



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat Autònoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL

**“IMPACTO CLÍNICO DEL CARCINOMA IN SITU EN PACIENTES CON
TUMOR VESICAL NO MÚSCULO INVASOR. INCIDENCIA Y
FACTORES PREDICTIVOS DE RECURRENCIA, PROGRESIÓN Y
SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECIFICA”**

JOSÉ DANIEL SUBIELA HENRIQUEZ

BARCELONA, 2021

**“IMPACTO CLÍNICO DEL CARCINOMA IN SITU EN
PACIENTES CON TUMOR VESICAL NO MÚSCULO
INVASOR. INCIDENCIA Y FACTORES PREDICTIVOS DE
RECURRENCIA, PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA
CÁNCER ESPECIFICA”**

**Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía
Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas**

**Memoria para optar al grado de Doctor en Cirugía y
Ciencias Morfológicas**

Autor:

JOSÉ DANIEL SUBIELA HENRÍQUEZ

Directores:

Óscar Rodríguez Faba

Joan Palou Redorta

Tutor:

Joan Palou Redorta

Agradecimientos

A Milagros y José Vicente, mis eternos maestros, por su apoyo incondicional y por tantas palabras de aliento en momentos de angustia, son el bálsamo donde me refugio en esos momentos.

A Óscar Rodríguez Faba por ser maestro y amigo, por el tiempo dedicado, por enseñarme a pensar, por enseñarme a escribir, pero sobre todo por creer en mí.

A Josep y Asier, els meus germans, han sido para mi apoyo en todo momento, por la paciencia para soportarme incluso cuando ni yo me soportaba. Cuando no alcanzaba el objetivo, ahí, siempre estuvieron.

A Júlia Aumatell, por tu mirada amable, por tus palabras dulces en momentos difíciles, por tu cariño y afecto. Y también por todas las horas dedicadas a revisar conmigo los datos de esta tesis doctoral.

A Júlio Calderón, por ser amigo, por tu serenidad y tu paciencia. Gracias por ayudarme a empezar este proyecto de tesis, que hoy grano a grano hemos concluido.

A Joan Palou, por la paciencia en todo momento y por las oportunidades dadas en la Fundació Puigvert.

A Elida Dapena, fuiste la primera en hacer de mi “lo que la primavera hace con los cerezos”, siempre seré tu pequeño saltamontes inglés.

A Norberto Díaz, por tus consejos y por tus ganas de verme realizado como profesional y como persona.

A Jenny y Luisana, mis hermanas, por sacar tiempo de donde no lo tenían para leer mis mensajes en la distancia y apoyarme siempre.

A Cesar, Ambar, Alan, Dylan y Liam por la alegría que transmiten a mi vida desde que nacieron. Son la llama de la felicidad que brilla todos los días en nuestro hogar.

A la Fundació Puigvert, por ser la casa de estudio. Además, por todo el apoyo logístico e institucional para llevar a cabo este proyecto de tesis doctoral.

A mis pacientes, a través de este y otros estudios pretendo dar una respuesta organizada a sus problemas de salud.

Índice

RESUMEN.....	13
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1 DEFINICIÓN DE CIS VESICAL.....	17
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL CIS VESICAL	18
1.3 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS	19
1.4 CLASIFICACIÓN DEL CIS VESICAL	21
1.5 ASPECTOS MOLECULARES DEL CIS VESICAL Y SU CARCINOGENÉESIS	24
1.6 SUBTIPOS MOLECULARES DEL TUMOR VESICAL	25
1.7 DIAGNÓSTICO DEL CIS VESICAL.....	30
1.7.1 <i>Cistoscopia de luz blanca y citología de orina.....</i>	<i>30</i>
1.7.2 <i>Biopsias de áreas vesicales sospechosas y biopsias vesicales aleatorias en mucosa de aspecto normal.....</i>	<i>31</i>
1.7.3 <i>Imagen de banda estrecha</i>	<i>31</i>
1.7.4 <i>Diagnostico fotodinámico.....</i>	<i>32</i>
1.7.5 <i>Otras tecnologías ópticas</i>	<i>32</i>
1.8 HISTORIA NATURAL DEL CIS VESICAL SIN TRATAMIENTO.....	33
1.9 TRATAMIENTO DEL CIS VESICAL: INMUNOTERAPIA CON EL BACILO DE CALMETTE-GUERIN (BCG)	33
1.10 SEGUIMIENTO DEL CIS VESICAL POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON BCG.....	36
1.11 CIS VESICAL QUE NO RESPONDE A BCG	37
1.11.1 <i>Definición de CIS vesical que no responde a BCG.....</i>	<i>37</i>
1.11.2 <i>Tratamiento del CIS vesical que no responde a BCG.....</i>	<i>39</i>
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	43
2.1 ARGUMENTO # 1.....	43
2.2 ARGUMENTO # 2.....	44
2.3 ARGUMENTO # 3.....	46
3. OBJETIVOS.....	50
3.1 ARGUMENTO # 1.....	50
3.1.1 <i>Objetivo general.....</i>	<i>50</i>
3.1.2 <i>Objetivos específicos.....</i>	<i>50</i>

3.2	ARGUMENTO # 2.....	51
3.2.1	<i>Objetivo general</i>	51
3.2.2	<i>Objetivos específicos</i>	51
3.3	ARGUMENTO # 3.....	52
3.3.1	<i>Objetivo general</i>	52
3.3.2	<i>Objetivos específicos</i>	52
4.	PACIENTES Y MÉTODOS.....	54
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	54
4.2	POBLACIÓN DEL ESTUDIO	54
4.3	DISEÑO DE LA BASE DE DATOS.....	55
4.4	RESECCIÓN TRANSURETRAL, BIOPSIAS VESICALES ALEATORIAS, RE- RESECCIÓN TRANSURETRAL.....	55
4.5	ESQUEMA DE TRATAMIENTO INTRAVESICAL CON BCG	56
4.6	ESQUEMA DE SEGUIMIENTO.....	56
4.7	DEFINICIÓN DE VARIABLES RESULTADO	57
4.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	58
4.9	ANÁLISIS ACUMULADO DE LA EVIDENCIA Y METAANÁLISIS	60
5.	RESULTADOS	63
5.1	DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICO- PATOLÓGICAS DE LA COHORTE.....	63
5.2	ARGUMENTO # 1.....	65
5.2.1	<i>Patrón de recurrencia vesical</i>	65
5.2.2	<i>Patrón de progresión a TVMI</i>	67
5.2.3	<i>Patrón de recurrencia en el tracto urinario superior</i>	69
5.2.4	<i>Características de los pacientes libre de enfermedad a 5 años o más de seguimiento</i>	70
5.2.5	<i>Análisis de regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por la ponderación de la probabilidad inversa evaluando el impacto de la exposición al tratamiento adecuado con BCG sobre los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical</i>	71
5.3	ARGUMENTO 2 #.....	76
5.3.1	<i>Prevalencia y características clínico-patológicas de los pacientes con CIS vesical estratificados según las clasificaciones clínica y patológica</i>	76

5.3.2	<i>Resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical estratificados según las clasificaciones clínica y patológica</i>	79
5.3.3	<i>Análisis de supervivencia de los pacientes con CIS vesical estratificados según las clasificaciones clínica y patológica</i>	80
5.3.4	<i>Análisis multivariante evaluando el impacto de las clasificaciones clínica y patológica sobre los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical</i>	83
5.3.5	<i>Análisis acumulativo de la evidencia y metaanálisis</i>	85
5.4	ARGUMENTO # 3	89
5.4.1	<i>Características generales de las poblaciones ponderadas y no ponderadas</i>	89
5.4.2	<i>Análisis de regresión de Cox univariante y multivariante evaluando el impacto de la respuesta al BCG a los 6 meses sobre los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical</i>	92
5.4.3	<i>Análisis de regresión de Cox ajustado por la ponderación de la probabilidad inversa del impacto de la respuesta al BCG sobre los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical</i>	92
5.4.4	<i>Impacto de la capacidad de respuesta al BCG a los 6 meses sobre el tratamiento posterior de los pacientes con CIS vesical</i>	94
6.	DISCUSIÓN	97
6.1	ARGUMENTO # 1	97
6.2	ARGUMENTO # 2	99
6.3	ARGUMENTO # 3	102
7.	LIMITACIONES	107
8.	CONCLUSIONES	109
8.1	ARGUMENTO # 1	109
8.2	ARGUMENTO # 2	111
8.3	ARGUMENTO # 3	112
	BIBLIOGRAFÍA	115
	ANEXOS	125
	CERTIFICADO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN	126
	ARTÍCULOS PUBLICADOS	128

Índice de tablas

Tabla 1.	Resumen de los resultados oncológicos de los subtipos clínicos del CIS vesical.	22
Tabla 2.	Resumen de las principales características de los subtipos moleculares del TVMI.....	27
Tabla 3.	Resumen de los resultados de los estudios individuales más relevantes que utilizan BCG para el tratamiento del CIS vesical.....	35
Tabla 4.	Características clínico-patológicas de los pacientes de la cohorte (n=386).....	64
Tabla 5.	Características clínico-patológicas de los pacientes con enfermedad recurrente.....	66
Tabla 6.	Características clínico-patológicas de los pacientes con progresión a TVMI.	68
Tabla 7.	Características clínico-patológicas de los pacientes con recurrencia en el tracto urinario superior.....	70
Tabla 8.	Probabilidad de supervivencia libre de recurrencia vesical, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de recurrencia en el tracto urinario superior de toda la cohorte a 3, 5, 10 y 15 años de seguimiento.	72
Tabla 9.	Características clínico-patológicas basales de los pacientes de acuerdo con el tipo de tratamiento con BCG recibido (adecuado vs no adecuado) en las poblaciones de estudio ponderadas y no ponderadas.	73
Tabla 10.	Análisis de regresión de Cox ajustado y no ajustado por la ponderación de la probabilidad inversa evaluando el impacto del tratamiento adecuado con el BCG sobre los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical.	75
Tabla 11.	Características clínico-patológicas y resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical según la clasificación clínica del CIS vesical.	77
Tabla 12.	Características clínico-patológicas y resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical según la clasificación patológica del CIS vesical.	78
Tabla 13.	Probabilidad de supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de progresión, supervivencia global y supervivencia cáncer específica a 2, 5 y 10 años de los pacientes con CIS vesical estratificados según las clasif. clínica y patológica.	82

Tabla 14.	Análisis multivariante de regresión de Cox evaluando el impacto de las clasificaciones clínica y patológicas sobre los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical.	84
Tabla 15.	Análisis crudo y metaanálisis de los estudios incluidos en la revisión sistemática evaluando el impacto de las clasificaciones clínica y patológica sobre los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical.	87
Tabla 16.	Características clínico-patológicas basales de los pacientes de acuerdo con la respuesta a BCG en las poblaciones de estudio ponderadas y no ponderadas.	90
Tabla 17 .	Análisis de regresión de Cox ajustado y no ajustado por la ponderación de la probabilidad inversa evaluando el impacto de la respuesta al BCG a los 6 meses del inicio del tratamiento sobre los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical.	93

Índice de figuras

Figura 1.	Rutas de carcinogénesis del carcinoma urotelial.....	17
Figura 2.	CIS vesical con tinción de hematoxilina-eosina.....	20
Figura 3.	Inmunohistoquímica del CIS vesical para CK20, P53, Ki-67.	20
Figura 4.	Resumen de las principales características de los subtipos moleculares del TVNMI.	28
Figura 5.	Esquema de progresión a TVMI de acuerdo con el subtipo intrínseco del carcinoma in situ vesical.....	30
Figura 6.	Representación esquemática de los resultados de los ensayos SWOG 8507 (4) y del protocolo 30861 de la EORTC.....	47
Figura 7.	Representación del esquema de tratamiento con BCG y seguimiento. ..	57
Figura 8.	Gráfico de Kaplan-Meier que representa la supervivencia libre de recurrencia de la cohorte.....	65
Figura 9.	Gráfico de Kaplan-Meier que representa la supervivencia libre de progresión de la cohorte.....	67
Figura 10.	Gráfico de Kaplan-Meier que representa la supervivencia libre de recurrencia en el tracto urinario superior de la cohorte.	69
Figura 11.	Gráficos de Kaplan-Meier según la clasificación clínica del CIS vesical: (A) SLR, (B) SLP, (C) SG, (D) SCE.....	81
Figura 12.	Gráficos de Kaplan-Meier según la clasificación patológica del CIS vesical: (A) SLR, (B) SLP, (C) SG, (D) SCE.	83
Figura 13.	Diagrama de flujo de la revisión sistemática acerca del impacto oncológico de las clasificaciones clínica y patológica del CIS vesical.....	85
Figura 14.	Gráficos de Kaplan-Meier ajustados por la ponderación de probabilidad inversa en pacientes con CIS vesical estratificados de acuerdo con la respuesta a BCG a los 6 meses del inicio del tratamiento para (A) SLP, (B) SG, (C) SCE y (D) SLCR.	93
Figura 15.	Diagrama de flujo del tratamiento de los pacientes después de la evaluación de la capacidad de respuesta al BCG a los 6 meses.....	95

Abreviaturas

AIHW:	Australian Institute of Health and Welfare
AUA:	American Urology Association
BCG:	Bacillus Calmette-Guerin
C-CIS:	Carcinoma in situ concomitante
CHeReL:	Centre for Health Record Linkage
CIS:	Carcinoma in situ
cT1-CIS:	Carcinoma in situ con tumor exofítico cT1 asociado
cTa-CIS:	Carcinoma in situ con tumor exofítico cTa asociado
DE:	Desviación estándar
EAU:	European Association of Urology
EGFR:	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA:	Food and Drug Administration
FISH:	Fluorescence in situ hybridization
HR:	Hazard ratio
IC95%:	Intervalo de confianza al 95%
IPW:	Ponderación de la probabilidad inversa
NBI:	Imágenes de banda angosta
P-CIS:	Carcinoma in situ primario
PD-L1:	Ligando 1 de muerte programada
PDD:	Diagnostico fotodinámico
PICO:	Pacientes, intervención, comparaciones, y resultados [outcomes] Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-
PRISMA:	Analyses
QTNA:	Quimioterapia neoadyuvante
Rb1:	Gen del retinoblastoma 1
Re-RTUV:	Re-resección transuretral del tumor vesical
RIQ:	Rango intercuartílico
RTUV:	Resección transuretral del tumor vesical
S-CIS:	Carcinoma in situ secundario
SCC-like:	Similar al carcinoma de células escamosas
SCE:	Supervivencia cáncer específica
SEER:	Surveillance Epidemiology & End Results Database
SG:	Supervivencia global
SLCR:	Supervivencia libre de cistectomía radical
SLP:	Supervivencia libre de progresión
SLR:	Supervivencia libre de recurrencia
Spies:	Storz Professional Image Enhancement System
SWOG:	South West Oncology Group
TCGA:	The Cancer Genome Atlas Research Network
TVMI:	Tumor vesical músculo invasor
TVNMI:	Tumor vesical no músculo invasor
UNC:	Universidad de Carolina del Norte

VIF:	Inflación de la varianza
vs:	Versus
WLC:	Cistoscopia de luz blanca

RESUMEN



RESUMEN

El CIS vesical es una lesión plana de alto grado limitada a la mucosa que presenta características genotípicas similares a las del TVMI. Macroscópicamente, el CIS vesical puede ser indistinguible de áreas de mucosa vesical inflamatoria, e incluso puede tener un aspecto de mucosa sana, por lo que su diagnóstico definitivo es anatomopatológico.

Sin tratamiento, hasta el 90% de los pacientes presentan recurrencia y hasta el 50% progresan a TVMI. En la actualidad, la inmunoterapia con BCG representa el tratamiento estándar del CIS vesical respaldado por el ensayo SWOG 8507 y el protocolo 30861 de la EORTC. En ambos estudios se encontró que el tratamiento basado en un ciclo de inducción de BCG de 6 semanas seguido de un ciclo de mantenimiento de 3 semanas o un segundo ciclo de inducción de 6 semanas mejora significativamente la respuesta patológica a los 6 meses (respuesta patológica completa en SWOG 8507 y EORTC 30861: 55% y 69% a los 3 meses y 84% y 75% a los 6 meses, respectivamente).

Sin embargo, los estudios en los que se han evaluado los resultados a largo plazo de los pacientes con CIS vesical han estado limitados por el tamaño muestral, inmunoterapia con BCG sin mantenimiento, tratamientos diferentes a la BCG, poblaciones ampliamente heterogéneas de TVNMI y análisis univariante no ajustados, lo que ha llevado a resultados discordantes.

En este sentido, se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 386 pacientes con CIS vesical, con o sin enfermedad cTa/cT1 asociada tratados con BCG entre 2008 y 2015 en la Fundació Puigvert de Barcelona.

En primer lugar, se evaluó el patrón de recurrencia vesical, progresión a TVMI, y recurrencia en el tracto urinario superior de la cohorte. Los resultados mostraron que durante los primeros 3 años de seguimiento se registraron la mayor parte de los episodios de recurrencia en 117/159 (73,6%) pacientes, progresión a TVMI en 38/55 (69,1%) pacientes y de recurrencia en el tracto urinario superior en 15/31 (48,4%) pacientes. Después de los 5 años de seguimiento se observó recurrencia, progresión a TVMI y recurrencia en el tracto urinario superior en 26/159 (16,4%), 7/55 (12,7%) y 12/31 (38,7%) pacientes, respectivamente.

Un aspecto relevante del presente estudio es que un número importante de pacientes recibieron tratamiento basado en inducción y mantenimiento (50% de la cohorte), por lo que se llevó a cabo un análisis multivariante mediante regresión de Cox ajustado con un modelo de propensión basado en la ponderación de la probabilidad inversa, encontrándose que el tratamiento adecuado con BCG (al menos 5/6 dosis de inducción y al menos 2/3 dosis de mantenimiento) mejoró significativamente la supervivencia libre de recurrencia HR: 0.21 (IC95%: 0.13-0.34), supervivencia libre de progresión HR: 0.46 (IC95%: 0.25-0.87) y supervivencia libre de tumor del tracto urinario superior HR: 0.24 (IC95%: 0.09-0.64).

En segundo lugar, se exploró la implicación pronóstica de las clasificaciones clínica (CIS primario, CIS secundario y CIS concomitante) y patológica (CIS primario, cTa-CIS, cT1-CIS) del CIS vesical tratado con BCG. Para ello, se realizó un modelo multivariante mediante regresión de Cox, observándose que ni la clasificación clínica ni la patológica parecen ser factores predictivos independientes de respuesta al BCG, supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de progresión, supervivencia global y supervivencia cáncer específica en la presente cohorte. El análisis se complementó con un metaanálisis de la literatura existente, incluyéndose dos estudios de la literatura y la presente cohorte reclutando un total de 941 pacientes. Tras aplicar un modelo de efectos aleatorios para la obtención de los OR acumulados no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para ninguna de las variables resultado. De acuerdo con el ensayo SWOG 8507, después del primer ciclo de mantenimiento con BCG (a los 6 meses de seguimiento) la tasa de respuesta completa mejora en los pacientes con CIS vesical, lo que plantea la necesidad de realizar un tratamiento basado en el mantenimiento, y además, que la determinación de la respuesta completa debería ser a los 6 meses, debido a que hasta un 30% adicional de pacientes que no presentaban respuesta a los 3 meses lo hacen a los 6 meses cuando han recibido por definición un tratamiento adecuado con BCG. Para evaluar estas premisas, se realizó un sub-análisis de los pacientes que habían sido expuestos a un tratamiento adecuado con BCG (n=193).

