



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**AVALUACIÓ DE LA QUALITAT DE VIDA DELS  
PACIENTS AMB TUMOR VESICAL SUPERFICIAL  
SOTMESOS A TRACTAMENT AMB BCG O  
MITOMICINA C ENDOVESICAL**

Tesi Doctoral presentada

per

**Ivanna Valverde Vilamala**

Directors de la tesi

Dr. Luís Ibarz Servio

Dr. Antoni Gelabert Mas

Tutor: Dr. Luís Ibarz Servio



## **TESI DOCTORAL**

Avaluació de la qualitat de vida dels pacients amb tumor vesical superficial sotmesos a tractament amb BCG o Mitomicina C endovesical.

### **Realitzada per:**

Ivanna Valverde Vilamala

Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona

Registrada en el programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques amb la referència RD 99/2011

### **Dirigida per:**

Dr. Luís Ibarz Servio

Dr. Antoni Gelabert Mas

Tutor: Dr. Luís Ibarz Servio

Barcelona, juliol 2018

**L'autora declara que no té conflicte d'interessos i que es tracta d'una obra original.**



**DEDICATÒRIA:**

Al meu marit, l'Oriol, per creure amb mi i per l'amor que mai es cansa de demostrar-me.

Als meus pares, Quico i Angi, per estar sempre al meu costat i per haver lluitat per  
donar-me un futur brillant.

Als meus sogres, Josep, i sobretot a la Trini, que malgrat que no ha pogut viure el  
desenllaç d'aquest projecte, sempre va saber que ho aconseguiria.



## AGRAÏMENTS

Al Dr. Luís Ibarz, co-director i tutor d'aquesta tesi, per haver-me acompanyat des dels inicis de la meva formació com a especialista i haver-me ajudat i recolzat a finalitzar aquesta tesi.

Al Prof. Antoni Gelabert, co-director d'aquesta tesi, per haver-me guiat en aquest projecte amb els seus valuosos consells i la seva gran experiència professional i acadèmica.

Al Dr. Pere Roura, sense ell hagués sigut impossible tirar endavant aquest projecte, per la seva completa dedicació i professionalitat.

Als Drs. Carles González i Roberto Martínez, que sense la seva aportació, aquesta tesi doctoral no existiria. Sempre els estaré agraïda per haver-me donat aquesta oportunitat.

A la Sra. Núria Juvanteny, qui va començar amb mi el llarg camí d'aquest treball, i a qui li he d'agrair que m'ajudés a seguir-lo tirant endavant.

A les Sres. Pilar Ibañez i Julia Alonso, grans professionals de l'Hospital Germans Trias i Pujol, que han col·laborat de manera impecable en aquesta tesi.

A les Sres. Mercè Palomar i Esther Sánchez, juntament amb el Dr. Sergi Bernal, brillants professionals de l'Hospital de Mataró, que van acceptar col·laborar en aquest projecte i em van posar les coses molt fàcils amb la seva gran organització i il·lusió.



Al Dr. José Ruiz i la Sra. Flor Rodríguez, companys de l'Hospital de l'Esperit Sant, que des d'un primer moment no van dubtar a donar-me un cop de mà, gràcies.

A les Sres. Carme Autet i Maica Soley, companyes del nostre Hospital Universitari de Vic, que van mostrar una dedicació completa a aquesta tesi.

A la Sra. Gemma Basagaña, per la seva ajuda desinteressada, gran professional i sobretot gran persona.

A la Sra. Núria Robusté, companya de l'Hospital de Campdevàrol, agrair-li l'ajuda que em va oferir des de que se li va proposar participar en aquest projecte.

Al Dr. Dani Badia, per la seva ajuda ràpida i desinteressada en la confecció de la portada d'aquesta tesi doctoral.

A les meves amigues Mar, Marta i Aurora, amb qui he viscut des dels inicis el llarg camí per a realitzar aquesta tesi, gràcies per estar-hi sempre que us he necessitat.

Moltes gràcies a tota la meva família i amics, sense vosaltres no seria qui sóc ara.





## ÍNDEX

1. Introducció.....	5
1.1. Neoplàsia de bufeta.....	7
1.1.1. Epidemiologia.....	7
1.1.2. Factors de risc.....	9
1.2. Neoplàsia vesical no-múscul invasiva.....	10
1.2.1. Grau histològic.....	11
1.2.2. Carcinoma in situ.....	12
1.2.3. Diagnòstic.....	13
1.2.4. Tractament i adjuvència. Protocols.....	15
1.2.4.1. Adjuvència. Immunoteràpia i quimioteràpia endovesical: BCG i Mitomicina C.....	19
1.2.4.1.1. Mitomicina C. MMC immediata.....	19
1.2.4.1.2. BCG.....	20
1.2.4.1.3. Tractaments adjuvants segons l'estratificació del risc.....	23
1.2.5. Seguiment.....	26
1.3. Evidència de l'eficàcia del tractament adjuvant amb BCG front MMC.....	27
1.3.1. Comparació entre BCG i MMC endovesical.....	27
1.4. Efectes adversos del tractament endovesical.....	32
1.4.1. Efectes adversos de la Mitomicina C.....	32
1.4.2. Efectes adversos de la BCG.....	34
1.4.3. Reducció de la dosis de BCG (1/3) per disminuir els efectes adversos.....	40
2. Avaluació de la qualitat de vida relacionada amb la salut.....	43
2.1. Qualitat de vida en pacients amb tumor vesical no-múscul infiltrant.....	46
2.1.1. Qualitat de vida dels pacients amb tumor vesical superficial sotmesos a tractament endovesical.....	47

2.2. Qüestionaris.....	51
2.2.1. SF-36.....	51
2.2.2. <i>International Prostate Symptom Score (IPSS)</i> .....	52
2.2.3. <i>Overactive Bladder Questionnaire Short Form (OAB-q SF)</i> .....	54
2.2.4. Qüestionari sobre la tolerància al tractament.....	56
3. Hipòtesi i objectius.....	59
3.1. Hipòtesi.....	61
3.2. Objectius.....	61
4. Material i mètodes.....	63
5. Resultats.....	77
5.1. Resultats de l'estudi estadístic de la mostra pels qüestionaris validats.....	79
5.1.1. Resultats de SF-36.....	80
5.1.2. Resultats de l'IPSS.....	85
5.1.3. Resultats de l'OAB-q SF.....	88
5.2. Resultats del qüestionari de tolerabilitat al tractament.....	89
5.2.1. Rol social.....	89
5.2.2. Simptomatologia.....	90
5.2.3. Clínica sistèmica.....	91
5.2.4. Tolerabilitat global.....	92
5.3. Anàlisi individual de cada ítem del qüestionari de tolerabilitat al tractament segons el número de sessió.....	95

5.4. Anàlisi individual de cada ítem del qüestionari de tolerabilitat al tractament segons el tipus de tractament rebut.....	99
5.5. Comparativa dels resultats dels qüestionaris validats front el no validat.....	105
5.6. Abandonaments.....	115
6. Discussió.....	117
7. Limitacions de l'estudi.....	133
8. Conclusions.....	137
9. Bibliografia.....	141
10. Abreviatures.....	155
11. Índex de taules.....	158
12. Índex de figures.....	160
13. Annexes.....	163
13.1 Annex I: Aprovació de l'estudi pel Comitè Ètic.....	165
13.2 Annex II: Consentiment informat per participar a l'estudi.....	169
13.3 Annex III: Qüestionari entregat als pacients de l'estudi.....	175
13.4 Annex IV: Anàlisi individual de cada ítem del qüestionari de tolerabilitat al tractament segons el número de sessió.....	187
13.5 Annex V: Anàlisi individual de cada ítem del qüestionari de tolerabilitat al tractament segons el tipus de tractament rebut.....	191
13.6 Annex VI: Certificat de direcció.....	201



# **1. Introducció**





## **1.1. Neoplàsia de bufeta.**

### **1.1.1. Epidemiologia**

Des del punt de vista epidemiològic, el càncer de bufeta suposa, aproximadament, el 2% de tots els tumors malignes.

El càncer de bufeta és la neoplàsia més comuna del tracte genitourinari. La incidència és de 10,1 homes per 100.000 en front de 2,5 dones per 100.000 (amb una menor incidència en els països de l'est europeu). És el setè càncer més comú en homes i el dissetè en dones. És tres vegades més prevalent en caucàsians que a la població de raça negra<sup>1,2</sup>. Als EEUU i Europa representa el 4,4% dels nous diagnòstics de càncer. A Espanya el càncer de bufeta és el 5è tipus de tumor més comú (el quart més comú en homes), i representa el 6,4% dels nous diagnòstics de càncer en homes i dones<sup>3</sup>.

La incidència a l'estat espanyol és de 20,7 casos per 100.000 habitants, el quart més elevat d'Europa, després de Bèlgica, Dinamarca i Malta. La incidència anual és de 11.539 nous casos. Espanya té la tercera incidència més elevada de tumor vesical a Europa en homes (39 casos per 100.000 habitants) i el 26è lloc a Europa en dones (5,3 casos per 100.000 habitants)<sup>3</sup>.

La incidència del tumor vesical augmenta amb l'edat, essent més freqüent en pacients majors de 65 anys.

La mortalitat mundial global (per 100.000) és de 4 homes enfront de 1,1 dones.

Aproximadament el 75-85% de neoplàsies vesicals estan confinades a la mucosa (Ta, Cis) o submucosa (T1) (no-múscul invasius). S'estima que entre un 10-20% d'ells evolucionarà cap a formes invasives múscul-infiltrants; mentre que per sobre del 75% recorreran<sup>3</sup>. Per altra banda, hi ha un 30% de neoplàsies vesicals que debutaran com a formes infiltrants en el moment del diagnòstic.

En el moment del diagnòstic inicial, es distribueixen aproximadament en el 70% dels casos com a Ta, el 20% T1 i el 10% Cis.

A Espanya es van detectar una proporció més elevada de formes més agressives, 42,3% d'estadis T1 i 43,7% de tumors d'alt grau de malignitat. D'això se'n dedueix que hi ha perfils més agressius a l'estat espanyol, on el 51% de tumors vesicals primaris són carcinomes papil·lars d'alt grau<sup>3</sup>.

En la següent taula es mostra l'estratificació dels tumors de bufeta segons la classificació del TNM, en funció de les estructures que envaeixen, o la seva disseminació local o a distància.

**Taula 1. Classificació TNM del càncer de bufeta<sup>4</sup>**

**T Primary tumour**

<b><i>TX</i></b>	<i>Primary tumour cannot be assessed</i>
<b><i>T0</i></b>	<i>No evidence of primary tumour</i>
<b><i>Ta</i></b>	<i>Non-invasive papillary carcinoma</i>
<b><i>Tis</i></b>	<i>Carcinoma in situ: 'flat tumour'</i>
<b><i>T1</i></b>	<i>Tumour invades subepithelial connective tissue</i>
<b><i>T2</i></b>	<i>Tumour invades muscle</i>
	<b><i>T2a</i></b> <i>Tumour invades superficial muscle (inner half)</i>
	<b><i>T2b</i></b> <i>Tumour invades deep muscle (outer half)</i>
<b><i>T3</i></b>	<i>Tumour invades perivesical tissue:</i>
	<b><i>T3a</i></b> <i>Microscopically</i>
	<b><i>T3b</i></b> <i>Macroscopically (extravesical mass)</i>
<b><i>T4</i></b>	<i>Tumour invades any of the following: prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall</i>
	<b><i>T4a</i></b> <i>Tumour invades prostate, uterus, or vagina</i>
	<b><i>T4b</i></b> <i>Tumour invades pelvic wall or abdominal Wall</i>

**N Lymph nodes**

<b><i>NX</i></b>	<i>Regional lymph nodes cannot be assessed</i>
<b><i>N0</i></b>	<i>No regional lymph node metastasis</i>
<b><i>N1</i></b>	<i>Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)</i>
<b><i>N2</i></b>	<i>Metastasis in multiple lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)</i>
<b><i>N3</i></b>	<i>Metastasis in a common iliac lymph node(s)</i>

**M Distant metastasis**

<b><i>MX</i></b>	<i>Distant metastasis cannot be assessed</i>
<b><i>M0</i></b>	<i>No distant metastasis</i>
<b><i>M1</i></b>	<i>Distant metastasis</i>

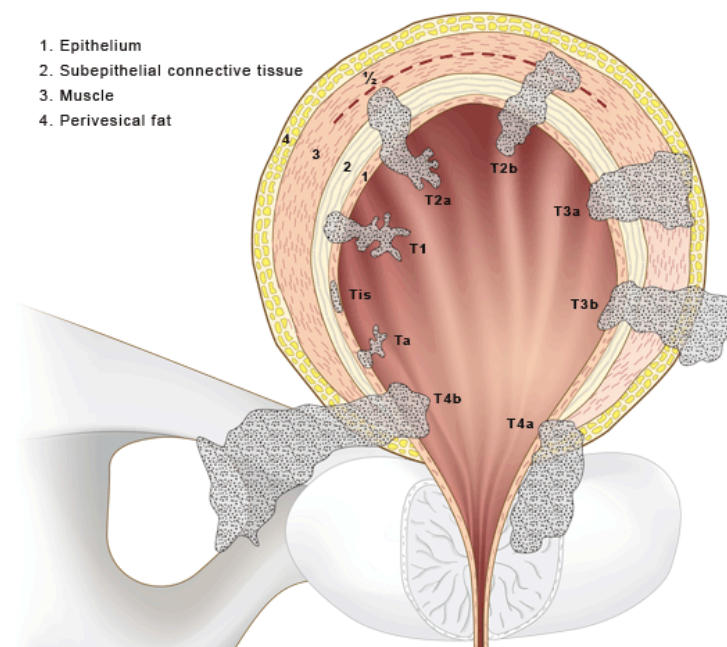
### **1.1.2. Factors de risc**

Existeixen varis factors de risc relacionats amb l'aparició de neoplàsies vesicals<sup>6</sup>:

- a. L'exposició a agents laborals (amines aromàtiques), en el 10% dels casos<sup>5</sup>.
- b. El tabac, multiplica per quatre el risc de sofrir un càncer de bufeta, representa el 50% dels casos<sup>7</sup>.
- c. Abús d'analgèsics (fenacetina)<sup>5</sup>.
- d. Edulcorants artificials (sacarina, ciclamats)<sup>5</sup>.
- e. Cistitis crònica, esquistosomiasis (*S. haematobium*: 70% escamós, 30% urotelial), càlculs vesicals, TBC genitourinària, portadors de sonda permanent, etc.<sup>5</sup>
- f. Irradiació pelviana (risc per 2 o 4) incrementant el risc de càncer de bufeta de 5 a 10 anys després del tractament<sup>5</sup>.
- g. Tractament amb Ciclofosfamida (risc per 9)<sup>5</sup>.
- h. La malaltia dels peus negres (ingesta d'arsènic)<sup>5</sup>.
- i. Trasplantament renal (immunosupressió perllongada)<sup>5</sup>.
- j. Predisposició genètica<sup>5</sup>.

## 1.2. Neoplàsia vesical no-múscul invasiva

El tumor vesical superficial és la degeneració neoplàsica de les cèl·lules de l'epiteli transicional de la bufeta que només afecta a la mucosa sense sobrepassar la làmina pròpia.



**Figura 1. Esquema dels diferents tipus de neoplàsia vesical segons el nivell d'invasió de la paret vesical.** Font: Oncology Encyclopedia (Internet). Recuperat de: <http://oncolex.org/Bladder-cancer>

Dins el grup de càncers no infiltrants de bufeta en trobem tres grups. A partir del sistema de classificació TNM, existeixen els tumors papil·lars confinats a la mucosa que es classifiquen com a Ta i els que envaeixen la làmina pròpia com a T1. Un cas apart és el carcinoma in situ (apartat 1.2.2.).

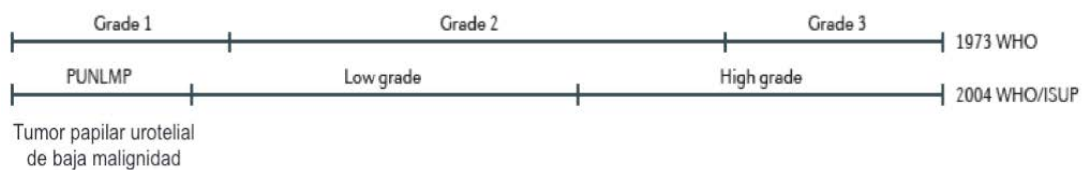
Ambdós tumors es poden extirpar a través de la resecció transuretral de bufeta (RTU) i segons la seva anatomia patològica aniran seguits de diferents propostes terapèutiques.

### 1.2.1. Grau histològic

En l'actualitat, s'utilitza la classificació histològica publicada per la OMS al 2004 que varia de la utilitzada prèviament, creada al 1973<sup>8</sup> (taula 2).

**Taula 2. Classificació de la OMS al 1973<sup>8</sup> i al 2004<sup>9</sup>**

<p><b>1973 WHO grading</b></p> <p><i>Urothelial papilloma</i></p> <p>Grade 1: well differentiated</p> <p>Grade 2: moderately differentiated</p> <p>Grade 3: poorly differentiated</p>
<p><b>2004 WHO grading System (papillary lesions)</b></p> <p><i>Urothelial papilloma (completely benign lesion)</i></p> <p>Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)</p> <p>Low-grade (LG) papillary urothelial carcinoma</p> <p>High-grade (HG) papillary urothelial carcinoma</p>



**Figura 2. Estratificació dels tumors segons el grau en les classificacions de la OMS de 2004 i 1973<sup>10</sup>**

Així doncs, en l'actualitat s'utilitza per la classificació histològica, la nomenclatura d'alt o de baix grau<sup>9</sup>.

### **1.2.2. Carcinoma in situ**

El carcinoma in situ (Cis) és un tipus de neoplàsia vesical plana, que s'engloba dins del grup dels tumors vesicals no-múscul invasius. És, per definició, un càncer d'alt grau histològic (AG)<sup>11</sup>.

La presència d'un Cis és un factor de risc de recurrència i de progressió.

Es pot classificar en tres tipus<sup>12</sup>:

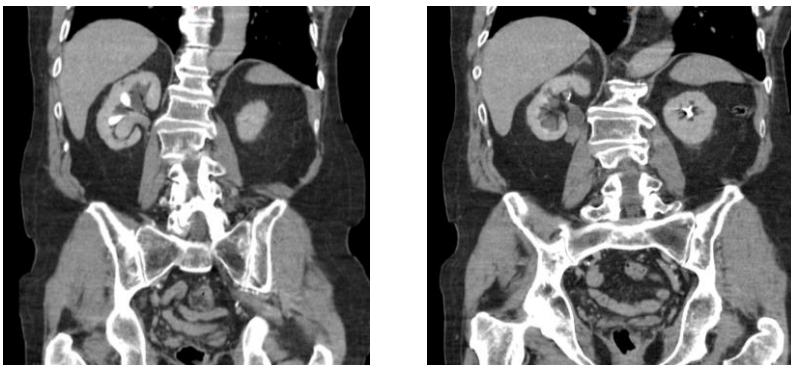
- I. *Primari*: sense que hagin existit neoplàsies vesicals prèvies (1-2% dels casos nous).
- II. *Secundari*: es diagnostica durant el seguiment en pacients amb tumors vesicals previs.
- III. *Concurrent*: apareix en presència de tumors vesicals exofítics (en el 8% dels casos).

Sense un tractament adequat, aquest tipus de neoplàsia progressa en un 54% dels casos a tumor múscul invasiu (T2)<sup>11</sup>.

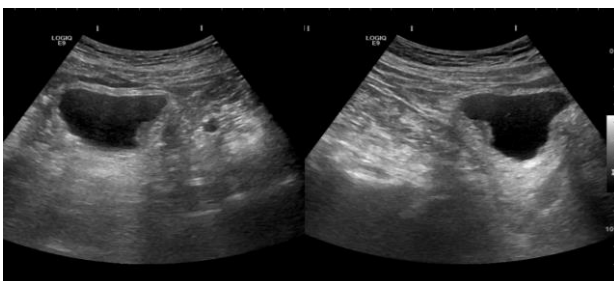
### 1.2.3. Diagnòstic

Per arribar al correcte diagnòstic d'aquest tipus de patologia, s'ha de fer ús, a més d'una bona anamnesis, d'un seguit d'eines que confirmen la sospita diagnòstica.

- L'*hematúria* és el símptoma més característic amb el que es donen a conèixer la major part de neoplàsies vesicals (Ta, T1). En canvi, rarament es manifesten amb símptomes irritatius del tracte urinari inferior, que és la targeta de presentació dels Cis. Síntomes obstructius són orientatius de tumors prop de la uretra o del coll vesical. El dolor abdominal, pelvià o ossi poden indicar malaltia a distància<sup>13</sup>.
- *Radiologia*. L'Uro-TC (molt útil també en l'estudi dels tumors del tracte urinari superior) i l'ecografia de l'aparell urinari, són exploracions de les que es disposa per l'estudi de presumpció d'aquesta patologia. Són importants per a detectar tumors sincrònics del tracte urinari superior, que ocorren en el 5% de pacients amb càncer vesical<sup>13</sup>.



**Figura 3. Defecte de repleció ureteral en Uro-TC**



**Figura 4. Troballa de formació endovesical mitjançant ecografia renovesical**



- Les *citologies d'orina* tenen una elevada sensibilitat en els tumors d'alt grau histològic (en tot el tracte urinari), malgrat que la seva sensibilitat disminueix en els de baix grau. Tenen gran rellevància en el diagnòstic del Cis amb una sensibilitat > al 90%. Cal tenir present que una citologia negativa no exclou la presència d'un tumor de baix grau.
- *Anàlisis moleculars en orina*. Hi ha varis estudis on s'està intentant identificar marcadors solubles o associats a cèl·lules. Malgrat que alguns d'ells tenen una elevada sensibilitat enfront les citologies d'orina, tenen una baixa especificitat<sup>14</sup>, especialment en tumors de baix grau histològic<sup>15</sup>, pel que fa que es posi en dubte la seva utilitat i que se'n justifiquin els costos. Malgrat això, encara que faltin estudis per poder incloure aquests marcadors per les decisions clíniques, estudis recents han identificat situacions, en particular en els tumors d'alt grau, on aquestes molècules poden ser beneficioses pel diagnòstic i supervivència dels pacients<sup>16</sup>.

**Taula 3. Resum dels principals marcadors urinaris<sup>17</sup>**

Markers (or test specifications)	Overall sensitivity (%)	Overall specificity (%)	Sensitivity for high-grade tumours (%)	Point-of-care test	LE
UroVysion (FISH)	30-86	63-95	66-70	No	2b
Microsatellite analysis	58-92	73-100	90-92	No	1b
Immunocyt/uCyt +	52-100	63-79	62-92	No	2a
Nuclear matrix Protein 22	47-100	55-98	75-92	Yes	2a
BTA stat	29-83	56-86	62-91	Yes	3
BTA TRAK	53-91	28-83	74-77	No	3
Cytokeratins	12-88	73-95	33-100	No	3

BTA = bladder tumour antigen; LE = level of evidence.

- *Cistoscòpia*. Dóna el diagnòstic de confirmació de la neoplàsia vesical, amb excepció del Cis, el que requereix d'identificació mitjançant citologia o be d'altres tècniques com el FISH<sup>18</sup>.

### 1.2.4. Tractament i adjuvència. Protocols

El *gold* estàndard del tractament de la neoplàsia vesical no-múscul invasiva és la resecció transuretral de bufeta (RTU) (completa; biòpsia de la base tumoral per separat; BMN en casos de Cis; etc.).

Aquest tractament pot anar lligat a tractaments adjuvants (BCG, MMC) segons la probabilitat de recurrència i/o progressió que presenti el tumor<sup>19</sup>. En absència de tractament endovesical, un pacient amb neoplàsia vesical superficial té un 47% de probabilitats de recurrència als 5 anys del diagnòstic i un 9% de probabilitats de progressió a malaltia infiltrant<sup>20</sup>. El tractament endovesical disminueix el número de recurrències i retarda el temps de la primera recurrència comparat amb RTU sola.

La *EORTC* (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) pretenia crear unes taules que permetessin als uròlegs calcular els riscos de recurrència i progressió després de la RTU a partir dels resultats de 7 assajos clínics<sup>21</sup>. A partir de 6 factors clínics i patològics se'n va obtenir un sistema de puntuacions.

- Número de tumors
- Mida
- Existència de recurrència prèvia (< 1 any >)
- TNM (Ta front T1)
- L'existència d'un Cis
- Grau histològic del tumor (alt o baix grau histològic)<sup>21</sup>

L'objectiu d'aconseguir aquests percentatges de risc era poder ajudar als uròlegs a determinar els tractaments més apropiats i la freqüència de seguiment per aquests pacients.

Taula 4. Paràmetres utilitzats per calcular els percentatges de recurrència i progressió<sup>21</sup>

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumors		
Single	0	0
2 to 7	3	3
≥8	6	3
Tumor size		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤1 rec/yr	2	2
>1 rec/yr	4	2
T category		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total score	0-17	0-23

gives the probab  
and five years an  
intervals according to the  
probability of progression fo  
of zero (all good factors) is 0.

Fig. 1 – Time to first recurrence  
O = Observed number of recurrence  
patients.

Els factors pronòstics més importants per a la recurrència són el número de tumors, la seva mida i la recurrència prèvia. Els factors més importants respecte progressió tumoral serien la categoria T, el grau histològic i la presència de Cis<sup>21</sup>.

*Gontero et al*<sup>22</sup>. van identificar els factors més importats respecte supervivència càncer-específica i global en la neoplàsia vesical, com ara edat >70 anys, mida tumoral >3cm i presència de Cis. Aquests pacients s'haurien de tractar més agressivament pel risc de progressió. *Palou et al*<sup>23</sup>. van descriure que la presència de Cis a uretra prostàtica i sexe femení són factors pronòstics de recurrència, progressió i mortalitat càncer-específica en T1AG de bufeta dels pacients tractats amb BCG.

Alguns marcadors moleculars com ara el p53, ki-67, NMP22 i COX-2, podrien ajudar en determinar el pronòstic dels tumors vesicals, però encara no estan validats pel seu ús en la pràctica habitual<sup>21</sup>.

Els grups de risc es classifiquen en tres (taula 5):

- Pacients de baix risc: engloben aquest grup aquells tumors que tenen poca probabilitat de recurrència i progressió. Trobem: TaBG (baix grau), únics i menors de 3 cm. Sense Cis.
- Pacients de risc intermedi: Ta-T1, TaBG majors a 3 cm múltiples o recurrents (inclouen els que no corresponen als altres dos grups).
- Pacients d'alt risc: engloben a aquells pacients que tenen una major probabilitat de progressar a formes infiltrants. Inclou: tumors papil·lars d'alt grau (AG), T1 amb altres factors de risc (múltiples, recurrents), Cis primari o terciari, recurrents en la primera cistoscòpia de control i fracàs de la BCG en els tumors d'alt grau.

**Taula 5. Grups de risc Guidelines 2016-2017<sup>24</sup>**

<b>Risk group stratification</b>	<b>Characteristics</b>
<i>Low-risk tumours</i>	Primary, solitary, TaG1 (PUNLMP, LG*), < 3 cm, no CIS
<i>Intermediate-risk tumours</i>	All tumours not defined in the two adjacent categories (between the category of low- and high risk).
<i>High-risk tumours</i>	Any of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1 tumour</li> <li>• G3 (HG**) tumour</li> <li>• carcinoma in situ (CIS)</li> <li>• Multiple, recurrent and large (&gt; 3 cm) TaG1G2 /LG tumours (all features must be present)*.</li> </ul>
	<b><u>Subgroup of highest risk tumours:</u></b>
	T1G3/HG associated with concurrent bladder CIS, multiple- and/or large T1G3/HG and/or recurrent T1G3/HG, T1G3/HG with CIS in the prostatic urethra, some forms of variant histology of urothelial carcinoma, lymphovascular invasion.

**Taula 6. Probabilitat de recurrència i progressió d'acord a la puntuació total<sup>21</sup>**

Recurrence score	Probability of recurrence at 1 year		Probability of recurrence at 5 years		Recurrence risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Low risk
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)	Intermediate risk
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)	
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)	High risk

Progression score	Probability of progression at 1 year		Probability of progression at 5 years		Progression risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)	Low risk
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)	Intermediate risk
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)	High risk
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)	

Amb l'ajuda d'aquestes taules (taula 6) es pot discutir sobre quin és el tractament òptim pel benefici de cada pacient: una dosi única immediata, quimioteràpia endovesical, BCG amb manteniment o cistectomia<sup>21</sup>. Cal tenir en compte l'ajustament adequat de tractament per a cada pacient, ja que la pròpia malaltia i els tractaments que seguiran, afectaran, en major o menor grau, la seva percepció de la qualitat de vida<sup>25,26</sup>.

Recentment s'ha publicat un metaanàlisi que valorava la possibilitat d'utilitzar la BCG junt amb la MMC per tractar el tumor vesical superficial, obtenint millors resultats que la monoteràpia. Malgrat això, conclouen que són necessaris més estudis per plantejar-se aquesta opció de tractament<sup>27</sup>.

L'edat apareix associada a pitjors resultats en el càncer vesical d'alt risc, amb menors respostes a la BCG i major taxa de recurrència que els pacients joves<sup>28</sup>. La teràpia de manteniment s'hauria de donar amb precaució en pacients per sobre dels 70 anys i evitar-la per sobre dels 80 anys. Els anticoagulants podrien ser protectors contra les complicacions d'aquesta població, però poden disminuir l'eficàcia de la BCG<sup>29</sup>.

### **1.2.4.1. Adjuvència. Immunoteràpia i quimioteràpia endovesical: BCG i MMC.**

#### **1.2.4.1.1. Mitomicina C. MMC immediata**

La MMC és un antibiòtic antineoplàsic que actua inhibint la síntesis d'ADN cel·lular<sup>30</sup>.

Malgrat que s'ha demostrat que aquest tractament redueix el risc de recurrència en un 14% aproximadament, no s'ha observat una reducció en el risc de progressió entre els pacients sotmesos a RTU sola o els que se'ls hi ha administrat MMC posteriorment<sup>31</sup>. És un tractament indicat en tumors papil·lars (no Cis) de baix o de risc intermedi<sup>20</sup>.

La disúria i la freqüència són els efectes adversos més freqüents, que s'observen en un 41% dels casos<sup>20</sup>, junt amb la macrohematúria. Com a efectes sistèmics, les reaccions al·lèrgiques cutànies es presenten en un 1-3% dels casos<sup>20</sup>.

Està contraindicat l'ús de tractament endovesical si se sospita de perforació intra o extraperitoneal durant la cirurgia o si existeix sagnat actiu<sup>32</sup>.

Per un màxim benefici i per prevenir la reimplantació immediata de cèl·lules tumorals, la instil·lació ha d'administrar-se les primeres 24 hores després de la RTU<sup>33</sup>, tenint la seva màxima eficàcia quan s'administra les primeres 6 hores<sup>34</sup>. Si s'administra de forma més tardana, les cèl·lules s'implanten i es recobreixen de matriu extracel·lular.

En un metanàlisis de set estudis randomitzats (1476 pacients amb una mitjana de seguiment de 3,4 anys), la instil·lació immediata de quimioteràpia endovesical després de la RTU redueix significativament la taxa de recurrència comparat amb la RTU sola (reducció d'un 39%) tant en pacients amb tumors únics com múltiples. Tot i així, després d'una instil·lació, el 65,2% dels pacients amb múltiples tumors van presentar recurrència en comparació amb un 35% dels pacients amb tumors únics, indicatiu que una instil·lació única és insuficient en tumors d'alt risc<sup>35</sup>.

L'esquema actual és empíric i s'han plantejat noves estratègies per augmentar l'eficàcia d'aquest tractament<sup>36</sup>.

Un estudi aleatoritzat ha demostrat que l'adaptació del pH urinari, la disminució de l'excreció urinària i el tamponament de la solució intravesical redueixen les taxes de recidiva<sup>37</sup>.

Per millorar l'eficàcia de la MMC s'han realitzat alguns estudis utilitzant microones que indueixen hipertèrmia<sup>38</sup> o el sistema EMDA (*Electromotive Drug Administration*) en pacients amb tumors d'alt risc. La hipertèrmia actuaria incrementant la disponibilitat de Mitomicina activa. La mort cel·lular que provoca és major en cèl·lules hipòxiques, com les que conformen la neoplàsia vesical, fet que aniria a favor de l'ús de MMC amb hipertèrmia (no s'han trobat estudis on es valori si també incrementa l'activitat de la BCG)<sup>39</sup>. Malgrat això, encara aquests tractaments es consideren experimentals<sup>40,41</sup>.

#### 1.2.4.1.2. BCG.

*Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) és una vacuna derivada d'una soca atenuada de *Mycobacterium Bovis*<sup>42</sup>.

El 1976 *Morales et al.* van reportar el primer estudi amb bons resultats on avaluaven 9 pacients amb neoplàsia vesical superficial recurrent, tractats amb una dosi setmanal durant 6 setmanes, observant una resposta completa en 7 pacients (78%)<sup>20</sup>.

El mecanisme d'acció és bastant desconegut encara, però bàsicament es basa en incrementar la resposta immunològica local amb la producció de citocines activant una resposta immunològica precoç. S'ha observat un predomini en la producció d'IL-6 i IL-8. La IL-6 indueix la producció de cèl·lules *Natural Killer* (NK) activant la resposta de fase aguda. Les NK són essencials pel seu efecte citotòxic durant el tractament amb BCG. La IL-8 és una citocina proinflamatòria, que ja apareix des de la primera instil·lació<sup>43</sup>.

La monitorització de l'excreció urinària de la IL-2, podria ser una eina prometedora per ajustar dosis òptima de BCG<sup>44</sup>. També un augment en l'excreció urinària de TNF-alfa 4

hores després de la sisena instil·lació de BCG, té una forta relació amb l'absència de recurrències<sup>45</sup>.

Les proteïnes d'unió a la fibronectina existents a la superfície del micobacteri s'uneixen als receptors de la superfície de les cèl·lules urotelials iniciant un procés de senyalització intracel·lular que provoca activitat antitumoral<sup>46</sup>.

La unió subòptima de la BCG als receptors podria explicar la no resposta d'alguns pacients a aquest tractament.

Les partícules de la BCG poden ser internalitzades i processades, especialment en les cèl·lules tumorals d'alt grau de malignitat, produint canvis en el fenotip de la cèl·lula tumoral que activin, convertint-se en cèl·lules presentadores d'antígens i activant una resposta immunològica.

La BCG internalitzada també pot incrementar la producció d'òxid nítric citotòxic (NO) en les cèl·lules tumorals. Aquesta substància, a grans concentracions, pot causar danys a l'ADN, efectes citostàtics i citotòxics<sup>43</sup>.

La màxima resposta immune es va observar després de 4 instil·lacions setmanals. Es va concloure que la màxima estimulació immunològica contra els antígens del micobacteri requeria de sis instil·lacions de BCG. D'aquí que la pauta estàndard per la inducció sigui de sis instil·lacions, una per setmana<sup>20</sup>.

Després d'un tractament amb BCG, la inflamació i el granuloma són les troballes histològiques que indiquen una millor resposta respecte a la prevenció en les recurrències i en la progressió tumoral. L'absència d'aquestes troballes indica un major risc de recurrència i progressió. La biòpsia vesical després d'un tractament amb BCG es pot utilitzar com a marcador pronòstic a la resposta al tractament<sup>47</sup>.

Per millorar l'eficàcia de la BCG en el tractament de neoplàsies d'alt risc no infiltrants, pel que respecta a prevenir recurrències, s'ha estudiat l'associació amb aspirina o antiinflamatoris, fàrmacs molt usats per la població. Es creu que el seu efecte en la inhibició de la ciclooxigenasa (COX-2) aberrant que presenten alguns tumors com el vesical, podria contribuir en la prevenció de recurrències. No s'han trobat diferències significatives pel que respecta al risc de progressió, principalment si es pren aspirina<sup>48</sup>.



La combinació de BCG amb altres teràpies endovesicals ha demostrat bons resultats, com seria la combinació BCG-Interferó (seguiment de 2 anys taxes lliures de recurrència del 59-45%)<sup>20</sup>. En una revisió de la base de dades de la *Cochrane* es pretenia valorar l'efecte sinèrgic d'activitat antitumoral de l'INF-alfa i BCG, per poder utilitzar en casos de no responedors a la dosi estàndard o aquells que no la toleraven. En aquesta revisió amb 1231 participants es va poder concloure la baixa o molt baixa qualitat de l'evidència pel que fa a recurrència o progressió, a més de que no hi havia dades dels abandonaments degut a efectes adversos. Tampoc es va poder corroborar amb una evidència important, l'increment en el temps de recurrència d'aquesta associació enfront la BCG sola<sup>49</sup>.

