

## Radioterapia en el carcinoma transicional de vejiga invasor de músculo (\*)

Dres.: FRATTINI, G.; DE BATTISTA, N.; CAPONI, H.; VAREA, S.; FERNANDEZ, M.; RODRIGUEZ CONSOLI, J. (\*\*)

**RESUMEN:** El tratamiento del carcinoma transicional de vejiga invasor de músculo sigue siendo un tema de controversia. El presente estudio analiza en forma retrospectiva este tipo y estadio de tumores que se trataron en el Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata durante los años 1984 a 1990. Se incluyeron sólo aquellos que fueron sometidos a radioterapia radical como único tratamiento de sus tumores vesicales (46 pacientes), y se tomó un grupo control constituido por casos que se manejaron sólo con RTU en el mismo período (10 pacientes). No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características iniciales de cada grupo. La edad fue de 74,5 +/- 6,7 años para el grupo irradiado y de 72,4 +/- 6,3 años para el grupo control. Se observó que la mayor parte de los pacientes tenían tumores únicos, de aspecto sólido y grado 3. Se observaron recidivas en el 56,5% de los pacientes irradiados y en el 60% del grupo control (p=NS). Existieron diferencias estadísticamente significativas (p=0,01) entre los pacientes que tuvieron recidivas y los que no las presentaron con respecto a la progresión tumoral. El análisis actuarial de sobrevida comparando ambos grupos no mostró diferencias significativas. Tampoco se observaron diferencias al comparar, dentro de los pacientes irradiados, a las diversas formas de presentación. De los resultados obtenidos se concluye que la radioterapia no presenta diferencias con la RTU en el tratamiento de carcinoma transicional de vejiga invasor de músculo respecto a la sobrevida, probablemente debido a la subestadificación tumoral en el momento del diagnóstico.

(Revista Argentina de Urología, Vol. 57, Pág. 113, 1992)

**Palabras Clave:** Radioterapia - Cáncer vesical

### INTRODUCCION

El tratamiento del carcinoma transicional de vejiga invasor de músculo (estadio B según la clasificación de Jewett, T2 y T3a según la UICC) sigue siendo aún tema de controversia. (1, 2)

Si bien muchos autores consideran que la terapéutica de elección en estos casos es la cistectomía radical con o sin otro tratamiento adyuvante (radioterapia, quimioterapia) (1, 2, 3, 4, 5, 6), existen pacientes que, por sus condiciones clínicas, su edad, o por no aceptar este tipo de procedimiento quirúrgico, no pueden ser tratados con cirugía.

El objetivo del presente estudio es el de analizar la eficacia de la radioterapia radical en esas situaciones clínicas.

(\*) Premio VII Jornadas para Residentes de Urología. Mar del Plata, Argentina, 1992.

(\*\*) Servicio de Urología Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (7600) Mar del Plata, Argentina.

### MATERIAL Y METODO

Se analizaron en forma retrospectiva todos los pacientes a quienes se les diagnosticó tumores de tipo transicional invasor de músculo (estadio B según Jewett o T2 y T3a según la UICC) por análisis anatomopatológico de tejido obtenido por resección transuretral, en el Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata durante los años 1984 a 1990.

Se incluyeron sólo aquellos pacientes que fueron seleccionados para ser sometidos a radioterapia radical como único tratamiento de su tumor vesical, luego de haber tenido una resección endoscópica amplia de éste.

La inclusión en el estudio fue independiente de la edad, el sexo, y la causa por la que se decidió este tipo de tratamiento.

Se tomaron en cuenta los síntomas de presentación, el aspecto, número y grado inicial del tumor, y si había progresado de un tumor previo de menor estadio. Se consignó la dosis de radiación recibida en cada caso, los efectos adversos y complicaciones del tratamiento.

Se analizaron también la aparición de recidivas, la progresión tumoral y sus complicaciones. El seguimiento se llevó a cabo, en la mayor parte de los pacientes, con control clínico y de laboratorio periódicos, cistoscopia cada tres meses y estudios de reestadificación cada seis meses.

Como límite de seguimiento se tomó en cuenta la fecha de última consulta o bien el momento en que se produjo la muerte.