El análisis multivariante de Cox ajustado mediante un modelo de propensión basado en la ponderación de la probabilidad inversa mostró que aquellos pacientes que no respondieron al BCG después de un tratamiento adecuado (determinado mediante biopsias aleatorias con pinza fría a los 6 meses), cumpliendo la definición actual de no respondedor a BCG (de acuerdo a la FDA; CIS persistente o recurrente con o sin enfermedad cTa/cT1 asociada después de un tratamiento adecuado con BCG) presentaron peores resultados en cuanto a supervivencia libre de progresión HR: 3,40 (IC95%: 1,59-7,27), supervivencia libre de

cistectomía radical HR: 3,52 (IC95%: 1,77-7) y supervivencia cáncer específica HR: 4,42 (IC95%: 1,95-10,01), sin diferencias en términos de supervivencia global.

Los datos del presente estudio permiten concluir:

- (1) Los pacientes con CIS vesical presentan alto riesgo de recurrencia, progresión y recurrencia en el tracto urinario superior durante los tres primeros años de seguimiento lo que plantea la necesidad de un seguimiento intensivo en este período, además, debido al riesgo de recurrencia o progresión a más de 5 años de seguimiento la vigilancia debe continuarse de manera prolongada y probablemente de por vida.
- (2) La exposición a un tratamiento “adecuado” con BCG mejora los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical en términos de supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de tumor del tracto urinario superior.
- (3) No existe suficiente evidencia para respaldar el impacto de las clasificaciones clínica y patológica del CIS vesical, por tanto, su uso podría no estar justificado para guiar el tratamiento y/o el seguimiento de los pacientes con CIS vesical.
- (4) La ausencia de respuesta al tratamiento a los 6 meses después del inicio de un tratamiento adecuado con BCG, cumpliendo la nueva definición de no respondedor, les confiere a los pacientes peores resultados en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de cistectomía radical y supervivencia cáncer específica sin afectar la supervivencia global. Con base en estos datos, la evaluación de la capacidad de respuesta al BCG no debe retrasarse más de 6 meses desde el inicio del tratamiento adecuado, considerando sus implicaciones en los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical.

En tal sentido, los pacientes que no responden al tratamiento adecuado con BCG a los 6 meses de su inicio deben recibir asesoramiento sobre la cistectomía radical como primera opción terapéutica u ofrecerles la oportunidad de inclusión en un ensayo clínico con nuevos fármacos.

INTRODUCCIÓN



1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL CIS VESICAL

El tumor vesical representa globalmente la novena causa más frecuente de cáncer en todo el mundo (7), con una carga asistencial y de costes asociados a la atención en salud crecientes en los últimos años (8). Aproximadamente el 75% de los tumores vesicales son TVNMI al diagnóstico (9), y de estos solamente el 3% se han descrito como CIS puro (CIS de novo o primario) (4). Los datos de la literatura indican que hasta el 22% de los TVNMI papilares pueden presentar CIS asociado (4).

Los resultados de incidencia del CIS vesical varían ampliamente, desde 3% (10) hasta 80% (11). Las causas de esta importante variabilidad son múltiples, y entre ellas se encuentran los diferentes criterios en la indicación de las biopsias vesicales, lugar de toma de la muestra, diferencias en la definición de resultado positivo y dificultad en la interpretación histológica por parte del patólogo (12).

Además, existe un infra-registro de esta entidad en las bases de datos de enfermedades malignas por múltiples causas: (1) el CIS vesical se ha clasificado como una entidad “premaligna” junto con otras enfermedades catalogadas como “in situ”, (2) diferencias en la codificación de la enfermedad entre hospitales y entre las distintas bases de datos, (3) registros conjuntamente con otros estadios de TVNMI, o bien (4) no considerarse una enfermedad maligna, y por tanto no notificable en varios países como por ejemplo el Reino Unido (13).

Todas estas circunstancias, limitan en gran medida el conocimiento acerca de la verdadera incidencia del CIS vesical. Una revisión de la base de datos Surveillance Epidemiology and End Result (SEER) mostró que la incidencia del CIS vesical codificado como primario entre 1973 y 2009 en USA es de 14/100.000 personas, además, se informó que la incidencia se ha incrementado en 28% desde 1975 (14).

En la misma línea, en un estudio reciente utilizando los datos del Australian Institute of Health and Welfare (AIHW) entre 1993 a 2006 y del Centre for Health Record Linkage (CHeReL) de Australia entre 2003 a 2008, se estimó que la incidencia global del CIS vesical fue de 20.9/100.000 en hombres y 6.5/100.000 en mujeres, con un incremento anual de 11% en hombres y 14% en mujeres desde el año 2001 (15).

Igualmente, los datos del National Cancer Data Repository del Reino Unido mostraron que el CIS primario representó el 17% de los tumores vesical en hombres y 14% de los tumores

vesicales en mujeres diagnosticados entre 2000 y 2010, además, se informó un incremento porcentual anual de la incidencia de 0.65% en hombres (14).

A pesar de los datos disponibles, la verdadera incidencia del CIS vesical permanece desconocida por todas las limitaciones que presenta el informe de los datos. Sin embargo, es posible que la tendencia al aumento en la incidencia acumulada de la enfermedad podría deberse a la mejoría en los métodos para la detección y a la estandarización en la toma de biopsias, así como, en la interpretación de los resultados anatomopatológicos.

1.3 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS

Aunque macroscópicamente el CIS vesical puede ser indistinguible de áreas de mucosa inflamatoria e incluso puede tener un aspecto de mucosa sana (16), las características distintivas se aprecian microscópicamente. Al microscópico óptico con la tinción de hematoxilina-eosina, el CIS vesical se caracteriza por tener una importante anaplasia nuclear idéntica a otros carcinomas uroteliales de alto grado, con aumento importante del tamaño nuclear (3-5 veces el tamaño de un linfocito), núcleos hipercrómicos con irregularidades en la membrana nuclear, con o sin presencia de nucléolo y con o sin alteración de la proporción núcleo/citoplasma (17) (Figura 2). Además, la arquitectura tisular puede alterarse, y aunque el urotelio puede presentarse de manera intacta, en algunos casos las células pierden la adhesión entre ellas dando lugar al denominado “carcinoma adherente” (*clinging carcinoma*), en el cual solo unas pocas células quedan escasamente adheridas a la membrana basal (17). El diagnóstico diferencial más común del CIS vesical es con la atipia inflamatoria. En algunos casos las tinciones inmunohistoquímicas para p53, CK20, CD44 y Ki-67 pueden ser útiles (18) (Figura 3). En este sentido, el CIS vesical muestra una tinción citoplasmática fuerte y difusa para CK20 y tinción nuclear fuerte para p53, mientras que el urotelio normal presenta tinción de CK20 solo en células paraguas (*umbrella cells*), y p53 presenta una escasa expresión en algunos núcleos, y solo en células basales.

Figura 2. CIS vesical con tinción de hematoxilina-eosina..

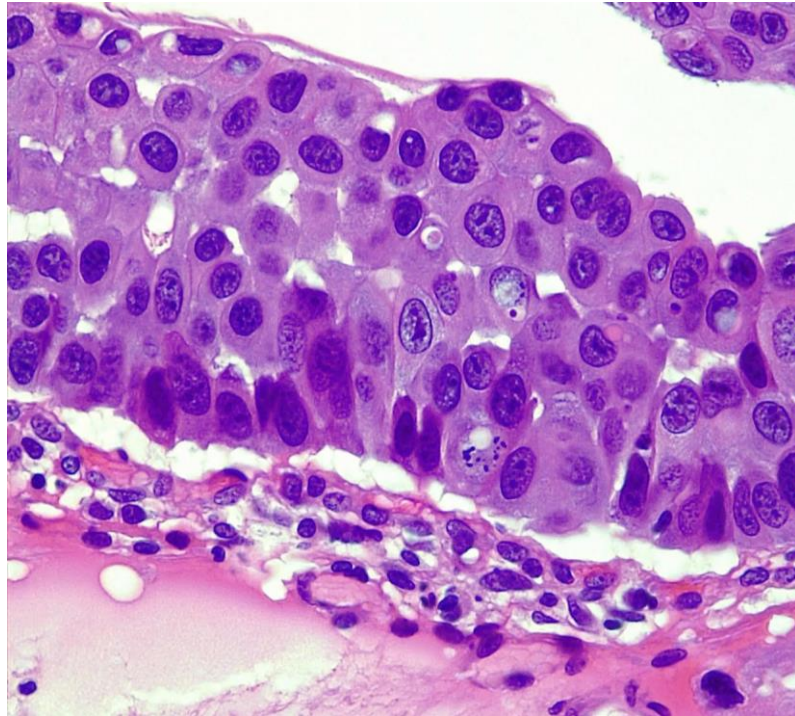
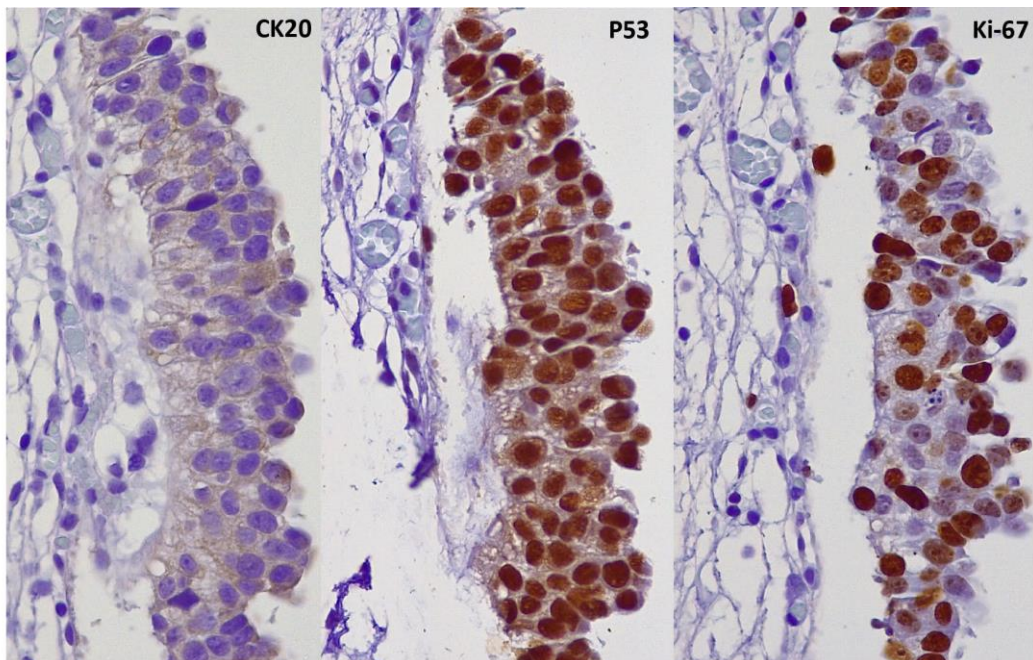


Figura 3. Inmunohistoquímica del CIS vesical para CK20, P53, Ki-67.



1.4 CLASIFICACIÓN DEL CIS VESICAL

Con la finalidad de planificar el tratamiento y seguimiento adaptado al riesgo de los pacientes con CIS vesical, así como facilitar la inclusión en ensayos clínicos, se han realizado varios intentos de clasificación del CIS vesical:

(1) *De acuerdo con su extensión*, el CIS vesical puede clasificarse como focal (o unifocal) cuando se limita a un área pequeña de la mucosa vesical o difuso (o multifocal) cuando está presente en al menos dos biopsias de sitios separados (4). Los estudios que han evaluado el impacto clínico de esta clasificación han mostrado resultados contradictorios. Takenaka et al. (19), en una serie de 185 pacientes tratados mediante inducción con BCG (durante 8 semanas), concluyeron que la extensión del CIS fue un factor predictivo independiente de progresión a TVMI en el análisis multivariante (RR: 2,75; IC95%: 1,15-6,16, $p=0,02$). Por su parte Kim, et al. (20), en una serie contemporánea con 254 pacientes con CIS tratados con inducción y mantenimiento con BCG no encontró diferencias al estratificar a los pacientes de acuerdo con la extensión del CIS.

(2) *Clasificación clínica*: según el momento del diagnóstico, el CIS vesical puede clasificarse en:

- CIS primario (P-CIS): cuando se diagnostica en pacientes como tumor primario sin antecedente de tumor vesical previo.
- CIS concomitante (C-CIS): si se diagnostica en conjunto a un TVNMI o un TVMI primario.
- CIS secundario (S-CIS): cuando se diagnostica durante el seguimiento por TVNMI en pacientes sin antecedente de CIS.

Esta clasificación está referenciada para su utilización por las guías de práctica clínica de la AEU (9). Sin embargo, aunque diversos autores han evaluado su utilidad en la estratificación del riesgo de pacientes con CIS, los resultados son contradictorios. En la Tabla 1, se resumen los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical tratados con BCG estratificados de acuerdo con la clasificación clínica (19, 21-25).

Tabla 1. Resumen de los resultados oncológicos de los subtipos clínicos del CIS vesical.

Autor, año	Número de pacientes			Respuesta a BCG			Recurrencia			Progresión			
	Total	P-CIS	C-CIS	S-CIS	P-CIS	C-CIS	S-CIS	P-CIS	C-CIS	S-CIS	P-CIS	C-CIS	S-CIS
Jakse, 2001	103	19 (18%)	44 (43%)	40 (39%)	14 (82%)	33 (80%)	30 (86%)	-	-	-	3 (15,7%)	8 (18,8%)	1 (2%)
Takenaka, 2008	185	62 (33,5%)	60 (32,5%)	63 (34%)	56 (90,3%)	54 (85,7%)	60 (83,3%)	-	-	-	2 (3,2%)	2 (3,2%)	6 (10%)
Meijer, 2010	90	43 (47,7%)	21 (23,5%)	26 (28,8)	-	-	-	26 (60,5%)	13 (61,2%)	3 (88,5%)(*)	8 (18,7%)	4 (19%)	5 (19,2%)
Chade, 2010	476	221 (46,4%)	-	255 (53,6%)	144 (65%)	-	99 (39%)	182 (82,3%)	-	-	37 (16,7%)	-	20 (7,8%)
Hayakawa, 2011	93	26 (27,9%)	46 (49,5%)	21 (22,6%)	-	-	-	60,9%**	63,2%**	25,4**(*)	-	-	-
Piszczek, 2020	301	72 (23,9%)	171 (56,8%)	58 (19,3%)	-	-	-	27 (37,5%)	68 (39,8%)	18 (31%)	25 (34,7%)	42 (24,6%)	11 (19%)

P-CIS: CIS primario, C-CIS: CIS concomitante, S-CIS: CIS secundario.

(*) diferencia estadísticamente significativa, **datos expresan supervivencia libre de recurrencia a 5 años.

Estudios previos en los que se administró tratamiento adyuvante de forma más heterogénea (BCG sin mantenimiento, o incluso tratamiento con Mitomicina C), se encontraron diferencias entre los grupos. Sin embargo, en la serie mas reciente, publicada por Piszczek, et al. (25), en la que se incluyeron 301 pacientes con CIS vesical con o sin enfermedad cTa/cT1 asociada, y que fueron tratados con BCG (inducción y mantenimiento) de acuerdo a las actuales guías de práctica clínica de la AEU, no lograron mostrar diferencias en términos de recurrencia, progresión y supervivencia cáncer específica entre los grupos.

(3) *Clasificación patológica*: Según el estadio del tumor papilar acompañante el CIS vesical se puede clasificar en:

- CIS Primario (P-CIS): CIS aislado sin tumores papilares previos ni concurrentes.
- cTa-CIS: Diagnostico de CIS concomitante con tumores papilares categoría cTa.
- cT1-CIS: Diagnostico de CIS concomitante con tumores papilares categoría cT1.

Los datos acerca de la clasificación patológica son escasos, Griffiths et al. (26), evaluaron los resultados de 135 pacientes con CIS tratados con un ciclo de inducción de BCG sin encontrar diferencias en términos de respuesta al tratamiento; P-CIS: 74%, cTa-CIS: 70% y cT1-CIS: 75%), sin embargo, pudieron observar que la tasa de progresión a TVMI fue de 20% y 18% para P-CIS y cTa-CIS respectivamente, pero de 49% para los pacientes con cT1-CIS ($p=0,013$). Datos recientes apoyan estos hallazgos, y en este sentido, Kim et al. (20), en un estudio con 254 pacientes con CIS tratados con BCG (inducción y mantenimiento) (P-CIS: 66, cTa-CIS:52, y cT1-CIS: 136), encontraron que el grupo cT1-CIS presenta mayor riesgo de progresión a TVMI (HR: 6,8 IC95%: 1,5-29,6).

(4) *Subtipos histológicos*: En 2001, se describieron por primera vez cuatro variantes histológicas del CIS vesical: pleomórfica de células grandes, no pleomórfica de células grandes, células pequeñas y adherente (27). En un estudio reciente, Comperat, et al. (28), no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a progresión a TVMI entre las diferentes variantes histológicas.

1.5 ASPECTOS MOLECULARES DEL CIS VESICAL Y SU CARCINOGENÉISIS

En las dos últimas décadas, se han descrito múltiples mecanismos de señalización celular y expresión diferencial de genes y proteínas que han permitido entender mejor la biología del tumor vesical. Hasta el momento actual se sigue aceptando el modelo basado en dos rutas de carcinogénesis, denominadas: (1) vía de tumores papilares que da lugar a la formación de TVNMI, (2) vía de tumores no papilares y sólidos que da lugar a la formación de carcinoma in situ y TVMI (Figura 1) (3, 5). De acuerdo con esta teoría, el evento inicial en la carcinogénesis del tumor urotelial es la expansión de un clon celular que muestra desviaciones fenotípicas con respecto al urotelio normal. En la vía papilar el evento incipiente es el desarrollo de cambios uroteliales hiperplásicos conocidos como neoplasia intraurotelial de bajo grado, las cuales crecen como protuberancias papilares superficiales no invasoras. Por su parte, la vía no papilar evoluciona a partir de una displasia grave conocida como neoplasia intraurotelial de alto grado (3, 5).

Los eventos moleculares que subyacen en el desarrollo de los dos fenotipos de tumor vesical son múltiples. Los estudios más recientes, muestran que en el fenotipo papilar se produce la pérdida de la heterocigosis del brazo largo del cromosoma 9 y la aparición de mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (FGFR3), de la subunidad catalítica alfa de la kinasa 3 del fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIK3CA), y del antígeno estromal 2 (STAG2). Por su parte, en el fenotipo no papilar se ha descrito la pérdida de la heterocigosis del brazo corto y del brazo largo del cromosoma 9, mutación en TP53 con la consiguiente pérdida de expresión de la proteína del gen del retinoblastoma 1 (Rb1) (5). Aunque ambas rutas parecen ser independientes, realmente no son estancas entre ellas y se ha descrito que algunos tumores de la vía papilar pueden dar lugar a carcinoma in situ o a TVMI, evento que parece estar propiciado por la pérdida de la expresión del inhibidor de la kinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A) (5).

Desde un punto de vista clínico, es conocido que los tumores de la vía papilar, aunque tienen tendencia a la recurrencia presentan poca tendencia a progresar a TVMI, por su parte los tumores de la vía no papilar dan lugar al carcinoma in situ y a los TVMI con posibilidad de metástasis (3, 5). A pesar de los eventos descritos, esta teoría basada en dos vías de carcinogénesis es insuficiente para explicar la heterogeneidad biológica y clínica descrita en el tumor vesical. Estudios recientes empiezan a dilucidar que el origen de la heterogeneidad en el comportamiento clínico del tumor vesical es debido a la existencia de múltiples subtipos moleculares (29, 30).

1.6 SUBTIPOS MOLECULARES DEL TUMOR VESICAL

Varios grupos han realizados estudios de secuenciación génica para intentar estratificar a los tumores vesicales de acuerdo con su perfil de expresión. La mayor parte de los estudios se han enfocado en la caracterización molecular del TVMI. Hasta el momento se han descrito las siguientes clasificaciones moleculares:

El grupo de la Universidad de Lund determinó el perfil de expresión génica de 308 tumores logrando identificar 7 grupos moleculares que fueron finalmente estratificados en 5 subtipos principales según la distribución de las mutaciones de los genes de PIK3CA, FGFR3 y TP53. Estos cinco subtipos son: Urobasal A, Urobasal B, genómicamente inestable, similar al carcinoma de células escamosas (*SCC-like*) y altamente infiltrado por células no tumorales (31). Se encontró que los subtipos Urobasal B y *SCC-like* presentaron el peor pronóstico, en el subtipo urobasal A la mayoría de los tumores eran TVNMI papilares de bajo grado, presentando el mejor pronóstico. Por su parte, los tumores del subtipo genómicamente inestables presentaron un pronóstico intermedio. El subtipo infiltrado por células no tumorales finalmente no fue considerado un subtipo intrínseco del carcinoma urotelial (32).

