

Resultados oncológicos en pacientes con cáncer de vejiga pT0 posterior a cistectomía radical

Oncological outcomes of Patients with pT0 Bladder Cancer after Radical Cystectomy

Gabriel Favre, Matías González, Ercilia Zubieta, Jorge H. Jaunarena, Juan C. Tejerizo

Servicio de Urología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: El estadio pT0 del cáncer de vejiga implica la ausencia de enfermedad en la pieza de cistectomía radical (CR). El objetivo de este estudio es describir los resultados oncológicos de los pacientes con estadio pT0 posterior a CR por carcinoma urotelial de vejiga.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes sometidos a CR por cáncer de vejiga, en una sola institución, sin neoadyuvancia, entre junio de 2005 y julio de 2013. Se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico histológico de estadio pT0 pN0. Se estimó la sobrevida global, sobrevida cáncer-específica y sobrevida libre de recidiva con el método de Kaplan-Meier.

Resultados: De 254 pacientes cistectomizados, 17 presentaron estadio pT0 pN0 (6,7%). La mediana de edad fue 67 años (rango 49-85), 15 pacientes fueron hombres (88%). Los resultados patológicos posterior a resección transuretral de vejiga (RTUv) fueron 17% pT1 (n=3) y 83% pT2 (n=14). La mediana de tiempo entre RTUv y CR fue 60 días (rango 30-95). Al 41% se le realizó derivación urinaria tipo Bricker y al 59%, una neovejiga. La mediana de estadía hospitalaria fue 8 días (rango 6-44). Se evidenció adenocarcinoma de próstata en 4 pacientes. La mediana de ganglios resecados fue 6 (rango 2-17). Ningún paciente recibió adyuvancia. La mediana de seguimiento fue 69 meses (rango 5-120). Un paciente presentó recidiva uretral a los 72 meses de la CR. La sobrevida cáncer-específica fue 100%, la sobrevida libre de recaída a 5 años fue 83,3% (intervalo de confianza [IC] de 95%: 53,5-100) y la sobrevida global a 5 años fue 82,4% (IC 95%: 64,7-100).

Conclusión: El estadio pT0 del cáncer de vejiga presenta resultados oncológicos más favorables que los estadios más avanzados. Sin embargo, la posibilidad de recurrencia existe, por lo que no se debe discontinuar el seguimiento de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: pT0; cáncer de vejiga; carcinoma urotelial; cistectomía radical

Introduction: There are cases in which there is no evidence of disease in the radical cystectomy (RC) specimen (pT0 stage). The purpose of this study is to evaluate oncological outcomes of patients with pT0 bladder cancer after RC, in a single institution, without neo-adjuvant therapy.

Materials and methods: Patients who underwent radical cystectomy from June 2005 to July 2013 were reviewed retrospectively. All patients had history of bladder urothelial carcinoma, treated with transurethral resection of the bladder (TURB) and confirmed with pathological analysis. Study variables included TURB pathology, time to RC, and pathologic features. Overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS) and recurrence-free survival (RFS) were estimated.

Results: RC was performed on 254 patients; 17 patients (6.7%) had pT0 stage. Median age was 67 years (range 49-85 years); 15 patients were male (88%). TURB pathology specimens were 17% pT1 (n=3), and 83% pT2 (n=14). Median time between TURB and RC was 60 days (range 30-95). Seven patients (41%) received an ileal conduit, and ten patients (59%) received a neobladder. Median hospital stay was eight days (range 6-44). Prostate adenocarcinoma was found in four (23%) patients. Median resected lymph nodes were six (range 2-17). No patients received adjuvant chemotherapy. Median follow-up was 69 months (range 5-120 months). One patient had a urethral relapse 72 months after RC. There was no cancer-specific mortality. RFS at 5 years was 83.3% (confidence interval [CI] 95%: 53.5-100); OS at 5 years was 82.4% (CI 95%: 64.7-100).

Conclusion: pT0 stage after radical cystectomy shows more favorable oncologic outcomes than higher stages. However, cancer recurrence was found in a low number of patients, thus, patient follow-up should be maintained.

KEYWORDS: pT0 stage; bladder cancer; urothelial carcinoma; radical cystectomy

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es el cuarto más común en hombres y el noveno en mujeres. En Estados Unidos se estiman 70.980 nuevos casos por año¹. La mortalidad cáncer-específica es alta entre los pacientes sometidos a cistectomía radical (CR), y se calcula que un tercio de éstos fallece dentro de los 2 años de la cirugía².