Para el análisis actuarial de sobrevida se incluyó a todos los pacientes que completaron el tratamiento.

Se realizó además una comparación entre los diversos grados tumorales, la uni o multi centricidad de éstos y si eran lesiones primarias o progresiones de tumores previos de estadio menor, para tratar de determinar factores pronósticos entre estas diversas variantes de presentación.

Para el estudio comparativo entre los diversos grados tumorales debió analizarse la sobrevida sólo hasta los 24 meses, porque en los pacientes con tumores grado 4, a partir de este período, el número de pacientes censurados fue superior al 40% del grupo inicial.

Se incluyó para el análisis actuarial global, a un grupo control constituido por aquellos pacientes a los que en ese período se les diagnosticó el mismo tipo y el mismo estadio tumoral, y fueron tratados solamente con resección transuretral. Se tuvo en cuenta que no hubieran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a edad, sexo y características tumorales.

**Análisis Estadístico:** Se llevó a cabo con el Test de T, Test de Wilcoxon, Prueba Exacta de Fisher, y la Prueba de Chi al Cuadrado.

El análisis actuarial de sobrevida se llevó a cabo con el método de Kaplan y Meyer.

## RESULTADOS

En el transcurso de los años 1984 a 1990 se diagnosticaron en el Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata 46 casos de tumores de tipo transicional invasor de músculo que fueron seleccionados para tratarse con radioterapia radical y 10 pacientes con cánceres de iguales características que se trataron solamente con resección transuretral; estos últimos se tomaron como grupo control.

El Cuadro 1 muestra las características iniciales de cada grupo destacándose que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

La edad fue de 74,5 +/- 6,7 años para los pacientes irradiados, y de 72,4 +/- 6,3 años para el grupo control (p=NS). Hubo un 87% de hombres en el grupo irradiado y un 100% en el grupo control (p=NS).

En cuanto a las características tumorales de ambos grupos se observó que la mayor parte de estos fueron tumores únicos, de aspecto sólido y grado 3.

Un 19,5% de los casos irradiados progresaron de tumores previos de menor estadio, este porcentaje para el grupo control fue de 10% (p=NS). (Cuadro 2).

Cuadro 1

Edad	Pacientes irradiados n=46		Valor de P	Pacientes no irradiados n=10	
	n	%		n	%
	74,5 +/-		NS	72,4 +/- 6	
Hombres	40		NS	10	
T. Primario	37	80,4	NS	9	90
Unico	32	69,6	NS	9	90
Sólido	34	73,9	NS	10	100
G II	7	15,2	NS	2	20
G III	32	69,6	NS	7	70
G IV	7	15,2	NS	1	10

Cuadro 2

Progresión de tumor previo	Pacientes irradiados		Valor de P	Pacientes no irradiados	
	n	%		n	%
	9	19,6	NS	1	10
Unico	5	55,5	NS	0	0
T1	9	100	NS	1	100
G II	5	55,5	NS	1	100
G III	4	44,5	NS	0	0
G IV	0	0	NS	0	0

Las formas clínicas de presentación del grupo irradiado se muestran en el Cuadro 3; las más frecuentes fueron la hematuria macroscópica y el control endoscópico de tumores superficiales.

Cuadro 3

Síntomas Presentados	n	%
Hematuria	33	71,7
Control tumor de menor estadio	9	19,6
Microhematuria	2	4,35
Obstrucción ureteral	2	4,35
Disuria	1	2,17
I. Urinaria	1	2,17
Retención aguda de orina	1	2,17

El tratamiento se llevó a cabo con telecobaltoterapia en todos los pacientes. En el Cuadro 4 se detallan los rads recibidos en cada caso.