The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA), analizaron el perfil de expresión de 32 genes en 131 carcinomas uroteliales, permitiendo identificar cuatro subtipos (clúster I a IV) (33). En un estudio posterior, se mostró que tras quimioterapia neoadyuvante (QTNA) el clúster II presenta mayor tasa de tumor residual con extensión extravesical (pT3/4), así como peor supervivencia global, comparado con el clúster I. El clúster III presenta el mayor beneficio en supervivencia global tras QTNA, comparado con aquellos que no la recibieron dentro del mismo clúster. El clúster IV no presenta cambios en términos de supervivencia global tras QTNA comparado con el subgrupo de este clúster que no recibió QTNA, lo que indica que estos pacientes presentan pronóstico ominoso independientemente de la QTNA (34).

El grupo de investigadores del MD Anderson Cancer Center caracterizaron la expresión de ARN mensajero en 73 muestras de TVMI, el análisis jerárquico les permitió identificar tres subtipos moleculares; (1) subtipo basal caracterizado por la activación de la proteína p53, diferenciación escamosa y una presentación inicial más agresiva, (2) subtipo luminal caracterizado por la expresión PPAR gamma activado (receptor gamma activado por proliferación de peroxisomas), transcripción del gen del receptor de estrógenos e importante expresión del FGFR3 mutado activado, (3) subtipo similar a p53 (p53-like)

caracterizado por la expresión de la proteína p53 salvaje (wild-type) y por presentar resistencia intrínseca a la QTNA (35, 36).

El Cartes d'Identité des Tumeurs (CIT)-Curie en un análisis transcriptómico de 383 TVMI describieron 2 subtipos de acuerdo con la activación de las rutas de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): (1) subtipo similar al basal (Basal-like) que se caracteriza por activación de la vía de señalización del EGFR y potencialmente puede beneficiarse de fármacos antagonistas del EGFR, y (2) subtipo no similar al basal (non basal-like) (37).

De igual manera, investigadores de la Universidad de Carolina del Norte (UNC), analizaron los datos de 262 TVMI. El análisis jerárquico permitió identificar dos subtipos: (1) subtipo basal, caracterizado por la expresión de marcadores de células uroteliales basales (KRT14, KRT5 y KRT6) y sobreexpresión de STAT3 y EGFR, los cuales son factores que promueven la progresión tumoral. (2) Subtipo luminal, que presenta un perfil de expresión similar al subtipo luminal del cáncer de mama. En el mismo estudio, se logró identificar un subgrupo del subtipo basal con características similares al subtipo bajo en claudina (claudin-low) del cáncer de mama, denominado tumor vesical bajo en claudina, que muestra importante infiltración por células inmunes y una alta tasa de expresión de PD-L1 (38).

En 2019, en un esfuerzo por estandarizar la nomenclatura existente hasta el momento, Kamoun et al. (29), analizaron los datos de 1750 TVMI, logrando definir 6 subtipos moleculares: luminal papilar, luminal no específico, luminal inestable, rico en estroma, basal/escamoso y similar a neuroendocrino (Tabla 2).

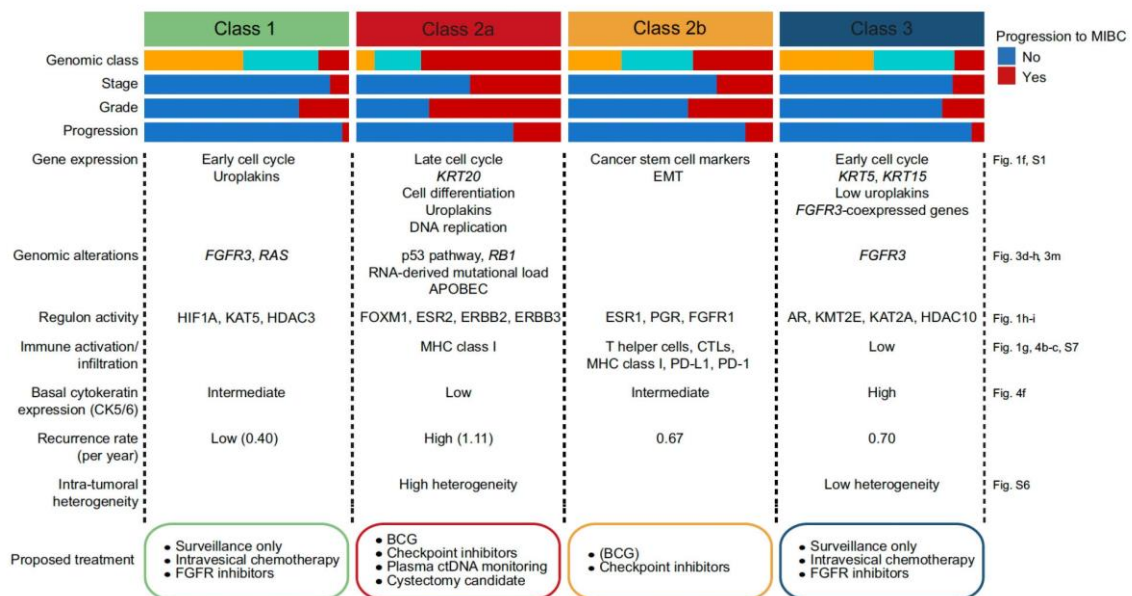
Tabla 2. Resumen de las principales características de los subtipos moleculares del TVMI.

Subtipo molecular	Diferenciación	Mutación	Histología	Característica clínica	Mediana de supervivencia (años)
Luminal papilar (LumO)	Luminal	KDM6A, FGFR3, CDKN2A	Morfología papilar	Estadios pT2 o superior	4
Luminal no especificado (LumNS)	Luminal	ELF3	Variante micropapilar	Pacientes ancianos	1,8
Luminal inestable (LumU)	Luminal	TP53, ERCC2, APOBEC	-	-	2.9
Rico en estroma (Stroma-rich)	Intermedio	-	Músculo liso, fibroblastos, miofibroblastos	-	3.8
Basal/Escamoso (Ba/Sq)	Basal	TP53, Rb1	Diferenciación escamosa	Mujeres, mayoritariamente estadios pT3/pT4	1.2
Similar al neuroendocrino (NE-Like)	Neuroendocrina	TP53, Rb1	Diferenciación neuroendocrina		1

Aunque la mayor parte de la literatura existente sobre la heterogeneidad molecular del tumor vesical se ha enfocado en analizar el TVMI o la combinación de TVNMI con TVMI, recientemente algunos grupos de investigadores han analizado el perfil de expresión en el TVNMI. Hedegaard et al. (39), analizaron el perfil de transcripción de 460 TVNMI (UROMOL project), logrando definir tres grupos moleculares: clase 1, caracterizado por la expresión de genes de activación temprana del ciclo celular, clase 2, caracterizado por la expresión de genes de activación tardía del ciclo celular, y clase 3, que mostraron expresión de CD44, KRT5 y KRT15. Las clases 1 y 2 mostraron características del subtipo luminal (luminal-like) mientras que la clase 3 mostró características del subtipo basal (basal-like).

Recientemente, Lindskrog SV, et al. (30), en un análisis multiómico que incluyó 834 pacientes del UROMOL project permitió validar las tres clases descritas previamente, además de reestratificar la clase 2 en; clase 2a caracterizada importante inestabilidad cromosómica, disrupción de la ruta de señalización celular que involucra a p53 y mutaciones de APOBEC, siendo la clase de peor pronóstico con una tasa de recurrencia de 1.11 recurrencia/año, y la clase 2b, caracterizada por importante infiltración de células inmunes e inestabilidad cromosómica. La Figura 4 resumen las características de estos subtipos.

Figura 4. Resumen de las principales características de los subtipos moleculares del TVNMI. (2)



Investigadores de la Universidad de Leeds en un análisis donde se determinaron copias de ADN de 140 tumores cTa, identificaron dos subtipos diferentes. Subtipo GS1, caracterizado

por la alteración de pocas copias de ADN, y el subtipo GS2, caracterizado por la presencia de gran cantidad de copias de ADN con mutaciones, así como, importante delección del cromosoma 9 (40).

En un estudio multi-institucional, Robertson. AG, et al. (41), analizaron el perfil de transcripción de 73 tumores T1 primarios, logrando identificar 5 subtipos: T1 luminal genómicamente inestable (T1-LumGU) que se caracteriza por un aumento en la expresión de E2F1 y EZH2, es el subtipo más comúnmente asociado con CIS vesical y presenta una tasa de recurrencia a los 24 meses de 25%. T1 inflamatorio (T1-inflam), que se caracteriza por importante infiltración de células inmunes, escasa asociación con CIS vesical, presentando una tasa de recurrencia a los 24 meses de 29%. T1-Myc caracterizado por una importante expresión del gen MYC, presentando el peor pronóstico en términos de recurrencia con una tasa de recurrencia a 24 meses de 53%. T1 verdadero luminal (T1-TLum), es el subtipo que exhibe la mayor diferenciación luminal, presentando el mejor pronóstico con una tasa de recurrencia de 15% a 24 meses. Y el subtipo T1-temprano (T1-early), caracterizado por no estar asociado con CIS vesical, expresión media del gen MYC y una tasa de recurrencia de 38% a los 6 meses, sin recurrencias posteriores a los 6 meses.

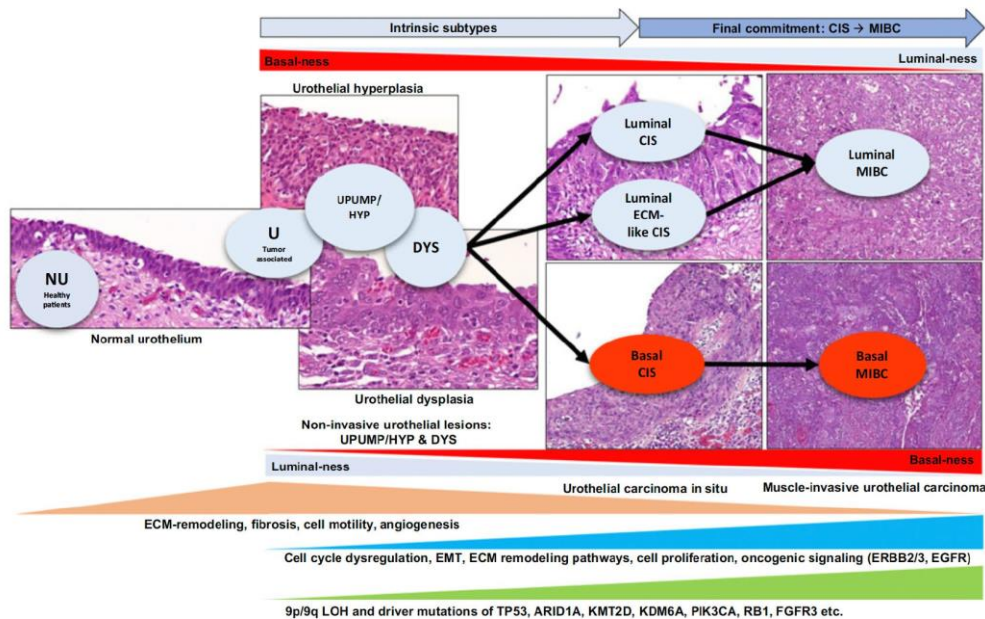
La mayoría de los estudios que han evaluado la heterogeneidad molecular de los TVNMI han arrojado pocos datos acerca del CIS vesical, aportando información del CIS vesical en asociación con otros estadios de TVNMI debido a la poca incidencia de la enfermedad y a la dificultad de aislar el CIS de las muestras. En el año 2021 dos grupos de investigadores han dado a conocer datos acerca de la heterogeneidad biológica con fines predictivos de pronóstico para el CIS vesical (42, 43).

Garczyk S, et al. (42) en un estudio que involucró 128 pacientes con CIS vesical con o sin tumores cTa/cT1 asociados, lograron identificar 3 subgrupos mayores de CIS vesical analizando la expresión de las proteínas KRT20, KRT5/6: subtipo luminal, subtipo nulo y subtipo mixto, no identificaron perfil de expresión de subtipo basal. En el análisis multivariante, encontraron que la clasificación de los pacientes en estos 3 grupos mayores no parece ser un factor predictivo independiente de recurrencia, progresión, supervivencia global y supervivencia cáncer específica.

Wullweber A, et al. (43), lograron definir tres subtipos moleculares de CIS vesical mediante el análisis de expresión génica; subtipo luminal, subtipo luminal similar a subtipo p53/subtipo matriz extracelular (luminal p53-/ECM-like) y subtipo basal. En el mismo estudio, los autores simulaban la posibilidad de progresión a TVMI identificando que los

subtipos de CIS luminaFigura 5I y CIS luminal p53-/ECM-like tenían un compromiso de diferenciación a TVMI de tipo luminal lo que les confiere un teórico mejor pronóstico, mientras que el subtipo de CIS basal presenta compromiso molecular para progresar a TVMI de subtipo basal con un consiguiente peor pronóstico (figura 5).

Figura 5. Esquema de progresión a TVMI de acuerdo con el subtipo intrínseco del carcinoma in situ vesical. (3)



1.7 DIAGNÓSTICO DEL CIS VESICAL

1.7.1 CISTOSCOPIA DE LUZ BLANCA Y CITOLOGÍA DE ORINA

De acuerdo con las guías de práctica clínica de la EAU y de la AUA, las herramientas estándares para el diagnóstico del CIS vesical continúan siendo, la cistoscopia de luz blanca (*White light cystoscopy; WLC*) y la citología de orina (9, 44). Sin embargo, el diagnóstico del CIS vesical es complicado debido a que puede presentarse como una lesión indistinguible de un proceso inflamatorio o incluso de mucosa de apariencia normal a la cistoscopia de luz blanca (16). Por lo tanto, para lograr el diagnóstico de CIS es necesaria su identificación anatomopatológica. En los últimos años, diversos estudios han mostrado que la introducción de nuevas tecnologías ópticas podría mejorar su detección.

Con respecto a la citología de orina, los estudios sugieren que es el marcador con mayor sensibilidad para el diagnóstico de CIS vesical. La citología de orina ha mostrado una sensibilidad y especificidad de 87,1% y el 63% respectivamente, en pacientes con CIS vesical (12). Estos resultados contrastan con la precisión diagnóstica descrita en estudios

donde se han incluido poblaciones heterogéneas en estadio de TVNMI (sensibilidad y especificidad de 37% y 95%, respectivamente) (45).

1.7.2 BIOPSIAS DE ÁREAS VESICALES SOSPECHOSAS Y BIOPSIAS VESICALES ALEATORIAS EN MUCOSA DE ASPECTO NORMAL

De acuerdo con las guías de práctica clínica de la EAU, todas las áreas sospechosas de la mucosa vesical deben ser biopsiadas en busca de CIS (9). Por su parte, la utilización de biopsias aleatorias queda restringida a tumores de aspecto no papilar y en caso de citología urinaria positiva para células malignas. Dicha recomendación se basa en los protocolos 30863 y 30911 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), que incluyeron pacientes con tumores de riesgo bajo e intermedio/alto con incidencias de biopsias positivas del 1,5% y 3,5%, respectivamente (10). Los resultados de un metaanálisis reciente que involucró los datos de 10.975 pacientes con TVNMI sometidos a biopsias aleatorias, encontró una tasa global de diagnóstico de CIS de 17,35% (12). Los autores informaron que existe una mayor tasa de detección de CIS en pacientes con citología positiva [odds ratio (OR): 5,60; Intervalo de confianza (IC) del 95%: 3,49–8,99], tumores múltiples (OR: 2,51; IC95%: 1,98 - 3,18), tumores de aspecto no papilar (OR: 5,01; IC95%: 2,31 - 10,86), estadio cT1 (OR: 2,54; IC95%: 2,11 - 3,07), y grados histológicos G2 y G3 (OR: 3,76; IC95%: 2,96 - 4,79), y cuando las biopsias aleatorias se realizan de manera estandarizada usando la plantilla de las guías de práctica clínica de la EAU (trígono vesical, pared posterior, pared lateral derecha, pared lateral izquierda, cúpula vesical y uretra prostática en hombres). Basados en estos resultados los autores sugieren que el máximo rendimiento de las biopsias aleatorias se observa en los grupos de riesgo intermedio y alto de acuerdo con los grupos propuestos por la EORTC (12).

1.7.3 IMAGEN DE BANDA ESTRECHA

Los datos clínicos más recientes sobre la utilidad de la imagen de banda estrecha (“*Narrow Band Imaging; NBI*”) en el diagnóstico de CIS vesical se evidencian en dos metaanálisis que muestran que NBI mejora significativamente la tasa de detección en comparación con WLC [la tasa de detección adicional: 25,1% (IC95%: 0,09 - 0,42) en el análisis por paciente y 31,1% (IC95%: 0,24 - 0,39) en el análisis por lesión]. Además, la utilización de NBI como estrategia diagnóstica mejora la tasa de recurrencia a los 3 y 12 meses de seguimiento [RR = 0,43 (IC95%: 0,23 - 0,79) y 0,81 (IC95%: 0,69-0,95), respectivamente] (46, 47).

1.7.4 DIAGNOSTICO FOTODINÁMICO

La capacidad del diagnóstico fotodinámico (Photodynamic diagnosis; *PDD*) para mejorar la detección del CIS vesical ha quedado demostrada en varios ensayos clínicos y metaanálisis. Kausch et al. (48), reportaron que la tasa de detección adicional del PDD es del 39% (IC95%: 0,23 a 0,57). De manera similar, Mowatt et al. (49), encontraron que, en comparación con la WLC, el PDD ofrecía una mejora de 51% en la sensibilidad del diagnóstico en el análisis por paciente y de 36% en el análisis por biopsia. Además, Lerner et al. (50), en un análisis agrupado que involucró datos de tres ensayos clínicos de fase 3, encontraron que el PDD logró una tasa de detección significativamente mayor para el CIS (0,87; IC95%: 0,82-0,92) comparado con la WLC (0,75; IC95% 0,69-0,82; $p = 0,006$). Por su parte, Burger et al. (51), encontraron mejor detección de CIS con el PDD, informando una tasa de detección adicional de 40,8%. En el mismo estudio, los autores encontraron que en 26,7% (IC95%: 0,18 a 0,37; $p < 0,001$) de los pacientes el diagnóstico de CIS vesical había pasado desapercibido utilizando la WLC y fueron diagnosticados de manera adicional cuando se utilizó el PDD.

Aunque la literatura revisada sugiere que no existen datos específicos sobre el beneficio del PDD con respecto a la tasa de recurrencia en pacientes con CIS, Burger et al. (51), en el análisis de subgrupos, mostraron que los pacientes con tumores cT1 o CIS presentan disminución en el riesgo relativo de recurrencia de 31% a los 12 meses de seguimiento. Estos datos son congruentes con la mejoría del riesgo de recurrencia en varios estudios poblacionales usando el PDD en poblaciones heterogéneas de TVNMI.

1.7.5 OTRAS TECNOLOGÍAS ÓPTICAS

Aunque hasta la fecha no existen datos clínicos sobre la utilidad de la tomografía de coherencia óptica en el diagnóstico de CIS vesical, algunos estudios en modelos animales han mostrado que la tomografía de coherencia óptica parece aumentar de manera significativa la detección del CIS (52).