Pese a la agresividad de la enfermedad, existen casos en los cuales después de la CR no se encuentra evidencia de la enfermedad en el análisis histológico de la pieza: esto se conoce como estadío pT0. Diferentes grupos han reportado 0-12,8% de estadío pT0 posterior a CR³⁻⁶.

El interrogante que surge es si estos pacientes pueden considerarse curados o si el cáncer de vejiga puede recurrir a pesar de los resultados histológicos. Distintos autores refieren tasas de sobrevida cáncer-específica a 5 años que oscilan entre 75-95%^{3,5,6}.

El objetivo de este estudio es describir los resultados oncológicos de los pacientes con estadío pT0 posterior a CR por carcinoma urotelial de vejiga.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de todos los pacientes que se realizaron CR por cáncer de vejiga en un único centro, entre junio de 2005 y julio de 2013. Los pacientes incluidos presentaron diagnóstico de carcinoma urotelial de vejiga luego de una resección transuretral de vejiga (RTUv). Se excluyeron aquellos pacientes con compromiso ganglionar (pN1 o superior) y/o metástasis a distancia, como así también aquellos pacientes que hubieran recibido quimioterapia neoadyuvante.

A todos los pacientes se les realizó cistoprostatectomía radical o exenteración pelviana anterior con linfadenectomía pelviana. Las indicaciones de CR se tomaron de las Guías Europeas para el tratamiento del cáncer de vejiga⁷. La RTUv fue realizada en todos los casos para diagnóstico histológico y estadificación. Los tacos de anatomía patológica fueron analizados siempre por los dos mismos patólogos, excepto en aquellos casos operados en otro centro, en los cuales no se pudo conseguir la muestra para revisión.

La estadificación preoperatoria incluyó examen físico, tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis

y/o resonancia magnética de abdomen y pelvis, como así también evaluación anestesiológica en base al puntaje ASA (American Society of Anesthesiologists).

El seguimiento postoperatorio consistió en examen físico, análisis de rutina y estudios imagenológicos (tomografía de tórax anualmente, tomografía o resonancia magnética de abdomen y pelvis anualmente).

Las variables estudiadas fueron anatomía patológica de la pieza de RTUv y de la pieza de CR, tiempo desde la RTUv a la CR, derivación urinaria, tiempo de hospitalización. Se estimó la sobrevida libre de recaída de la enfermedad, sobrevida cáncer-específica y la sobrevida global.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como mediana y rango (r). Las variables categóricas se expresan como valor absoluto y porcentaje. El método de Kaplan-Meier se utilizó para estimar la sobrevida libre de recaída de la enfermedad, la sobrevida cáncer-específica y la sobrevida global. Los tiempos de sobrevida se expresan con su intervalo de confianza de 95% (IC 95%). En todos los casos, un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo. Se utilizó el programa SPSS 18.0.

RESULTADOS

Las variables estudiadas y las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. Solo 17 pacientes (6,7%) presentaron estadío pT0 pN0. En la mayoría de éstos se había encontrado cáncer de vejiga músculo invasor (pT2) en la RTUv. Los 3 pacientes con estadío pT1 en la RTUv presentaron falla de la BCG (bacilo de Calmette-Gérin) y se les realizó cistectomía temprana. En la mayoría de los casos el reporte de anatomía patológica posterior a CR informó granuloma de células gigantes sobre el lecho de la RTUv.

En 4 pacientes se realizó el hallazgo de adenocarcinoma de próstata, siendo en todos los casos puntaje de Gleason 6 (3+3), estadío pT2a. Ningún paciente presentó recidiva bioquímica durante el seguimiento.

Solo un paciente presentó recurrencia del cáncer de vejiga, la cual se manifestó a los 72 meses de la CR con una recidiva en la uretra. El paciente fue diagnosticado luego de que presentara dificultades para

VARIABLE	VALOR
Mediana de edad	67 (49-85)
Sexo	
Masculino	15 (88%)
RTUv-Anatomía patológica	
pT1	3 (17%)
pT2	14 (83%)
Mediana de tiempo a CR en días (rango)	60 (30-95)
Estadía hospitalaria post CR (rango)	14,5 (6-45)
Derivación urinaria	
Bricker	7 (41%)
Neovejiga (Padovana)	10 (59%)
Cáncer de próstata	4 (23%)
Mediana de ganglios linfáticos resecados (rango)	6 (2-17)
Mediana de seguimiento en meses (rango)	69 (5-120)

