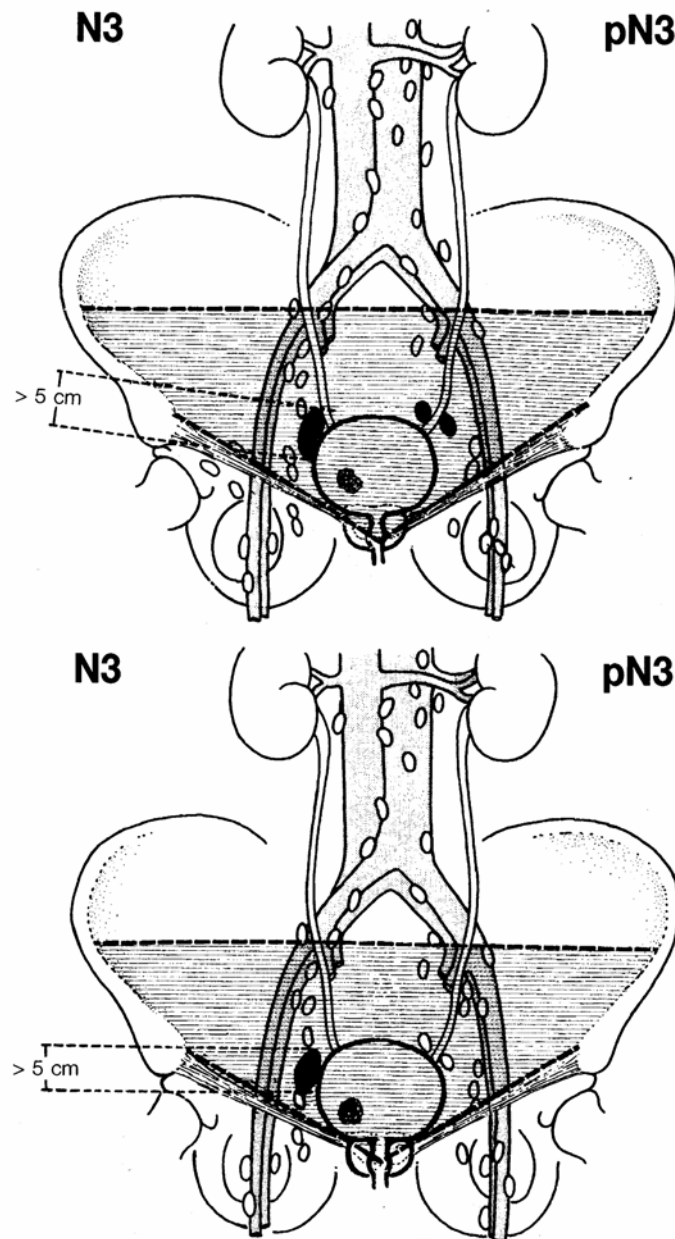
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales

N1	Metástasis en un único ganglio linfático, de diámetro máximo menor de 2 cm
N2	Metástasis en un único ganglio linfático, de diámetro máximo mayor de 2 cm, pero menor o igual a 5 cm o en varios ganglios linfáticos, ninguno de ellos mayor de 5 cm de diámetro máximo
N3	Metástasis en un ganglio linfático de diámetro mayor de 5 cm
Categoría M: Metástasis a distancia	
Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Clasificación anatomopatológica pTNM	
Las categorías pT, pN y pM se corresponden con las categorías T, N y M	

Figuras 2 a 7: Esquemas de la clasificación tumoral TNM.







El cáncer de vejiga también se clasifica según la clasificación histológica de la World Health Organization (WHO) en consenso con la International Pathology Consensus Committee de aplicación generalizada y de utilidad como factor pronóstico (Tabla IV)³². También los clasifica a las lesiones papilares en tres grupos de acuerdo a las características histopatológicas: a) Neoplasia papilar

urotelial de bajo potencial de malignidad; b) Carcinoma papilar urotelial de bajo grado y; c) Carcinoma papilar urotelial de alto grado.

Tabla IV- Clasificación histopatológica de los tumores uroteliales.

Gx	No se puede evaluar el grado de diferenciación
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3-4	Pobremente diferenciado/indiferenciado

El estudio de extensión tumoral nos permitirá determinar la extensión anatómica de la enfermedad y clasificar al paciente según la clasificación TNM vigente. En cualquier patología oncológica la exactitud en la determinación de la extensión tumoral es fundamental para seleccionar el tratamiento mas apropiado para cada paciente. En caso de infraestadificación el tratamiento local aplicado no solo no será efectivo, sino que producirá unos efectos secundarios y un coste económico innecesario. En cambio, la supraestadificación negará la posibilidad de tratamiento curativo a pacientes con enfermedad localizada y potencialmente curable.

El estudio de extensión se realizará a nivel local (T), ganglionar (N) y a distancia (M).

Estudio de extensión a nivel local (T).

- Resección transuretral (RTUv) y palpación bimanual.

Durante la resección transuretral de vejiga (RTUv), el tumor puede ser examinado visualizando el tejido muscular profundo o la grasa perivesical. Debe realizarse la biopsia de la uretra prostática en el hombre y el cuello vesical en la mujer. Además, el tacto bimanual antes y después de la RTUv nos da información de la existencia de una posible masa palpable o tumor fijo a la pared pélvica.³³

- Pruebas de imagen:

La tomografía computada (TC) no puede diferenciar adecuadamente entre enfermedad órgano-confinada y enfermedad con extensión extravesical. La correlación entre los hallazgos del TC y la extensión tumoral en las piezas de cistectomía es del 65-80%. Aún así es una prueba muy extendida y de uso frecuente. También es útil para el control de pacientes que serán sometidos a terapia neoadyuvante o modalidades de tratamiento con conservación vesical³³. Para mejorar la precisión en la evaluación de la profundidad de la invasión es recomendable realizar ésta prueba previamente a la RTUv. Esto resulta poco práctico ya que serían irradiados innecesariamente un número elevado de pacientes con cáncer de vejiga no infiltrante³⁴.

La resonancia magnética nuclear (RMN): tiene la misma limitación que la TC al no poder diferenciar la afectación microscópica de la grasa perivesical. El error en la estadificación es de alrededor del 30%³³.

La detección de una uropatía obstructiva supravescical mediante otras pruebas de imagen como la urografía intravenosa o ecografía, sugiere la existencia de neoformación localmente avanzada.

Estudio de extensión a nivel ganglionar (N).

Tanto la TC como la RMN no detectan la afectación microscópica ganglionar en el 70% de los casos. La efectividad de la tomografía por emisión de positrones y la linfadenectomía laparoscópica en pacientes programados para tratamientos con preservación vesical no han sido evaluados en estudios prospectivos.

La linfadenectomía es el único método capaz de excluir afectación ganglionar metastásica³³.

Estudio de extensión a distancia (M).

Antes de cualquier tratamiento con intención curativa, es esencial evaluar la presencia de enfermedad a distancia. Esto incluye la realización de radiografía de tórax en todos los pacientes.

Aunque la prueba mas sensible para descartar metástasis pulmonares es la TC, la mayoría de las lesiones no calcificadas de 1 cm. o mayores corresponden a metástasis o tumor primario de pulmón y pueden ser detectadas con la radiografía de tórax. Debido a la menor irradiación y a su menor coste económico su uso se ha generalizado en lugar de la TC³³.

La gammagrafía ósea puede ser de utilidad en pacientes con síntomas de afectación ósea pero agrega poco al manejo global de paciente³⁵.

A pesar de la gran definición de las imágenes en los equipos de radiología modernos, el 30% de los pacientes resultan sobre o infradiagnosticados cuando se realiza la estadificación clínica³⁶.

6 - TRATAMIENTO.

El carcinoma transicional de vejiga superficial se trata con técnicas conservadoras, ya sea con resección transuretral de vejiga y/o quimioterapia intravesical. De los 63.210 nuevos cánceres de vejiga diagnosticados en 2005, un tercio de los mismos invadían la muscular propia y otro 15-30% de los tumores superficiales de alto grado progresarán a infiltrantes, la mayoría dentro de los 5 años siguientes al diagnóstico. La cistectomía radical con linfadenectomía pélvica es el tratamiento estándar para el cáncer vesical infiltrante³⁷.

La cirugía radical sola provee un excelente control local del tumor primario y podría curar algunos pacientes con afectación pélvica y ganglionar. A pesar de la mejoría en las técnicas y cuidados postoperatorios, el análisis de las series anteriores y posteriores a 1986, año en el que se introduce el cis-platino en los esquemas de tratamiento con quimioterapia, revelan solo una modesta mejoría en la supervivencia como se observa en la tabla V.

Tabla Va - Porcentaje de supervivencia global a 5 años después de la cistectomía radical de acuerdo al estadio patológico antes de 1986⁴⁹.

Autor	Nº	Mortalidad	pT0	pT2	pT3	pT4
Richie (1975)	134	8.5	8	40	20	---
Bredael (1980)	174	4	---	51	25	18
Mathur (1981)	58	3	7	77	33	29
Skinner (1984)	197	9	10	64	44	36
Montie (1984)	99	9	10	69	57	---
Giuliani (1985)	202	12	---	56	19	0
TOTALES	864	7	9	60	33	21

Tabla Vb - Porcentaje de supervivencia global a 5 años después de la cistectomía radical de acuerdo al estadio patológico posterior a 1986⁴⁹.

Autor	Nº	Mortalidad	pT0	pT2	pT3	pT4
Roehrborn (1991)	280	2.1	-----	63	36	24
Pagano (1991)	261	2	9	57	15	21
Wishnow (1991)	188	1	5	79	46	33
Waehre (1993)	227	-----	25	61	36	29
Vieweg (1999)	686	2	8	58	22	15
Stein (2001)	633	3	6	72	48	33
Dalbagni (2001)	284	-----	10	59	29	25
Madersbacher(2003)	507	4.5	-----	74	52	36
Grossman (2003)	154	0,6	15	75	---	28
TOTALES	3.220	2,2	12	67	35	27

La supervivencia a 5 años en series contemporáneas frente a series históricas de cistectomía es del 67% frente al 60% para pT2, 35% frente a 33% para pT3 y 27% frente a 21% para pT4³⁸.

La recidiva metastásica aparece en el 20-30% para tumores en estadio pT2, en el 40-60% para pT3 y en el 70-90% para pT4, por lo que Volkmer et al³⁹ sugieren que el tratamiento adicional a la cistectomía radical sería necesario para todos los estadios clínicos aún en pacientes con tumores órgano-confinados (pT0-2)) y N0.

El tratamiento con el esquema quimioterapéutico (metotrexate, vinblastina, adriamicina y cis-platino) MVAC se introdujo en 1985 y fue el primer régimen quimioterapéutico usado en el cáncer de vejiga metastático⁴⁰. La respuesta global fue del 72% incluida una respuesta completa del 36%. Debido a que este régimen terapéutico produjo una respuesta significativa sobre el tumor primario, se asoció posteriormente a la cistectomía.

6.1 – Quimioterapia neoadyuvante.

La administración de quimioterapia antes de la cistectomía tiene varias ventajas. A saber: a) los pacientes toleran mejor el tratamiento antes que después de los efectos debilitantes de la cirugía; b) la terapia sistémica está indicada lo mas pronto posible para la enfermedad metastásica, la cual es la principal causa de fracaso terapéutico y; c) puede evaluarse la respuesta del tumor primario que brindará información pronóstica relevante⁴¹.

Muchos de los trabajos iniciales que intentaron demostrar los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante fracasaron. Estos estudios tenían un tamaño inadecuado, esquema de quimioterapia subóptimos (solo cis-platino), cierre prematuro de ensayos y seguimiento inadecuado. Recientemente los resultados de estudios con poblaciones mas amplias, ensayos bien diseñados y varios meta-análisis han demostrado beneficios marginales a favor de la neoadyuvancia cercana al 5%⁴²⁻⁴⁷.

A la vista de estos resultados cabe preguntarse por que la quimioterapia neoadyuvante no se realiza sistemáticamente. Hay varias razones a considerar: 1- La estadificación inadecuada hace que la identificación de los pacientes con posibles micrometástasis que requieran tratamiento sistémico es difícil, pudiendo someterse innecesariamente a quimioterapia a un subgrupo de pacientes que no se beneficiarían de ella. 2- Demorar el tratamiento quirúrgico en pacientes que no responderán a la quimioterapia compromete la posibilidad de curación de los mismos. 3- Muchos autores consideran que una diferencia en la supervivencia del 5% no es suficiente para justificar la toxicidad de la quimioterapia en todos los pacientes antes de la cirugía⁴⁸.

Según la guía para el uso de la QT en el cáncer de vejiga elaborada por Sternberg et al⁴⁹ la toxicidad y mortalidad asociada con la neoadyuvancia es aceptable; sin embargo, no hay datos sobre calidad de vida. La evidencia disponible sugiere que aquellos pacientes con estadio clínico T2N0M0, obtiene un beneficio modesto con la QT. También todos los estudios disponibles

demuestran un mayor beneficio en pacientes con enfermedad de alto riesgo, como aquellos con estadio clínico T3 (grado B de recomendación).

6.2 - Quimioterapia Adyuvante.

En pacientes con estadio tumoral pT3-4 y/o N+M0 la supervivencia después de la cistectomía radical es solo del 25 al 35%. La evaluación del estadio patológico en la pieza de cistectomía, en lugar de las muestras de resección transuretral, permite seleccionar a los pacientes con alto riesgo de recidiva tumoral. Esta situación evitaría el sobretratamiento de los pacientes con buen pronóstico tratados exclusivamente con cirugía⁴⁸.

Seis estudios aleatorizados estudiaron los beneficios de la QT adyuvante siendo solo dos de ellos los que demuestran beneficios. El único meta-análisis que evalúa los efectos de la adyuvancia fue realizado basándose en 491 pacientes de seis ensayos clínicos. A pesar del poder del meta-análisis, éste tiene limitaciones importante por el bajo número de pacientes, el impacto de ensayos finalizados prematuramente y pacientes que no recibieron el tratamiento adjudicado. Sin embargo el 25% de los pacientes tienen un descenso relativo en el riesgo de muerte a favor de la terapia adyuvante sobre la cirugía sola ($p=0.02$)⁴⁹.

La evidencia científica actual es insuficiente para avalar el uso sistemático de la QT adyuvante.

6.3 - Elección del esquema de Quimioterapia.

A pesar de que el esquema M-VAC es el mas efectivo, su toxicidad limita el uso en el perioperatorio. En pacientes con enfermedad localmente avanzada o con metástasis la combinación de Gemcitabina mas cis-platino tiene respuesta comparable con el esquema M-VAC con menos toxicidad⁵⁰.

6.4 - Indicaciones de la Cistectomía Radical (CR).

La cistectomía radical está indicada en los tumores de vejiga infiltrantes (T2-T4, N0-Nx-M0), tumores superficiales de alto riesgo (G3T1-Tis) resistentes a las instilaciones intravesicales con BCG, y tumores superficiales extensos no controlables endoscópicamente³³. El objetivo de esta cirugía es lograr la curación quirúrgica. Sin embargo, en ocasiones la CR puede realizarse de forma paliativa cuando los síntomas de la enfermedad son severos. Por ejemplo, los síntomas locales como la hematuria o polaquiuria frecuentemente requieren tratamiento quirúrgico con o sin QT.

En el hombre, esta técnica consiste en la exéresis de la vejiga con peritoneo pélvico, próstata, vesículas seminales junto con linfadenectomía pélvica (Fig. 2 a 5). En la mujer, la exenteración pélvica anterior incluye la vejiga con peritoneo pelvico, la uretra, el útero, los ovarios, cara anterior de vagina y las trompas de Falopio (Fig. 6 a 8). La indicación de la uretrectomía sigue siendo controvertida. Actualmente se recomienda en los tumores que afectan la uretra prostática en los hombres y el cuello vesical en las mujeres³³.

Algunas publicaciones recientes sugieren realizar la uretrectomía en base al resultado de la biopsia por congelación intraoperatoria de la uretra membranosa. Sin embargo, éstos estudios poseen un seguimiento relativamente corto en el tiempo^{51, 52}.

Imágenes de la cistectomía en el hombre⁵³.

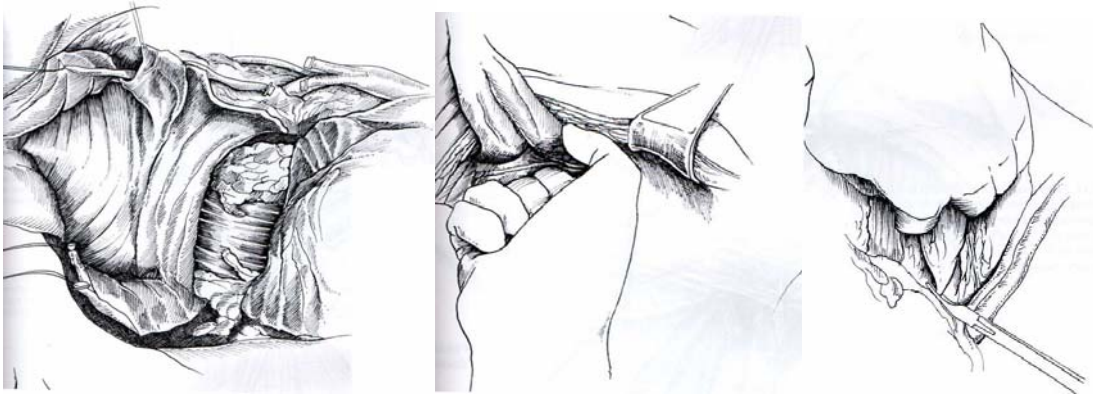


Figura 8. Incisión del peritoneo sobre el fondo de saco rectovesical. Disección roma para descubrir el espacio rectogenital.

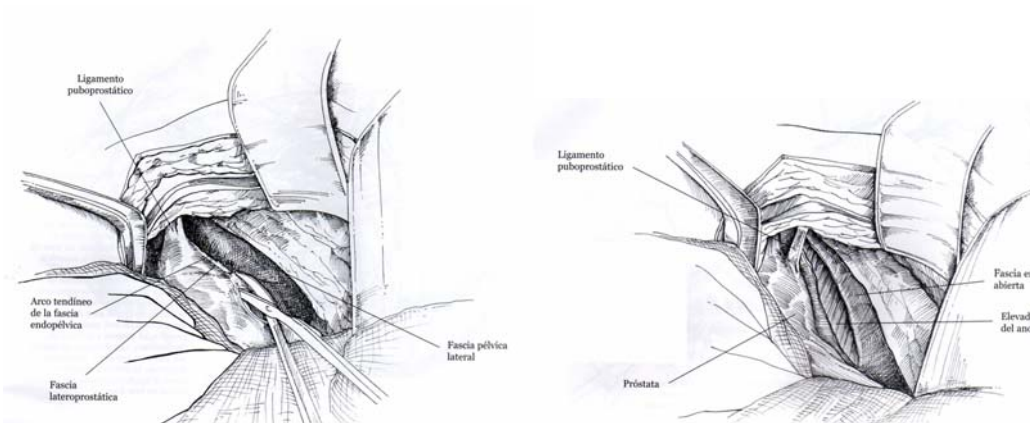


Figura 9. Incisión sobre el arco tendíneo de la fascia endopélvica.

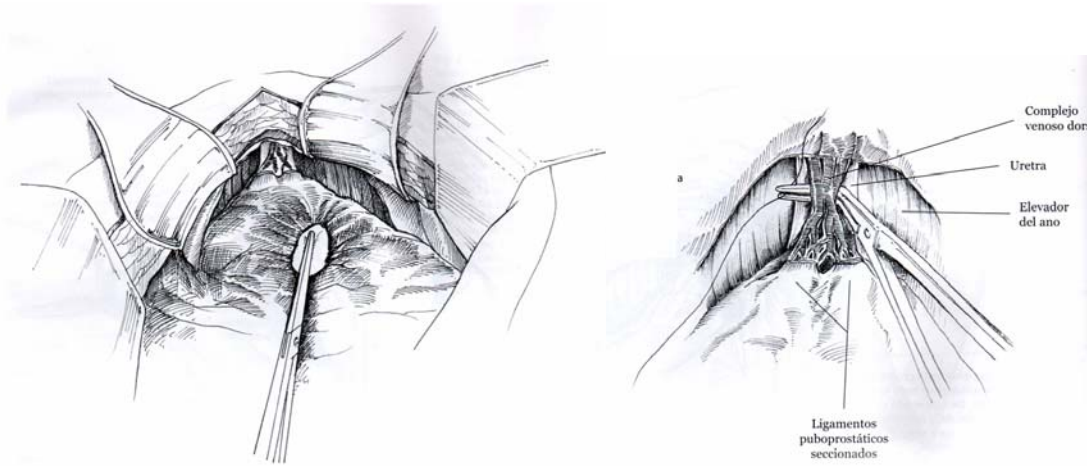


Figura 10. Control del plexo de Santorini.

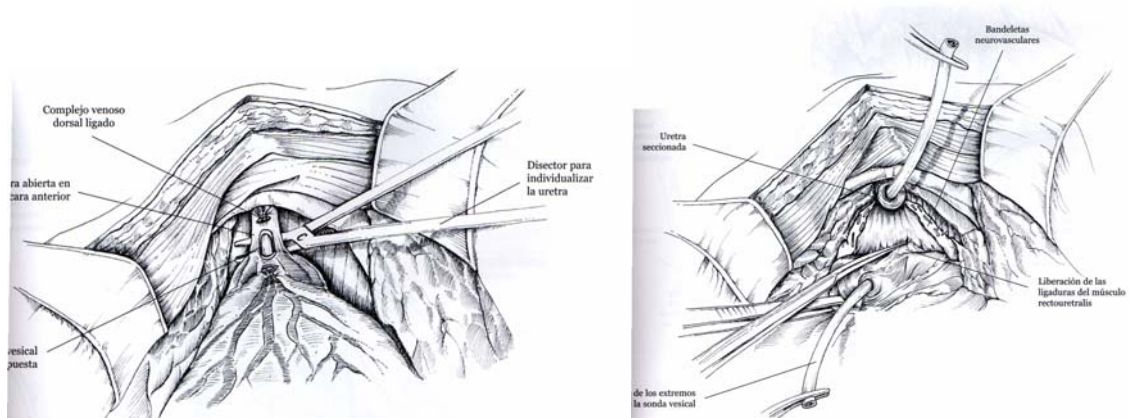


Figura 11. Sección de la uretra.

Imágenes de la cistectomía en la mujer⁵³.

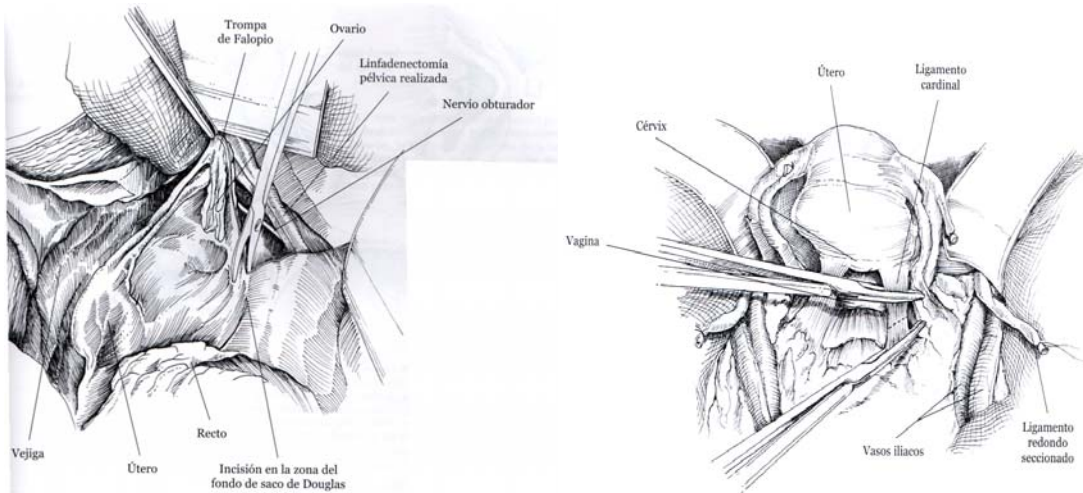


Figura 12. Ligadura de vasos ováricos, incisión en el fondo se saco de Douglas y sección del ligamento cardinal.

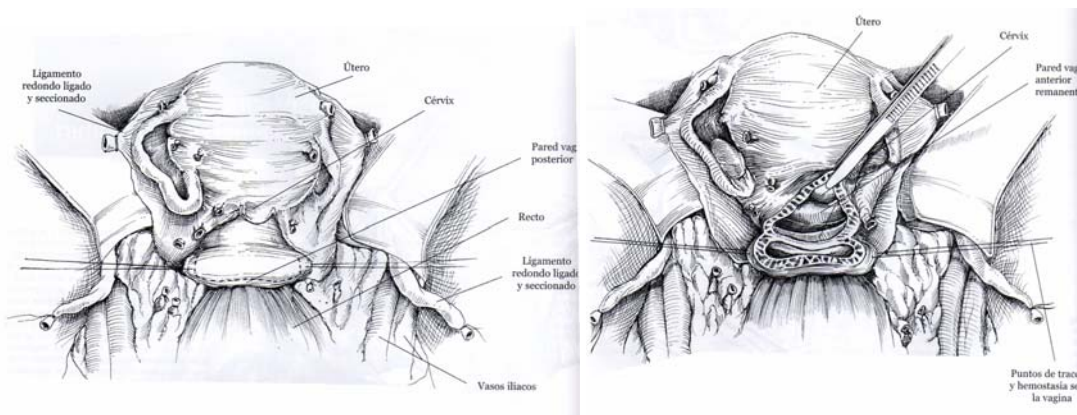


Figura 13. Trayecto de incisión vaginal.

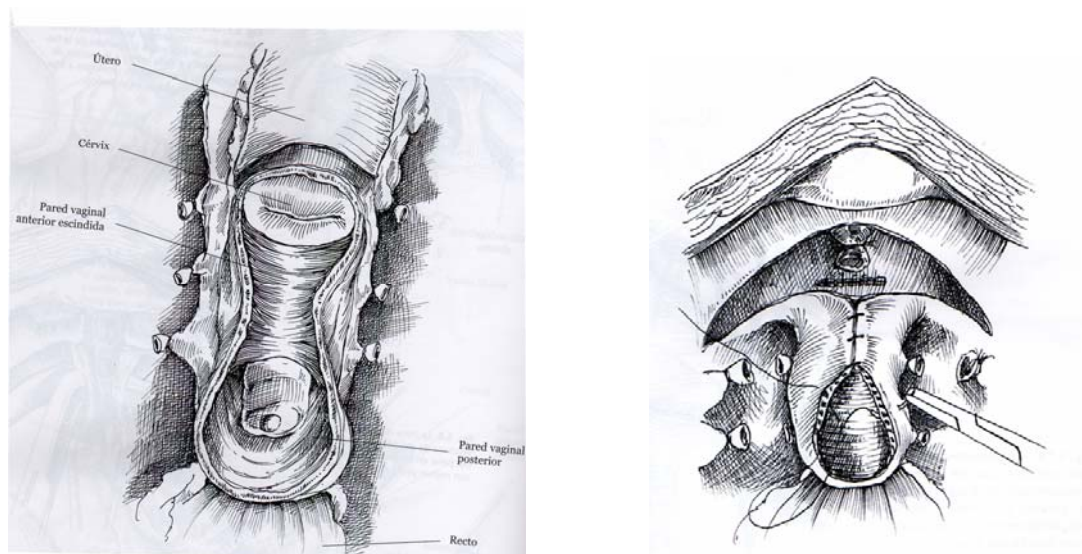


Figura 14. Visualización de la cara posterior vaginal y reconstrucción de la vagina.

Algunos autores han introducido modificaciones en la técnica para la preservación de los fascículos neurovasculares lateroprostáticos que dan origen a los nervios cavernosos y así conservar la potencia sexual ^{54, 55}.

Queda aún mucho por saber si estas técnicas tiene un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes. De momento es recomendable una minuciosa selección de los candidatos que se someterán a ésta modificación técnica.