El sistema Storz Professional Image Enhancement System (*Spies*) es una tecnología relativamente reciente que se ha validado para la visualización de tumores vesicales (53), sin embargo, en la actualidad su aplicabilidad clínica está siendo evaluada en un ensayo clínico aleatorizado (ClinicalTrials.gov identifier NCT02252549) cuya finalización se ha estimado para el 2023.

La endomicroscopia confocal láser también ha sido validada recientemente para su uso en el diagnóstico de tumores vesicales, describiéndose como una de las principales

limitaciones, la caracterización de lesiones planas (54). Un estudio reciente ha investigado la resonancia magnética dinámica con contraste (DCE-MRI) combinada con el PDD para la detección de CIS mostrando una sensibilidad y especificidad de 37,5 y 91,7%, respectivamente. A pesar de las limitaciones, los autores indican que su objetivo es establecer la "resección transuretral del tumor de vejiga por fusión MRI-PDD" como enfoque en el tratamiento del TVNMI de alto riesgo (55).

1.8 HISTORIA NATURAL DEL CIS VESICAL SIN TRATAMIENTO

La historia natural del CIS vesical queda reflejada en estudios de la era pre-BCG, en los que se analizó la evolución del CIS vesical tratado mediante resección o fulguración. En 1998, Lamm et al. (6), analizaron 14 series de pacientes con CIS de la era pre-BCG encontrando que la tasa de progresión global fue de 54% a 4 años de seguimiento, con un rango que osciló entre 0 y 83%.

Los mismos investigadores describieron que en dichas series la tasa de progresión fue de 8% para los pacientes con CIS focal y de 78% en los pacientes con CIS difuso. Estos resultados contrastan ampliamente con los mostrados en series contemporáneas de pacientes tratados con BCG donde la supervivencia libre de progresión supera el 80% en la mayoría de los estudios (1, 16) y la extensión del CIS parece no ser un factor predictivo independiente de progresión (19), lo que enfatiza, la importancia del tratamiento con BCG en los pacientes con CIS vesical.

1.9 TRATAMIENTO DEL CIS VESICAL: INMUNOTERAPIA CON EL BACILO DE CALMETTE-GUERIN (BCG)

En 1976, Morales et al. (56), publicaron el primer estudio utilizando BCG para el tratamiento del tumor vesical. En un ensayo posterior, Herr et al. (57), informaron de los resultados de un sub-análisis de pacientes con CIS vesical de ese mismo ensayo. Los pacientes fueron aleatorizados al azar en dos ramas: (1) resección transuretral del tumor vesical (RTUv), (2) RTUv + BCG intravesical semanalmente durante 6 semanas. Al año de seguimiento la supervivencia libre de recurrencia fue de 8% y 65%, respectivamente.

En la actualidad, la inmunoterapia con BCG en pacientes con CIS vesical está respaldada por el ensayo SWOG 8507 (58) y el protocolo 30861 de la EORTC (23). En el ensayo SWOG 8507, Lamm D et al. (58), aleatorizaron a los pacientes en dos ramas: (1) inducción, que consistía en una dosis semanal de BCG intravesical durante 6 semanas y (2) mantenimiento, en cuyo caso recibieron el esquema de inducción y adicionalmente un

esquema de mantenimiento que consiste una dosis semanal durante 3 semanas a los 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses. Aunque el estudio no fue específicamente diseñado para pacientes con CIS en el análisis de subgrupo que incluyó 278 pacientes con CIS vesical, de los cuales, 116 fueron aleatorizados al brazo inducción y 117 al brazo mantenimiento (233 pacientes disponibles para el sub-análisis) se encontró que la tasa de respuesta completa fue de 69% y 84% para las ramas inducción y mantenimiento, respectivamente. Lamentablemente, los resultados a largo plazo para el objetivo primario del estudio (supervivencia libre de recurrencia) no han sido mostrados por separado para los pacientes con CIS vesical, sin embargo, se sabe que la probabilidad de supervivencia libre de recurrencia a 5 años en la población global del estudio fue de 41% y 60% en las ramas inducción y mantenimiento, respectivamente.

En el protocolo 30861 de la EORTC, Jakse G et al. (23), en un ensayo clínico de fase II reclutaron 103 pacientes con CIS vesical tratados con esquema de inducción, que consistió en una dosis semanal de BCG intravesical durante 6 semanas y en caso de no observarse respuesta completa los pacientes eran sometidos a un segundo ciclo de inducción con BCG. La tasa de respuesta completa fue de 69% tras el primer ciclo de inducción y de 75% tras un segundo ciclo de inducción. La mediana de seguimiento fue 7,6 años con una probabilidad de supervivencia libre de recurrencia de 40% al final del seguimiento.

La posibilidad de que el BCG disminuya la tasa de progresión a TVMI es un tema controvertido, no obstante, en un metaanálisis de ensayos clínicos realizado por Sylvester R et al. (59), donde se incluyeron 403 pacientes con CIS vesical se mostró la reducción del riesgo relativo de progresión en 35%. De igual manera, en el ensayo SWOG 8507 se encontró una pequeña pero significativa reducción en la supervivencia libre de progresión entre los grupos en el análisis de toda la población del estudio (probabilidad de supervivencia libre de progresión a 5 años: inducción 70% vs mantenimiento 76%; $p=0,04$), lo que sugiere el beneficio del mantenimiento con BCG sobre la progresión a TVMI (58).

Estudios observacionales posteriores han corroborado los datos de estos ensayos clínicos. La Tabla 3 resume los resultados de los estudios de pacientes con CIS vesical tratados con BCG (19-26, 57, 58, 60-62).

Tabla 3. Resumen de los resultados de los estudios individuales más relevantes que utilizan BCG para el tratamiento del CIS vesical.

Autor, año	Diseño del estudio	Nº de pacientes	Seguimiento (meses)	Esquema de BCG	Tasa de respuesta completa	Supervivencia libre de Recurrencia	Supervivencia libre de Progresión
Herr, 1983	ECA	17	18	Inducción (6 semanas)	-	65% (SLR)	-
DeKernion, 1985	ECNA	19	-	Inducción (8 semanas) y luego 1 dosis mensual por 12 meses	68%	-	-
Lamm, 2000	ECA	278	90	Inducción (6 semanas) Mantenimiento (3 semanas a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses)	Inducción: 68% Mantenimiento: 84%	SLR a 5 años Inducción: 41% Mantenimiento: 60%	SLP a 5 años Inducción: 70% Mantenimiento: 76%
Jakse, 2001	ECNA	103	91,2	Inducción (6 semanas) y un segundo ciclo de 6 semanas en no respondedores	75%	SLR a 5 años: 62 %	84% (SLP)
Griffits, 2002	Retrospectivo	135	41	Inducción (6 semanas)	73%	-	SLP: CIS primario 20%, cTa-CIS: 18%, cT1-CIS: 44%
Takenaka, 2008	Retrospectivo	185	37,5	Inducción (8 semanas)	86,5%	SLR a 5 años: 66%	SLP a 5 años: 78,5%
Goffrit, 2009	Prospectivo	104	75	54% Inducción (6 semanas) 46% mantenimiento (2 instilaciones cada 3 meses durante 1 año o 2 instilaciones cada 6 meses durante 2 años)	-	SLR a 5 y 10 años: 63% y 54%	SLP a 5 y 10 años: 90,5% y 85,8%
Meijer, 2010	Retrospectivo	90	81,3	78 pacientes (86,6%) inducción y mantenimiento (no especificado)	-	31,8% (SLR)	81,1% (SLP)
Chade, 2010	Retrospectivo	476	61	Inducción (6 semanas)	51%	22,8% (SLR)	88% (SLP)
Hayawaka, 2011	Retrospectivo	93	47	64 pacientes (69%) Inducción (6-8 semanas)	97%	SLR a 5 años: 53,3%	-
Librenjak, 2012	Retrospectivo	51	50	Inducción (6 semanas) Mantenimiento (solo 41 pacientes; 3 semanas a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses)	-	-	82,9 (SLP)
Kim, 2019	Retrospectivo	254	35,9	Inducción y mantenimiento (No especificado)	88,9%	66% (SLR)	84,64% (SLP)
Piszczek, 2020	Retrospectivo	301	61,9	Inducción (6 semanas) Mantenimiento (3 semanas a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses)	84,4%	62,4% (SLR)	74% (SLP)

SLR: Supervivencia libre de recurrencia, SLP: Supervivencia libre de progresión, ECNA: Ensayo clínico aleatorizado, ECA: Ensayo clínico no aleatorizado.

Nota: Los datos aportados para SLR y SLP se corresponde a la probabilidad durante todo el período de seguimiento, excepto cuando la probabilidad es especificada a un momento específico del seguimiento (5 años o 10 años).

Fuente: Subiela JD, Rodriguez Faba O, Guerrero Ramos F, Vila Reyes H, Pisano F, Breda A, et al. Carcinoma In Situ of the Urinary Bladder: A Systematic Review of Current Knowledge Regarding Detection, Treatment, and Outcomes. *Eur Urol Focus.* 2020;6(4):674-82.

1.10 SEGUIMIENTO DEL CIS VESICAL POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON BCG

En la actualidad, no existe consenso acerca del protocolo de seguimiento después el tratamiento con BCG en los pacientes con CIS vesical. Las guías de práctica clínica de la EAU establecen que las herramientas diagnósticas estándares para el seguimiento de estos pacientes son la cistoscopia de luz blanca y la citología de orina, recomendando su realización a intervalos regulares cada 3 meses durante los primeros dos años después del diagnóstico y cada 6 meses posteriormente (9).

En los ensayos clínicos donde se ha evaluado la eficacia del BCG en pacientes con CIS se ha utilizado un protocolo basado en biopsias de mucosa vesical para determinar la respuesta completa (23, 58). No obstante, no existe recomendación clara acerca de su utilización en la práctica clínica habitual. Los datos acerca del seguimiento a largo plazo de los pacientes con CIS son escasos, por lo que tampoco existen recomendaciones sobre la planificación del seguimiento a largo plazo.

En un análisis retrospectivo de 180 pacientes con TVNMI de alto riesgo (117 de ellos con CIS vesical) y metaanálisis de la evidencia publicada, Swietek, et al. (63), evaluaron la necesidad de biopsias vesicales de rutina tras un ciclo de inducción con BCG. Los autores indican que las biopsias de rutina podrían no ser necesaria en todos los casos y sugieren su realización sobre la base de los resultados de la cistoscopia y la citología de orina. Los autores describieron que los pacientes con cistoscopia y citología de orina negativas presentan un valor predictivo negativo de 94% para el diagnóstico de tumor vesical. Basados en estos hallazgos, no recomiendan la realización biopsias de rutina en este contexto. En el mismo estudio se describió que la presencia de citología positiva con cistoscopia normal y la presencia de lesiones eritematosas con citología de orina positiva presentan un valor predictivo positivo de 27% y 59%, respectivamente, por lo que las biopsias podrían estar justificadas en estos escenarios.

En el mismo orden de ideas, Nurminen, et al. (64), en un estudio retrospectivo de 159 pacientes sometidos a tratamiento con BCG (inducción + mantenimiento), los autores realizaron RTUv o biopsias vesicales ante la presencia de tumor vesical recurrente manifiesto, ó cuando se detectaron pequeñas lesiones eritematosas sospechosas. Se analizaron un total de 367 biopsias vesicales tomadas durante el seguimiento, en los casos donde se evidenciaron tumores papilares y tumores planos la tasa de biopsias positivas fue de 76%, sin embargo, en los casos donde se encontraron áreas eritematosas

inespecíficas en la cistoscopia la tasa de biopsias positivas fue de 10%, con un valor predictivo negativo de la citología de orina en este contexto de 94%. En tal sentido, los autores recomiendan la realización de biopsias de rutina ante la presencia de tumor papilar o tumor plano y ante la presencia de citología positiva, sin embargo, desaconsejan la realización de biopsias de rutina en los pacientes con lesiones eritematosas durante y posterior al tratamiento con BCG cuando la citología de orina sea negativa.

El PDD se ha explorado para la detección del CIS durante el tratamiento con BCG. Lerner et al. (50), han descrito que el PDD incrementa de manera significativa la tasa de detección de CIS después de las instilaciones con BCG, sin embargo, los autores también describieron que el proceso inflamatorio de la mucosa vesical ocasionado por el BCG aumenta la tasa de falsos positivos.

Se ha propuesto que el marcador urinario *UroVysion FISH* es capaz de detectar recurrencias de manera precoz tras iniciar el tratamiento con BCG. El resultado de un metaanálisis con 422 pacientes tratados con BCG (161 con CIS vesical) donde se realizó el test en varios puntos durante el seguimiento, se encontró, que el riesgo de recurrencia fue HR: 1,20 (IC95%: 0,81-1,79) previo al inicio del tratamiento con BCG, HR: 2,23 (IC95%: 1,31-3,62) a las 6 semanas, HR: 3,70 (IC95%: 2,34-5,83) a los 3 meses y HR: 23,44 (IC95%: 5,26-104,49) a los 6 meses (65). Estos resultados sugieren que el *UroVysion FISH* no presenta capacidad predictiva antes de iniciar el tratamiento con BCG, y cuando el marcador es utilizado a los 3 meses del diagnóstico inicial su capacidad predictiva es superior a la observada inmediatamente después de terminar el ciclo de inducción con BCG, por lo que los autores sugiere que el *UroVysion FISH* podría permitir estratificar el riesgo de los pacientes para asesorar acerca de tratamientos posteriores o dirigir el reclutamiento de los pacientes a ensayos clínicos con nuevos fármacos (65).

1.11 CIS VESICAL QUE NO RESPONDE A BCG

1.11.1 DEFINICIÓN DE CIS VESICAL QUE NO RESPONDE A BCG

Las primeras aproximaciones a la definición actual de no respondedor a BCG (*BCG-unresponsive*) provienen de los datos del estudio de Steinberg et al. (66), en un análisis de 334 pacientes reclutados a partir de un ensayo clínico de fase 2 diseñado para evaluar la eficacia de la inmunoterapia con BCG + interferón- α b. Los investigadores elaboraron modelos multivariantes separados para los pacientes con CIS vesical y otro para los pacientes con tumor papilar sin CIS. En el sub-análisis de pacientes con CIS vesical (n=99), se encontró que los pacientes con mayor riesgo de fracaso al tratamiento con BCG fueron:

(1) aquellos que presentaron recurrencia tras 2 o más ciclos previos de tratamiento con BCG (HR: 2,74, $P < 0,01$), (2) pacientes con recurrencia dentro de los primeros 6 meses (HR: 2,59, $p < 0,01$) y entre los 6-12 meses (HR: 2,29, $p = 0,04$) a partir de su último ciclo de inducción con BCG (66).

Los autores sugirieron que de acuerdo con estos datos los no respondedores a BCG (*BCG-unresponsive*) deberían ser definidos como; pacientes con persistencia o recurrencia del CIS vesical después del fracaso a 2 ciclos de inducción, dentro de los primeros 12 meses de su último ciclo de tratamiento.

Dicha definición ha sido recientemente incorporada por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, en un documento guía sobre el desarrollo de fármacos y productos biológicos para el tratamiento del tumor vesical que no responde a BCG, diseñado con la finalidad de identificar precozmente aquellos pacientes en los cuales llevar a cabo tratamientos adicionales, además de dirigir el reclutamiento en los ensayos clínicos con nuevos agentes farmacológicos (67).

Para el CIS vesical la FDA define al paciente no respondedor como: CIS vesical persistente o recurrente con o sin enfermedad cTa/cT1 asociada dentro de los 12 meses después de completar el tratamiento adecuado con BCG, considerándose tratamiento adecuado, aquel en el cual el paciente recibe al menos 5 de 6 dosis de inducción y 2 de 3 dosis del primer mantenimiento o 2 de 6 dosis de un segundo ciclo de inducción (67).

El impacto pronóstico de dicha definición ha sido evaluado posteriormente en un estudio que involucró 83 pacientes con TVNMI, 55 de ellos presentaron recurrencia después del ciclo de inducción y primer ciclo de mantenimiento (cumpliendo con los criterios de la FDA) y 28 pacientes recurrieron después de la inducción. En el análisis multivariante los autores encontraron que aquellos pacientes que satisfacen los criterios de no respondedor, de acuerdo con la definición actual de la FDA, presentan peor supervivencia libre de recurrencia (HR: 6,25; IC95%: 2,27-16,67, $p < 0,001$ y supervivencia libre de cistectomía radical (HR: 3,85; IC95%: 1,49-10; $p = 0,006$) (68).

Varios inconvenientes se desprenden de esta definición, en primer lugar, se desconoce el impacto de clasificar a los pacientes con CIS que no responden al BCG en P-CIS, cTa-CIS y cT1-CIS para aconsejar el tratamiento basado en el riesgo. Segundo, el tiempo de la definición toma como punto de referencia la culminación del último ciclo de inducción con BCG, sin tener en cuenta el tiempo que involucra el diagnóstico y el tiempo transcurrido durante el tratamiento adecuado con BCG. Además, se permite cierta flexibilidad al utilizar

12 meses como tiempo para la definición de no respondedor a BCG, lo cual, puede repercutir en los resultados oncológicos y limitar la posibilidad de realizar un tratamiento conservador vesical.

1.11.2 TRATAMIENTO DEL CIS VESICAL QUE NO RESPONDE A BCG

De acuerdo con las guías de práctica clínica de la AEU, los pacientes que cumplen criterios de no respuesta al BCG se les debe ofrecer como primera opción la cistectomía radical debido a que no existe ninguna alternativa oncológicamente superior (9). Sin embargo, en la práctica clínica diaria una proporción importante de pacientes que no responde a BCG, manifiestan el deseo de conservar la vejiga o no son aptos para llevar a cabo dicha cirugía.

Aunque la cistectomía radical inmediata (antes del tratamiento con BCG) podría estar justificada por el riesgo de progresión en pacientes con CIS vesical que no responden al BCG (69), en la práctica clínica se debe lograr un equilibrio entre el sobretratamiento en estadios tempranos de la enfermedad y el tratamiento muy tardío cuando la enfermedad ha progresado a TVMI.

Como se ha podido observar, el tratamiento con BCG es un tratamiento eficaz en pacientes con CIS vesical con tasas de respuesta que superan el 80% cuando los pacientes reciben esquemas basados en inducción y mantenimiento, con supervivencia libre de progresión superior a 80% a 5 años en la mayoría de las series (16).

Basado en estos datos de eficacia, el BCG representa el tratamiento de primera línea de los pacientes con CIS vesical, además, se ha mostrado que la realización de cistectomía radical de rescate después del fracaso a la BCG (cistectomía temprana) no presenta impacto negativo sobre la supervivencia de los pacientes (1).

Sin embargo, dos situaciones pueden empeorar la supervivencia de los pacientes con CIS vesical que no responde al BCG: la progresión a TVMI, y el infraestadiaje del tumor en la RTUv comparado con la pieza de cistectomía radical. Con respecto a la progresión a TVMI, un metaanálisis reciente que comparó aquellos pacientes que progresaban a TVMI desde un TVNMI primario con aquellos diagnosticados de TVMI de manera inicial, encontró que los primeros presentan peor supervivencia cáncer específica (HR: 1,29; IC95%: 1,07-1,56) (70).

Por su parte, el infraestadiaje se ha descrito en 5-30% de los pacientes con TVNMI de alto riesgo que fracasan al BCG y ha mostrado ser una variable predictora de resultados desfavorables en términos de supervivencia. En tal sentido, la probabilidad de

supervivencia cáncer específica a 40 meses de seguimiento se ha estimado en 38% y 90% para los pacientes infradiagnosticados y los que no, respectivamente (69).

La serie más amplia de la literatura de pacientes con CIS vesical que no respondieron al BCG sometidos a cistectomía radical temprana que involucró 243 pacientes, mostró una tasa de infraestadificación de 36% (23% \geq pT2) con supervivencia cáncer específica de 85% a los 5 años. Estos datos son similares a los descritos en pacientes sometidos a cistectomía radical por TVMI estadio pT2, lo cual refleja la agresividad biológica del CIS vesical que fracasa al BCG (71).