Tabla 2. Características de la población

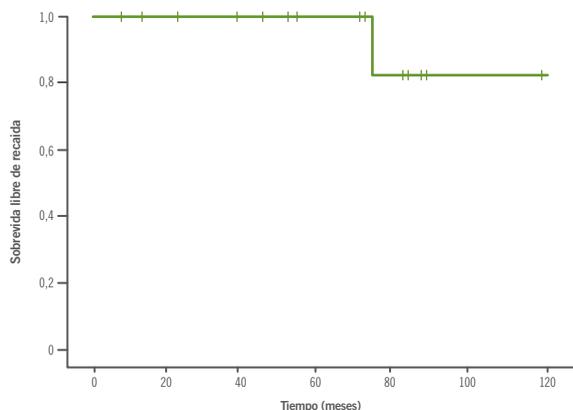


Figura 1. Supervivencia libre de recaída

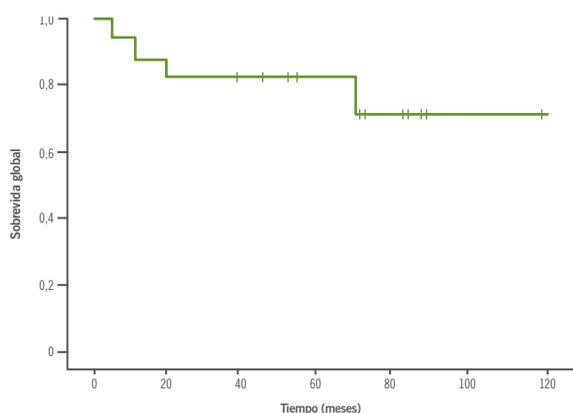


Figura 2. Supervivencia global

autocaterizarse. Se evidenció una estenosis uretral por vía endoscópica, por lo que se efectuó una biopsia transuretral de la misma, que informó un carcinoma urotelial. Posteriormente, se realizó uretrectomía con

neocistectomía y linfadenectomía ampliada. El informe de anatomía patológica evidenció carcinoma urotelial con infiltración de uretra y neovejiga, y metástasis masiva en un ganglio. Actualmente, el paciente se encuentra recibiendo quimioterapia adyuvante.

La sobrevida libre de recurrencia estimada a 5 años fue 83,3% (IC 95%:53,5-100) y la sobrevida global estimada a 5 años fue 82,4% (IC 95%: 64,7-100). No se presentaron muertes relacionadas con el cáncer de vejiga durante el seguimiento. Los gráficos de Kaplan-Meier se muestran en las Figuras 1 y 2.

DISCUSIÓN

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de pacientes a quienes se les realizó CR en un único centro, y que presentaron un cáncer de vejiga estadio pT0 pN0. Encontramos resultados oncológicos favorables en este grupo de pacientes, con una sola recidiva local después de 72 meses de la CR. Sin embargo, consideramos que esta recurrencia tardía de la enfermedad muestra la naturaleza agresiva del carcinoma urotelial, incluso en contexto de un estadio pT0 pN0. Kassouf y colaboradores reportaron 11 recurrencias entre 120 pacientes con estadio pT0⁸. Cabe destacar que tres de estas recurrencias fueron locales, igual que en nuestro estudio.

Existen diferentes hipótesis para explicar el estadio pT0 pN0: resección completa en la RTUv, efecto local de la quimioterapia neoadyuvante, sobreestimación del estadio patológico en el análisis de la pieza de RTUv o imposibilidad de detectar el tumor en la pieza de CR, ya sea por su tamaño o por mala técnica⁹. La pregunta más importante es si estos pacientes pueden considerarse curados de su cáncer o no. Palapattu y colaboradores obtuvieron una sobrevida global a 5 años del 85% en pacientes pT0 pN0, y afirman que el comportamiento biológico de la enfermedad en estos casos es heterogéneo, ya que no todos los pacientes se curan⁵. En dicha serie, todas las recurrencias fueron por metástasis a distancia (7%) y la mortalidad cáncer-específica fue 5% en los primeros 2 años posteriores a la CR, es decir, que presentaron un comportamiento similar a los tumores pT_a y pT_{is}.

En un estudio multicéntrico sin quimioterapia neoadyuvante, que incluyó a 4.430 cistectomías, el 5,1% de los pacientes presentó estadio pT0, con una recurrencia

del 7,5% en este grupo³. La sobrevida cáncer-específica y la sobrevida libre de recurrencia fue similar entre los estadios pT0 y pTa/pTis, quienes a su vez presentaron un mejor pronóstico que los estadios pT1 o pT2.

