

TRABAJOS DE REVISIÓN

Cirugía Robótica en cáncer de vejiga músculo-invasor, una interrogante aún sin resolver

Robotic Surgery In Muscle-Invasive Bladder Cancer, An Unresolved Interrogant

Paulette Narváez F.¹, Sofía Palacios M.¹, Vicente Silva¹, Javiera Araya¹, Guillermo Martínez S.¹, Sergio Guzmán K.¹

1. Departamento de Urología, Clínica las Condes, Santiago, Chile.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La cirugía robótica es una técnica en aumento tanto en Chile como en el mundo. Una de las áreas de la medicina que ha sido pionera en la introducción de esta nueva técnica es Urología, dónde ha crecido el interés en torno a la utilización de la cirugía robótica en cáncer de vejiga músculo invasor (CVMI). El objetivo de esta revisión es examinar la bibliografía disponible sobre el tema.

MÉTODOS: Se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura utilizando la base de datos de Pubmed y MGH Treadwell library. En estas se utilizaron las palabras claves "Bladder cancer", "Muscle-invasive bladder cancer", "Bladder cancer epidemiology", "Radical cystectomy", "Robot-assisted radical cystectomy", "Robotic surgery urology". Se aplicaron límites de publicaciones dentro de los últimos 10 años.

DISCUSIÓN: El cáncer vesical es una enfermedad de alta prevalencia, aproximadamente el 25 % de ellos se presentan con CVMI al momento del diagnóstico. El tratamiento de estándar actualmente para CVMI la cistectomía radical con linfadenectomía pélvica extendida, derivación urinaria y quimioterapia neoadyuvante en ciertos casos. Buscando dar solución a las complicaciones de esta cirugía, surge el interés por utilizar la cirugía robótica en el tratamiento de CVMI a través de la cistectomía radical asistida por robot (CRAR). Actualmente se han publicado estudios con resultados que indican disminución de la morbilidad perioperatoria y menor estadía hospitalaria, manteniendo la eficacia oncológica de este procedimiento versus la cistectomía radical abierta (CRA). Otros estudios no han encontrado diferencias significativas entre las dos técnicas en cuanto a complicaciones.

CONCLUSIÓN: Aún existe insuficiente experiencia y evidencia del uso de esta en cáncer de vejiga músculo-invasor, pero los resultados actuales tienden a resultados no inferiores y positivos en cuanto a la CRAR versus la CRA.

PALABRAS CLAVES: cirugía robótica, cancer de vejiga, cistectomía radical, cancer vesical musculo invasor.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Robotic surgery is an increasing technique in Chile as well as in the world. One of the areas of medicine that has pioneered the introduction of this new technique is Urology, where there has been a growing interest in the use of robotic surgery in muscle-invasive bladder cancer (MIBC). The objective of this review is to examine the literature available on the subject.

METHODS: We performed a non-systematic literature search using the Pubmed and MGH Treadwell library database. Key words "Bladder cancer", "Muscle-invasive bladder cancer", "Bladder cancer epidemiology", "Radical cystectomy", "Robot-assisted radical cystectomy", "Robotic surgery urology". were used. Limits of publications were applied within the last 10 years.

DISCUSSION: Bladder cancer is a highly prevalent disease. Approximately 25% of patients present with MIBC at the time of diagnosis. The standard treatment currently for CVMI is radical cystectomy with extended pelvic lymphadenectomy, urinary diversion and neoadjuvant chemotherapy in certain cases. In order to solve the complications of this surgery, there is an interest in the use of robotic surgery in the treatment of MIBC through robot assisted radical cystectomy (RARC). Studies with results indicating decreased perioperative morbidity and shorter hospital stay have been published, maintaining the oncological efficacy of this procedure versus open radical cystectomy (ORC). Other studies have found no significant difference between the two techniques in terms of complications.

CONCLUSION: There is still insufficient experience and evidence of its use in muscle-invasive bladder cancer, but current results tend to be non-inferior and positive for CRAR versus CRA.

KEYWORDS: Bladder cancer, Muscle-invasive bladder cancer, Bladder cancer epidemiology, Radical cystectomy, Robot-assisted radical cystectomy, Robotic surgery urology.