En la actualidad, existe un número creciente de ensayos clínicos con nuevos fármacos para pacientes con TVNMI que fracasan al BCG. Un inconveniente importante es la posibilidad de realizar una cistectomía radical de rescate posterior a estos tratamientos (cistectomía tardía) con una ventana de tiempo, en el cual, la cirugía sea potencialmente curativa con adecuada supervivencia cáncer específica.

Haas et al. (72), en un análisis retrospectivo de 117 pacientes tratados con cistectomía radical comparó aquellos pacientes en los que la cistectomía radical se realizó posteriormente al tratamiento con BCG (cistectomía temprana), con aquellos en los que la cistectomía radical se llevó a cabo después de haber recibido al menos una terapia de conservación vesical tras el fracaso al BCG (cistectomía tardía). La mediana de tiempo de conservación vesical fue 1,7 años más prolongada en el grupo de pacientes sometidos a cistectomía tardía, y la probabilidad de supervivencia cáncer específica a 5 años fue de 66% y 75% en el grupo de pacientes sometidos a cistectomía temprana y tardía, respectivamente, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En el mismo estudio, la presencia de un estadio cT1 o superior en la cistectomía radical, la invasión linfovascular y la afectación de uretra prostática fueron factores predictivos independientes de supervivencia cáncer específica. Basados en estos hallazgos, los autores sugieren que las terapias de rescate para la conservación vesical podrían estar justificadas en pacientes seleccionados sin menos cabo del resultado oncológico.

Una limitación importante de los tratamientos de conservación vesical en los pacientes que no responden al BCG, es su limitada eficacia. En el año 2014, un consenso de expertos de la FDA y AUA establecieron que las terapias de conservación vesical se consideran clínicamente significativas cuando ofrecen una respuesta inicial de 40-50% a 6 meses con

una duración de la respuesta de al menos 30% durante 18-24 meses, sin que el límite inferior del intervalo de confianza a 95% involucre 20% (73).

En tal sentido, en un metaanálisis reciente que incluyó 42 estudios, involucrando 2254 pacientes en los que se probaron 24 opciones de tratamiento de preservación vesical, Li et al. (74), describieron una tasa de respuesta completa de 43%, 26%, 17% y 8% a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses, en los pacientes con CIS vesical, respectivamente. Por su parte en los pacientes con tumores papilares se encontró una tasa libre de recurrencia de 88%, 67%, 44%, 36%, y 10% a los 6, 12, 18 y 24 meses, respectivamente (74). Estos hallazgos reflejan un inadecuado control oncológico con las estrategias de conservación vesical disponibles hasta el momento.

De manera reciente, dos ensayos clínicos con inhibidores del punto de control inmunológico; KEYNOTE 057 (pembrolizumab) (75) y SWOG S1605 (atezolizumab) (76), han ofrecido resultados prometedores, mostrando una tasa de respuesta completa similar a los 3 meses (alrededor del 40%-50%). A los 6 meses, la tasa de respuesta completa en el ensayo SWOG S1605 fue del 24% y solo el 17% de los pacientes tratados con pembrolizumab en el ensayo KEYNOTE 057 tuvieron una respuesta completa duradera ≥ 12 meses.

Posteriormente, un ensayo clínico fase 3 de reciente publicación, que investigó una nueva terapia génica, nadofaragene firadenovec (rAd-IFN α / Syn3), mostró resultados prometedores para el tratamiento de CIS que no responde al BCG. En este ensayo, Boorjian et al. (77), mostraron una tasa de respuesta completa a los 3 meses de 53,4% en pacientes con CIS y encontraron que el 24,3% estaban libres de recurrencia de alto grado a los 12 meses.

Hasta la fecha solo dos moléculas han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento del CIS vesical que no responde al BCG: la valrubicina que muestra una probabilidad de supervivencia libre de recurrencia de 18-21% a los 6 meses y de 8% a los 30 meses (78), y pembrolizumab con los resultados del ensayo KEYNOTE 057 (75). Los datos anteriores ponen de manifiesto la necesidad de nuevas alternativas para el tratamiento del CIS vesical que no responde al BCG.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El CIS vesical es una lesión plana de alto grado limitada a la mucosa (1, 2), que puede ser indistinguible de un proceso inflamatorio y de la mucosa vesical sana, por lo que su diagnóstico es anatómo-patológico (16). Se ha descrito que sin tratamiento hasta el 90% de los pacientes con CIS vesical pueden presentar recurrencia y hasta el 50% progresan a TVMI (6). La inmunoterapia con BCG intravesical sigue siendo la terapia de primera línea respaldado por el ensayo SWOG 8507 (58) y el protocolo 30861 de la EORTC (23), observándose en diferentes estudios que bajo el tratamiento con BCG la tasa de recurrencia puede oscilar entre 45 y 71% y la progresión entre 14 y 22% (24).

A pesar de los datos disponibles, la evolución y el pronóstico a medio y largo plazo de los pacientes con CIS vesical se encuentran poco estudiado en la literatura. En este contexto, en la presente memoria de tesis doctoral se pretende dar respuesta a tres preguntas de interés clínico con respecto al impacto del CIS vesical en pacientes con TVNMI:

2.1 ARGUMENTO # 1

Patrón de recurrencia, progresión, y recurrencia en el tracto urinario superior de los pacientes con CIS vesical tratados con BCG y sus implicaciones en la planificación del seguimiento.

Justificación

Aunque el ensayo SWOG 8507 (58) y el protocolo 30861 de la EORTC (23) respaldan el tratamiento con BCG en el CIS vesical, ninguno de los estudios fueron diseñados para evaluar los resultados a largo plazo en términos de recurrencia y progresión en pacientes con CIS vesical tratados con BCG.

Un solo estudio observacional ofrece información pronóstica a largo plazo. Gofrit et al. (61), en un análisis de 104 pacientes que respondieron a la terapia con el BCG (48% recibió mantenimiento) entre 1985 y 2003, encontraron que la respuesta fue lograda tras un único ciclo de inducción en 92 (88.5%) pacientes, mientras que se requirió un segundo ciclo de inducción en 12 (11,5%) de ellos, mostrando supervivencia libre de recurrencia a 5 y 10 años de 63% y 54%, supervivencia libre de progresión a 5 y 10 años de 79% y 77% y de supervivencia cáncer específica a 5 y 10 años de 90,5% y 85,8%, respectivamente.

A pesar de los datos ofrecidos, el trabajo de Gofrit et al. (61), presenta algunas limitaciones: (1) el esquema de tratamiento con BCG utilizado difiere de lo recomendado por las actuales guías de práctica clínica (9), (2) los pacientes no fueron sometidos a Re-RTUv, (3) no se ofrecen datos acerca de los pacientes que no respondieron a BCG, (4) la respuesta a BCG no ha sido evaluada a los 6 meses de acuerdo con las recomendaciones actuales (79), y (5) no se presentan datos acerca del patrón de recurrencia en el tracto urinario superior. Todo esto puede dificultar la utilización de estos datos para el desarrollo de esquemas de tratamiento y de seguimiento adaptado al riesgo de los pacientes con CIS vesical, así como también, limita su utilidad en el diseño de ensayos clínicos contemporáneos, en los cuales, los investigadores se basan en datos de estudios observacionales para guiar el cálculo del tamaño muestral.

Hipótesis

Se plantea que con la incorporación de los cambios de las guías de práctica clínica contemporáneas en el tratamiento de pacientes con TVNMI (tratamiento con BCG basado en esquema de inducción y mantenimiento, realización de Re-RTUv, definición adecuada de no respondedor), el pronóstico oncológico del CIS vesical pudo haber mejorado en términos de recurrencia vesical, progresión a TVMI y recurrencia en el tracto urinario superior, permitiendo elaborar esquemas de seguimientos adaptados al riesgo, basado en el pronóstico del paciente tratado bajo las directrices actuales de las guías de práctica clínica para el tratamiento del TVNMI. Además, permite aportar datos a la literatura para el diseño de ensayos clínicos que incluyan pacientes con CIS vesical.

2.2 ARGUMENTO # 2

Impacto pronóstico de las clasificaciones clínica y patológica del CIS vesical tratado con BCG.

Justificación

Con la finalidad de establecer esquemas de tratamiento y seguimiento adaptados al riesgo, así como guiar la inclusión de los pacientes con CIS vesical en ensayos clínicos, se han realizado previamente algunos intentos para estratificar a los pacientes con CIS según el momento del diagnóstico y el estadio del TVNMI asociado. Las dos clasificaciones más ampliamente exploradas de CIS vesical son:

1. Clasificación clínica: (a) CIS primario, cuando se diagnostica sin antecedentes de tumor vesical, (b) CIS concomitante, si se diagnostica junto con un TVNMI primario, y (c) CIS secundario, si se diagnostica durante el seguimiento (9, 24).
2. Clasificación patológica: (a) CIS primario, CIS vesical aislado sin TVNMI papilar previo o concurrente o CIS previo, (b) cTa-CIS, y (c) cT1-CIS, CIS vesical con tumores cTa o cT1 asociados (20, 26).

Con respecto a la clasificación clínica, Chade et al. (21), analizaron 446 pacientes tratados con BCG (solo inducción) que fueron estratificados en CIS primario y CIS secundario (sin involucrar el CIS concomitante). Encontrándose que la tasa de respuesta al BCG fue de 65% y 39% para los pacientes con CIS primario y CIS secundario ($p < 0,001$), respectivamente. En el análisis multivariante encontraron que el CIS primario se asociaba con un mayor riesgo de progresión a enfermedad invasiva (cT1 y / o \geq cT2).

Sin embargo, existen algunas limitaciones derivadas del estudio de Chade et al. (21): (1) el CIS secundario se definió como CIS asociado con TVNMI cTa/cT1 previo o concurrente, por lo tanto, los pacientes con CIS concomitante también se incluyeron en esta categoría. (2) Se excluyeron del análisis a los pacientes con tumores cT1, por lo que la comparación final involucró a pacientes con CIS primario vs cTa-CIS. (3) Los pacientes fueron tratados con BCG utilizando solo esquema de inducción, además, la definición de respuesta al BCG no cumplió con la definición aceptada actualmente para los pacientes con CIS vesical.

Dos estudios observacionales recientes han explorado la clasificación clínica del CIS vesical en series contemporáneas (20, 25), en ambos, los investigadores no han logrado observar las diferencias en términos de progresión descrita por Chade, et al. (21), así como tampoco han logrado evidenciar diferencias en términos de recurrencia ni supervivencia cáncer específica.

Con respecto a la clasificación patológica los datos son escasos. Griffiths, et al. (26), evaluaron los resultados de 135 pacientes con CIS vesical que se sometieron a esquema de inducción con BCG sin encontrar diferencias en la respuesta a BCG (P-CIS: 74%; cTa-CIS: 70%; cT1: 75%). Por su parte, la tasa de progresión fue del 20%, 18% y 49% para el CIS primario, cTa-CIS y cT1-CIS ($p = 0,013$), respectivamente. Igualmente, Kim et al. (20), en un análisis de 254 pacientes con CIS vesical tratados con BCG (esquema no especificado) (P-CIS: 66, cTa-CIS:52, y cT1-CIS: 136), encontraron en el análisis multivariante que el grupo cT1-CIS presenta mayor riesgo de progresión a TVMI (HR: 6,8 IC95%: 1,5-29,6).

Aunque las clasificaciones del CIS de vesical han sido evaluadas por varios grupos de investigadores, los estudios se han visto limitados por la falta de definiciones estandarizadas para las clasificaciones, el tamaño muestral, inmunoterapia con BCG sin mantenimiento o utilización de quimioterapia intravesical, así como, la utilización de análisis estadísticos univariantes, lo que ha conducido a resultados contradictorios.

Hipótesis

La hipótesis de la presente pregunta clínica, se basa en la posible heterogeneidad de los pacientes con CIS vesical cuando son estratificados de acuerdo con las clasificaciones clínica y patológica, en términos de respuesta al BCG, recurrencia, progresión, mortalidad global y cáncer específica, permitiendo agrupar a los pacientes con CIS vesical de acuerdo con el riesgo individual para elaborar esquemas de tratamiento y seguimiento posterior, así como, dirigir su inclusión en ensayos clínicos.

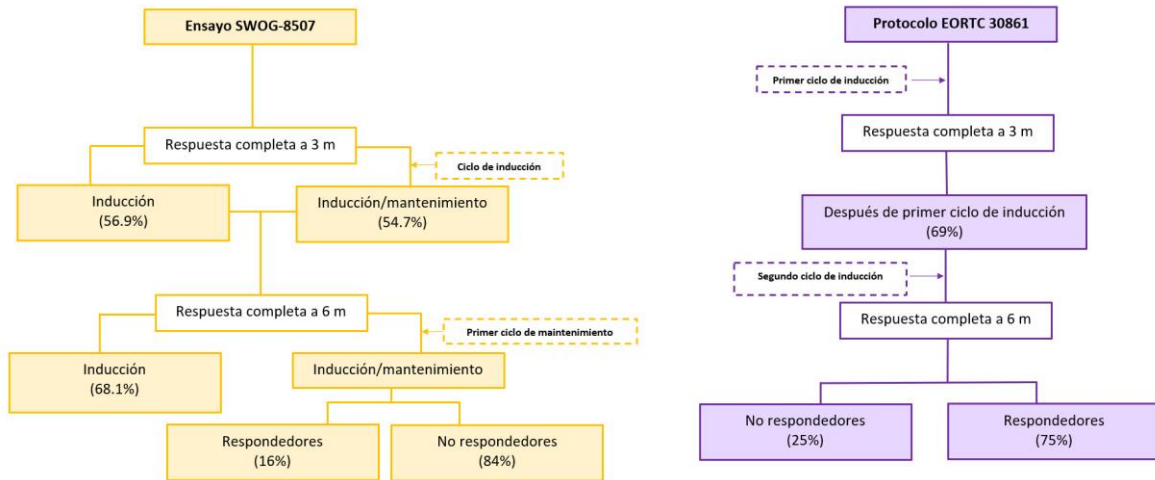
2.3 ARGUMENTO # 3

Implicaciones de la definición contemporánea de no respuesta a BCG sobre los resultados oncológicos en pacientes con CIS vesical.

Justificación

Tanto en el ensayo SWOG 8507 (58) como en el protocolo 30861 de la EORTC (23) se encontró que el tratamiento basado en un ciclo de inducción con BCG de 6 semanas seguido de un ciclo de mantenimiento de 3 semanas o un segundo ciclo de inducción de 6 semanas mejoró significativamente la respuesta patológica a los 6 meses (la respuesta completa en el SWOG 8507 (58) y en el protocolo 30806 de la EORTC (23) fue de 55% y el 69% a los 3 meses y de 84% y 75% a los 6 meses, respectivamente). La Figura 6 muestra una representación esquemática del resultado de ambos estudios.

Figura 6. Representación esquemática de los resultados de los ensayos SWOG 8507 (4) y del protocolo 30861 de la EORTC. (5)



Como consecuencia, se ha sugerido que la determinación de la respuesta completa a los 6 meses es el período de tiempo apropiado, teniendo en cuenta que hasta 30% adicional pueden pasar de no respondedor a respondedor a la inmunoterapia con el BCG después del primer mantenimiento o de un segundo ciclo de BCG a pesar de la ausencia de respuesta a los 3 meses (79).

En este sentido, la evaluación de la respuesta a BCG a los 6 meses podría ser crítica en pacientes con CIS vesical, debido a su coincidencia teórica con el momento en que los pacientes por definición han recibido un tratamiento adecuado con BCG (67), definido como; al menos cinco de seis instilaciones de inducción y al menos dos de tres instilaciones de mantenimiento o dos de seis instilaciones de un segundo ciclo de inducción. Esta estrategia permite estratificar a los pacientes de acuerdo con la definición actual de no respondedor al BCG adoptada por la FDA. Definido para el CIS vesical como; CIS persistente o recurrente solo o con enfermedad cTa/cT1 asociada dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia adecuada con BCG (67).

Dicha definición presenta varios inconvenientes en su aplicabilidad. En primer lugar, se desconoce el impacto de estratificar a los pacientes con CIS vesical que no responden al BCG en CIS primario, cTa-CIS y cT1-CIS sobre los resultados oncológicos y su potencial utilidad en la toma de decisiones sobre el tratamiento posterior. En segundo lugar, se permitió cierta flexibilidad al usar 12 meses después del tratamiento como punto de corte para definir al paciente que no responde al BCG.

Desafortunadamente, los datos a largo plazo de los pacientes con CIS en los ensayos clínicos donde se ha mostrado la eficacia del tratamiento con BCG no han sido publicados. Además, en los estudios observacionales la respuesta a BCG se ha evaluado después del tratamiento de inducción (a los 3 meses) y muchos de ellos no han involucrado terapia de mantenimiento (20, 21, 25). Todo esto limita el conocimiento sobre la implicación pronóstico de la respuesta al BCG en pacientes con CIS vesical.

Hipótesis

La nueva definición de no respondedor a BCG ha sido incorporada recientemente para la práctica clínica dentro de las guías de TVNMI de la EAU, sin embargo, el impacto pronóstico de esta definición no se ha evaluado en los pacientes con CIS vesical. La hipótesis de esta pregunta de interés clínico se basa en la posibilidad de que la ausencia de respuesta a los 6 meses después del inicio del tratamiento adecuado con BCG, tenga implicaciones pronósticas posteriores en términos de progresión a TVMI, supervivencia libre de cistectomía, supervivencia global y cáncer específica que permita determinar el riesgo del paciente para la toma de decisiones sobre tratamientos posteriores en caso de no presentar respuesta al BCG, así como, dirigir la inclusión temprana de los pacientes con CIS vesical en ensayos clínicos con nuevos fármacos.

OBJETIVOS



3. OBJETIVOS

A continuación, se describen los objetivos para cada una de las preguntas de investigación planteadas.

3.1 ARGUMENTO # 1

Patrón de recurrencia vesical, progresión a TVMI y recurrencia en el tracto urinario superior de los pacientes con CIS vesical tratados con BCG y sus implicaciones en la planificación del seguimiento.

3.1.1 OBJETIVO GENERAL

Describir los resultados oncológicos en términos de recurrencia vesical, progresión, y recurrencia en el tracto urinario superior de los pacientes con CIS vesical tratados con BCG.

3.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la tasa de recurrencia vesical y la supervivencia libre de recurrencia vesical en pacientes con CIS vesical tratados con BCG.
- Determinar la tasa de progresión a TVMI y la supervivencia libre de progresión en pacientes con CIS vesical tratados con BCG.
- Determinar la tasa de recurrencia en el tracto urinario superior en pacientes con CIS vesical tratados con BCG.
- Determinar el impacto del tratamiento adecuado con BCG sobre la supervivencia libre de recurrencia vesical, supervivencia libre de progresión a TVMI y supervivencia libre de recurrencia en el tracto urinario superior.

3.2 ARGUMENTO # 2

Impacto pronóstico de las clasificaciones clínica y patológica del CIS vesical tratado con BCG.

3.2.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar las implicaciones pronosticas de las clasificaciones clínica (CIS primario, CIS secundario y CIS concomitante) y patológica (CIS primario, cTa-CIS, cT1-CIS) del CIS vesical tratado con BCG.

3.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la prevalencia de pacientes con CIS vesical primario, secundario y concomitante en una cohorte de pacientes con CIS vesical tratados con BCG.
- Estimar la prevalencia de pacientes con CIS primario, Ta-CIS y T1-CIS en una cohorte de pacientes con CIS vesical tratados con BCG.
- Determinar la influencia de la clasificación clínica y patológica del CIS vesical sobre la respuesta al tratamiento en pacientes con CIS vesical tratados con BCG.
- Determinar la influencia de la clasificación clínica y patológica del CIS vesical sobre la tasa de recurrencia vesical y el tiempo libre de recurrencia vesical en pacientes con CIS vesical tratados con BCG.
- Determinar la influencia de la clasificación clínica y patológica del CIS vesical sobre la tasa de progresión a TVMI y el tiempo libre de progresión en pacientes con CIS vesical tratados con BCG.
- Determinar la influencia de la clasificación clínica y patológica del CIS vesical sobre la supervivencia global y cáncer específica en pacientes con CIS vesical tratados con BCG.