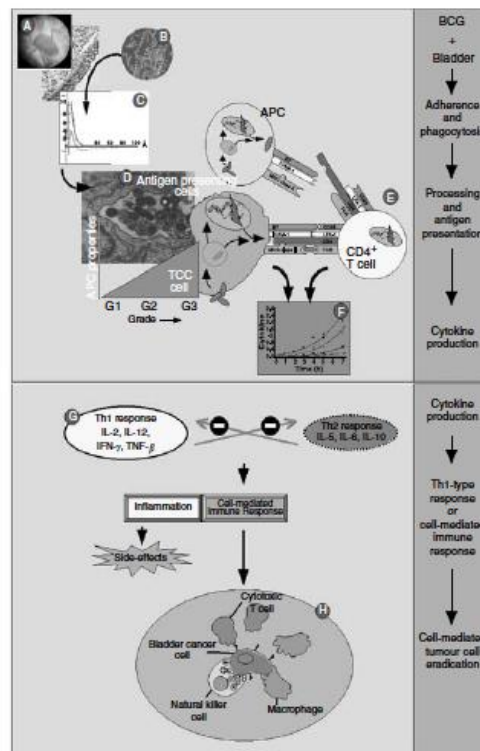


Figura 5. Esquema simplificat del suposat mecanisme d'acció de la BCG en l'eradicació de la cèl·lula tumoral<sup>43</sup>

### 1.2.4.1.3. Tractaments adjuvants segons l'estratificació del risc

La indicació de tractament endovesical adjuvant dependrà del risc de recurrència i progressió de la malaltia (taules 7 i 8). Així, els tumors amb alt risc de progressió es recomana 1 any de tractament amb BCG de manteniment. Els tumors amb risc intermedi o elevat de recurrència i risc intermedi de progressió, s'ha comprovat que un any de manteniment amb BCG aporta una major efectivitat que els quimioteràpics per prevenir la recurrència, però amb major taxa d'efectes adversos (front la quimioteràpia), pel que en aquests casos es pot valorar, segons cada cas, l'ús de quimioteràpics com a primera opció<sup>21</sup>.

L'ús de MMC perioperatòria seguida de BCG no demostra un major benefici que la BCG sola pel tractament dels tumors d'alt risc, essent necessaris més estudis randomitzats<sup>50</sup>.

**Taula 7. Recomanacions de tractament en tumors Ta, T1 i Cis segons l'estratificació del risc<sup>24</sup>**

Risk category	Definition	Treatment recommendation
<i>Low-risk tumours</i>	Primary, solitary, TaG1 (PUNLMP, LG), < 3 cm, no CIS	One immediate instillation of intravesical chemotherapy after TURB.
<i>Intermediate-risk tumours</i>	All tumours not defined in the two adjacent categories (between the category of low and high risk).	In patients with previous low recurrence rate (less than or equal to one recurrence per year) and expected EORTC recurrence score < 5, one immediate instillation of intravesical chemotherapy after TURB. In all patients either one-year full-dose BCG treatment (induction plus three-weekly instillations at three, six and twelve months), or instillations of chemotherapy (the optimal schedule is not known) for a maximum of one year.
<i>High-risk tumours</i>	Any of the following: T1 tumours; G3 (HG) tumour; CIS; Multiple, recurrent and large (> 3 cm) TaG1G2/LG tumours (all features must be present).	Intravesical full-dose BCG instillations for one to three years or radical cystectomy (in highest-risk tumours - see below).
	<i>Subgroup of highest-risk tumours</i>	
	T1G3/HG associated with concurrent bladder CIS, multiple and/or large T1G3/HG and/or recurrent T1G3/HG, T1G3/HG with CIS in the prostatic urethra, some forms of variant histology of urothelial carcinoma, LVI	Radical cystectomy should be considered.  In those who refuse or are unfit for RC intravesical full-dose BCG instillations for one to three years.
	BCG-refractory tumours.	Radical cystectomy is recommended.

**Taula 8. Tractament adjuvant segons el grup de risc<sup>51</sup>**

GRUP	TRACTAMENT ADJUVANT
BAIX RISC	MMC postoperatòria
RISC INTERMEDI	MMC
ALT RISC (INCLOU CIS)	BCG
RECIDIVA DE BAIX RISC	MMC postoperatòria
RECIDIVA RISC INTERMEDI DESPRÉS DE QT	Canvi de QT o BCG
RECIDIVA ALT RISC < 6 mesos	No. Cistectomia
RECIDIVA ALT RISC entre 6 m-3 anys	No. Cistectomia
RECIDIVA ALT RISC > 3 anys	BCG o MMC vs cistectomia
RECIDIVA COM CIS	MMC o Cistectomia

La primera opció terapèutica en el Cis són les instil·lacions amb BCG, tot i que en alguns casos es pot plantejar la cistectomia (sol implicar un sobretractament de la malaltia en el 40-50% dels casos)<sup>52</sup>.

S'aconsella un seguiment exhaustiu d'aquest tipus de neoplàsia, deixant la cistectomia reservada per aquells casos amb persistència de Cis malgrat haver completat el tractament amb BCG (confirmació per BMN post-tractament).

La resposta al tractament endovesical amb BCG o QT és un factor pronòstic important per la progressió posterior i mortalitat deguda a la neoplàsia vesical. Aproximadament, el 10-20% dels responedors poden progressar a formes infiltrants, enfront del 66% dels no responedors<sup>53</sup>.

Actualment, entre un 60-80% presenten una taxa de resposta completa si s'indica un tractament amb BCG de manteniment, i d'un 50% sense manteniment<sup>54</sup>. En els casos en què la BCG fracassa es pot intentar una nova tanda de BCG endovesical.

S'estan investigant múltiples opcions de tractament quan es dona un fracàs de les instil·lacions amb BCG: repetir la BCG, BCG amb interferó-alfa, quimioteràpia endovesical radical (amb thiotepa, doxorubicina, etc), Gemcitabina, MMC amb Gemcitabina, termoquimioteràpia (s'ha observat un 59% de reducció en la recurrència del tumor no-múscul invasiu vesical respecte MMC sola amb un percentatge de preservació vesical del 87,6%), teràpia fotodinàmica, texans, el sistema EMDA (*Electromotive Drug Administration*), teràpia seqüencial<sup>55</sup>...

Malgrat els beneficis que pot aportar el tractament complementari amb BCG, no tots els pacients amb neoplàsies superficials són tributaris a rebre'l, pel risc de toxicitat.

L'ús d'adjuvència endovesical com Mitomicina o BCG, no està exempta de risc.

La toxicitat pel tractament amb BCG s'ha de conèixer i s'han de tenir en compte algunes pautes: no es pot administrar durant les dues setmanes següents a la RTU, si existeix hematúria o infecció del tracte urinari inferior o després d'un sondatge vesical traumàtic. Tampoc es recomana en pacients immunocompromesos, malgrat que en la literatura hi ha descrit algun estudi on el tractament amb BCG per tumors d'alt risc és viable en aquests pacients, amb resultats comparables a la població sana<sup>56</sup>.

Sembla que l'administració de menys dosi de BCG és igual d'efectiva respecte el risc de progressió (tant en tumors d'alt grau com Cis), amb menys toxicitat<sup>20</sup>.

### 1.2.5. Seguiment

No existeixen unes pautes de seguiment amb un elevat grau d'evidència, però sí unes pautes de recomanacions, segons quina sigui l'agressivitat que tingui el tumor.

En la figura 6 s'exposa el resum del seguiment més acceptat.

<b>Baix risc</b>	<b>3 mesos</b>	(-)	<b>9 mesos</b>	(-)	<b>Anual</b>		<b>Altres exploracions</b>
	Cistoscòpia		Cistoscòpia		Cistoscòpia		
<b>Alt risc</b>	<b>3 mesos</b>	(-)	<b>3 mesos</b>	(-)	<b>6 mesos</b>	(-)	<b>Anual</b>
	Cistoscòpia i citologies		Cistoscòpia i citologies		Cistoscòpia i citologies		

----- 2 anys -----                      ----- 5 anys -----

**Figura 6. Pautes de seguiment segons el grau histològic<sup>20</sup>**

En tumors de baix risc s'aconsella cistoscòpia als 3 mesos de la RTU. Si aquesta és negativa, la següent es realitzarà als 9 mesos. Si també aquesta és negativa, es realitzaran anualment cistoscòpies fins a un període de 5 anys. Passats els 5 anys, el risc de recurrència en aquest grup és baix, per tant, es poden considerar altres formes de seguiment amb mètodes menys invasius que la cistoscòpia.

En tumors d'alt risc s'aconsella cistoscòpia i citologies d'orina als primers 3 mesos. Si aquestes són negatives, es realitzaran cada tres mesos fins a complir els 2 anys de la RTU. Posteriorment es realitzaran cada 6 mesos durant 5 anys i si en aquest període han sigut negatives, es repetiran anualment. Donada la naturalesa agressiva d'aquest tipus de tumor, ja que un 30% progressen, s'ha de tenir molta precaució i un seguiment molt estricte<sup>57</sup>. En aquest grup s'aconsella una prova d'imatge anual per a l'estudi del tracte urinari superior, ja que el risc de recurrència a la via urinària superior s'incrementa<sup>58</sup>.

## 1.3. Evidència de l'eficàcia del tractament adjuvant amb BCG front Mitomicina C

### 1.3.1. Comparació entre BCG i MMC endovesical

Aproximadament un 70% dels tumors vesicals recorren després de la resecció transuretral vesical. Un 5% es limiten a la mucosa (Ta). Pel contrari, entre un 30-50% dels T1 envaeixen la làmina pròpia progressant a un estadi superior o fins a malaltia metastàtica<sup>59</sup>.

La presència de tumor residual després d'una RTU incompleta resultarà en un fracàs del tractament. Predictors de baixa resposta al tractament són estadi T1, multifocalitat, gran mida tumoral, fracàs previ de tractament amb BCG, recidiva precoç després del tractament... Malgrat això, cap d'aquests criteris són d'exclusió. Repetint una RTU a les 6 setmanes de la primera, millorarà la selecció, reclassificant un 30% de pacients infraestadiats i eliminarà tumor residual en un altre 50%<sup>30</sup>.

Les guies clíniques recomanen que els pacients amb risc alt o intermedi de recurrència i risc intermedi de progressió s'haurien de tractar amb MMC o BCG<sup>30</sup>. Així doncs, en múltiples estudis, es recomana, tant MMC com BCG, com a tractament adjuvant en tumors de risc intermedi ja que els resultats en recurrència són similars; mentre que en alt risc es demostra la superioritat del tractament amb BCG<sup>60</sup>.

Les instil·lacions d'adjuvència endovesical per prevenir la recurrència tumoral vesical estan ben establertes, i en diferents metanàlisis es demostra la superior eficàcia del bacil de *Calmette-Guérin* (BCG) per prevenir-la.

Existeixen estudis randomitzats comparant l'eficàcia de la BCG front la Mitomicina C (quimioteràpia endovesical). L'evidència científica en els diferents estudis avala que l'adjuvència endovesical amb BCG amb tractament de manteniment (mínim un any), és efectiva i superior a l'administració de Mitomicina C per la progressió de les neoplàsies superficials vesicals, amb resultats estadísticament significatius. S'ha demostrat que el manteniment amb una dosi cada 3 mesos durant 3 anys no és superior que la teràpia d'inducció sola, pel que respecta a recurrència i progressió dels tumors d'alt risc<sup>61</sup>.

*Böhle et al*<sup>59</sup>. conclouen que es necessiten un mínim de 12 instil·lacions o un any de tractament per demostrar la superioritat de la BCG front la MMC en el risc de recurrència. A més, l'interval lliure de recurrència quan s'administra un terç de dosi de BCG en el manteniment també és més llarg que amb MMC<sup>62</sup>. Pel contrari, quan no existeix el manteniment, no estan demostrades les diferències entre els dos tractaments. En alguns estudis i metaanàlisis s'ha observat que la MMC amb manteniment és superior a la BCG sense manteniment<sup>63</sup>.

S'ha trobat una reducció del 32% en el risc de recurrència en pacients tractats amb BCG de manteniment, comparant amb MMC; mentre que existeix un 28% d'increment en el risc de recurrència en els estudis de BCG sense BCG de manteniment<sup>64</sup>.

També s'ha comprovat que la BCG de manteniment és més efectiva que la MMC en pacients tractats o no prèviament amb quimioteràpia. L'esquema més acceptat de pauta de manteniment seria 1 dosi per setmana durant tres setmanes als 3 i 6 mesos de la inducció i després cada 6 mesos fins a completar els 3 anys (mínim un any perquè sigui efectiu). Comparant un any de manteniment enfront 3 anys, els pacients presentaven unes taxes lliures de malaltia més elevades<sup>65</sup> si es mantenia 3 anys, però amb majors efectes secundaris. Es considera que amb un manteniment mínim d'un any ja es garanteix un bon control de la malaltia.

No hi havia diferències estadísticament significatives observant la progressió, supervivència global i supervivència càncer-específica entre els 2 tractaments exclusivament. L'estudi randomitzat i prospectiu de *Gardmark et al.* analitzava la progressió i supervivència després de 10 anys comparant MMC i BCG en pacients amb tumor vesical superficial d'alt risc. Els resultats obtinguts no permetien concloure que el tipus de tractament utilitzat diferís en el seu efecte sobre progressió o supervivència<sup>66</sup>.

En un meta-anàlisis de *Böhle et al.* utilitzant estudis publicats i no publicats, es comparava el risc de progressió segons si s'havia seguit un tractament amb BCG o amb MMC. Els resultats demostraven la superioritat de la BCG contra la progressió tumoral, únicament si hi havia hagut teràpia de manteniment<sup>59,67</sup>. Per tant, pacients amb risc de progressió, el tractament adjuvant de BCG amb manteniment hauria de ser el tractament d'elecció.

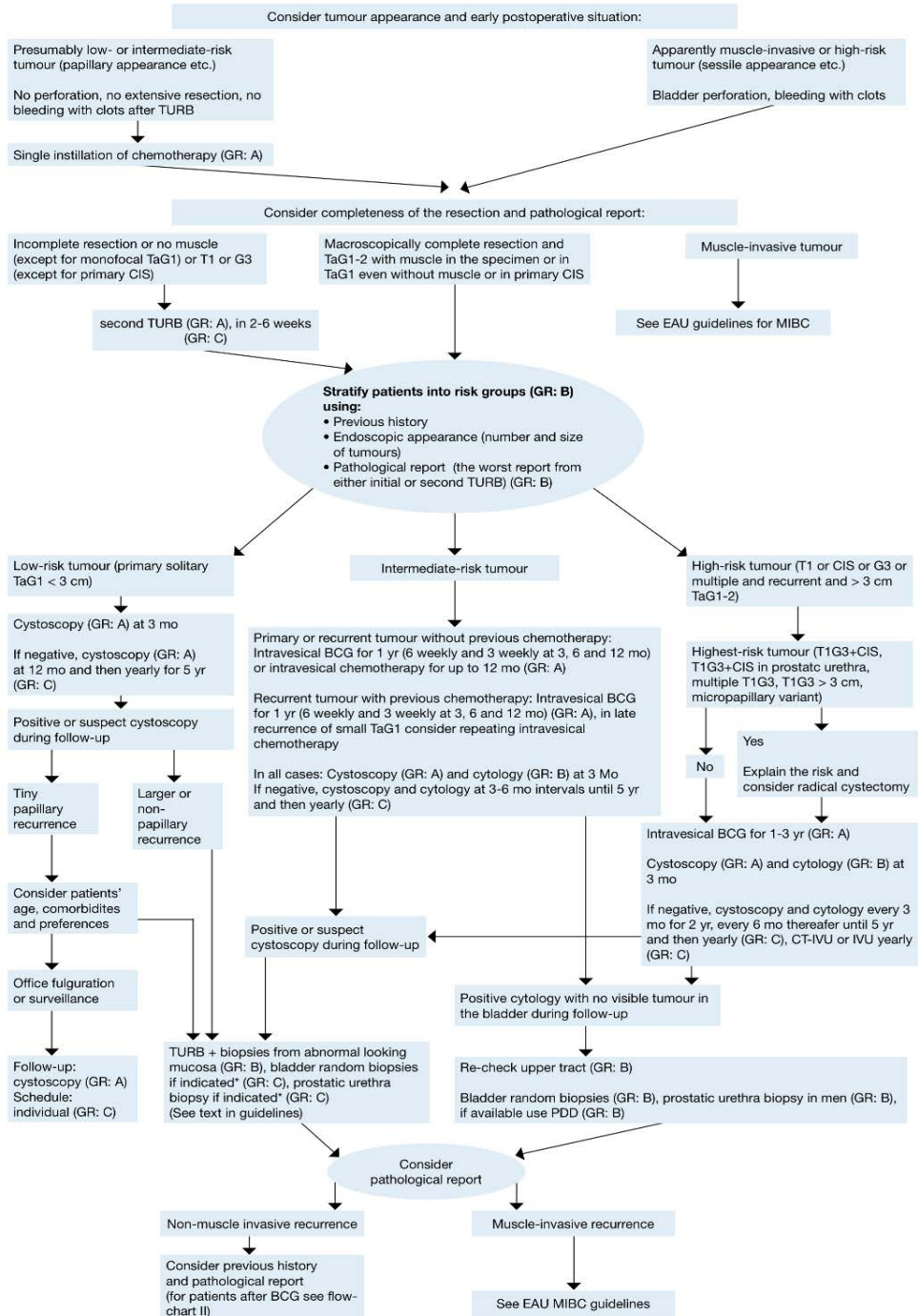
Pacients amb Cis aïllat, la teràpia de manteniment amb BCG resulta en importants taxes de reducció del risc de recurrència i progressió.

En la població d'alt risc, el manteniment amb BCG hauria de ser l'estàndard, mentre que en el grup de risc intermedi, la MMC, menys tòxica, hauria de tenir-se en compte. Un 30% dels pacients tractats amb MMC desenvoluparan toxicitat local enfront un 44% dels tractats amb BCG, amb un 12% de toxicitat sistèmica per la MMC enfront un 19% de la BCG<sup>68</sup>. La raó per no indicar BCG en tumors de baix grau, a més dels majors efectes adversos, és la manca d'un major benefici de la BCG davant aquest grup de tumors<sup>69</sup>.

Els protocols òptims de quant de temps i cada quant administrar les dosis del manteniment encara no estan del tot establertes respecte quin seria el millor esquema. Sembla però que la inducció amb BCG durant 6 setmanes seguida de manteniment com a mínim un any (als 3, 6 i 12 mesos), és la opció més acceptada.<sup>59</sup>

En les figures 7 i 8 es mostren els esquemes del maneig que s'hauria de seguir en pacients amb neoplàsia vesical superficial, segons si han rebut BCG prèvia o durant el tractament o finalització del mateix.

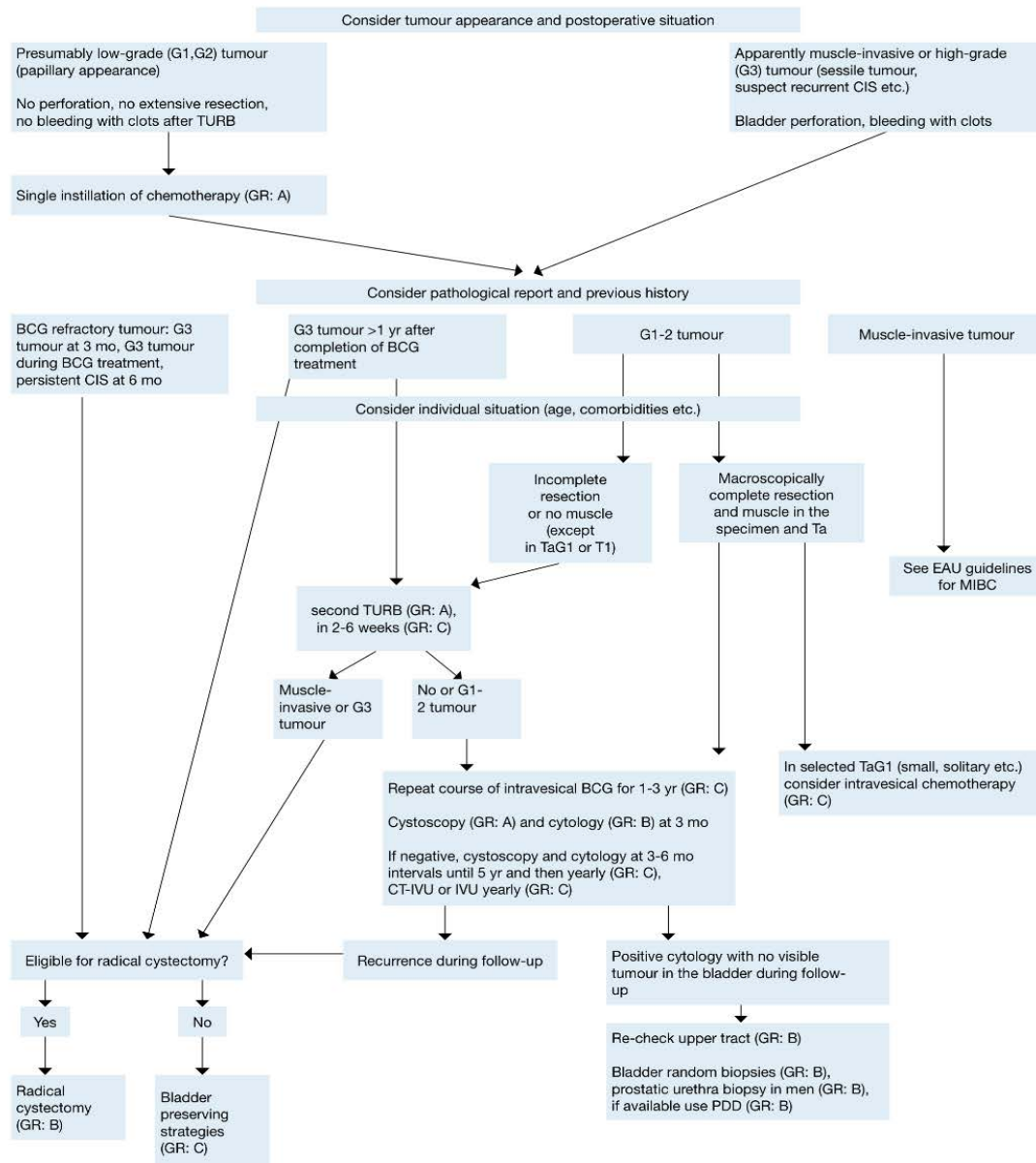




\*For details and explanations see the text of the guidelines

BCG = bacillus Calmette-Guérin; GR = grade of recommendation; MIBC = muscle-invasive bladder cancer; PDD = photodynamic diagnosis; TURB = transurethral resection of the bladder.

**Figura 7. Esquema de maneig de pacients amb RTU vesical de tumor primari o recurrent sense BCG prèvia<sup>24</sup>**



\*For details and explanations, see the text of the guidelines.

BCG = bacillus Calmette-Guérin; IVU = intravenous urography; PDD = photodynamic diagnosis;

TURB = transurethral resection of the bladder.

**Figura 8. Esquema de maneig de pacients amb RTU vesical d'una recurrència durant o després del tractament amb BCG<sup>24</sup>**

## 1.4. Efectes adversos del tractament endovesical

### 1.4.1. Efectes adversos de la Mitomicina C

El càncer vesical superficial és una patologia prevalent tractada quirúrgicament amb resecció transuretral. Més de la meitat d'aquests pacients sofriran una recurrència i aproximadament el 20% progressaran a infiltrants.

La quimioteràpia endovesical ha demostrat una disminució en el risc de recurrència. La Mitomicina C es presenta com l'agent amb major efecte antitumoral després d'una instil·lació immediata post-RTU per neoplàsies Ta i T1 de tumors solitaris o múltiples superficials de bufeta<sup>35</sup>. Es considera que perquè es doni aquest efecte, la instil·lació s'ha de donar en un termini inferior de 24 hores post-resecció<sup>30</sup>. Per un màxim benefici i prevenir una immediata reimplantació tumoral, la quimioteràpia endovesical s'hauria d'administrar durant les primeres 6 hores post-RTU. Es considera que un mecanisme de recurrència és la implantació de cèl·lules cancerígenes després de la intervenció quirúrgica, per això la importància en la precocitat de la instil·lació<sup>34</sup>.

L'efecte de la instil·lació precoç pot ser explicada per la destrucció de les cèl·lules tumorals circulants immediatament després de la RTU, o com un efecte ablatiu de les cèl·lules tumorals residuals en el lloc de la resecció<sup>33</sup>.

Els criteris d'exclusió a administrar aquest tractament són els següents<sup>34</sup>:

- Sospita de tumor infiltrant
- Extensa àrea de resecció
- Sagnat important al final de la RTU
- Sospita de perforació
- Re-RTU vesical diagnòstica

És un procediment amb poques complicacions i efectes adversos. En l'estudi de *Rintala et al.* s'observava que un 8,6% dels pacients deixaven el tractament amb MMC degut als efectes adversos<sup>70</sup>. S'han descrit pocs casos, entre ells<sup>71,72</sup>:

- Cistitis química. Disúria, hematúria, pol·laciúria, eritema, dolor suprapúbic (incidència del 3-30%).
- Dermatitis palmar (al·lèrgica) i genital (per contacte) (incidència del 4-12%)<sup>73</sup>.
- Estenosis uretral secundària als sondatges.
- Manifestacions sistèmiques com exantema.
- Mielosupressió, com efecte advers més temut.
- Contractura vesical (molt rar).

És un tractament segur, sempre i quan no vagi associat a una perforació vesical que pugui passar desapercebuda, ocasionant una inflamació perivesical i necrosis del teixit per l'efecte de la MMC, amb dolor sever i continu en la regió pelviana, precisant d'un desbridament quirúrgic<sup>74</sup>.

## 1.4.2. Efectes adversos de la BCG

L'efecte tòxic de les instil·lacions endovesicals amb BCG poden presentar-se tant local (75,2%) com sistèmicament (39,4%)<sup>75</sup>. S'ha observat que els pacients que sofreixen més efectes adversos degut al tractament, tenen unes taxes lliures de progressió més elevades<sup>76</sup>.

La majoria d'efectes adversos, tant locals com sistèmics, s'observen ja durant la inducció i la primera meitat de l'any de manteniment. Durant la resta de manteniment aquesta toxicitat no s'incrementa i el tractament pot ser ben tolerat<sup>75</sup>.

En el seu metaanàlisi, *Böhle et al.* no van trobar diferències en la incidència de cistitis entre els pacients que havien seguit manteniment i els que no<sup>77</sup>. Altres investigadors van observar que els efectes adversos de la BCG eren més importants al finalitzar la inducció i la primera etapa del manteniment i que disminuïen a partir del tercer mes de manteniment. Es considera que sobre un 9,8% dels pacients abandona el tractament degut a la mala tolerància dels efectes secundaris. També s'ha corroborat que els efectes sistèmics són menys freqüents en el manteniment respecte de la inducció, apareixent més freqüentment als primers sis mesos<sup>78,79</sup>. Un estudi francès va observar que els efectes adversos de les instil·lacions es presentaven més freqüentment durant els 3 primers cicles de BCG<sup>80</sup>. També van observar que els efectes indesitjables eren independents de la dosi administrada o de la durada del manteniment, en canvi, es reduïen significativament segons la soca utilitzada (*Connaught* 81mg (*Immucyst* ®) front *Tice* 60mg (*Oncotice* ®)). Semblaria que la soca *Connaught* podria aportar millors resultats oncològics i de tolerabilitat respecte la *Tice*, però encara són necessaris més estudis per poder fer aquesta afirmació<sup>80</sup>.

L'aparició d'efectes adversos durant la inducció serà un factor pronòstic per la modificació o abandonament del tractament durant el manteniment. Existeix una correlació entre toxicitat de la BCG i eficàcia, però no es pot concloure que existeixi una relació causa (toxicitat) – efecte (increment de l'eficàcia; temps d'aparició de la primera recurrència)<sup>81</sup>.

Les instil·lacions es realitzen amb soques atenuades de *Mycobacterium bovis*. Promouen una reacció inflamatòria local amb infiltració histiocítica i leucocítica a la

bufeta urinària. Es recomana iniciar el tractament passades com a mínim dues setmanes de la RTU per evitar la reabsorció de l'agent.

La majoria de pacients sofreixen un síndrome miccional irritatiu autolimitat (35%). Generalment es presenta en les primeres quatre hores posteriors a la instil·lació, desapareixent habitualment a les 48 hores sense tractament. Existeixen casos que aquesta clínica es pot perllongar dies o setmanes. La freqüència (23,6%) i la cistitis bacteriana (23,3%) són altres efectes locals freqüents. Durant el curs de la inducció (6 sessions), aproximadament el 5% dels pacients sofrirà efectes adversos severos i un 30%-80% reaccions menors o efectes a nivell local<sup>79</sup>.

Les manifestacions generals són les pròpies d'una resposta inflamatòria sistèmica, caracteritzant-se per febre (8,1%), bacterièmia o artràlgies. La febrícula i la sensació de malestar lleu (15,5%) poden afectar a un percentatge significatiu de pacients<sup>82</sup>. La presència de febre superior a 38,5°C que persisteix durant més de 24 hores i no remet amb antipirètics, requereix de tractament tuberculostàtic.

Pot aparèixer una artràlgia reactiva posterior a instil·lacions amb BCG. És una complicació normalment ben controlada amb la suspensió de la immunoteràpia i un antiinflamatori. Algun pacient arriba a desenvolupar una artritis, un procés més agut i sever que requereix de tractament tuberculostàtic i amb corticoides<sup>83</sup>.

És possible que durant alguna de les instil·lacions del cicle de manteniment, qualsevol dels símptomes prèviament descrits es torni a presentar, en general de forma lleu. La majoria responen al tractament amb un antiinflamatori (AINE).

El tractament amb BCG pot induir l'aparició d'hematúria en un 30% dels pacients. L'hematúria macroscòpica persistent és una contraindicació relativa pel tractament; essent aconsellable la suspensió del tractament fins a la seva resolució. Si malgrat tot persisteix, en absència d'infecció urinària concurrent, s'aconsella la realització de cistoscòpia per a descartar recidiva tumoral vesical<sup>83</sup>. En l'article de *Holz et al.*, la presència d'hematúria macroscòpica seria una contraindicació absoluta<sup>80</sup>.

El sondatge traumàtic és contraindicació absoluta a la instil·lació de BCG. Una bacteriúria asimptomàtica no representa una contraindicació<sup>80</sup>.

L'aparició de tumefacció escrotal, amb envermelliment local i engruiximent de l'epidídim, suggereix orquiepididimitis. Si es tracta d'un quadre agut i de presentació immediata a les instil·lacions, inicialment s'administrarà una quinolona, ja que habitualment es tracta d'una infecció bacteriana. Si no respon al tractament i/o el cultiu d'orina és negatiu, s'iniciaran tuberculostàtics. Si es presenta de forma tardana, es donaran inicialment tuberculostàtics, ja que en aquest cas, la causa més freqüent és la infecció micobacteriana.

Es pot donar el cas en què la BCG passi a la sang, essent un procés molt més greu, denominat BCGosis, amb una evolució més violenta i ràpida que apareix dins de les dues primeres hores post-instil·lació o immediatament després d'un cateterisme uretral traumàtic. En aquesta situació s'ha d'iniciar immediatament tractament amb tuberculostàtics i corticoides a altes dosis (Isoniazida + rifampicina + etambutol +/- prednisolona). Algun tuberculostàtic com la pirazinamida, no és útil en aquests casos ja que *M. Bovis* n'és resistent.

Episodis febrils que comencin després de 24 hores de la instil·lació i que persisteixen més de 48 hores, són indicatius d'infecció per la pròpia manipulació (infecció bacteriana) o per la pròpia BCG (BCGitis). Aquests pacients requereixen hospitalització i inici de tractament antibiòtic empíric i després seguir segons l'evolució i els resultats dels cultius.

La pauta a seguir segons la morbiditat per les instil·lacions pot variar des de posposar les instil·lacions, disminuir-ne la dosis o suspendre-les<sup>83</sup>.

A la taula 9 s'exposen les pautes que s'haurien de seguir respecte l'esquema de tractament de la BCG quan es dona alguna complicació.

**Taula 9. Pauta a seguir segons les complicacions<sup>83</sup>**

<i>Complicació</i>	<i>Instil·lacions</i>
<b>Cistitis &lt; 48h</b>	Continuar
<b>Cistitis severa o &gt; 4 dies</b>	Posposar / Disminuir dosis / suspendre
<b>Febre &lt; 48h</b>	Continuar
<b>Febre &gt; 48h</b>	Posposar / suspendre
<b>Sèpsia per Micobacteri</b>	Suspendre
<b>Hematúria</b>	Posposar
<b>Orquitis</b>	Suspendre
<b>Prostatitis granulomatosa simptomàtica</b>	Posposar
<b>Artràlgies</b>	Posposar / disminuir la dosis
<b>Artritis severa</b>	Suspendre

Globalment, el tractament amb BCG està contraindicat en pacients amb:

- a. TBC activa (per perill d'exacerbació o una reacció sistèmica a BCG concomitant).
- b. Evidència prèvia o actual d'una reacció sistèmica a la BCG.
- c. Febre (a no ser que la seva causa estigui filiada i amb tractament).
- d. Infecció bacteriana del tracte urinari no tractada.
- e. Cateterització traumàtica
- f. Tractament immunosupressor (relativa)

Actualment, es poden utilitzar les quinolones com a tractament tuberculostàtic en el maneig dels efectes adversos (lleus-moderats) del tractament amb BCG. En estudis amb



models animals han demostrat que l'ús d'aquesta família d'antibiòtics no afecta l'eficàcia antitumoral de la BCG<sup>83</sup>.

Com ja s'ha comentat, la teràpia amb BCG està associada amb una alta incidència d'efectes adversos que habitualment apareixen durant la inducció o als 6 primers mesos del manteniment. Afortunadament, l'aparició d'efectes adversos severes es donen en pocs casos, però se n'han descrit alguns d'importants.

La incidència de contractures vesicals és de menys de l'1%<sup>73</sup>. La contractura vesical pot provocar una incontinència permanent i se sol associar amb el manteniment de la BCG i l'antecedent de múltiples RTU. Els casos publicats d'aquesta complicació solen ocórrer aviat, durant la fase de la inducció de la BCG. Moltes vegades, quan aquest efecte afecta de forma significativa la qualitat de vida dels pacients que ho sofreixen, pot ser una opció de tractament la cistoprostatectomia<sup>84</sup>.

L'hepatitis i la pneumonitis granulomatosa ocorren en menys de l'1% dels pacients. Els pacients presenten malestar, dificultat respiratòria i febre. Davant d'aquesta clínica és necessari un estudi d'enzims hepàtics, RX tòrax i estudi de paràmetres de sèpsia. El tractament en aquest casos és amb tuberculostàtics<sup>73</sup>.

S'ha descrit algun cas de síndrome de Reiter (artritis, conjuntivitis, uretritis) recidivant després de tractament amb BCG<sup>85</sup>.

La TBC miliar és potencialment greu i requereix pel seu diagnòstic la detecció del micobacteri en el teixit infectat. S'ha objectivat que hi ha més probabilitat de disseminació miliar si s'ha donat una dosi major del tractament per error o si la tècnica d'instil·lació ha sigut incorrecta<sup>86</sup>.

L'obstrucció ureteral s'ha observat en un 0,3% dels pacients. El Cis vesical i el reflux vesicoureteral són factors predisponents. Generalment és temporal i autolimitat. Serà necessari en aquests casos el tractament amb antibiòtics durant un llarg període i posposar el tractament amb BCG<sup>73</sup>.

La TBC espinal amb severa simptomatologia neurològica és una complicació poc freqüent. A la literatura hi ha un cas descrit d'un pacient que va debutar amb dolor lumbar i paràlisi espàstica d'extremitats inferiors. La RM i el TC revelaven destrucció del disc intervertebral i làmines vertebrals T11-T12. Amb una PAAF vertebral s'hi van identificar micobacteris. El tractament d'elecció van ser tuberculostàtics<sup>87</sup>.