INTRODUCCIÓN

La cirugía robótica es una técnica cada vez más aceptada y utilizada tanto en Chile como en el mundo. El incremento de esta ha sido sustancial, habiendo datos que muestran que en Estado Unidos entre el año 2007 al 2009 los procedimientos asistidos por robot casi se triplicaron, desde los 80.000 a 205.000, además de incrementarse el número de robots Da Vinci en hospitales en EEUU en alrededor de 75%, de 800 a 1400, en este mismo periodo (1). Una de las áreas de la medicina que ha sido pionera en la introducción de esta nueva técnica es Urología, esto es debido en gran parte a las mejoras técnicas y tecnológicas de estos robots, además del amplio uso de esta en cirugía prostática y renal, donde ha mostrado reducir complicaciones operatorias, la pérdida de sangre durante la cirugía, menor tiempo de hospitalización, además de ser mínimamente invasiva (2-4).

Teniendo esto como antecedente, en los últimos años ha crecido el interés en torno a la utilización de la cirugía robótica en cáncer de vejiga músculo invasor (CVMI), donde el tratamiento estándar actualmente es la cistectomía radical con linfadenectomía pélvica extendida, derivación urinaria y uso de quimioterapia neoadyuvante en ciertos casos (5,6,7). Esto surge debido a las altas tasas de complicaciones postoperatoria y morbilidad de esta.

El objetivo de esta revisión es examinar la bibliografía disponible sobre el tema, permitiendo en base a esto en un futuro poder desarrollar evidencia que avale o no esta técnica para cistectomías radicales en CVMI.

MÉTODOS

Adquisición de la evidencia

Se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura utilizando la base de datos de Pubmed y MGH Treadwell library. En estas se utilizaron las palabras claves "Bladder cancer", "Muscle-invasive bladder cancer", "Bladder cancer epidemiology", "Radical cystectomy", "Robot-assisted radical cystectomy", "Robotic surgery urology". Se aplicaron límites de publicaciones dentro de los últimos 10 años.

También buscamos referencias citadas en artículos seleccionados identificados por esta búsqueda inicial para identificar documentos relevantes adicionales.

Al menos 14 artículos fueron encontrados dentro de publicaciones en revistas de alto impacto en urología como European Urology, Journal of Urology, y British Journal of Urology.

DISCUSIÓN

El cáncer vesical es una enfermedad de alta prevalencia, siendo el 9º cáncer más común en el mundo, con más de 380.000 casos nuevos cada año.(8) Se estima que 165.000 personas mueren anualmente debido a esta patología (9). En Chile, la incidencia en hombres es de 17.6 por 100 000 y en mujeres 9.8 por 100 000 (10).

Del total de pacientes diagnosticados con cáncer vesical, aproximadamente el 25 % de ellos se presentan con cáncer vesical músculo-invasor (CVMI) al momento del diagnóstico (11,12).

La mayoría de este tipo de tumores son resecables, siendo el

tratamiento estándar actualmente para CVMI la cistectomía radical con linfadenectomía pélvica extendida, derivación urinaria y uso de quimioterapia neoadyuvante en ciertos casos (5,6,7).

Clásicamente este procedimiento se ha realizado de manera abierta, el cual en estudios ha mostrado hasta un 5,4% de mortalidad (13), y también un alto riesgo de morbilidad perioperatoria, cursando alrededor de un 60% de los pacientes con al menos una complicación dentro de los 90 días posteriores a la cirugía (14)

Buscando dar solución a las complicaciones, además de aprovechar el exponencial aumento de la disponibilidad de tecnologías en la medicina actual, surge el interés por utilizar la cirugía robótica en el tratamiento de CVMI. Ante esto en el año 2003 es por primera vez realizada y descrita una cistectomía radical asistida por robot (CRAR) por Menon et al (15), lo que inició un creciente interés por evaluar las diferencias del procedimiento abierto, versus el asistido por robot.

Descripción Técnica Quirúrgica

Tras realizar el acceso robótico, con previa exploración de la cavidad abdominal, se procede a disecar los diferentes elementos alrededor de la vejiga, destacando los uréteres y uretra, que serán punto importante en etapas posteriores. Estos deben seccionarse para permitir la extracción de la vejiga. Además se realiza linfadenectomía bilateral extendida, reuniendo los linfonodos junto con la vejiga, en una bolsa para retirar de la cavidad abdominal luego de desacoplar el robot (16).