Los nervios cavernosos forman parte del fascículo neurovascular lateroprostático. Se originan como eferencias del plexo hipogástrico (ver foto Nº1 y 2), llegan a la proximidad de la unión vesicoprostática, transcurren entre la hoja visceral de la fascia endopélvica y la fascia lateroprostática para atravesar el diafragma urogenital y alcanzar los cuerpos cavernosos (Fig. 9 a 12).

Imágenes de los nervios cavernosos.

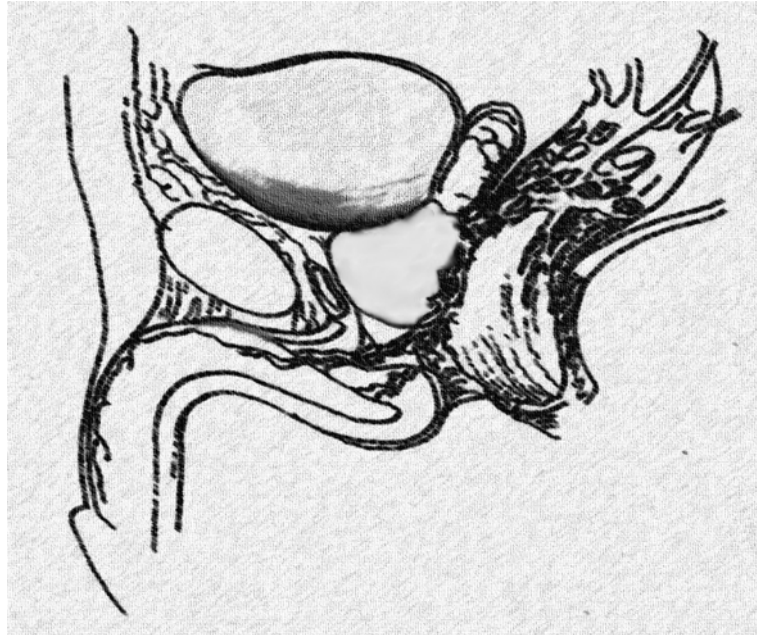


Figura 15. Esquema del recorrido completo de los nervios cavernosos.



Figura 16. Fotografía del plexo pélvico

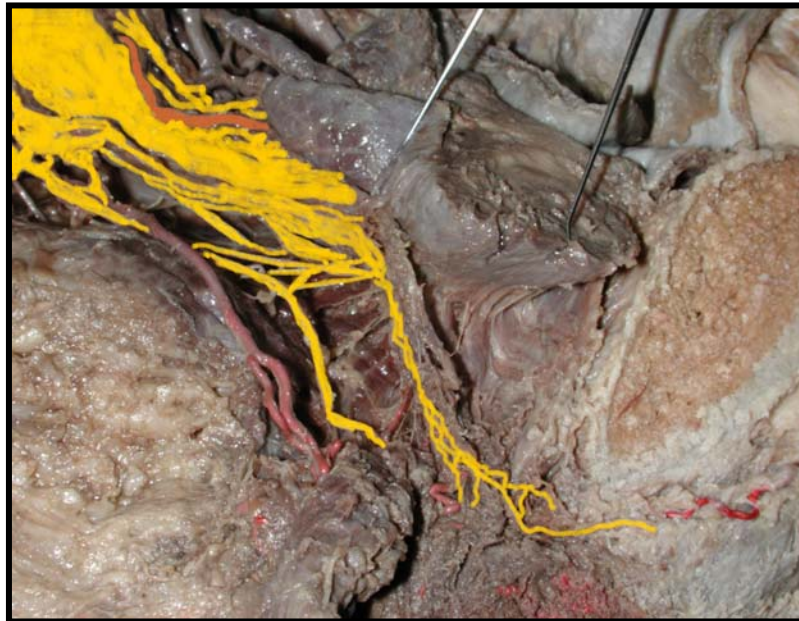


Figura 17. Relación de los nervios cavernosos con la próstata y las fascias lateroprostáticas.

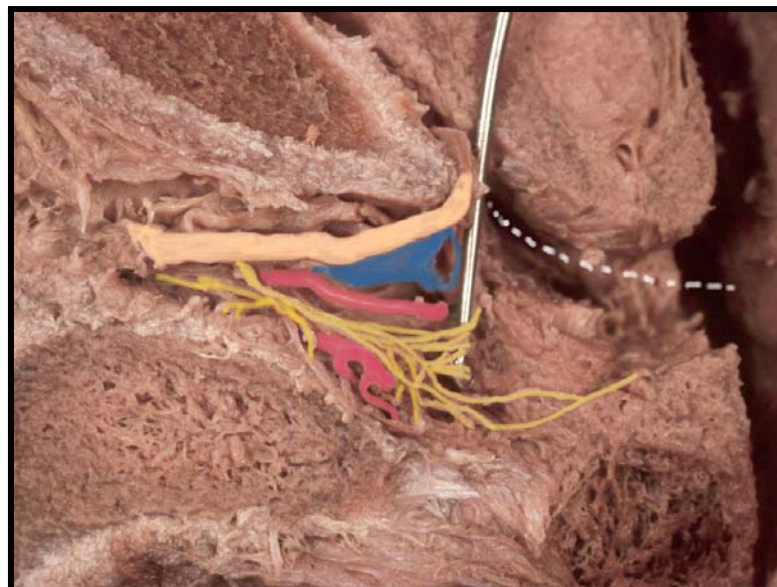


Figura 18. Relación de los nervios cavernosos con la uretra membranosa y el hilio peneano.

Existen tres técnicas para la realización de la linfadenectomía pélvica según la extensión craneal de la disección⁵⁶.

- Linfadenectomía Limitada (LL): incluye los grupos ganglionares obturador e hipogástrico y los ganglios perivesicales.
- Linfadenectomía Estándar (LE): incluye los grupos de la LL más el grupo ganglionar de la arteria y vena ilíaca externa, nervio genitofemoral y ligamento inguinal.
- Linfadenectomía Ampliada (LA): similar a los grupos de la estándar mas el grupo ganglionar de la arteria iliaca común y los ganglios presacos.

No existe ningún estudio prospectivo aleatorizado comparando una técnica con otra. Tampoco existen estudios controlados que demuestren el valor curativo de la linfadenectomía por lo que las guías clínicas de la EAU³³ recomiendan la linfadenectomía limitada. A pesar de esto, la tendencia mundial es a realizar una linfadenectomía al menos de tipo estándar (Fig. 13).

Imágenes de la linfadenectomía⁵³.

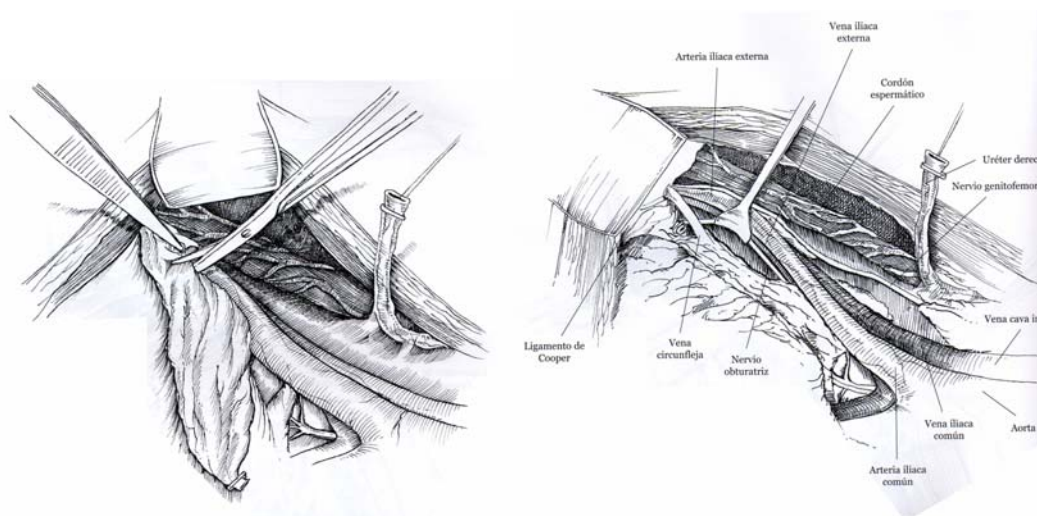


Figura 19. Técnica de linfadenectomía y límites de la disección.

La afectación ganglionar global en el cáncer de vejiga varía desde un 18% hasta un 28% (Tabla VI).

Tabla VI – Incidencia de la invasión ganglionar en los pacientes con cáncer de vejiga tratados mediante cistectomía radical.

	Año	Casos	N+(%)
Ghoneim ⁵⁷	1997	1026	188 (19.5%)
Vieweg ⁵⁸	1999	682	193 (28.1%)
Herr and Donat ⁵⁹	2001	763	196 (25.0%)
Mills ⁶⁰	2001	452	83 (18%)
Stein ⁶¹	2003	1054	246 (24%)
Vazina ⁶²	2004	176	43 (24.4%)
Abdel Latif ⁶³	2004	418	110 (26.3%)

6.5 - Derivación urinaria

La fistulización del uréter a la piel como método de derivación urinaria definitiva fue descrita por Deniv en 1889. En 1851 Simon realizó una fístula ureterorrectal como tratamiento de una extrofia vesical en un niño que falleció a lo 9 meses por pielonefritis ascendente y sepsis. La ureterostomía cutánea transintestinal fue descrita por primera vez por Marion en 1929 sin seguirse de aplicación clínica. El mérito de esta derivación se debe atribuir a Bricker en 1950, siendo Cardonier quien la popularizó en 1955⁶⁴.

En 1951 Couvelaire realizó la primer sustitución vesical por intestino después de una cistectomía. Esta técnica fue posteriormente popularizada por Camey⁶⁵.

Desde entonces son múltiples las opciones que posee el cirujano para realizar la derivación urinarias después de la cistectomía. Básicamente se describen tres grandes formas de derivación. La primera, es la derivación urinaria no continente, bien mediante la desembocadura de lo uréteres a la piel (ureterostomía) o a un segmento intestinal que se interpone entre los uréteres y la piel (ureterostomía cutánea transintestinal). Otra posibilidad es la construcción, mediante el empleo de intestino destubulizado, de una bolsa o neovejiga que se anastomosa de manera ortotópica a la uretra y permite llevar a cabo la micción de manera voluntaria. La tercera opción es la práctica de un reservorio intestinal complejo que actúe como elemento continente anastomosado a la piel y que permita la evacuación voluntaria de la orina mediante cateterismo intermitente⁵³.

La preservación de la uretra en la mujer ofrece la oportunidad de realizar una derivación urinaria ortotópica con tasas de continencia similar a los hombres. Las mujeres con afectación tumoral del cuello vesical y uretra, carcinoma in situ difuso o márgenes positivos durante la cirugía no son candidatas a derivaciones ortotópicas. En los hombres, el carcinoma transicional afectando la uretra prostática, el carcinoma in situ difuso, las estenosis uretrales complejas, altas dosis preoperatorias de radioterapia y la intolerancia a la incontinencia (éstas dos últimas también para las mujeres) son contraindicaciones para este tipo de derivación. Además los pacientes no deben padecer ninguna enfermedad neurológica y psíquica debilitante, expectativa de vida corta o deterioro de la función renal y/o hepática. Independientemente del tipo de derivación urinaria elegida, la mayoría de los pacientes refieren una buena calidad de vida, un impacto emocional leve y poca repercusión social, física y funcional. Los problemas sexuales y la derivación urinaria son las quejas mas frecuentemente comunicadas. No existe ningún estudio prospectivo aleatorizado que compare las diferentes derivaciones, pero actualmente la derivación urinaria ortotópica se impone como la primera opción en la mayoría de los centros donde se realiza esta cirugía³³.

En los hombres que se someterán a una derivación cutánea es recomendable que se realicen simultáneamente o en forma diferida uretrectomía si presentan carcinoma in situ o tumor invadiendo la próstata⁶⁶.

En nuestro Servicio la práctica totalidad de las derivaciones se reparten entre la ureterostomía cutánea, la derivación ureteroileal según técnica de Bricker (Fig. 14 y 15) y la derivación ortotópica continente según técnica de Studer (Fig. 16 a 18).

6.5.1 - Técnica de Bricker⁵³.

Esta técnica consiste en la sección de unos 15 a 20cm de ileon a unos 20 cm. de la válvula ileocecal. Posteriormente se realiza la anastomosis ureterolileal de cada uréter por separado (Nesbit) o juntos (Wallace).

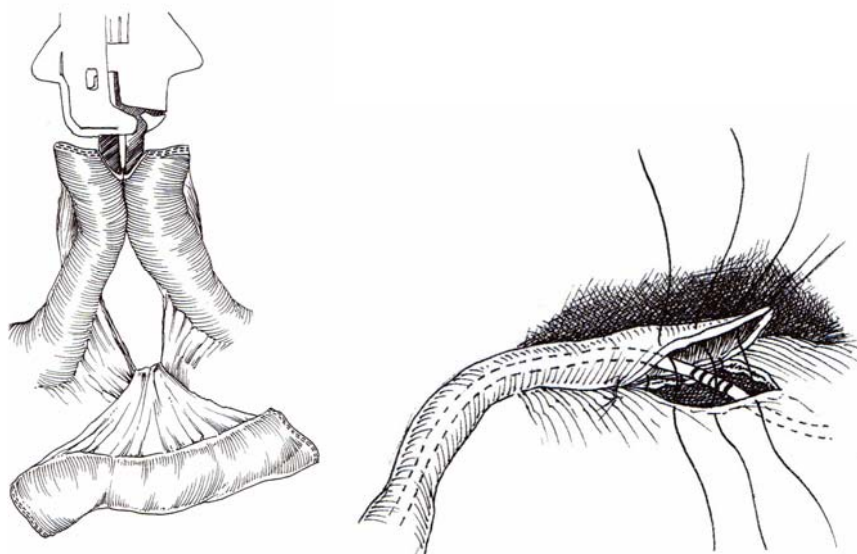


Figura 20. Sección de un asa ileal de 15-20cm y anastomosis urétero-ileal.

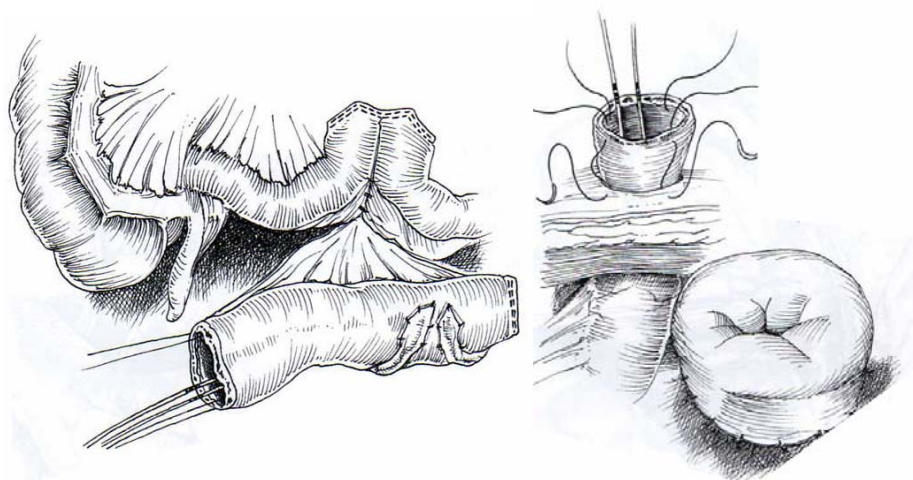


Figura 21. Vista de las anastomosis ureterales y del estoma ileal.

6.5.2 - Técnica de Studer⁵³.

Se aíslan 54cm de ileon a 20cm de la válvula ileocecal. Manteniendo un segmento de 10 como chimenea, se abre el resto del ileon por el borde antimesentérico y se sutura como muestran las imágenes. Los uréteres pueden ser implantados según la técnica de Nesbit o mediante la de Wallace II. Se realiza un pequeño orificio en el borde inferior de la neovejiga para ser anastomosado con la uretra mediante puntos sueltos con sutura re-absorbible. Los catéteres ureterales se exteriorizan por contraincisión.

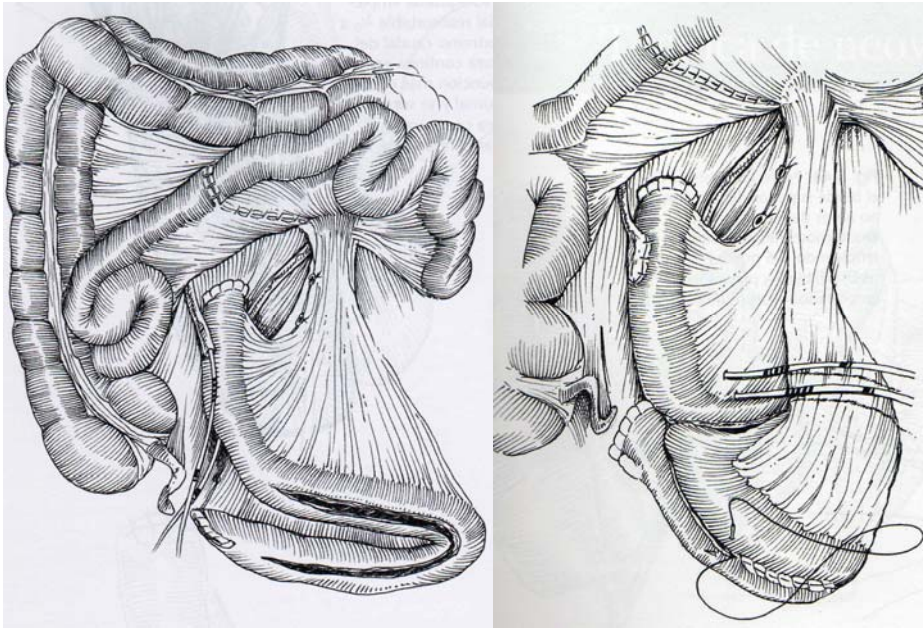


Figura 22. Obtención del segmento ileal, apertura por el borde antimesentérico y reconstrucción de la neovejiga.

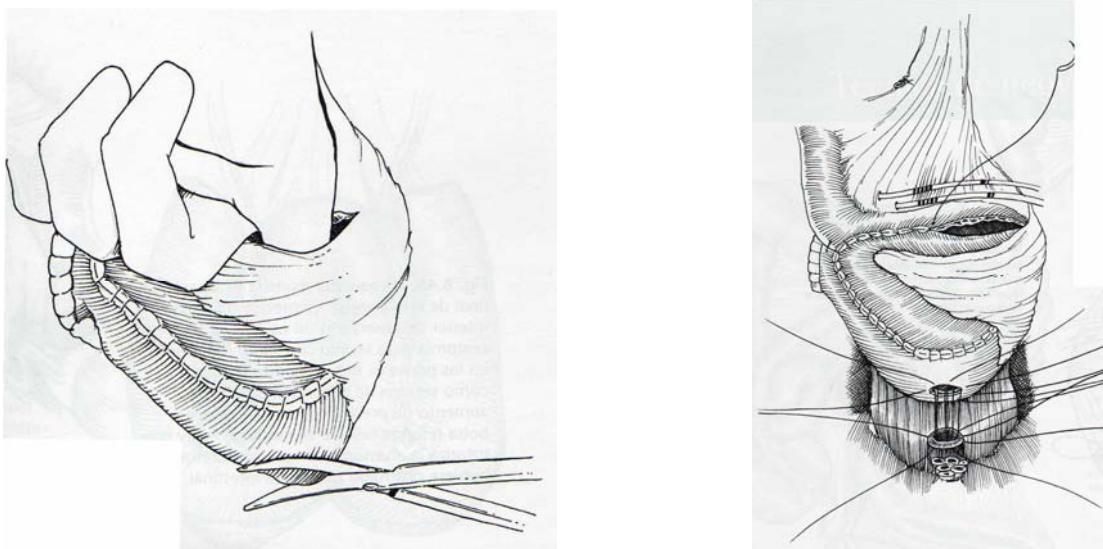


Figura 23. Realización del orificio para la anastomosis con la uretra y realización de la misma mediante puntos sueltos con sutura re-absorbible.

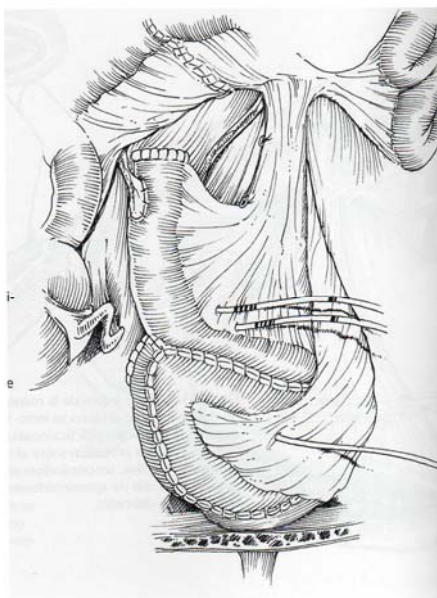


Figura 24. Imagen final de la neovejiga.

6.6 - Morbimortalidad

La mortalidad postoperatoria de la CR se encuentra entre el 1 y 3%. Sin embargo, el porcentaje de complicaciones oscilan entre el 25 y 35%. Las más importantes son la atelectasia y otras complicaciones pulmonares, infecciones de herida, complicaciones gastrointestinales como obstrucción intestinal, fístulas y lesiones rectales y, por último, la disfunción eréctil iatrogénica.

Durante la primera mitad del siglo XX la cistectomía radical con derivación urinaria era un procedimiento relativamente desalentador para el urólogo, que conllevaba unas tasas de morbilidad muy elevadas. Se publicaban tasas de complicaciones cercanas al 51%, acompañadas de una mortalidad operatoria que alcanzaba el 14-19%⁶⁷⁻⁶⁹.

En los últimos 20 a 30 años los avances y mejoras en cuanto a técnica quirúrgica, anestesia y cuidados perioperatorios se refiere han conseguido reducir las tasas de mortalidad en las series de cistectomía a cifras que oscilan entre el 2% y el 6%^{37, 70-72}.

También se ha objetivado de modo similar una disminución en la tasa de complicaciones con cifras que varían entre el 11% y el 39% para la tasa de complicaciones precoces y del 17% al 32% para la tasa de complicaciones tardías^{37, 70-74}.

Mientras que existe un acuerdo general en la literatura de que la mortalidad operatoria incluye cualquier muerte que ocurre en los 30 días siguientes a la intervención o en el período previo al alta, no existe un modo estandarizado a la hora de publicar las tasa de complicaciones. No debe sorprendernos, por tanto, que las tasas de mortalidad operatoria descritas se encuentren en un abanico relativamente estrecho (2-6%) y que, por contrario, exista una gran variabilidad en las tasa de complicaciones publicadas. Variables de confusión tales como la variabilidad del cirujano, la selección de los pacientes, los cuidados perioperatorios, la identificación y definición de las complicaciones, qué pacientes y cómo fueron seguidos por el cirujano que realizo la intervención o por un generalista, todo ello dificulta en gran medida la realización de comparaciones.

Estudios recientes demostraron que la mortalidad de la cistectomía es mayor en hospitales con bajo volumen comparado con los que realizan un volumen alto de esta cirugía (3.1% frente a 0.7%)⁷⁵.

6.7 - Preservación vesical.

El objetivo de toda estrategia para la preservación de un órgano debe dirigirse a obtener una supervivencia equivalente a la cirugía ablativa, manteniendo la calidad de vida del paciente. Ya que hasta un 15% de los pacientes con tumor vesical infiltrante tienen ausencia de enfermedad residual (pT0) en la pieza de cistectomía, es de suponer que existe un subgrupo determinado de pacientes que podría curarse únicamente con la RTUv. El riesgo de subestadificación clínica cifrado en un 30% a 50% de los pacientes, la supervivencia limitada de la cistectomía radical sola y el advenimiento de mejores y más efectivas combinaciones de quimioterápicos suponen una mayor posibilidad de tratamiento vesical mediante preservación de la vejiga⁴⁷.

Antes del advenimiento de los nuevos quimioterápicos, los intentos de tratamiento con preservación vesical se realizaron únicamente con RTUv o cistectomía parcial. Ningún estudio aleatorizado a comparado éstas modalidades con la cistectomía radical. En 1998, Solsona et al⁷⁶, publicaron el seguimiento a 10 años de 176 pacientes con enfermedad infiltrante tratados únicamente con RTUv y los compara con 76 pacientes con tumor infiltrante sin afectación ganglionar sometidos a cistectomía radical en el mismo período de

tiempo. La supervivencia específica para la enfermedad en pacientes tratados con RTUv sola fue del 81% a los 5 años y del 75% a los 10 años, un 83% de los pacientes conservaron su vejiga nativa a los 5 años y un 80% a los 10 años. Cabe destacar que todos los pacientes dentro de este grupo fueron sometidos a una nueva RTUv para re-estadificación resultando negativa.

Herr et al⁷⁷ publicaron un seguimiento a 10 años de 99 pacientes con cáncer vesical infiltrante tratados únicamente con RTUv y los compararon con 52 pacientes tratados inmediatamente con cistectomía radical. La supervivencia específica para la enfermedad a los 10 años para los primeros fue del 76%, un 56% conservaron la vejiga, comparado con un 71% para el segundo grupo.

Los factores que condicionan una mejor respuesta a esta aproximación terapéutica son: a) enfermedad órgano-confinada; b) tamaño del tumor menor de 3 a 5 cm.; c) ausencia de hidronefrosis; d) ausencia de masa palpable y; e) enfermedad unifocal. Sin embargo ninguno de éstos factores ha sido evaluado en ningún estudio aleatorizado^{76, 77}.

En los pacientes con enfermedad residual en la primera cistoscopia (dentro de los tres meses) después de la RTUv sola o con neoadyuvancia debe ponerse seriamente en duda la efectividad del tratamiento conservador vesical.

Otra posibilidad terapéutica es utilizar la radioterapia sola o en combinación con la RTUv y/o quimioterapia. No obstante se ha puesto en duda el papel curativo de la monoterapia con irradiación^{78, 79}.

Holmang et al⁸⁰, publicaron un estudio en el que a pesar de las altas dosis de radiación, el 84% de los pacientes tenían enfermedad residual y/o recurrencia local. La supervivencia media para la enfermedad T2/T3 fue de solo 16 meses y solo el 11% de los pacientes sobrevivieron a largo plazo.

Otros investigadores han descrito respuestas completas y supervivencia a 5 años del 44-57% para los tumores T2 y del 20-26% para los T3⁸¹⁻⁸⁴.

Los tumores papilares resecaos completamente, sin obstrucción ureteral, de bajo grado y estadio, con ausencia de carcinoma in situ (CIS) y tamaño menor de 5 cm. son los que presentan mejor respuesta a la radioterapia^{81, 85}.

Si existe evidencia de recurrencia local, puede plantearse la cistectomía de rescate, aunque si fuera posible, debería de hacerse de manera temprana y no tardía para así obtener algún beneficio en términos de supervivencia⁸⁶.

Se han empleado diversas técnicas para mejorar los resultados de la radioterapia, que incluyen fraccionamiento acelerado, hiperfraccionamiento y quimioradiosensibilización. Stuschke et al⁸⁷ analizaron dos ensayos aleatorizados y mostraron que, en comparación con el fraccionamiento convencional, el hiperfraccionamiento redujo significativamente tanto la probabilidad de muerte como el fracaso en obtener una respuesta completa en tumores T2 y T3.

El cáncer de vejiga infiltrante, sigue siendo un desafío para el cirujano y el oncólogo, porque a pesar de los enormes avances en las técnicas quirúrgicas, los cuidados perioperatorios, la quimioterapia y la reducción de sus efectos

adversos seguimos teniendo casi la misma supervivencia que décadas atrás. Mucho resta para conocer la historia natural del cáncer de vejiga. Tal vez sabiendo que es lo que ha sucedido con nuestros pacientes, con las limitaciones de los estudios retrospectivos y ante las dificultades para realizar estudios prospectivos, podremos aprender algo más de lo inútil o productivo de cuanto hayamos realizado con ellos.

2 – JUSTIFICACIÓN

2 - JUSTIFICACIÓN:

Aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer urotelial infiltrante de vejiga fallecen en los 3-4 años siguientes a la cistectomía radical. Se cree que esto es debido a que en el momento de la cistectomía la mitad de los pacientes presentan metástasis a distancia no sospechadas (micrometástasis).