La disfunció erèctil relacionada amb el tractament ha estat valorada en algun estudi, durant la fase d'inducció. Els resultats obtinguts van concloure que malgrat que és un efecte reversible i transitori, té una elevada incidència en aquest col·lectiu de pacients, pel que s'ha de tenir present com a efecte indesitjable del tractament<sup>88</sup>.

Les lesions penianes i vesicals, junt amb adenopaties inguinals després de la inducció, són rares, però responen correctament al tractament amb antituberculostàtics<sup>89</sup>. La balanitis associada a BCG també és poc freqüent, però s'ha reportat algun cas<sup>90</sup>.

La disminució de la capacitat vesical secundària al tractament, és un efecte secundari important i invalidant. S'ha estudiat la utilitat de la hidrodilatació per a millorar aquest efecte. En l'estudi de *Numakura et al.* es va sotmetre a 6 pacients amb baixa capacitat vesical a aquest procediment, observant en 5 d'ells una millora en la clínica, amb increment de la capacitat vesical (de 30–100 ml van passar a 175–250 ml) i disminució de l'ús d'analgèsics i anticolinèrgics amb 32 mesos de seguiment<sup>91</sup>.

La incidència d'efectes adversos es pot intentar disminuir tenint precaució<sup>92</sup> a l'hora de realitzar els sondatges, diferir els tractaments després d'un sondatge traumàtic o ITU, utilitzar quinolones o reduir la dosi de BCG en pacients que presentin mala tolerància<sup>93</sup>.

S'ha intentat el tractament profilàctic amb oxibutinina per reduir els símptomes irritatius que provoca el tractament, amb mals resultats, experimentant un increment en la freqüència i el síndrome miccional comparat amb el placebo<sup>94</sup>.

Existeixen poques publicacions on s'hagi intentat l'ús d'àcid hialurònic per millorar la simptomatologia local per efecte de la BCG. La utilització de l'àcid hialurònic durant el període d'inducció, on la freqüència d'efectes adversos és superior, podria disminuir els efectes locals. Tot i així, serien necessaris més estudis randomitzats per confirmar aquesta hipòtesi<sup>95</sup>.

Amb els coneixements dels que disposem actualment, la BCG és un tractament adjuvant adequat amb un gran nombre d'estudis que recolzen els seus bons resultats respecte recurrència i progressió. Fent un anàlisi dels costos que hi ha entre un ingrés i cirurgia per recidiva tumoral vs. sotmetre a un pacient a un tractament amb BCG, es demostra un benefici econòmic a favor del tractament amb BCG amb menors costos<sup>96</sup>.

### 1.4.3. Reducció de dosis de BCG (1/3) per disminuir els efectes adversos

Es considera que entre un 7-8% dels pacients que segueixen un tractament endovesical amb BCG o MMC l'abandonen degut als efectes adversos dels mateixos<sup>82</sup>.

La tolerabilitat de la BCG es pot millorar reduint la dosi inicial en un terç, obtenint, amb una eficàcia similar, una reducció del 50 al 30% de la toxicitat<sup>30,97</sup>. Es pretén demostrar que amb dosis menors els resultats en recurrència, progressió i mortalitat no mostren diferències<sup>31</sup>.

Trobem algun estudi com el de *Brausi et al.* que no demostren diferències pel que respecta a la toxicitat dels tractaments segons la dosi (un terç front completa) o la duració (1 o 3 anys)<sup>82</sup>. Estudis més antics també recolzen la teoria que una reducció de dosi no va seguida d'una reducció dels efectes adversos<sup>98</sup>. Es considera que la causa de la discontinuïtat del tractament té més relació amb la llarga durada del tractament i el desconeixement dels beneficis que aporta el mateix per part dels pacient, que no els efectes adversos que es puguin donar. La qualitat de vida d'aquests pacients pot millorar si es milloren els símptomes locals que provoca la teràpia<sup>99</sup>.

Altres estudis objectivaven que el número d'instil·lacions era crucial sobretot quan s'administraven dosis més baixes. Semblava que la immunoestimulació estava més relacionada amb la repetició d'instil·lacions que la dosi administrada. L'estudi CUETO al 2002 (*Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico*) comparava amb la soca de BCG *Connaught* la dosi estàndard amb un terç de la mateixa. No hi havia diferències estadísticament significatives en recurrència i progressió, però posava en dubte l'eficàcia en els tumors superficials d'alt risc<sup>100</sup>. El mateix grup va presentar un estudi al 2005 amb pacients d'alt risc. Confirmaven que un terç de dosi era tan efectiva com la dosi estàndard contra la progressió en estadis d'alt grau i Cis (figures 8 i 9), amb una disminució significativa dels efectes adversos (taula 10). Amb aquests resultats s'ha de pensar amb l'ús d'un terç de la dosi principalment durant el cicle de manteniment<sup>97</sup>.

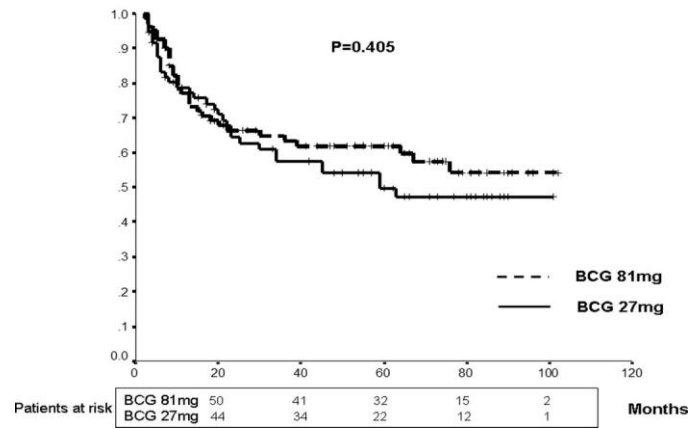


Figura 9. Kaplan-Meier temps estimat de recurrència de la malaltia<sup>97</sup>

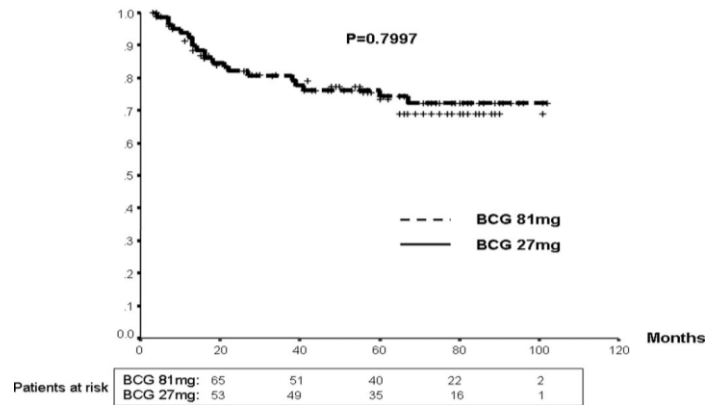


Figura 10. Kaplan-Meier temps estimat de progressió de la malaltia<sup>97</sup>

Taula 10. Efectes secundaris amb grau de toxicitat<sup>97</sup>

	No. Standard Dose (%)		No. Decreased Dose (%)	
	Local	Systemic	Local	Systemic
No toxicity	25 (30.5)	69 (84.1)	38 (52.1)	69 (94.5)
Toxicity (grade):				
1-2	41 (50.0)	13 (15.9)	27 (37.0)	3 (4.1)
3-4	16 (19.5)	0	8 (11.0)	1 (1.4)
Withdrawn from study	10 (12.2)		7 (9.6)	

Local no toxicity, toxicity grades 1 and 2, and 3 and 4 linear trend  $p = 0.021$  and systemic no toxicity vs toxicity Pearson chi-square  $p = 0.043$ .

L'eficàcia de la BCG i la seva toxicitat són dosi-dependents. Amb l'objectiu de trobar la mínima dosi eficaç amb els mínims efectes tòxics es van dur a terme altres estudis multicèntrics i randomitzats<sup>62</sup> comparant un terç de la dosi de BCG, un sisè de la dosi estàndard i 30 mg de MMC en pacients de risc intermedi. Els resultats van ser que un sisè de la dosi (13,5 mg) de BCG era subòptima comparada amb un terç de la dosi i que a més tenia una eficàcia similar a la MMC amb més efectes adversos. Per altra banda, semblaria que un terç de la dosi (27 mg) de BCG seria la mínima dosi eficaç com a tractament adjuvant pel tractament de tumors superficials de bufeta de risc intermedi.

El tipus de soca utilitzada també podria tenir la seva importància per minimitzar els efectes adversos reduint dosi. La soca de BCG *Tokyo 172* ha demostrat que usant-ne la meitat de la dosi estàndard (40 mg), s'obté l'eficàcia suficient amb menors efectes indesitjables<sup>101</sup>.

Un estudi cubà va provar també amb menor dosi l'efecte en l'aspecte econòmic i d'eficàcia, junt amb l'increment de la qualitat de vida al minimitzar els efectes adversos. Amb una dosi de 50 mg i un esquema de 12 mesos es demostrava un benefici social i econòmic en els pacients de la zona, ja fos retardant o prevenint la recurrència o la progressió tumoral<sup>102</sup>.

## **2. Avaluació de la qualitat de vida relacionada amb la salut**



L'OMS defineix la qualitat de vida com “*la percepció de l'individu de la seva posició a la vida en el context de la cultura i el sistema de valors en els que viu i en relació amb els seus objectius, expectatives, estàndards i preocupacions*” (1994).

La qualitat de vida té la seva màxima expressió en la qualitat de vida relacionada amb la salut. Les tres dimensions que global i integralment comprenen la qualitat de vida són:

- Dimensió física: és la percepció de l'estat físic o la salut, entesa com l'absència de malaltia i els efectes adversos del tractament.
- Dimensió psicològica: és la percepció de l'individu del seu estat cognitiu i afectiu com la por, l'ansietat, la incomunicació, la pèrdua de l'autoestima. També inclou les creences personals, espirituals i religioses com el significat de la vida i l'actitud davant del sofriment.
- Dimensió social: és la percepció de l'individu de les relacions interpersonals i els rols socials a la vida com la necessitat de recolzament familiar i social, la relació metge-pacient, la vida laboral.

L'avaluació de la qualitat de vida en un pacient representa l'impacte que una malaltia i el seu conseqüent tractament tenen sobre la percepció del pacient del seu benestar.

L'aplicació de noves tecnologies, amb capacitat de perllongar la vida, i el dilema ètic de la distribució dels recursos econòmics en salut, posen en evidència la necessitat de conèixer les opinions dels pacients.

Està ben demostrat que l'ús de qüestionaris de qualitat de vida ajuden a evidenciar fins a quin punt l'ús d'alguns tractaments poden influir en el correcte compliment i les molèsties que ocasionen en els pacients que estan sotmesos als mateixos. La mesura de l'estat de salut o de la percepció de la qualitat de vida des del punt de vista dels pacients en el procés terapèutic, es converteix en una eina útil per a valorar els diferents tractaments.

Millorar la qualitat de vida dels pacients és un principi central de l'atenció en l'àmbit sanitari. Una de les formes de demostrar els èxits és mitjançant l'avaluació del



funcionament físic, mental i social dels pacients, aplicant qüestionaris que mesurin la qualitat de vida relacionada amb la salut.

Per altra banda, els sistemes de salut necessiten eines que permetin estimar l'impacte de determinades intervencions, no amb l'objectiu de prevenir esdeveniments fatals, però sí per reduir el sofriment resultant de les mateixes<sup>25</sup>.

## **2.1. Qualitat de vida en pacients amb tumor vesical no-múscul infiltrant**

Alguns estudis han descrit l'efecte sobre la qualitat de vida de les persones que són diagnosticades de tumor vesical i sotmeses a RTU +/- tractament adjuvant<sup>103</sup>. Donada l'elevada incidència a Espanya, col·laborant amb 7 hospitals espanyols, *Schmith et al.* van realitzar un estudi multicèntric on s'examinaven aquells factors que podien influir en la percepció de la qualitat de vida d'aquest grup de pacients a través del qüestionari SF-36. En un any d'observació observaven una milloria en l'àmbit de salut general, àmbit urinari i de l'esfera sexual<sup>104</sup>.

En l'article de *Jung et al.*, pendent de publicar, es fa referència a la percepció de la salut i qualitat de vida d'aquest pacients, que han d'afrontar recidives freqüents, cistoscòpies repetides i tractaments mal tolerats. Es conclou que aquests factors provoquen empitjorament en les funcions física i salut mental junt amb una preocupació pels problemes urinaris i sexuals<sup>105</sup>.

Altres estudis s'han realitzat comparant la qualitat de vida dels pacients amb càncer vesical superficial i càncer múscul-infiltrant, front un grup de pacients sans. També es conclou amb els resultats que després del diagnòstic el pacients amb neoplàsia vesical empitjoren respecte les funcions socials, mentals i físiques<sup>106</sup>.

En l'article de *Garg et al.*, també es posa de manifest la manca d'estudis sobre qualitat de vida en pacients amb neoplàsia vesical no-múscul invasiva. Descriu diferents àrees

afectades dins d'aquest col·lectiu, entre elles de qualitat de vida, indicant la necessitat de prioritzar-les per a millorar la percepció de salut d'aquests pacients<sup>107</sup>.

Un estudi realitzat a Espanya, amb un objectiu comparable al d'aquesta tesi, era avaluar la fiabilitat i validesa d'un qüestionari de qualitat de vida de pacients amb tumor vesical superficial. Es tractava d'un qüestionari amb 21 preguntes agrupades en 5 àrees. Per tal d'estudiar la validesa de criteri també es va repartir un qüestionari ja validat, el FACT-BL (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer*), i se'n va valorar la correlació. El resultat final va ser de que es tractava d'un qüestionari vàlid i fiable<sup>108</sup>.

### **2.1.1. Qualitat de vida dels pacients amb tumor vesical superficial sotmesos a tractament endovesical**

Els tractament amb BCG i MMC tenen resultats favorables demostrats en el tractament adjuvant per prevenir recurrències del tumor vesical superficial, principalment risc intermedi, alt risc i Cis. La BCG sol ser pitjor tolerada pels seus efectes adversos, condicionant abandonaments del tractament, i per això que s'hagin realitzat estudis de qualitat de vida de pacients sotmesos a aquests tractaments.

En l'estudi fase II, randomitzat i prospectiu de *Gontero P. et al.*<sup>109</sup> es comparava la qualitat de vida dels pacients amb neoplàsia vesical superficial de risc intermedi que van seguir tractament amb Gemcitabina o 1/3 de dosi de BCG. Se'ls hi va repartir dos qüestionaris de qualitat de vida a l'inici, després de la inducció i a l'any quan van finalitzar el tractament. Es va demostrar que la Gemcitabina era millor tolerada que la BCG, malgrat que a l'administrar només 1/3 de la dosi, els efectes nocius eren molt menors. Igualment es va veure que la percepció d'efectes adversos era més marcada al finalitzar la inducció.

Són varis els estudis comparant eficàcia de la BCG en dosi completa i un terç i la percepció de la qualitat de vida dels pacients estudiats. En l'estudi de *Yokomizo et al.*<sup>110</sup> es repartia un qüestionari de qualitat de vida (*EORTC QLQ-C30*) abans de començar el

tractament i dins les dues setmanes d'haver finalitzat el període d'inducció o després d'haver abandonat el tractament. Els resultats foren de millor percepció de la qualitat de vida i menys efectes adversos en el grup de menor dosi de BCG, sense poder confirmar uns mateixos resultats sobre resposta completa al tractament segons la dosi rebuda.

L'estudi de *Wei et al.*<sup>111</sup>, a través de diferents qüestionaris validats, va valorar la implicació dels efectes adversos dels tractaments endovesicals en forma de símptomes locals i la millora de la percepció de la qualitat de vida quan es tractaven directament aquest símptomes. Es va repartir un qüestionari de qualitat de vida (*EORTC QLQ-C30*) i un qüestionari sobre símptomes del tracte urinari inferior (*CLSS*) per a quantificar els símptomes locals en un grup de pacients que iniciaven tractament endovesical. Aquests es repartien abans d'iniciar el tractament i a les 6 setmanes. Els resultats obtinguts demostraven que la qualitat de vida es veia afectada degut al tractament (taula 11)<sup>111</sup>.

**Taula 11. Resultats del qüestionari–C30 de qualitat de vida de la EORTC abans i després del tractament<sup>111</sup>**

EORTC scale	Before instillation	After instillation	P value
	Mean(SD)	Mean(SD)	
Global health status	83.3 (11.8)	74.5 (17.2)	<0.0001
Physical functioning	94.3 (11.4)	93.3 (12.5)	0.54
Role functioning	95.9 (10.2)	97.5 (7.6)	0.20
Emotional functioning	98.7 (3.8)	97.8 (4.9)	0.15
Cognitive functioning	85.4 (15.4)	83.3 (16.6)	0.35
Social functioning	100 (0)	83.6 (15.4)	<0.0001
Fatigue	4.4 (10.7)	5.5 (12.9)	0.52
Nausea and vomiting	0 (0)	0 (0)	–
Pain	3.3 (9.6)	8.8 (12.0)	0.0003
Dyspnoea	6.3 (13.1)	5.0 (16.4)	0.53
Insomnia	1.9 (7.7)	1.3 (6.4)	0.52
Appetite loss	0.94 (5.6)	1.26 (6.4)	0.70
Constipation	0.9 (5.6)	0.62 (4.6)	0.65
Diarrhea	0 (0)	3.8 (14.0)	0.006
Financial difficulties	0.94 (5.6)	7.5 (14.0)	<0.0001

Si s'analitzaven els símptomes locals amb el qüestionari *CLSS* també s'observava que amb el tractament s'incrementaven durant la teràpia (taula 12); essent la freqüència i el dolor a nivell uretral els efectes adversos locals més freqüents.

**Taula 12. Resultats del CLSS abans i després del tractament<sup>111</sup>**

	Before instillation	After instillation	P value
	Mean (SD)	Mean (SD)	
CLSS	2.76 (3.63)	4.98 (3.27)	<0.0001
QoL index	1.79 (1.88)	3.34 (0.99)	<0.0001

S'ha volgut estudiar l'afectació en l'esfera sexual d'aquests pacients. S'han fet treballs on a través de qüestionaris es valorava la qualitat de vida abans i després d'haver rebut tractament específic sobre aquest aspecte. Amb els resultats obtinguts, es confirmava la importància d'una teràpia multidisciplinària<sup>112</sup> per fer front a aquest tipus d'afectació.

Hi ha dos estudis publicats a la literatura, entorn d'un mateix tema, l'existència d'un qüestionari de qualitat de vida orientat als pacients amb neoplàsia vesical superficial que es pot utilitzar per la valoració de l'afectació dels tractaments endovesicals. *Blazeby<sup>113</sup> et al.* han publicat un article sobre la validació i fiabilitat del qüestionari EORTC QLQ-NMIBC24. Es tracta d'un qüestionari format per 24 ítems que engloba 7 qüestions sobre símptomes urinaris (ítems de l'1 al 7), sobre tractament endovesical (ítems 10 i 11), perspectives futures (ítems 12-14), febre i sensació de malaltia (ítems 8 i 9), distensió abdominal i flatulències (15 i 16) i diferents qüestions sobre aspectes de la funció sexual (del 17 al 24). L'escala de puntuacions va del 0 al 100, on major puntuació indica major simptomatologia. Es reparteix abans de començar el tractament i als 2, 3, 6 i 12 mesos. Malgrat que és un qüestionari que pot tenir el seu lloc, encara té algunes limitacions per acabar de corregir, com per exemple, com tractar els valors perduts en les respostes de les preguntes sobre funció sexual<sup>113</sup>. Posteriorment, s'ha publicat un article on s'analitzaven 5 instruments específics per valorar la qualitat de vida dels pacients amb neoplàsia vesical. L'SF-36 per a valorar salut general, el FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy*) i l'EORTC-QLQ-C30, dissenyats per a poder ser utilitzats en qualsevol tipus de neoplàsia. L'EORTC-QLQ-NMIBC24

(*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire – Bladder Cancer Superficial*) útil per a comparar entre les modalitats de tractament pel tumor vesical superficial, com ara els dos tipus de tractament endovesical. És l'únic que ha estat desenvolupat i validat per aquest tipus de neoplàsia. Està en la fase IV del procés de validació. No ha estat provat en pacients de població internacional i no ha estat avaluat en el *test-retest* de fiabilitat. Encara no ha estat totalment determinada la seva habilitat per a detectar diferències estadísticament significatives entre tractaments. Malgrat tot això els estudis en fase III han demostrat que es tracta d'un instrument de mesura fort, amb un bon disseny i que serà una eina útil per aquells que vulguin comparar tractaments pel càncer vesical no múscul infiltrant<sup>14</sup>.

## 2.2. Qüestionaris.

Ens valem d'algunes eines per poder avaluar la qualitat de vida dels pacients. Habitualment aquestes eines són qüestionaris validats que ens quantifiquen l'afectació del pacient respecte un tema de salut, ja sigui de salut general, com d'una branca més específica.

Els qüestionaris validats utilitzats en aquest projecte de tesis doctoral són: *SF-36*, *IPSS* i *Overactive bladder Questionnaire Short form (OAB-q SF)*.

### 2.2.1. SF-36

El qüestionari SF-36 va ser desenvolupat a principis dels noranta als EEUU i posteriorment se'n va fer una adaptació a Espanya<sup>115</sup>. Proporciona un perfil de l'estat de salut i es pot aplicar tant a pacients com a la població en general. És realment útil per avaluar la qualitat de vida relacionada amb la salut a la població general i a subgrups específics: detectar els beneficis dels tractaments, valorar l'estat de salut de pacients individuals, comparar la càrrega de diferents malalties... És un dels qüestionaris amb major potencial dins del camp de la qualitat de vida relacionada amb la salut.

Està compost per 36 preguntes o ítems que valoren tant els estats positius com negatius de la salut. Engloba 8 escales diferents: Funció física, Rol físic, Dolor corporal, Salut General, Vitalitat, Funció Social, Rol emocional i Salut mental (figura 11). A més, s'inclou un ítem sobre el canvi de percepció de l'estat general de salut respecte l'any anterior. Aquest qüestionari està dirigit a persones majors de 14 anys i preferiblement ha de ser auto administrat.

Les escales estan ordenades de manera que a major puntuació millor és la percepció de l'estat de salut general.

Dimensió	N.º de ítems	Significado de las puntuaciones de 0 a 100	
		«Peor» puntuación (0)	«Mejor» puntuación (100)
Función física	10	Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas, incluido bañarse o ducharse, debido a la salud	Lleva a cabo todo tipo de actividades físicas incluidas las más vigorosas sin ninguna limitación debido a la salud
Rol físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física
Dolor corporal	2	Dolor muy intenso y extremadamente limitante	Ningún dolor ni limitaciones debidas a él
Salud general	5	Evalúa como mala la propia salud y cree posible que empeore	Evalúa la propia salud como excelente
Vitalidad	4	Se siente cansado y exhausto todo el tiempo	Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo
Función social	2	Interferencia extrema y muy frecuente con las actividades sociales normales, debido a problemas físicos o emocionales	Lleva a cabo actividades sociales normales sin ninguna interferencia debido a problemas físicos o emocionales
Rol emocional	3	Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales
Salud mental	5	Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo
Ítem de Transición de salud	1	Cree que su salud es mucho peor ahora que hace 1 año	Cree que su salud general es mucho mejor ahora que hace 1 año

**Figura 11. Contingut de les escales del SF-36<sup>116</sup>**

La versió espanyola del SF-36 és un dels instruments genèrics més utilitzats a l'estat, tant en estudis descriptius que mesuren l'impacte sobre la qualitat de vida relacionada amb la salut en diferents poblacions de pacients, com per l'avaluació d'intervencions terapèutiques<sup>117</sup>. També s'ha utilitzat per a la validació de noves eines de mesura. Amb tot això es pot garantir que l'ús del SF-36 és tan útil en investigació com en la pràctica clínica<sup>116</sup>.

### **2.2.2. *International Prostate Symptom Score (IPSS)***

L'IPSS (*International Prostate Symptom Score*) és un qüestionari validat per avaluar la gravetat dels símptomes prostàtics. És l'instrument d'elecció en la quantificació dels símptomes de la hiperplàsia benigna de pròstata (HBP) en els estudis de diferents modalitats de tractament per la HBP<sup>118</sup>. Es tracta del qüestionari més acceptat internacionalment per quantificar la simptomatologia.

S'han adaptat 10 versions lingüístiques diferents del qüestionari, una d'elles en espanyol<sup>119</sup>.

Consta de 7 preguntes o ítems amb una pregunta addicional sobre qualitat de vida (Figura 12). La puntuació fluctua de 0 a 35 punts, en relació a símptomes urinaris i de 0

a 6 a la valoració de la qualitat de vida. Amb l'IPSS es poden establir tres grups de pacients amb:

- Síntomes lleus: de 0 a 7 punts
- Síntomes moderats: de 8 a 19 punts
- Síntomes severos: de 20 a 35 punts

La puntuació obtinguda, a més de ser útil en el diagnòstic i d'ajuda en l'elecció del tractament més adequat, és una bona eina per fer el seguiment de la resposta als diferents tractaments.

	Nunca	Menos de 1 vez cada 5	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
1. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5
2. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas ha tenido que volver a orinar en las 2 h siguientes después de haber orinado?	0	1	2	3	4	5
3. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0	1	2	3	4	5
4. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5
5. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	0	1	2	3	4	5
6. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que hacer fuerza para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
7. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	0	1	2	3	4	5

< 8 puntos = leve    8 a 19 puntos = moderada    > 20 puntos = severa

	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
8. ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los tiene ahora?	0	1	2	3	4	5	6

Puntuación  $\geq 4$  = afectación significativa de la calidad de vida del paciente

**Figura 12. International Prostate Symptom Score (IPSS).**

Font: Ruiz de Adana R. El blog de Ricardo Ruiz de Adana Pérez (internet). Hiperplasia de próstata. Recuperat de: <https://ricardoruizdeadana.blogspot.com/2011/05/hiperplasia-de-prostata-diagnostico-y.html>



### **2.2.3. *Overactive bladder Questionnaire Short form (OAB-q SF)***

La bufeta hiperactiva està caracteritzada per símptomes urològics d'urgència i incontinència d'urgència.

L'OAB-q SF és un resum, una eina on el pacient documenta la seva clínica amb dues escales on es valoren les molèsties i la qualitat de vida dels pacients que sofreixen bufeta hiperactiva.

Originàriament es va crear en anglès als EEUU i ha sigut traduït en múltiples llengües<sup>120</sup>.

La versió espanyola de l'OAB-q SF va demostrar unes fortes propietats psicomètriques de fiabilitat, validesa i sensibilitat quan es va utilitzar en el mesurament de la preocupació pels símptomes i l'impacte en la qualitat de vida dels pacients espanyols diagnosticats de bufeta hiperactiva<sup>121</sup>.

Consta de 19 preguntes distribuïdes en 2 escales que valoren la molèstia i l'impacte en la qualitat de vida<sup>122</sup> (figura 13). La puntuació s'estructura en dos blocs:

- Afectació - símptomes (6 ítems). Puntuació: 6 - 36
- Qualitat de vida (13 ítems). Puntuació: 13-78

**OAB-q short form symptom bother**

This questionnaire asks about how much you have been bothered by selected bladder symptoms during the past 4 weeks. Please place a ✓ or ✗ in the box that best describes the extent to which you were bothered by each symptom during the past 4 weeks. There are no right or wrong answers. Please be sure to answer every question.

During the past 4 weeks, how bothered were you by...	Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	A great deal	A very great deal
1. An uncomfortable urge to urinate?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
2. A sudden urge to urinate with little or no warning?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
3. Accidental loss of small amounts of urine?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
4. Nighttime urination?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
5. Waking up at night because you had to urinate?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
6. Urine loss associated with a strong desire to urinate?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

During the past 4 weeks, how often have your bladder symptoms...	None of the time	A little of the time	Some of the time	A good bit of the time	Most of the time	All of the time
1. Caused you to plan "escape routes" to restrooms in public places?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
2. Made you feel like there is something wrong with you?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
3. Interfered with your ability to get a good night's rest?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
4. Made you frustrated or annoyed about the amount of time you spend in the restroom?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
5. Made you avoid activities away from restrooms (i.e., walks, running, hiking)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
6. Awakened you during sleep?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
7. Caused you to decrease your physical activities (exercising, sports, etc.)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
8. Caused you to have problems with your partner or spouse?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9. Made you uncomfortable while traveling with others because of needing to stop for a restroom?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
10. Affected your relationships with family and friends?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
11. Interfered with getting the amount of sleep you needed?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
12. Caused you embarrassment?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
13. Caused you to locate the closest restroom as soon as you arrive at a place you have never been?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

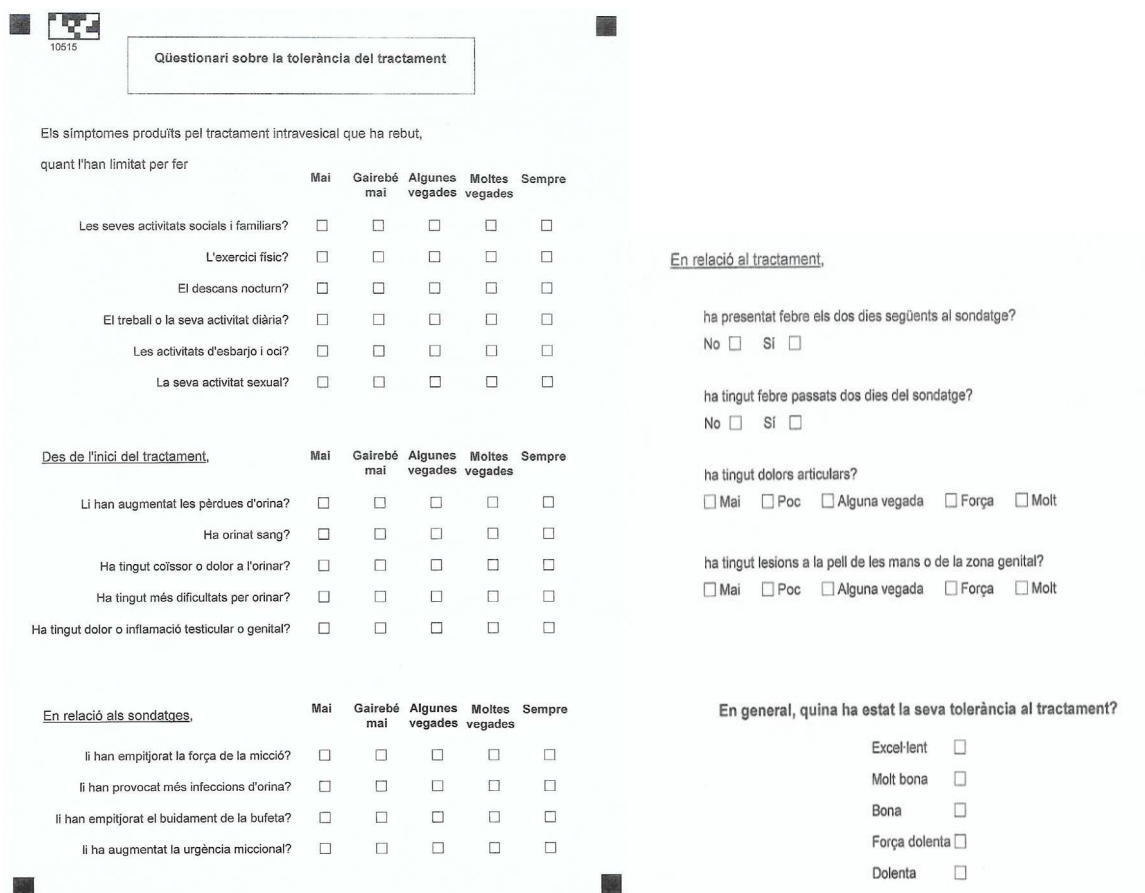
**Figura 13. Overactive Bladder Questionnaire Short Form (OAB-q SF)<sup>123</sup>**

## 2.2.4. Qüestionari sobre la tolerància al tractament

El qüestionari sobre la tolerància al tractament es tracta d'un qüestionari no validat.

Les preguntes del qüestionari s'agrupen en quatre dimensions (figura 14). Una primera dimensió s'ha anomenat de valoració del rol social i inclou 6 preguntes que es puntuen del zero al 4. Una segona dimensió és la dimensió sobre la presència de símptomes i de clínica amb 9 preguntes que es puntuen del zero al nou. La tercera és una dimensió d'afectació sistèmica amb dues preguntes sí/no sobre la presència i durada de febre i dues preguntes sobre la presència i l'impacte de dolor articular i lesions cutànies que es puntuen de zero a 4 punts. Finalment es planteja una sola pregunta per fer una valoració de resum de la qualitat de vida en cinc valors.

A la figura 14 es mostra el qüestionari creat com a objecte d'estudi de la present tesi doctoral.



**Qüestionari sobre la tolerància del tractament**

Els símptomes produïts pel tractament intravesical que ha rebut, quant l'han limitat per fer

	Mai	Gairebé mai	Algunes vegades	Moltes vegades	Sempre
Les seves activitats socials i familiars?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'exercici físic?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El descans nocturn?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El treball o la seva activitat diària?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les activitats d'esbarjo i oci?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La seva activitat sexual?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Des de l'inici del tractament,

	Mai	Gairebé mai	Algunes vegades	Moltes vegades	Sempre
Li han augmentat les pèrdues d'orina?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha orinat sang?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha tingut coïssor o dolor a l'orinar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha tingut més dificultats per orinar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha tingut dolor o inflamació testicular o genital?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

En relació als sondatges,

	Mai	Gairebé mai	Algunes vegades	Moltes vegades	Sempre
li han empijorant la força de la micció?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
li han provocat més infeccions d'orina?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
li han empijorant el buidament de la bufeta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
li ha augmentat la urgència miccional?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

En relació al tractament,

ha presentat febre els dos dies següents al sondatge?  
No  Sí

ha tingut febre passats dos dies del sondatge?  
No  Sí

ha tingut dolors articulars?  
 Mai  Poc  Alguna vegada  Força  Molt

ha tingut lesions a la pell de les mans o de la zona genital?  
 Mai  Poc  Alguna vegada  Força  Molt

En general, quina ha estat la seva tolerància al tractament?

Excel·lent

Molt bona

Bona

Força dolenta

Dolenta

Figura 14. Qüestionari sobre la tolerància al tractament

Pel que fa a l'anàlisi d'aquest qüestionari, se n'ha fet una valoració global amb la suma de totes les respostes (llevat de la resposta de resum de la qualitat de vida) i se n'ha fet una anàlisi quantitativa (suma de punts) i qualitativa (afectació o no afectació) per a cadascuna de les dimensions estructurades (rol social, símptomes i clínica i afectació sistèmica).

S'ha operativitzat el procediment, sobre el tractament de valors perduts o no declarats, tal com es descriu en el document de *Rejas et al.*<sup>124</sup> i en el manual de l'SF-36 (IMIM)<sup>125</sup>.

#### Puntuació de les respostes, construcció i categorització de les dimensions

Les respostes a cadascuna de les preguntes de *Rol social* (6 preguntes) i a les preguntes de *Presència de símptomes i clínica* (9 preguntes) s'han puntuat del zero (Mai) a 4 punts (Sempre) amb tres respostes intermèdies (1 punt = Gairebé mai, 2 punts = Algunes vegades i 3 punts = Moltes vegades). D'aquesta manera, la dimensió de Rol social pot puntuar de zero punts a 24 punts i la dimensió de Presència de símptomes i de clínica pot puntuar de zero punts a 36 punts. De totes maneres, també s'ha creat una variable de resultat ordinal per a cadascuna d'aquestes dimensions, de manera que, davant d'una resposta *Mai* se li assignava zero punts i davant de qualsevol altra resposta se li assignava un punt. Així es disposa d'una variable *Rol social* ordinal en la que l'afectació es representa en set categories on la menor afectació està representada per zero punts i la màxima afectació està representada pels sis punts (totes les respostes de la dimensió afectades en major o menor grau). Igualment s'ha fet amb la dimensió *Presència de símptomes i clínica* on, l'afectació es representa en 10 categories de zero punts (menor afectació = cap presència simptomàtica ni clínica) a nou punts (totes les respostes de la dimensió estan afectades).

Les preguntes que conformen la dimensió de *l'afectació sistèmica* s'han categoritzat segons la presència o no de febre, de dolors articulars i de manifestacions cutànies de manera que la dimensió pren cinc categories de cap afectació (les quatre respostes negatives) a la resposta afirmativa en qualsevol grau de les quatre preguntes de la dimensió.