La etapa final se llama derivación urinaria, y dependiendo del centro donde se realice, las preferencias del cirujano y las condiciones del paciente, se realizará de manera intra o extracorpórea. Si este procedimiento se realiza de manera intracorpórea hay dos tipos de derivación urinaria descritos principalmente, el conducto ileal y la reconstrucción de una neovejiga. Si en cambio se decide realizar la reconstrucción extracorpórea, las técnicas más utilizadas es la reconstrucción de una vejiga ortotópica, o ureterostomía cutánea (17)

Resultados de variables intraoperatorias

Dentro de los estudios que han comparado la CRAR y la CRA, está el estudio desarrollado por el grupo de Parekh et al (18), que no mostró diferencias entre la CRAR y la CRA en cuanto a tiempo operatorio. Sí en este la CRAR mostró potenciales beneficios en cuanto a disminución de pérdida de sangre, menores requerimientos de transfusión y menor estadía hospitalaria. Contraponiéndose a esto existe en la literatura otros estudios que sí mostraron un mayor tiempo operatorio en la CRAR (19-23). Estos también obtuvieron

resultados favorables en cuanto a menor pérdida de sangre y requerimientos de transfusión con la CRAR.

En cuanto a estas variables, el metaanálisis llevado a cabo por el grupo de Novara et al demostró que en el procedimiento CRAR, el tiempo operatorio variaba de un promedio de 340min a 420 minutos, la pérdida de sangre promedio calculada fluctuó entre un promedio de 270ml a 480ml, las tasas de transfusión desde un 7 % a 44 % , y la estadía hospitalaria promedio entre 8,5 días a 8,9 días, esto según las diferentes técnicas de reconstrucción utilizadas (CRAR con conducto extracorpóreo, CRAR con neovejiga extracorpórea, CRAR con conducto intracorpóreo y CRAR con neovejiga intracorpórea)(3)

Complicaciones perioperatorias

Uno de los estudios randomizados llevados a cabo por Bochner et al falló en demostrar diferencias significativas entre la CRA versus la CRAR en cuanto a complicaciones postoperatorias, utilizando el sistema de Clavien-Dindo(24). A los 90 días, se observaron complicaciones de grado 2-5 en el 62 % y el 66 % de los pacientes con CRAR y CRA, respectivamente. Además, no hubo diferencias significativas en cuanto a estadía hospitalaria, cuyo promedio fue de 8 días entre ambos, resultados oncológicos y resultados de calidad de vida a los 3 y 6 meses, independientemente de la técnica utilizada. Otros estudios randomizados también han fallado en encontrar diferencias significativas entre estas dos técnicas en cuanto a complicaciones a los 30 y 90 días (18,21)

Resultados oncológicos

En cuanto a los resultados oncológicos, el estudio randomizado llevado a cabo por Nix. J et al, demostró no inferioridad de la cistectomía radical asistida por robot (CRAR) vs la cistectomía radical abierta (CRA) en cuanto a linfonodos resecados, el cual era el objetivo primario del trabajo. (19) Estos resultados han sido similares a los hallados tanto en otros estudios randomizados, como en metaanálisis de la literatura publicada, donde se han encontrado márgenes positivos similares, y rendimiento de la linfadenectomía equivalentes entre ambos procedimientos (18,25)

Comparación entre CRAR, CRA y CRL

El único estudio randomizado que ha comparado la CRAR, CRA y la cistectomía radical laparoscópica (CRL) hasta el momento es el CORAL study, el que fue llevado a cabo por Khan MS et al. En este se observó que las tasas de complicaciones a los 30 días post-op variaban significativamente por la modalidad quirúrgica y fueron significativamente mayores para la CRA en comparación con CRL. No hubo diferencias significativas en las tasas

de complicaciones de 30 días entre CRAR y CRA o CRL. Tampoco encontraron diferencias significativas en las tasas de complicaciones de 90 días. (21)

Queriendo comprar también estas tres técnicas, este año el grupo de Palazzetti et al, publica una revisión sistemática de los resultados perioperatorios y las complicaciones de estas. Dentro de los resultados encontraron que la CRA se asocia a una alta tasa de complicaciones, lo cual no se ve reducido en las otras dos técnicas. En este estudio también se asocia la CRAR con una reducción de pérdida de sangre, estadía hospitalaria, y de transfusión, pero con mayores tiempos operatorios. (26)

Costos

Uno de los estudios que ha evaluado los costos asociados a la CRAR vs CRA en cáncer de vejiga es el que fue llevado a cabo por Bansal SS et al en Bristol Urological Institute, el cual es un importante centro de derivación del país inglés. En este la CRAR con reconstrucción intracorpórea es el estándar quirúrgico para CVMI. Los resultados obtenidos mostraron que el costo promedio total de un procedimiento CRAR fue £ 12,449.87, mientras que la CRA cuesta £ 10,474.54, lo que significa que CRAR es un 18,9 % más caro que CRA (27).