La cistectomía se considera como un tratamiento insuficiente para la curación de los pacientes con enfermedad extravesical sin o con afectación ganglionar (pT3-4, pN0/pN+).

En España, el tratamiento del cáncer de vejiga infiltrante, se basa en los estudios publicados en la literatura anglosajona, sobre todo de EEUU. Todos estos trabajos se desarrollan en un sistema sanitario completamente diferente al nuestro. Además, las cistectomías suelen ser realizadas en hospitales de referencia, por Urólogos con especial formación y dedicación a la Uro-Oncología. En los hospitales públicos españoles, las cistectomías son realizadas por Urólogos generales y por los médicos internos residentes de los últimos años. Solo existe un estudio con población española publicado hasta la fecha, dejando en evidencia la escasa información sobre las características y evolución de nuestros pacientes.

Por lo tanto, la realización de un estudio de este tipo en nuestro medio sería de gran interés, ya que nos permitiría conocer más a cerca de los pacientes con cáncer de vejiga, así como la práctica clínica en los hospitales de nuestro Sistema Sanitario Público.

Por otra parte, la identificación de los factores de riesgo en la población española que influyen en la mortalidad cáncer-específica, nos ayudaría a definir grupos de pacientes en función del riesgo de mortalidad post-cistectomía. De esta forma, podríamos seleccionar de manera más coherente a qué pacientes se les debería de aplicar los tratamientos neo o adyuvantes disponibles hasta la fecha (quimioterapia) y los que podamos tener en el futuro.

3 – OBJETIVOS

3 - OBJETIVOS:

3.1 - Objetivo principal:

Conocer cuales son las variables clínicas y patológicas que influyen en la mortalidad cáncer-específica de los pacientes con carcinoma transicional de vejiga tratados mediante cistectomía radical.

3.2 - Objetivos secundarios:

- Conocer las características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de vejiga tratados en nuestro medio mediante cistectomía.
- Conocer la supervivencia global y cáncer-específica de la serie.
- Conocer la influencia en la supervivencia cáncer-específica de:
 - La edad.
 - El sexo.
 - El estado físico (ASA) previo.
 - La existencia o no de hidronefrosis.
 - La demora de tiempo entre la RTUv y la cistectomía.
 - El grado citológico.
 - El estadio patológico.
 - El grupo de riesgo.
- Conocer la utilidad de la quimioterapia adyuvante en:
 - Los pacientes con enfermedad localizada (pT2, pN0).

- Los pacientes con enfermedad localmente avanzada (pT3-4, pN0).
- Los pacientes con afectación ganglionar (pN+).

4 – MATERIAL Y MÉTODO

4 - MATERIAL Y METODO:

4.1 - Pacientes

Análisis retrospectivo de 397 pacientes con cáncer transicional de vejiga tratados mediante cistectomía radical en el periodo de tiempo comprendido entre 1986 y 2005. La revisión de las historias clínicas se realizó entre Octubre del 2006 y Julio del 2007. Se excluyeron 64 (16%) pacientes por las siguientes razones: 21 (5,3%) por exitus en el postoperatorio inmediato, 32 (8%) por radioterapia radical previa con intención curativa, 6 (1,5%) por quimioterapia neoadyuvante y 5 (1,2%) pacientes procedentes de otras Comunidades Autónomas que realizaron el seguimiento en su Centro de referencia. Por lo tanto, quedaron 333 pacientes válidos para el estudio.

4.2 - Indicaciones para la Cistectomía

Las indicaciones para la cistectomía no han cambiado durante el periodo de tiempo del estudio. Se indicó la cistectomía en los pacientes con carcinoma vesical infiltrante (cT2 o superior), tumor superficial (cT1 o menor) incontrolable endoscópicamente, carcinoma "in situ" (Tis) resistente a BCG y persistencia o recidiva de tumor vesical después de radioterapia radical.

Todos los pacientes habían sido sometidos al menos a una resección transuretral previa confirmando la existencia de un carcinoma transicional primario de vejiga así como su grado histológico.

4.3 - Preparación para la Cistectomía

El día anterior a la cistectomía los pacientes no ingirieron ningún alimento sólido y se les practicó un lavado intestinal anterógrado mediante la ingesta oral de 2 litros de solución de Manitol al 10%.

Después de la inducción anestésica se les administró como profilaxis antibiótica: metronidazol 500 mg IV y un aminoglucósido (tobramicina o gentamicina) a dosis estándar.

4.4. - Técnica quirúrgica

En los hombres se realizó una cistoprostatovesiculectomía, incluyéndose el uraco y el peritoneo visceral que cubre la cúpula y la cara posterior de la vejiga. En las mujeres se realizó una exenteración pelviana anterior (cistectomía, histerectomía y anexectomía bilateral) incluyéndose el peritoneo visceral que cubre la vejiga y los 2/3 de la cara anterior de la vagina, excepto cuando se realizó una sustitución vesical como derivación urinaria o la paciente solicitó la conservación de la mayor longitud de vagina posible.

En ambos sexos se realizó una linfadenectomía ilio-obturatriz. Su límite craneal fue la bifurcación de la arteria ilíaca, el caudal el canal femoral, el lateral el nervio genitofemoral y medialmente el nervio obturador.

La uretrectomía en el hombre durante el mismo acto quirúrgico se realizó cuando existía:

1. Carcinoma "in situ" con afectación de la uretra prostática.

2. Carcinoma "in situ" difuso.
3. Afectación tumoral del cuello vesical o de la próstata.

A lo largo de estos 20 años se han realizado varios tipos de derivaciones urinarias, para este estudio las hemos agrupados en: ureterostomía cutánea, ureterostomía cutánea transileal (tipo Bricker), bolsa continente externa, ureterosigmoidostomía continente (tipo Mainz II) y sustitución vesical ortotópica (tipo Studer).

4.5 - Estudio anatomopatológico y clasificación

El espécimen quirúrgico fue analizado en el Servicio de Anatomía Patológica según el protocolo al uso.

A partir del 2002 se clasificaron patológicamente según la clasificación TNM 2002 (6ª ed.) de la UICC. Los pacientes tratados con anterioridad al 2002 fueron reclasificados según la clasificación del 2002.

Los pacientes sin tumor en la pieza de cistectomía fueron clasificados como pT0. Cuando existió invasión de los linfáticos se agruparon como pN+. Los pacientes en los que no se realizó linfadenectomía se clasificaron como pNx.

Se definieron 4 grupos de riesgo en función de los hallazgos patológicos en la vejiga y en los ganglios de la linfadenectomía: a) Enfermedad localizada vesical sin afectación ganglionar (pT0-2, pN0); b) Enfermedad extravesical sin

afectación ganglionar (pT3-4, pN0); c) Enfermedad con afectación ganglionar (pT0-4, pN+); d) No existen datos sobre la afectación ganglionar (pT0-4, pNx).

4.6 - Tratamiento adyuvante

Los criterios para la administración de quimioterapia adyuvante han ido modificándose durante el periodo del estudio. Al principio se administró a los pacientes al menos con infiltración de la muscular profunda (pT2b) o afectación ganglionar (pN+), actualmente solo se administra a los pacientes con estadio pT3 o superior o pN+. Se administraron 3 ciclos de MVAC (metotrexate, vinblastina, adriamicina y cisplatino), posteriormente se sustituyó el cisplatino por carboplatino.

4.7 - Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos en la consulta externa a los 3 meses y cada 6 meses hasta el 5º año. Posteriormente se les realizó un seguimiento anual.

En cada visita se realizó analítica hemática consistente en sistemático de sangre y bioquímica hemática. La periodicidad de las pruebas de imagen (TAC, urografía IV o ecografía abdominal) orientadas a detectar de forma precoz la recidiva local o la diseminación metastásica, así como las repercusiones de la derivación urinaria sobre el funcionalismo renal, variaron durante el periodo de estudio según las recomendaciones de la literatura.

4.8 - Variables analizadas

- **Pre-cistectomía:** edad, sexo, estadio clínico (cTNM), comorbilidad por aparatos, estado físico según la American Society of Anesthesiologists (ASA), hidronefrosis y necesidad de nefrostomía y fecha de la resección transuretral (RTU).
- **Peri-cistectomía:** fecha de la cistectomía, cirujano (MIR / Staff), tipo de derivación urinaria, estadio patológico (pTNM).
- **Seguimiento:** administración de quimioterapia adyuvante, situación del paciente en el momento de la revisión, aparición de un 2º tumor, fecha última revisión y causa del exitus.

4.9 - Definiciones

- Mortalidad perioperatoria – exitus ocurrido en los 30 días después de la intervención o antes de producirse el alta hospitalaria.
- Libre de tumor – sin signos de recidiva tumoral en el momento de la revisión.
- Con recidiva – con signos de recidiva local o a distancia en el momento de la revisión.
- Supervivencia global – tiempo transcurrido entre la cistectomía y la última revisión o el exitus ocurrido por cualquier causa.
- Supervivencia cáncer-específica - tiempo transcurrido entre la cistectomía y la última revisión o el exitus ocurrido por cáncer de vejiga.

- Segundo tumor – neoformación maligna diagnosticada después de la cistectomía en otro órgano incluyendo pelvis renal, uréter y uretra.
- Las causas de muerte se han agrupado en:
 - Por cáncer de vejiga.
 - Por otra causa:
 - Por patología benigna.
 - Por un 2º tumor.

4.10 - Análisis estadístico

El grado patológico se ha ordenado por orden ascendente (G1, G2 y G3), así como el estadio patológico (pT0, pTa, pT1, pTis, pT2, pT3 y pT4). Los pacientes con pTa (2 casos) y con pTis (4 casos) se incluyeron en la clasificación como pT1.

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables analizadas mediante los estadísticos habituales para variables cuantitativas (media, desviación estándar, mediana, máximo y mínimo) y cualitativas (frecuencias absolutas y relativas).

El test exacto de Fisher y la prueba de la Chi cuadrado se utilizaron para evaluar la asociación entre variables categóricas. Para evaluar las diferencias entre las variables con una distribución continua, se utilizó la t de Student o el test de Mann-Whitney.

El método de Kaplan-Meier se ha utilizado para evaluar la supervivencia y el test de long rank para evaluar sus diferencias entre los distintos grupos con sus intervalos de confianza al 95%.

Se realizó un análisis univariante y posteriormente se ajustó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox (método ENTER). La evaluación de la hipótesis de riesgos o azares proporcionales que deben cumplir las variables incorporadas al modelo de regresión de Cox se realizó con:

- La representación gráfica de las funciones *log menos log* de las variables (gráficas en el apéndice IV).
- La distribución uniforme (normal) que debe seguir la función de supervivencia para las observaciones no censuradas del modelo obtenido, contrastada mediante la transformación normal de la función de la supervivencia aplicándola posteriormente las pruebas y gráficos de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk) (gráfica en el apéndice IV).

La significación estadística se consideró cuando existió una $p < 0,05$. Todos los cálculos se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 12.0 en castellano.

5 – RESULTADOS

5 - RESULTADOS:

5.1 - Características clínicas y patológicas

De los 333 pacientes válidos para el estudio, el 90,7% fueron hombres y el 9,3% mujeres. La edad media fue de $63,4 \pm 9$ (31 – 89) con una mediana de 65 años. La cistectomía fue realizada por un Staff en 212 (64%) pacientes y en los 118 (36%) restantes por un M.I.R. ayudado por un Staff. El periodo de estudio (1986-2005) los hemos dividido de forma aleatoria en quinquenios. En el periodo 1986-1990 se realizaron 41 (12,3%) cistectomías, 85 (25,5%) en 1991-1995, 99 (29,7%) durante 1996-2000 y 108 (32,4%) en 2000-2005. En la Tabla VII se detallan las características clínicas.

Tabla VII – Características Clínicas	
VARIABLES	PACIENTES (%)
Sexo:	
• Hombre	302 (90,7)
• Mujer	31 (9,3)
Grupos de edad (años):	
• ≤ 60	104(31,2)
• 61 – 70	155(46,5)
• > 70	74(22,2)
Estado físico (ASA):	
• I	65 (19,5)
• II	191 (57,4)
• III	37 (11,1)
• Si clasificar	44 (12)
Estadio clínico:	
• cTx	3 (0,9)
• cTis	2 (0,6)
• cT1	31 (9,3)
• cT2	277 (83,2)
• cT3	7 (2,1)
• cT4	13 (3,9)
Hidronefrosis:	
• Si	95 (28,5)
• Unilateral	63 (66,3)
• Bilateral	32 (33,7)

En la Tabla VIII se detallan las características patológicas de los pacientes.

Tabla VIII – Características Patológicas	
Variables	Pacientes (%)
Estadio Patológico: <ul style="list-style-type: none"> • pT0 • pT1 • pT2 • pT3 • pT4 	<p style="text-align: right;">24 (7,2)</p> <p style="text-align: right;">40 (12)</p> <p style="text-align: right;">89 (26,7)</p> <p style="text-align: right;">115 (34,5)</p> <p style="text-align: right;">65 (19,5)</p>
Grado citológico: <ul style="list-style-type: none"> • G2 • G3 	<p style="text-align: right;">22 (6,6)</p> <p style="text-align: right;">311 (93,4)</p>
Afectación Linfática: <ul style="list-style-type: none"> • pNx • pN0 • pN+ 	<p style="text-align: right;">19 (5,7)</p> <p style="text-align: right;">245 (73,6)</p> <p style="text-align: right;">69 (20,7)</p>
Grupos de Riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • pT0-2, pN0 • pT3-4, pN0 • pT0-4, pN+ • pT0-4, pNx 	<p style="text-align: right;">141 (42,3)</p> <p style="text-align: right;">104 (31,2)</p> <p style="text-align: right;">69(20,7)</p> <p style="text-align: right;">19 (5,7)</p>
Derivación urinaria: <ul style="list-style-type: none"> • Ureterostomía cutánea • Conducto ileal (Bricker) • Continente externa • Ureterosigmoidostomía tipo Mainz II • Sustitución vesical ortotópica 	<p style="text-align: right;">31 (9,3)</p> <p style="text-align: right;">236 (70,9)</p> <p style="text-align: right;">2 (0,6)</p> <p style="text-align: right;">18 (5,4)</p> <p style="text-align: right;">46 (13,8)</p>
Cirugía asociada: <ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	<p style="text-align: right;">37 (11,1)</p> <p style="text-align: right;">296 (88,9)</p>
Tipo de cirugía asociada: <ul style="list-style-type: none"> • Uretrectomía • Nefroureterectomía • Prótesis aorto-iliaca • Apendicectomía • Hernioplastia 	<p style="text-align: right;">23 (62,2)</p> <p style="text-align: right;">9 (24,3)</p> <p style="text-align: right;">2 (5,4)</p> <p style="text-align: right;">2 (5,4)</p> <p style="text-align: right;">1 (2,7)</p>
Quimioterapia adyuvante: <ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	<p style="text-align: right;">134 (40,2)</p> <p style="text-align: right;">199 (59,8)</p>

En 24 (7,2%) pacientes no se encontró tumor en la pieza de cistectomía (pT0).

El 20,7% de los pacientes tenían metástasis ganglionares (pN+). La afectación

ganglionar - pN(+) - aumentó según se incrementó el estadio patológico local (pT). El 37,8% de los pacientes con enfermedad extravesical tenían afectación ganglionar, mientras que solo el 4,8% de los pacientes con enfermedad órgano-confinada eran pN(+) (Tabla IX).

	pN0 (%)	pN+ (%)	pNx (%)
pT0	24(100)	0	0
pT1	32(86,5)	3(8,1)	2(5,4)
pT2	83(93,3)	4(4,5)	2(2,2)
pT3	72(63,2)	35(30,7)	7(6,1)
pT4	30(46,2)	27(41,5)	8(12,3)
Total	245(73,6)	69(20,7)	19(5,7)

Al 40,2% de los pacientes se les administró quimioterapia adyuvante. El 28% de los pacientes con enfermedad localizada fueron tratados con quimioterapia adyuvante, el 57,5% de los pacientes con enfermedad extravesical y el 82,6% de los pacientes con afectación ganglionar en la linfadenectomía (Tabla X).

	QT adyuvante Si (%)	QT adyuvante No (%)
pT0-2, pN0	24(17)	117(83)
pT3-4, pN0	44(42,3)	60(57,7)
pT0-4, pN+	57(82,6)	12(17,4)
pT0-4, pNx	9 (47,4)	10(52,6)

5.2 - Relación de las variables clínicas y patológicas con el período de la realización de la cistectomía:

En los dos últimos periodos (1996-2000 y 2001-2005) existió un aumento significativo en la edad ($p=0,02$) de los pacientes intervenidos. No se observaron diferencias en el sexo ($p=0,64$) y el grado patológico ($p=0,67$). El tiempo medio transcurrido entre la RTU y la cistectomía fue de $2,17 \pm 1,6$ (0-14) meses, no existiendo diferencias significativas entre los distintos periodos de estudio. Existieron diferencias significativas en la serie ($p=0,01$) en los grupos de riesgo; se observó un aumento de la enfermedad extravesical (pT3-4, pN0) con disminución de la enfermedad intravesical (pT0-2, pN0), manteniéndose estable la afectación ganglionar (pN(+)). Se observó un aumento significativo en la utilización de la quimioterapia adyuvante de forma global ($p=0,006$), con una disminución en la enfermedad localizada y un aumento en la enfermedad extravesical (Tabla XI).

Tabla XI – Relación entre las variables clínicas y patológicas con el periodo de realización de la cistectomía.

	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	P
Edad	61,6 ± 5,4	61,7 ± 9,8	63,8 ± 8,9	63,4 ± 9	0,02
Sexo:					0,64
• Varón	37(90,2%)	80(94,1%)	89(89,9%)	96(88,9%)	
• Mujer	4(9,8%)	5(5,9%)	10(10,1%)	12(11,1%)	
Tº entre RTU y Cistecto.	1,7 ± 1,2	2,2 ± 1,5	2 ± 1,3	2,4 ± 1,9	0,16
Grupo de Riesgo:					0,01
• pT0-2, pN0	18(43,9%)	47(55,3%)	41(41,4%)	35(32,4%)	
• pT3-4, pN0	11(26,8%)	24(28,2%)	34(34,3%)	35(32,4%)	
• pT0-4 pN+	10(24,4%)	12(14,1%)	22(22,2%)	25(23,1%)	
• pT0-4, pNx	2(4,9%)	2(2,4%)	2(2%)	13(12%)	
Grado patológico:					0,52
• G2	3(7,3%)	7(8,2%)	8(8,1%)	4(3,7%)	
• G3	38(92,7%)	78(91,8%)	91(91,9%)	104(96,3%)	
Quimioterapia adyuvante	5(12,2%)	28(32,9%)	46(46,5%)	55(50,9%)	<0,001
QT por Grupo de Riesgo:					0,006
• pT0-2, pN0	0	9(19,1%)	10(24,9%)	5(15%)	
• pT3-4, pN0	0	6(25,6%)	17(50,7%)	21(61,4%)	
• pT0-4 pN+	5(50%)	12(100%)	19(89,2%)	21(87,6%)	
• pT0-4, pNx	0	1(50%)	0	8(61,5%)	

5.3 - Relación entre las características clínicas y las patológicas.

La resección transuretral (RTU) infraestadificó la neoformación en el 52,1% de los casos y la supraestadificó en el 17,6%, por lo tanto la exactitud en la estadificación local de la RTU fue del 30,3%. (Tablas XII y XIII).

Tabla XII – Relación entre estadio clínico y patológico

	pT0	pTis	pT1	pT2	pT3	pT4	Total
cTx	0	0	1(33,3%)	0	2(66,7%)	0	3
cTis	1(50%)	0	0	0	0	1(50%)	2
cT1	1(3,2%)	1(3,2%)	10(32,3%)	9(29%)	5(16,1%)	5(16,1%)	31
cT2	22(7,9%)	3(1,1%)	24 (8,7%)	77(27,8%)	103(37,2%)	48(17,3%)	277
cT3	0	0	0	3(42,9%)	3(42,9%)	1(14,2%)	7
cT4	0	0	2(15,4%)	0	1(7,7%)	10(76,9%)	13
Total	24	4	37	89	114	65	333

Tabla XIII – Exactitud, infra y supraestadificación de la RTU.

	Exactitud (cT = pT)	Infraestadificación (cT < pT)	Supraestadificación (cT > pT)
cTx	---	---	---
cTis	0	1(50%)	1(50%)
cT1	10(32,3%)	19(61,3%)	2(6,4%)
cT2	77(27,8%)	151(54,5%)	49(17,7%)
cT3	3(42,9%)	1(14,3%)	3(42,9%)
cT4	10(76,9%)	---	3(23,1%)
Total	100(30,3%)	172(52,1%)	58(17,6%)

5.4 - Relaciones entre las características clínicas y patológicas con la supervivencia:

La media de seguimiento de la serie fue de $52,6 \pm 51$ (2-221) meses con una mediana de 31 meses.

Durante el seguimiento 135 (40,5%) pacientes presentaron complicaciones relacionadas con la cistectomía. La más frecuente fue la estenosis de la anastomosis uretero-ileal en 48 (14,4%) pacientes, hernia incisional en 23 (6,9%) y obstrucción-suboclusión intestinal en otros 23 (6,9%) casos. En 71 (21,3%) pacientes fue necesaria la cirugía para el tratamiento de las complicaciones.

En 44 (13,2%) pacientes se diagnosticó un 2º tumor primario en otro órgano. Los órganos más frecuentemente afectados fueron el pulmón en 18 (5,4%) pacientes, en 9 (2,7%) en el aparato digestivo y otros 9 (2,7%) pacientes tuvieron un 2º tumor urotelial (en 8 casos en el urotelio superior y en 1 en la uretra).

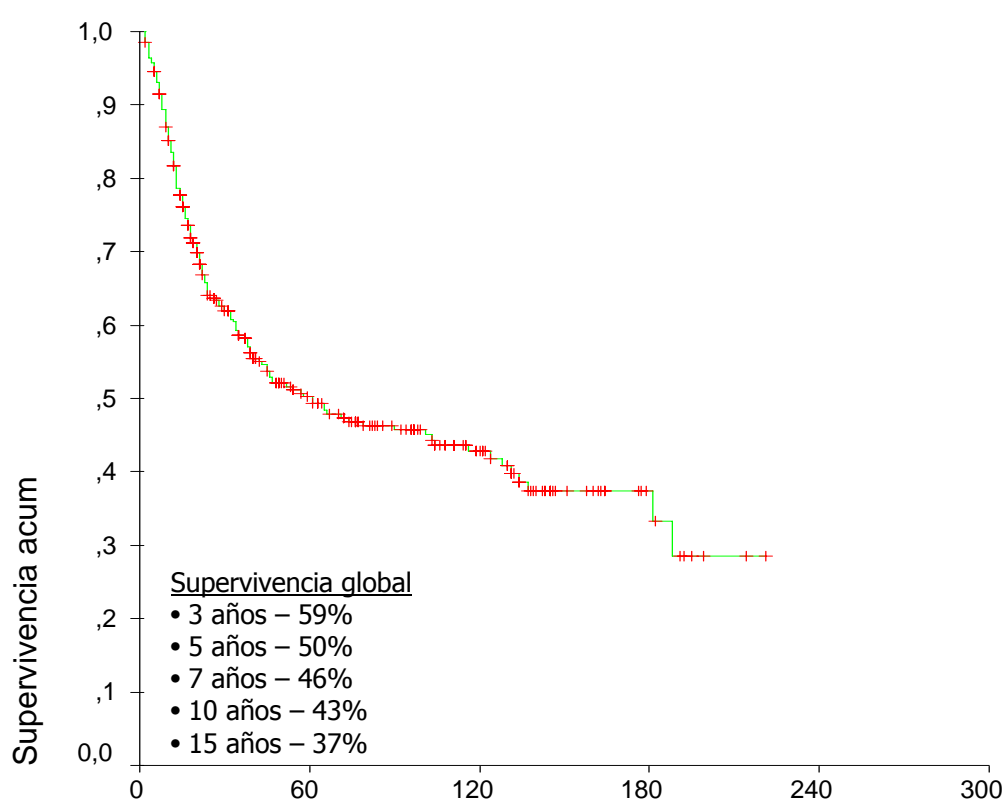
Al final de la revisión 143 (43%) pacientes se encontraban en remisión completa (libre de enfermedad), 21 (6%) presentaban recidiva local y/o a distancia y 169 (51%) habían fallecido. De los pacientes fallecidos, 130 (77%) lo hicieron a consecuencia del cáncer de vejiga, 12 (7%) por otro tumor y 27 (16%) por otras causas. La supervivencia media en los pacientes fallecidos según la causa fue de: 21 (IC95%, 18-24) meses, con una mediana de 15 (IC95%, 13-17) meses por cáncer de vejiga; 69 (IC95%, 33-105) meses, con

una mediana de 45 (IC95%, 30-60) meses por otro tumor y 48 (IC95%, 30-66), con una mediana de 24 (IC95%, 30-66) meses cuando fallecieron por otras causas.

5.5 – Supervivencia:

5.5.1 – Supervivencia global:

La supervivencia media global de la serie fue de 103 (IC95%, 91-115) meses, con una mediana de 61 (IC95%, 27-95) meses. A los 5 años la supervivencia fue del 50% y del 43% a los 10 años (Figura 25).

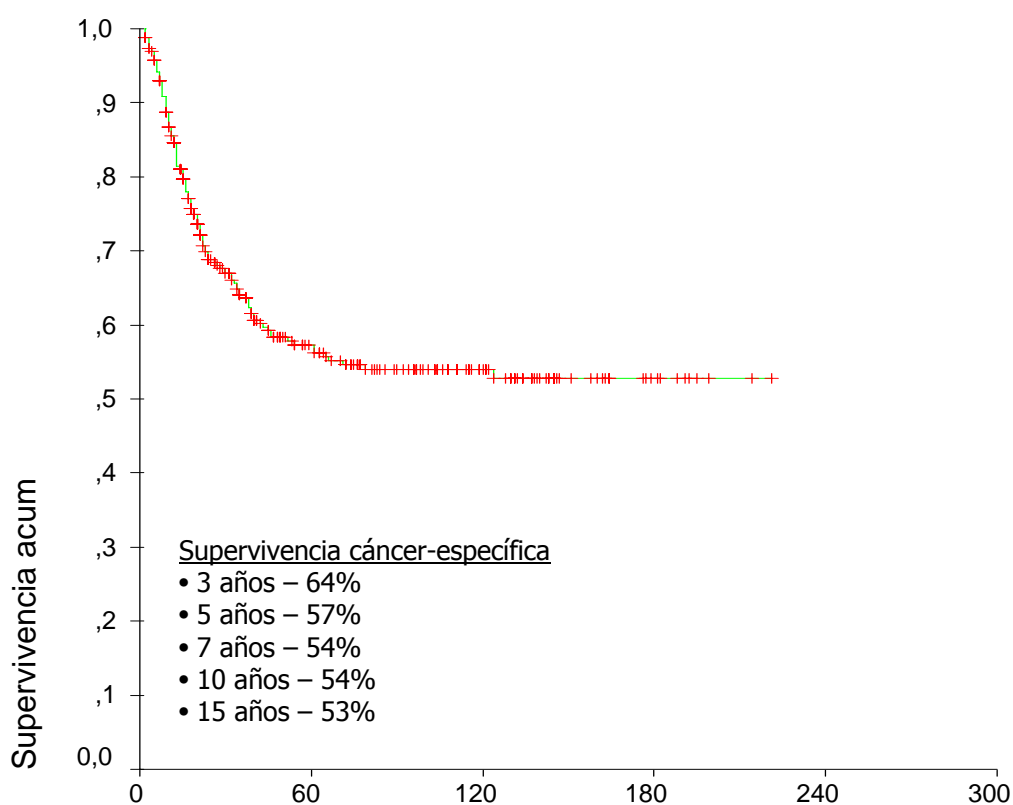


Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
En riesgo	263	183	154	122	108	93	79	72	58	47	35	24	18	12	9

Figura 25 – Supervivencia global de la serie.

5.5.2 – Supervivencia cáncer-específica:

La supervivencia media cáncer específica de la serie fue de 129 (IC95%, 117-141) meses. A los 5 años la supervivencia fue del 64% y del 54% a los 10 años (Figura 26).