### **3. Hipòtesi i objectius**



### **3.1. Hipòtesi**

Els tractaments endovesicals com a adjuvència en el tractament de les neoplàsies vesicals superficials comporten una sèrie d'efectes secundaris que no tothom assumeix i que impliquen una taxa important d'abandonaments dels mateixos.

El mesurament de l'estat de salut des del punt de vista dels pacients en el procés terapèutic, es converteix en una eina útil per a valorar els diferents tractaments.

Actualment no es disposa de cap eina específica per a valorar els inconvenients que es generen en els pacients a qui es realitzen les instil·lacions endovesicals.

Tal com s'ha exposat, la hipòtesi del present treball és la següent:

Demostrar la utilitat d'un qüestionari de qualitat de vida no validat, aplicat a un grup de pacients que reben tractament endovesical, comparant-lo amb tres qüestionaris ja validats.

### **3.2. Objectius**

Per demostrar aquesta hipòtesi ens proposem assolir els següents objectius:

a) Principals:

- Demostrar si s'afecta la qualitat de vida dels pacients sotmesos a aquestes teràpies, utilitzant qüestionaris validats
- Demostrar si amb els resultats obtinguts d'un qüestionari específic no validat, s'afecta la qualitat de vida d'aquests pacients i si s'obtenen resultats comparables a qüestionaris ja validats.
- Valorar si seria útil validar un qüestionari sobre tolerabilitat a aquest tipus de tractaments.



b) Secundaris:

- Demostrar que les instil·lacions endovesicals afecten la qualitat de vida dels pacients i comparar-ho amb la literatura descrita.
- Demostrar si hi ha diferències entre les dues teràpies endovesicals pel que respecta a qualitat de vida.
- Valorar si amb els resultats obtinguts es podria plantejar realitzar més estudis per a intentar millorar la qualitat de vida d'aquests pacients mitjançant diferents mesures (pauta de dosis menor, millorar les tècniques d'administració dels tractaments, profilaxis prèvia a les instil·lacions i tractaments dels símptomes locals,...).

## **4. Material i mètodes**



Per tal de portar a terme la hipòtesi plantejada en aquesta tesi doctoral, es pretén realitzar un estudi prospectiu, no randomitzat, amb pacients dividits segons el tipus de tractaments que reben.

Es distribueixen els mateixos quatre qüestionaris durant la primera setmana de tractament i posteriorment després de la sisena sessió de tractament endovesical, tant amb BCG com amb Mitomicina C.

a) Àrea d'estudi i mida de la mostra:

Pel present treball s'han reclutat pacients de cinc hospitals diferents que han col·laborat en el mateix.

Es tracta de pacients dels hospitals de Mataró, Hospital de l'Esperit Sant (de Santa Coloma de Gramenet), Hospital Universitari de Vic – Hospital de Campdevàrol i Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (de Badalona).

La selecció dels pacients l'ha portat a terme el propi especialista que indica el tractament i explica els efectes secundaris, junt amb l'obtenció del consentiment informat (que es mostra en l'annex II).

El repartiment i recollida dels qüestionaris, l'ha realitzat el servei d'infermeria que s'ocupa de l'administració del tractament endovesical, ja sigui de l'hospital de dia com de consultes externes.

La mida final de la mostra ha esdevingut en 94 pacients obtinguts dels cinc hospitals mencionats.

*b) Descripció de l'administració del tractament*

Pel que respecta entre els diferents centres que participen en el treball, la manera de com administrar el tractament és la mateixa, només variant entre ells, que després de l'administració, en alguns centres els pacients van a domicili i en altres fan les dues hores següents en una zona habilitada de l'hospital.

Una premissa molt important és que la primera sessió s'ha d'iniciar a partir dels 15 dies d'haver-se realitzat la RTU vesical, mai abans.

Per a l'administració de la BCG, s'administra 1 dosis (1 vial de 81 mg de BCG, la soca que en aquell moment subministra el Ministeri de Sanitat), per via endovesical una vegada per setmana, durant 6 setmanes. Cada dosis es dilueix en 50 cc de sèrum salí. Es col·loca un catèter uretral (ja preparat per la instil·lació) a la bufeta, en condicions d'asèpsia, i s'instil·len lentament i per gravetat el 50 cc de suspensió, retirant finalment el catèter. Han de mantenir el fàrmac dins de la bufeta, a ser possible, durant l'hora següent a la instil·lació, realitzant diferents moviments. El període total de contacte hauria de ser de 2 hores. No tots els pacients són capaços de retenir la suspensió durant dues hores pel que se'ls ha d'advertir de buidar la bufeta en menys temps si fos necessari.

Al cap de dues hores tots els pacients han de buidar la bufeta i mantenir una hidratació adequada per augmentar la diüresi. Es recomana als pacients masculins fer les primeres miccions en sedestació.

Pel que respecta a la quimioteràpia endovesical, s'instil·len 40 mg de Mitomicina C per cada sessió, diluïts en 50 cc de sèrum o aigua destil·lada estèril a la bufeta a través d'un catèter uretral. S'informa al pacient que eviti la ingesta de líquids durant 1-2 hores per disminuir la diüresis i evitar així la dilució ràpida del fàrmac a l'interior de la bufeta. A l'igual que amb la BCG, s'ha d'intentar mantenir el fàrmac d'1 a 2 hores realitzant diferents moviments.

c) Període d'estudi:

El treball de camp ha tingut una durada de pràcticament dos anys, des de maig de 2016 a febrer de 2018, amb control trimestral del reclutament de casos.

d) Criteris d'inclusió:

La mostra obtinguda per l'estudi ha seguit una sèrie de criteris per a poder ser inclosos en el present treball. Així doncs, els pacients que s'han seleccionat havien de complir els següents criteris:

- Pacients sotmesos a teràpia endovesical, únicament primers casos, descartant casos de recidives.
- Pacients que presentin un risc intermedi o alt risc de recurrència i/o de progressió (alt grau, Cis, tumors múltiples,...).
- Pacients que abandonin el tractament (en aquest estudi és important comptabilitzar els abandonaments i incloure'ls perquè són un indicador indirecte de mala tolerància al tractament).
- Pacients que puguin entendre les preguntes que inclouen els diferents qüestionaris, les quals poden ser entregades en català o castellà, segons les preferències i facilitats de comprensió dels pacients candidats a entrar en l'estudi.
- La firma del consentiment informat és indispensable per poder incloure a un pacient en l'estudi.

e) Criteris d'exclusió:

Per tal de crear una mostra el més homogènia o comparable possible s'han hagut de descartar els casos que no complien algun dels criteris abans citats o que puguin provocar una alteració en els resultats que facin que no puguin ser comparables:

- Qualitat de vida prèvia al tractament percebuda com a molt incapacitant. Si els pacients ja parteixen d'una afectació important en la qualitat de vida per altres motius, provocarà que els resultats obtinguts com a negatius no es puguin atribuir a l'objecte del present estudi.
- Casos recidivants. No s'han inclòs aquells pacients a qui se'ls torna a administrar el tractament per segona vegada, després d'haver realitzat el mateix esquema terapèutic en un altre moment, ja que la percepció no seria la mateixa, creant biaixos en el treball proposat.
- Historia psiquiàtrica. S'han descartat pacients que podrien no respondre correctament les preguntes per la seva patologia psiquiàtrica de base.
- Incapacitat per a entendre les preguntes del qüestionari. Principalment dirigit a pacients d'avançada edat que no saben llegir o tenen dificultats en la comprensió de determinades preguntes.
- Pacients que no acceptin participar i no signin el consentiment informat.

f) Població i mostra

L'estudi inclouria tots els pacients tractats amb aquests tractaments endovesicals com a adjuvència del tractament del tumor vesical superficial i que compleixen els criteris d'inclusió abans esmentats. És per això, que no es planteja cap càlcul mostral ni cap estratègia de selecció de pacients. S'inclouen un total de 94 pacients (20 de l'Hospital de Mataró, 49 de l'Hospital Germans Trias i Pujol, 19 de l'Hospital Universitari de Vic, 1 pacient de l'Hospital de Campdevànol i 5 de l'hospital de l'Esperit Sant).

Les diferències entre el nombre de pacients reclutats pels diferents hospitals són degudes a la població que engloba cada hospital, el moment en què s'han inclòs els mateixos per participar en l'estudi, en la coincidència de períodes amb menys

indicacions d'adjuvència pel tractament de la neoplàsia vesical superficial o en períodes de vacances del personal col·laborador en la present tesi doctoral.

En la taula 13 es resumeixen les característiques de la mostra del nostre estudi, classificat per edat, sexe, tractament i centre hospitalari. També es reflecteix el número d'abandonaments:

**Taula 13. Dades demogràfiques del pacients inclosos a l'estudi**

	<b>Característiques</b>	<b>N</b>
<b>Sexe</b>	Dona	12
	Home	82
<b>Edat</b>	< 65 anys	33 (35,10%)
	> 65 anys	61 (64,89%)
<b>Tractament</b>	MMC	16
	BCG	78
<b>Centre hospitalari</b>	HUGTiP	49
	H. Mataró	20
	HUV	19
	HES	5
	H. CampdevànoI	1
<b>Abandonaments</b>		6

g) Informació al pacient i consentiment informat

La informació que rep el pacient per tal de decidir si col·labora a l'estudi és portada a terme pel professional encarregat de l'administració del tractament i per l'especialista,



junt amb el repartiment i recollida del consentiment informat i del qüestionari posteriorment. A més, en el propi consentiment es descriu l'objectiu del treball i la seva finalitat, junt amb les dades de l'investigador principal.

En l'annex II, s'adjunta el model de consentiment informat únic, repartit a tots els centres que han participat.

*h) Recollida de dades. Qüestionari de qualitat de vida*

A la primera sessió de tractament s'explica l'objectiu del treball i s'entrega el consentiment informat primer i, un cop llegit, acceptat i firmat, s'entrega el primer bloc de qüestionaris. Durant l'última sessió (sisena) s'entrega el segon bloc de qüestionaris. Els qüestionaris completats són entregats durant la visita de control a consultes externes d'urologia, ja sigui a l'hospital de dia o al propi servei d'urologia.

Els blocs entregats els conformen els tres qüestionaris validats: SF-36, IPSS i OAB-q SF. L'objectiu d'utilitzar aquests qüestionaris validats és englobar dos punts fonamentals: la salut general del pacient en estudi (mitjançant SF-36) i la simptomatologia miccional. En aquest segon punt s'ha volgut incloure els dos principals blocs d'aquesta simptomatologia: els símptomes obstructius (utilitzant l'IPSS) i els símptomes irritatius (amb l'OAB-q SF). S'ha inclòs un quart qüestionari, no validat, específic sobre tolerància al tractament, creat exclusivament per aquesta tesi doctoral (apartat 2.2.4).

En l'annex III s'adjunta el bloc del qüestionari que s'entrega als pacients de l'estudi.

i) Confecció de la base de dades. Variables analitzades i agrupació dels resultats

La recollida de dades s'ha confeccionat a través d'una taula Excel. S'han recollit les diferents variables per l'estudi:

**-Variables demogràfiques:**

**CIP:** s'ha utilitzat per fer més senzilla l'obtenció de dades demogràfiques, ja que aporta múltiples variables que s'han pogut utilitzar per l'anàlisi dels resultats.

A través del mateix s'ha pogut registrar l'edat dels pacients inclosos en l'estudi en el moment de participar en el mateix. També se n'han pogut obtenir dades demogràfiques com el sexe i la data de naixement.

**Número d'història Clínica.** Aquesta variable ha permès mantenir l'anonimat del pacient participant en l'estudi.

**Centre hospitalari.** Ens permet diferenciar els diferents pacients segons el centre hospitalari en el qual han sigut tractats amb la teràpia objecte d'estudi.

**-Variables relacionades amb el tractament:**

**Data d'inici del tractament.** S'ha registrat el dia d'inici del tractament per poder comptabilitzar en quin moment es va realitzar la instil·lació del mateix.

**Tipus de tractament.** S'ha registrat quin dels dos tractaments estudiat ha sigut administrat a cada pacient

**Número de sessió.** Cada bloc de qüestionaris ja estava codificat en el número de sessió que es repartia i es contestava pels participants, ja fos sessió 1 o sessió 6.

### **-Variables dins dels diferents qüestionaris i agrupació per l'anàlisi:**

Els resultats obtinguts de cada ítem dels diferents qüestionaris s'han enregistrat a la taula de dades de forma individual cadascun d'ells, agrupant-los posteriorment per l'obtenció d'alguns dels resultats utilitzats en el present estudi.

#### **SF-36:**

S'han comptabilitzat totes les respostes obtingudes de cada ítem per pacient. En aquest qüestionari s'han agrupat els diferents ítems segons la dimensió que conformen, subdividit en un total de 8 dimensions.

#### **IPSS:**

Dels resultats individuals de cada pacient, obtinguts de les puntuacions registrades a la base de dades del projecte, se n'ha realitzat una agrupació per englobar els resultats obtinguts segons les esferes afectades.

Per tant, en el cas del qüestionari IPSS s'ha subclassificat en dos blocs, segons si s'avaluen **símtomes miccionals** (resultats obtinguts de les puntuacions dels ítems **1 al 7**); o bé **qualitat de vida** (ítem **8** del qüestionari).

#### **OAB-q SF:**

S'han enregistrat tots els ítems presents en aquest qüestionari amb les puntuacions obtingudes per a cada pacient. Posteriorment s'han agrupat segons l'escala que englobava un mateix grup d'ítems.

S'han subgrupat en les dues escales que conformen el qüestionari: segons si es valoren **símptomes** que presenta el pacient (incloent els ítems de l'1 al 6) i segons si valoren **afectació en la qualitat de vida** de l'individu a estudi (ítems del 7 al 19).

### Tolerabilitat al tractament:

Malgrat que no es tracta d'un qüestionari validat, amb unes escales establertes per consens, es poden extreure quatre blocs ben definits per poder-ne fer un anàlisi posterior dels resultats obtinguts.

Cada bloc engloba un conjunt d'ítems que valoren una mateixa dimensió. Es poden doncs subclassificar els ítems per un posterior anàlisi de la següent manera:

Ítems del **1 al 6**: valoren **salut general** percebuda pel pacient objecte de l'estudi.

Ítems del **7 al 15**: valoren **símptomes – clínica miccional** relacionada amb l'administració del tractament endovesical, ja sigui en la manera de fer la instil·lació, com la clínica local o simptomatologia que produeix el mateix.

Ítems del **16 al 19**: valoren l'aparició de **clínica sistèmica** que pugui estar en relació amb l'administració del tractament.

Ítem **20**: valora de forma global la **tolerància** percebuda pel pacient després de l'administració del mateix.

### *j) Anàlisi estadística*

L'anàlisi estadística s'ha dut a terme amb el programari SPSS versió 23.0 (IBM Corp., New York, NY, USA). S'ha realitzat una anàlisi univariada de les variables edat, sexe, el tipus de tractament administrat i de les puntuacions obtingudes sobre la salut general (SF-36), la qualitat miccional (Puntuació internacional dels símptomes prostàtics -

IPSS), els símptomes de bufeta hiperactiva (OAB-q SF) i el qüestionari sobre la tolerància al tractament que es posava a prova. Les variables quantitatives s'han descrit amb els seus estadístics de resum paramètric, si seguien una distribució normal (mitjana i desviació estàndard) o no paramètric (mediana i distribució percentil·lar) si no la seguien. Les puntuacions dels qüestionaris de símptomes s'han obtingut d'acord amb els procediments de puntuació que cadascun d'ells tenien establerts (*IMIM, Coyne*)<sup>125,126</sup>. Les variables quantitatives ordinals (com a transformació de les puntuacions en categories) i les pròpiament qualitatives s'han descrit amb les seves freqüències i percentatges.

Pel que fa a l'anàlisi bivariada, s'ha buscat la relació que podia existir entre les variables de resultat principal (les puntuacions dels qüestionaris) i les característiques dels pacients o dels tractaments administrats. S'han aplicat contrastos no paramètrics entre les puntuacions i les variables qualitatives dels pacients (test de Mann-Whitney); quan s'han contrastat els valors de les enquestes de qualitat de vida, de símptomes i de tolerabilitat entre la primera sessió de tractament i l'última s'han utilitzat contrastos per a dades aparellades (com la prova de Wilcoxon, si s'esqueia). Les anàlisis bivariades entre variables qualitatives s'han portat a terme amb la prova de la Xi quadrada o amb la de McNemar si es contrastaven variables aparellades (basals o primera sessió en comparació a les finals o de la darrera sessió de tractament).

S'ha realitzat una anàlisi de correlació amb les puntuacions que es van obtenir en cadascun dels qüestionaris utilitzats i una anàlisi de la variança (ANOVA) per establir la relació entre un i els altres qüestionaris.

En els contrastos bivariats, l'acceptació de les hipòtesis alternes s'ha donat quan les proves estadístiques han tingut una probabilitat d'error inferior al 5% ( $p < 0,05$ ).

*k) Tractament dels qüestionaris, tractament dels valors no declarats o perduts i obtenció de les puntuacions*

Els qüestionaris que s'han fet servir en el projecte s'han tractat de la manera que els seus dissenyadors i desenvolupadors han recomanat. En concret, l'SF-36 i l'OAB s'han

tractat d'acord amb les normes dels manuals respectius (*IMIM, Coyne*)<sup>125,126</sup> i els valors perduts o no declarats s'han substituït pels valors promig de les puntuacions obtingudes en les preguntes amb resposta vàlida (sempre que la dimensió tingués més del 50% de respostes vàlides) tal com aquests manuals estableixen. L'IPSS no té unes indicacions donades sobre el tractament dels valors perduts i, com que en aquest cas, hi havia menys del 5% de respostes no declarades o perdudes no se n'ha fet cap tractament específic.

Pel que fa al qüestionari de la tolerabilitat que es posa a prova en aquest projecte, s'han seguit les indicacions genèriques per al tractament dels valors perduts<sup>124</sup> (*Rejas Gutiérrez*) i s'han dut a terme les mateixes operacions que en el cas de l'SF-36 i de l'OAB.

A partir d'aquí, s'han obtingut les puntuacions de cadascuna de les 8 dimensions de l'SF-36 i de les dues dimensions de resum (salut física i salut mental).

S'han obtingut les puntuacions de les dues dimensions de l'OAB (Afectació clínica i Qualitat de vida) i, pel que fa a l'IPSS s'ha obtingut la puntuació global, s'ha categoritzat en tres nivells d'afectació simptomàtica tal com preveu el mateix IPSS i s'ha descrit la pregunta corresponent a qualitat de vida. En relació al qüestionari de tolerabilitat, en primer lloc s'ha obtingut una mesura del sumatori global de punts i s'ha passat a obtenir les puntuacions quantitatives i ordinals de cadascuna de les dimensions estudiades (Rol social, Presència de símptomes i clínica, Afectació sistèmica i la pregunta referent a qualitat de vida sobre la tolerabilitat general).



## **5. Resultats**





## **5.1. Resultats de l'estudi estadístic de la mostra pels qüestionaris**

### **validats**

S'han analitzat els 94 pacients del 5 centres hospitalaris que complien els criteris d'inclusió per a poder ser utilitzats en el present estudi.

Primerament, s'analitzaran els resultats obtinguts en els 3 qüestionaris validats, comparant els resultats obtinguts a la primera sessió front els resultats obtinguts a la sisena, independentment del tractament administrat.

Seguidament, es compararan els resultats de la primera sessió front la sisena, tenint en compte el tipus de tractament administrat.

En un següent apartat, s'estudiarà amb més detall els resultats del quart qüestionari, no validat, comparant les diferents escales. La comparativa serà com en la resta de l'estudi entre primera i sisena sessió per poder valorar si es produeixen canvis en el temps entre les dues sessions estudiades i també segons tipus de tractament. A més, s'ha realitzat un estudi de cada ítem del qüestionari per separat, entre sessions i segons el tipus de tractament administrat.

Finalment, es realitzarà una comparativa dels resultats obtinguts en els qüestionaris validats en front del quart qüestionari, no validat, resultats obtinguts en la primera i en la sisena sessió i per tipus de tractament.

### 5.1.1 Resultats de SF-36

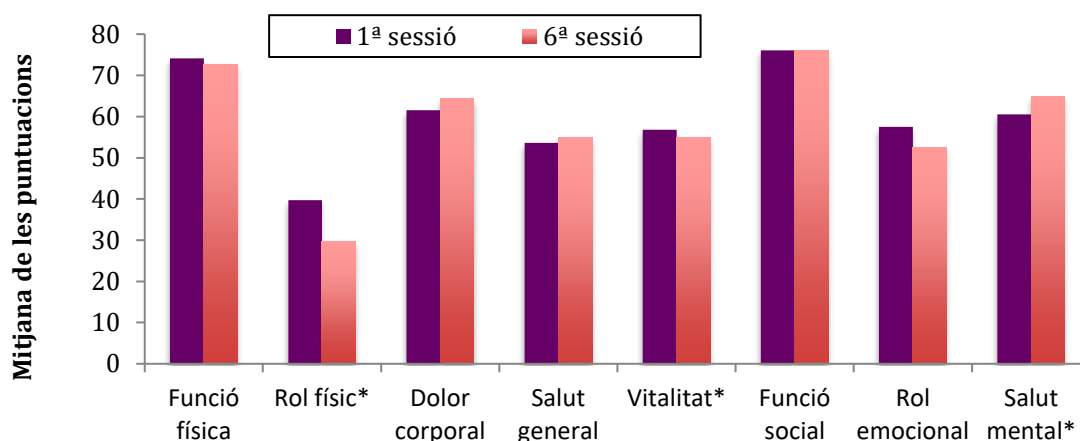
L'anàlisi dels resultats del qüestionari SF-36 s'ha realitzat desglossant-lo en les 8 dimensions que el conformen: funció física, rol físic, dolor corporal, salut general, vitalitat, funció social, rol emocional i salut mental.

**Taula 14. Mitjana de punts del qüestionari SF-36 segons cada dimensió i significació estadística (T Wilcoxon)**

	<i>1<sup>a</sup> sessió</i>			<i>6<sup>a</sup> sessió</i>			<i>p</i>
	<i>N</i>	<i>Mitjana</i>	<i>DS</i>	<i>N</i>	<i>Mitjana</i>	<i>DS</i>	
<i>Funció física</i>	93	74,1	24,2	86	72,7	23,3	0,26
<i>Rol físic</i>	90	<b>39,7</b>	41,7	85	<b>29,7</b>	41,3	<b>0,034</b>
<i>Dolor corporal</i>	90	61,5	21,3	87	64,3	18,9	0,38
<i>Salut general</i>	90	53,6	19,0	87	54,9	21,6	0,16
<i>Vitalitat</i>	92	<b>56,8</b>	20,1	87	<b>54,8</b>	19,9	<b>0,031</b>
<i>Funció social</i>	91	76,1	26,9	87	76,1	25,8	0,95
<i>Rol emocional</i>	91	57,5	45,3	87	52,5	46,2	0,31
<i>Salut mental</i>	91	<b>60,5</b>	17,4	87	<b>64,8</b>	18,2	<b>0,015</b>

En la taula 14 es mostra la mitjana de punts obtinguts entre les dues sessions desglossat per a cada dimensió del qüestionari.

Fent un anàlisi estadístic de cada dimensió entre el qüestionari basal i el corresponent a la sisena sessió, s'obtenen diferències estadísticament significatives en 3 dimensions (T Wilcoxon  $p < 0,05$ ). Els resultats es mostren en la figura 15.



\* Mostra les dimensions amb diferències significatives  $p < 0,05$

**Figura 15.** Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió de les dimensions del SF-36

Pel que respecta a rol físic i vitalitat s'obtenen diferències estadísticament significatives amb una disminució de la puntuació mitjana entre el qüestionari basal i el post-tractament. Per contra, també es troben diferències estadísticament significatives en la dimensió de salut mental, però amb una milloria en la mitjana de les puntuacions.

**Taula 15.** Índex de sumari de salut física i salut mental

	1ª sessió			6ª sessió			p
	N	Mitjana	DS	N	Mitjana	DS	
<b>S. Física</b>	87	43,1	9,2	85	42,6	8,9	0,16
<b>S. Mental</b>	87	42,9	12,7	85	43,5	12,6	0,70

Quan agrupem les dimensions en salut física i salut mental, comparant entre sessió basal i sessió final, no s'obtenen diferències estadísticament significatives ( $p \geq 0,05$ ; T de Wilcoxon) (taula 15).

Anàlisi dels resultats del SF-36 segons el tractament administrat

Quan es desglossa cada dimensió del qüestionari SF-36 i es comparen els resultats entre primera i sisena sessió segons el tractament administrat, obtenim algunes dimensions que mostren diferències estadísticament significatives (T Wilcoxon <0,05). En les taules 16, 17 i 18 es mostren aquelles que han obtingut diferències.

**Taula 16. Resultats segons tipus de tractament per rol físic**

Tipus de tractament endovesical		1 <sup>a</sup> sessió – Rol físic	6 <sup>a</sup> sessió – Rol físic	p
BCG	<b>Mitjana</b>	38,2	28,8	<b>0,037</b>
	<b>N</b>	74	76	
	<b>DS</b>	41,0	40,3	
MMC	<b>Mitjana</b>	46,9	34,6	ns
	<b>N</b>	16	13	
	<b>DS</b>	45,6	47,3	

**Taula 17. Resultats segons tipus de tractament per salut general**

Tipus de tractament endovesical		1 <sup>a</sup> sessió – Salut General	6 <sup>a</sup> sessió – Salut General	p
BCG	<b>Mitjana</b>	52,7	55,3	<b>0,038</b>
	<b>N</b>	74	74	
	<b>DS</b>	19,3	21,3	
MMC	<b>Mitjana</b>	57,8	52,3	ns
	<b>N</b>	16	13	
	<b>DS</b>	17,4	23,9	

Taula 18. Resultats segons tipus de tractament per salut mental

Tipus de tractament endovesical		1 <sup>a</sup> sessió – Salut Mental	6 <sup>a</sup> sessió – Salut Mental	p
BCG	Mitjana	60,3	65,6	<b>0,010</b>
	N	75	74	
	DS	17,9	17,8	
MMC	Mitjana	61,8	60,5	ns
	N	16	13	
	DS	15,6	20,9	

En la figura 16 es mostra la gràfica de les mitjanes de les puntuacions obtingudes a cada dimensió del SF-36, segons sessió i tipus de tractament.

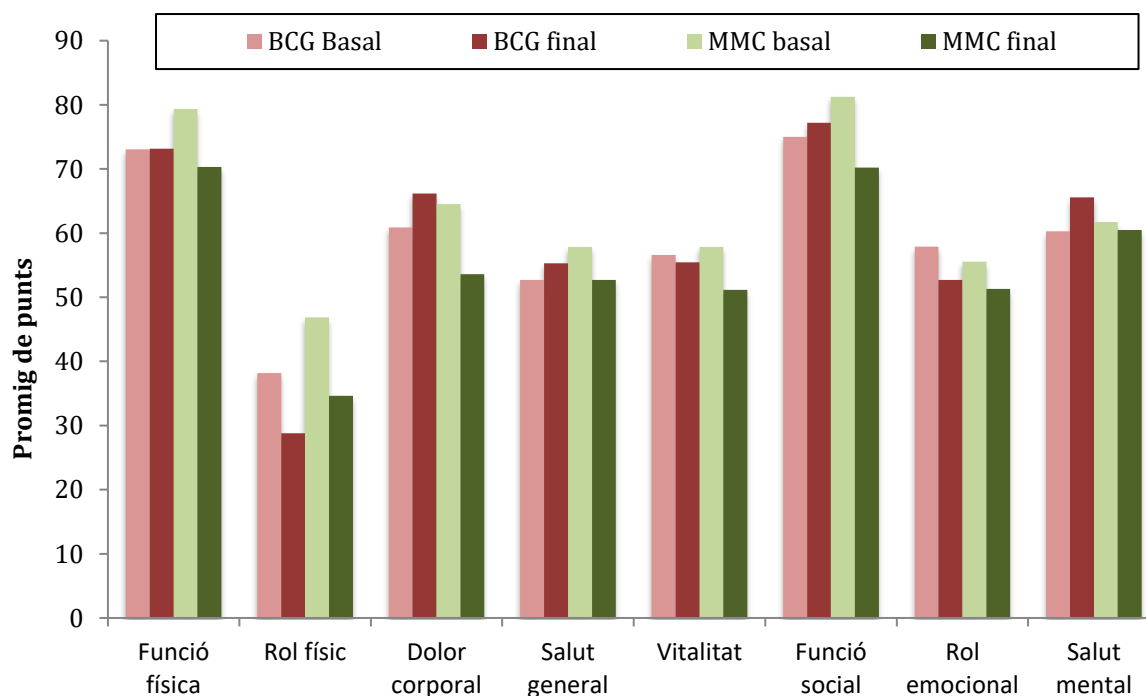


Figura 16. Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió dels ítems que conformen les dimensions del SF-36, segons el tractament administrat.

Per contra, quan s'analitzen les dimensions agrupades en salut física i salut mental, s'obtenen uns resultats diferents. En la taula 19 s'exposen els resultats que han esdevingut estadísticament significatius.

**Taula 19. Resultats segons tipus de tractament en el sumari de salut física**

Tipus de tractament endovesical		1 <sup>a</sup> sessió – sumari salut física	6 <sup>a</sup> sessió – Sumari salut física	p
BCG	<b>Mitjana</b>	41,1	40,9	ns
	<b>N</b>	72	72	
	<b>DS</b>	8,4	7,3	
MMC	<b>Mitjana</b>	43,4	39,9	<b>0,034</b>
	<b>N</b>	15	13	
	<b>DS</b>	6,0	7,9	

## **5.1.2. Resultats de l'IPSS**

Dels 94 pacients que s'han inclòs a l'estudi, pel que respecta a l'anàlisi del qüestionari IPSS, s'ha dividit en dos grans blocs per a la seva valoració. S'ha dividit en: simptomatologia i qualitat de vida.

### Anàlisi quantitativa

Els pacients inclosos presentaven una puntuació global mitjana de l'IPSS de 14 punts (DS 8,5). A la sisena sessió la puntuació global mitjana va ser de 12,3 punts (DS 8,2). El contrast de les puntuacions basals i finals fet amb una prova per a dades aparellades demostra que hi ha una reducció significativa de la puntuació de l'IPSS entre la basal i la final (T de Wilcoxon,  $p < 0,05$ ).

### Anàlisi quantitativa per tipus de tractament

Els pacients que varen rebre BCG varen puntuar una mitjana de 14,5 punts (DS 8,3) en la basal i de 12,4 (DS 8,0) en la sisena setmana. La prova T de Wilcoxon no identifica diferències significatives ( $p \geq 0,05$ ). Entre els pacients que varen rebre Mitomicina l'anàlisi quantitativa de l'IPSS no identifica cap diferència, amb una mitjana en la primera sessió de 10,7 (DS 9,2) i de 11,6 (DS 9,4) en la sisena sessió.

### Anàlisi qualitativa

Les puntuacions de l'IPSS s'han agrupat tal com se suggereix en el qüestionari (síntomes lleus, moderats i severes). La distribució de les puntuacions agrupades d'aquesta manera es presenta a la taula 20. L'anàlisi categòrica de les puntuacions de l'IPSS així agrupades, entre l'abans i el després, no identifica canvis significatius entre les sessions (prova de McNemar,  $p \geq 0,05$ ;  $p = 0,083$ ).



**Taula 20. Distribució de les puntuacions agrupades segons l'opció de resposta.**

IPSS (ítems 1 -7)	Sessió 1	Sessió 6
Símtomes lleus	27 (29,3%)	32 (38,1%)
Símtomes moderats	36 (39,1%)	36 (42,9%)
Símtomes severes	29(31,5%)	16 (19%)
N	92	84

Anàlisi qualitativa per tipus de tractament

L'anàlisi categòrica de les puntuacions de l'IPSS obtingudes no demostren diferències significatives per tipus de tractament ( $p \geq 0,05$ , test de McNemar) tal com es mostra a la taula 21.

**Taula 21. Distribució de les puntuacions agrupades segons tipus de tractament**

BCG (ítems 1 -7)	Sessió 1	Sessió 6	p
Símtomes lleus	20 (26,3%)	26 (36,6%)	0,179
Símtomes moderats	31 (40,8%)	31 (43,7%)	
Símtomes severes	25 (32,9%)	14 (19,7%)	
N	76	71	

MMC (ítems 1 -7)	Sessió 1	Sessió 6	p
Símtomes lleus	7 (43,8%)	6 (46,2%)	0,172
Símtomes moderats	5 (31,3%)	5 (38,5%)	
Símtomes severes	4 (25%)	2 (15,4%)	
N	16	13	

### Ítem de qualitat de vida de l'IPSS

A la taula 22 es presenta la distribució de les respostes a la pregunta 8 de l'IPSS. Tenint en compte que, l'IPSS defineix per a aquesta variable que respondre un valor de “més aviat insatisfet” a “fatal” representa una afectació significativa de la qualitat de vida del pacient, resulta que en la basal, el 43,8% varen respondre en aquestes categories i, en l'enquesta final, hi varen respondre el 46,3%. Pel que fa doncs a la qualitat de vida mesurada amb l'IPSS, en la nostra mostra, no s'observen diferències significatives entre els dos moments de l'enquesta (Prova de McNemar,  $p > 0,05$ ).

**Taula 22. Distribució de les puntuacions de l'ítem 8 del qüestionari IPSS**

IPSS (ítem 8 – qualitat de vida)	Sessió 1	Sessió 6
Encantat	11 (12,4%)	10 (12,2%)
Molt satisfet	8 (9%)	13 (15,9%)
Més aviat satisfet	21 (23,6%)	17 (20,7%)
Indiferent	10 (11,2%)	4 (4,9%)
Més aviat insatisfet	22 (24,7%)	24 (29,3%)
Molt insatisfet	10 (11,2%)	7 (8,5%)
Fatal	7 (7,9%)	7 (8,5%)
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>82</b>

### Ítem de qualitat de vida de l'IPSS per tipus de tractament

La qualitat de vida mesurada per la resposta a la pregunta 8 de l'IPSS no observa diferències significatives per tipus de tractament ( $p=1$ ), entre l'enquesta basal i a les 6 setmanes (Test de McNemar).

### **5.1.3. Resultats de l'OAB-q SF**

D'acord amb la metodologia d'anàlisi del OAB-q SF, es presenten els resultats obtinguts en les dues dimensions en les que s'agrupa (afectació clínica - simptomatologia (ítems 1 – 6) i afectació en la qualitat de vida (ítems del 7-19)).

De nou es valora sessió 1 versus sessió 6.

#### *Afectació clínica (Simptomatologia)*

Els 90 pacients que varen respondre l'OAB en la basal, varen tenir una puntuació mitjana de 17,2 punts (DS 7,3) i els 87 pacients que varen puntuar en l'enquesta final varen tenir-la de 16,8 punts (DS 6,9). El contrast d'aquestes dues puntuacions no ha demostrat diferències significatives (T de Wilcoxon,  $p > 0,05$ ). Tampoc no s'observen diferències quan aquest anàlisi es fa per tipus de tractament.

#### *Qualitat de vida*

La dimensió de qualitat de vida de l'OAB té una mitjana de 29,2 punts (DS 13,8) en la primera sessió i de 29,5 (DS 12,2) en la setmana sis. No s'observen diferències significatives entre aquests dos valors (T Wilcoxon,  $p \geq 0,05$ ). Tampoc no s'observen diferències entre les puntuacions de l'abans i les del després quan s'analitzen per tipus de tractament.

## 5.2. Resultats del qüestionari de tolerabilitat al tractament

### 5.2.1. Rol social

Els resultats del quart qüestionari s'han analitzat des de diferents perspectives.

Els 92 pacients que varen respondre les preguntes sobre rol social del qüestionari de tolerabilitat (ítems 1-6), en la primera sessió varen tenir una puntuació mitjana de 11,9 punts (DS 5,9) i els 87 pacients que varen puntuar en l'enquesta final varen tenir-la de 12,9 (DS 5,9). La comparació de les puntuacions entre primera i sisena sessió del tractament demostra diferències significatives (T de Wilcoxon,  $p < 0,05$ ;  $p = 0,03$ ).