Cuadro 4

Rads	n	%
6000	27	58.7
6150	1	2.2
6200	2	4.3
6300	2	4.3
6400	3	6.5
6500	6	13.0
6600	3	6.5
6800	1	2.2
7000	1	2.2

Las complicaciones de la terapia radiante más frecuentemente observadas fueron la cistitis y rectitis radica y la obstrucción ureteral. (Cuadro 5)

Cuadro 5

	n	%
Cistitis radica	14	30.4
Rectitis radica	3	6.5
Obstrucción ureteral	2	4.3
Insuficiencia renal obstructiva	1	2.1

Se observaron recidivas en un 56,5% de los pacientes irradiados y en un 60% del grupo control (p=NS). (Cuadro 6)

Cuadro 6

	Irradiados n=46		P	No Irradiados n=10	
	n	%		n	%
Recidivas	26	56,5	NS	6	60
Progresión	31	67,4	NS	5	50
Tiempo recidiva (meses)	11,9 +/- 10		0,08	6,1 +/- 2	
Seguimiento (meses)	30,9 +/- 22		NS	21,6 +/- 18,6	

El tiempo promedio de recidiva para los pacientes irradiados y el grupo control fue de 11,9 +/- 9,9 y de 6,1 +/- 2 meses respectivamente (P=0,08).

Un 67,4% de los pacientes irradiados tuvo progresión tumoral (93,5 en estadio, 9,7 en número y 16,1 en grado). En el grupo control progresó el 50% (50% en estadio, 20% en número y 20% en grado) (p=NS).

Las complicaciones de la progresión en los pacientes irradiados se detallan en el Cuadro 7, la más frecuente fue la obstrucción ureteral (29%).

Cuadro 7

Complicaciones Progresión	n	%
<b>n total = 31</b>		
Obstrucción ureteral	9	29.0
Dolor óseo por Mts.	3	9.7
Insuficiencia renal obstructiva	2	6.4

El seguimiento se realizó por 30,9 +/- 22,2 meses en el grupo irradiado y por 21,6 +/- 18,6 meses en el grupo control (p=NS).

Con respecto a la aparición de recidivas post radioterapia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características iniciales del tumor (Cuadro 8).

Cuadro 8

Caract. tumor	Total	Recidivas	Valor de P
Primario			
Sólido	34	21	NS
Papilar	12	5	
G II	7	4	G II vs. G III = NS
G III	32	19	G III vs. G IV = NS
G IV	7	3	G II vs. G IV = NS
Unico	32	17	NS
Múltiples	14	9	

Un 84,6% de los pacientes que recidivaron presentaron progresión tumoral, mientras que sólo progresó un 45% de los que no tuvieron recidivas, hubo en este item diferencias estadísticamente significativas (p=0,01) (Cuadro 9).

Cuadro 9

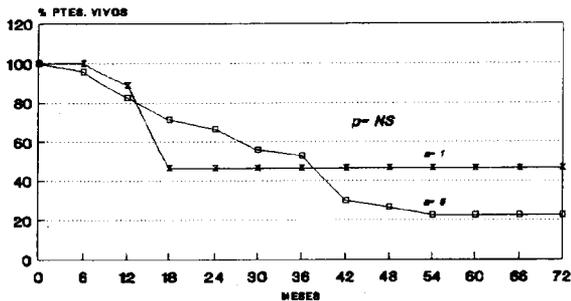
	Recidiva n=26		No Recidiva n=20		P
	n	%	n	%	
Progresión	22	84,6	9	45,0	0,01
Obito	19	73,1	10	50,0	NS

El cuadro muestra, además, que no se observaron diferencias significativas con respecto al número de óbitos entre el grupo de pacientes que no tuvo recidivas post radioterapia (73,1%) y el que no las presentó (50%).

#### Análisis actuarial de sobrevida

El análisis comparativo de sobrevida global entre el grupo irradiado y el que se manejó solamente en resección transuretral muestra que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos. (Gráfico 1)

**ANALISIS ACTUARIAL DE SOBREVIDA**  
IRRADIADOS vs. NO IRRADIADOS

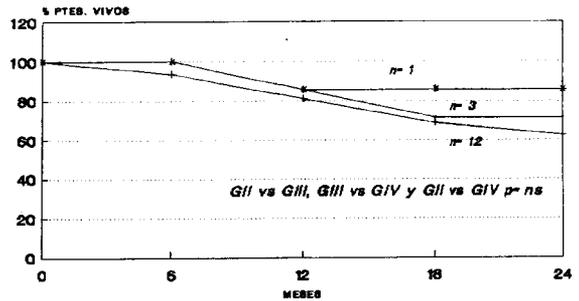


**GRAFICO 1**  
INTERVALO 6 MESES  
— IRRADIADOS (n=46) — NO IRRADIADOS (n=10)

La sobrevida esperada para los pacientes irradiados fue de 82,5% al año, 52,8% a los 3 años y 22,4% a los 5 años. Para el grupo control estos valores fueron de 88,9% al año, 46,2% a los 3 años y 46,2% a los 5 años (p=NS).