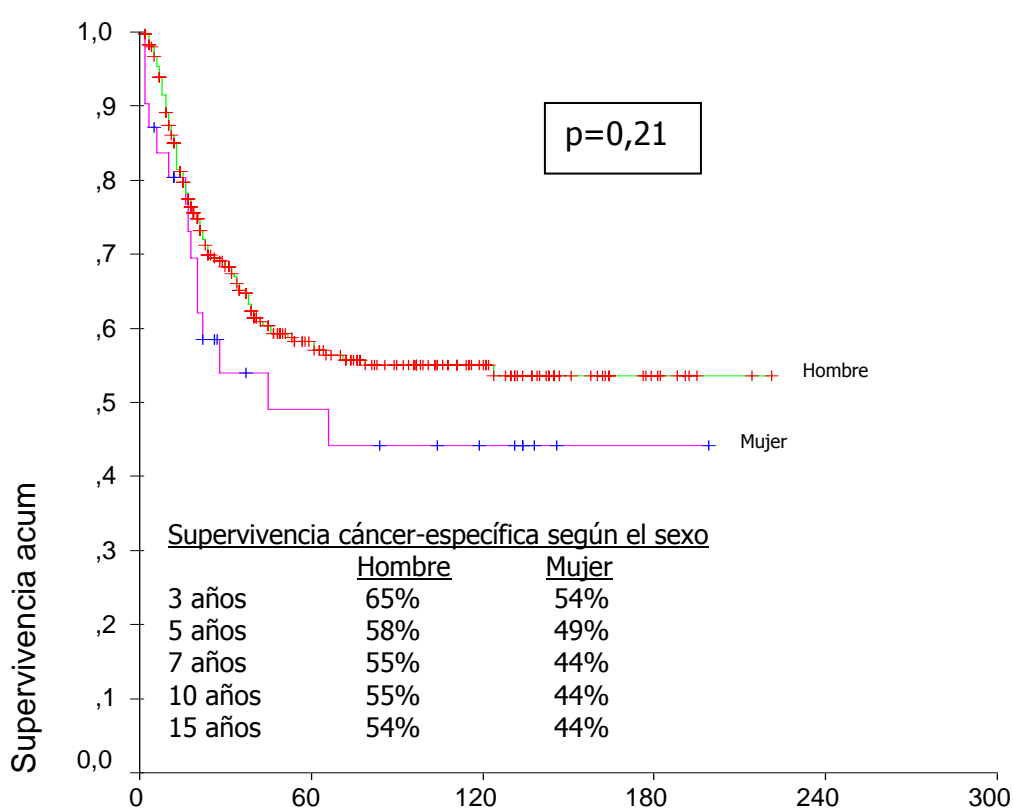


Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
En riesgo	263	183	154	122	108	93	79	72	58	47	35	24	18	12	9

Figura 26 – Supervivencia cáncer-específica de la serie

5.5.3 – Supervivencia cáncer-específica y sexo:

La supervivencia cáncer-específica en los hombres fue de 131 (IC95%, 118-143) meses y de 100 (IC95%, 65-134) meses para las mujeres con una mediana de 45 (IC95%, 0-105) meses, no existiendo diferencias significativas ($p=0,21$) (Figura 27).

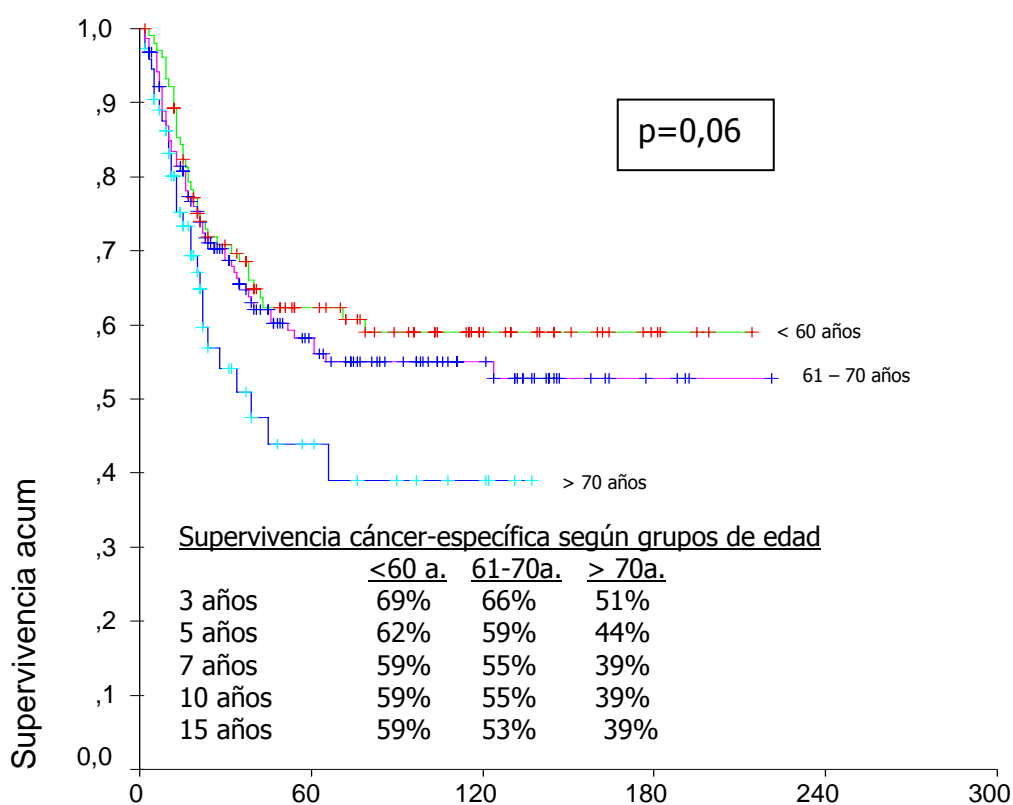


Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Hombre	246	173	142	113	98	86	71	64	52	41	30	22	17	11	8
Mujer	22	15	12	10	10	9	8	8	7	6	5	2	0	0	0

Figura 27 – Supervivencia cáncer-específica según el sexo

5.5.4 – Supervivencia cáncer-específica y edad:

La supervivencia media según los rangos de edad fue de 136 meses (IC95%, 117-156) para el grupo con 60 o menos años, de 131 (IC95%, 113-148) meses para los pacientes entre 61-70 años y de 67 (IC95%, 50-95) meses con una mediana de 39 (IC95%, 15-63) meses en los sujetos mayores de 70 años, observándose una tendencia ($p=0,06$) a una mayor mortalidad cáncer-específica en los pacientes mayores de 70 años (Figura 28).

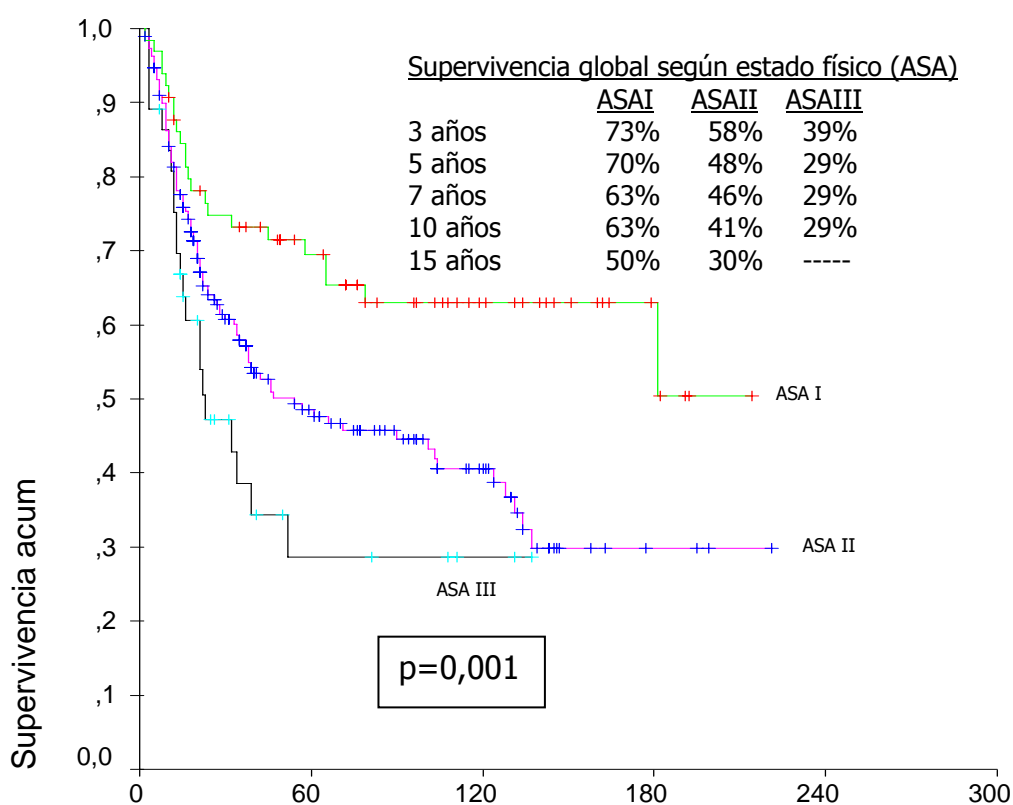


En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
< 60 a.	89	65	60	49	43	38	32	28	25	18	15	13	10	6	5
61-70 a.	125	98	78	62	55	48	40	38	29	25	19	11	8	4	3
> 70 a.	49	20	16	11	10	8	7	6	4	4	1	0	0	0	0

Figura 28 – Supervivencia cáncer-específica según rangos de edad

5.5.5 – Supervivencia cáncer-específica y estado físico (ASA).

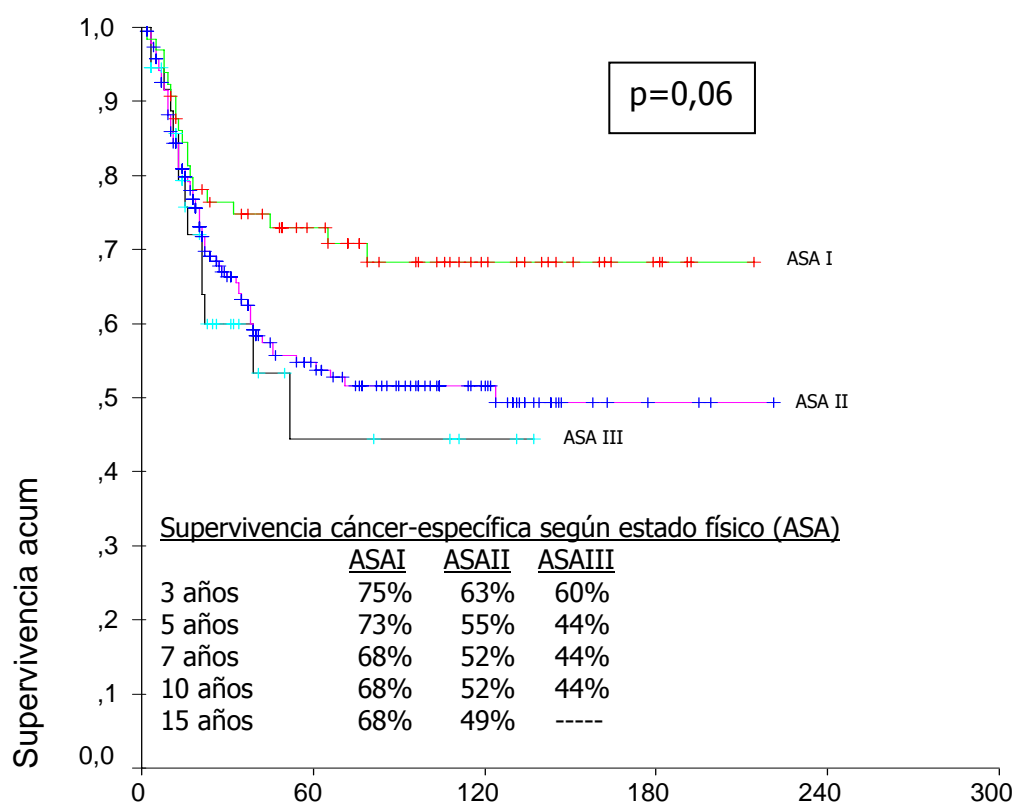
En 293 (88%) pacientes se tuvieron los datos suficientes para clasificarlos según la ASA. La supervivencia global de los pacientes de la serie disminuyó de forma significativa ($p=0,001$) en función del estado físico (ASA) (Figura 29). Los pacientes ASA I tuvieron una media de supervivencia global de 141 (IC95%, 117-164), para los pacientes ASA II fue de 98 (IC95%, 82-113) con una mediana de 54 (IC95%, 21-87) y para los ASA III de 53 (IC95%, 33-74) meses con una mediana de 23 (IC95%, 8-38) meses.



En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
ASA I	55	46	44	40	35	29	24	23	19	16	14	11	9	6	5
ASA II	150	100	81	61	56	48	42	36	28	24	15	9	6	4	3
ASA III	27	14	9	7	5	5	4	4	3	2	0	0	0	0	0

Figura 29 – Supervivencia global según el estado físico (ASA).

Se observó una tendencia ($p=0,06$) a disminuir la supervivencia cáncer-específica en los pacientes con peor estado físico (Figura 30). Los pacientes ASA I tuvieron una media de supervivencia cáncer - específica de 154 (IC95%, 131-176), para los pacientes ASA II fue de 123 (IC95%, 107-140) con una mediana de 124 y para los ASA III de 74(IC95%, 49-98) meses con una mediana de 52 (IC95%, 7-97) meses.

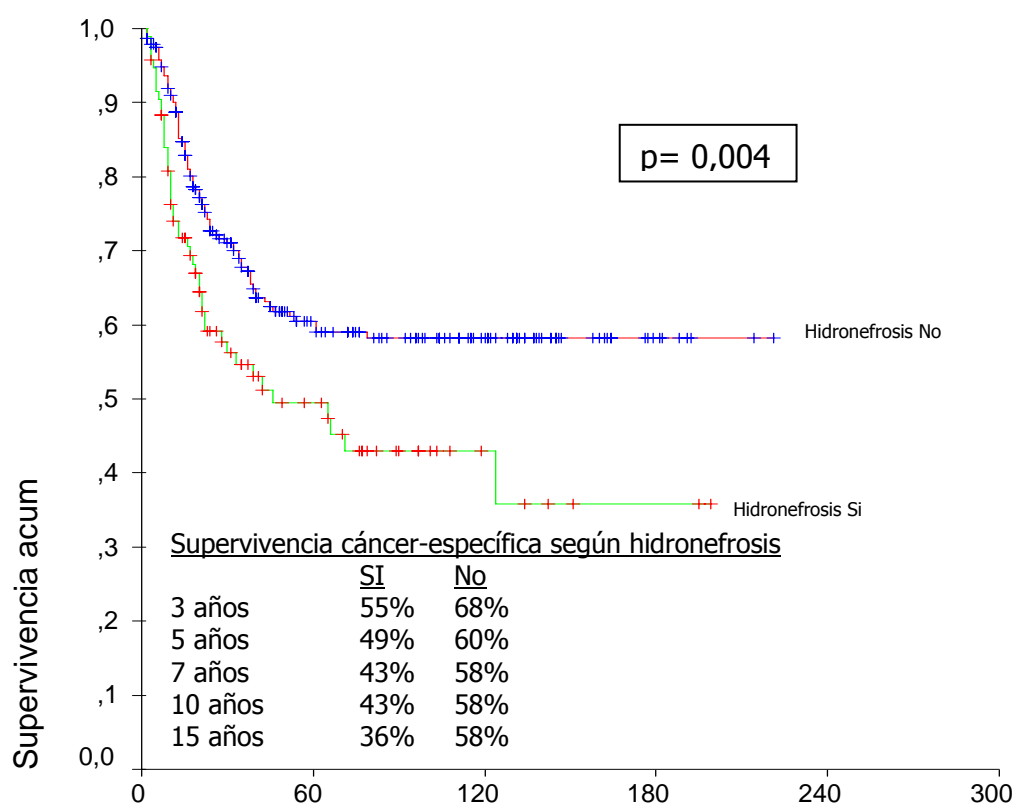


En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
ASA I	55	46	44	40	35	29	24	23	19	16	14	11	9	6	5
ASA II	150	100	81	61	56	48	42	36	28	24	15	9	6	4	3
ASA III	27	14	9	7	5	5	4	4	3	2	0	0	0	0	0

Figura 30 – Supervivencia cáncer-específica según el estado físico (ASA).

5.5.6 – Supervivencia cáncer-específica e hidronefrosis

Los pacientes con hidronefrosis tuvieron una media de supervivencia cáncer-específica de 93 (IC95%, 71-114) meses con una mediana de 46 (IC95%, 11-81), significativamente menor ($p=0,004$) que los pacientes sin hidronefrosis que fue de 138 (IC95%, 125-152) meses respectivamente. No hubo diferencias significativas en la supervivencia ($p=0,37$) según la hidronefrosis fuera unilateral o bilateral, 50 (IC95%, 34-67) meses frente a 33 (IC95%, 21-45) meses con una mediana de 22 (IC95%, 14-30) respectivamente (Figura 31).

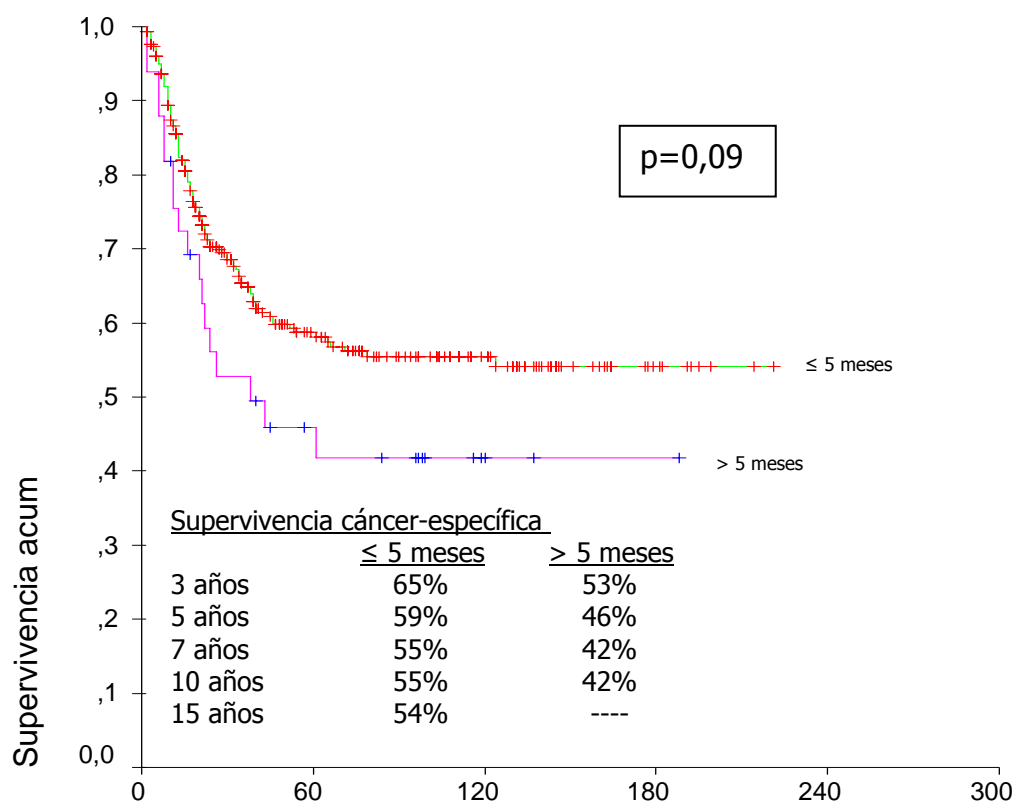


En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
SI	65	42	34	27	25	19	14	12	7	6	5	3	2	2	1
NO	198	141	120	95	83	74	65	60	51	41	30	21	16	8	7

Figura 31 – Supervivencia cáncer-específica según la existencia de hidronefrosis al diagnóstico

5.5.7 – Supervivencia cáncer-específica y tiempo entre la RTU y la cistectomía:

El tiempo medio entre la RTU y la cistectomía fue de $2,17 \pm 1,6$ (0-14) meses. No existieron diferencias significativas ($p=0,30$) entre los pacientes que fallecieron por cáncer de vejiga ($2,28 \pm 1,9$ meses) y los que no fallecieron o lo hicieron por otras causas ($2,09 \pm 1,3$ meses). Hemos encontrado una tendencia ($p=0,09$) a la disminución de la supervivencia cáncer-específica cuando el tiempo de demora de la cistectomía fue superior a los 5 meses, 90 (IC95%, 60-120) con una mediana de 26 meses frente a 132 (IC95%, 119-144) meses cuando la demora fue inferior a los 5 meses (Figura 32).

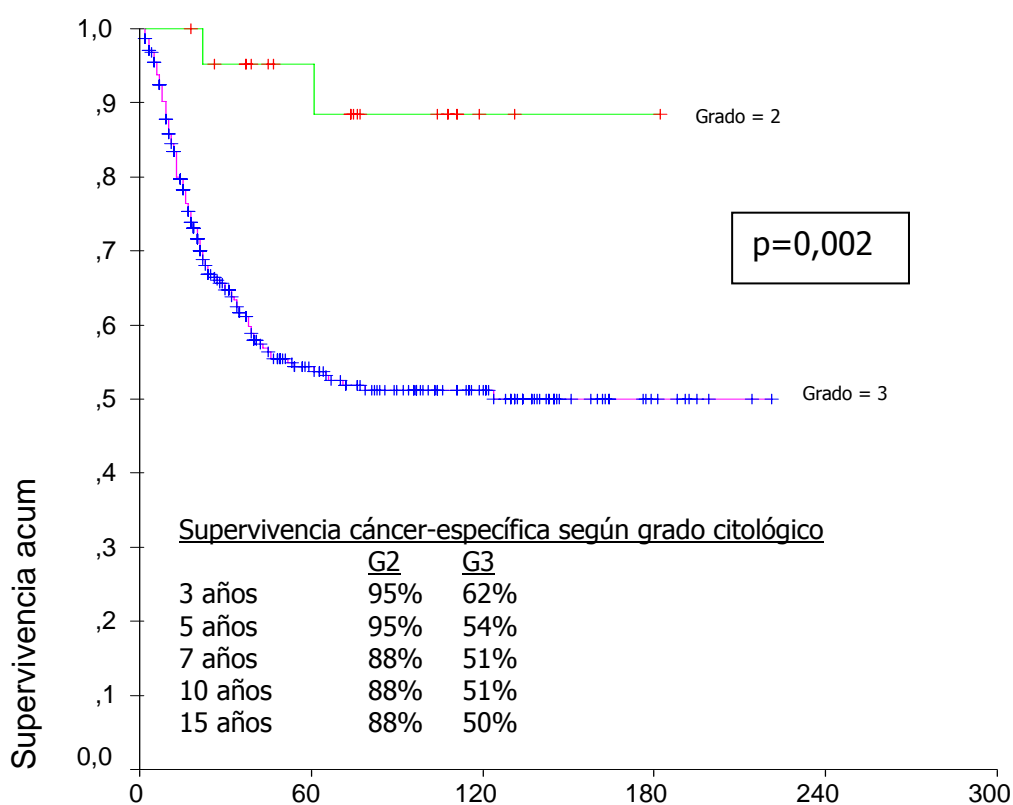


En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
≤ 5 meses	239	166	138	110	97	83	70	64	53	45	33	23	17	11	8
> 5 meses	24	17	16	12	11	11	9	8	5	2	2	1	0	0	0

Figura 32 – Supervivencia cáncer-específica según el tiempo transcurrido entre la RTU y la realización de la cistectomía.

5.5.8 – Supervivencia cáncer-específica y grado patológico:

La supervivencia en los pacientes según el grado patológico fue de 166 (IC95%, 145-187) meses en los G2 y de 123 (IC95%, 111-136) en los G3, existiendo una diferencia significativa ($p=0,002$) (Figura 33).



En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
G2	21	20	19	14	14	13	8	8	5	2	1	0	0	0	0
G3	241	163	135	108	94	80	71	64	53	45	34	23	17	11	8

Figura 33 – Supervivencia cáncer-específica según el grado patológico

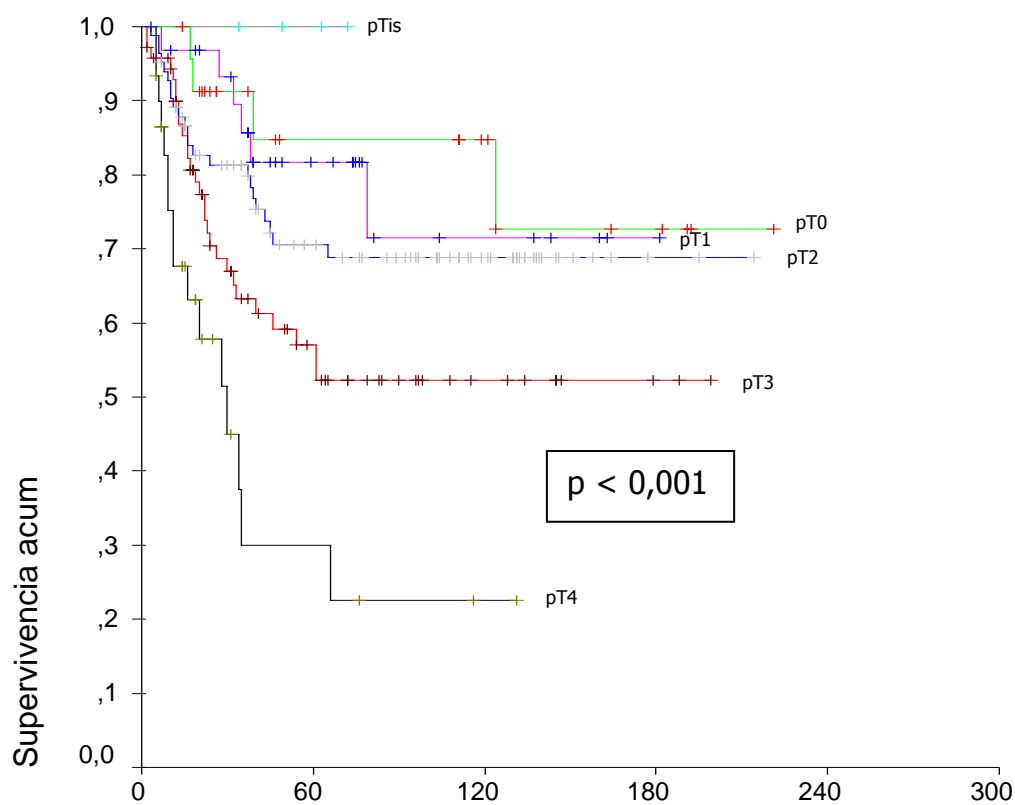
5.5.9 – Supervivencia cáncer-específica y pT en los pacientes con pN0:

En los pacientes con linfadenectomía negativa (pN0) se observaron diferencias significativas ($p < 0,001$) en la supervivencia cáncer-específica según el estadio local (pT) (Figura 34). La supervivencia media de los distintos estadios se representa en la tabla XIV:

Estadio patológico	Supervivencia media IC95% (meses)	Mediana IC95% (meses)
pT0	180(144 – 216)	---
pT1	143(115 – 171)	---
pT2	155(135 – 175)	---
pT3	116(94 – 139)	46(17-75)
pT4	48(25 – 70)	20(13-27)

No se han observado diferencias significativas ($p=0,44$) en la supervivencia entre los distintos estadios que se agrupan en la enfermedad órgano-confinada (pTis-pT2), ni en entre los grupos (pT3-pT4) que constituyen la enfermedad extravesical ($p=0,11$).

En cambio existen diferencias significativas ($p < 0,001$) en la supervivencia entre la enfermedad órgano-confinada (pT0-2, pN0) 169 (IC95%, 154-185) meses y la enfermedad extravesical (pT3-4, pN0) 96 (IC95%, 77-114) meses con una mediana de 40 (IC95%, 14-66) (Figura 35).