La seva anàlisi detallada per tipus de tractament, comparant els pacients tractats amb BCG entre 1<sup>a</sup> i 6<sup>a</sup> sessió i els tractats amb MMC entre 1<sup>a</sup> i 6<sup>a</sup>, no ha mostrat diferències (T de Wilcoxon,  $p \geq 0,05$ ). Es mostren els resultats a la taula 23.

**Taula 23. Anàlisi detallada dels resultats del qüestionari de tolerabilitat, pel bloc de rol social, de forma global i per tipus de tractament**

Tipus de tractament endovesical		1 <sup>a</sup> sessió – Rol social	6 <sup>a</sup> sessió – Rol social
BCG	<b>Mitjana</b>	12,2	12,9
	<b>N</b>	76	74
	<b>DS</b>	6,0	5,9
MMC	<b>Mitjana</b>	10,4	12,7
	<b>N</b>	16	13
	<b>DS</b>	5,4	6,3
GLOBAL	<b>Mitjana</b>	11,9	12,9
	<b>N</b>	92	87
	<b>DS</b>	5,9	5,9

### 5.2.2. Simptomatologia

Pel que fa referència a símptomes, s'han englobat símptomes miccionals i relacionats amb els sondatges (ítems 7 al 15).

Els 92 pacients que varen respondre les preguntes sobre simptomatologia del qüestionari de tolerabilitat (ítems 7-15), en la primera sessió varen tenir una puntuació mitjana de 15,5 punts (DS 5,8) i els 87 pacients que varen puntuar en l'enquesta final varen tenir-la de 16,7 (DS 5,7). L'anàlisi comparatiu d'ambdues sessions va demostrar diferències estadísticament significatives amb una  $p=0,031$  (T de Wilcoxon,  $p<0,05$ ).

Per contra, la seva anàlisi per tipus de tractament, comparant els pacients tractats amb BCG entre 1<sup>a</sup> i 6<sup>a</sup> sessió i els tractats amb MMC entre 1<sup>a</sup> i 6<sup>a</sup>, no ha mostrat diferències per BCG (T de Wilcoxon,  $p=0,2$ ), però sí que s'ha verificat més malestar en la 6<sup>a</sup> sessió per MMC ( $p<0,05$ ;  $p=0,025$ ), tal com es mostra en la taula 24.

**Taula 24. Anàlisi detallada dels resultats del qüestionari de tolerabilitat, pel bloc de simptomatologia, de forma global i per tipus de tractament**

Tipus de tractament endovesical		1 <sup>a</sup> sessió – simptomatologia	6 <sup>a</sup> sessió – simptomatologia
BCG	<b>Mitjana</b>	15,8	16,6
	<b>N</b>	76	74
	<b>DS</b>	6,0	5,4
MMC	<b>Mitjana</b>	13,8	17,5
	<b>N</b>	16	13
	<b>DS</b>	4,4	3,2
GLOBAL	<b>Mitjana</b>	15,5	16,7
	<b>N</b>	92	87
	<b>DS</b>	5,8	5,7

### 5.2.3. Clínica sistèmica

Es valoren els resultats obtinguts en els ítems que fan referència a l'aparició de clínica sistèmica (ítems del 16 al 19).

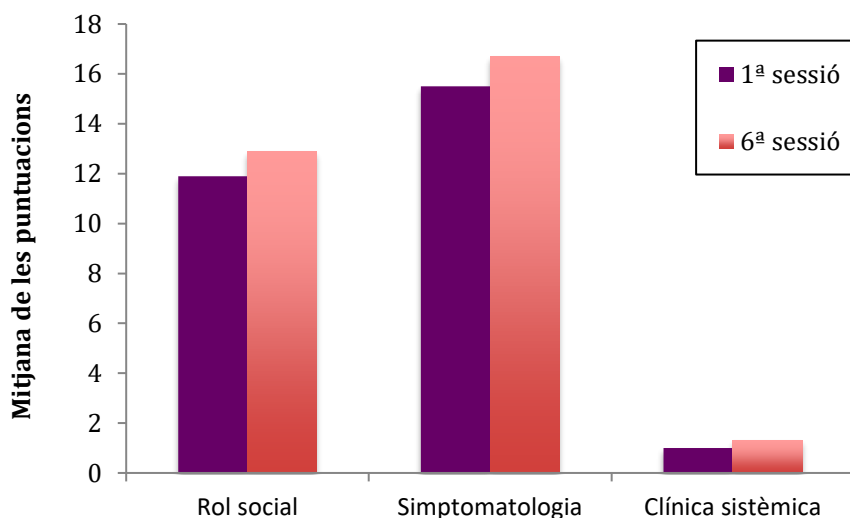
Els 91 pacients que varen respondre les preguntes sobre clínica sistèmica del qüestionari de tolerabilitat, en la primera sessió varen tenir una puntuació mitjana de 1,0 punts (DS 1,4) i els 87 pacients que varen puntuar en l'enquesta final varen tenir-la de 1,3 (DS 1,6). L'anàlisi comparativa d'ambdues sessions va demostrar diferències estadísticament significatives amb una  $p=0,028$  (T de Wilcoxon,  $p<0,05$ ).

L'anàlisi detallada per tipus de tractament, comparant els pacients tractats amb BCG entre 1<sup>a</sup> i 6<sup>a</sup> sessió i els tractats amb MMC entre 1<sup>a</sup> i 6<sup>a</sup> respecte les puntuacions sobre clínica sistèmica, ha demostrat diferències significatives únicament en el tractament amb MMC (T de Wilcoxon,  $p<0,05$ ;  $p$  (BCG)= 0,22 i  $p=0,008$ ), tal com es mostra en la taula 25.

**Taula 25. Anàlisi detallada dels resultats del qüestionari de tolerabilitat, pel bloc de clínica sistèmica, de forma global i per tipus de tractament**

Tipus de tractament endovesical		1 <sup>a</sup> sessió – clínica sistèmica	6 <sup>a</sup> sessió – clínica sistèmica
BCG	<b>Mitjana</b>	1,0	1,2
	<b>N</b>	75	74
	<b>DS</b>	1,4	1,4
MMC	<b>Mitjana</b>	1,1	2,2
	<b>N</b>	16	13
	<b>DS</b>	1,5	2,2
GLOBAL	<b>Mitjana</b>	1,0	1,3
	<b>N</b>	91	87
	<b>DS</b>	1,4	1,6

En la figura 17 s'observen les puntuacions de les 3 dimensions del qüestionari de tolerabilitat, distribuïdes segons el número de sessió.



**Figura 17.** Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió de les dimensions de rol social, simptomatologia i clínica sistèmica del qüestionari de tolerabilitat

#### 5.2.4. Tolerabilitat global

L'última pregunta del qüestionari, on es valora la visió de tolerància global per part del pacient al tractament, es fa una comparativa entre les dues sessions de nou.

Els 89 pacients que varen respondre les preguntes sobre tolerància global al tractament del qüestionari de tolerabilitat, en la primera sessió varen tenir una puntuació mitjana de 2,1 punts (DS 0,7) i els 87 pacients que varen puntuar en l'enquesta final varen tenir-la de 2,3 (DS 0,8). L'anàlisi comparatiu d'ambdues sessions va demostrar diferències estadísticament significatives amb una  $p = 0,026$  (T de Wilcoxon,  $p < 0,05$ ).

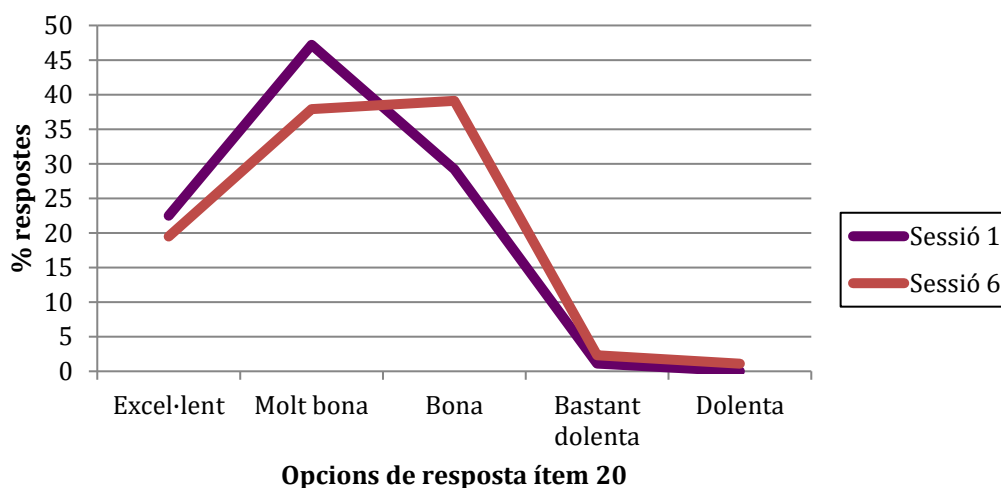
En la següent taula (taula 26) es mostra la distribució del número de pacients que ha contestat per cadascuna de les opcions de resposta d'aquesta última pregunta del

qüestionari i el percentatge global de cada resposta, tant en la sessió 1 com en la sessió 6.

**Taula 26. Distribució de les respostes obtingudes per cada opció de resposta**

Tolerància Global al tractament	Sessió 1		Sessió 6	
	N	%	N	%
Excel·lent	20	22,5	17	19,5
Molt bona	42	47,2	33	37,9
Bona	26	29,2	34	39,1
Bastant dolenta	1	1,1	2	2,3
Dolenta	0	0	1	1,1
Total	89		87	

A la figura 18 es mostra de manera gràfica la variació de les respostes de la pregunta de tolerància segons sessió basal i post-tractament.



**Figura 18. Percentatge segons l'opció de resposta contestada en l'ítem de tolerabilitat global**



S'observen diferències significatives per una pèrdua de tolerabilitat entre el principi i el final del tractament quan el pacient rep BCG (T de Wilcoxon  $p < 0,05$ ,  $p = 0,021$ ). No així quan el pacient rep Mitomicina ( $p = 1$ ) (taula 27).

**Taula 27. Anàlisi detallada dels resultats del qüestionari de tolerabilitat, pel bloc de tolerància global al tractament, de forma global i per tipus de tractament**

Tipus de tractament endovesical		1 <sup>a</sup> sessió – tolerància global	6 <sup>a</sup> sessió – tolerància global
BCG	<b>Mitjana</b>	2,0	2,3
	<b>N</b>	73	74
	<b>DS</b>	0,8	0,9
MMC	<b>Mitjana</b>	2,3	2,2
	<b>N</b>	16	13
	<b>DS</b>	0,7	0,8
GLOBAL	<b>Mitjana</b>	2,1	2,3
	<b>N</b>	89	87
	<b>DS</b>	0,7	0,8

### 5.3. Anàlisi individual de cada ítem del qüestionari de tolerabilitat al tractament segons el número de sessió

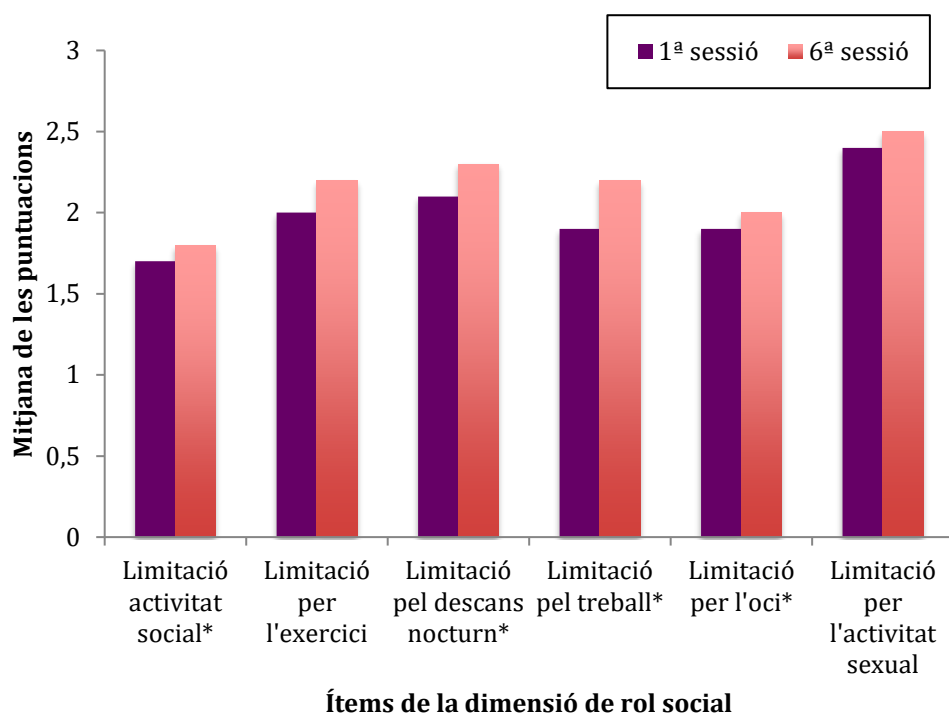
Una vegada efectuat l'anàlisi d'un forma més global s'han tingut en compte les respostes obtingudes en cadascun dels ítems d'aquest qüestionari, sempre comparant la pregunta amb la sessió de tractament (1 versus 6). En l'annex IV es troben registrades totes les dades obtingudes d'aquest bloc. L'última pregunta del qüestionari ja ha estat analitzada en l'apartat 5.2.4.

Respecte el bloc de rol social, que correspon als ítems de l'1 al 6, quatre de les qüestions han donat resultats estadísticament significatius utilitzant una T de Wilcoxon ( $p < 0,05$ ). En la taula 28 s'exposen els ítems amb canvis respecte les dues sessions.

**Taula 28. Anàlisi dels ítems del primer bloc amb resultats estadísticament significatius**

Tolerabilitat Rol Social	Limitació per activitat social		Limitació pel descans nocturn		Limitació pel treball		Limitació per l'oci	
	1 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>
N	92	87	92	87	92	87	92	87
Mitjana	1,7	1,8	2,1	2,3	1,9	2,2	1,9	2,0
DS	0,9	1	1,2	1,3	1,2	1,3	1,2	1,1
p	0,045		0,035		0,019		0,04	

En la figura 19, es mostra de manera gràfica la variació en les puntuacions de cadascun dels ítems de la dimensió de rol social.



\* Mostra els ítems amb diferències significatives  $p < 0,05$

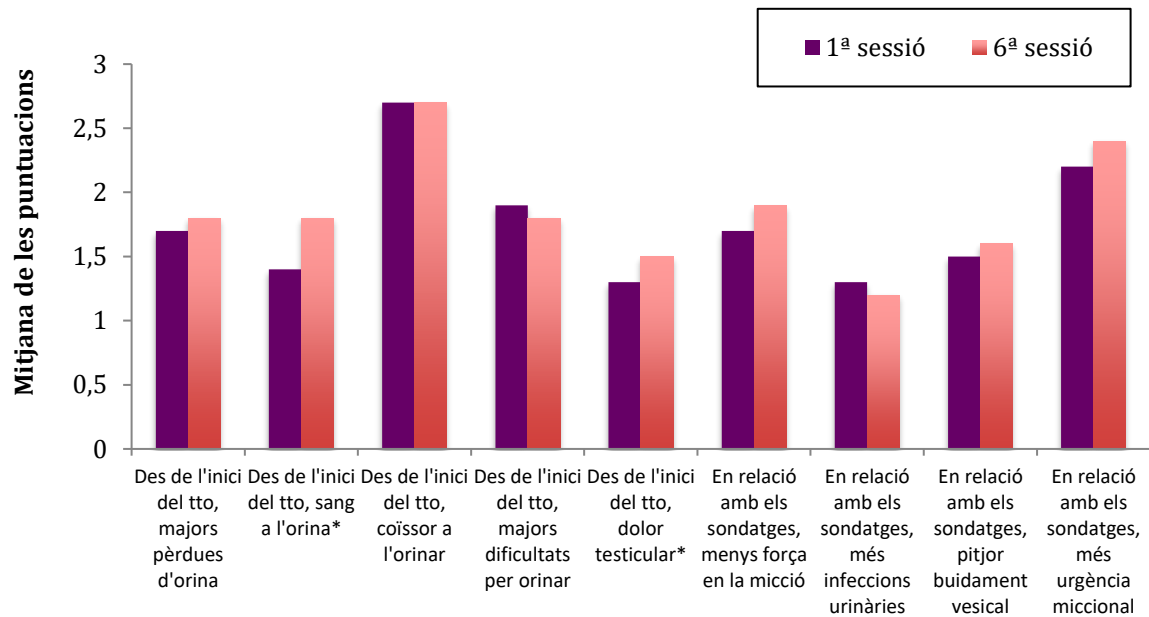
**Figura 19.** Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió dels ítems que conformen la dimensió de rol social

Respecte el bloc de simptomatologia, que correspon als ítems del 7 al 15, dues de les qüestions han donat resultats estadísticament significatius utilitzant una T de Wilcoxon. En la següent taula (taula 29) s'exposen els ítems amb canvis respecte les dues sessions.

**Taula 29.** Anàlisi dels ítems del segon bloc amb resultats estadísticament significatius

Tolerabilitat Simptomatologia	Des de l'inici del tractament: sang a l'orinar		Des de l'inici del tractament: dolor o inflamació testicular	
	1ª	6ª	1ª	6ª
N	92	87	92	87
Mitjana	1,4	1,8	1,3	1,5
DS	0,7	0,9	0,7	1,0
p	0,00		0,007	

A la figura 20 es registren les variacions de les puntuacions respecte sessions del bloc de simptomatologia.



\* Mostra els ítems amb diferències significatives  $p < 0,05$

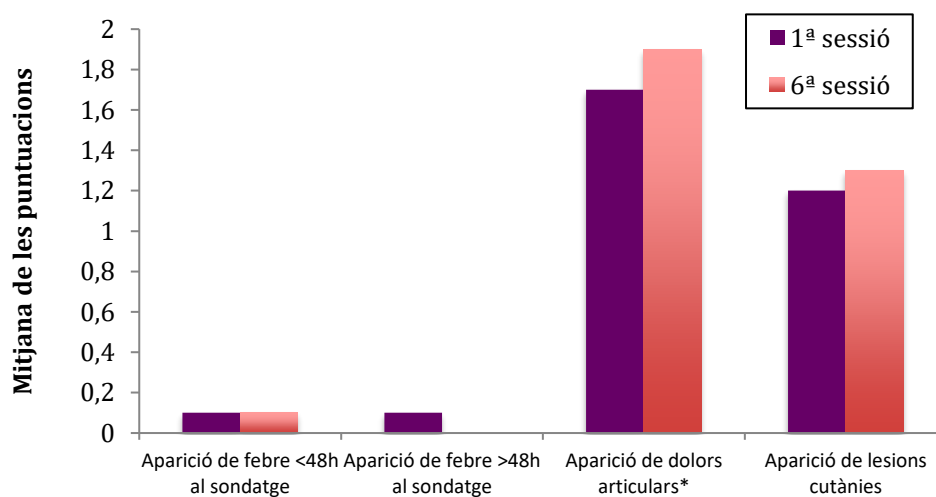
**Figura 20.** Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió dels ítems que conformen la dimensió de simptomatologia

Respecte el bloc de clínica sistèmica, que correspon als ítems del 16 al 19, una de les qüestions ha donat resultats estadísticament significatius utilitzant una T de Wilcoxon. En la taula 30 s'exposa l'ítem amb canvis respecte les dues sessions.

**Taula 30. Anàlisi dels ítems del bloc de clínica sistèmica amb resultats estadísticament significatius**

Tolerabilitat Clínica sistèmica	El tractament li ha provocat dolors articulars	
	1 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>
N	91	87
Mitjana	1,7	1,9
DS	1,0	1,1
p	0,01	

En la figura 21 es mostra la gràfica de la mitjana de puntuacions de cada ítem segons 1<sup>a</sup> o 6<sup>a</sup> sessió en el bloc de clínica sistèmica.



\* Mostra els ítems amb diferències significatives  $p < 0,05$

**Figura 21. Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió dels ítems que conformen la dimensió de clínica sistèmica**

## 5.4. Anàlisi individual de cada ítem del qüestionari de tolerabilitat al tractament segons el tipus de tractament rebut

Anteriorment s'han avaluat tots els ítems del qüestionari sobre tolerabilitat comparant els resultats obtinguts entre sessió 1 i sessió 6. Amb l'objectiu de descobrir si el tipus de tractament utilitzat pot influir en els resultats, seguidament es fa un anàlisi de cada ítem segons si s'ha administrat com a tractament la Mitomicina C o la BCG.

Tal i com es pot observar en les taules 31 i 32 hi ha dues qüestions dins del grup de rol social on s'evidencien diferències entre els dos tractaments, amb resultats estadísticament significatius (T de Wilcoxon  $p < 0,05$ ). Per la resta d'ítems no s'han objectivat diferències (es mostren els resultats en l'annex V).

**Taula 31. Resultats per l'ítem de descans nocturn**

Tipus de tractament endovesical		1 <sup>a</sup> sessió – descans nocturn	6 <sup>a</sup> sessió -descans nocturn	p
BCG	<b>Mitjana</b>	2,2	2,3	<b>0,039</b>
	<b>N</b>	76	74	
	<b>DS</b>	1,3	1,2	
MMC	<b>Mitjana</b>	1,7	2,2	ns
	<b>N</b>	16	13	
	<b>DS</b>	1,0	1,4	
GLOBAL	<b>Mitjana</b>	2,1	2,3	0,035
	<b>N</b>	92	87	
	<b>DS</b>	1,2	1,3	

Taula 32. Resultats per l'ítem de limitació pel treball

Tipus de tractament endovesical		1 <sup>a</sup> sessió – limitació pel treball	6 <sup>a</sup> sessió - limitació pel treball	p
BCG	Mitjana	2,0	2,2	ns
	N	76	72	
	DS	1,2	1,2	
MMC	Mitjana	1,6	2,2	<b>0,046</b>
	N	16	13	
	DS	1,0	1,3	
GLOBAL	Mitjana	1,9	2,2	0,019
	N	92	87	
	DS	1,2	1,2	

A la figura 22 es mostren les puntuacions obtingudes per cada ítem del bloc de rol social, dividides per número de sessió i tractament rebut.

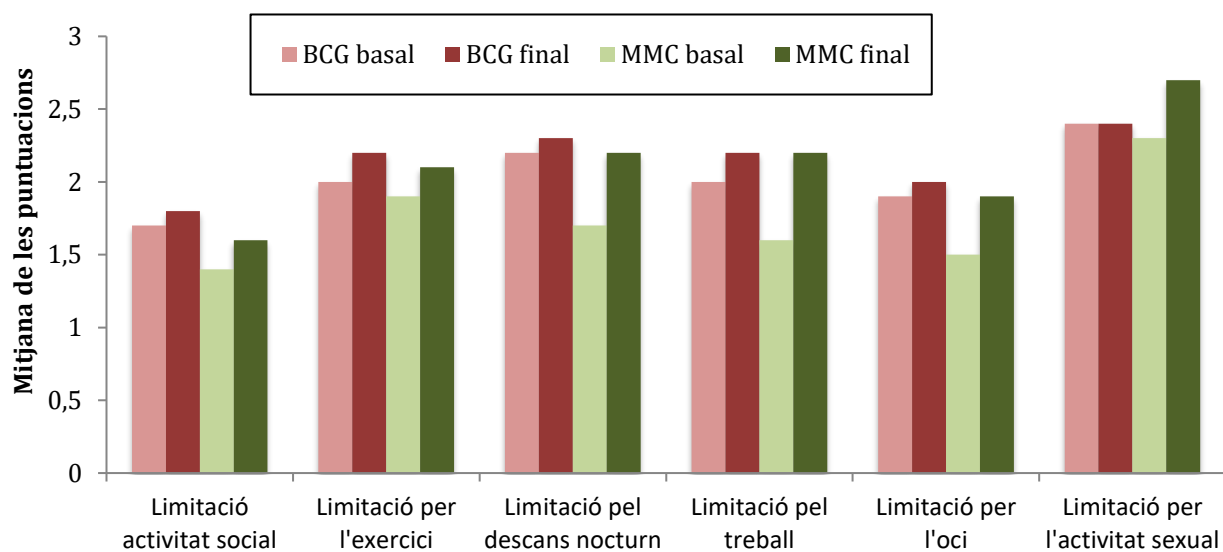


Figura 22. Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió dels ítems que conformen la dimensió de rol social, segons el tractament administrat.

Si desglossem les preguntes que conformen el bloc de simptomatologia i les comparem segons el tractament utilitzat veiem empitjorament estadísticament significatiu en la sisena sessió en dues qüestions tal i com es mostra en les taules 33 i 34 (T de Wilcoxon  $p < 0,05$ ).

Per la resta d'ítems no s'han objectivat diferències (es mostren els resultats en l'annex V).

**Taula 33. Resultats per l'ítem de presència de sang en orina**

Tipus de tractament endovesical		1 <sup>a</sup> sessió – Des de l'inici del tractament: sang a l'orina	6 <sup>a</sup> sessió - Des de l'inici del tractament: sang a l'orina	p
BCG	<b>Mitjana</b>	1,4	1,8	<b>0,001</b>
	<b>N</b>	76	74	
	<b>DS</b>	0,8	0,9	
MMC	<b>Mitjana</b>	1,1	1,5	ns
	<b>N</b>	16	13	
	<b>DS</b>	0,3	0,9	
GLOBAL	<b>Mitjana</b>	1,4	1,8	0,0
	<b>N</b>	92	86	
	<b>DS</b>	0,7	0,9	



Taula 34. Resultats per l'ítem de dolor testicular

Tipus de tractament endovesical		1 <sup>a</sup> sessió – Des de l'inici del tractament, dolor o inflamació testicular	6 <sup>a</sup> sessió - Des de l'inici del tractament, dolor o inflamació testicular	p
BCG	Mitjana	1,3	1,5	<b>0,029</b>
	N	76	74	
	DS	0,8	1,0	
MMC	Mitjana	1,2	1,5	ns
	N	16	12	
	DS	0,5	0,8	
GLOBAL	Mitjana	1,3	1,5	0,07
	N	92	87	
	DS	0,7	1,0	

En la figura 23 es reflecteixen de forma gràfica les diferències de cada ítem del grup de simptomatologia, segons sessió i tractament administrat.

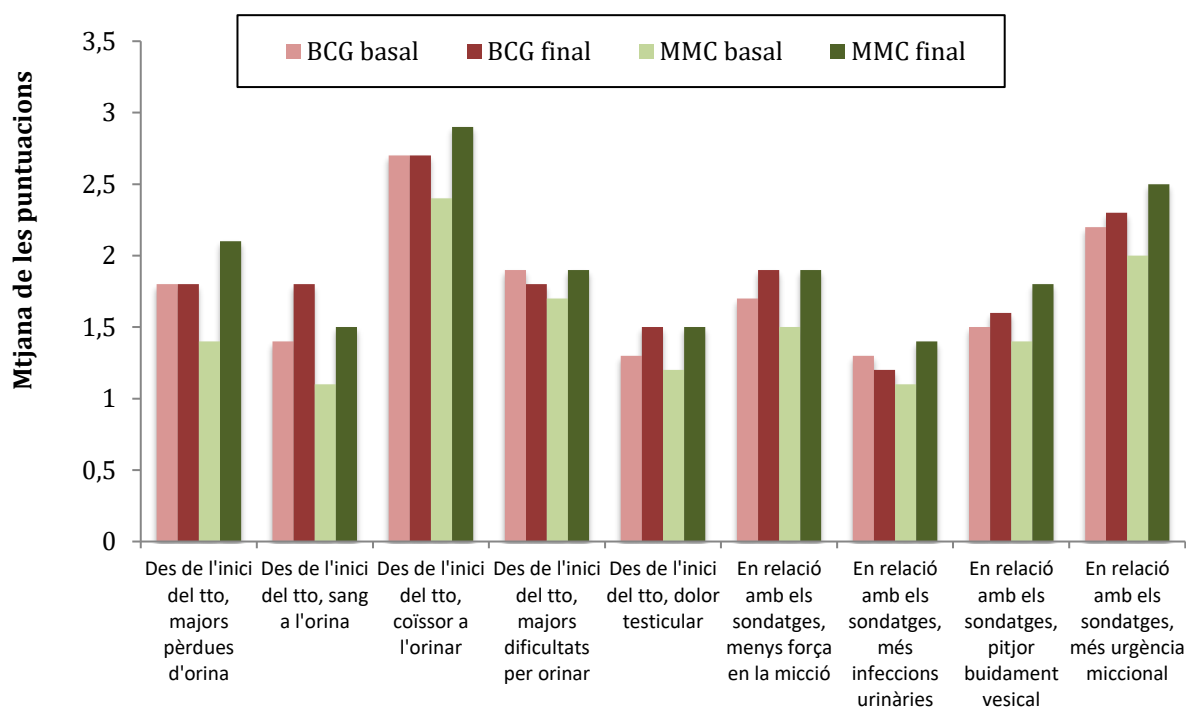


Figura 23. Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió dels ítems que conformen la dimensió de clínica sistèmica, segons el tractament administrat.

Analitzant les preguntes que conformen el bloc de clínica sistèmica i comparant-les segons el tractament utilitzat s'observa empitjorament estadísticament significatiu en la sisena sessió en dues qüestions tal i com es mostra en les taules 35 i 36 (T de Wilcoxon  $p < 0,05$ ). Per la resta d'ítems no s'han objectivat diferències (resultats en l'annex V).

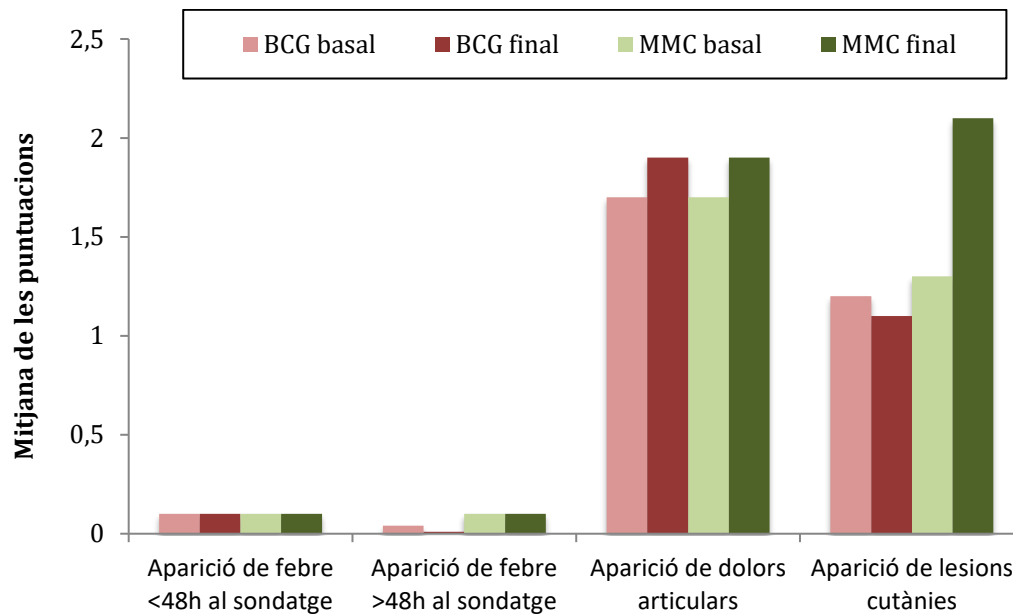
**Taula 35. Resultats per l'ítem de dolors articulars**

Tipus de tractament endovesical		1 <sup>a</sup> sessió – Aparició de dolors articulars	6 <sup>a</sup> sessió - Aparició de dolors articulars	p
BCG	<b>Mitjana</b>	1,7	1,9	<b>0,011</b>
	<b>N</b>	75	74	
	<b>DS</b>	1,1	1,1	
MMC	<b>Mitjana</b>	1,7	1,9	ns
	<b>N</b>	16	13	
	<b>DS</b>	1,0	1,1	
GLOBAL	<b>Mitjana</b>	1,7	1,9	0,01
	<b>N</b>	91	87	
	<b>DS</b>	1,0	1,1	

**Taula 36. Resultats per l'ítem d'aparició de lesions cutànies**

Tipus de tractament endovesical		1 <sup>a</sup> sessió – Aparició de lesions cutànies	6 <sup>a</sup> sessió - Aparició de lesions cutànies	p
BCG	<b>Mitjana</b>	1,2	1,1	ns
	<b>N</b>	75	74	
	<b>DS</b>	0,7	0,5	
MMC	<b>Mitjana</b>	1,3	2,1	<b>0,039</b>
	<b>N</b>	16	13	
	<b>DS</b>	0,7	1,4	
GLOBAL	<b>Mitjana</b>	1,2	1,3	ns
	<b>N</b>	91	87	
	<b>DS</b>	0,7	0,8	

En la figura 24 es mostren les diferències en la mitjana de puntuacions segons tractament i número de sessió respecte clínica sistèmica.



**Figura 24.** Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió dels ítems que conformen la dimensió de clínica sistèmica, segons el tractament administrat.

## 5.5. Comparativa dels resultats dels qüestionaris validats front el no validat

### *- Contrast i validació del qüestionari de tolerabilitat amb els diferents qüestionaris validats que s'han fet servir*

Un dels objectius era comprovar la validesa del qüestionari clínic de tolerabilitat definit i redactat de *novo* amb els diferents qüestionaris validats, ja siguin per a la valoració de la salut general (com és el cas del SF-36); com per a la valoració específica de símptomes i de la qualitat de vida relacionada amb el tractament utilitzat pel càncer de bufeta, mesurats amb els qüestionaris OAB-q SF i IPSS.

En aquest capítol s'aniran contrastant els diferents qüestionaris en la seva globalitat o en les seves dimensions per tal d'obtenir-ne un judici clínic sobre la seva validesa. S'ha utilitzat com a anàlisi estadístic l'ANOVA i el coeficient de correlació de *Pearson*.

#### a) Primer contrast

**La puntuació global del qüestionari de tolerabilitat en comparació amb l'índex de resum de salut física del SF-36.**

#### Justificació

La puntuació global del qüestionari de tolerabilitat podria relacionar-se amb les puntuacions obtingudes en l'índex de resum de salut física del SF-36. De fet, el qüestionari que s'ha creat per la present tesi doctoral, pretén abastar tots els àmbits de l'afectació del tractament del càncer de bufeta i, per això, podria emular l'índex de resum de salut física del SF-36.

### Anàlisi dut a terme

No s'obté una relació lineal significativa entre les dues puntuacions perquè el coeficient  $R^2$  és de 0,04 i la probabilitat d'error és de 0,072 ( $p > 0,05$ ).

### **b) Segon contrast**

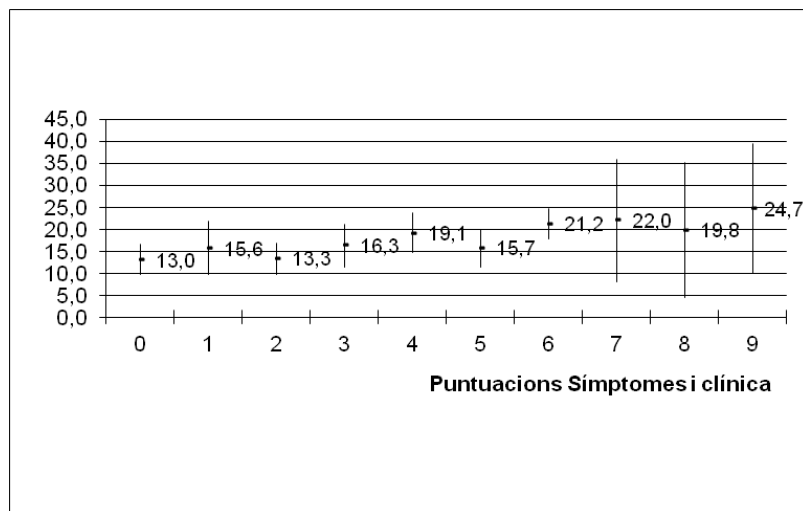
Es compara la puntuació de la dimensió de presència de **síntomes i clínica** del **qüestionari de tolerabilitat** en front la dimensió d'**afectació clínica de l'OAB-q SF**.

### Justificació

La puntuació de la dimensió de presència de símptomes i clínica de tolerabilitat podria relacionar-se amb les puntuacions obtingudes en la dimensió d'afectació clínica de l'OAB-q SF. De fet, el qüestionari definit per la present tesi doctoral inclou preguntes sobre el confort de la micció tal com també fa aquesta dimensió de l'OAB.