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó, dentro de los pacientes irradiados, a los diversos grados tumorales primitivos vs. los que habían progresado de un tumor previo de menor estadio. (Gráficos 2, 3 y 4)

**ANALISIS ACTUARIAL DE SOBREVIDA**  
COMPARACION DE LOS DIVERSOS GRADOS



**GRAFICO 4**  
INTERVALO 6 MESES  
— GRADO II — GRADO III — GRADO IV

**DISCUSION**

La radioterapia radical ha sido utilizada, especialmente en Europa y Canadá, como único tratamiento de los carcinomas transicionales de vejigas estadio B (7).

Los grupos en estudio se encuadran dentro de las características generales de este tipo y estadio tumoral en cuando a la edad, prevalencia de sexo, grado, número y aspecto inicial del tumor. (1)

El porcentaje de tumores que progresó de una lesión previa de menor estadio fue inferior al encontrado por otros autores. (7, 8)

El análisis del grupo control en cuanto a las características iniciales reveló que no existieron diferencias estadísticamente significativas con los pacientes irradiados, por lo que puede decirse que ambos grupos son comparables para los propósitos de este estudio. Es de destacar la edad avanzada de los pacientes en el momento del diagnóstico.

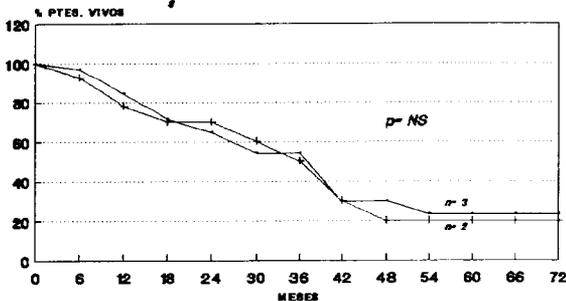
Con respecto a la dosis de radiación utilizada se halló que ésta se encuadró dentro de la recomendada por varios centros. (1, 7, 8, 10)

Los datos obtenidos en relación al número de recidivas y progresión entre los casos irradiados y los que se manejan solamente con RTU reflejarían una falla en el control de la enfermedad con la terapia radiante.

Es posible que muchos de los pacientes analizados en el presente trabajo hayan sido subestadificados clínicamente, esto ha sido mencionado anteriormente por numerosos autores (6, 10). Avalaría esta hipótesis el hecho de que un 45% de los pacientes tuvo progresión tumoral sin presentar recidivas locales, y que no hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de óbitos entre el grupo que tuvo recidivas post radioterapia y el que no las presentó.

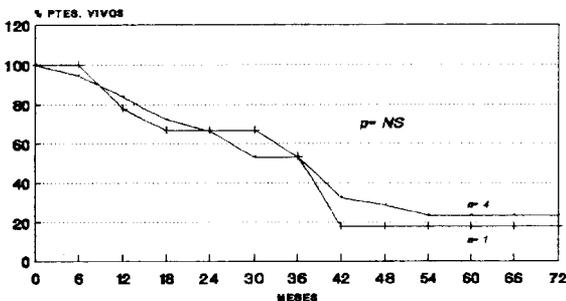
La subestadificación clínica continúa siendo un inconveniente en los casos que no pueden someterse a cirugía radical y hace que los resultados obtenidos en estudios como el presente no reflejen la eficacia real del tipo de tratamiento analizado.