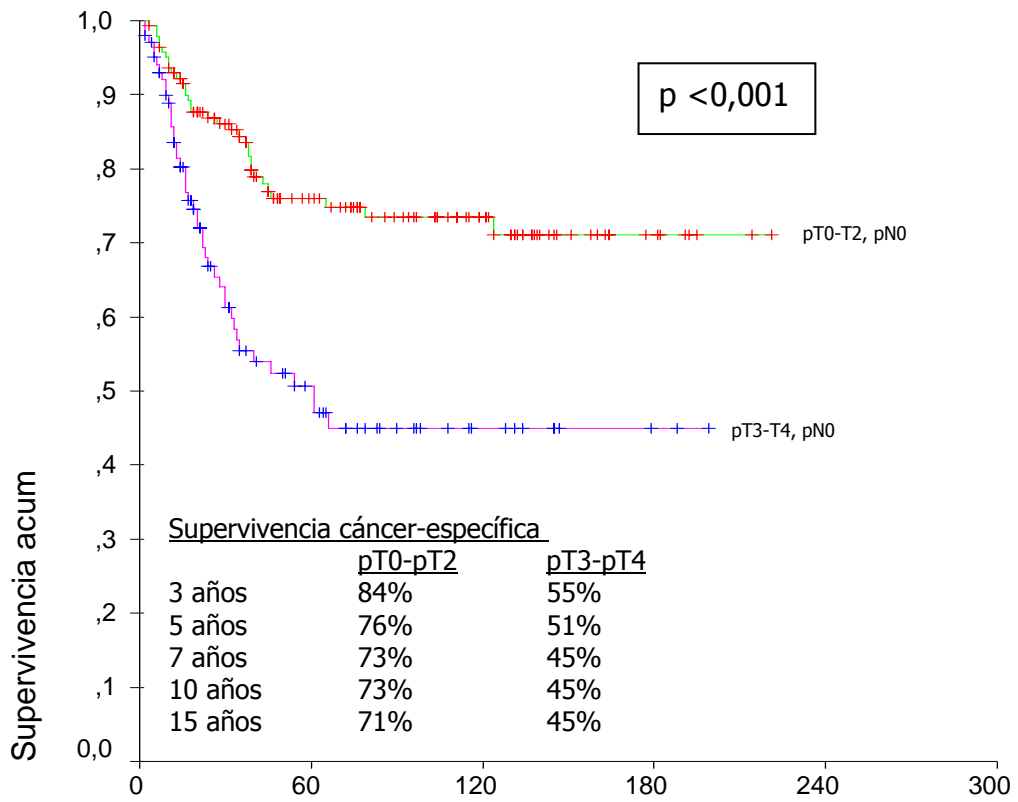


Supervivencia cáncer-específica según pT en pN0

	pTis	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4
3 años	100%	91%	86%	81%	63%	30%
5 años	100%	85%	82%	71%	57%	30%
7 años	----	85%	71%	69%	52%	22%
10 años	----	85%	71%	69%	52%	22%
15 años	----	73%	71%	69%	52%	----

En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
pTis	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
pT0	23	17	15	11	11	11	11	11	11	8	5	5	5	4	4
pT1	29	27	23	16	14	13	6	6	5	5	5	3	3	1	1
pT2	71	60	55	43	41	38	36	31	26	21	14	8	5	2	2
pT3	58	40	33	29	24	17	14	12	9	8	7	6	3	3	2
pT4	18	10	4	4	4	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0

Figura 34 – Supervivencia cáncer-específica según el pT en los pN0

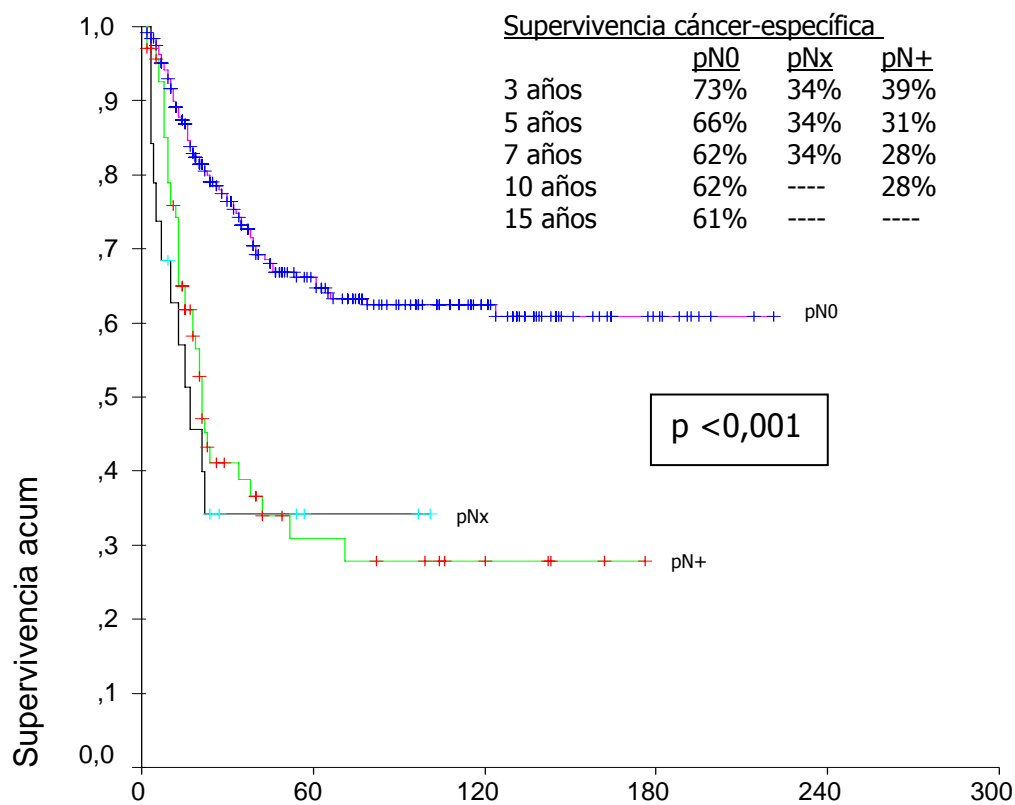


En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
pT0-pT2	127	107	95	74	67	61	52	48	42	34	24	16	13	8	6
pT3-pT4	77	51	38	34	29	21	17	14	11	9	7	6	3	3	2

Figura 35 – Supervivencia cáncer-específica según enfermedad localizada o extravesical en los pN0

5.5.10 – Supervivencia cáncer-específica y afectación ganglionar:

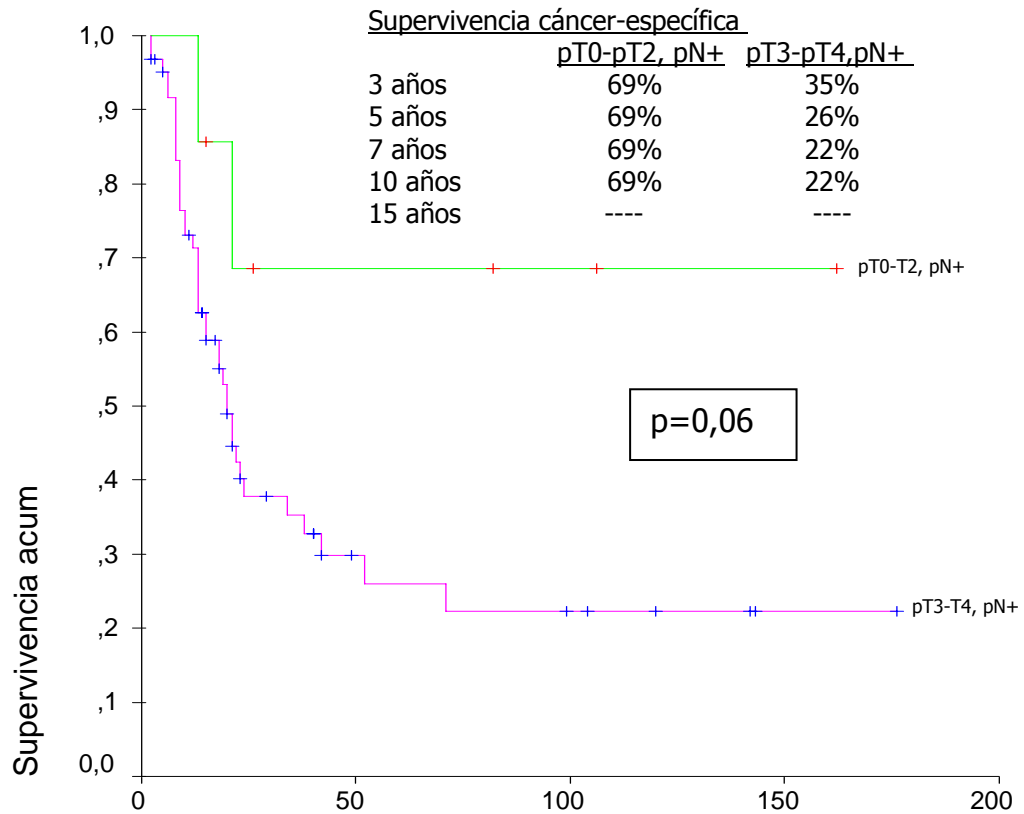
Se observó una diferencia significativa ($p < 0,001$) en la supervivencia según la afectación ganglionar en la linfadenectomía. Los pacientes sin enfermedad ganglionar (pN0) tuvieron una supervivencia cáncer-específica media de 146 (IC95%, 133-160) meses, para los pacientes con enfermedad ganglionar (pN+) fue de 63 (IC95%, 44-83) meses con una mediana de 21 (IC95%, 17-25) y de 41 (IC95%, 21-61) meses con una mediana de 17 (IC95%, 6-28) para los pacientes en los que no se realizó la linfadenectomía (pNx) (Figura 36).



En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
pN0	204	158	133	106	96	82	69	62	53	43	31	22	16	11	9
pNx	11	5	4	4	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0
pN+	48	20	17	12	10	9	8	8	5	4	4	2	2	1	0

Figura 36 – Supervivencia cáncer-específica según la afectación ganglionar

En los pacientes con afectación linfática (pN+) se observó una tendencia ($p=0,06$) a una menor supervivencia en los pacientes con enfermedad extravesical 55 (IC95%, 35-75) meses con una mediana de 20 (16-24) frente a los pacientes con enfermedad localizada 117 (IC95%, 64-169) meses (Figura 37).



En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
pT0-T2, pN+	7	4	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	0	0
pT3-T4, pN+	41	16	14	9	7	6	6	6	5	3	3	0	0	0	0

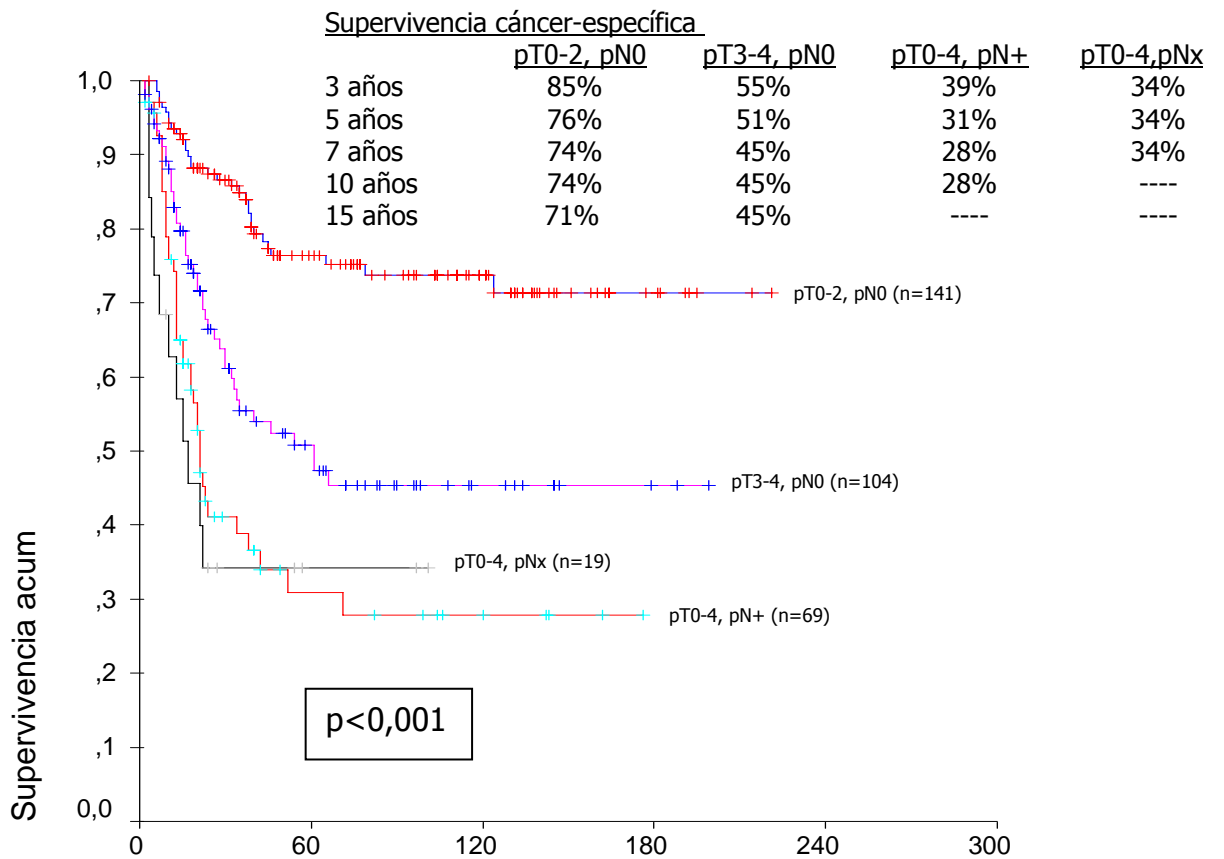
Figura 37 – Supervivencia cáncer-específica en los pacientes con afectación ganglionar en función del estadio local (enfermedad localizada frente a extravesical).

5.5.11 – Supervivencia cáncer-específica según el estadio patológico final (pT,pN):

Los pacientes se agruparon según el estadio patológico local (pT) y la afectación ganglionar (pN) en: a) Enfermedad localizada vesical sin afectación ganglionar (pT0-2, pN0); b) Enfermedad extravesical sin afectación ganglionar (pT3-4, pN0); c) Enfermedad con afectación ganglionar (pT0-4, pN+); d) No existen datos sobre la afectación ganglionar (pT0-4, pNx). La supervivencia media de los distintos estadios se representa en la tabla XV:

Tabla XV – Supervivencia media cáncer-específica según el Grupos de Riesgo		
Estadio final (pT, pN)	Supervivencia media (IC95%) meses	Mediana (IC95%) meses
pT0-2, pN0	168 (153-184)	---
pT3-4, pN0	104 (84-123)	61
pT0-4, pN+	63(44-83)	21(17-25)
pT0-4, pNx	56 (36-76)	17(6-28)

Se encontraron diferencias significativas ($p < 0,001$) en la supervivencia cáncer-específica según el grupo de riesgo, como se puede observar en el siguiente gráfico (Figura 38).

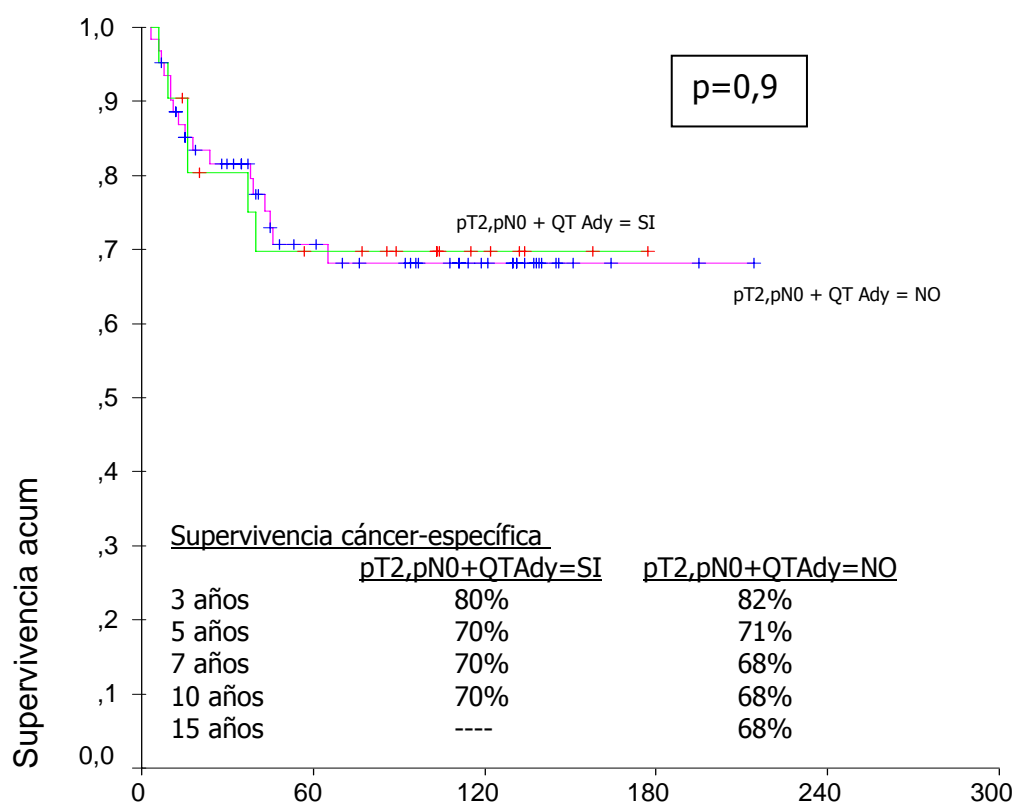


En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
pT0-2, pN0	127	107	95	72	67	61	52	48	42	34	24	14	11	8	5
pT3-4, pN0	77	51	38	34	29	21	17	14	11	9	7	3	3	3	2
pT0-4, pN+	47	20	17	11	9	8	7	7	4	3	3	0	0	0	0
pT0-4, pNx	11	5	4	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Figura 38 – Supervivencia cáncer-específica según los Grupos de Riesgo

5.5.12 – Supervivencia cáncer-específica y quimioterapia adyuvante:

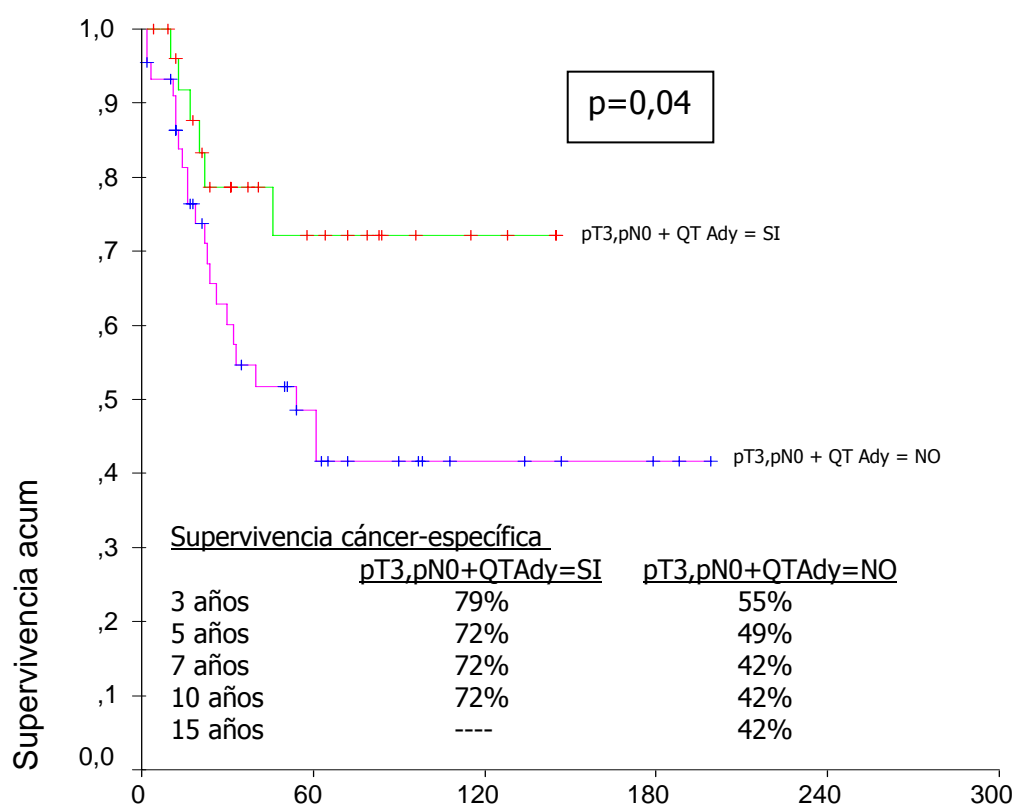
En los pacientes con estadio pT2, pN0 la administración o no de quimioterapia adyuvante no influyó de forma significativa ($p=0,9$) en la supervivencia cáncer-específica. La supervivencia media cuando se administró quimioterapia fue de 130(IC95%, 98-162) meses, frente a 154(IC95%, 130-178) meses en los pacientes que no la recibieron (Figura 39).



En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
pT2,pN0+QT Ady=SI	19	15	15	13	12	12	11	9	5	5	3	2	2	1	0
pT2,pN0+QT Ady=NO	52	45	40	30	29	26	25	22	20	16	11	6	3	2	1

Figura 39 – Supervivencia cáncer-específica en los pacientes pT2,pN0 en función de la administración de quimioterapia adyuvante

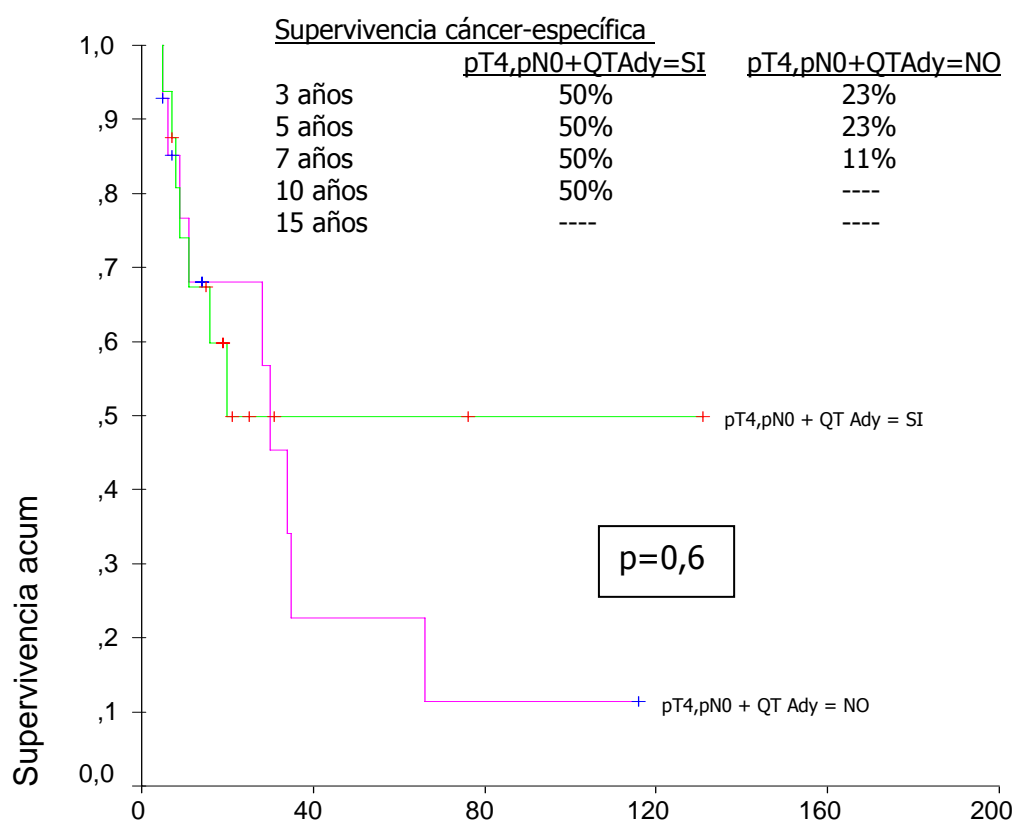
En los pacientes con estadio pT3, pN0 la administración de quimioterapia adyuvante aumentó la supervivencia cáncer-específica de forma significativa ($p=0,04$). La supervivencia media cuando se administró quimioterapia fue de 111(IC95%, 88-135) meses frente a 98(IC95%, 70-126) con una mediana de 54(IC95%, 24-84) meses en los pacientes que no la recibieron (Figura 40).



En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
pT3,pN0+QT Ady=SI	23	16	14	11	10	8	5	4	4	3	2	2	0	0	0
pT3,pN0+QT Ady=NO	35	24	19	18	14	9	9	8	5	5	5	4	3	2	1

Figura 40 – Supervivencia cáncer-específica en los pacientes pT3,pN0 en función de la administración de quimioterapia adyuvante

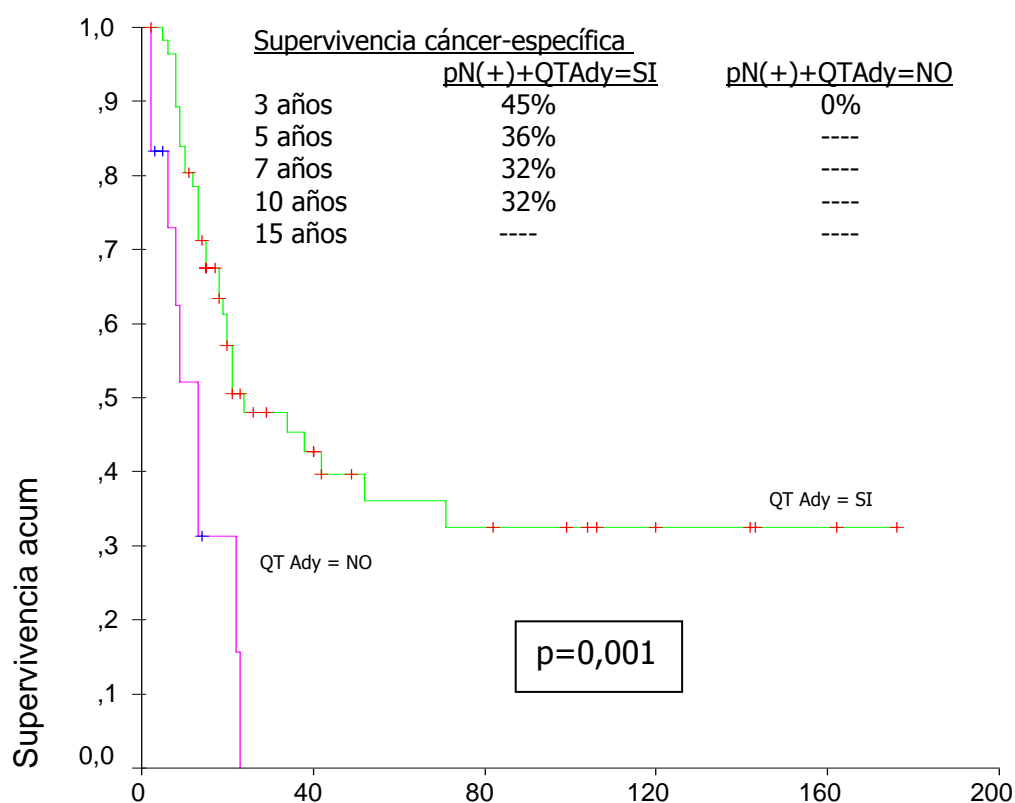
En los pacientes con estadio pT4, pN0 la administración de quimioterapia adyuvante no aumentó la supervivencia cáncer-específica de forma significativa ($p=0,6$). La supervivencia media cuando se administró quimioterapia fue de 71(IC95%, 39-104) con una mediana de 20 meses frente a 38(IC95%, 17-58) con una mediana de 30(IC95%, 22-38) meses en los pacientes que no la recibieron (Figura 41).