3.3 ARGUMENTO # 3

Implicaciones de la definición contemporánea de no respuesta a BCG sobre los resultados oncológicos en pacientes con CIS vesical.

3.3.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar el rol pronóstico de la respuesta completa a los 6 meses después del inicio del tratamiento adecuado con BCG en pacientes con CIS vesical.

3.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la tasa de respuesta completa a los 6 meses después del tratamiento con BCG en pacientes con CIS vesical.
- Determinar el impacto de la respuesta completa a los 6 meses del tratamiento adecuado con BCG sobre la tasa de progresión a TVMI y la supervivencia libre de progresión en pacientes con CIS vesical.
- Determinar el impacto de la respuesta completa a los 6 meses del tratamiento adecuado con BCG sobre la necesidad de cistectomía radical y supervivencia libre de cistectomía radical en pacientes con CIS vesical.
- Determinar el impacto de la respuesta completa a los 6 meses del tratamiento adecuado con BCG sobre la supervivencia global y cáncer específica en pacientes con CIS vesical.

PACIENTES Y MÉTODOS



4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo de pacientes diagnosticados mediante anatomía patológica de CIS vesical tratados con BCG durante el periodo 2008-2015 en la Fundació Puigvert de Barcelona.

4.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La cohorte estuvo conformada por pacientes con diagnóstico histopatológico de CIS vesical con o sin TVNMI exofítico (cTa o cT1) asociado, tratados con BCG durante el período 2008-2015 en la Fundació Puigvert de Barcelona (n=386).

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de CIS vesical con o sin TVNMI exofítico (cTa o cT1) asociado.
- Pacientes que hayan recibido al menos un ciclo de inducción con BCG.
- Resección transuretral completa o Re-resección transuretral previo a iniciar el tratamiento con BCG.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con historia previa de TVMI o tumor urotelial del tracto urinario superior previo al tratamiento con BCG.
- Variantes histológicas diferentes al carcinoma urotelial de células transicionales.
- Pacientes con tumores vesicales sin muestra de músculo detrusor en el espécimen de resección transuretral (estadio cTx).
- Paciente que fueron sometidos a cistectomía radical inmediata.

El estudio se realizó siguiendo los principios de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de la Fundació Puigvert de Barcelona. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para llevar a cabo el tratamiento.

4.3 DISEÑO DE LA BASE DE DATOS

Para tal fin, se solicitó a la unidad de documentación médica de la Fundació Puigvert de Barcelona una base de datos codificada, de manera tal que no se permita el ingreso directo a la historia clínica de los pacientes sin motivo de su atención, cumpliendo con la vigente reglamentación en materia de protección de datos (Reglamento 2016/679). Los datos fueron manejados utilizando el gestor de datos Excel de Microsoft, y luego fueron pasados al paquete estadístico R para su análisis.

4.4 RESECCIÓN TRANSURETRAL, BIOPSIAS VESICALES ALEATORIAS, RE-RESECCIÓN TRANSURETRAL

De acuerdo con el protocolo institucional de la Fundació Puigvert de Barcelona. En todos los casos los pacientes son sometidos a tacto bimanual, cistoscopia y biopsias aleatorias de mucosa de aspecto normal llevadas a cabo mediante la utilización de pinza fría (trígono, pared posterior, pared lateral derecha, pared lateral izquierda, cúpula vesical y uretra prostática en hombres), posteriormente, en los casos de pacientes con tumor vesical exofítico asociado se realiza resección transuretral completa en fragmentos, abarcando en primer lugar la porción exofítica del tumor hasta tomar muestra de músculo detrusor incorporando en los límites del tumor superficie de mucosa sana. Tras la resección transuretral del tumor vesical los pacientes con tumor inicial reciben una única dosis de 40 mg mitomicina C intravesical.

La re-resección transuretral de la cicatriz de resección primaria, se introdujo en el año 2007 en la Fundación Puigvert y se considera en aquellos pacientes con tumores estadio cT1b y cT1c de alto grado, tumores de alto grado sin muestra de músculo detrusor (estadio cTx) o de resección incompleta manifestada por el cirujano, o en aquellos pacientes derivados de otro centro de salud.

Los pacientes con diagnóstico de CIS en uretra prostática diagnosticado mediante biopsias aleatorias con pinza fría fueron sometidos a resección transuretral de la uretra prostática a las 5 y 7 horas, con la finalidad de definir correctamente el nivel de invasión y abrir los ductos parauretrales para un eventual tratamiento con BCG, esta estrategia se incorporó al protocolo institucional en el año 2010. En caso de afectación de la uretra prostática solo se consideró para tratamiento conservador aquellos pacientes con CIS superficial de uretra prostática o CIS en ductos parauretrales, los pacientes con invasión del estroma prostático fueron considerados para cistectomía radical siempre que no presentaran diseminación a distancia y no fueron incluidos en el presente estudio.

4.5 ESQUEMA DE TRATAMIENTO INTRAVESICAL CON BCG

Se inició de 2-3 semanas posterior a la resección transuretral. En los casos de pacientes sometidos a re-resección transuretral o resección transuretral de la uretra prostática el inicio del tratamiento se llevó a cabo 2-3 semanas posterior al procedimiento.

El tratamiento consistió en la instilación intravesical mediante un catéter vesical de un curso de inducción que consistió en una dosis de 81 mg de BCG semanal durante 6 semanas. Posteriormente, desde el 2007 en todos los casos se ofreció terapia de mantenimiento con BCG que consistió en la realización de una instilación semanal de 81 mg de BCG durante 3 semanas a los 6, 9 y 12 meses.

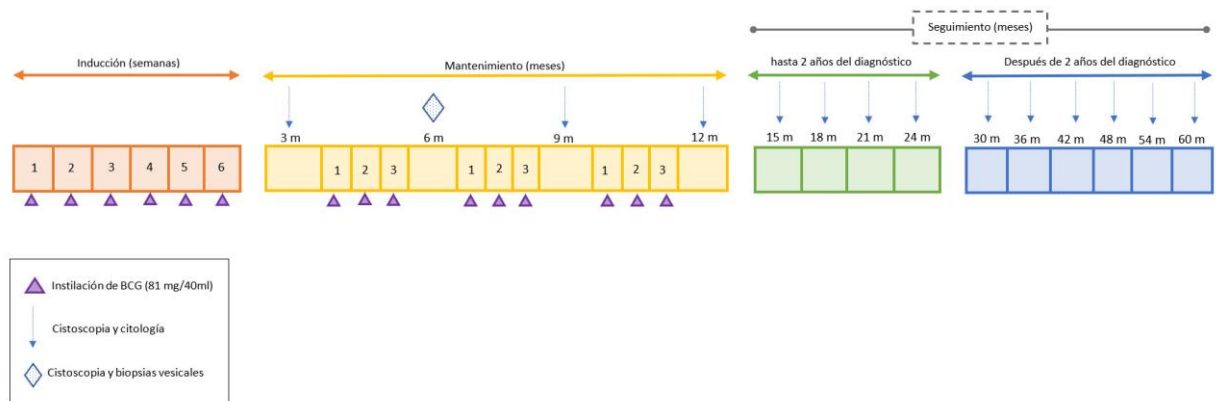
4.6 ESQUEMA DE SEGUIMIENTO

Se llevó a cabo mediante la realización de cistoscopia flexible y citología cada 3 meses durante los primeros 2 años, y posteriormente cada 6 meses hasta completar 5 años, luego el seguimiento se realizó anual de manera indefinida.

En aquellos pacientes con presencia de tumor vesical exofítico en la cistoscopia a 3 meses (después de la terapia de inducción) fueron sometidos a resección transuretral. En los casos de pacientes sin evidencia de tumor vesical a los 3 meses de seguimiento se realizó el primer ciclo de mantenimiento, tras el cual, se sometieron de manera sistemática a cistoscopia rígida bajo anestesia general o regional con toma de biopsias de áreas sospechosas y de mucosa de aspecto normal a los 6 meses.

La monitorización del tracto urinario superior se llevó a cabo mediante la realización de TC cada 1-2 años o cuando se sospechó de recidiva en el tracto urinario superior. La Figura 7 muestra de manera esquemática el tratamiento con BCG y la estrategia de seguimiento.

Figura 7. Representación del esquema de tratamiento con BCG y seguimiento.



4.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES RESULTADO

Se utilizaron las recomendaciones del Grupo Internacional de Cáncer Vesical (79, 80).

- Respuesta al BCG: Biopsias vesicales negativas a los 6 meses después del inicio del tratamiento con BCG.
- Recurrencia: Diagnóstico patológico de recidiva de TVNMI durante el seguimiento.
- Progresión: Recidiva tumoral en estadio tumoral cT2 o superior en la vejiga o en la uretra prostática.
- Supervivencia libre de recurrencia: Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de CIS vesical y el diagnóstico de un TVNMI con un período libre de enfermedad previo.
- Supervivencia libre de progresión: Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de CIS vesical y el diagnóstico de un tumor estadio cT2 o superior en vejiga o en la uretra prostática.
- Supervivencia libre de cistectomía radical: Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de CIS vesical y la realización de cistectomía radical.
- Supervivencia global: Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de CIS vesical y la muerte por cualquier causa.
- Supervivencia cáncer específica: Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de CIS vesical y la muerte por carcinoma urotelial.

4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, se realizó una depuración de la base de datos, identificando en cada variable los datos inconsistentes. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas y anatomopatológicas. Las variables cualitativas se describieron con frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron utilizando la media y desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico (RIQ). Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de la distribución de los datos.

Las incidencias acumuladas para supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de cistectomía radical, supervivencia global y supervivencia cáncer específica se generaron utilizando curvas de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de Gehan-Breslow-Wilcoxon. Los tiempos transcurridos hasta los eventos se estimaron tomando la fecha de diagnóstico como tiempo cero.

Para determinar los factores clínico-patológicos y demográficos predictores de supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de cistectomía radical, supervivencia global y supervivencia cáncer específica se llevaron a cabo modelos multivariantes utilizando la regresión de Cox.

Para la construcción de los modelos se consideraron las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, estadio del tumor vesical exofítico, grado tumoral del tumor exofítico, número de tumores exofíticos, extensión del CIS vesical, la realización de terapia de mantenimiento con BCG y respuesta al tratamiento con BCG. Aquellas variables que presentaron asociación ($p < 0.2$) fueron incluidas en los modelos multivariante utilizando el método de selección paso a paso hacia atrás. La colinealidad simple se evaluó mediante la correlación de Pearson y la multicolinealidad se examinó mediante el factor de inflación de la varianza (VIF), las variables altamente correlacionadas definidas como; $r > 0,7$ o $VIF > 10$ fueron excluidas de los modelos multivariantes. Los resultados se expresaron entonces en Hazard ratio (HR) y el intervalo de confianza al 95% (IC95%).

Para limitar el sesgo de selección, se llevó a cabo un índice de propensión por la inversa de la probabilidad para determinar la causalidad de dos comparaciones:

- Pacientes expuestos a tratamiento adecuado con BCG vs pacientes expuesto a tratamiento no adecuado con BCG.
- Pacientes respondedores vs no respondedores a BCG.

El análisis de ponderación de la probabilidad inversa pertenece a una clase de métodos conocidos como métodos de puntuación de propensión (81). Este tipo de análisis es utilizado con la premisa de que la probabilidad estimada (la puntuación de propensión) de que cada paciente que presente el factor o intervención estudiada se utiliza para obtener una muestra, en la cual, las características basales están equilibradas con respecto al grupo con el factor (grupo intervención). A diferencia de los datos de los ensayos aleatorios, el equilibrio solo es posible para las covariables que se incluyen en el modelo utilizado para estimar la puntuación de propensión.

El equilibrio de características entre grupos se evaluó mediante diferencias estandarizadas (la diferencia entre el porcentaje/media entre grupos, dividida por la desviación estándar). La diferencia estandarizada se expresa como un porcentaje, y las características con valores absolutos $\geq 10\%$ se considera que presentan un desequilibrio significativo (82).

Las variables incluidas en la realización del modelo de puntuación de propensión fueron elegidas de acuerdo con el método de Brookhart et al. (83). Las variables incluidas fueron:

- Pacientes expuestos a tratamiento adecuado con BCG vs pacientes expuesto a tratamiento no adecuado con BCG: Edad al diagnóstico, sexo, estadio del tumor vesical exofítico, grado tumoral del tumor vesical exofítico, extensión del CIS.
- Respondedores vs no respondedores: Edad al diagnóstico, sexo, estadio del tumor vesical exofítico, grado tumoral del tumor vesical exofítico, número de tumores exofíticos, subtipo clínico de CIS y extensión de CIS.

Para cada comparación, se desarrolló un puntaje de propensión utilizando un modelo de regresión logística para predecir la influencia de cada covariable. En este análisis inicial se ponderó cada una de las covariables para determinar su peso en la estimación del efecto en cada una de las tres comparaciones mencionadas.

Utilizando la ponderación de cada covariable se estimó la diferencia estandarizada de la probabilidad inversa evaluándose el equilibrio de cada covariable dentro del modelo. Al ajustar de acuerdo con la ponderación se obtuvieron grupos equilibrados (diferencia estandarizada $< 10\%$ para cada covariable de confusión).

Al tener dos grupos comparables, se construyeron curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, y, además, se utilizó la regresión de Cox para obtener los HR

para las variables. Así, los análisis de supervivencia posteriores al equilibrio de los grupos estarían ajustados por la ponderación del inverso de la probabilidad.

Para cada comparación, las variables resultado fueron:

- Pacientes expuestos a tratamiento adecuado con BCG vs pacientes expuesto a tratamiento no adecuado con BCG: supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de tumor del tracto urinario superior.
- Respondedores vs no respondedores: supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de cistectomía radical, supervivencia global y supervivencia cáncer específica.

Para todas las pruebas se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico R para todas las estimaciones.

4.9 ANÁLISIS ACUMULADO DE LA EVIDENCIA Y METAANÁLISIS

Adicionalmente, se realizó un metaanálisis de la evidencia para determinar el impacto de las clasificaciones clínicas y patológicas del CIS vesical sobre los resultados oncológicos. El metaanálisis se llevó a cabo utilizando las recomendaciones PRISMA (84).

La estrategia PICO (Pacientes, intervención, comparaciones, y resultados [*outcomes*]) fue la siguiente:

1. Pacientes: Pacientes con diagnóstico histopatológico de CIS vesical.
2. Intervención: Inmunoterapia intravesical con BCG.
3. Comparaciones: Clasificación clínica: CIS primario, CIS secundario, CIS concomitante y clasificación patológica: CIS primario, cTa-CIS, cT1-CIS.
4. Resultados (*outcomes*): Respuesta a BCG, tasa de recurrencia, tasa de progresión, y supervivencia cáncer específica.

Se incluyeron todos los estudios clínicos disponibles, prospectivos o retrospectivos comparativos publicados entre enero de 1999 y noviembre de 2020, los estudios fueron restringidos a literatura en inglés. Se utilizaron las bases de datos PubMed, Scopus y Embase.

La búsqueda se realizó utilizando dos métodos; una búsqueda automática y otra búsqueda manual. Para la búsqueda automática se utilizó la siguiente estrategia:

- Términos Mesh: Carcinoma in situ AND Urinary bladder neoplasms AND BCG vaccine.
- Texto libre: Carcinoma in situ of the bladder AND BCG instillations OR BCG immunotherapy OR Bacillus Calmette-Guérin.

Para la búsqueda manual se realizó una revisión página por página de los números publicados en los últimos 20 años en las siguientes revistas: British Journal of Urology, European Urology, The Journal of Urology, Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.

Los criterios de elegibilidad de los estudios fueron:

- (1) Estudio que comparan al menos una de las clasificaciones descritas.
- (2) Tratamiento con BCG (mantenimiento de BCG dentro del protocolo de tratamiento).
- (3) Disponibilidad de al menos uno de los resultados de interés.
- (4) Evaluación del impacto de uno o ambas clasificaciones a través de un análisis multivariado.
- (5) Seguimiento de acuerdo con las guías urológicas vigentes.

Para la estimación del riesgo de sesgos, se utilizó la herramienta ROBINS-I de la Cochrane (85). Para la estimación de los efectos, se calcularon los nuevos odds ratio (OR) acumulados con su intervalo de confianza a 95%, construyéndose gráficos de bosque para cada una de las comparaciones.

Para la clasificación clínica: CIS primario vs CIS secundario, CIS primario vs CIS concomitante y CIS secundario vs CIS concomitante.

Para la clasificación patológica: CIS primario vs cTa-CIS, CIS primario vs cT1-CIS y cTa-CIS vs cT1-CIS.

En todos los casos para la estimación de los nuevos OR acumulados, se utilizó el modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad estadística se determinó mediante la prueba I^2 y el riesgo de sesgo se evaluó utilizando la regresión lineal de Egger y la prueba de Begg; se definió como sesgo de publicación significativo cuando $p < 0,05$.

El metanálisis se realizó utilizando el paquete estadístico Stata v14 (StataCorp, College Station, TX, EE. UU.). La significancia estadística se definió como $p < 0,05$.

RESULTADOS



5. RESULTADOS

5.1 DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LA COHORTE

La Tabla 4 resume las características clínicas y demográficas de toda la cohorte. Se identificaron 386 casos que cumplieron los criterios de inclusión en la base de datos institucional. La mediana de edad fue 73 años (RIQ 67-79), 334 pacientes (86,5%) fueron hombres. Se observó tumor papilar asociado a CIS en 352 pacientes; 184 (52,3%) eran tumores únicos, 316 (89,7%) tumores ≤ 3 cm, 190 (54%) tumores cTa y 162 (46%) cT1, 311 (88,3%) eran tumores de alto grado.

Se realizó re-resección transuretral en 41 (10,6%) pacientes, de estos 12 (29,3%) presentaron tumor residual (6 cTa y 6 cT1). La mediana de instilaciones de BCG fue 9 (RIQ 6-12), 196 (50%) pacientes recibieron una terapia adecuada con BCG y 78 (20,2%) pacientes recibieron un tratamiento completo con BCG (6 semanas de inducción seguido de mantenimiento por un año).

La mediana de seguimiento fue 70,5 meses (RIQ 37,8–108), durante el cual, 296 (76,7%) pacientes respondieron a BCG, 159 (41,2%) presentaron recurrencia, 55 (14,2%) progresaron a TVMI. En 67 (17,4%) pacientes se realizó cistectomía radical, 135 (35%) murieron por cualquier causa, de los cuales, 38 (9,8%) por carcinoma urotelial. La mediana de tiempo hasta recurrencia fue 15 meses (IQR 7–35), la mediana de tiempo hasta progresión fue 21 meses (RIQ 9-47), la mediana de tiempo hasta la muerte por cualquier causa fue 52,5 meses (RIQ 27-83) y la mediana de tiempo hasta la muerte por carcinoma urotelial fue 51 meses (RIQ 20-88).

Tabla 4. Características clínico-patológicas de los pacientes de la cohorte (n=386).