### Anàlisi dut a terme

En la figura 25 es presenten les puntuacions mitjanes i els seus intervals de confiança. A l'eix horitzontal hi ha les puntuacions ordinals de la dimensió de Presència de símptomes i clínica del qüestionari de tolerabilitat, i a l'eix vertical hi ha les puntuacions de la dimensió d'afectació clínica de l'OAB-q SF. Una anàlisi de la variança identifica una relació significativa entre les puntuacions, de manera que a més punts de la dimensió de l'OAB, més punts en el qüestionari de tolerabilitat (dimensió de símptomes i clínica). Malgrat això, degut al poc nombre de pacients que hi ha en les categories 7, 8 i 9 i a l'amplada dels intervals de confiança que se'n deriven, una anàlisi de correlació no pot concloure que la relació sigui lineal ( $R^2=0,15$ )



**Figura 25. Contrast símptomes-clínica del qüestionari de tolerabilitat vs. afectació clínica de l'OAB-q SF**

### c) Tercer contrast

La puntuació de la dimensió de presència de **símptomes i clínica** del **qüestionari de tolerabilitat** en comparació amb la dimensió d'**afectació clínica de l'IPSS**.

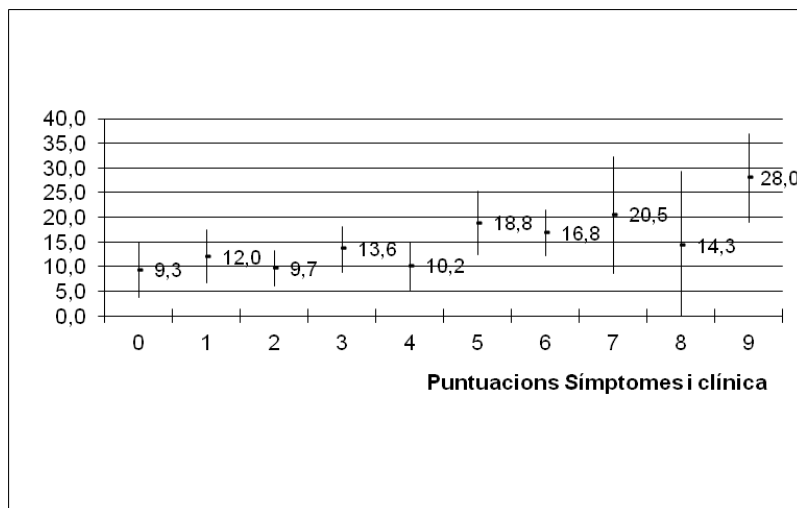
#### Justificació

La puntuació de la dimensió de presència de símptomes i clínica de tolerabilitat podria relacionar-se amb les puntuacions obtingudes en la dimensió d'afectació clínica de l'IPSS. De fet, el qüestionari de tolerabilitat que s'ha definit, inclou preguntes sobre el confort de la micció tal com també fa aquesta dimensió de l'IPSS.

#### Anàlisi dut a terme

En la figura 26 es presenten les puntuacions mitjanes i els seus intervals de confiança. A l'eix horitzontal hi ha les puntuacions ordinals del qüestionari de tolerabilitat i a l'eix vertical hi ha les puntuacions de la dimensió d'afectació clínica de l'IPSS. Una anàlisi

de la varianza (ANOVA) identifica una relació significativa entre les puntuacions, de manera que a més punts de la dimensió de l'IPSS més punts en el qüestionari de tolerabilitat (dimensió de símptomes i clínica). Malgrat això, degut al poc nombre de pacients que hi ha en les categories 7, 8 i 9 i a l'amplada dels intervals de confiança que se'n deriven, no es pot concloure que la relació sigui lineal ( $R^2=0,16$ ).



**Figura 26. Contrast símptomes-clínica del qüestionari de tolerabilitat vs. afectació clínica de l'IPSS**

L'IPSS permet un sumatori de punts i una classificació ordinal en tres categories d'afectació simptomàtica: afectació greu quan el subjecte puntua de 20 a 35 punts, moderada si puntua entre 8 i 19 punts i lleu si no arriba als 8 punts d'afectació. Utilitzant la suma de punts de la dimensió de símptomes i clínica del qüestionari de tolerabilitat resulta que, a les categories més altes de l'IPSS, els pertocquen puntuacions més altes del qüestionari de tolerabilitat (Prova ANOVA,  $p<0,05$ ).

#### **d) Quart contrast**

La puntuació de la dimensió del **rol social del qüestionari de tolerabilitat** en comparació amb la **dimensió de funcionament social del SF-36**.

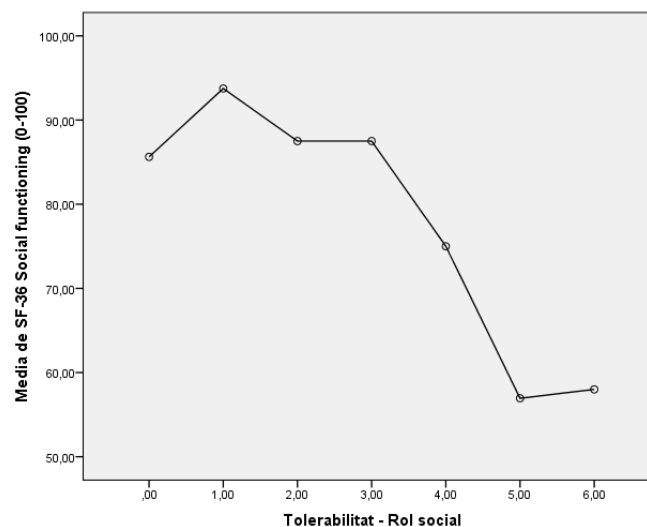
### Justificació

Aquesta comparació es basa en la identitat dels conceptes inclosos en les preguntes que en el qüestionari propi se n'han dit de rol social i que el SF-36 incorpora com a funció o funcionament social.

### Anàlisi dut a terme

S'ha obtingut una significativa relació entre les puntuacions d'un i altre qüestionari de manera que a més afectació del rol social del qüestionari de tolerabilitat menor puntuació (i, per tant, major afectació) en el funcionament social del SF-36. S'obté una  $p < 0,05$  i l' $R^2$  és de 0,25 de manera que la relació podria veure's com a lineal.

En la figura 27 es presenta la recta de regressió entre les dues puntuacions ( $R^2$  valorable i significativa).



**Figura 27. Recta de regressió entre les puntuacions de rol social del qüestionari de tolerabilitat vs. funcionalisme social del SF-36**



e) **Cinquè contrast**

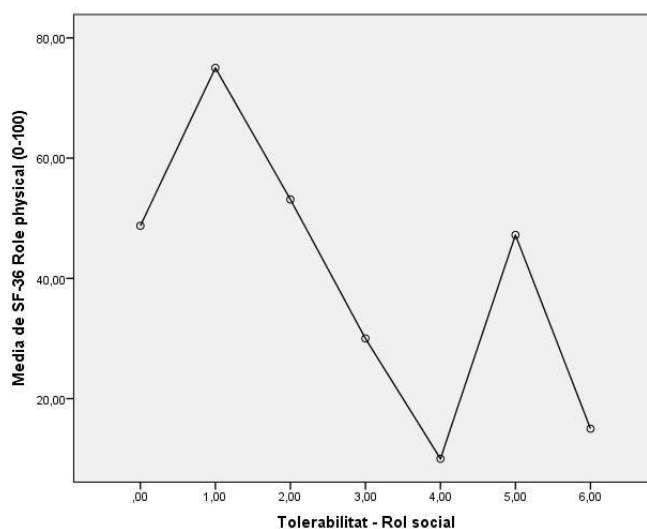
La puntuació de la dimensió del **rol social del qüestionari de tolerabilitat** en comparació amb la dimensió de **rol físic del SF-36**.

*Justificació*

Aquesta comparació es basa en la similitud dels conceptes inclosos en les preguntes que en el qüestionari propi se n'han dit de rol social i que el SF-36 incorpora com a rol físic (problemes amb el treball o activitats diàries degut a la salut física).

*Anàlisi dut a terme*

S'ha obtingut una significativa relació entre les puntuacions d'un i altre qüestionari de manera que a més afectació del rol social del qüestionari de tolerabilitat menor puntuació (i, per tant, major afectació) en el rol físic del SF-36. S'obté una  $p < 0,05$  i l' $R^2$  és de 0,14. En la figura 28 hi ha la distribució de les mitjanes de les puntuacions i el seu aspecte en dents de serra corroboraria que la relació que existeix entre les dues puntuacions no és lineal.



**Figura 28. Recta de regressió entre les puntuacions de rol social del qüestionari de tolerabilitat vs. rol físic del SF-36**

## f) Sisè contrast

La puntuació de la dimensió de **qualitat de vida del qüestionari de tolerabilitat** en comparació amb la dimensió de **salut general del SF-36**.

### Justificació

Aquesta comparació es basa en la similitud del concepte de tolerància global del qüestionari propi (com percep la seva salut amb el tractament rebut) i de la dimensió que el SF-36 incorpora com a salut general (com el propi pacient percep la seva salut).

### Anàlisi dut a terme

Les puntuacions de la dimensió de salut general del SF-36 tenen una clara relació amb la tolerabilitat, de manera que a l'expressar una menor tolerància li correspon una menor puntuació de la dimensió del SF-36 (llevat d'un cas). Els resultats obtinguts es mostren a la taula 37.

**Taula 37. Puntuacions de tolerància global del qüestionari de tolerabilitat vs. dimensió de salut general del SF-36**

**Informe**

SF-36 General health (0-100)

En general, su tolerancia ha sido	Media	N	Desviación estándar
Excelente	62,1000	20	21,60141
Muy buena	52,3750	40	18,45256
Buena	50,1538	26	13,99626
Bastante mala	85,0000	1	.
Total	54,3218	87	18,61388

Aquesta taula permet veure alguns efectes de la limitació mostral. Resulta que un sol pacient que declara tenir una tolerància força dolenta al tractament quan respon a la

pregunta de qualitat de vida del nostre qüestionari, obté fins a 85 punts (de 100) quan respon les preguntes de la salut general del SF-36. Llevat d'aquesta observació, és coherent que els pacients amb una millor tolerància al tractament tinguin bones puntuacions en la salut general del SF-36. Això fa que l'ANOVA sigui significativa i es pugui establir una relació entre una millor resposta a la tolerabilitat i una major obtenció de punts en la dimensió del SF-36.

Igualment, és interessant observar pacients que puntuïn molt bé en el SF-36 (bona percepció de la seva qualitat de vida) i en canvi en el qüestionari de tolerància obtinguin mals resultats. Aquesta situació es podria interpretar com que el tractament sí que els hi provoca uns efectes indesitjables.

### **g) Setè contrast**

La puntuació de la dimensió de **rol social del qüestionari de tolerabilitat** en comparació amb la dimensió de **qualitat de vida de l'OAB-q SF**.

#### *Justificació*

Aquesta comparació es basa en la similitud de les qüestions que engloba la dimensió de rol social del qüestionari propi i de les preguntes que inclou la dimensió de l'afectació de la qualitat de vida de l'OAB.

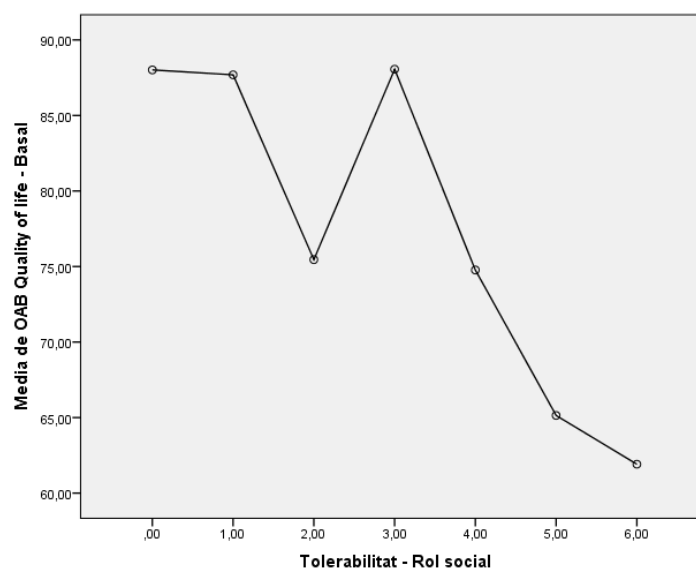
#### *Anàlisi dut a terme*

Tal com es veu en la taula següent (taula 38), hi ha una relació entre les puntuacions d'un i altre qüestionari de manera que a més afectació del rol social del qüestionari de tolerabilitat menor puntuació (i, per tant, major afectació) de la qualitat de vida mesurada amb l'OAB-q SF. El contrast dut a terme amb una prova d'ANOVA obté una significació estadística ( $p < 0,05$ ) i l'ajust de *Bonferroni* identifica que la significació s'escau en les puntuacions de les categories zero i ú (poca afectació) en comparació a la categoria sis (major afectació) tal com es pot deduir de la figura 29.

**Taula 38. Relació entre les puntuacions de l'OAB-q SF qualitat de vida – rol social**

OAB Quality of life - Basal

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
,00	19	88,0162	16,10762	3,69534	80,2526	95,7798
1,00	10	87,6923	9,75708	3,08546	80,7125	94,6721
2,00	16	75,4567	17,33771	4,33443	66,2181	84,6953
3,00	5	88,0615	9,87352	4,41557	75,8019	100,3211
4,00	5	74,7692	13,70008	6,12686	57,7583	91,7801
5,00	10	65,1410	24,23499	7,66378	47,8044	82,4777
6,00	26	61,9119	22,94849	4,50057	52,6428	71,1810
Total	91	75,0748	21,27605	2,23034	70,6439	79,5058



**Figura 29. Recta de regressió entre les puntuacions de rol social del qüestionari de tolerabilitat vs. qualitat de vida de l'OAB-q SF**

## h) Vuitè contrast

La puntuació de la dimensió de **qualitat de vida del qüestionari de tolerabilitat** en comparació amb l'ítem de **qualitat de vida de l'IPSS (IPSS8)**.

### Justificació

Aquesta comparació es basa en la similitud del concepte de tolerància global del qüestionari propi (com percep la seva salut amb el tractament rebut) i de la pregunta de l'IPSS que engloba la percepció global de la simptomatologia del pacient.

### Anàlisi dut a terme

Cap de les persones enquestades va respondre el valor “Dolenta” del qüestionari de tolerabilitat. Aquest fet, unit a que una sola persona va respondre “Força dolenta” en el mateix fa que no es pugui establir una relació significativa entre les respostes dels dos qüestionaris (prova de la Xi quadrada,  $p \geq 0,05$ ) (taula 39).

## Taula 39. Respostes IPSS ítem 8 front tolerància global al tractament

Tabla de contingència IPSS - Qualitat de vida \* En general, su tolerancia ha sido

		En general, su tolerancia ha sido				Total
		Excelente	Muy buena	Buena	Bastante mala	
IPSS - Qualitat de vida	Encantat	5	3	2	0	10
	Molt satisfet	1	5	1	0	7
	Més aviat satisfet	4	12	5	0	21
	Indiferent	4	3	3	0	10
	Més aviat insatisfet	3	8	11	0	22
	Molt insatisfet	1	6	2	0	9
	Fatal	1	3	1	1	6
Total	19	40	25	1	85	

## 5.6. Abandonaments

En el present estudi s'han enregistrat 6 abandonaments. Es tracta de 6 pacients que no van completar les sis sessions de tractament. Els motius que s'han enregistrat sobre aquest abandonaments són:

- Recidiva tumoral pel que es va indicar nova intervenció quirúrgica.
- Infecció del tracte urinari
- Estrangúria i disúria progressives
- Dos casos de reaccions cutànies per Mitomicina C
- Emigració a una altra comunitat autònoma

Si desglossem aquests sis casos per sexe, s'obté que dels 6 casos, es tracta de 5 homes i una dona. L'anàlisi estadístic corresponent a si hi ha diferències per sexe, demostra que no hi ha diferències estadísticament significatives per sexe (Xi-quadrat,  $p=0,57$ ).

Quan analitzem si l'edat pot ser un factor que influènciï en la tolerància al tractament i els resultats obtinguts, s'observa que la mitjana d'edat dels pacients que abandonen és de 72 anys, front els 68 anys dels pacients que toleren tot el tractament. Fent l'anàlisi estadística amb una prova U de Mann-Whitney (per la distribució no paramètrica de la variable edat), no s'observen diferències estadísticament significatives amb una  $p \geq 0,05$  ( $p=0,33$ ).



## **6. Discussió**





El tractament endovesical amb MMC i BCG té el seu lloc en el tractament adjuvant del tumor vesical no-múscul invasiu. Els efectes adversos que provoca són ben coneguts i poden provocar l'abandonament a aquest tipus de teràpia. Donada l'elevada incidència i prevalença d'aquest tipus de neoplàsia i l'elevat ús d'aquests agents, obliga a analitzar si realment aquests efectes són prou importants per a plantejar estratègies per a disminuir-los.

La discussió sobre aquest treball es centrarà en diferents aspectes. Inicialment es farà una revisió bibliogràfica dels treballs publicats que més s'assemblin al present estudi, si bé cal assenyalar els pocs estudi publicats referents al tema central d'aquesta tesi doctoral.

Seguidament, es comentarà el resultat de la hipòtesi del projecte i la seva relació amb la literatura descrita. Es realitzarà un anàlisi detallat dels resultats obtinguts, ja sigui pels qüestionaris validats com pel no validat objecte de la present tesi doctoral. Després, es descriurà l'anàlisi detallada del qüestionari de tolerabilitat per definir-ne els valors obtinguts i plantejar-ne la seva utilitat en la pràctica mèdica. Finalment, es farà una valoració del contrast dels resultats obtinguts en els qüestionaris validats front el no validat objecte de l'estudi.

S'ha realitzat una recerca bibliogràfica a MEDLINE (entre els anys 1990-2018), on s'han trobat els tres articles on es va intentar valorar la repercussió que tenia el tractament amb BCG sobre la qualitat de vida d'aquests pacients sense utilitzar qüestionaris validats (el mateix objectiu que la present tesi doctoral). Són tres els articles que relacionen l'impacte sobre la qualitat de vida de la instil·lació de BCG. El tercer article va més orientat a demostrar la utilitat de suport psicològic en aquests pacients per millorar la percepció que tenen de la seva salut, utilitzant, per a demostrar-ho, un qüestionari no validat.

En cap cas s'ha trobat un article on s'utilitzés un qüestionari no validat i s'apliqués a pacients tractats amb Mitomicina C.

El primer, de *Mack et al.* de l'any 1996 publicat al *British Journal of Urology*<sup>127</sup>, pretenia determinar l'impacte del tractament en l'àmbit físic, psicològic i social dels pacients amb neoplàsia vesical superficial sotmesos a BCG. Es van avaluar 85 pacients a qui se'ls va entregar el qüestionari durant l'inici del cicle de tractament i durant el primer i tercer mes del tractament de manteniment. El qüestionari incloïa preguntes sobre psicologia, símptomes i activitat sexual, amb la seva opinió general sobre la seva qualitat de vida. Els trastorns psicològics i símptomes físics eren intensos quan s'informava als pacients del diagnòstic de neoplàsia vesical, malgrat saber que aquest tipus de tumor podia ser curable. Les condicions de salut i activitat sexual eren més pobres a l'inici de la teràpia, millorant durant el manteniment.

Es conclouïa que la qualitat de vida d'aquests pacients es caracteritzava pel canvi en el seu estil de vida, marcat pel canvi en les seves circumstàncies de salut. Es reafirmava la responsabilitat de l'uròleg per educar i confortar als pacients a qui se'ls diagnosticava aquesta patologia.

Al mateix any, en 1996, *Böhle et al.* publicaven un segon treball a *The Journal of Urology*<sup>128</sup> on pretenien valorar la qualitat de vida de 31 pacients en un període de 6 setmanes de tractament, coneixent els nombrosos efectes adversos de la BCG endovesical. Es va utilitzar un qüestionari dividit en dues parts. La primera, amb 21 ítems, incloïa aspectes de la salut en general, treball, malaltia, família i relacions socials. La segona part, avaluava els efectes adversos del tractament.

Es va concloure que, malgrat els efectes locals ja coneguts, no es va detectar una influència significativa negativa, en la qualitat de vida d'aquest tipus de pacients.

En el tercer i més recent article, que varia dels anteriors, publicat per *Abbona et al.* en 2007 a *Archivio Italiano di Urologia, Andrologia*<sup>112</sup>, van estudiar aspectes de la qualitat de vida dels pacients tractats amb BCG com en activitats d'oci, en la feina, en les relacions sexuals, en el compliment i en l'autoestima. Van crear un qüestionari amb 52 preguntes per analitzar tots aquests aspectes. Es va repartir a 63 pacients i segons els resultats, es va proposar teràpia psicosexual segons l'alteració en la qualitat de vida.

Després d'aquesta teràpia psicològica van tornar a repartir el mateix qüestionari per establir la utilitat d'integrar aquesta teràpia de suport en aquest col·lectiu. Van trobar que la qualitat de vida d'aquests pacients quedava afectada amb el tractament i que amb una teràpia de suport, millorava la percepció de la salut dels mateixos.

Aquest tres articles, són els únics on es va intentar demostrar l'afectació de la qualitat de vida en aquest grup de la població utilitzant un grup d'ítems que no formaven part d'un qüestionari validat. Els resultats dels dos primers (que són els més similars al projecte de la present tesi), van ser pobres, no objectivant una afectació important en la qualitat de vida dels mateixos. A destacar que es tractava de treballs amb una mostra reduïda, cosa que podria influir també en els resultats obtinguts.

Articles més recents, han volgut demostrar l'afectació de la qualitat de vida de pacients sotmesos a BCG endovesical mitjançant l'ús de qüestionaris validats. En 2016, *Yokomizo et al.* publicaven al *The Journal of Urology*<sup>110</sup> un article sobre l'eficàcia de la BCG en dosi completa front 1/3 de dosi, valorant diferents aspectes. Aquest article és interessant i el diferencia d'altres articles on es valora l'eficàcia d'1/3 de la dosi, perquè inclou la valoració de la qualitat de vida. Un dels objectius de l'estudi va ser plantejar si la qualitat de vida era millor en els pacients sotmesos a menys dosi. Per fer-ho, es va repartir el qüestionari EORTC QLQ-C30 abans de començar el tractament i es va repartir de nou dins les dues setmanes de després d'haver finalitzat el tractament d'inducció o d'haver abandonat el tractament. Es van incloure 166 pacients, demostrant millors resultats en qualitat de vida del qüestionari en el braç de menor dosi de BCG.

Amb els resultats de l'anterior article es va demostrar que la qualitat de vida es veu afectada amb el tractament adjuvant, però modificant-ne algun aspecte, com en aquest cas la dosi, s'obtenen millors resultats en qualitat de vida dels pacients.

*Schmidt*<sup>104</sup> *et al.* en el 2015 van realitzar un estudi sobre pacients espanyols. Donat que hi ha una alta incidència de neoplàsia vesical superficial, va decidir incloure a 7 hospitals d'Espanya. Pretenia descobrir a través de l'ús del SF-36, si hi havia diferències en qualitat de vida respecte pacients tractats amb RTU vesical sola, RTU vesical amb BCG o RTU vesical amb MMC. Va incloure a 244 pacients i els va seguir des del diagnòstic fins a completar un any. Els resultats que va obtenir van ser que la salut mental era pitjor al moment del diagnòstic, fet que tenia coherència ja que el xoc

de rebre la notícia que es tenia un càncer, ocasionava males puntuacions al qüestionari en el moment del diagnòstic. Per contra, es produïa una millora pel que respectava al camp urinari, tant si se'ls hi havia realitzat RTU sola com acompanyada de tractament endovesical; millora en el camp intestinal en pacients tractats amb RTU i BCG i millora en l'esfera sexual en els tractats amb RTU i MMC.

En 2014, *Wei et al.* van publicar un article al *Journal of Chemotherapy*<sup>111</sup> on volien comparar la qualitat de vida dels pacients sotmesos a BCG i la relació que tenien amb l'aparició de símptomes a nivell local. Van utilitzar dos tipus de qüestionaris: per a valorar la qualitat de vida, la versió xinesa del EORTC QLQ-C30 i els símptomes locals es van mesurar amb el qüestionari *Core Lower Urinary Tract Symptom Score (CLSS)*. Es va repartir a 106 pacients amb neoplàsia vesical no-múscul infiltrant abans de començar el tractament i a la sisena setmana després del tractament. El tractament va ser ben tolerat sense efectes adversos severos. La qualitat de vida es va veure afectada en els camps de salut global, funció social i dificultats financeres. Les escales de dolor i la diarrea també van mostrar diferències estadísticament significatives entre la basal i l'enquesta un cop finalitzat el tractament. L'índex de qualitat de vida i els resultat del qüestionari de símptomes del tracte urinari inferior s'incrementaven un cop finalitzat el tractament. Si es feia una correlació entre qualitat de vida i símptomes hi havia una associació estadísticament significativa, per tant, es va trobar que l'aparició de simptomatologia local afectava a la qualitat de vida. Així doncs, la conclusió d'aquest estudi era que tractant els efectes a nivell local se'n podia obtenir una millora en la qualitat de vida d'aquests pacients.

L'anterior estudi ajudava, a través dels resultats d'uns qüestionaris, a trobar solucions per a millorar la tolerància al tractament de tot aquest grup de pacients.

*Gontero*<sup>109</sup> *et al.* en 2013 van publicar a *The Journal of Urology* un article on comparaven la qualitat de vida d'un grup de pacients tractats amb Gemcitabina front un altre grup de pacients tractats amb 1/3 de BCG. A un total de 120 pacients se'ls van repartir dos qüestionaris, l'EORTC QLQ-C30 i el QLQ-BLS24 (*Quality of Life Superficial Bladder Cancer-Specific 24*). Els qüestionaris es van repartir abans d'iniciar el tractament, una vegada finalitzada la inducció i un cop acabat el manteniment d'un

any. El tractament va ser ben tolerat pels dos grups, malgrat que els efectes locals i sistèmics van ser més freqüents en el grup tractat amb BCG tal com es descriu en la literatura. Aplicant un anàlisi univariant, una vegada finalitzada la inducció, pel grup de Gemcitabina es van demostrar diferències significatives de millora en funció emocional i cognitiva i en símptomes urinaris. Al finalitzar el manteniment també es va demostrar una milloria en la qualitat de vida respecte el funcionament cognitiu i d'alguns símptomes com nàusees i vòmits, amb diferències estadísticament significatives. Per contra, quan es va realitzar un anàlisi multivariant, no es van demostrar diferències significatives entre els dos grups, pel que respecta a qualitat de vida.

En l'estudi anterior es volia valorar si altres tipus de tractaments podrien millorar la qualitat de vida dels pacients. És l'únic que compara quimioteràpia amb immunoteràpia. En la present tesi doctoral es fa també una comparativa segons diferents tipus de tractament administrat, però la diferència de pacients de cada grup, sobretot els pocs que conformen el grup de MMC, no permet obtenir unes grans diferències. Possiblement amb una mostra major s'obtidrien més resultats significatius.

A l'article de *Danna<sup>114</sup> et al.* i el de *Blazeby<sup>113</sup> et al.*, ja comentats anteriorment, es fa menció d'un qüestionari quasi validat (fase IV), específic de qualitat de vida en pacients amb neoplàsia vesical superficial. Es tracta d'un qüestionari que quan estigui validat i traduït a l'espanyol, es podrà utilitzar també per a valorar la qualitat de vida d'aquests pacients segons el tractament endovesical rebut. Seria un qüestionari per un ús similar al que s'ha plantejat per aquest projecte i en estudis futurs es podrà utilitzar per contrastar-lo amb el qüestionari que s'ha plantejat en aquesta tesi doctoral.

La hipòtesi de la present tesi doctoral era demostrar la utilitat d'un qüestionari, no validat, creat i orientat exclusivament per a aquests pacients. Donat que es tracta d'un qüestionari no validat, els resultats obtinguts tenen poca força i és difícil poder afirmar-ne la seva utilitat, per aquest motiu s'ha complementat amb uns qüestionaris validats, per veure'n els resultats i la seva correlació.

El primer qüestionari utilitzat és el SF-36. És un qüestionari molt utilitzat per a valorar qualitat de vida tot i que pot haver-hi alguna limitació per a l'objecte d'aquest treball.

Tal com s'indica a l'article de *Vilagut<sup>116</sup> et al.*, el SF-36 no inclou alguns aspectes rellevants de la salut i la qualitat de vida i menciona entre ells els relacionats amb la funció sexual. Així doncs, quan alguns tractaments o malalties poden afectar a aquesta funció (com en l'actual estudi), aquest qüestionari podria no reflectir-ho. Per aquest motiu, s'ha complementat amb dos qüestionaris més, per a poder valorar-ne més aspectes.

Els resultats del SF-36 del grup de pacients inclosos en aquest estudi ha obtingut alguns resultats significatius. Analitzades les vuit dimensions que el conformen, quan s'ha realitzat una comparació entre l'estudi basal i el final (1<sup>a</sup> sessió front 6<sup>a</sup>), s'han objectivat canvis en tres dimensions. La dimensió de rol físic, relacionada amb la percepció de problemes en el treball o activitats diàries degut a la salut física, és una de les que demostra un canvi entre les dues sessions. Amb una mitjana de 39,7 en l'estudi basal disminueix a 29,7 en l'estudi final. Un empitjorament de les puntuacions significa pitjor percepció, en aquest cas, amb una significació estadística amb  $p= 0,034$ . L'altra dimensió afectada és la de vitalitat, amb la percepció d'un empitjorament entre els dos moments del tractament. La percepció de major sensació de cansament passa d'una mitjana de puntuacions dels pacients de 56,8 a 54,8 amb una significació de  $p= 0,031$ . La tercera dimensió amb canvis és la de salut mental. Al contrari que les altres dues es produeix una milloria en les puntuacions mitjanes, passa de 60,5 a l'inici, a una mitjana de 64,8 en l'estudi final amb una  $p= 0,015$ . La interpretació que es podria treure d'aquest resultat podria ser que al saber que ja ha finalitzat el tractament, el sentiment d'angoixa percebut amb el tractament i al començar a veure la malaltia com una cosa tractable, es percep de manera més positiva.

Un objectiu d'aquest projecte era comprovar si el tractament administrat podia influir en la qualitat de vida dels pacients. En l'estudi del SF-36, els pacients amb BCG han mostrat canvis en les dimensions de rol físic, salut general i salut mental, mentre que els que han rebut MMC no mostren diferències significatives. En rol físic s'obté una mitjana de puntuacions de 38,2 en la 1<sup>a</sup> sessió front 28,8 punts en la 6<sup>a</sup>, amb una  $p= 0,037$  (T de Wilcoxon). Es pot afirmar l'afectació en les activitats diàries amb aquests resultats. Aquest resultats són comparables al de l'estudi de *Wei<sup>111</sup> et al.*, ja comentat anteriorment, on la funció social es veia afectada amb el tractament amb BCG. Per contra, la percepció de salut en general, al contrari que en l'anterior estudi citat, millora, amb una mitjana de punts de 52,7 a 55,3 i una  $p=0,038$  (T de Wilcoxon). Possiblement,

el fet de començar a acceptar la malaltia pot influir en què la connotació negativa de la mateixa millori amb el temps. En l'esfera de salut mental hi ha una millora en les puntuacions del grup de BCG, es passa de 60,5 a 65,6 amb una  $p=0,010$  (T de Wilcoxon). Com ja s'ha comentat, el fet de saber que s'acaben les instil·lacions poden influir en un millor estat d'ànim. Aquest resultat també es va demostrar en l'estudi d'*Schmidt*<sup>104</sup> *et al.*

En l'índex de sumari de l'agrupació de les dimensions en salut física i salut mental, es troben diferències significatives en el grup de MMC amb una  $p=0,034$  (T de Wilcoxon). S'obté un empitjorament en el sumari de salut física amb unes puntuacions mitjanes de 43,4 que disminueixen a 39,9 al final del tractament. Aquest resultat no seria l'esperable, ja que en múltiples articles, com el de *Gontero*<sup>109</sup> *et al.* o en la literatura, es confirma que la quimioteràpia endovesical és millor tolerada que la immunoteràpia. Possiblement, l'efecte d'una mostra tan reduïda d'aquest grup explica també aquest resultat entre tractaments.

Els resultats de l'IPSS s'han analitzat amb l'anàlisi estadístic T de Wilcoxon pel que respecte en el seu anàlisi quantitatiu. Com en l'article ja citat de *Wei*<sup>111</sup> *et al.*, es volia analitzar la clínica miccional a través d'un qüestionari que, en aquest cas, descriu símptomes obstructius. Per contra del que era esperable, valorant els 7 primers ítems del qüestionari que fan referència a clínica miccional, les puntuacions no només milloren a la sisena setmana sinó que també amb uns resultats significatius ( $p<0,05$ ). Això s'ha objectivat en l'anàlisi global de 1<sup>a</sup> sessió front 6<sup>a</sup>, no observant diferències entre tipus de tractament administrat. Aquests resultats es poden interpretar com que els aspectes de clínica miccional que descriu aquest qüestionari no es veuen afectats pel tractament endovesical. Per contra, en l'anàlisi de *Wei*<sup>111</sup> *et al.* sí que es produeix afectació, sobretot en forma de dolor uretral amb la BCG. L'ús d'un qüestionari específic de neoplàsia vesical podria explicar-ne també la diferència amb els resultats. *Gontero*<sup>109</sup> *et al.* descriu una menor afectació de símptomes urinaris en el grup que va rebre immunoteràpia (Gemzar®) quan es va realitzar un estudi univariant, resultats que en aquest estudi no s'han pogut corroborar.

L'anàlisi qualitatiu d'aquest primers 7 ítems, agrupats en símptomes lleus, moderats o severos, s'ha realitzat amb l'anàlisi estadístic de McNemar. La distribució de les



puntuacions no mostra resultats estadísticament significatius entre ambdues sessions. Al fer-ne un anàlisi segons tipus de tractament, tampoc s'obtenen resultats significatius.

Una menció apart és l'anàlisi de l'última pregunta de l'IPSS, on es valora de forma global la percepció de la clínica miccional. En aquest cas s'utilitza la prova de McNemar. Ni en la valoració entre les dues sessions, ni dividides segons el tipus de tractament, s'han demostrat diferències significatives. Amb aquests resultats es pot interpretar que el mètode de fer la instil·lació o l'efecte irritant del tractament no condicionen una afectació en qualitat miccional del grup de pacients de la mostra de l'estudi.

El tercer qüestionari validat utilitzat és l'OAB-q SF, que descriu dos tipus d'afectacions: clínica irritativa miccional i qualitat de vida en general. Així doncs, l'anàlisi s'ha realitzat desglossant-lo en aquets dos apartats principals. L'anàlisi estadístic s'ha realitzat amb T de Wilcoxon. Inicialment s'ha valorat la clínica miccional comparant ambdós moments del tractament (inicial front final). Posteriorment s'ha subdividit entre els dos grups de tractament. Els resultats obtinguts no han demostrat diferències significatives.

Cal tenir en compte que els estudis publicats, cap d'ells ha demostrat afectació en quan a clínica irritativa amb resultats significatius, igual que en aquest estudi.

Quan s'ha analitzat la dimensió de qualitat de vida en general, comparable en algunes qüestions a les del SF-36, en aquest cas tampoc s'han objectivat diferències significatives ni en valoració global ni per tipus de tractament.

Els estudis de *Yokomizo*<sup>110</sup> *et al.* i *Wei*<sup>111</sup> *et al.* van observar diferències en qualitat de vida en el tractament amb BCG, a diferència del present estudi. *Gontero*<sup>109</sup> *et al.* a més descrivia una millor qualitat de vida i de simptomatologia en el grup d'immunoteràpia, cosa que en el grup a estudi no s'ha demostrat.

Un cop valorats els qüestionaris validats utilitzats en aquesta tesi doctoral i comparats amb els resultats descrits en la literatura, es realitzarà un anàlisi del qüestionari creat per la present tesi.

Aquest qüestionari s'ha analitzat des de les quatre dimensions que el conformen.

La primera dimensió se l'ha anomenada rol social. Engloba 6 ítems que fan referència a qualitat de vida en general. L'anàlisi realitzat és amb una T de Wilcoxon. 92 pacients van respondre a aquesta part del qüestionari inicial i 87 el final. Comparant les dues sessions, s'obtenen diferències estadísticament significatives amb unes mitjanes de 11,9 punts front 12,9 punts en la final. Tenint en compte que a major puntuació, més afectació, es confirma que hi ha un empitjorament d'aquest grup de pacients ( $p=0,03$ ). Per contra, si s'analitza segon el tipus de tractament rebut, no s'observen diferències.