En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
pT4,pN0+QT Ady=SI	10	4	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
pT4,pN0+QT Ady=NO	8	6	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Figura 41 – Supervivencia cáncer-específica en los pacientes pT4,pN0 en función de la administración de quimioterapia adyuvante

En los pacientes con estadio pN(+) la administración de quimioterapia adyuvante aumentó la supervivencia cáncer-específica de forma significativa ($p=0,001$). La supervivencia media cuando se administró quimioterapia fue de 72(IC95%, 50-94) con una mediana de 24(IC95%, 7-41) meses frente a 12(IC95%, 8-17) con una mediana de 13(IC95%, 8-18) meses en los pacientes que no la recibieron (Figura 42).



En riesgo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
pN(+)+QT Ady=SI	43	20	17	12	10	9	8	8	5	4	4	2	2	1	0
pN(+)+QT Ady=NO	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figura 42 – Supervivencia cáncer-específica en los pacientes pN(+) en función de la administración de quimioterapia adyuvante

5.5.13 - Análisis univariante:

Para el análisis agrupamos los 3 pacientes con estadio cTx y los 2 con cTis, ya que ninguno falleció durante el seguimiento, en el grupo de los cT1. Agrupamos los 4 pacientes pTis, ya que ninguno falleció durante el seguimiento, en el grupo pT1

Los valores de referencia para calcular el Riesgo Relativo (HR) de cada categoría dentro de cada variable categórica se establecieron en:

- Edad < 60 años.
- Sexo = varón.
- ASA = ASA 1
- Hidronefrosis = No.
- Estadio Clínico = cT1.
- Grado Patológico = G2.
- Estadio Patológico = pT0.
- Afectación Linfática = pN0.
- Grupo de Riesgo = pT0-2, pN0.
- Quimioterapia Adyuvante = No.

En el análisis univariante (regresión de Cox) la hidronefrosis, el grado citológico en la pieza de cistectomía, el estadio local patológico (pT), la afectación linfática (pN+), el grupo de riesgo y la administración de quimioterapia adyuvante se asociaron de forma significativa con una menor supervivencia cáncer-específica.

Existiendo una tendencia importante a la significación en la edad ($p=0,07$) y en la clasificación según el estado físico (ASA) ($p=0,07$) (Tabla XVI).

Tabla XVI – Análisis univariante de las variables clínicas y patológicas que predicen la mortalidad cáncer-específica:			
Variable	Riesgo Relativo (HR)	IC95%	p
Edad:			0,07
• < 60 años	1,000	Referencia	
• 61 – 70 años	1,164	0,778-1,744	0,46
• > 70 años	1,730	1,067-2803	0,02
Sexo:			
• Varón	1,000	Referencia	
• Mujer	1,404	0,820-2,406	0,21
Estado físico (ASA):			0,07
• ASA I	1,000	Referencia	
• ASA II	1,715	1,036-2,840	0,03
• ASA III	1,996	0,007-3,998	0,05
Hidronefrosis:			
• No	1,000	Referencia	
• Si	1,665	1,162-2,387	0,006
Estadio Clínico (cT):			0,91
• cT1	1,000	Referencia	
• cT2	1,062	0,556-2,032	0,85
• cT3	1,054	0,230-4,830	0,94
• cT4	1,373	0,539-3,493	0,50
Tº RTU-Cistectomía	1,049	0,941-1,170	0,39
Grado patológico:			0,006
• G0	1,000	Referencia	
• G2	0,671	0,123-3,662	0,64
• G3	3,324	1,228-8,999	0,01
Estadio patológico (pT):			< 0,001
• pT0	1,000	Referencia	
• pT1	0,856	0,241-3,034	0,81
• pT2	1,806	0,628-5,189	0,27
• pT3	4,045	1,416-11,160	0,007
• pT4	7,603	2,692-21,257	< 0,001
Afectación linfática (pN):			< 0,001
• pN0	1,000	Referencia	
• pN+	2,810	1,916-4,122	< 0,001
• pNx	3,391	1,841-6,246	< 0,001
Grupo de Riesgo:			< 0,001
• pT0-2, pN0	1,000	Referencia	
• pT3-4, pN0	2,576	1,635-4,059	< 0,001
• pT0-4, pN+	4,413	2,765-7,043	< 0,001

• pT0-4, pNx	5,326	2,733-10,379	< 0,001
QT Adyuvante:			
• No	1,000	Referencia	
• Si	1,452	1,028-2,057	0,03

5.5.14 - Análisis multivariante:

En el análisis multivariante se introdujeron las variables significativas detectadas en el análisis univariante (la hidronefrosis, el grado citológico en la pieza de cistectomía, el estadio patológico local (pT), la afectación linfática (pN+) y la administración de quimioterapia adyuvante), así como la edad y el estado físico ya que presentaban una importante tendencia a la significación ($p=0,07$) (Tabla XVII).

Tabla XVII – Análisis multivariante de las variables clínicas y patológicas que predicen la mortalidad cáncer-específica:			
Variable	Riesgo Relativo (HR)	IC95%	p
Edad:			0,62
• < 60 años	1,000	Referencia	
• 61 – 70 años	1,245	0,778-1,990	0,36
• > 70 años	1,260	0,710-2,235	0,43
Estado físico (ASA):			0,80
• ASA I	1,000	Referencia	
• ASA II	1,197	0,702-2,039	0,50
• ASA III	1,154	0,547-2,432	0,70
Hidronefrosis:			
• No	1,000	Referencia	
• Si	1,047	0,685-1,601	0,83
Grado patológico:			
• G2	1,000	Referencia	
• G3	3,602	0,866-14,988	0,07
Estadio Patológico (pT):			< 0,001
• pT0	1,000	Referencia	
• pT1	0,632	0,167-2,393	0,49
• pT2	1,404	0,469-4,209	0,54
• pT3	2,755	0,936-8,110	0,06
• pT4	4,665	1,496-14,542	0,008
Afectación ganglionar:			0,005
• N0	1,000	Referencia	
• N+	2,091	1,212-3,608	0,008
• Nx	2,388	1,234-4,623	0,01
QT Adyuvante:			
• No	1,000	Referencia	
• Si	0,651	0,399-1,061	0,08

El análisis multivariante identificó como variables independientes significativamente asociadas con la mortalidad cáncer-específica al estadio patológico local (pT) y a la afectación ganglionar (pN). Se observó una tendencia en el mismo sentido con el aumento en el grado patológico ($p=0,07$). La administración de quimioterapia presentó una tendencia ($p=0,08$) a la disminución de la mortalidad cáncer-específica.

Se construyó un segundo modelo agrupando el estadio local patológico (pT) y la afectación linfática (pN) en Grupos de Riesgo (Tabla XVIII):

Tabla XVIII – Análisis multivariante de las variables clínicas y patológicas que predicen la mortalidad cáncer-específica:			
Variable	Riesgo Relativo (HR)	IC95%	p
Edad:			0,36
• < 60 años	1,000	Referencia	
• 61 – 70 años	1,307	0,822-2,076	0,25
• > 70 años	1,464	0,842-2,545	0,17
Estado físico (ASA):			0,31
• ASA I	1,000	Referencia	
• ASA II	1,479	0,886-2,469	0,13
• ASA III	1,517	0,734-3,134	0,26
Hidronefrosis:			0,35
• No	1,000	Referencia	
• Si	1,220	0,804-1,851	
Grado patológico:			0,06
• G2	1,000	Referencia	
• G3	3,854	0,933-15,924	
Grupo de Riesgo:			< 0,001
• pT0-2, pN0	1,000	Referencia	
• pT3-4, pN0	2,351	1,365-4,049	0,002
• pT0-4, pN+	4,700	2,454-9,003	< 0,001
• pT0-4, pNx	4,570	2,213-9,441	< 0,001
QT Adyuvante:			
• No	1,000	Referencia	
• Si	0,651	0,398-1,065	0,08

En este segundo modelo se observó que solo el Grupo de Riesgo ($p < 0,001$) se comportó como variable predictora independiente asociadas a la mortalidad cáncer-específica. La edad superior a 70 años ($p=0,17$), el grado citológico G3 en la pieza de cistectomía ($p=0,06$) presentaron una tendencia al aumento de la mortalidad cáncer-específica. La administración de quimioterapia mantuvo la misma tendencia ($p=0,08$) en la disminución de la mortalidad cáncer-específica.

6 – DISCUSSION

6 - DISCUSION:

El cáncer de vejiga es una enfermedad con mayor incidencia en personas de más de 50 años de edad, siendo su máxima presentación entre la sexta y séptima década de la vida. En este trabajo observamos que la edad media es de 63,4 años y resulta muy similar a las edades de la mayoría de las diferentes series publicadas hasta la fecha (Tabla XIX). En cuanto a la distribución por sexo, presenta una clara preferencia por el género masculino, teniendo aproximadamente una distribución de 9 a 1 con respecto a la mujer (Tabla XIX). Posiblemente, esta desigual distribución se deba a factores medioambientales, destacándose el hábito de fumar tabaco que se encuentra más arraigado entre los hombres. Aun así, si analizamos la incidencia por quinquenios (Tabla XI, Resultados) observamos que, por ejemplo, en el primer quinquenio la proporción varón/mujer fue del 90,2% y 9,8% respectivamente y en el último fue del 88,9% y 11,1% respectivamente. Comparándolo con el cáncer de pulmón, cuya mortalidad en la mujer europea ha ido aumentando de 9,1/100.000 en 1987 hasta 11,4/100.000 en 1997, parece tener relación con el aumento en el consumo de tabaco en el sexo femenino⁹⁷.

Tabla XIX – Distribución por edad y sexo. Revisión de la literatura.

	EDAD MEDIA (años)	DISTRIBUCIÓN POR SEXO	
		Varón (%)	Mujer (%)
Stein ³⁷	66	80	20
Takahashi ⁸⁸	65,4	87,3	12,7
Shariat ⁸⁹	66	81	19
Hautmann ⁹⁰	63	82,7	11,3
Hara ⁹¹	66	85	15
Antunez ⁹²	65,9	85,8	14,2
Bassi ⁹³	63	92	8
Nishiyama ⁹⁴	66	80,7	19,3
Segura Martín ⁹⁵	65,7	87,3	12,7
Cheng ⁹⁶	64	83	17
Nuestra serie	63,4	9,7	9,3

6.1 - Características patológicas.

En nuestra serie tenemos un menor porcentaje de pacientes con estadio pT1 (12%) con respecto a las series citadas en la tabla XX, cuyos valores están alrededor del 20%. Tal vez, la explicación para dicha diferencia, esté en la menor agresividad existente en nuestro entorno a la hora de indicar la cistectomía en aquellos pacientes con tumor no infiltrante, manejando a los mismos mediante resecciones transuretrales iterativas y quimioterapia/inmunoterapia intravesical durante más tiempo.

La mayoría de los pacientes intervenidos presentaban estadios pT2 y pT3, variando la proporción entre una y otra serie (20-40% en cada uno de los estadios).

En nuestra serie la proporción de pacientes con estadio pT4 (19,5%) es superior a la media de la literatura. Esto puede ser debido a que en nuestro

servicio, en los pacientes localmente avanzados, indicamos la cistectomía como tratamiento paliativo. Pero no podemos descartar que en España los pacientes acudan al Urólogo más tardíamente, ya que en la literatura española encontramos una única serie de cistectomía radical del Complejo Hospitalario Universitario del Hospital de Albacete⁹⁵, quienes tienen un 31% de pacientes con estadio \leq pT2, 37,9% de pT3 y 31,1% de pT4. Esta alta proporción de enfermedad pT4 podría explicarse por cualquiera de los argumentos anteriormente esgrimidos.

Tabla XX – Distribución según el estadio tumoral. Revisión de la literatura.

	pT1(%)	pT2(%)	pT3(%)	pT4(%)
Stein ³⁷	19,7	10,91	36,14	12,9
Takahashi ⁸⁸	23	30,2	29,4	17,4
Shariat ⁸⁹	20,83	35	31	12
Hautmann ⁹⁰	26	41	23	10
Hara ⁹¹	19	33	35	13
Antunez ⁹²	23,7	25,4	31	8
Bassi ⁹³	25,7	18,2	38,5	13,3
Dalbagni ⁹⁸	21	18	36,7	12,7
Cheng ⁹⁶	28	33	26	14
Nuestra serie	12	26,7	34,5	19,5

El 20,7% de nuestros pacientes tenían metástasis ganglionares en el momento de la cirugía y dicha incidencia es similar a las publicaciones reflejadas en la tabla XXI, que varían desde el 13% hasta el 33,1% según el autor. Esto tiene importantes connotaciones para el cirujano ya que deberá realizar una minuciosa disección linfática para intentar identificar la mayor cantidad de pacientes con afectación ganglionar. Nuestra serie identificó un porcentaje

razonable de pacientes con enfermedad ganglionar, pero no hemos realizado ningún análisis sobre la relación entre la amplitud de la disección linfática y el porcentaje de identificación de ganglios porque no era el objetivo del trabajo.

A medida que se incrementa el estadio patológico se aumenta la afectación ganglionar. Como vemos en la tabla IX del apartado Resultados queda reflejada claramente esta situación y coincide con diversos autores^{37, 88, 90, 94, 96, 99}.

Tabla XXI – Afectación ganglionar. Revisión de la literatura.			
	N x (%)	NO (%)	N+ (%)
Segura Martín ⁵	0	66,9	33,1
Stein ³⁷	0	77	23
Dalbagni ⁹⁸	55	69	13
Antunes ⁹²	38	46,3	15,7
Shariat ⁸⁹	0	77	23
Hautmann ⁹⁰	0	82	18
Nishiyama ⁹⁴	10	74	16
Takahashi ⁸⁸	10,2	73,2	16,6
Abdel-Latif ⁶³	0	72,7	26,3
Cheng ⁹⁶	0	85	15
Nuestra serie	5,7	73,6	20,7

Si bien la quimioterapia adyuvante en la actualidad se indica casi exclusivamente en pacientes con estadio tumoral pT3-pT4 y/o pN+M0⁴⁹, nuestra serie muestra una considerable proporción de pacientes con enfermedad localizada pT0-2pN0 que recibieron quimioterapia adyuvante (17%). Esto se debe a que las indicaciones de tratamiento adyuvante han ido variando a lo largo de los años en los cuales se realizaron las intervenciones. Si bien la tendencia a lo largo de los diferentes quinquenios es a una disminución

en la indicación de la quimioterapia adyuvante, la misma se realizó al 15% de los pacientes con enfermedad localizada y abre un interrogante sobre si estamos frente a una posible sobre-indicación de dicho tratamiento ya que, como veremos mas adelante, no proporciona beneficios en la supervivencia.

En cambio el 61,4% de los pacientes pT3-pT4pN0 y el 87,6% de los pT0-4pN+ recibieron este tratamiento ($p < 0,006$) con una tendencia en aumento a los largo de los años de estudio.

6.2 - Relación entre el tiempo desde la RTUv y la cistectomía.

El tiempo medio de la serie entre la realización de la RTU y la cistectomía fue de $2,17 \pm 1,6$ meses. Observamos un aumento de este tiempo a lo largo del período de estudio de 1,7 al principio y de 2,4 al final ($p = 0,67$). Contrastado con otros autores vemos que este período de tiempo se repite en la mayoría de las series y que no parece tener repercusión en la supervivencia de los pacientes.

Los factores que influyen en la demora de la cistectomía abarcan múltiples causas: "segundas opiniones", la necesidad de evaluaciones médicas y estudios médicos preoperatorios¹⁰⁰, listas de esperas quirúrgicas, etc.

Hautmann y Paiss¹⁰¹, encontraron que aquellos a los que se les practicó una derivación urinaria ortotópica (135 pacientes) tenían un menor número de RTUv (promedio de 2,1 resecciones frente a 4,1 resecciones) y menor tiempo de intervalo entre la RTUv y la cistectomía (promedio de 4,1 frente a 15,4 meses)

frente a los que se sometieron a derivación heterotópicas. La supervivencia cáncer específica a los 5 años fue significativamente mayor en el primer grupo (76% frente a 28%). Después de estratificar según el estadio tumoral, la supervivencia a 5 años se mantuvo significativamente mejor en el grupo con derivación urinaria ortotópica. El intervalo entre la RTUv y la cistectomía solo resultó significativo en estadios avanzados de la enfermedad. Un sesgo posible en esta serie puede ser la selección de casos con mejor pronóstico para derivación urinaria ortotópica.

Otros estudios encontraron repercusión en la supervivencia sólo cuando se superaron los 90 días de demora entre la RTUv y la cistectomía¹⁰²⁻¹⁰⁷.

Todos estos estudios, como el nuestro, tienen la limitación de ser retrospectivos y, por lo tanto, pueden existir muchos sesgos entre los pacientes operados antes o después de los 90 días, pero no sería ético realizar un estudio prospectivo demorando a unos y a otros no el tiempo de espera quirúrgico. Por lo tanto no es posible mejorar la evidencia de estas publicaciones.

Siguiendo con el análisis por quinquenios y si comparamos el segundo con el último de los mismos, hay una disminución de la enfermedad localizada (pT0-2, pN0) y un aumento de la extravesical (pT3-pT4, pN0) estadísticamente significativo ($p < 0,01$). Indudablemente cualquier conclusión tendrá sólo una utilidad intra-estudio, pero podríamos suponer que: o nuestras indicaciones para cistectomía están resultando tardías o nos estamos enfrentando a

presentaciones en estadios cada vez más avanzados ya sea por la demora en el diagnóstico o por la consulta tardía de la población afectada.

6.3 - Relación entre las características clínicas y patológicas.

Existen diferencias importantes entre la estadificación clínica y patológica en el cáncer de vejiga infiltrante (Tabla XXII).

Analizando el trabajo de Mehrsai et al¹¹⁰ podemos hacernos una idea de los problemas que supone al Urólogo lograr una correcta estadificación clínica. En dicho trabajo analizaron la palpación bimanual, el tamaño del tumor, la presencia de hidronefrosis y los hallazgos en la TAC incluyendo profundidad de la infiltración, afectación ganglionar y hallazgos en la RTUv con el diagnóstico anatomopatológico. Encontraron que la palpación bimanual puede estimar la afectación extravesical con una especificidad del 82%, una sensibilidad del 46%, con un valor predictivo positivo (VPP) del 70% y un valor predictivo negativo (VPN) del 63%. El tamaño del tumor para predecir la misma afectación obtuvo una especificidad del 41%, una sensibilidad del 93% con un VPP del 58% y un VPN del 87%. De los pacientes con hidronefrosis el 93% tenían afectación de la capa muscular. La sensibilidad de la TAC para detectar la afectación ganglionar y de la grasa perivesical fue del 46% y la especificidad del 70%. No pudieron obtener resultados de la RTUv porque a 11 pacientes de su serie les faltaba muestra de tejido muscular.

Otro trabajo de McLaughlin et al¹¹¹ analizaron 141 pacientes sometidos a cistectomía con intención curativa obteniendo una sobre-estadificación en el 54% de los pacientes, con dicho error más acentuado en los pacientes con estadio cT2-cT3 (62% y 100% respectivamente). A un 7% de los pacientes con estadio cT2 no se les completó la cistectomía por pelvis congelada o gran adenopatía. Justamente el grupo de pacientes al que más frecuentemente nos enfrentamos y donde creemos que la cirugía ofrece mejores resultados. En la tabla XXII podemos comparar nuestra serie con la de otros autores y se aprecia que el error en la estadificación es importante, pero se asemeja a los publicados en la literatura. Esto supone un serio problema a la hora de pretender predecir un pronóstico y variar o modificar la conducta terapéutica sólo con la estadificación clínica.

Tabla XXII – Error en la estadificación clínica. Revisión de la literatura.

	Error global(%)	Sobre-estadificación(%)	Infra-estadificación(%)
Soloway ⁷²	61,5	31,5	51,5
Pagano ⁷⁴	44	-	-
Dutta ¹⁰⁸	40	-	-
Hollenbeck ¹⁰⁹	76	27	49
Nuestra serie	70	17,6	51

6.4 - Relaciones entre las características clínicas y patológicas con la supervivencia.

6.4.1 - Supervivencia global y cáncer-específica.

A pesar de las mejoras en los cuidados perioperatorios, técnicas quirúrgicas, protocolos de quimioterapia adyuvante más efectivos y con menos efectos secundarios, el aumento de la supervivencia cáncer-específica ha sido pequeño. En nuestra serie se refleja la contundencia de esta enfermedad al tener una supervivencia global a los 5 años del 50% y del 43% a los 10 años. A los 3 años solo el 59% de los pacientes estaban vivos, de lo que se infiere que el período de mayor riesgo de muerte para los pacientes sometidos a cirugía está dentro de los primeros 5 años y con especial énfasis en los primeros 3 años. Una vez superado este límite de tiempo, la probabilidad de supervivencia es mayor. Como vemos en las series donde se expresa este parámetro, la supervivencia es prácticamente idéntica entre uno y otro autor y están entorno a los valores de nuestra población en estudio (Tabla XXIII).

Tabla XXIII – Supervivencia global. Revisión de la literatura.

	5 años (%)	10 años (%)
Soloway ^{72*}	53	45
Frazier ^{112\$}	48	33
Nishiyama ^{94&}	58	-
Herr ¹¹³	59	-
Takahashi ^{2**}	58	-
Chang ⁹⁶	53	41
Stein ³⁷	66	43
Thieblemont ¹¹⁴	31	-
Nuestra serie	50	43

* - Incluye un 5% de pacientes sometidos previamente a dosis radical de RT.

\$ - Incluye un 29,27% de pacientes sometidos previamente a dosis radical de RT.

& - Incluye un 7,9% de pacientes con tumor vesical distinto al de células transicionales.

** - Incluye un 47,2% de pacientes sometidos a QT o RT neoadyuvante estadísticamente no significativo frente a los que no lo recibieron (65% frente a 56% , p= 0,13).

En nuestra serie la supervivencia cáncer-específica a los 3, 5 y 10 años resultó ser del 64%, 57% y 54% respectivamente y podemos compararlos con otros autores en la tabla XXIV, observando que los valores oscilan en torno al 60% a los 5 años.

Tabla XXIV – Supervivencia cáncer-específica. Revisión de la literatura.

	5 años (%)	10 años (%)
Frazier ^{112*}	59	46
Shariat ^{89\$}	65,7	58,6
Chang ⁹⁶	72	67
Dalbagni ⁹⁷	67	-
Thieblemont ¹¹⁴	44	-
Nuestra serie	57	54

*Incluye un 29,27% de pacientes sometidos previamente a dosis radical de RT.

\$ Incluye un 5% de pacientes que recibieron QT neoadyuvante.

En nuestra serie de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento por cáncer de vejiga, el 83% lo hicieron en los tres primeros años y el 95% en los 5 años post-cistectomía. Soloway et al⁷² obtuvieron una mortalidad del 20% a los 2 años. Para Nishiyama et al⁹⁴ el 79% de los pacientes fallecidos antes de los 5 años lo hicieron dentro de los 3 primeros. En la serie de Shariat et al³ la supervivencia cáncer-específica a los 3 años fue del 63,3%. En otra serie de 124 pacientes se observó una supervivencia libre de recurrencia a los tres años del 77,1% y del 75,6% a los 5 años¹¹⁵.

Para Segura Martín et al⁹⁵ la probabilidad de supervivencia global a los 3 años es del 41,71%, y a los 5 años es del 35,20%.

6.4.2 - Supervivencia cáncer-específica y sexo.

No encontramos diferencia en la supervivencia analizando según el sexo (131 meses en los hombres frente a 100 meses en las mujeres, $p=0,21$), al igual que otros autores^{91, 93, 94, 96, 97, 116, 117}.

Para Harada et al¹¹⁵, existen diferencias significativas en la supervivencia libre de recurrencia entre hombres y mujeres tanto en el análisis univariante como en el multivariante (79,7% frente a 59,3% respectivamente, $p=0,032$), resultando ser un factor de riesgo independiente junto con el estadio tumoral y la afectación ganglionar. Aun ante la evidencia de este resultado puede que se necesite una serie mas numerosa (este trabajo solo tiene 124 pacientes sometidos a cistectomía) para ser contundente con alguna conclusión. En

cambio, Thieblemont et al¹¹⁴ obtuvieron peor supervivencia en mujeres frente a hombres, pero solo en el análisis univariante ($p=0,007$), no siendo un factor independiente en el análisis multivariante, resultado similar al de Millar et al¹¹⁸. Parece prudente considerar, de acuerdo con la literatura citada, que el sexo no es un factor de riesgo en la supervivencia en el cáncer de vejiga infiltrante tratados con cistectomía.

6.4.3 - Supervivencia cáncer-específica y edad.

Según los resultados de este trabajo, los pacientes mayores de 70 años tienen tendencia a una mayor mortalidad cáncer-específica comparados con los grupos de entre 61 y 70 años y menores de 60 años (44% frente a 59% y 62% respectivamente a 5 años, y 39% frente a 55% y 59% respectivamente a 10 años, $p=0,06$) (Fig, 28, Resultados). Este parámetro resultó con tendencia a la significación en el análisis univariante (Tabla XVI, Resultados) y en el multivariante (Tabla XVII y XVIII, Resultados).

Frazier et al¹¹² comunicaron que la edad era un factor predictor de supervivencia cáncer-específica ($p=0,01$). Nishiyama et al⁹⁴, observaron que los pacientes ≤ 70 años tenían mejor supervivencia ($p=0,027$). Para Shariat et al⁸⁹, la edad también fue un factor de riesgo en el análisis multivariante preoperatorio (RR 1,007 IC 95% 1,004-1,031, $p=0,013$) y postoperatorio (RR 1,016 IC95% 1,001-1,032, $p=0,041$). Dalbagni et al⁹⁸ subdividieron su serie en menos de 60 años, entre 60 y 70 años y mayores de 70 años y solo

encontraron la edad como factor de riesgo en el análisis univariante ($p=0,01$), no siendo así en el multivariante ($p=0,2$). Millar et al¹¹⁸ obtuvieron una mejor supervivencia en pacientes menores de 72 años ($p=0,002$), aunque la edad no resultó ser un factor independiente de supervivencia.

En cambio, para numerosos autores la edad no fue un factor de riesgo de mortalidad en pacientes tratados con cistectomía^{72, 92, 93, 96, 115, 116}.

En nuestra serie, la edad media de los pacientes con enfermedad localmente avanzada ($pT3-4$, $pN0$) es superior significativamente ($p=0,004$) que la de los pacientes con enfermedad localizada (65,1 años frente a 61,7). Por lo tanto existe una relación entre la edad y el estadio tumoral patológico.

Es posible que en las series en las que se utiliza la cistectomía como tratamiento también paliativo, la edad puede aparecer como un factor de mal pronóstico relacionado con la supervivencia cáncer-específica.

6.4.4 - Supervivencia cáncer-específica y estadio físico.

Existe una relación directa entre el estado físico (ASA) y la supervivencia global en nuestra serie ($p=0,001$) (Fig. 29, Resultados), observándose una tendencia ($p=0,06$) a aumentar la mortalidad cáncer específica al empeorar dicho estado (Fig. 30, Resultados).

En el análisis multivariante (Ver tablas XVII y XVIII, Resultados), el estado físico (ASA) no resultó significativo como factor de riesgo independiente para la supervivencia cáncer-específica.

Para Segura Martín et al⁹⁵ aunque la probabilidad de supervivencia fue mayor en pacientes sin otras enfermedades crónicas asociadas en relación con los que sí la presentaban, estas diferencias no llegaron a alcanzar niveles de significación estadística.

Louis-Johnsun et al¹¹⁶ en el análisis multivariante no encontraron asociación entre puntuación ASA, la recurrencia y la supervivencia global.

Posiblemente para obtener una conclusión sobre la peor supervivencia en pacientes con mayor riesgo anestésico, deberíamos saber entre otras cosas, a que porcentaje de dichos pacientes se les indicó quimioterapia.

Es probable que en los pacientes con peor puntuación ASA (III o IV), las indicaciones de quimioterapia adyuvante sean más restrictivas (en nuestra serie solo se administró quimioterapia adyuvante al 35% de los pT3-4, pN0 con ASA III, frente al 50% de los ASA II). También es probable que estos pacientes presenten una menor tolerancia a la quimioterapia, siendo necesario la reducción de las dosis con la consecuente posible disminución de la supervivencia de algunos enfermos.

6.4.5 - Supervivencia cáncer-específica e hidronefrosis.