Variable	Núm. (%)
Edad	
≤ 70	140 (36,3)
>70	246 (63,7)
73 (67-79)	Median (IQR)
Genero	
Varón	334 (86,5)
Mujer	52 (13,5)
Fumador al diagnóstico	
Si	213 (55,2)
No	62 (16,1)
Desconocido	111 (28,8)
Clasificación clínica del CIS	
Primario	34 (8,8)
Secundario	81 (20,9)
Concomitante	271 (70,2)
Focalidad del CIS	
Unifocal	177 (45,9)
Multifocal	209 (54,1)
Núm. de tumores papilares [*]	
Único	184 (52,3)
Múltiple	168 (47,7)
Tamaño del tumor papilar [*]	
≤ 3cm	316 (89,7)
>3 cm	36 (10,3)
Estadio del tumor papilar [*]	
cTa	190 (54)
cT1	162 (46)
Subestadiaje de los cT1 [**]	
cT1a	63 (38,9)
cT1b/c	50 (30,9)
cT1x	49 (30,2)
Grado del tumor papilar; WHO 1973 [*]	
G1/G2	123 (35)
G3	229 (65)
Grado del tumor papilar; WHO 2004/2016 [*]	
BG	41 (11,7)
AG	311 (88,3)
CIS en uretra prostática	
Si	31 (8)
No	355 (92)
Reestadiaje de la RTU previo a la BCG	
Si	41 (10,6)
No	345 (89,4)
Estadio patológico tras reestadiaje de la RTU [***]	
cT0	17 (41,5)
cTis	12 (29,3)
cTa	6 (14,6)
cT1	6 (14,6)
Tipo de tratamiento con BCG	
No adecuado	193 (50)
Adecuado	193 (50)

[*] Excluyendo a 34 pacientes que no presentaron tumor papilar (CIS primario). [**] Basado en 161 pacientes con tumores cT1. [***] Basado en 41 pacientes que fueron sometidos a RTU de reestadiaje.

5.2 ARGUMENTO # 1

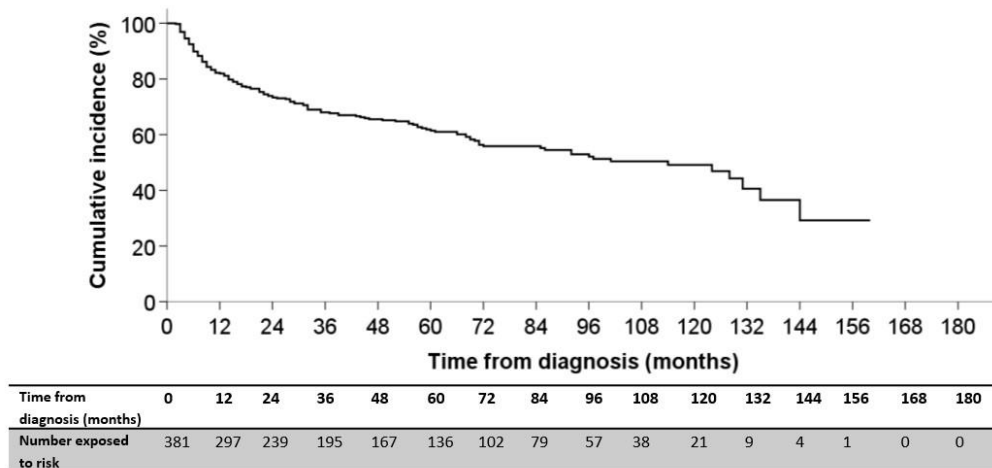
Patrón de recurrencia vesical, progresión, y recurrencia del tracto urinario superior de los pacientes con CIS vesical tratados con BCG y sus implicaciones en la planificación del seguimiento.

5.2.1 PATRÓN DE RECURRENCIA VESICAL

Se identificaron 159 (41,2%) pacientes que presentaron recurrencia de TVNMI, en 99 (62,3%) pacientes se evidenció un único episodio de recurrencia vesical durante el seguimiento, en 36 (22,6%) 2 episodios, en 15 (9,4%) 3 episodios y en 9 (5,7%) 4 o más episodios.

En los primeros 3 años de seguimiento se registraron la mayor parte de las recurrencias evidenciándose en 117 (73,6%) pacientes; en el período comprendido entre 3 y 5 años se registró recurrencia en 16 (10%) pacientes, y a más de 5 años se diagnosticó recurrencia en 26 (16,4%) pacientes. La Figura 8 muestra la gráfica de supervivencia libre de recurrencia de los pacientes de la cohorte.

Figura 8. Gráfico de Kaplan-Meier que representa la supervivencia libre de recurrencia de la cohorte.



En los pacientes con enfermedad recurrente la mediana de edad fue 73 años (RIQ 64-77), 136 (85,5%) fueron hombres. En 15 (9,4%) se identificó CIS primario, en 39 (24,5%) CIS secundario y en 105 (66,1%) CIS concomitante, el CIS fue multifocal en 88 (55,3%). Se identificaron 142 (89,3%) pacientes con tumor vesical papilar asociado, de estos, 76

(53,5%) fueron cTa y 66 (46,5%) fueron cT1, en 125 (78,6%) pacientes se identificaron tumores ≤ 3 cm, en 71 (50%) múltiples, en 142 (89,3%) los tumores fueron de alto grado. La Tabla 5 resume las características clínico-patológicas de los pacientes con enfermedad recurrente.

Tabla 5. Características clínico-patológicas de los pacientes con enfermedad recurrente.

Variable	Recurrencia TVNMI (n=159) N (%)	Sin recurrencia TVNMI (n=227) N(%)	Valor de p
Edad			
≤70	58(36,5)	82(36,1)	0,598
>70	47(42,0)	25(59,5)	
Género			
Hombre	136(85,5)	1(2,4)	0,632
Mujer	23(14,5)	9(21,4)	
Focalidad del CIS vesical			
Unifocal	71(44,7)	106(46,7)	0,692
Multifocal	88(55,3)	121(53,3)	
Número de tumores papilares [*]			
Único	71(50) [*]	113(53,8) [**]	0,431
Múltiple	71(50)	97(46,2)	
Tamaño del tumor papilar [*]			
≤3 cm	125(88) [*]	191(90,9) [**]	0,372
>3 cm	17(22)	19(9,1)	
Estadio del tumor papilar [*]			
cTa	76(53,5) [*]	113(53,8) [**]	0,598
cT1	66(52,5)	96(46,2)	
Grado del tumor papilar; OMS 1973 [*]			
G1/G2	50(35,2) [*]	73(34,8) [**]	0,705
G3	92(64,8)	137(65,2)	
Papillary tumor grade; OMS 2004/2016 [*]			
BG	17(12)	24(11,4)	0,867
AG	125(88)	186(88,6)	
Restaging TURB before BCG			
Si	18(11,3)	22(9,7)	0,605
No	141(88,7)	205(90,3)	
Type of BCG treatment			
No adecuado	115(72,3)	78(34,4)	<0,0001
Adecuado	44(27,7)	149(65,6)	

[*] Basado en 142 pacientes con tumor papilar. [**] Basado en 210 pacientes con tumor papilar.

Se realizó re-resección transuretral en 18 (11,3%), de estos 7 (38,8%) presentaron tumor residual (3 cTa y 4 cT1). La mediana de instilaciones de BCG fue 6 (RIQ 6-9), 45 (28,3%) recibieron tratamiento adecuado con BCG y 11 (6,9%) realizaron tratamiento completo con BCG.

En los pacientes que recibieron tratamiento adecuado con BCG, se evidenció un número significativamente menor de pacientes con enfermedad recurrente en comparación con el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento adecuado con BCG (tratamiento adecuado vs no adecuado; 46 vs 111, $p=0,0001$).

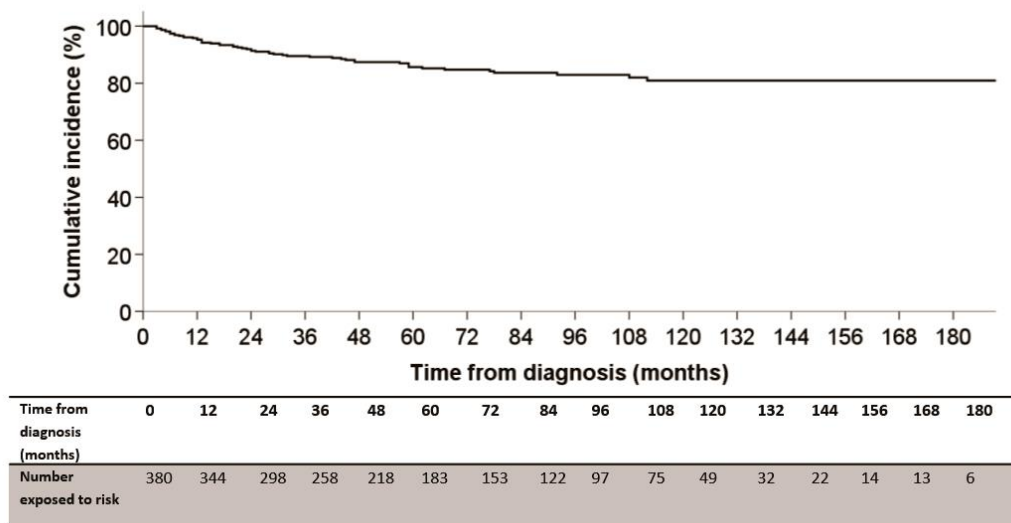
En aquellos que recibieron tratamiento adecuado, se diagnosticó un episodio único de recurrencia vesical en 30 (65,3%) pacientes, en 12 (26,1%) 2 episodios, y en 4 (8,6%) 3 o más episodios. En los primeros 3 años de seguimiento se registraron recurrencias en 35 (76,1%) pacientes, en el período comprendido entre 3 y 5 años se registraron recurrencias en 7 (15,2%) pacientes y a más de 5 años se diagnosticó recurrencia en 4 (8,7%) pacientes.

Se realizó re-resección transuretral en 4 (8,7%) sin evidencia de tumor residual. La mediana de instilaciones de BCG fue 12 (RIQ 9-13) y 11 (6,9%) realizaron un tratamiento completo con BCG.

5.2.2 PATRÓN DE PROGRESIÓN A TVMI

Se identificaron 55 (14,2%) pacientes que presentaron progresión a TVMI durante el seguimiento. La mayor parte de las progresiones ocurrieron durante los primeros 3 años del seguimiento, evidenciándose en 38 (69,1%), en el período comprendido entre 3-5 años se registraron 10 (18,2%) pacientes con progresión y 7 (12,7%) a más de 5 años de seguimiento. La Figura 9 muestra la gráfica de supervivencia libre de progresión a TVMI de los pacientes de la cohorte.

Figura 9. Gráfico de Kaplan-Meier que representa la supervivencia libre de progresión de la cohorte.



En los pacientes que presentaron progresión a TVMI la mediana de edad fue 76 años (RIQ 68-82), 50 (90,9%) fueron hombres. Se identificó CIS primario en 5 (9,1%), en 9 (16,4%) CIS secundario y en 41 (74,5%) CIS concomitante, el CIS fue multifocal en 34 (61,8%). Se diagnosticó tumor papilar asociado en 50 (90,9%), de estos 27 (54%) fueron cTa y 23 (46%) fueron cT1, en 44 (80%) pacientes se identificaron tumores ≤ 3 cm, en 21 (42%) múltiples, en 45 (81,8%) los tumores fueron de alto grado. La tabla 6 resume las características clínico-patológicas de los pacientes con progresión a TVMI.

Tabla 6. Características clínico-patológicas de los pacientes con progresión a TVMI.

Variable	Progresión a TVMI (n=55) N (%)	Sin progresión a TVMI (n=331) N(%)	Valor de p
Edad			
≤ 70	16(29,1)	124(37,5)	0,289
>70	39(70,9)	207(62,5)	
Género			
Hombre	50(90,9)	284(85,8)	0,396
Mujer	5(9,1)	47(14,2)	
Focalidad del CIS vesical			
Unifocal	21(38,2)	156(47,1)	0,244
Multifocal	34(61,8)	175(52,9)	
Número de tumores papilares			
Único	29(58) [*]	155(51,3) [**]	0,445
Múltiple	21(42)	147(48,7)	
Tamaño del tumor papilar			
≤ 3 cm	44(88) [*]	272(90,1) [**]	0,618
>3 cm	6(12)	30(9,9)	
Estadio del tumor papilar			
cTa	29(58) [*]	155(51,3) [**]	0,445
cT1	21(42)	147(48,7)	
Grado del tumor papilar; OMS 1973			
G1/G2	12(24) [*]	111(36,8) [**]	0,207
G3	38(76)	191(63,2)	
Papillary tumor grade; OMS 2004/2016			
BG	5(10) [*]	36(11,9) [**]	0,815
AG	45(90)	266(88,1)	
Re-Resección transuretral			
Si	15(27,3)	26(7,9)	0,001
No	40(72,7)	305(92,1)	
Tipo de tratamiento con BCG			
No adecuado	36(72,3)	155(46,8)	0,013
Adecuado	19(27,7)	176(53,2)	

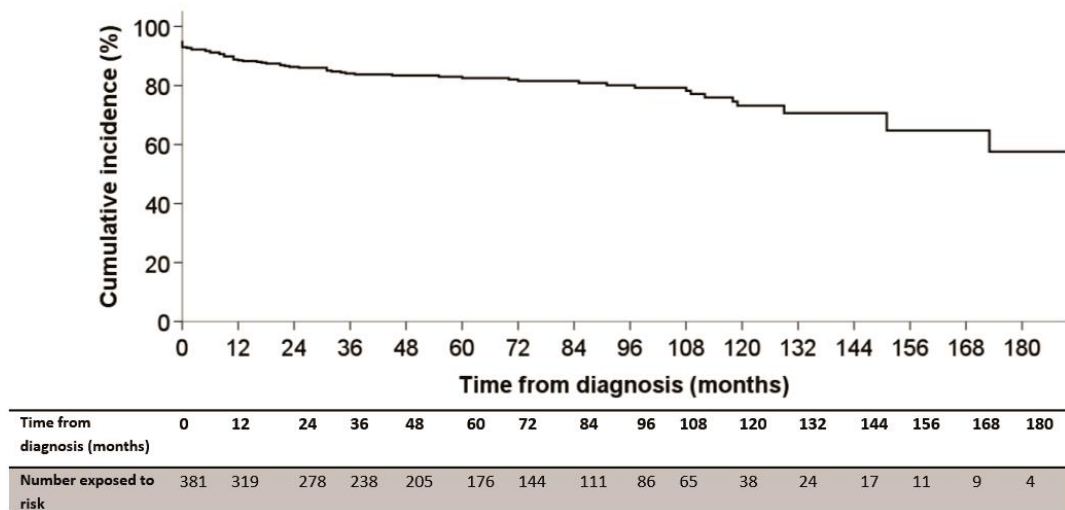
[*] Basado en 50 pacientes con tumor papilar. [**] Basado en 302 pacientes con tumor papilar.

Se diagnosticó un número significativamente menor de pacientes con progresión a TVMI en los pacientes que recibieron tratamiento adecuado con BCG en comparación con el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento adecuado (tratamiento adecuado vs no adecuado; 19 vs 36, $p=0,0001$).

5.2.3 PATRÓN DE RECURRENCIA EN EL TRACTO URINARIO SUPERIOR

Se diagnosticó recurrencia en el tracto urinario superior en 31 (8%) pacientes. La mediana de tiempo hasta recurrencia en el tracto urinario superior fue 54 meses (RIQ 14,25-104). Durante los primeros 3 años del seguimiento se evidenciaron 15 (48,4%) pacientes con recurrencia en el tracto urinario superior, en el período comprendido entre 3-5 años se registraron 4 (12,9%) pacientes, y 12 (38,7%) a más de 5 año de seguimiento. La figura 10 muestra la gráfica de supervivencia libre de recurrencia en el tracto urinario superior de los pacientes de la cohorte.

Figura 10. Gráfico de Kaplan-Meier que representa la supervivencia libre de recurrencia en el tracto urinario superior de la cohorte.



En los pacientes que presentaron recurrencia en el tracto urinario superior la mediana de edad fue 68 años (RIQ 60-76), 27 (87,1%) fueron hombres. Se identificó CIS primario en 6 (19,4%), en 8 (25,8%) CIS secundario y en 17 (54,8%) CIS concomitante, el CIS fue multifocal en 18 (58,1%). Se diagnosticó tumor papilar asociado en 25 (80,6%), de estos 10 (45,5%) fueron cTa y 15 (54,5%) fueron cT1, en 22 (71%) pacientes se identificaron tumores ≤ 3 cm, en 12 (38,7%) múltiples, en 22 (71%) los tumores fueron de alto grado. La Tabla 7 resume las características clínico-patológicas de los pacientes con recurrencia en el tracto urinario superior.

Se encontró un número significativamente menor de pacientes con recurrencia en el tracto urinario superior en los que recibieron un tratamiento adecuado con BCG en comparación con el grupo de pacientes que no recibieron un tratamiento adecuado con BCG (tratamiento adecuado vs no adecuado; 10 vs 21, $p=0,0001$).

Tabla 7. Características clínico-patológicas de los pacientes con recurrencia en el tracto urinario superior.

Variable	Recurrencia en TUS (n=55) N (%)	Sin recurrencia en TUS (n=331) N(%)	Valor de p
Edad			
≤70	17(54,8)	123(34,6)	0,032
>70	14(45,2)	232(65,4)	
Género			
Hombre	27(87,1)	307(86,5)	1,000
Mujer	4(12,9)	48(13,5)	
Focalidad del CIS vesical			
Unifocal	13(41,9)	164(46,2)	0,710
Multifocal	18(58,1)	191(53,8)	
Número de tumores papilares			
Único	13(52) [*]	171(52,3) [**]	1,000
Múltiple	12(48)	156(47,7)	
Tamaño del tumor papilar			
≤3 cm	22(88) [*]	294(89,9) [**]	0,731
>3 cm	3(12)	33(10,1)	
Estadio del tumor papilar			
cTa	10(40) [*]	182(55,8) [**]	0,147
cT1	15(60)	144(44,2)	
Grado del tumor papilar; OMS 1973			
G1/G2	8(25,8) [*]	115(32,4) [**]	0,731
G3	23(74,2)	240(67,6)	
Papillary tumor grade; OMS 2004/2016			
BG	3(9,7) [*]	38(11,9) [**]	1,000
AG	28(90,3)	317(88,1)	
Re-Resección transuretral			
Si	15(27,3)	26(7,9)	0,001
No	40(72,7)	305(92,1)	
Tipo de tratamiento con BCG			
No adecuado	25(80,6)	166(46,8)	0,0001
Adecuado	6(19,4)	189(53,2)	

[*] Basado en 50 pacientes con tumor papilar. [**] Basado en 302 pacientes con tumor papilar. TUS: Tracto urinario superior.

5.2.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS O MÁS DE SEGUIMIENTO

Se identificaron 119 pacientes sin recurrencias de TVNMI, progresión a TVMI ni recurrencia en el tracto urinario superior durante el seguimiento, que presentaron un período libre de enfermedad mayor o igual a 5 años, la mediana de seguimiento fue 91 meses (RIQ 78-116). La mediana de edad fue 72 (RIQ 66-77) años, 102 (85,7%) fueron hombres. Trece (10,9%) pacientes fueron catalogados de CIS primario, 21 (17,6%) CIS secundario y 85 (71,5%) CIS concomitante, se identificó CIS multifocal en 62 (52,1%) de los pacientes. Se diagnosticó tumor vesical papilar en 106 (89,1%), 58 (54,7%) fueron cTa y 48 (45,3%)

fueron cT1, en 101 (84,9%) pacientes los tumores fueron ≤ 3 cm, 44 (37%) fueron tumores múltiples.

Se realizó re-resección transuretral en 8 (6,7%) pacientes, se encontró enfermedad residual en 2 pacientes (ambos cTa), la mediana de instilaciones de BCG fue 9 (RIQ 7-15), 80 (67,2%) pacientes recibieron tratamiento adecuado con BCG, 38 (31,9%) recibieron tratamiento completo con BCG.

Se identificó una proporción significativamente superior de pacientes con un período libre de enfermedad mayor a 5 años en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento adecuado con BCG (tratamiento adecuado vs no adecuado; 80 vs 39, $p=0,0001$).

La Tabla 8 muestra la probabilidad de supervivencia libre de recurrencia vesical, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de recurrencia en el tracto urinario superior de toda la cohorte.