Rodríguez Faba y colaboradores analizaron a 1.114 pacientes que recibieron neoadyuvancia y posterior CR, e informaron 12,66% de pacientes con estadio pT0 y 79% de sobrevida cáncer-específica en este grupo¹⁰. Los factores asociados con una peor mortalidad cáncer-específica fueron las recurrencias múltiples (5 o más) posterior a RTUv (OR: 1,5; IC 95%: 1,07-2,10; $p=0,018$) y la invasión linfovascular en la pieza de RTUv (OR: 3,10; IC 95%: 1,54-6,23; $p=0,001$).

En un estudio multicéntrico de la Sociedad Francesa de Urología que incluyó a 4.758 pacientes sin neoadyuvancia, el 5,4% presentó estadio pT0¹¹. La ubicación del tumor en la pared posterior de la vejiga y la no realización de una linfadenectomía fueron factores de riesgo para la recurrencia de la enfermedad y se asociaron a una mayor mortalidad cáncer-específica. Además, la demora mayor a 4 meses en la realización de la CR aumentó el riesgo de recurrencia ($p=0,007$) y de mortalidad cáncer-específica ($p=0,04$).

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que debemos remarcar. Su naturaleza retrospectiva, como así también el número relativamente bajo de pacientes con estadio pT0 pN0 son algunas de ellas. Además, el hecho de que varios pacientes fallecieron tempranamente de otras causas puede haber sesgado el bajo número de recurrencias. Por otra parte, un mayor tiempo de seguimiento podría haber permitido encontrar más recurrencias. Sin embargo, nuestros resultados son similares a los reportados por otros grupos en cuanto al porcentaje de pacientes con estadio pT0 pN0 y la sobrevida libre de recurrencia encontrada.

CONCLUSIÓN

El estadio pT0 del cáncer de vejiga presenta resultados oncológicos más favorables que los estadios más avanzados. Sin embargo, la posibilidad de recurrencia existe, por lo que no se debe discontinuar el seguimiento de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for bladder cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2011 Aug 16; 155 (4): 246-51.
2. Patel MI, Bang A, Gillatt D, Smith DP. Contemporary radical cystectomy outcomes in patients with invasive bladder cancer: a population-based study. *BJU Int.* 2015 Oct; 116 Suppl 3: 18-25.
3. Tilki D, Svatek RS, Novara G, Seitz M, Godoy G, Karakiewicz PI, y cols. Stage pT0 at radical cystectomy confers improved survival: an international study of 4,430 patients. *J Urol.* 2010 Sep; 184 (3): 888-94.
4. Mallén Mateo E, Gil Martínez P, Gil Sanz MJ, Sancho Serrano C, Pascual Regueriro D, Rioja Sanz LA. [Stage pT0 bladder tumors after radical cystectomy: a review of our series]. [Artículo en español]. *Actas Urol Esp.* 2006 Sep; 30 (8): 763-71.
5. Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Rogers CG, Amiel G, y cols.; Bladder Cancer Research Consortium. Cancer specific outcomes in patients with pT0 disease following radical cystectomy. *J Urol.* 2006 May; 175 (5): 1645-9; discussion 1649.
6. Loizaga Iriarte A, Senarriaga Ruiz de la Illa N, Lacasa Viscasillas I, Rábade Ferreiro A, Iriarte Soldevilla I, Unda Urzaiz M. [Does a pT0 cystectomy specimen imply being tumour-free in the long term?]. [Artículo en español]. *Actas Urol Esp.* 2009 Sep; 33 (8): 865-8.
7. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, y cols. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017 Mar; 71 (3): 447-61.
8. Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, Munsell MF, Grossman HB, Siefker-Radtke A, y cols. P0 stage at radical cystectomy for bladder cancer is associated with improved outcome independent of traditional clinical risk factors. *Eur Urol.* 2007 Sep; 52 (3): 769-74.
9. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch G Jr, Straub M, de Petriconi R, Gschwend JE, Hautmann RE. Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. *Cancer.* 2005 Dec 1; 104 (11): 2384-91.

10. Rodríguez Faba O, Palou J, Rosales A, Breda A, Algaba F, Urdaneta G, Villavicencio H. Clinical predictive factors of poor outcome in patients with stage pT0 disease at radical cystectomy. *J Urol*. 2011 Aug; 186 (2): 442-7.
11. Rouprêt M, Drouin SJ, Larré S, Neuzillet Y, Botto H, Hitier M, y cols.; Bladder Cancer Committee of the French National Association of Urology ("CC-AFU Vessie"). Oncologic outcomes and survival in pT0 tumors after radical cystectomy in patients without neoadjuvant chemotherapy: results from a large multicentre collaborative study. *Ann Surg Oncol*. 2011 Dec; 18 (13): 3833-8.