La infiltración de la muscular propia de la vejiga próxima a los orificios ureterales produce dilatación de la vía urinaria por compresión de dichos conductos. En nuestra serie encontramos diferencias significativas en la supervivencia entre aquellos pacientes con hidronefrosis frente a los que no la

presentaban (93 meses frente a 138 meses, $p=0,004$). Pero no hubo diferencias si se analizaba separadamente hidronefrosis unilateral frente a bilateral ($p=0,37$). En el análisis univariante resultó significativo (Tabla XVI, Resultados) pero no llegó a ser un factor de riesgo independiente en el multivariante (Tablas XVII y XVIII, Resultados).

Segura Martín et al⁹ encontraron la misma relación entre la disminución de la supervivencia y la presencia de hidronefrosis frente a los que no la presentaban en el momento del diagnóstico (25,3% frente a 38,6%, $p=0,02$). Además encontraron que aquellos pacientes con niveles elevados de creatinina sérica también presentaban menor una supervivencia ($p=0,04$).

Para Bassi et al⁹³ la hidronefrosis unilateral o bilateral afectó a la supervivencia a los 5 años ($p=0,03$).

En un estudio centrado en el análisis de la hidronefrosis y su impacto en la supervivencia en 788 pacientes, el 13,7% presentaron esta afectación en forma unilateral y el 3,2% lo hicieron bilateralmente. En aquellos pacientes con hidronefrosis se observó un porcentaje significativamente mayor de enfermedad extravesical (27,8% frente a 17,3%, $p<0,001$) y mayor afectación ganglionar (34,6% frente a 14,8%, $p<0,001$). En el análisis multivariante la hidronefrosis resultó ser un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de recurrencia. Dicha supervivencia fue del 69,3% para los que no presentaron dilatación de la vía urinaria frente al 42,3% del los que sí lo hicieron ($p<0,001$)¹¹⁹.

En nuestra serie, de los pacientes con hidronefrosis, el 24% tuvieron enfermedad localizada (T0-T2) frente al 76% que presentaron enfermedad extravesical (T3-T4) ($p < 0,001$). La afectación ganglionar fue del 29,8% en los pacientes con hidronefrosis frente al 19,1% en los que no la tenían.

Por lo tanto, la presencia de hidronefrosis puede considerarse como un factor predictor de enfermedad avanzada.

6.4.6 - Supervivencia cáncer específica y grado patológico.

Los resultados de nuestra serie demuestran que a medida que la célula tumoral se torna más indiferenciada, disminuye la supervivencia cáncer-específica de los pacientes. En el análisis univariante el grado de diferenciación G3 resultó significativo para predecir mortalidad cáncer-específica (Tabla XVI, Resultados), con una tendencia a la significación en el multivariante (Tablas XVII y XVIII, Resultados). Millar et al¹¹⁸ también comunicaron que el grado G1 y G2 fue un factor de riesgo independiente asociado a una mejor supervivencia cáncer-específica, resultado similar al estudio de Frazier et al¹¹².

Otro autores como Shariat et al⁸⁹, Bassi et al⁹³, Nishiyama et al⁸, Cheng et al⁹⁶, Harada et al¹¹⁵ y Herranz Amo et al¹²⁰ no obtuvieron resultados significativos para determinar al grado tumoral como factor de riesgo independiente en el cáncer de vejiga infiltrante.

Observando los resultados desiguales en la literatura sobre el impacto del grado tumoral en la supervivencia de estos pacientes, es probable que, estas series

no sean comparables por la variabilidad inter-observador (patólogo) y puede que los resultados de cada una de ellas solo sean de utilidad intra-estudio. Convendría no considerar dicho parámetro como elemento independiente que influya en las conductas terapéuticas post-cistectomía, a pesar de los resultados de nuestra serie.

6.4.7 - Supervivencia cáncer específica y afectación ganglionar.

En nuestra serie la supervivencia varió según el estadio tumoral y al igual que otras series publicadas que expresan de la misma forma sus resultados. (Ver tabla XXV).

	pT1(%)	pT2(%)	pT3(%)	pT4(%)
Frazier ¹¹²	82	64	39	
Shariat ⁸⁹	85,9	78,9	47,7	31
Herranz Amo ¹²⁰	80	66-60*	-	-
Nuestra serie	82	71	57	30

*pT2a y pT2b, respectivamente.

Entre los pacientes con enfermedad órgano-confinada (pT0-2) no existieron diferencias estadísticamente significativas. Es interesante observar que los pacientes pT0 no tienen mejor supervivencia que los pacientes pT2. En la literatura existen controversias al respecto.

Para Trasher et al¹²¹ el estadio pT0 no confiere mejor supervivencia sobre los pacientes con estadio patológico similar al estadio clínico (en pacientes con tumores \leq pT2).

Palapattu et al¹²² obtuvieron un 7% de pT0 en su serie, con una supervivencia cáncer-específica a 5 y 10 años del 95% y 85% respectivamente, pero un 5% de estos pacientes murieron por cáncer de vejiga. Además observaron que dentro de los dos primeros años postcistectomía podría esperarse al menos un 10% de recurrencia y un 5% de fallecimientos por este tumor, a pesar de la buena supervivencia del grupo.

Kassouf et al¹²³ también comunicaron una muy buena supervivencia en pacientes pT0, pero de los 120 pacientes (11%) de su serie que presentaron este estadio, 9 (7,5%) murieron por cáncer de vejiga con un seguimiento medio de 43 meses.

Volkmer et al³⁹ obtuvieron diferencias entre pacientes con estadio clínico pT2a frente a pT2b con una supervivencia cáncer-específica a 5 años del 95,7-100% y 70%, respectivamente ($p=0,004$). Pero no hubo diferencia entre pacientes con estadio Ta, Tis y T2a. Para estos autores el estadio pT0 confiere un beneficio en la supervivencia cáncer-específica, más destacada en pacientes T2a.

Continuando con los resultados de nuestra serie, es evidente la mejor supervivencia entre los pacientes con enfermedad órgano-confinada (pT0-2, pN0) frente a los pacientes con afectación extravesical (pT3-4, pN0). A 10 años

este último grupo apenas alcanza un 43% de supervivencia, mientras que el primero llega hasta el 73% ($p < 0,001$). Además cuando añadimos la afectación ganglionar por sí sola, los pacientes pN+ tiene una supervivencia cáncer-específica media de 63 meses frente a 146 meses para los pN0 ($p < 0,001$).

Teniendo en cuenta que mientras los pacientes con enfermedad órgano-confinada tuvieron un 4,8% de afectación ganglionar y los pacientes con enfermedad extravesical lo hicieron en un 37,8%, se demuestra la importancia de realizar la cistectomía previa a la afectación extravesical por el drástico cambio de pronóstico de la enfermedad al avanzar el estadio.

En la tabla XXVI observamos en diferentes series la supervivencia global en pacientes pN0 frente a pacientes pN+, demostrando resultados similares a los hallazgos de nuestra serie.

En el análisis univariante (Tabla XVI, Resultados) y multivariante (Tabla XVII y XVIII, Resultados) la afectación linfática se asoció a una menor supervivencia cáncer-específica.

Tabla XXVI - Supervivencia global a 5 años en pacientes pN0 frente a pacientes pN+. Revisión de la literatura.

	pN0(%)	pN+ (%)
Nishiyama ⁹⁴	75,5	35,1
Stein ³⁷	69	31
Cheng ⁹⁶	58	18
Takahashi ⁸⁸	64	30
Segura Martin ⁹⁵	57,6	6,1
Soloway ⁷²	42	17
Nuestra serie	66	31

Todas las diferencias son estadísticamente significativas.

6.4.8 - Supervivencia cáncer-específica según el estadio patológico final.

Para sistematizar la información y facilitar su análisis práctico y poder decidir tratamientos complementarios en función de los resultados, dividimos a los pacientes en diferentes grupos: a) pacientes con enfermedad localizada sin afectación ganglionar (42.3%); b) pacientes con enfermedad localmente avanzada sin afectación ganglionar (31.2%); c) pacientes con afectación ganglionar independientemente del estadio (20.7%) y; d) Pacientes con cualquier estadio sin información de la afectación ganglionar (5.7%).

La supervivencia media fue distinta en cada uno de los estadios ($p < 0,001$), siendo la mejor en pacientes con enfermedad localizada sin afectación ganglionar. En los pacientes en los que no existió información sobre la afectación ganglionar observamos que la supervivencia fue pobre. En este grupo se incluyeron las cistectomías cuyo único objetivo fue el tratamiento paliativo y, por lo tanto, no estaba justificada la disección ganglionar para no aumentar la morbilidad. Es probable que la mayoría de estos pacientes tuvieran afectación a este nivel.

Numerosas publicaciones coinciden en que el estadio patológico final condiciona la supervivencia de los pacientes tanto en el análisis univariante como en el multivariante^{89, 92-96, 98, 100, 112, 115, 116, 118}. Siendo en todos ellos claramente mejor la supervivencia en pacientes con enfermedad órgano-confinada y ausencia de afectación ganglionar.

Así agrupados los pacientes podemos adentrarnos en el análisis del impacto de la quimioterapia y reconocer cual de los cuatro grupos se benefició de dicho tratamiento.

6.4.9 - Supervivencia cáncer-específica y quimioterapia adyuvante.

Quizás los resultados de éste apartado sean de los más significativos de este trabajo. Observamos que dar o no quimioterapia en pacientes pT2, pN0 no modifica la supervivencia. En pacientes pT4, pN0 tampoco mejora significativamente la supervivencia, pero puede que se necesite una serie mas numerosa para realizar en esta afirmación. En cambio, cuando la quimioterapia adyuvante se suministra a pacientes con enfermedad extravesical pT3, pN0 sí obtuvimos diferencias significativas. Comparando los pacientes pN+ con o sin quimioterapia, la supervivencia es significativamente mejor en los pacientes que recibieron dicho tratamiento.

En el análisis univariante la administración de quimioterapia empeora la supervivencia (RR: 1,42), pero esto es lógico porque se les administra a los pacientes con peor pronóstico. En el multivariante la quimioterapia adyuvante mejora el pronóstico (RR: 0,651) con una tendencia a la significación (p=0,08).. Estos resultados tienen mucha utilidad intraestudio y a pesar de las limitaciones propias del análisis retrospectivo, podrían ser extrapolables a otras poblaciones de España por las similitudes sociodemográficas. Además nos obliga a reevaluar nuestras indicaciones de tratamiento adyuvante y pone en evidencia un posible

sobretodo en los dos últimos quinquenios. Por último, según nuestros resultados, la quimioterapia deberíamos indicarla exclusivamente en los pacientes del grupo de riesgo b y c anteriormente descritos.

En las guías de práctica clínica de la AEU³³ no se establece diferencia alguna entre los pacientes con enfermedad músculo-invasiva para indicar o no quimioterapia y afirma que aún falta evidencia suficiente que demuestre el beneficio de la quimioterapia adyuvante, de acuerdo con dos revisiones de la literatura sobre este tema^{49, 124}. Según los estudios prospectivos realizados hasta la fecha¹²⁵⁻¹²⁸, parece indicada la quimioterapia en aquellos pacientes con alto riesgo de recurrencia (estadio pT3-pT4a y/o N+). Son necesarios más estudios prospectivos para poder evaluar concretamente la indicación de quimioterapia adyuvante.

6.5 - Análisis Univariante y Multivariante.

Cada una de las variables analizadas en la regresión Cox las hemos discutidos anteriormente. Para el análisis multivariante utilizamos dos modelos distintos (Ver tablas XVII y XVIII, Resultados). El primero de ellos se realizó con cada una de las variables que resultaron significativas en el univariante ((hidronefrosis, grado citológico en la pieza de cistectomía, estadio patológico local, afectación linfática y la administración de quimioterapia) y en el segundo sustituimos el estadio pT y pN por los grupos de riesgo anteriormente descritos.

La razón de esta última forma de analizar los resultados, insistimos, se debe a que creemos que refleja mejor la práctica clínica diaria.

Observamos que con el segundo modelo los grupos de riesgo resultaron significativos ($p < 0,001$), por los que, en función de ellos, podemos decidir tratamiento adyuvante o no.

En la tabla XXVII podemos comparar con otros autores las variables independientes relacionadas con la supervivencia. Podemos observar que el estadio patológico y la afectación ganglionar son las variables que se repiten en todas las series y son resultados similares a los obtenidos en nuestro trabajo.

Tabla XXVII - Variables independientes en la supervivencia del cáncer de vejiga tratados con cistectomía. Revisión de la literatura.

	Estadio pT	Afectación ganglionar	Hidronefrosis	Edad	Grado citológico	Sexo
Hautmann ⁹⁰	si	si	si	no	no	-
Hara ⁹¹	si	si	-	no	no	no
Harada ¹¹⁵	si	si	-	si	no	no
Louis-Johnsun ¹¹⁶	si	si	no	no	no	no
Bassi ⁹³	si	si	-	-	no	no
Millar ¹¹⁸	si	si	-		si	no
Dalbagni ⁹⁸	si	no	-	no	-	no
Nishiyama ⁹⁴	si	si	-	si	no	no
Cheng ⁹⁶	si	si	-	no	no	no
Segura-Martin ⁹⁵	si	si	si	no	no	no
Antunez ⁹²	si	si	-	no	no	no
Frazier ¹¹²	si	si	-	si	no	no
Shariat ⁸⁹	si	si	-	-	no	

Este estudio adolece de las siguientes limitaciones: a) es una serie retrospectiva; b) comprende un largo período de estudio de 20 años; c) la variabilidad entre los cirujanos y el número considerable de cistectomías realizadas por los médicos internos residentes; d) durante el período de estudio las indicaciones de la quimioterapia han ido variando; e) el óbito y la causa del mismo no se pudo obtener en los pacientes que fallecieron fuera de nuestro hospital y; f) desconocemos el estado de los pacientes que dejaron de acudir a la revisión.

7 – CONCLUSIONES

7 - CONCLUSIONES:

1. La supervivencia global y cáncer-específica, con una mediana de seguimiento de 61 meses, a los 5 años y 10 años fue del 50% y 64% y del 43% y 54% respectivamente.
2. La hidronefrosis ($p=0,006$), el grado patológico ($p=0,006$), el estadio patológico (pT) ($p<0,001$), la afectación ganglionar linfática (pN) ($p<0,001$) y el grupo de riesgo (pT, pN) ($p<0,001$), demostraron en el análisis univariante una relación estadísticamente significativa con la supervivencia cáncer-específica.
3. El sexo y el estadio clínico (cT) no influyeron significativamente en la supervivencia cáncer-específica. La edad y el estado físico demostraron una tendencia a la significación ($p=0,07$, para ambos) en relación con la supervivencia cáncer-específica en el análisis univariante.
4. El tiempo medio entre la realización de la RTUv y la cistectomía fue de 2,17 meses. Solo cuando el tiempo de demora fue superior a los 5 meses se observó una tendencia ($p=0,09$) a la disminución de la supervivencia cáncer-específica.

5. La quimioterapia adyuvante no ha demostrado mejorar la supervivencia en los pacientes con estadio pT0-2, pN0 ($p=0,9$), ni en el grupo de pacientes con estadio pT4, pN0 ($p=0,6$). En cambio, la aumentó en los pacientes con enfermedad extravesical, estadio pT3, pN0 ($p=0,04$) y cuando existía afectación ganglionar (pN+) ($p=0,001$).
6. En el primer modelo de riesgos proporcionales de Cox (análisis multivariante), solo el estadio patológico ($p<0,001$) y la afectación ganglionar ($p=0,005$) se comportaron como factores predictivos independientes en relación con la supervivencia cáncer-específica.
7. Para la construcción del segundo modelo de Cox, se han agrupado las variables pT y pN según la práctica clínica habitual (grupos de riesgo pT,pN). En este modelo observamos que según descendemos de un grupo de riesgo al siguiente, el riesgo relativo de fallecer por cáncer de vejiga se duplica (pT0-2, pN0, RR=1; pT3-4, pN0, RR=2,351, $p=0,002$; pT0-4, pN+, RR=4,570, $p<0,001$).
8. En ambos modelos el grado patológico y la quimioterapia adyuvante solo muestran una tendencia a la significación estadística en relación con la supervivencia cáncer-específica. La tendencia de la quimioterapia

adyuvante se puede definir como "protectora" ya que disminuye la mortalidad cáncer-específica (RR=0,651, p=0,08).

9. La asociación por grupos de riesgo permite predecir de una forma más fiable el riesgo de fallecer por cáncer de vejiga e identificar a los pacientes en los que la cistectomía resulta un tratamiento insuficiente y que se podrían beneficiar de un tratamiento adyuvante.

8 - BIBLIOGRAFÍA

8 - BIBLIOGRAFÍA:

1. GLOBOCAN 2002. International Agency for research on Cancer. www.iarc.fr. Acceso Junio de 2007.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L and Thomas DB (eds) (2003). Cancer incidence in five continents, Vol VIII, IARC Scientific Publications No. 155, Lyon, IARC.
3. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Result. <http://seer.cancer.gov/>. Acceso Junio de 2007.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murria T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57:43-46.
5. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2001) GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC Cancer Base No 5. Lyon, IARCPress.
6. Resel L, Moreno J. Tratado de Oncología Urológica. Sanidad y Ediciones, Madrid 2003.
7. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of malignant tumors. 5ª ed. Wiley-liss Inc; New York ;1997.
8. Cáncer de Vejiga. Historia Natural, Biología y Terapéutica. Angulo J, Berenguer A. Luzán 5, S.A: de Ediciones, Madrid; 2004.
9. Eble JN, Young RH. Carcinoma of the urinary bladder. A review of its diverse morphology. Semin Diagn Pathol 1997;14:98-108.

10. Botswick DG, Eble JN. Urologic Surgical Pathology. St Louis: Elsevier Science-Mosby; 1996.
11. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. Human Pathology 2006;37:1371-1388.
12. Kiemeny LA, Moret NC, Witjes JA, Schoenberg MP, Tulinius H. Familial transitional cell carcinoma among population of Iceland. J Urol 1997;157:1649-1651.
13. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF. Familial and environmental interactions in bladder cancer risk. Int J Cancer 1985;35:703-706.
14. Zeegers MP, Tan FE, Doran E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. Cancer 2000;89:630-639.
15. Zeegers MP, Kellen E, Buntix F, van den Brandt Piet A. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. World J Urol 2004;21:392-401.
16. Thompson IM, Peek M, Rodríguez FR. The impact of cigarettes smoking on stage, grade and number of recurrences of transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1987;137:401-403.
17. Vlaovic R, Jewett AS. Cyclophosphamide induce bladder cancer. Can J Urol 1999;6:745-748.

18. Habs MR, Schmahl D. Prevention of urinary bladder tumor in cyclophosphamide-treated rats by additional medication with uroprotectors sodium 2- mercaptoethane sulfonate (Mesna) and disodium 2.2-dithiobiesethane sulfonate (Demesne). *Cancer* 1983;51:606-609.
19. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF Jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984;119: 510-515.
20. Bahnson RR: Editorial: Squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1997; 157:2115.
21. Schwartz DA. Helminths in the induction of cancer II. *Schistosoma haematobium* and bladder cancer. *Trop Geogr Med* 1981;33 (1):1-7.
22. Jiménez Cruz J.F, Rioja Sanz LA. *Tratado de Urología*. Prous Science S.A., Barcelona 2006.
23. Doller MJ: Bladder Cancer: State-of-the-Art Care. *CA Cancer J Clin* 1998. 48(5):274-278.
24. Jewett HJ, Strong GH. Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastasis. *J Urol* 1944;55:366-372.
25. Dukes CE, Masina F. Classification of epithelial tumors of the bladder. *Br J Urol* 1949;21:273-295.
26. Skinner DG. Current state of classification and staging of bladder. *Cancer Research* 1977;37:2838-2842.

27. Dean AL. Comparison of malignancy of bladder tumor as shown by the cystoscopy biopsy and subsequent examination of the entire organ. J Urol 1948;59:193-198.
28. Milner WA. Transurethral biopsy: an accurate method for determining the true malignancy of bladder carcinoma. J Urol 1949; 61:917-922.
29. Marshall VF. The relation of preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasm. J Urol 1952;68:714-719.
30. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of malignant tumors. Fifth edition..Wiley-liss Inc; New York ;1997.
31. UICC. TNM Classification of Malignant Tumors. Sixth edition. Wiley-Liss Inc. Geneva; 2002.
32. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol 1998; 22:1435-1448.
33. Guidelines on Bladder Cancer: Muscle-invasive and metastatic. European Urology Association of Urology 2006. www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines.
34. Husband JE, Olliff JF, Williams MP, Heron CW, Cherryman GR. Bladder cancer: Staging with CT and MR imaging. Radiology 1989;173:435-440.

35. Braendengen M, Winderen M, Fossa SD. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol* 1996;77:36-40.
36. Herr HW. Routine CT scan cystectomy patients: does it changes managements? *Urology* 1996;47:785.
37. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1.054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-675.
38. Galasky MD, Herr HW and Bajorin DF. The integration of chemotherapy and surgery for bladder cancer. *J Natl Compr Cancer Netw* 2005;3:45-49.
39. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch G, Straub M, de Petriocconi R, Gschwend JE, Hautmann RE. Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. *Cancer* 2005;104:2384-2391.
40. Sternberg DL, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, Geller N, Hollander PS, Sogani PC, et al. Preliminary results of M-VAC for transitional cell carcinoma of urothelium. *J Urol* 1985;133:403-407.
41. Teramukai S, Nishiyama H, Matsui Y, Ogawa O and Fukushima M. Evaluation for surrogacy of end points by using data from observational studies: tumor downstaging for evaluating neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:139-143.

42. Hall RR. Update results of a randomized controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:178A.
43. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr, Raghavan D, Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-866.
44. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927-1934.
45. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J And Lukka H; Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence.-Based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004; 171:561-569.
46. 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. *Eur Urol* 2005;48:205-206.
47. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta -Analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48:199-201.

48. Herr HW, Dotan Zohar, Donat MD, Bajorin DF. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2007;177:437-442.
49. Sternberg CN, Donat M, Bellmut J, Millikan RE, Stadler W, De Mulder P, Sherif A, von der Maase H, Tsukamoto T, Soloway MS. Chemotherapy for Bladder cancer: Treatment Guidelines for Neoadjuvant Chemotherapy, bladder preservation, Adjuvant chemotherapy, and Metastatic Cancer. *Urology* 2007;69 (Supp 1A):62-79.
50. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotte L, Olivier T, Moore MJ, Zimmermann A, Aming M. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-4608.
51. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, Groshen S, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. *Urology* 1998;51:951-955.
52. Le Bret T, Herve JM, Barre P, Gaudez F, Lugagne AM, Barbageletta M, Botto H. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. *Eur Urol* 1998;33:170-174.

53. Angulo J, González J. Cistectomía Radical y reconstrucción de la vía urinaria. Atlas de Técnica quirúrgica.. Luzán 5, S.A. de ediciones, Madrid, 2006.
54. Walsh PC, Mostwin JL. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. Br J Urol. 1984 Dec;56(6):694-697.
55. Schlegel PN, Walsh PC. Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. J Urol. 1987 Dec; 138(6):1402-1406.
56. Monzó JI, Herranz Amo F, Cabello Benavente R, Hernández Fernández C. Utilidad de la linfadenectomía en el cáncer de vejiga. Revisión de la literatura. Actas Urol Esp 2007;31(1):1-6.
57. Ghoneim MA, El-Mekresh MM, El-Baz MA, El-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases. J Urol 1997;125:393-399.
58. Vieweg J, Gschwend J E, Herr H W. The impact of primary stage on survival in patients with lymph node positive bladder cancer. J Urol 1999;161:172-176.
59. Herr HW, Donat SM. Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. J Urol 2001;165:62-64.

60. Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, Marhwald G, Thalmann GN, Studer UE. Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 2001;166:19-23.
61. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: the concept of lymph node density. *J Urol* 2003;170:35-41.
62. Vazina A, Dugi D, Shariat S F, Evans J, Link R, Lerner S. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol* 2004;171:1830-1834.
63. Abdel-Latif M, Abol-Eneim H, El-Baz M, Ghoneim MA. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. *J Urol* 2004;172:85-89.
64. Rioja Sanz JA, Rioja Sanz C, Peña Bathel JJ. Derivaciones urinarias. Ponencia oficial al XXVIII Congreso Nacional de Urología 1983. ENE. ED. SA.
65. Zerbib M, Saman J, Bocichot O. Les derivations urinaires: Techniques chirurgicales. *Prog Urol* 2002;12:857.
66. Herr H, Lee C, Chang S, Lerner S. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. *J Urol* 2004;171:1823-1828.

-
67. Ghoneim MA, Ashamalla AG, El-Hammady S, Gaballah MA, Soliman el SH. Cystectomy for carcinoma of the bilharzial bladder: 138 cases 5 years later. *Br J Urol* 1979;52:541-544.
68. Whitmore WF Jr, Marshall VF,. Radical total cystectomy for cancer of the bladder: 230 consecutive cases five years later. *J Urol* 1962;87:853-868.
69. Glantz GM. Cystectomy and urinary diversion. *J Urol* 1966;96:714-717.
70. Studer UE, Danuser H, Merz VW, Springer JP, Zingg EJ. Eperience in 100 patients with ileal low pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. *J Urol* 1995;154:49-56.
71. Leissner J, Stein R, Hohenfellner R, Thuroff JW. Radical cystoprostatectomy with Mainz pouch bladder substitution to the urethra: long-term results. *BJU Int* 1999;83:964-970.
72. Soloway MS, López AE, Patel J, Lu Y. Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and the effects of chemotherapy. *Cancer* 1994;76:1926-1931.
73. Hautmann RE, De Petriconi R, Gottfried H-W, Kleinschmidt K, Mattes R, Papis T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of follow-up. *J Urol* 1999;161:422-427.
74. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, Garbeglio A. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991;145:45-50.

75. Elting LS, Pettaway C, Bekele BN, Grossman HB, Cooksley C, Avritscher EB, Saldini K, Dinney CP : Correlation between annual volume of cystectomy, professional staffing, and outcomes. *Cancer* 2005;104:975-984.
76. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Calabuig C. Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term follow-up of a prospective study. *J Urol* 1998;159:95-98.
77. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10 years outcome. *J Clin Oncol* 2001;19:89-93.
78. Gospodarowicz MK, Warde PR. A critical review of the role of definitive radiation therapy in bladder cancer. *Semin Urol* 1993;11:214-226.
79. Wajsman Z. Is there a role for radiation therapy in the treatment of invasive bladder cancer? *J Urol* 1997;157:1647-1648.
80. Holmang S, Hedelin H, Borghede G, Johansson SL. Long-term follow up of bladder carcinoma cohort: questionable value of radical radiotherapy. *J Urol* 1997;157:1642-1646.
81. Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, Swanson DA, Von Eschenbach AC. Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. Long term follow-up and prognostic factors for 338 patients. *Cancer* 1994;74:2819-2827.
82. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, Brook A. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:247-254.

-
83. Fossa SD, Waehre H, Aass N, Jacobsen AB, Olsen DR, Ous S. Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer. A retrospective analysis of 317 patients. *Cancer* 1993;72:3036-3046.
84. Vale JA, A'Hern RP, Liu K, Hendry WF, Withfield HN, Trott KR. Predicting the outcome of radical radiotherapy for invasive bladder cancer. *Eur Urol* 1993; 24:48-51.
85. Colvett KT, Althausen AF, Bassil B, Heney NM, McGovern FV, Young HH 2nd, Kaufman DS, Zietmal AL, Shipley WU. Opportunities with combined modality therapy for selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer. *J Surg Oncol* 1996; 63:201-208.
86. Bchner BH, Figueroa AJ, Skinner EC, Lieskovsky G, Petrovich Z, Boyd SD, Skinner DG. Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure. *J Urol* 1998;160:29-33.
87. Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:259-267.
88. Takahashi A, Tsukamoto T, Tobisu K, Shinohara N, Sato K, Tomita Y, Komatsubara S, Nishizawa O, Igarashi T, Fujimoto H, Nakazawa H, Komatsu H, Sugimura Y, Ono Y, Kuroda M, Ogawa O, Hirao Y, Tadashi H, Tsushima T, Kakeni Y, Aral Y, Ueda S, Nakagawa M. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: results of a multi-institutional pooled analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:14-19.