Aquests resultats van a favor dels estudis publicats i comentats anteriorment, on el tractament endovesical afecta les activitats diàries dels pacients tractats.

El segon grup del qüestionari s'ha anomenat simptomatologia. Comprèn 9 ítems tots ells relacionats amb la clínica miccional. 92 pacients van contestar el primer qüestionari front els 87 que van respondre el segon. Fent un anàlisi estadístic amb una T de Wilcoxon i comparant la mitjana de les puntuacions, es va obtenir una mitjana de 15,5 punts front 16,7 en el segon qüestionari amb una  $p=0,031$ . Amb això també es correlaciona que es produeix un empitjorament miccional de forma global amb el tractament. Així, aquest resultat serien els esperables com s'ha citat en els estudis ja publicats i mencionats anteriorment, on la clínica miccional s'afecta amb el tractament.

Quan fem l'anàlisi segons el grup de tractament administrat, és en el grup de MMC on s'identifica un major malestar miccional amb una  $p=0,025$  (mitjanes de 13,8 en el basal i 17,5 en el final). Curiosament és el contrari a l'esperable i el contrari que es demostra en l'estudi de *Gontero<sup>109</sup> et al.* Aquest resultat podria explicar-se pel petit tamany mostral del grup de MMC. Possiblement, amb un major número de pacients, s'obtidrien uns resultats més similars als publicats a la literatura.

El tercer grup format per 4 ítems que valoren si existeix afectació sistèmica relacionada amb el tractament endovesical s'analitza amb una T de Wilcoxon. Responen el qüestionari basal 91 pacients front 87 del final. Les mitjanes de les puntuacions van ser de 1 i de 1,3 respectivament, amb una diferència estadísticament significativa ( $p<0,05$ ). Així, també s'observa aparició de clínica sistèmica en la mostra del treball. Certament, quan es realitza l'anàlisi segons grup de tractament, únicament s'observen diferències

en el grup de MMC. S'hauria de valorar aquests resultats amb un grup major de pacients.

L'última pregunta del qüestionari fa referència a la tolerabilitat global al tractament. 89 pacients la responen en el qüestionari de la primera sessió i 87 en el qüestionari final. La mitjana de puntuacions augmenta entre les dues sessions, passa de 2,1 a 2,3 amb una  $p < 0,05$  (T de Wilcoxon); per tant, també s'obtenen diferències significatives. Observant la taula de distribució de les respostes obtingudes, els majors canvis entre sessions s'observen en què en la primera sessió, aquells que van contestar que la tolerància era excel·lent o molt bona puntuen pitjor en el qüestionari final, per tant, ja no es valora com a tan bona la tolerància al mateix.

Al desglossar-ho segons grups de tractament, són aquells que reben BCG els que empitjoren en la percepció de bona tolerància al tractament des de l'inici al final del mateix amb una  $p = 0,021$ . En el grup de MMC no s'observen diferències. Aquests resultats són equiparables en els descrits en l'estudi de *Gontero*<sup>109</sup> *et al.*, on la major afectació de la qualitat de vida s'observa en la BCG, encara que s'administri en menor dosi.

Un cop fet l'anàlisi del qüestionari dividit per dimensions, tal i com s'ha fet amb els qüestionaris validats, s'ha profunditzat més en els aspectes que engloba el qüestionari de tolerabilitat. Ja s'ha vist que les 4 dimensions es veuen afectades comparant des de l'inici al final del tractament, cosa que ja es demostrava en l'estudi de *Mack*<sup>127</sup> *et al.* de 1996. Possiblement els resultats no significatius en l'estudi de *Böhle*<sup>128</sup> *et al.*, siguin deguts al petit tamany mostral del seu treball.

S'ha fet un anàlisi comparatiu entre les dues sessions, i després segons grup de tractament, en cadascun dels ítems que conformen el qüestionari. L'objectiu d'aquest anàlisi és veure en quins punts pot haver-hi una afectació per posteriorment plantejar possibles solucions per a millorar alguns problemes que pateixin aquests pacients. La idea d'introduir millores en els aspectes que es mostrin alterats, es podria comparar amb els estudis d'*Abbona*<sup>112</sup> *et al.* i *Wei*<sup>111</sup> *et al.*, que a partir de tractaments complementaris

es pugui millorar la qualitat de vida i gràcies a això, disminuir la taxa d'efectes adversos mal tolerats o d'abandonaments.

Els ítems s'han analitzat agrupats en cada dimensió. En la dimensió de rol social, com sempre fent la comparació entre les dues sessions, 4 de 6 ítems han mostrat diferències significatives amb l'anàlisi de T de Wilcoxon. La limitació per l'activitat social, pel descans nocturn, pel treball i l'oci han presentat un empitjorament des de l'inici al final del tractament amb  $p < 0,05$ .

En la dimensió de simptomatologia dues preguntes mostren significació estadística amb  $p < 0,05$ . L'aparició d'hematúria i de dolor testicular es veuen empitjorades durant la progressió del tractament. Aquests dos efectes són descrits en la literatura com a efectes adversos del tractament, ja sigui per l'efecte irritant-inflamatori del producte instil·lat, com pels efectes secundaris a la seva administració, ja que la manipulació que es realitza pot justificar dolor testicular per infecció secundària deguda als sondatges.

Els dolors articulars són un efecte que es veu empitjorat amb el tractament i així es registra en el bloc de clínica sistèmica, amb significació estadística ( $p < 0,05$ ). És també un efecte descrit del tractament, principalment amb BCG, però que es dona en un poc percentatge de casos. Probablement, els resultats descrits són deguts a que la majoria de pacients a qui es realitza aquest tractament són d'edats més avançades, on les artràlgies es poden veure condicionades per altres efectes que no pas els del propi tractament.

Un cop analitzada la comparativa entre basal i final, s'ha fet una subclassificació segons el tractament administrat. Es pretén confirmar o desmentir que la BCG té més efectes indesitjables que la MMC. Cal dir que en el present estudi la mostra entre grups és diferent, pel que els resultats obtinguts seria convenient contrastar-los amb mostres més grans i homogènies per a cada grup.

Una vegada feta la discriminació per tipus de tractament, s'observen dues àrees d'afectació en la dimensió de rol social. La limitació pel descans nocturn es veu empitjorada amb la BCG ( $p < 0,05$ ) i la limitació pel treball en els pacients que han rebut MMC ( $p = 0,046$ ). Aquests resultats són equiparables als ja comentats sobre afectació de la vida quotidiana dels estudis publicats.

En el bloc de simptomatologia, segons el tractament rebut, l'hematúria i el dolor testicular són els ítems que presenten significació (tal com s'ha observat en l'anàlisi del

global sense discriminació per tipus de tractament). Els pacients tractats amb BCG empitjoren amb l'aparició d'hematúria i de dolor testicular ( $p < 0,05$ ). Per contra, amb MMC no s'observen efectes adversos significatius. Això va a favor dels efectes descrits en la literatura com a efectes indesitjables que es presenten amb la BCG, principalment l'hematúria, com un dels més freqüents. A partir d'aquí s'hauria de plantejar alternatives com disminució de la dosi, tal com descriu *Gontero*<sup>109</sup> *et al.* en el seu estudi o *Yokomizo*<sup>110</sup> *et al.*, o l'ús de profilaxis amb les instil·lacions per a disminuir el risc d'infeccions relacionades amb la manipulació (com les orquitis), millorar l'asèpsia,...

Els dolors articulars apareixen amb una significació estadística des del qüestionari basal al final en el grup de BCG. L'aparició de lesions cutànies presenta un empitjorament al llarg del tractament amb MMC amb una  $p = 0,039$ . Aquesta afectació és característica del tractament amb MMC com a efecte indesitjable i en el present estudi ha portat a l'abandonament del tractament a dos pacients. Aquest aspecte valdria la pena estudiar-lo en futurs estudis per intentar trobar una alternativa i minimitzar-ne la seva aparició. Al no haver estudis publicats en la literatura sobre un grup de pacients tractats amb MMC i percentatge d'efectes indesitjables com l'aparició de lesions cutànies, no es poden comparar els resultats obtinguts.

Finalment, es pretén veure si hi ha alguna correlació entre els resultats dels qüestionaris validats utilitzats en aquest estudi i els resultats del qüestionari de tolerabilitat. Evidentment, s'han realitzat diferents contrastos per fer la comparativa dels aspectes similars que presenten uns qüestionaris i altres i fer-ne una idea de la validesa que podria tenir el qüestionari de tolerabilitat.

Si s'analitza la puntuació global obtinguda del qüestionari no validat i se'n fa una comparativa amb l'índex de resum de salut física del SF-36, no s'evidencia correlació entre el dos qüestionaris.

Quan es porta a terme la comparació del bloc de simptomatologia del qüestionari creat front el bloc d'afectació clínica de l'OAB-q SF, a partir d'un anàlisi de la variança (ANOVA), s'identifica una relació significativa entre les puntuacions, observant que els pacients amb pitjors puntuacions de l'OAB també puntuen pitjor en aquesta dimensió del nou qüestionari. Malgrat això, la limitació del tamany mostral, no permet afirmar una relació lineal entre els dos qüestionaris.

Seguint amb el bloc de símptomes del qüestionari de tolerabilitat, es compara amb el bloc de simptomatologia del qüestionari IPSS. Ja en l'anàlisi individual de l'IPSS del grup de pacients de l'estudi no s'identificaven diferències en l'afectació de la qualitat miccional. Quan es fa la comparativa entre ambdós qüestionaris la tendència és a pitjor puntuació del no validat, pitjor puntuació (per tant pitjor clínica) en l'IPSS ( $p < 0,05$ ; ANOVA), però sense poder-ne definir una relació lineal. A l'igual que en el contrast anterior, la limitació del tamany mostral dificulta una valoració més exacte dels resultats.

Si l'anàlisi es fa a partir d'un sumatori de punts, tal i com s'analitzen els resultats de l'IPSS (afectació greu, moderada o lleu), amb una prova ANOVA, la suma de les puntuacions més altes de simptomatologia del nou qüestionari li corresponen categories més altes de l'IPSS ( $p < 0,05$ ). Aquest resultat es podrien interpretar igual que els resultats d'estudis publicats on l'afectació miccional empitjora amb els tractaments endovesicals i així es contrasta de manera similar als resultats publicats amb qüestionaris validats.

El següent contrast ha sigut entre la dimensió de rol social del nou qüestionari front la dimensió de funcionament social del SF-36. Ambdues fan referència a afectació en activitats diàries. S'ha demostrat una significació amb  $p < 0,05$  (ANOVA), per tant, a major puntuació del SF-36 (que vol dir millor percepció), menor puntuació al rol social (que també significa millor percepció). El coeficient de correlació de *Pearson* és de 0,25 aproximant-se a una relació lineal entre ambdós qüestionaris. Per tant, el rol social té uns resultats equiparables als d'un qüestionari ja validat, defensant-ne la seva validesa.

El rol social també s'ha volgut contrastar amb el rol físic del SF-36 (també engloba certes activitats quotidianes o diàries). S'ha obtingut una relació significativa ( $p < 0,05$ ; ANOVA) entre les puntuacions, però aquesta no és lineal.

La valoració global de com es percep la salut general o en el cas del nou qüestionari la salut general amb el tractament, ha motivat un altre contrast entre la pregunta 20 del qüestionari de tolerabilitat i la dimensió de salut general del SF-36. Amb la prova d'ANOVA es produeix una significació en els resultats entre ambdues dimensions. En aquest contrast es reafirma la limitació del tamany mostral, ja que la tendència és a millor puntuació del SF-36/Salut general, millor puntuació en la percepció de la tolerància global, però el fet que un únic pacient que valora la seva salut general bona respon amb una mala tolerància al tractament, provoca que la relació entre ambdós

qüestionaris no sigui lineal. Es pot interpretar el fet de que pacients amb percepció de bona salut refereixin mala tolerància al tractament puntuant malament la pregunta de tolerància, van a favor sobre la teoria que els efectes indesitjables del tractament empitjoren la qualitat de vida.

El penúltim contrast realitzat equipara la dimensió de rol social amb la dimensió de qualitat de vida de l'OAB-q SF. La similitud entre els ítems valorats permet extreure'n uns resultats esperables, amb una significació estadística amb una prova d'ANOVA  $p < 0,05$ . Així, s'obté que a una millor resposta en el qüestionari de tolerància (menor puntuació) s'obté unes puntuacions més elevades de la dimensió de qualitat de vida de l'OAB (que s'interpreta que a major puntuació, millor qualitat de vida<sup>126</sup>). Per tant, el contrast d'ambdues dimensions és equiparable a l'obtenir valors similars.

L'últim contrast on es compara l'ítem de tolerància global al tractament front la percepció de qualitat miccional global, no estableix una relació significativa (Xi quadrada  $p \geq 0,05$ ). És un resultat esperable, ja que els conceptes utilitzats per definir la tolerabilitat en un qüestionari i la qualitat de vida en l'altre qüestionari són qualitativament diferents (tenir una tolerabilitat "Excel·lent" del tractament pot comportar matisos qualitius diferents en les respostes a la qualitat de vida IPSS) i això és el que expressa la no relació d'unes respostes amb les altres. Per tant, aquest contrast no aporta cap informació per la validesa del qüestionari de tolerabilitat.

Tots els resultats obtinguts requereixen d'un estudi amb major nombre de pacients per poder confirmar aquest qüestionari com a eina útil en la pràctica clínica habitual.

La significació estadística obtinguda en algunes dimensions del qüestionari, comparada amb qüestionaris validats i els resultats similars amb estudis descrits a la literatura amb grups més homogenis i de major tamany mostral, obren la porta a plantejar-se el seguir estudiant la validesa d'aquest qüestionari.

Els resultats positius en quan a ítems alterats en algunes àrees del qüestionari, que estan descrits a la literatura com a efectes del tractament endovesical, plantegen que pot ser una eina útil en aquest camp.

Si en futurs estudis s'aconsegueixen uns grups més homogenis i majors i uns resultats comparables als obtinguts, se'n poden extreure millores pel que respecta als mètodes d'administració o profilaxis, per a minimitzar la mala tolerància als mateixos.

## **7. Limitacions de l'estudi**





El present treball ha tingut algunes limitacions a tenir en compte.

En primer lloc, el temps de recollida de qüestionaris, que únicament ha pogut ser de dos anys per adaptar-se al període establert per la presentació de la present tesi doctoral, ja que es van haver de fer uns canvis en el qüestionari inicial que ja portava repartint-se alguns anys.

Derivat del que s'ha esmentat anteriorment, una altra limitació important és el petit tamany mostral que s'ha obtingut. Possiblement, amb un major nombre de casos, s'hauria tendit a una major significació estadística en alguns dels ítems estudiats.

Pel que respecta al grup de MMC, els només 16 casos inclosos, donen poca informació que pugui ser rellevant per a les conclusions de l'estudi.

No s'ha pogut estudiar si existeixen diferències entre els diferents centres hospitalaris que han participat en l'estudi per la diferència de pacients que ha aportat cadascun d'ells.

Tal com es descriu en l'article de Vilagut<sup>116</sup> *et al.* sobre SF-36, el fet de repartir el qüestionari a gent gran i no haver pogut comprovar que s'hagin respòs totes les preguntes, ha provocat la pèrdua d'alguns pacients en l'anàlisi estadístic. El fet de treballar amb varis centres, que la complementació en molts casos s'ha fet al domicili i la recollida moltes vegades ha sigut conjunta al final del tractament, no s'ha pogut fer un control estricte de les respostes. Això ha requerit fer un tractament dels *missings* o valors perduts molt definit per extreure el màxim de pacients per fer l'anàlisi estadístic<sup>124</sup>.



## **8. Conclusions**



Aquest estudi va estar motivat a l'observar que en la pràctica habitual hi havia un abandonament del tractament adjuvant per la neoplàsia vesical superficial i que no existien eines per a valorar-ne les causes.

De l'anàlisi realitzat se'n treuen les següents conclusions:

1. Mitjançant els qüestionaris validats s'ha pogut comprovar que el tractament endovesical provoca efectes indesitjables afectant la qualitat de vida dels pacients, però no en la clínica miccional.
2. El qüestionari IPSS no demostra diferències estadísticament significatives, els pacients d'aquest estudi no perceben un empitjorament de la clínica miccional obstructiva relacionada amb el tractament.
3. El qüestionari OAB-q SF tampoc obté significació estadística, confirmant que la percepció dels pacient pel que respecte a clínica irritativa no és dolenta.
4. Només el qüestionari SF-36, que engloba aspectes de percepció de qualitat de vida general, mostra canvis entre les dues sessions de tractament, principalment amb aquells pacients tractats amb BCG.
5. El qüestionari no validat objecte d'aquesta tesi, mostra diferències en totes les seves dimensions. El fet de tractar-se d'un qüestionari amb preguntes dirigides a efectes específics del tractament permet trobar diferències. Algunes de les seves dimensions presenten una significació estadística quan es contrasten amb qüestionaris validats, però la correlació entre ells és mínima.
6. Faltarien més estudis amb major mostra i contrastant el qüestionari d'aquesta tesi doctoral amb qüestionaris validats específics sobre neoplàsia vesical superficial per a poder establir la validesa del qüestionari i valorar si seria útil validar-lo.

7. S'ha pogut demostrar major repercussió clínica en els pacients tractats amb BCG, però el limitat tamany mostral del grup de MMC, requereix ampliar l'estudi a un major nombre de pacients per a poder-ne fer una comparativa.
8. Els resultats obtinguts permeten demostrar una afectació de la qualitat de vida dels pacients, per tant, si s'aconseguís un estudi amb major mostra on es pogués demostrar-ne la seva validesa i fiabilitat, es podria obrir un ampli ventall de nous estudis per a plantejar mesures per a pal·liar aquests efectes indesitjables.
9. L'hematúria, el dolor testicular i articular i l'aparició de lesions cutànies, són els símptomes indesitjables relacionats amb el tractament que han mostrat significació estadística.
10. En aquest estudi no s'ha demostrat que l'edat o el sexe siguin factors relacionats amb els abandonaments deguts als efectes indesitjables del tractament amb la consegüent percepció d'empitjorament de la qualitat de vida.

## **9. Bibliografia**





1. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the World. *World J Urol.* 2009; 27(3):289-293.
2. Ferlay J, Randi G, Bosetti C, Levi F, Negri E, Boyle P et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int.* 2008; 101(1):11-9.
3. Miñana B, Cózar JM, Palou J, Unda Urzaiz M, Medina-Lopez RA, Subirá Ríos J et al. Bladder cancer in Spain 2011: population based study. *J Urol.* 2014; 191(2):323-8.
4. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 Update. *Eur Urol.* 2011; 59(6):997-1008.
5. Messing EM. Tumores uroteliales del tracto urinario. En: Walsh PC. *Campbell Urología.* Vol 4. 8a ed. Madrid: Editorial medica Panamericana; 2005. p. 2981-3043.
6. Cohen SM, Johansson SL. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 1992; 19(3):421-8.
7. Morrison AS, Buring JE, Verhoek WG, Aoki K, Leck I, Ohno Y et al. An International study of smoking and bladder cancer. *J Urol.* 1984; 131(4):650-4.
8. 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. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22(12): 1435-48.
9. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* IARC Press: Lyon 2004.
10. MacLennan GT, Kikali Z, Cheng L. Histological grading of noninvasive papillary urothelial neoplasm. *Eur Urol.* 2007; 51(4):889-97.
11. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am.* 1992; 19(3):499-508.
12. Lamm DL, Herr H, Jakse G, Kuroda M, Mostofi FK, Okajima E et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol.* 1998; 4(4-5):130-138.
13. Sharma S, Ksheersagar P, Sharma P. Diagnosis and Treatment of Bladder Cancer. *Am Fam Physician.* 2009; 80(7):717-23.
14. Lucca I, de Martino M, Klatte T, Shariat SF. Novel biomarkers to predict response and prognosis in localized bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2015; 42(2):225-33.

15. Chou R, Gore JL, Buckley D, Fu R, Gustafson K, Griffin JC et al. Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer: A systematic Review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015; 163(12):922-31.
16. Kamat AM, Vlahou A, Taylor JA, Hudson ML, Pesch B, Ingersoll MA et al. Considerations on the use of urine markers in the management of patients with high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2014; 32(7):1069-77.
17. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen, E, Palou J et al. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). European Association of Urology 2015, p. 10.
18. Placer J, Espinet B, Salido M, Solé F, Gelabert-Mas A. Clinical utility of a multiprobe FISH assay in voided urine specimens for the detection of bladder cancer and its recurrences, compared with urinary cytology. *Eur Urol.* 2002; 42(6):547-52.
19. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer by the International Cancer Group. *J Urol.* 2011; 186(6):2158-67.
20. Shariat SF, Chade DC, Karakiewicz PI, Scherr DS, Dalbagni G. Updated on intravesical agents for non-muscle-invasive bladder cancer. *Immunotherapy.* 2010; 2(3):381-92.
21. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006; 49(3):466-77.
22. Gontero P, Sylvester RJ, Pisano F, Joniau S, Vander Eeckt K, Serretta V et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with bacillus Calmette-Guérin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol.* 2015; 67(1):74-82.
23. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2012; 62(1):118-25.
24. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol.* 2017; 71(3):447-461.
25. Botteman MF, Pashos CL, Hauser RS, Laskin BL, Redaelli A. Quality of life aspects of bladder cancer: a review of the literature. *Qual life Res.* 2003; 12(6):675-88.

26. Parkinson JP, Konety BR. Health related quality of life assessments for patients with bladder cancer. *J Urol.* 2004; 172(6 Pt 1):2130-36.
27. Zhuo C, Li X, Zhuang H, Tian S, Cui H, Jiang R et al. Evaluating the efficacy and safety of intravesical chemotherapies for non-muscle invasive bladder cancer: a network meta-analysis. *Oncotarget.* 2016; 7(50):82567-82579.
28. Herr HW. Age and outcome of superficial bladder cancer treated with bacille calmette-Guérin therapy. *Urology.* 2007; 70(1):65-8.
29. Heiner JG, Terris MK. Effect of advanced age on the development of complications from intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Urol Oncol.* 2008; 26(2):137-40.
30. Chade DC, Shariat SF, Dalbagni G. Intravesical therapy for urothelial carcinoma of the urinary bladder: a critical review. *Int Braz J Urol.* 2009; 35(6):640-50.
31. Chou R, Selph S, Buckley DI, Fu R, Griffin S, Gore JL. Intravesical therapy for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2017; 197(5): 1189-1199.
32. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe?. *Eur Urol.* 2004; 46(3):336-8.
33. El-Ghobashy S, El-Leithy TR, Roshdy MM, El-Ganzoury HM. Effectiveness of single immediate mitomycin C instillation in patients with low-risk superficial bladder cancer: short and long-term follow-up. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2007; 19(2):121-6.
34. Mostafid AH, Rajkumar RG, Stewart AB, Singh R. Immediate administration of intravesical mitomycin C after tumor resection for superficial bladder cancer. *BJU Int.* 2006; 97(3):509-12.
35. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004; 171(6 Pt 1):2186-90.
36. Ragonese M, Racioppi M, Bassi PF, Di Gianfrancesco L, Lenci N, Filianoti A et al. Mitomycin C: new strategies to improve efficacy of well-known therapy. *Urologia.* 2016; 83(Suppl 2):24-8.
37. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(8):597-604.

38. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F et al. Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for adjuvant treatment of patients with intermediate and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2016; 69(6):1046-52.
39. Van der Heijden AG, Dewhirst MW. Effects of hyperthermia in neutralising mechanisms of drug resistance in non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016; 32(4):434-45.
40. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, Leibovitch I, Laufer M, Nativ O et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2011; 60(1):81-93.
41. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7(1):43-51.
42. Tishler M, Shoenfeld Y. BCG immunotherapy -- from pathophysiology to clinical practise. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5(2):225-9.
43. Bevers RF, Kurth KH, Schamhart DH. Role of urothelial cells in BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. *Br J Cancer.* 2004; 91(4):607-12.
44. Homma Y, Nakagawa T. Optimal dose and duration of bacillus Calmette-Guérin Therapy for urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2016; 195(1):9-10.
45. Shintani Y, Sawada Y, Inagaki T, Kohjimoto Y, Uekado Y, Shinka T. Intravesical instillation therapy with bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder cancer: study of the mechanism of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Int J Urol.* 2007; 14(2):140-6.
46. Okeke AA, Probert JL, Gillatt DA, Schwaibold H. Is intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer still justified?. *BJU Int.* 2005; 96(6):763-7.
47. Jallad S, Goubet S, Symes A, Lamer T, Thomas P. Prognostic value of inflammation or granuloma after intravesical BCG in non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2014; 113(5b):E22-7.
48. Gee JR, Jarrard DE, Bruskewitz RC, Moon TD, Hedican SP, Levenson GE et al. Reduced bladder cancer recurrence rate with cardioprotective aspirin after intravesical bacille Calmette-Guérin. *BJU Int.* 2009; 103(6):736-9.
49. Shepherd AR, Sheperd E, Brook NR. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin with interferon-alpha versus intravesical Bacillus Calmette-Guérin for treating non-muscle-invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3:CD012112.

50. Weiss BE, Pietzak EJ, Wein AJ, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Single instillation of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guérin (BCG) versus BCG alone in high grade non-muscle invasive bladder cancer. *Can J Urol*. 2015; 22(4):7876-81.
51. Gelabert A. Cancer vesical que no infiltra músculo. En: *Monografias de Urología Oncológica*. Barcelona: Editorial ICG Marge; 2007. p. 143-5.
52. Van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol*. 2005; 48(3):363-71.
53. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000; 164 (3 pt 1): 685-9.
54. Merz VW, Marth D, Kraft R, Ackermann DK, Zingg EJ, Studer UE. Analysis of early failures after intravesical instillation therapy with bacille Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol*. 1995; 75(2):180-4.
55. Gual Frau J, Palou J, Rodríguez O, Parada R, Breda A, Villavicencio H. Failure of Bacillus Calmette-Guérin therapy in non-muscle-invasive bladder cancer: definition and treatment options. *Arch Esp Urol*. 2016; 69(7):423-33.
56. Yossepowitch O, Eggener SE, Bochner BH, Donat SM, Herr HW, Dalbagni G. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. *J Urol*. 2006; 176(2):482-5.
57. Kakiashvili D, van Rhijn BW, Trottier G, Jewett MA, Fleshner NE, Finelli A et al. Long-term follow-up of T1 high-grade bladder cancer after intravesical bacille Calmette-Guérin treatment. *BJU Int*. 2011; 107(4):540-6.
58. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013; 64(4):639-53.
59. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004; 63(4):682-6.
60. Han KS, You D, Jeong IG, Kwon T, Hong B, Hong JH et al. Is intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy superior to chemotherapy for intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer? - an ongoing debate. *J Korean Med Sci*. 2015; 30(3):252-8.
61. Martínez-Piñeiro L, Potillo JA, Fernández JM, Zabala JA, Cadierno I, Moyano JL. Maintenance therapy with 3-monthly bacillus Calmette-Guérin for 3 years is not superior to

standard induction therapy in high-risk non-muscle-invasive urothelial bladder carcinoma: final results of randomised CUETO study 98013. *Eur Urol.* 2015; 68(2):256-62.

62. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gómez JM, Molina JR et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette–Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette–Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol.* 2007; 52(5):1398–406.

63. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Huland H. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with bacillus Calmette–Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol.* 2007; 52(4): 1123–29.

64. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009; 56(2):247-56.

65. Witjes JA, Palou J, Soloway M, Lamm D, Kamat AM, Brausi M et al. Current clinical practice gaps in the treatment of intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) with emphasis on the use of bacillus Calmette-Guérin (BCG): results of an international individual patient data survey (IPDS). *BJU Int.* 2013; 112(6): 742-50.

66. Gardmark T, Jahnsen S, Wahlquist R, Wijkström H, Malmström PU. Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and bacillus Calmette-Guérin in patients with high-risk bladder cancer. *BJU Int.* 2007; 99(4):817-20.

67. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol.* 2008; 53(4):709-19.

68. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette–Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004; 93(4):485–90.

69. Soloway MS. BCG for high grade NMIBC - Lessons learned over 40 years. *Can J Urol.* 2017; 24(3):8794.

70. Rintala E, Jauhiainen K, Alfthan O, Hansson E, Juusela H, Kanerva K et al. Intravesical chemotherapy (mitomycin C) versus immunotherapy (bacillus Calmette-Guérin) in superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 1991; 20(1):19-25.
71. Shapiro O, Jones K, Wang C, Landas S, Haas GP. Risk of post-operative intravesical mitomycin C instillation following transurethral bladder tumor resection. *Can J Urol.* 2006; 13(6):3317-20.
72. Nieuwenhuijzen JA, Bex A, Horenblas S. Unusual complication after immediate postoperative intravesical mitomycin C instillation. *Eur Urol.* 2003; 43(6):711-2.
73. Koya MP, Simon MA, Soloway MS. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol.* 2006; 175(6):2004-10.
74. Fazlioglu A, Tandogdu Z, Kurtulus FO, Parlakkilic O, Cek M. Perivesical inflammation and necrosis due to mitomycin C instillation after transurethral resection of bladder tumor: we must be vigilant!. *Urol Int.* 2009; 83(3):362-3.
75. Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for research and treatment of cancer genito-urinary group phase III trial. *Eur Urol.* 2003; 44(4):429-34.
76. Suzuki S, Shinohara N, Harabayashi T, Taniguchi A, Haga K, Sato S et al. Complications of bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial urothelial cancer: clinical analysis and implications. *Int J Clin Oncol.* 2002; 7(5):289-93.
77. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003; 169(1):90-5.
78. Morgia G, Falsaperla M, Madonia M, Vacirca F, la Pira G, de Grande G et al. Use of BCG in immunotherapy of superficial bladder cancer: multicentric investigation on safety and compliance. *UroOncology.* 2003; 2(3):129-35.
79. Saint F, Irani J, Patard JJ, Salomon L, Hoznek A, Zammattio S et al. Tolerability of bacille Calmette-Guerin maintenance therapy for a superficial bladder cancer. *Urology.* 2001; 57(5):883-8.
80. Holz S, Sotorres Cabanillas JL, Legrand F, Gilsoul J, Pirson M, Roumequère T. Evaluation of adverse events caused by intravesical BCG instillations: has the strain used a potential implication?. *Prog Urol.* 2016; 26(2):73-8.
81. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. The side effects of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of Ta



T1 bladder cancer do not predict its efficacy: results from a european organisation for research and treatment of cancer genito-urinary group phase III trial. *Eur Urol.* 2003; 44(4):423-8.

82. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G et al. Side effects of bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol.* 2014; 65(1):69-76.

83. Rodríguez F, Palou J, Martínez R, Rodríguez O, Rosales A, Huguet J et al. Esquema práctico del manejo de los efectos adversos asociados con las instilaciones de BCG. *Arch Esp Urol.* 2008; 61(5):591-6.

84. Nieder AM, Sved PD, Stein JP, Skinner DG, Soloway MS. Cystoprostatectomy and orthotopic ileal neobladder reconstruction for management of bacille calmette Guérin induced bladder contractures. *Urology.* 2005; 65(5):909-12.

85. Pego JM, Lamas C, Hernández I, Suso J. Síndrome de Reiter recidivante después de inmunoterapia con Bacillus Calmette-Guèrin paa el carcinoma de vejiga. *Med Clin.* 2003; 121(9):356-7.

86. Fernández H, Gómez JJ, Rojo I, Fernández E. Tuberculosis miliar secundaria a instilación endovesical de BCG. *Actas Urol Esp.* 2007; 31(7):783-4.

87. Bialecki J, Nowak-Misiak M, Rapala K, Marczynski W, Suchodolski G, Truszczynska A. Spinal tuberculosis with severe neurological symptoms as a complication of intravesical BCG therapy for carcinoma of the bladder. *Neurol Neurochir Pol.* 2016; 50(2):131-8.

88. Sighinolfi MC, Micali S, De Stefani S, Mofferdin A, Ferrari N, Giacometti M et al. Bacille Calmette-Guérin intravesical instillation and erectile function: is there a concern?. *Andrologia.* 2007; 39(2):51-4.

89. Yates J, Stein B. Bladder and penile lesions with inguinal adenopathy after intravesical Bacilus Calmette-Guerin (BCG) treatment. *Urology.* 2007; 70(6):1223.e15-7.

90. Erol A, Ozgür S, Tahtali N, Akbay E, Dalva I, Cetin S. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) balanitis as a complication of intravesical BCG immunotherapy: a case report. *Int Urol Nephrol.* 1995; 27(3):307-10.

91. Numakura K, Tsuchiya N, Tsuruta H, Akihama S, Saito M, Inoue T et al. Efficacy and safety of bladder hydrodistension for decreased bladder capacity induced by intravesical BCG therapy. *Scand J Urol.* 2016; 50(6):429-32.

92. Witjes JA, Palou J, Soloway M, Lamm D, Brausi M, Spermon JR et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl.* 2008; 7(10):667-74.
93. Garcia C, Jina H, Bergersen P, Chalasani V. Bladder contracture - a rare and serious side effect of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Urol Case Rep.* 2016; 4:22-4.
94. Johnson MH, Nepple KG, Peck V, Trinkaus K, Klim A, Sandhu GS et al. Randomized controlled trial of oxybutynin extended release versus placebo for urinary symptoms during intravesical bacillus Calmette-Guérin treatment. *J Urol.* 2013; 189(4):1268-74.
95. Topazio L, Miano R, Maurelli V, Gaziev G, Gacci M, Iacovelli V et al. Could hyaluronic acid (HA) reduce bacillus Calmette-Guérin (BCG) local side effects? Results of a pilot study. *BMC Urol.* 2014; 14:64-9.
96. Uchida A, Yonou H, Hayashi E, Iha K, Oda M, Miyazato M et al. Intravesical Instillation of Bacille Calmette-Guérin for Superficial Bladder Cancer: Cost-Effectiveness Analysis. *Urology.* 2007; 69(2):275-9.
97. Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro L, Solsona E, Rodríguez RH, Gómez JM, Martín MG et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 2005; 174(4 pt 1):1242-7.
98. Galván L, Ayani I, Arrizabalaga MJ, Rodríguez-Sasiain JM. Intravesical BCG therapy of superficial bladder cancer: study of adverse effects. *J Clin Pharm Ther.* 1994; 19(2):101-4.
99. Serretta V, Scalici Gesolfo C, Alonge V, Cicero G, Moschini M, Colombo R. Does the compliance to intravesical BCG differ between common clinical practice and international multicentric trials?. *Urol Int.* 2016; 96(1):20-4.
100. Martínez-Piñeiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastián JL, Pertusa C et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int.* 2002; 89(7):671-80.
101. Irie A, Uchida T, Yamashita H, Matsumoto K, Satoh T, Koh H et al. Sufficient prophylactic efficacy with minor adverse effects by intravesical instillation of low-dose bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder cancer recurrence. *Int J Urol.* 2003; 10(4):183-9.
102. Iturralde A, Beyrío W, Gozá F, Muñoz YI. Bacillus Calmette Guerin as adjuvant treatment for superficial bladder tumors using two different therapeutic schemes. *Arch Esp Urol.* 2004; 57(6):606-18.