Estos estudios publicados previos a este han obtenido resultados similares en cuanto a costos, siendo la CRAR aún de mayor costo que la CRA (20,28-31), aunque esto puede variar dependiendo de la técnica utilizada para derivación urinaria, los días de estadía hospitalaria y las complicaciones postoperatorias del paciente.

Nueva evidencia

Actualmente existen solo 4 estudios randomizados que han comparado ambas técnicas (18-21), por lo que aún se hace necesario mayor evidencia en cuando a esto. Actualmente está siendo llevado a cabo un ensayo multi-institucional, aleatorizado, no inferior, de fase III que incluirá al menos 320 pacientes con cáncer de vejiga T1-T4, N0-N1, M0, llamado RAZOR, que comprará finalmente la CRAR y la CRA en cáncer de vejiga. Estos resultados podrían tenerse dentro de este año y dar mayor evidencia en cuanto a cuál procedimiento podría traer mayores beneficios para el paciente. (32)

Finalmente dentro de lo que es necesario subrayar de los estudios que se tienen hasta la fecha, además de que aún no se tiene una respuesta certera de los reales beneficios de la CRAR, es que estos se han llevado a cabo principalmente en centros de derivación y con alta experiencia en cirugía robótica, lo cual puede ser una de las razones de sus buenos resultados. De hecho, diversos estudios han demostrado

que en cuanto a la curva de aprendizaje, son necesarias al menos 20 intervenciones para realizar correctamente la cistectomía y 30 para la linfadenectomía, número que es más fácil de obtener en este tipo de centros. (33,34)

Esto nos lleva a recalcar la dificultad de extrapolar los resultados a otros centros con menor experiencia en este procedimiento.

CONCLUSIONES

La urología ha sido una especialidad de la medicina que ha incorporado nuevas tecnologías para el tratamiento de distintas patologías, procurando reducir la morbi-mortalidad del paciente, además de hacer más eficientes los procesos involucrados.

Dentro de esto, la cirugía mínimamente invasiva, especialmente la robótica, se enmarca como una tendencia que es cada vez más importante, no sólo por beneficios que trae al paciente en cuanto a menor tiempo de recuperación y hospitalización, reducción del dolor, resultados estéticos y regreso al trabajo más rápido, sino que también gracias a la facilidad del aprendizaje del cirujano, respecto a cirugías como la laparoscópica.

Analizando la evidencia publicada, es posible concluir que la CRAR se puede realizar de forma segura con un tiempo operatorio mayor que la CRA, aunque dentro de límites aceptables, con poca pérdida de sangre y bajas tasas de transfusión. Los riesgos de las complicaciones intraoperatorias son bajas, con tasas de complicaciones para cualquier grado y grado 3 de complicaciones a los 90 días levemente menores con RARC que con CRA. La falta de evidencia sólida y de alta calidad limita la fuerza de los datos.

Por tanto, creemos que, siendo este procedimiento tan reciente, aún existe insuficiente experiencia y evidencia del uso de esta en cáncer de vejiga músculo-invasor, pero que los resultados actuales tienden a resultados no inferiores y positivos en cuanto a la CRAR vs la CRA.

Es necesario sí recalcar la importancia del entrenamiento y la experiencia del cirujano en este tipo de cirugías, siendo la práctica necesaria para la realización a cabalidad de estos procedimientos.

REFERENCIAS

1. Barcash G, Glied S. New Technology and Health Care Costs — The Case of Robot-Assisted Surgery. *N Engl J Med* 2010; 363:701-704. August 19, 2010.
2. Tan JL et al. Comparison of perioperative, renal and oncologic outcomes in robotic-assisted versus open partial nephrectomy. *ANZ J Surg.* 2017 Sep 18.
3. Novara G. et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical

- prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):431-52.
4. Ficarra V et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):418-30.
 5. J.A. Witjes, E. Compérat, N.C. Cowan, G. Gakis, T. Lebrét, A.G. van der Heijden, et al. Muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *European Association of Urology Guidelines (2016)*, pp. 22-33
 6. Mandel N.M., Mandel S. (2017) Systemic Therapy for Bladder Cancer. In: Ozyigit G., Selek U. (eds) *Principles and Practice of Urooncology*. Springer, Cham
 7. Kamat AM et al. *Bladder Cancer. Lancet.* 2016 Dec 3;388(10061):2796-2810
 8. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin* 2013 Jan;63:11-30.
 9. Ferlay, J. et al. GLOBOCAN 2012 v1.1, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr> (2014).
 10. Antoni, S. et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *European Urology*, Volume 71 , Issue 1 , 96 – 108(2017)
 11. A.B. Smith, A.M. Deal, M.E. Woods, et al. Muscle-invasive bladder cancer: evaluating treatment and survival in the National Cancer Data Base. *BJU Int*, 114 (2014), p. 719
 12. M. Burger, J.W. Catto, G. Dalbagni, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 63 (2013), p. 234
 13. Hounsoms LS, Verne J, McGrath JS, Gillatt DA. Trends in operative caseload and mortality rates after radical cystectomy for bladder cancer in England for 1998–2010. *Eur Urol.* 2015;67(6):1056–62
 14. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, Raj G, Bochner BH, Dalbagni G, Herr HW, Donat SM. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol.* 2009;55:164–174
 15. Menon M, Hemal AK, Tewari A, et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int.* 2003;92:232–236.
 16. Burak Turna, Monish Aron, Georges-Pascal Haber, Inderbir S. Gill y Jihad H. Kaouk. Robotic radical cystectomy. *Arch. Esp. Urol.* vol.60 no.4 may. 2007
 17. Kevin G. Chan, Khurshid Guru, Peter Wiklund, James Catto, Bertram Yuh, Giacomo Novara, Declan G. Murphy, Tareq Al-Tartir, Justin W. Collins, Ali Zhumkhawala, Timothy G. Wilson. Robot-assisted Radical Cystectomy and Urinary Diversion: Technical Recommendations from the Pasadena Consensus Panel. *European Urology* 67 (2015) 423–431
 18. Parekh DJ, Messer J, Fitzgerald J, Ercole B, Svatek R. Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. *J. Urol.* 189(2), 474–479 (2013)
 19. Nix J, Smith A, Kurpad R, Nielsen ME, Wallen EM, Pruthi RS. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. *Eur.Urol.* 57(2), 196–201 (2010)
 20. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg D et al. Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: a randomized clinical trial. *Eur.Urol.* 67(6), 1042–1050 (2015).
 21. Khan MS et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *European Urology*, Volume 69, Issue 4 , 613 – 621(2016)
 22. Atalla K et al. Robotic-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy for management of bladder cancer: review of literature and randomized trials. *Future Oncol.* 2017 Jun;13(13):1195-1204.
 23. Moschini M et al. Critical Review of Outcomes from Radical Cystectomy: Can Complications from Radical Cystectomy Be Reduced by Surgical Volume and Robotic Surgery? In *European Urology Focus*. April 2016 2(1):19-29
 24. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-196.
 25. Yuh B, et al. Systematic Review and Cumulative Analysis of Oncologic and Functional Outcomes after Robot-assisted Radical Cystectomy. *Eur Urol* (2015)
 26. Palazzetti A et al. Systematic review of perioperative outcomes and complications after open, laparoscopic and robot-assisted radical cystectomy. *Actas Urol Esp.* 2017 Sep;41(7):416-425.
 27. Bansal SS et al. Cost analysis of open radical cystectomy versus robot-assisted radical cystectomy. *BJU Int.* 2017 Oct 6
 28. Smith A et al. Cost analysis of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol.* 2010 Feb;183(2):505-9.
 29. Lee R, Ng CK, Shariat SF, et al. The economics of robotic cystectomy: cost comparison of open versus robotic cystectomy. *BJU Int.* 2011 Dec; 108:1886-92
 30. Leow JJ et al. Propensity-matched comparison of morbidity and cost of open and robot-assisted radical cystectomies: a contemporary population-based analysis in the United States. *Eur Urol.* Sep;66(3):569-76.
 31. Martin AD, Nunez RN, Castle EP. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy: a complete cost analysis. *Urology.* 2011 Mar; 77:621-5
 32. Smith ND, Castle EP, Gonzalgo ML et al. The RAZOR (randomized open vs robotic cystectomy) trial: study design and trial update. *BJU Int.* 115(2), 198–205 (2015)
 33. Hayn MH, et al. The learning curve of robot-assisted Radical cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *EurUrol.* 2010;58:197-202.
 34. Schumacher MC et al. Surgery-related complications of robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion. *Urology.* 2011;77:871-6