-
89. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Sagalowsky AI, Shoenberg MP, Lerner SP. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the bladder cancer research consortium. *J Urol* 2006;176:2414-2422.
90. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi R, Kron M, Volkmer B. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006;176:486-492.
91. Hara S, Miyake H, Fujisawa M, Okada H, Arakawa S, Kamidono S, Hara I. Prognostic variables in patients who have undergone radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:399-402.
92. Antunez AA, Nesrallah L J, Dal Óglio M, Ferreira YA, Passerotti CC, Leite KR, Ortiz V, Srougi M. Analysis of prognosis factors in patients with transitional cell carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Int Braz J Urol* 2006;32:35-42.
93. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, Pagano F. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999; 161:1494-1497.
94. Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, Teramukai S, Tada H, Ono Y, Okshima S, Fujimoto K, Hirao Y, Fukushima M, Ogawa O. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder

- cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. Eur Urol 2003;45:176-181.
- 95.Segura Martín M, Salinas Sánchez AS, Lorenzo romero JG, Hernández Millán I, Jiménez Bachs JM, Virseda Rodríguez JA. Supervivencia en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma vesical. Actas Urol Esp 2001; 25:737-745.
- 96.Cheng L, Weaver AL, Leibivich BC, Ramnani DM, Neumann RX, Sherer BG, Nehra A, Zincke H, Bostwich DV. Predicting the survival of bladder carcinoma in patients treated with radical cystectomy. Cancer 2000;88: 2326-2332.
- 97.Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Continuing declines in cancer mortality in the European union. Annals of Oncol 2007;18:593-595.
- 98.Dalbagni G, Genera E, Hashibe M, Zhang Z, Russo P, Herr h, Reuter V. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. J Urol 2001;165: 1111-1116.
- 99.Herr HW. Extent of surgery and pathology evaluation has an impact in bladder cancer outcomes alter radical cystectomy. Urology 2003;61:105-108.
- 100.Stein JP. Improving outcomes with radical cystectomy for high-grade invasive bladder cancer. World J Urol 2006;24:509-516.

- 101.Hautmann RE, Paiss T. Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? J Urol 1998;159: 1845-1850.
- 102.Hara I, Miyake H, Hara S, Gotoh A, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Optimal timing of radical cystectomy for patients with invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Jpn J Clin Oncol 2002;32:14-18.
- 103.Chang SS, Hassan M, Cookson MS, Wells N, Simth JA. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. J Urol 2003;170:1085-1087.
- 104.Sanchez-Ortiz R, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Oein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. J Urol 2003;169:110-115.
- 105.Lee CT, Madii R, Daignault S, Duna RL, Zhang Y, Montie J, Word DP. Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decrease disease specific and overall survival. J Urol 2006;175: 1262-1267.
- 106.Mahmud SM, Fong B, Fahmy N, Tanguay S, Aprikian AG. Effect of preoperative delay on survival in patients with bladder cancer undergoing cystectomy in Quebec: a population based study. J Urol 2006;175: 78-83.

- 107.Fahmy NM, Mahmud S, Aprikian AG. Delay in the surgical treatment of bladder cancer and survival: systematic review of the literature. *European Urol* 2006;50:1176-1182.
- 108.Dutta SC, Smith JA, Shappell SB, Coffey CS, Chang SS, Cookson MS. Clinical under staging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *J Urol* 2001;166:490-493.
- 109.Hollenbeck BK, Millar DC, Rodney LD, Montie JE, Wei JT. The effects of stage divergence on survival after radical cystectomy for urothelial cancer. *Urol Oncol* 2005;23:77-81.
- 110.Mehrsai A, Mansoori D, Mahmoudi T, Sina A, Seraji A, Pourmand G. A comparison between clinical and pathological staging in patients with bladder cancer. *Urol J* 2004;1:85-89.
- 111.McLaughlin S, Shephard J, Wallen E, Maygarden S, Carson CC, Pruthi N. Comparison of the clinical and pathologic staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Internat Braz J Urol* 2007;33:25-32.
- 112.Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK, Paulson DF. The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer*. 1993;71:3993-4001.
- 113.Herr HW. Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcome after radical cystectomy. *Urology* 2003;61:105-108.

- 114.Thieblemont C, Fendler JP, Trillet-Lenoir V, Petris C, Chauvin F, Brunat-Mentigny M, Devaux Y, Devonec M, Gérard JP, Perrin P. Prognostic factors of survival in infiltrating urothelial bladder carcinoma. A retrospective study of 158 patients treated by radical cystectomy. *Bull cancer* 1996;83:139-146.
- 115.Harada K, Sakai I, Kurahashi T, Muramaki M, Yamanaka K, Hara I, Eto H, Miyake H. Clinicopathological features of recurrence after radical cystectomy for patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephron* 2006;28:49-55.
- 116.Louis-Johnsun MW, Braslis KG, Murphy DL, Neerhut GJ, Grills R. radical cystectomy for primary bladder cancer: a 10 year review. *ANZ J Sur* 2007; 77:265-269.
- 117.Konety, BR, Joslyn SA. Factors influencing aggressive therapy for bladder cancer: an analysis of data from the SEER program. *J Urol* 2003;170:1765-1771.
- 118.Millar JL, Frydenberg M, Toner G, Syme R, Thursfield V, Giles GG. Management of muscle-invasive bladder cancer in Victoria, 1990-1995. *ANZ J Surg* 2006;76:113-119.
- 119.Bartcsh, GC, Kuefer R, Gschwend JE, de Petriconi R, Hautmann RE, Volkmer BG. Hydrohephrosis as a prognostic marker in bladder cancer in a cystectomy-only series. *Eur Urol* 2007;51:690-698.
- 120.Herranz Amo F, Verdú Tartajo F, Diez Cordero JM, Bielsa Carrillo A, García Burgos J, Subirá Ríos D, Castaño González I. Diferencias en la supervivencia

- de los pacientes con cáncer de vejiga según la profundidad de la infiltración muscular. *Actas Urol Esp* 2001;25:110-114.
- 121.Trasher JB, Frazier HA, Roberson JE, Paulson DF. Does of stage pT0 cystectomy specimen CONFER a survival advantage in patients with minimally invasive bladder cancer? *J Urol* 1994;152:396-396.
- 122.Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Rogers CG, Amiel G, Lotan Y, Vazina A, Gupta A, Sagalowsky AI, Lerner SP, Schoenberg MP. Cancer specific outcomes in patients with pT0 disease following radical cystectomy. *J Urol* 2006;175:1645-1679.
- 123.Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, Munsell MF, Grossman HB, Siefker-Radtke A, Dinney CPN, Kamat AM. P0 stage at radical cystectomy for bladder cancer is associated with improved outcomes independent of traditional clinical risk factors. *Euro Urol* 2007;52:769-776.
- 124.Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol* 2005;174:14-20.
- 125.Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazucchelli L, Markwalder R, Senn E, Sonntag RW. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152:81-84.
- 126.Skinner DG, Daniels JR, Rusell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nochols P, Kern W, Sakamoto J, Krailo M, Groshen S. The role of adjuvant chemotherapy

following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol 1991;145:459-464.

127.Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thüroff JW, Huber C, Hohenfellner R. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. J Urol 1992; 148:302-306.

128.Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996;155:495-499.

9 – APÉNDICES

9.1 - Estado físico según la American Society of Anesthesiologists

(ASA)

ASA I – Paciente sano.

ASA II - Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.

ASA III - Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas, insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc

ASA IV - Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.

ASA V - Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.

9.2: Clasificación TNM de la UICC (Union Internationale Contre le Cancer) 2002 (6ª ed.)

T0 – No existe tumor primario.

Ta – Carcinoma papilar no invasivo.

Tis – Carcinoma “in situ”.

T1 – Tumor que invade el tejido conectivo subepitelial.

T2 – Tumor que invade el músculo:

T2a – Tumor que invade la capa muscular superficial.

T2b – Tumor que invade la capa muscular profunda.

T3 – Tumor que invade la grasa perivesical:

T3a – Microscópicamente.

T3b – Macroscópicamente.

T4 – Tumor que invade otras estructuras:

T4a – Próstata, útero o vagina.

T4b – Pared pélvica o abdominal.

N0 - No se demuestran metástasis ganglionares regionales.

N1 - Metástasis en un único ganglio linfático, de diámetro máximo menor o igual a 2 cm.

N2 - Metástasis en un único ganglio linfático, de diámetro máximo mayor de 2 cm. pero menor o igual a 5 cm. o en varios ganglios linfáticos, ninguno de ellos mayor de 5 cm. de diámetro máximo.

N3 - Metástasis en un ganglio linfático de diámetro máximo mayor de 5 cm.

M0 – No hay metástasis a distancia.

M1 – Metástasis a distancia.

9.3: Situación de los gráficos, figuras, esquemas y tablas en el texto.

9.3.1 – Gráficos en el texto:

Gráficos	Leyenda	Página
1	Número estimado de nuevos casos y de muertos por cáncer en el mundo en el año 2002 para ambos sexos ¹ .	10
2	Número estimado de nuevos casos y de muertos por cáncer en el mundo en el año 2002 por sexo ¹ .	11
3	Nuevos casos de cáncer en el mundo entre los hombres ¹ .	12
4	Nuevos casos de cáncer en el mundo entre las mujeres ¹ .	12
5	Estimación de nuevos casos y la estimación de muertes por dichos tumores.	15

9.3.2 – Figuras en el texto

Figuras	Leyenda	Página
1	Fotografía del <i>Echistosoma Haematobium</i>	22
2 - 7	Esquemas de la clasificación tumoral TNM.	31-35
8	Incisión del peritoneo sobre el fondo de saco rectovesical. Disección roma para descubrir el espacio rectogenital.	43
9	Incisión sobre el arco tendíneo de la fascia endopélvica.	43
10	Control del plexo de Santorini.	44
11	Sección de la uretra.	44
12	Ligadura de vasos ováricos, incisión en el fondo de saco de Douglas y sección del ligamento cardinal.	45
13	Trayecto de incisión vaginal.	45
14	Visualización de la cara posterior vaginal y reconstrucción de la vagina.	46
15	Esquema del recorrido completo de los nervios cavernosos.	47
16	Fotografía del plexo pélvico	46

17	Relación con la próstata y las fascias lateroprostáticas.	48
18	Relación de los nervios cavernosos con la uretra membranosa y el hilio peneano.	48
19	Técnica de linfadenectomía y límites de la disección.	50
20	Sección de un asa ileal de 15-20cm y anastomosis urétero-ileal.	53
21	Vista de las anastomosis ureterales y del estoma ileal.	54
22	Obtención del segmento ileal, apertura por el borde antimesentérico y reconstrucción de la neovejiga.	55
23	Realización del orificio para la anastomosis con la uretra y realización de la misma mediante puntos sueltos con sutura re-absorbible.	55
24	Imagen final de la neovejiga.	56
25	Supervivencia global de la serie.	85
26	Supervivencia cáncer-específica de la serie	86
27	Supervivencia según el sexo	87
28	Supervivencia cáncer-específica según rangos de edad	88
29	Supervivencia global según el estado físico (ASA).	89
30	Supervivencia cáncer-específica según el estado físico (ASA).	90
31	Supervivencia cáncer-específica según la existencia de hidronefrosis al diagnóstico	91
32	Supervivencia cáncer-específica según el tiempo transcurrido entre la RTU y la realización de la cistectomía.	93
33	Supervivencia cáncer-específica según el grado patológico	94
34	Supervivencia cáncer-específica según el pT en los pN0	96
35	Supervivencia cáncer-específica según enfermedad localizada o extravesical en los pN0	97
36	Supervivencia cáncer-específica según la afectación ganglionar	99
37	Supervivencia cáncer-específica en los pacientes con afectación ganglionar en función del estadio local (enfermedad localizada frente a extravesical).	100
38	Supervivencia cáncer-específica según los Grupos de Riesgo	102
39	Supervivencia cáncer-específica en los pacientes	103

	pT2,pN0 en función de la administración de quimioterapia adyuvante	
40	Supervivencia cáncer-específica en los pacientes pT3,pN0 en función de la administración de quimioterapia adyuvante	104
41	Supervivencia cáncer-específica en los pacientes pT4,pN0 en función de la administración de quimioterapia adyuvante	105
42	Supervivencia cáncer-específica en los pacientes pN(+) en función de la administración de quimioterapia adyuvante	106

9.3.3 – Esquemas en el texto:

Esquemas	Leyenda	Página
1	Vías de desarrollo del cáncer vesical.	25
2	Alteraciones genéticas en el desarrollo del cáncer de vejiga.	26

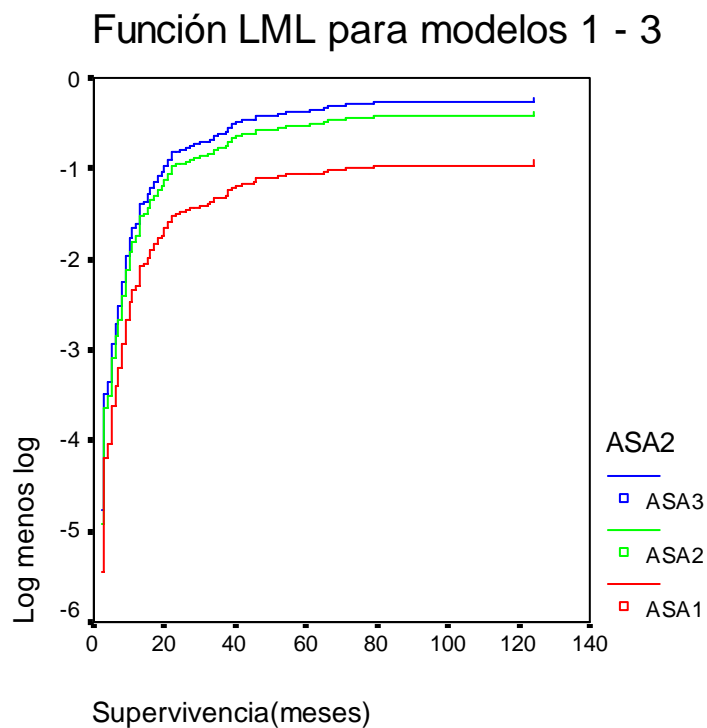
9.3.4 – Tablas en el texto:

Tablas	Leyenda	Página
I	Variantes histológicas del carcinoma urotelial.	19
II	Estadificación de Jewett-Strong-Marshall del carcinoma de vejiga.	27
III	Clasificación TNM del cáncer de vejiga.	29
IV	Clasificación histopatológica de los tumores uroteliales.	34
V	Porcentaje de supervivencia global a 5 años luego de la cistectomía radical de acuerdo al estadio patológico ⁴⁹ .	38
VI	Incidencia de la invasión ganglionar en los pacientes con cáncer de vejiga tratados mediante cistectomía radical.	50
VII	Características clínicas	77
VIII	Características patológicas	78
IX	Relación entre estadio local (pT) y la afectación	79

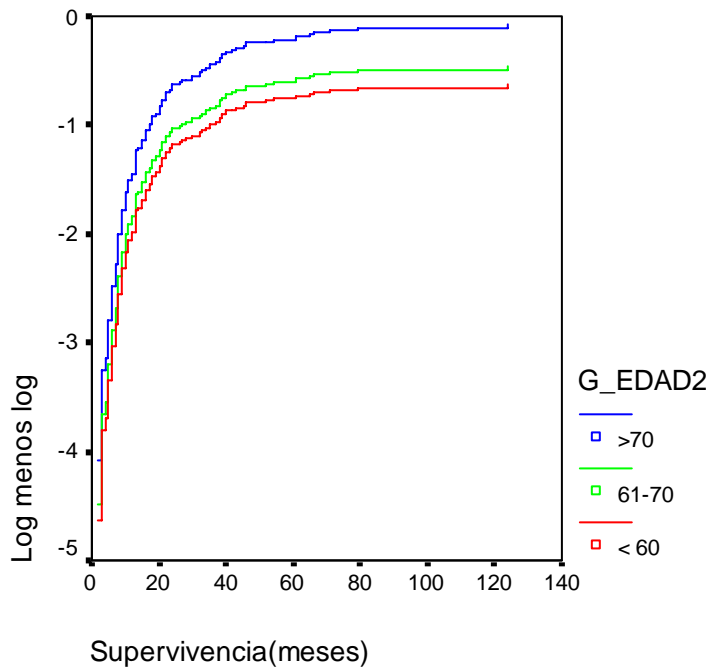
	ganglionar (pN)	
X	Relación entre el Grupo de Riesgo y la Quimioterapia Adyuvante	79
XI	Relación entre las variables clínicas y patológicas con el periodo de realización de la cistectomía.	81
XII	Relación entre estadio clínico y patológico	82
XIII	Exactitud, infra y supraestadificación de la RTU.	82
XIV	Supervivencia media según el estadio local (pT) en los pN0	95
XV	Supervivencia media cáncer-específica según los Grupos de Riesgo	101
XVI	Análisis univariante de las variables clínicas y patológicas que predicen la mortalidad cáncer-específica:	108
XVII	Análisis multivariante de las variables clínicas y patológicas que predicen la mortalidad cáncer-específica	110
XVIII	Análisis multivariante de las variables clínicas y patológicas que predicen la mortalidad cáncer-específica	111
XIX	Distribución por edad y sexo. Revisión de la literatura.	115
XX	Distribución según el estadio tumoral. Revisión de la literatura.	116
XXI	Afectación ganglionar. Revisión de la literatura.	117
XXII	Error en la estadificación clínica. Revisión de la literatura.	121
XXIII	Supervivencia global. Revisión de la literatura.	123
XXIV	Supervivencia cáncer-específica. Revisión de la literatura.	123
XXV	Supervivencia cáncer-específica a 5 años según el estadio patológico en pNo. Revisión de la literatura.	130
XXVI	Supervivencia global a 5 años en pacientes pN0 frente a pacientes pN+. Revisión de la literatura.	132
XXVII	Variables independientes en la supervivencia del cáncer de vejiga tratados con cistectomía. Revisión de la literatura.	136

9.4: Comprobación gráfica del modelo de Cox.

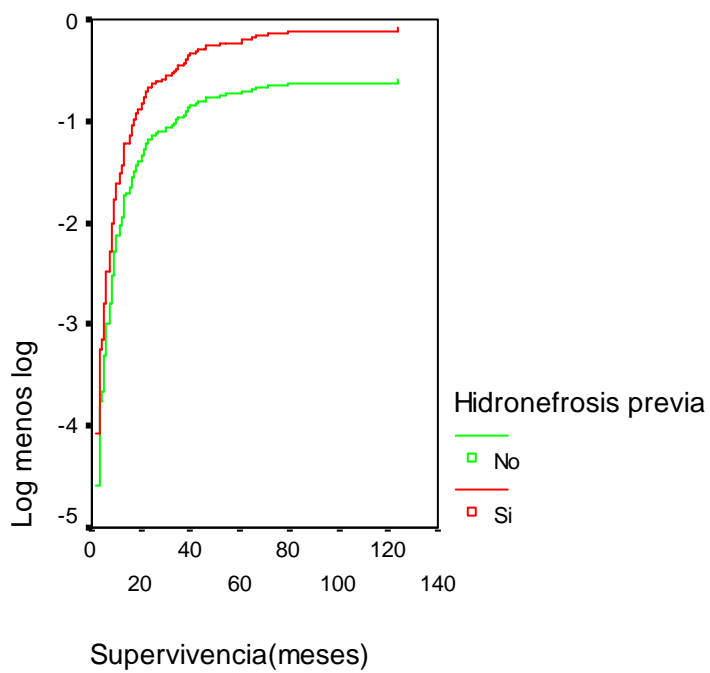
El modelo de Cox supone que las funciones Log menos Log de todos los individuos son paralelas, y las curvas de supervivencia que predicen este modelo cumplen esa condición. En las gráficas siguientes se observan que todas las variables cumplen dicho criterio ya que sus curvas son paralelas.



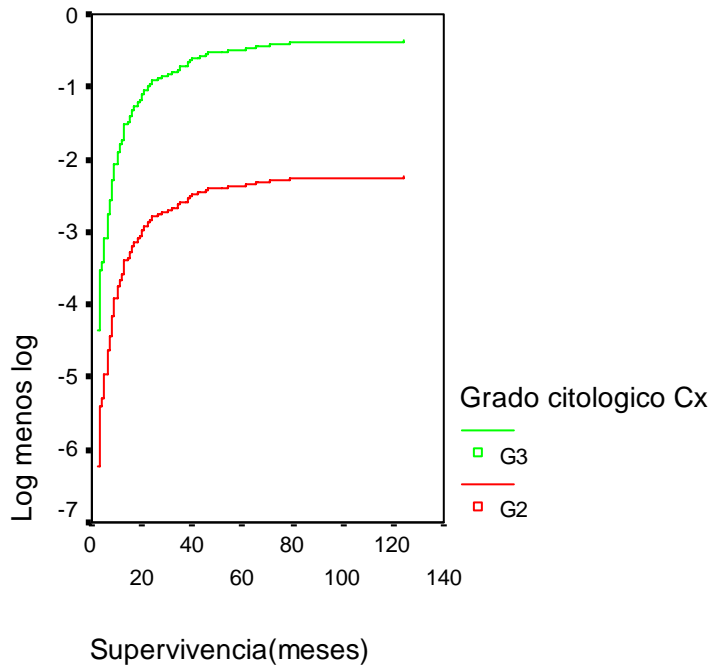
Función LML para modelos 1 - 3



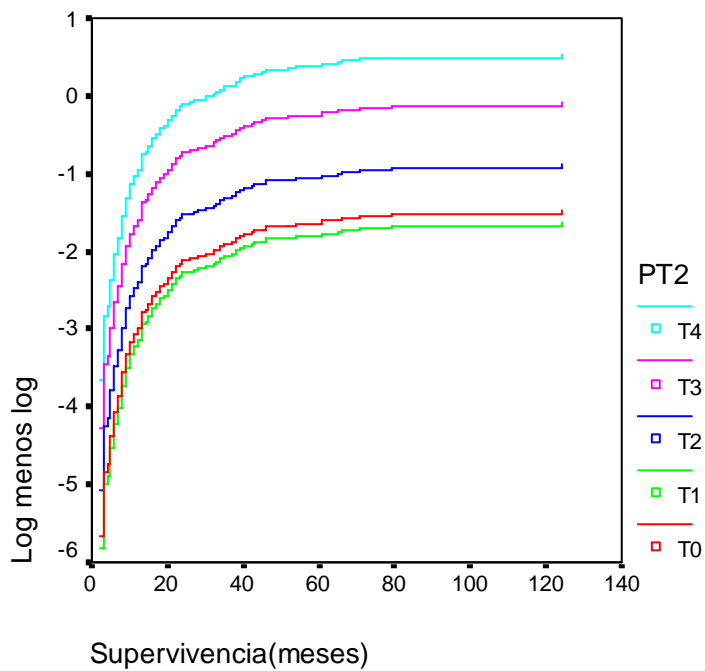
Función LML para modelos 1 - 2



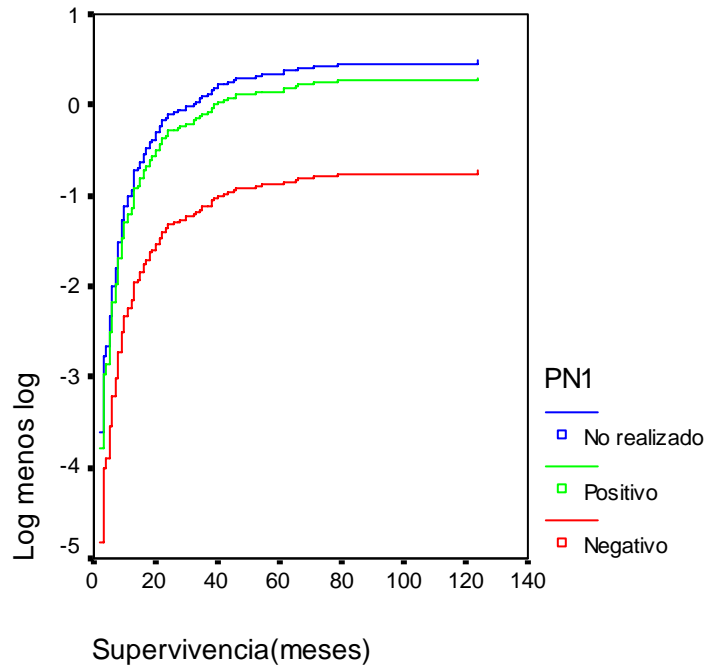
Función LML para modelos 1 - 2



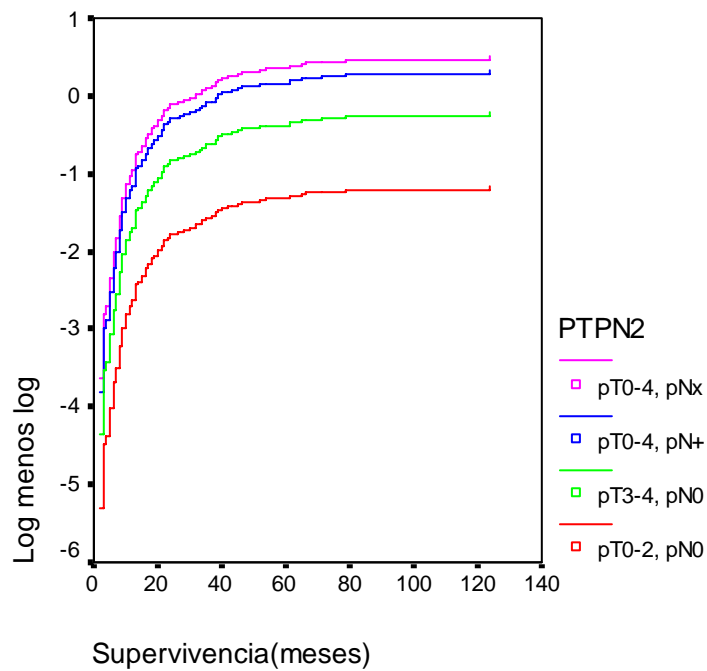
Función LML para modelos 1 - 5

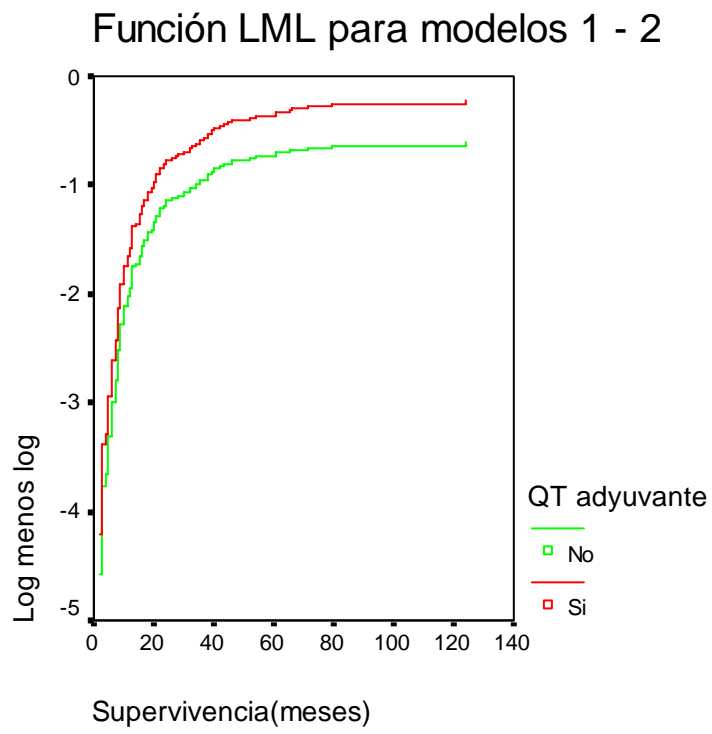


Función LML para modelos 1 - 3



Función LML para modelos 1 - 4





Otro método para analizar globalmente el modelo se basa en que los valores de la función de supervivencia para las observaciones no censuradas (en este caso los pacientes que no han muerto por cáncer de vejiga) deben seguir una distribución uniforme, si el modelo seguido es correcto. Como se observa en el siguiente gráfico la serie sigue una distribución normal.

Gráfico Q-Q normal de NORMAL01