103. Yoshimura K, Utsunomiya N, Ichioka K, Matsui Y, Terai A, Arai Y. Impact of superficial bladder cancer and transurethral resection on general health-related quality of life: an SF-36 survey. *Urology*. 2005; 65(2):290-4.
104. Schmidt S, Francés A, Lorente Garin JA, Juanpere N, Lloreta Trull J, Bonfill X et al. Quality of life in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: one-year results of a multicentre prospective cohort study. *Urol Oncol*. 2015; 33(1):19.e7-19.e15.
105. Jung A, Nielsen ME, Crandell JL, Palmer MH, Bryant AL, Smith SK et al. Quality of life in Non-Muscle-Invasive bladder cancer survivors: a systematic review. *Cancer Nurs*. 2018. doi: 10.1097.
106. Smith AB, Jaeger B, Pinheiro LC, Edwards LJ, Tan HJ, Nielsen ME et al. Impact of bladder cancer on health-related quality of life. *BJU Int*. 2018; 121(4):549-57.
107. Garg T, Connors JN, Ladd IG, Bogaczyk TL, Larson SL. Defining priorities to improve patient experience in non-muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer*. 2018; 4(1):121-8.
108. Abáigar-Pedraza I, Megías-Garrigós J, Sánchez-Payá J. Cuestionario de calidad de vida para pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo. *Actas Urol Esp*. 2016; 40(4):251-7.
109. Gontero P, Oderda M, Mehnert A, Gurioli A, Marson F, Lucca I et al. The impact of intravesical Gemcitabine and 1/3 dose bacillus Calmette-Guérin instillation therapy on the quality of life in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: results of a prospective, randomized, phase II trial. *J Urol*. 2013; 190(3):857-62.
110. Yokomizo A, Kanimoto Y, Okamura T, Ozono S, Koga H, Iwamura M et al. Randomized controlled study of the efficacy, safety and quality of life with low dose bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2016; 195(1):41-6.
111. Wei L, Li Q, Liang H, Jianbo L. The quality of life in patients during intravesical treatment and correlation with local symptoms. *J Chemother*. 2014; 26(3):165-8.
112. Abbona A, Morabito F, Rossi R, Billia M, Liberale F, Ferrando U. Quality of life in patients undergone oncopreventive intravesical treatment for superficial bladder cancer. *Arch Ital Urol Androl*. 2007; 79(4):143-6.
113. Blazeby JM, Hall E, Aaronson NK, Lloyd L, Waters R, Kelly JD et al. Validation and reliability testing of the EORTC QLQ-NMIBC24 questionnaire module to assess patient outcomes in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2014; 66(6):1148-56.
114. Danna BJ, Metcalfe MJ, Wood EL, Shah JB. Assessing symptom burden in bladder cancer: an overview of bladder cancer specific health-related quality of life instruments. *Bladder Cancer*. 2016; 2(3):329-40.

115. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin.* 1995; 104(20):771-6.
116. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005; 19(2):135-50.
117. Ruiz de Velasco I, Quintana JM, Padierna JA, Aróstegui I, Bernal A, Pérez-Izquierdo J et al. Validez del cuestionario de calidad de vida SF-36 como indicador de resultados de procedimientos médicos y quirúrgicos. *Rev Calidad Asistencial* 2002; 17(4):206-12.
118. Badia X, García-Losa M, Dal-Ré R, Carballiso J, Serra M. Validation of a harmonized Spanish version of the IPSS: evidence of equivalence with the original american scale. *Urology.* 1998; 52(4):614-20.
119. Badia X, García-Losa M, Dal-Ré R. Ten-language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score: developing a methodology for multinational clinical trials. *Eur Urol.* 1997; 31(2):129-40.
120. Acquadro C, Kopp Z, Coyne KS, Corcos J, Tubaro A, Choo MS et al. Translating overactive bladder questionnaires into 14 languages. *Urology.* 2006; 67(3):536-40.
121. Arlandis S, Ruiz MA, Errando C, Villacampa F, Arumí D, Lizarraga I et al. Quality of life in patients with overactive bladder. *Clin Drug investig.* 2012; 32(8):523-32.
122. Errando-Smet C. Utilidad de los cuestionarios en pacientes con vejiga hiperactiva y síntomas del tramo urinario inferior. *Med Clin* 2014; 143(12):539-41.
123. Palleschi G, Pastore AL, Rizzello M, Cavallaro G, Silecchia G, Carbone A. Laparoscopic sleeve gastrectomy effects on overactive bladder symptoms. *J Surg Res.* 2015; 196(2):307-12.
124. Rejas Gutiérrez J. Imputación de datos ausentes en estudios de calidad de vida relacionados con la salud: patrones de pérdida de datos y métodos de imputación. *Investig. Clin. Farm.* 2005; 2:23-9.
125. Alonso J. Manual de puntuación de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. Institut Municipal d'investigació Mèdica 2000.
126. Coyne KS, Thompson CL, Lai JS, Sexton CC. An overactive bladder symptom and health-related quality of life short-form: validation of the OAB-q SF. *Neurourol Urodyn.* 2015; 34(3):255-63.
127. Mack D, Frick J. Quality of life in patients undergoing bacille Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. *Br J Urol.* 1996; 78(3):369-71.

128. Böhle A, Balck F, von Weitersheim J, Jocham D. The quality of life during intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Urol.* 1996; 155(4):1221-6.

## **10. ABREVIATURES**

ADN: àcid desoxirribonucleic

AG: Alt Grau

AINE: Antiinflamatori no esteroïdal

ANOVA: *Analysis of variance*

BCG: Bacillus Calmette-Guérin

BG: Baix Grau

BMN: Biòpsia Múltiple Normalitzada

cc: centímetre cúbic

CIP: codi d'identificació personal

Cis: Carcinoma in situ

CLSS: *Core Lower Urinary Tract Symptom Score*

cm: centímetre

COX-2: ciclooxigenasa-2

CUETO: *Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico*

DS: desviació estàndard

EEUU: Estats Units

EMDA: *Electromotive Drug Administration*

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

EORTC-QLQ-BLS24: *Quality of Life Superficial Bladder Cancer-Specific 24*

EORTC-QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of Life Questionnaire Core 30*

EORTC-QLQ-NMIBC24: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire – Bladder Cancer Superficial*

FACT-BL: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer*

FISH: hibridació fluorescent *in vitro*

HBP: Hiperplàsia benigna de pròstata

HES: Hospital de l'Esperit Sant

HUGTiP: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

HUV: Hospital Universitari de Vic

IL: Interleucines

IMIM: Institut municipal d'investigació mèdica

INF: Interferó

IPSS: *International Prostate Symptom Score*

ITU: infecció del tracte Urinari

mg: mil·ligram

ml: mil·lilitre

MMC: Mitomicina C

NK: *Natural Killer*

NO: òxid nítric

ns: no significatiu

OAB-q SF: *Overactive Bladder Questionnaire Short Form*

OMS: Organització Mundial de la Salut

PAAF: Punció Aspiració amb Agulla Fina

QT: quimioteràpia

RM: Ressonància Magnètica

RTU: Resecció Transuretral

RX: radiografia

SF-36: *Short Form-36 Health Survey*

TBC: Tuberculosi

TC: Tomografia Computeritzada

TNF: factor de necrosi tumoral

TNM: tumor, *node* (gangli), metastàsis

tto: tractament

vs.: *versus*

WHO: *World Health Organization*



## **11. ÍNDEX DE TAULES**

Taula 1. Classificació TNM del càncer de bufeta

Taula 2. Classificació de la OMS al 1973 i al 2004

Taula 3. Resum dels principals marcadors urinaris

Taula 4. Paràmetres utilitzats per calcular els percentatges de recurrència i progressió

Taula 5. Grups de risc Guidelines 2016-2017

Taula 6. Probabilitat de recurrència i progressió d'acord a la puntuació total

Taula 7. Recomanacions de tractament en tumors Ta, T1 i Cis segons l'estratificació del risc

Taula 8. Tractament adjuvant segons el grup de risc

Taula 9. Pauta a seguir segons les complicacions

Taula 10. Efectes secundaris amb grau de toxicitat

Taula 11. Resultats del qüestionari-C30 de qualitat de vida de la EORTC abans i després del tractament

Taula 12. Resultats del CLSS abans i després del tractament

Taula 13. Dades demogràfiques del pacients inclosos a l'estudi

Taula 14. Mitjana de punts del qüestionari SF-36 segons cada dimensió i significació estadística (T Wilcoxon)

Taula 15. Índex de sumari de salut física i salut mental

Taula 16. Resultats segons tipus de tractament per rol físic

Taula 17. Resultats segons tipus de tractament per salut general

Taula 18. Resultats segons tipus de tractament per salut mental

Taula 19. Resultats segons tipus de tractament en el sumari de salut física

Taula 20. Distribució de les puntuacions agrupades segons l'opció de resposta.

Taula 21. Distribució de les puntuacions agrupades segons tipus de tractament

Taula 22. Distribució de les puntuacions de l'ítem 8 del qüestionari IPSS

Taula 23. Anàlisi detallada dels resultats del qüestionari de tolerabilitat, pel bloc de rol social, de forma global i per tipus de tractament

Taula 24. Anàlisi detallada dels resultats del qüestionari de tolerabilitat, pel bloc de simptomatologia, de forma global i per tipus de tractament

Taula 25. Anàlisi detallada dels resultats del qüestionari de tolerabilitat, pel bloc de clínica sistèmica, de forma global i per tipus de tractament

Taula 26. Distribució de les respostes obtingudes per cada opció de resposta

Taula 27. Anàlisi detallada dels resultats del qüestionari de tolerabilitat, pel bloc de tolerància global al tractament, de forma global i per tipus de tractament

Taula 28. Anàlisi dels ítems del primer bloc amb resultats estadísticament significatius

Taula 29. Anàlisi dels ítems del segon bloc amb resultats estadísticament significatius

Taula 30. Anàlisi dels ítems del bloc de clínica sistèmica amb resultats estadísticament significatius

Taula 31. Resultats per l'ítem de descans nocturn

Taula 32. Resultats per l'ítem de limitació pel treball

Taula 33. Resultats per l'ítem de presència de sang en orina

Taula 34. Resultats per l'ítem de dolor testicular

Taula 35. Resultats per l'ítem de dolors articulars

Taula 36. Resultats per l'ítem d'aparició de lesions cutànies

Taula 37. Puntuacions de tolerància global del qüestionari de tolerabilitat vs. dimensió de salut general del SF-36

Taula 38. Relació entre les puntuacions de l'OAB-q SF qualitat de vida – rol social

Taula 39. Respostes IPSS ítem 8 front tolerància global al tractament

## 12. ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1. Esquema dels diferents tipus de neoplàsia vesical segons el nivell d'invasió de la paret vesical

Figura 2. Estratificació dels tumors segons el grau en les classificacions de la OMS de 2004 i 1973

Figura 3. Defecte de repleció ureteral en Uro-TC

Figura 4. Trobada de formació endovesical mitjançant ecografia renovesical

Figura 5. Esquema simplificat del suposat mecanisme d'acció de la BCG en l'eradicació de la cèl·lula tumoral

Figura 6. Pautes de seguiment segons el grau histològic

Figura 7. Esquema de maneig de pacients amb RTU vesical de tumor primari o recurrent sense BCG prèvia

Figura 8. Esquema de maneig de pacients amb RTU vesical d'una recurrència durant o després del tractament amb BCG

Figura 9. *Kaplan-Meier* temps estimat de recurrència de la malaltia

Figura 10. *Kaplan-Meier* temps estimat de progressió de la malaltia

Figura 11. Contingut de les escales del SF-36

Figura 12. *International Prostate Symptom Score (IPSS)*

Figura 13. *Overactive Bladder Questionnaire Short Form (OAB-q SF)*

Figura 14. Qüestionari sobre la tolerància al tractament

Figura 15. Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió de les dimensions del SF-36

Figura 16. Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió dels ítems que conformen les dimensions del SF-36, segons el tractament administrat.

Figura 17. Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió de les dimensions de rol social, simptomatologia i clínica sistèmica del qüestionari de tolerabilitat

Figura 18. Percentatge segons l'opció de resposta contestada en l'ítem de tolerabilitat global

Figura 19. Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió dels ítems que conformen la dimensió de rol social

Figura 20. Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió dels ítems que conformen la dimensió de simptomatologia

Figura 21. Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió dels ítems que conformen la dimensió de clínica sistèmica

Figura 22. Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió dels ítems que conformen la dimensió de rol social, segons el tractament administrat.

Figura 23. Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió dels ítems que conformen la dimensió de clínica sistèmica, segons el tractament administrat.

Figura 24. Gràfica del repartiment de puntuacions entre primera i sisena sessió dels ítems que conformen la dimensió de clínica sistèmica, segons el tractament administrat.

Figura 25. Contrast símptomes-clínica del qüestionari de tolerabilitat vs. afectació clínica de l'AQB-q SF

Figura 26. Contrast símptomes-clínica del qüestionari de tolerabilitat vs. afectació clínica de l'IPSS

Figura 27. Recta de regressió entre les puntuacions de rol social del qüestionari de tolerabilitat vs. funcionalisme social del SF-36

Figura 28. Recta de regressió entre les puntuacions de rol social del qüestionari de tolerabilitat vs. rol físic del SF-36

Figura 29. Recta de regressió entre les puntuacions de rol social del qüestionari de tolerabilitat vs. qualitat de vida de l'OAB-q SF



## **13. ANNEXES**



## **13.1 Annex I: Aprovació de l'estudi pel Comitè Ètic**







## Informe del CEIC d'aprovació de l'estudi

Dr. Eduardo Kanterewicz, President del Comitè Ètic d' Investigació Clínica de la Fundació d'Osona per a la Recerca i l'Educació Sanitàries (FORES)

Faig constar

Que d'acord amb els antecedents documentals que existeixen en els arxius del CEIC,

**VALVERDE VILAMALA IVANNA**

consta en qualitat d'investigador/a principal del projecte:

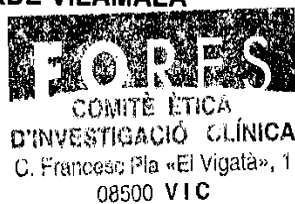
**Avaluació de la qualitat de vida dels pacients amb tumor vesical sotmesos a tractament amb BCG o Mitomicina endovesical**

Codi CEIC 2015871                      Codi Propi PR102

Va ser aprovat per aquest CEIC el 25/10/2016

Promotor **IVANNA VALVERDE VILAMALA**

**Eduado Kanterewicz**



Vic a, 22 de novembre de 2016



## **13.2 Annex II: Consentiment informat per participar a l'estudi**



## **Avaluación de la Calidad de Vida de los pacientes con tumor vesical sometidos a tratamiento con BCG o Mitomicina C endovesical**

### INTRODUCCIÓN

Se le invita a participar en un estudio clínico para evaluar la calidad de vida de los pacientes sometidos a instilaciones endovesicales con BCG y MMC. El estudio se está llevando a cabo en el Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, Hospital Universitari de Vic, Hospital de Campdevàrol, Hospital de Mataró y Hospital de l'Esperit Sant (Santa Coloma de Gramenet). Este estudio está dirigido por la Dra. Ivanna Valverde Vilamala.

Su participación en el estudio es voluntaria. Puede rechazar participar en él y puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta a sus cuidados médicos posteriores.

Por favor, lea atentamente este documento y haga tantas preguntas como crea necesarias sobre el estudio.

### PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

El estudio consiste en la evaluación de la calidad de vida de los pacientes sometidos a tratamientos endovesicales a través de los resultados obtenidos de un cuestionario, valorando la percepción del paciente al inicio y al final de dicho tratamiento, que dura seis semanas. El objetivo es saber si tiene utilidad dicho cuestionario para así utilizarlo para descubrir posibles causas de mala adherencia al tratamiento y posteriormente hallar posibles parámetros mejorables.

Su participación en este estudio consistirá en:

- Realización de un mismo cuestionario una vez finalizada la primera y sexta instilación.
- Entrega de los cuestionarios a nuestros colaboradores para su evaluación.

Los resultados se introducirán en una base de datos y serán utilizados exclusivamente para fines científicos relacionados con los objetivos del estudio y su manejo será siempre personal, especializado y confidencial.

### BENEFICIOS POTENCIALES Y RIESGOS

Aunque usted pueda no beneficiarse directamente de este estudio, su participación contribuirá a que los conocimientos derivados del estudio puedan ser beneficiosos para muchas otras personas.

La realización del cuestionario tiene una duración de unos 10-15 minutos. Puede resultar laboriosa pero es imprescindible para el estudio.

### CONFIDENCIALIDAD

La información obtenida en el estudio, será confidencial, de acuerdo con lo que establece la Ley orgánica 15/1999 de 13 diciembre de protección de datos de carácter personal. Sólo podrán tener acceso a su historia clínica los representantes autorizados de los responsables del estudio, del Comité Ético o de la Autoridad Sanitaria correspondiente. En el caso de que se llegara a publicar algún resultado del estudio su identidad seguirá siendo confidencial.

CONSENTIMIENTO

1. Confirmando que he leído y entendido este documento y que he tenido la oportunidad de hacer todas las preguntas que creía necesarias.

2. Entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta a mis cuidados médicos.

De conformidad con lo que establece la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter personal (artículo 3, punto 6 del Real Decreto 223/2004), declaro haber sido informado:

- 3. De la existencia de un fichero de tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de estos y de los destinatarios de la información.
- 4. De la disponibilidad de ejercitar los derechos de acceso.
- 5. De la identidad y dirección del responsable del estudio.

Y consiento que los datos clínicos referentes a mi enfermedad sean almacenados en un fichero automatizado, cuya información podrá ser manejada exclusivamente para las finalidades científicas de este estudio.

Presto libremente mi consentimiento para participar en el estudio.

_____	_____	_____
Nombre y Apellidos del participante	Fecha	Firma

_____	_____	_____
Nombre Investigador	Fecha	Firma

**Apreciamos sinceramente su cooperación en este proyecto de investigación. Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, puede llamar al doctor/a Valverde ( TEL. 93.883.30.01 - EXT. 1228 - 2221 )**

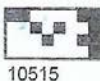
**Este protocolo ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético del/os centro/s participante**





### **13.3 Annex III: Questionari entregat als pacients de l'estudi**





10515

**ESTUDI SOBRE LA TOLERÀNCIA DEL  
TRACTAMENT INTRAVESICAL**

Pacient núm.

--	--	--	--

Centre hospitalari

Hospital de Vic     Hospital de CampdevànoI     Hospital Germans Trias     Hospital Parc Taulí

Núm. d'història clínica

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

CIP

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Data d'inici del tractament

		/			/					
dia			mes			any				

Sessió

1
---

Tipus de tractament  Mitomicina     BCG

Soca de BCG

---

**Qüestionari general de qualitat de vida**

**SF-36 versió 2.0**

Les preguntes que segueixen a continuació es refereixen al que vostè pensa sobre la seva salut. Les seves respostes permetran saber com es troba vostè i fins a quin punt és capaç de fer les seves activitats.

Gràcies per respondre aquestes preguntes.

**1.- En general, Vostè creu que la seva salut és**

Excel·lent                       Molt bona

Bona                                       Regular

Dolenta

**2.- Com li sembla que és la seva salut actual, comparada amb la d'ara fa un any?**

Molt millor que fa un any                       Una mica millor que fa un any

Més o menys igual que fa un any                       Ara, una mica pitjor que fa un any

Ara, molt pitjor que fa un any



10515

3.- Les següents preguntes es refereixen a activitats o coses que vostè podria fer en un dia normal. La seva salut actual, el limita per fer aquestes activitats o coses?

Si és així, quant?	Sí, em limita molt	Sí, em limita una mica	No, no em limita gens
<u>Esforços intensos</u> , com ara córrer, aixecar pesos, o participar en esports esgotadors	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Esforços moderats</u> , com ara moure una taula, passar l'aspirador, jugar a bitlles o caminar més d'una hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agafar o portar el cistell d'anar a comprar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pujar <u>alguns</u> pisos per l'escala	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pujar <u>un sol</u> pis per l'escala	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ajupir-se o agenollar-se	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminar <u>un quilòmetre o més</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminar alguns centenars de metres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminar uns 100 metres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Banyar-se o vestir-se vostè sol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4.- Durant les 4 últimes setmanes, amb quina freqüència ha tingut algun dels següents problemes en el seu treball o a les seves activitats quotidianes, degut a la seva salut física?

	Sempre	Quasi sempre	Algunes vegades	Només alguna vegada	Mai
Va haver de treballar <u>menys temps</u> o reduir les seves activitats quotidianes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Va fer menys</u> del que hagués volgut fer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Va haver de <u>deixar de fer algunes activitats</u> al treball o a la seva vida diària?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Va tenir <u>dificultat</u> per fer el seu treball o les seves activitats quotidianes (per exemple, li va costar més del normal)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



10515

**5.- Durant les 4 últimes setmanes, amb quina freqüència ha tingut algun dels següents problemes en el seu treball o a les seves activitats quotidianes, degut a algun problema emocional (com estar trist, deprimít, o nerviós)**

	Sempre	Quasi sempre	Algunes vegades	Només alguna vegada	Mai
Va haver de treballar menys temps o reduir les seves activitats quotidianes, degut a algun problema emocional?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Va fer menys del que hagués volgut fer, degut a algun problema emocional?</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Va fer el seu treball o les seves activitats quotidianes menys acuradament que de costum, degut a algun problema emocional?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**6.- Durant les 4 últimes setmanes, fins a quin punt creu Vostè que la seva salut física o els problemes emocionals han dificultat les seves activitats socials habituals amb la família, els amics, els veïns o altres persones?**

Gens     Una mica     Regular     Bastant     Molt

**7.- Va tenir dolor en alguna part del cos durant les 4 últimes setmanes?**

No, cap     Sí, molt poc     Sí, una mica  
 Sí, moderat     Sí, molt     Sí, moltíssim

**8.- Durant les 4 últimes setmanes, fins a quin punt el dolor li ha dificultat la seva feina habitual (inclòs el treballar fora de casa i les feines domèstiques)?**

Gens     Una mica     Regular     Bastant     Molt



10515

9.- Les preguntes que segueixen es refereixen a com vostè s'ha sentit i com li han anat les coses durant les 4 últimes setmanes. A cada pregunta respongui allò que s'assembla més a com s'ha sentit vostè.

Durant les 4 últimes setmanes amb quina freqüència...

	Sempre	Quasi sempre	Algunes vegades	Només alguna vegada	Mai
Es va sentir ple de vitalitat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Va estar molt nerviós?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es va sentir tan baix de moral que res no el podia animar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es va sentir calmat i tranquil?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Va tenir molta energia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es va sentir desanimat i deprimat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es va sentir esgotat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es va sentir feliç?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es va sentir cansat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10.- Durant les 4 últimes setmanes, amb quina freqüència la salut física o els problemes emocionals li han limitat les seves activitats socials com visitar els amics o familiars?

Sempre     Quasi sempre     Alguna vegada     Només alguna vegada     Mai

11. Si us plau, digui si li semblen CERTES o FALSES cadascuna de les següents frases:

	Totalment certa	Bastant certa	No ho sé	Bastant falsa	Totalment falsa
Crec que em poso malalt més fàcilment que altres persones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estic tan sa com qualsevol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crec que la meua salut empitjorarà	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La meua salut és excel·lent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10515

International Prostate Symptom Score (IPSS)  
Puntuació internacional dels símptomes prostàtics

Durant les últimes 4 setmanes ...	Cap	Menys d'una vegada de cada cinc	Menys de la meitat de les vegades	Més o menys la meitat de les vegades	Més de la meitat de les vegades	Gairebé sempre
Quantes vegades ha tingut la sensació de no buidar completament la bufeta a l'acabar d'orinar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantes vegades ha tornat a orinar abans de dues hores d'haver-ho fet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantes vegades ha notat que per orinar parava i començava més d'una vegada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantes vegades li ha costat d'aguantar-se les ganes d'orinar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantes vegades ha observat que el raig de l'orina és poc fort?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantes vegades ha hagut d'apretar o de fer força per començar a orinar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantes vegades ha d'aixecar-se per orinar des que se'n va al llit a la nit fins que s'aixeca al matí?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Com se sentiria si sempre més tingués aquests símptomes tal i com els té ara?						
Cap	<input type="checkbox"/>	Encantat	<input type="checkbox"/>			
Una vegada	<input type="checkbox"/>	Molt satisfet	<input type="checkbox"/>			
Dues vegades	<input type="checkbox"/>	Més aviat satisfet	<input type="checkbox"/>			
Tres vegades	<input type="checkbox"/>	Indiferent	<input type="checkbox"/>			
Quatre vegades	<input type="checkbox"/>	Més aviat insatisfet	<input type="checkbox"/>			
Cinc o més	<input type="checkbox"/>	Molt insatisfet	<input type="checkbox"/>			
		Fatal	<input type="checkbox"/>			





10515

**QÜESTIONARI SOBRE LA BUFETA HIPERACTIVA**  
Overactive bladder Questionnaire Short form (OAB-q SF)

Durant les últimes quatre setmanes,  
quant el va molestar ...

	Mai	Gairebé mai	Algunes vegades	Moltes vegades	Gairebé sempre	Sempre
Tenir sensació d'urgència urinària?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tenir una sensació sobtada d'urgència urinària amb o sense avís?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tenir una pèrdua ocasional i sobtada de poca quantitat d'orina?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haver d'orinar a la nit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Despertar-se a la nit perquè ha d'orinar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tenir una pèrdua d'orina relacionada amb un desig imperiós d'orinar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durant les últimes quatre setmanes,  
quant de sovint els seus símptomes  
urinaris ...

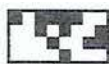
	Mai	Gairebé mai	Algunes vegades	Moltes vegades	Gairebé sempre	Sempre
Fan que, quan està en llocs públics, hagi de pensar on són els WC i planejar com arribar-hi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensa o sent que alguna cosa no té bé?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Han molestat el seu descans nocturn?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fan que se senti molestat o frustrat pel temps que passa anant i venint dels WC?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fan que eviti les activitats lluny d'un WC com pot ser caminar, córrer o fer excursions?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



10515

Durant les últimes quatre setmanes,  
quant de sovint els seus símptomes  
urinaris ...

	Mai	Gairebé mai	Algunes vegades	Moltes vegades	Gairebé sempre	Sempre
Fan que es desperti mentres dorm?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fan que hagi reduït l'exercici físic com pot ser fer gimnàstica o esports?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Li han produït problemes amb la seva parella?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Varen fer que se sentís incòmode al viatjar amb altres persones perquè necessitava aturar-se per anar al WC?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Varen influir en les seves relacions amb els familiars i els amics?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Li han entorpit el nombre d'hores de descans que Vostè necessita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Li han produït vergonya?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quan arriba a un lloc desconegut, ha de localitzar el WC més a la vora immediatament?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



10515

**Qüestionari sobre la tolerància del tractament**

Els símptomes produïts pel tractament intravesical que ha rebut,  
quant l'han limitat per fer

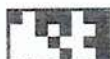
	Mai	Gairebé mai	Algunes vegades	Moltes vegades	Sempre
Les seves activitats socials i familiars?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'exercici físic?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El descans nocturn?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El treball o la seva activitat diària?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les activitats d'esbarjo i oci?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La seva activitat sexual?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Des de l'inici del tractament,

	Mai	Gairebé mai	Algunes vegades	Moltes vegades	Sempre
Li han augmentat les pèrdues d'orina?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha orinat sang?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha tingut coïssor o dolor a l'orinar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha tingut més dificultats per orinar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha tingut dolor o inflamació testicular o genital?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

En relació als sondatges,

	Mai	Gairebé mai	Algunes vegades	Moltes vegades	Sempre
li han empitjorat la força de la micció?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
li han provocat més infeccions d'orina?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
li han empitjorat el buidament de la bufeta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
li ha augmentat la urgència miccional?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



10515

En relació al tractament,

ha presentat febre els dos dies següents al sondatge?

No  Sí

ha tingut febre passats dos dies del sondatge?

No  Sí

ha tingut dolors articulars?

Mai  Poc  Alguna vegada  Força  Molt

ha tingut lesions a la pell de les mans o de la zona genital?

Mai  Poc  Alguna vegada  Força  Molt

**En general, quina ha estat la seva tolerància al tractament?**

Excel·lent

Molt bona

Bona

Força dolenta

Dolenta



## **13.4 Annex IV: Anàlisi individual de cada ítem del qüestionari de tolerabilitat al tractament segons el número de sessió**



Tolerabilitat	Limitació per activitat social (1)		Limitació per l'exercici físic (2)		Limitació pel descans nocturn (3)		Limitació pel treball (4)		Limitació per l'oci (5)		Limitació per l'activitat sexual (6)	
Rot Social	1*	6*	1*	6*	1*	6*	1*	6*	1*	6*	1*	6*
N	92	87	92	87	92	87	92	87	92	87	92	87
Mitjana	1,7	1,8	2,0	2,2	2,1	2,3	1,9	2,2	1,9	2,0	2,4	2,5
DS	0,9	1,0	1,2	1,3	1,2	1,3	1,2	1,3	1,2	1,1	1,5	1,4
P	0,045		ns		0,035		0,019		0,04		ns	

Tolerabilitat	Des de l'inici del tractament, majors pèrdues d'orina (7)		Des de l'inici del tractament, sang a l'orina (8)		Des de l'inici del tractament, coïssor o dolor a l'orinar (9)		Des de l'inici del tractament, majors dificultats per orinar (10)		Des de l'inici del tractament, dolor o inflamació testicular (11)	
Rot Social	1*	6*	1*	6*	1*	6*	1*	6*	1*	6*
N	92	87	92	86	92	86	92	87	92	87
Mitjana	1,7	1,8	1,4	1,8	2,7	2,7	1,9	1,8	1,3	1,5
DS	1,6	1,0	0,7	0,9	1,3	1,1	1,0	1,1	0,7	1,0
P	ns		0,0		ns		ns		0,007	



Tolerabilitat Síntomatologia	En relació amb el sondatges, menys força en la micció (12)		En relació amb el sondatges, més infeccions urinàries (13)		En relació amb el sondatges, pitjor buidament vesical (14)		En relació amb el sondatges, més urgència miccional (15)	
	1*	6*	1*	6*	1*	6*	1*	6*
N	92	87	92	87	92	87	92	87
Mitjana	1,7	1,9	1,3	1,2	1,5	1,6	2,2	2,4
DS	0,9	1,1	0,7	0,6	0,8	0,9	1,2	1,3
P	ns		ns		ns		0,062	

Tolerabilitat Clínica sistèmica	Aparició de febre les primeres 48 hores al sondatge (16)		Aparició de febre després de les 48 hores al sondatge (17)		Aparició de dolors articulars (18)		Aparició de lesions cutànies (19)	
	1*	6*	1*	6*	1*	6*	1*	6*
N	91	87	91	87	91	87	91	87
Mitjana	0,1	0,1	0,1	0,0	1,7	1,9	1,2	1,3
DS	0,3	0,3	0,2	0,2	1,0	1,1	0,7	0,8
P	ns		ns		0,01		ns	

## **13.5 Annex V: Anàlisi individual de cada ítem del qüestionari de tolerabilitat al tractament segons el tipus de tractament rebut**



	Tipus de tractament endovesical		1ª sessió	6ª sessió	p
Limitació per activitat social (1)	BCG	Mitjana	1,7	1,8	0,06
		N	76	74	
		DS	1,0	1,0	
	MMC	Mitjana	1,4	1,6	0,48
		N	16	13	
		DS	0,8	1,0	
Limitació per l'exercici físic (2)	BCG	Mitjana	2,0	2,2	0,19
		N	76	74	
		DS	1,2	1,2	
	MMC	Mitjana	1,9	2,1	0,94
		N	16	13	
		DS	1,2	1,4	
Limitació pel descans nocturn (3)	BCG	Mitjana	2,2	2,3	0,039
		N	76	74	
		DS	1,3	1,2	
	MMC	Mitjana	1,7	2,2	0,396
		N	16	13	
		DS	1,0	1,4	

	Tipus de tractament endovesical		1ª sessió	6ª sessió	p
Limitació pel treball (4)	BCG	Mitjana	2,0	2,2	0,092
		N	76	74	
		DS	1,2	1,2	
	MMC	Mitjana	1,6	2,2	0,046
		N	16	13	
		DS	1,0	1,3	
Limitació per l'oci (5)	BCG	Mitjana	1,9	2,0	0,11
		N	76	74	
		DS	1,2	1,1	
	MMC	Mitjana	1,5	1,9	0,059
		N	16	13	
		DS	1,0	1,2	
Limitació per l'activitat sexual (6)	BCG	Mitjana	2,4	2,4	0,71
		N	76	74	
		DS	1,5	1,4	
	MMC	Mitjana	2,3	2,7	0,58
		N	16	13	
		DS	1,4	1,5	

	Tipus de tractament endovascular		1ª sessió	6ª sessió	P
Des de l'inici del tractament, majors pèrdues d'orina (7)	BCG	Mitjana	1,8	1,8	0,72
		N	76	74	
		DS	1,2	1,0	
	MMC	Mitjana	1,4	2,1	0,18
		N	16	13	
		DS	0,7	1,3	
Des de l'inici del tractament, sang a l'orina (8)	BCG	Mitjana	1,4	1,8	0,001
		N	76	74	
		DS	0,8	0,9	
	MMC	Mitjana	1,1	1,5	0,06
		N	16	13	
		DS	0,3	0,9	
Des de l'inici del tractament, coïssor o dolor a l'orinar (9)	BCG	Mitjana	2,7	2,7	0,64
		N	76	74	
		DS	1,3	1,1	
	MMC	Mitjana	2,4	2,9	0,098
		N	16	13	
		DS	1,4	1,4	

	Tipus de tractament endovascular		1ª sessió	6ª sessió	p
Des de l'inici del tractament, majors dificultats per orinar (10)	BCG	Mitjana	1,9	1,8	0,799
		N	76	74	
		DS	1,1	1,1	
	MMC	Mitjana	1,7	1,9	0,351
		N	16	13	
		DS	0,8	1,2	
Des de l'inici del tractament, dolor o inflamació testicular (11)	BCG	Mitjana	1,3	1,5	0,029
		N	76	74	
		DS	0,8	1,0	
	MMC	Mitjana	1,2	1,5	0,111
		N	16	13	
		DS	0,5	0,8	
En relació amb el sondatge, menys força en la micció (12)	BCG	Mitjana	1,7	1,9	0,35
		N	76	74	
		DS	0,9	1,2	
	MMC	Mitjana	1,5	1,9	0,13
		N	16	13	
		DS	0,9	0,9	

	Tipus de tractament endovesical		1ª sessió	6ª sessió	p
En relació amb el sondatges, més infeccions urinàries (13)	BCG	Mitjana	1,3	1,2	0,22
		N	76	74	
		DS	0,8	0,6	
	MMC	Mitjana	1,1	1,4	0,10
		N	16	13	
		DS	0,3	0,7	
En relació amb el sondatges, pitjor buidament vesical (14)	BCG	Mitjana	1,5	1,6	0,795
		N	76	74	
		DS	0,8	0,9	
	MMC	Mitjana	1,4	1,8	0,24
		N	16	13	
		DS	0,6	1,0	
En relació amb el sondatges, més urgència miccional (15)	BCG	Mitjana	2,2	2,3	0,18
		N	76	74	
		DS	1,2	1,2	
	MMC	Mitjana	2,0	2,5	0,14
		N	16	13	
		DS	1,0	1,6	



	Tipus de tractament endovescical		1ª sessió	6ª sessió	p
Aparició de febre les primeres 48 hores al sondatge (16)	BCG	Mitjana	0,1	0,1	0,56
		N	75	74	
		DS	0,3	0,3	
	MMC	Mitjana	0,1	0,1	0,32
		N	16	13	
		DS	0,3	0,3	
Aparició de febre després de les 48 hores al sondatge (17)	BCG	Mitjana	0,04	0,01	0,32
		N	75	74	
		DS	0,2	0,1	
	MMC	Mitjana	0,1	0,1	1,0
		N	16	13	
		DS	0,3	0,3	
Aparició de dolors articulars (18)	BCG	Mitjana	1,7	1,9	0,01
		N	75	74	
		DS	1,1	1,1	
	MMC	Mitjana	1,7	1,9	0,4
		N	16	13	
		DS	1,0	1,1	

	Tipus de tractament endovascular		1 <sup>a</sup> sessió	6 <sup>a</sup> sessió	p
Aparició de lesions cutànies (19)	BCG	Mitjana	1,2	1,1	0,196
		N	75	74	
		DS	0,7	0,5	
	MMC	Mitjana	1,3	2,1	0,04
		N	16	13	
		DS	0,7	1,4	



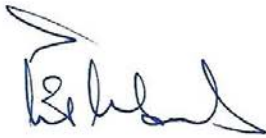
## **13.6 Annex VI: Certificat de direcció**



## CERTIFICAT DE DIRECCIÓ

Mitjançant el següent escrit es certifica que el treball de tesis doctoral “Avaluació de la qualitat de vida dels pacients amb tumor vesical superficial sotmesos a tractament amb BCG o Mitomicina C endovesical” del que és autora Ivanna Valverde Vilamala, ha sigut realitzat en el Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona i registrada en el programa de Doctorat de Cirurgia i Ciències Morfològiques RD 99/2011

Dirigida per:



Dr. Luís Ibarz Servio



Dr. Antoni Gelabert Mas



Tutor: Dr. Luís Ibarz Servio

A Barcelona, juliol 2018





**Universitat Autònoma  
de Barcelona**