**ANALISIS ACTUARIAL DE SOBREVIDA**  
TUMORES UNICOS vs. MULTIPLES



**GRAFICO 2**  
INTERVALO 6 MESES  
— UNICOS — MULTIPLES

**ANALISIS ACTUARIAL DE SOBREVIDA**  
TUMORES PRIMARIOS vs. RECIDIVAS



**GRAFICO 3**  
INTERVALO 6 MESES  
— PRIMARIOS — RECIDIVAS

Por otra parte, por ser estudio retrospectivo y no contar con los datos en todos los casos, no se pudo realizar una comparación entre el estadio B1 y B2 donde varios autores indican diferencias marcadas en cuanto a los resultados de la radioterapia entre ambos. (1, 7, 8)

Al igual que Henry (8), se ha encontrado que la radioterapia no muestra diferencias estadísticamente significativas con la resección transuretral con respecto a la sobrevida global en este tipo de tumores. Sí presentó diferencias probablemente significativas respecto al tiempo de aparición de recidivas ( $p=0,08$ ). Los porcentajes de sobrevida esperada son similares a los encontrados por otros centros. (6, 7, 8)

A diferencia de otras publicaciones (1, 7, 8, 10) no se pudieron establecer factores pronósticos con respecto al grado, número inicial o si eran tumores primitivos o progresados de tumores previos de menor estadio ya que las comparaciones (Gráficos 2 al 4) no mostraron diferencias significativas.

---

### CONCLUSIONES

---

- En esta revisión se encontró que la radioterapia no tiene diferencias significativas de sobrevida global respecto de la RTU sola en el tratamiento de el carcinoma transicional músculo-invasor.
- La radioterapia prolonga el intervalo libre de recidiva tumoral en forma probablemente significativa.
- Los pacientes que presentan recidivas locales post radioterapia tienen mayor probabilidad de tener progresión tumoral.
- No existen diferencias entre las características iniciales del tumor que puedan establecer factores pronósticos.

### BIBLIOGRAFIA

1. Droller, M.: Cáncer de células transicionales: vías urinarias altas y vejiga. En Campbell Urología, 5ta. Edición. Buenos Aires: Ed. Panamericana, 1988.
2. Skinner, D.: Radical Cystectomy. En Genitourinary Cancer Surgery. Philadelphia, U.S.A.: Ed. Lea & Febiger, 1982. Pág. 207 a 216.
3. Radwin, H.: Cistectomy: Surgical therapy of deep infiltrative bladder cancer. En: Nasser Javadpour. International Perspectives in Urology - Bladder Cancer. Baltimore London: Ed. William & Wilkins, 1984. Vol. 12, pág. 148 a 159.
4. Richie, J. and Weischelbaum, R.: Integrated irradiation and cystectomy for bladder cancer. En Nasser Javadpour International Perspectives in Urology - Bladder Cancer. Baltimore London: Ed. William & Wilkins, 1984. Vol. 12, pág. 178 a 189.
5. Seidman, A. and Scher, H.: The involving role of chemotherapy for muscle infiltrating bladder cancer. Seminars in Oncology, Vol. 18, Nº 6:585-595, 1991.
6. Javadpour Nasser: Cancer of the Bladder. En: Principles and Management of Urologic Cancer. Baltimore London: Ed. William & Wilkins, 1980. Pág. 337 a 376.
7. Parsons, J. and Million, R.: Bladder. En: Principles and Practice of Radiation Oncology. 2da. Edición. Pennsylvania: J. B. Lippincott Company, 1992. Capítulo 49, pág. 1036 a 1058.
8. Henry, K. y cols.: Comparison of transuretral resection to radical therapies for stage B bladder tumors. J. Urol. 140:964, 1988.
9. Cutler, S. y cols.: Longitudinal Study of patients with bladder cancer: factors associated with disease recurrence and progression. En: Bonney, W. y Prout, G. Bladder Cancer. Baltimore London: Ed. William & Wilkins, 1982, pág. 35 a 46.
10. Sameer, R. y cols.: Role of radiotherapy in the treatment of bladder cancer. En: Nasser Javadpour. International perspectives in Urology. Bladder Cancer. Baltimore London: Ed. William & Wilkins, 1984. Vol. 12, pág. 159 a 177.