5.2.5 ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE AJUSTADO POR LA PONDERACIÓN DE LA PROBABILIDAD INVERSA EVALUANDO EL IMPACTO DE LA EXPOSICIÓN AL TRATAMIENTO ADECUADO CON BCG SOBRE LOS RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LOS PACIENTES CON CIS VESICAL

La Tabla 9 muestra las características de los pacientes expuestos a un tratamiento adecuado y no adecuado ponderados y no ponderados. El análisis de las diferencias estandarizadas en la población no ponderada mostró que los pacientes estratificados de acuerdo con el tipo de tratamiento recibido (adecuado o no adecuado) diferían en la mayoría de las variables. Después del ajuste mediante la ponderación de la probabilidad inversa, todas las diferencias estandarizadas fueron $<10\%$, lo que indica que ambos grupos de pacientes son comparables tras la ponderación.

Tabla 8. Probabilidad de supervivencia libre de recurrencia vesical, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de recurrencia en el tracto urinario superior de toda la cohorte a 3, 5, 10 y 15 años de seguimiento.

Supervivencia libre de recurrencia vesical					Supervivencia libre de progresión				Supervivencia libre de recurrencia en el TUS				
3 años (%)	5 años (%)	10 años (%)	15 años (%)		3 años (%)	5 años (%)	10 años (%)	15 años (%)	3 años (%)	5 años (%)	10 años (%)	15 años (%)	
93,2±1,3	82,7±2,1	52,8±3,6	18,8±4,1		95,3±1,1	93,6±1,4	75,8±3,4	61,9±6,8	98,3±0,7	97,1±1	91,3±2,3	66,9±7,8	

*TUS: Tracto urinario superior.
Los datos se presentan como probabilidad de supervivencia ± desviación estándar.*

Tabla 9. Características clínico-patológicas basales de los pacientes de acuerdo con el tipo de tratamiento con BCG recibido (adecuado vs no adecuado) en las poblaciones de estudio ponderadas y no ponderadas.

Variables	Población de estudio no ponderada, n (%)				Población de estudio ponderada, (%)			
	Global (n=386, 100%)	Tratamiento no adecuado (n=193, 50%)	Tratamiento adecuado (n=193, 50%)	Diferencia estandarizada (%)	Global	Tratamiento no adecuado	Tratamiento adecuado	Diferencia estandarizada (%)
Edad (años)								
<70	140 (36,3)	73 (37,8)	67 (34,7)	4,6	34,9	35	34,8	0,3
≥70	246 (63,7)	120 (62,2)	126 (65,3)		65,1	65	65,2	
Sexo								
Varón	334 (86,5)	169 (87,6)	165 (85,5)	4,3	86	86	86	0,1
Mujer	52 (13,5)	24 (12,4)	28 (14,5)		14	14	14	
Fumador								
Si	213 (56,5)	97 (50,2)	116 (60,1)	13,8	55	49,5	60,5	4,9
No	62 (16,1)	32 (16,6)	30 (15,5)		16,4	17,7	15,1	
No disponible	111 (28,8)	64 (33,2)	47 (24,4)		28,6	32,8	24,64	
Focalidad del CIS								
Unifocal	177 (45,9)	84 (43,5)	93 (48,2)	6	46,1	46	46,1	0,1
Multifocal	209 (54,1)	109 (56,5)	100 (51,8)		53,9	54	53,9	
Núm. de tumores papilares								
Unico	184 (52,3)	90 (54,5)	94 (50,3)	29	52,4	53	51,6	0,8
Múltiple	168 (47,7)	75 (45,5)	93 (49,7)		47,6	47	48,4	
Tamaño del tumor papilar								
≤3 cm	316 (81,9)	145 (87,9)	171 (91,4)	29	86,9	85,8	87,7	2,8
>3 cm	36 (9,3)	20 (12,1)	16 (8,6)		13,1	14,2	12,3	
Estadio del tumor papilar								
c1a	190 (54)	89 (53,9)	101 (54)	22,3	53,9	54,3	53,3	4,4
cT1	162 (46)	76 (45,3)	86 (46)		46,1	45,7	46,7	

[*] Basado en 165 pacientes. [**] Basado en 75 pacientes con cT1. [***] Basado en 187 pacientes. [****] Basado en 95 pacientes.

Tabla 9 (cont.). Características clínico-patológicas basales de los pacientes de acuerdo con el tipo de tratamiento con BCG recibido (adecuado vs no adecuado) en las poblaciones de estudio ponderadas y no ponderadas.

Variables	Población de estudio no ponderada, n (%)				Población de estudio ponderada, (%)			
	Global (n=386, 100%)	Tratamiento no adecuado (n=193, 50%)	Tratamiento adecuado (n=193, 50%)	Diferencia estandarizada (%)	Global	Tratamiento no adecuado	Tratamiento adecuado	Diferencia estandarizada (%)
Sub estadiaje de cT1		[**]	[****]					
cT1a	63 (39,1)	24 (31,5)	39 (45,3)		40,4	33,7	46,8	
cT1b/c	50 (31)	23 (30,3)	27 (31,4)	21,9	30,3	30,3	30,4	-5,2
cT1x	49 (29,8)	29 (38,2)	20 (23,3)		29,3	36	22,8	
Grado del tumor papilar; WHO 1973		[*]	[***]					
G1/G2	123 (32,2)	57 (35)	66 (34,9)	7,1	31,9	32	35	-4,8
G3	229 (67,1)	106 (65)	123 (65,1)		68,9	68	65	
Grado del tumor papilar; WHO 2004/2016		[*]	[***]					
BG	41 (11,6)	18 (11)	23 (12,2)	6	10,6	10,6	10,4	-0,5
AG	311 (88,4)	145 (89)	166 (87,8)		89,4	89,4	89,6	
CIS en uretra prostática								
Si	31 (8)	20 (10,4)	11 (5,7)	12,2	8	8,8	7,3	3,9
No	355 (92)	173 (89,6)	182 (94,3)		92	91,2	92,7	

[*] Basado en 165 pacientes. [**] Basado en 75 pacientes con cT1. [***] Basado en 187 pacientes. [****] Basado en 95 pacientes.

Las HR ajustados mostraron que el tratamiento adecuado con BCG mejora de manera significativa la supervivencia libre de recurrencia vesical HR: 0.21 (IC95%: 0.13-0.34), la supervivencia libre de progresión HR: 0.46 (IC95%: 0.25-0.87) y la supervivencia libre de recurrencia en el tracto urinario superior HR: 0.24 (IC95%: 0.09-0.64) (Tabla 10).

Tabla 10. Análisis de regresión de Cox ajustado y no ajustado por la ponderación de la probabilidad inversa evaluando el impacto del tratamiento adecuado con el BCG sobre los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical.

	HR (95% CI)	P valor
Supervivencia libre de Recurrencia		
Regresión univariante de Cox no ajustada	0,31 (0,22–0,43)	<0,001
Regresión multivariante de Cox no ajustada	0,20 (0,13–0,31)	<0,001
IPW- HR ajustado	0,21 (0,13–0,34)	<0,001
Supervivencia libre de progresión		
Regresión univariante de Cox no ajustada	0,28 (0,15–0,43)	<0,01
Regresión multivariante de Cox no ajustada	0,48 (0,26–0,86)	0,015
IPW-HR ajustado	0,46 (0,25–0,87)	0,016
Supervivencia libre de tumor del tracto urinario superior		
Regresión univariante de Cox no ajustada	0,36 (0,23–0,57)	<0,001
Regresión multivariante de Cox no ajustada	0,22 (0,09–0,54)	0,001
IPW- HR ajustado	0,24 (0,09–0,64)	0,004

5.3 ARGUMENTO 2

Impacto pronóstico de las clasificaciones clínica y patológica del CIS vesical tratado con BCG.

5.3.1 PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON CIS VESICAL ESTRATIFICADOS SEGÚN LAS CLASIFICACIONES CLÍNICA Y PATOLÓGICA

Treinta y cuatro (8,8%) pacientes tenían CIS primario, 81 (21%) CIS secundario y 271 (70,2%) CIS concomitante. La presencia de CIS multifocal se diagnosticó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con CIS primario (29/34; 85,3%). En cuanto al patrón del tumor papilar presente en los grupos de pacientes con CIS secundario y CIS concomitante, se encontró un número ligeramente mayor de tumores multifocales en el grupo de CIS secundario en comparación con los del grupo de CIS concomitante (53,1% vs 46,1%). Se diagnosticaron tumores ≤ 3 cm en el 91,4% y 89,3% de los pacientes con CIS secundario y CIS concomitante, respectivamente. En los pacientes del grupo de CIS secundario el estadio más frecuente del tumor vesical asociado fue cTa (70,4%), mientras que se encontró una frecuencia ligeramente mayor de tumores cT1 en los pacientes con CIS concomitante (138/271; 50,9%). Se observaron tumores papilares de alto grado en el 81,5% y el 90,4% de los pacientes con CIS secundario y CIS concomitante respectivamente. La Tabla 11 resume las características clínico-patológicas de los pacientes estratificados según la clasificación clínica.

Tabla 11. Características clínico-patológicas y resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical según la clasificación clínica del CIS vesical.

Variable	Todos los pts, n (%)	P-CIS	S-CIS	C-CIS	P-valor
Núm. de pacientes	386	34 (8,8)	81 (21)	271 (70,2)	
Edad (años)					
≤70	140 (36,3)	16 (47,1)	36 (44,4)	88 (32,5)	0,057
>70	246 (63,7)	18 (52,9)	45 (55,6)	183 (67,5)	
Sexo					
Varón	334 (86,5)	30 (88,2)	67 (82,7)	237 (87,5)	0,524
Mujer	52 (13,5)	4 (11,8)	14 (17,3)	34 (12,5)	
Focalidad del CIS					
Unifocal	177 (45,9)	5 (14,7)	44 (54,3)	128 (47,2)	<0,001
Multifocal	209 (54,1)	29 (85,3)	37 (45,7)	143 (52,8)	
Núm. de tumores papilares [*]					
Único	184 (52,3)	-	38 (46,9)	146 (53,9)	<0,001
Múltiple	168 (47,7)	-	43 (53,1)	125 (46,1)	
Tamaño de los tumores papilares [*]					
≤3 cm	316 (89,7)	-	74 (91,4)	242 (89,3)	<0,001
>3 cm	36 (10,2)	-	7 (8,6)	29 (10,7)	
Estadio del tumor papilar [*]					
cTa	190 (35)	-	57 (70,4)	133 (49,1)	<0,001
cT1	162 (65)	-	24 (29,6)	138 (50,9)	
Grado del tumor papilar, WHO 1973 [*]					
G1/G2	123 (31,9)	-	47 (58)	76 (28)	<0,001
G3	229 (68,1)	-	34 (42)	195 (72)	
Grado del tumor papilar, WHO 2004/2016 [*]					
BG	41 (11,6)	-	15 (18,5)	26 (9,6)	0,008
AG	311 (88,4)	-	66 (81,5)	245 (90,4)	
Respuesta a BCG					
Si	296 (76,7)	29 (85,3)	66 (81,5)	201 (74,2)	0,182
No	90 (23,3)	5 (14,7)	15 (18,5)	70 (25,8)	
Recurrencia					
Si	159 (41,2)	17 (50)	39 (48,1)	103 (38)	0,146
No	227 (58,8)	17 (50)	42 (51,9)	168 (62)	
Progresión a TVMI					
Si	55 (14,2)	5 (14,7)	9 (11,1)	41 (15,1)	0,660
No	331 (85,8)	29 (85,3)	72 (88,9)	230 (84,9)	
Cistectomía radical					
Si	67 (17,4)	7 (20,6)	15 (18,5)	45 (16,6)	0,806
No	319 (82,6)	27 (79,4)	66 (81,5)	226 (83,4)	
Mortalidad global	135 (35)	17 (50)	37 (45,7)	81 (29,9)	0,005
Mortalidad cáncer específica	38 (9,9)	6 (17,6)	10 (12,3)	22 (8,1)	0,116

P-CIS, CIS primario; S-CIS, CIS secundario; C-CIS, CIS concomitante; BG, bajo grado; AG, alto grado; TVMI, tumor vesical músculo invasor.

[] Excluyendo a 34 pacientes sin tumor papilar (P-CIS).*

Con respecto a la clasificación patológica, treinta y cuatro (8,8%) pacientes tenían CIS primario, 190 (49,2%) cTa-CIS y 162 (42%) cT1-CIS. De igual manera, la presencia de CIS multifocal se observó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con CIS primario (85,3%). En cuanto al patrón del tumor papilar presente en los grupos cTa-CIS y cT1-CIS, se encontraron tumores únicos en 52,6% y 51,9%, respectivamente. Se diagnosticaron tumores ≤ 3 cm en el 93,7% del grupo cTa-CIS y en el 85,2% del grupo cT1-CIS, y se encontraron tumores papilares de alto grado en el 81,1% del grupo cTa-CIS y en el 97,5% del grupo cT1-CIS. La Tabla 12 resume las características clínico-patológicas de los pacientes estratificados según la clasificación patológica.

Tabla 12. Características clínico-patológicas y resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical según la clasificación patológica del CIS vesical.

Variable	Todos los pts, n (%)	P-CIS	cTa-CIS	cT1-CIS	P-valor
Núm. de pacientes	386	34 (8,8)	190 (49,2)	162 (42)	-
Edad (años)					
≤70	140 (36,3)	16 (47,1)	62 (32,6)	62 (38,3)	0,192
>70	246 (63,7)	18 (52,9)	128 (67,4)	100 (61,7)	
Sexo					
Varón	334 (86,5)	30 (88,2)	169 (88,9)	135 (83,3)	0,301
Mujer	52 (13,5)	4 (11,8)	21 (11,1)	27 (16,7)	
Focalidad del CIS					
Unifocal	177 (45,9)	5 (14,7)	97 (51)	75 (46,3)	0,001
Multifocal	209 (54,1)	29 (85,3)	93 (49)	87 (53,7)	
Núm. de tumores papilares [*]					
Único	184 (52,3)	-	100 (52,6)	84 (51,9)	<0,001
Múltiple	168 (47,7)	-	90 (47,4)	78 (48,1)	
Tamaño de los tumores papilares [*]					
≤3 cm	316 (89,7)	-	178 (93,7)	138 (85,2)	<0,001
>3 cm	36 (10,2)	-	12 (6,3)	24 (14,8)	
Grado del tumor papilar; WHO 1973 [*]					
G1/G2	123 (31,9)	-	91 (47,9)	31 (19,1)	<.001
G3	229 (68,1)	-	99 (52,1)	131 (80,9)	
Grado del tumor papilar; WHO 2004/2016 [*]					
BG	41 (11,6)	-	36 (18,9)	4 (2,5)	<0,001
AG	311 (88,4)	-	154 (81,1)	158 (97,5)	
Respuesta a BCG					
Si	296 (76,7)	29 (85,3)	151 (81,5)	116 (71,6)	0,106
No	90 (23,3)	5 (14,7)	39 (18,5)	46 (28,4)	
Recurrencia					
Si	159 (41,2)	17 (50)	76 (40)	66 (40,7)	0,556
No	227 (58,8)	17 (50)	114 (60)	96 (59,3)	
Progresión a TVMI					
Yes	55 (14,2)	5 (14,7)	27 (14,2)	23 (14,2)	0,997
No	331 (85,9)	29 (85,3)	163 (85,8)	139 (85,8)	

Tabla 12 (cont.). Características clínico-patológicas y resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical según la clasificación patológica del CIS vesical.

Variable	Todos los pts, n (%)	P-CIS	cTa-CIS	cT1-CIS	P-valor
Cistectomía radical					
Si	67 (17,4)	7 (20,6)	27 (14,2)	33 (20,4)	0,285
No	319 (82,6)	27 (79,4)	163 (85,8)	129 (79,6)	
Mortalidad global	135 (35)	17 (50)	64 (33,7)	54 (33,3)	0,160
Mortalidad cáncer específica	38 (9,9)	6 (17,6)	13 (6,8)	19 (11,7)	0,116

P-CIS, CIS primario; cTa-CIS y cT1-CIS, CIS en el que se hallaron tumores papilares cTa y cT1, respectivamente, en el momento del diagnóstico de CIS; LG, bajo grado; AG, alto grado; TVMI, tumor vesical músculo invasor.

[] Excluyendo a 34 pacientes sin tumor papilar (P-CIS); el análisis fue realizado incluyendo los grupos cTa-CIS y cT1-CIS.*

5.3.2 RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LOS PACIENTES CON CIS VESICAL ESTRATIFICADOS SEGÚN LAS CLASIFICACIONES CLÍNICA Y PATOLÓGICA

Al estratificar a los pacientes en CIS primario, CIS secundario y CIS concomitante, se encontró que para los tres grupos la tasa de respuesta al BCG fue: 85,3%, 81,5% y 74,2%, la tasa de recurrencia: 50%, 48,1% y 38%, tasa de progresión a TVMI: 14,7%, 11,1% y 15,1%, necesidad de cistectomía: 20,6%, 18,5% y 16,6%, mortalidad global 50%, 45,7% y 29,9% y mortalidad cáncer específica: 17,6%, 12,3% y 8,1%, respectivamente. La Tabla 11 resume los resultados oncológicos de los pacientes estratificados según la clasificación clínica.

Al estratificar a los pacientes en CIS primario, cTa-CIS y cT1-CIS, se encontró que para los tres grupos tasa de respuesta al BCG fue: 85,3%, 81,5% y 71,6%, tasa de recurrencia: 50%, 60% y 59,3%, tasa de progresión: 14,7%, 14,2% y 14,2%, necesidad de cistectomía: 20,6%, 14,2% y 20,4%, mortalidad global 50%, 33,7% y 33,3% y mortalidad cáncer específica: 17,6%, 6,8% y 11,7%, respectivamente. La Tabla 12 resume los resultados oncológicos de los pacientes estratificados según la clasificación clínica.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de las clasificaciones para ninguno de los resultados oncológicos.

5.3.3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CIS VESICAL ESTRATIFICADOS SEGÚN LAS CLASIFICACIONES CLÍNICA Y PATOLÓGICA

Al estratificar los pacientes en CIS primario, CIS secundario y CIS concomitante, se encontró que para cada grupo la mediana de tiempo hasta recurrencia fue 21 (IC95%: 13-60), 21 (IC95%: 10-60) y 12 (IC95%: 5,5-33) meses, hasta progresión a TVMI: 13 (IC95%: 6-25), 13 (IC95%: 11-28) y 23 (IC95%: 9-47) meses, hasta la muerte por cualquier causa: 71 (IC95%: 51-104), 54 (IC95%: 36-82) y 45 (IC95%: 23-82) meses y hasta la muerte por carcinoma urotelial: 64 (IC95%: 22-160), 61 (IC95%: 35-102) y 27 (IC95%: 17-80) meses, respectivamente.

Estratificando a los pacientes en CIS primario, cTa-CIS y cT1-CIS, se encontró que para cada grupo la mediana de tiempo hasta recurrencia fue de 21 (IC95%: 13-60), 15 (IC95%: 8-39) y 11 (IC95%: 5-36) meses, hasta progresión a TVMI: 13 (IC95%: 6-25), 31 (IC95%: 12-59) y 27 (IC95%: 8,5-26) meses, hasta la muerte por cualquier causa: 71 (IC95%: 51-104), 56 (IC95%: 28-88) y 42 (IC95%: 22-78) meses y hasta la muerte por carcinoma urotelial: 64 (IC95%: 22-160), 78 (IC95%: 35-89) y 27 (IC95%: 17-61) meses, respectivamente.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las variables resultados evaluadas en el análisis de supervivencia para cada una de las clasificaciones del CIS vesical.

La Tabla 13 recogida en la página siguiente muestra las probabilidades de supervivencia acumulada a los 2, 5 y 10 años de cada grupo en ambas clasificaciones. Las figuras 11 y 12 muestran las gráficas de Kaplan-Meier para cada uno de los resultados oncológicos, estratificando los pacientes según las clasificaciones clínica y patológica, respectivamente.

Figura 11. Gráficos de Kaplan-Meier según la clasificación clínica del CIS vesical: (A) SLR, (B) SLP, (C) SG, (D) SCE

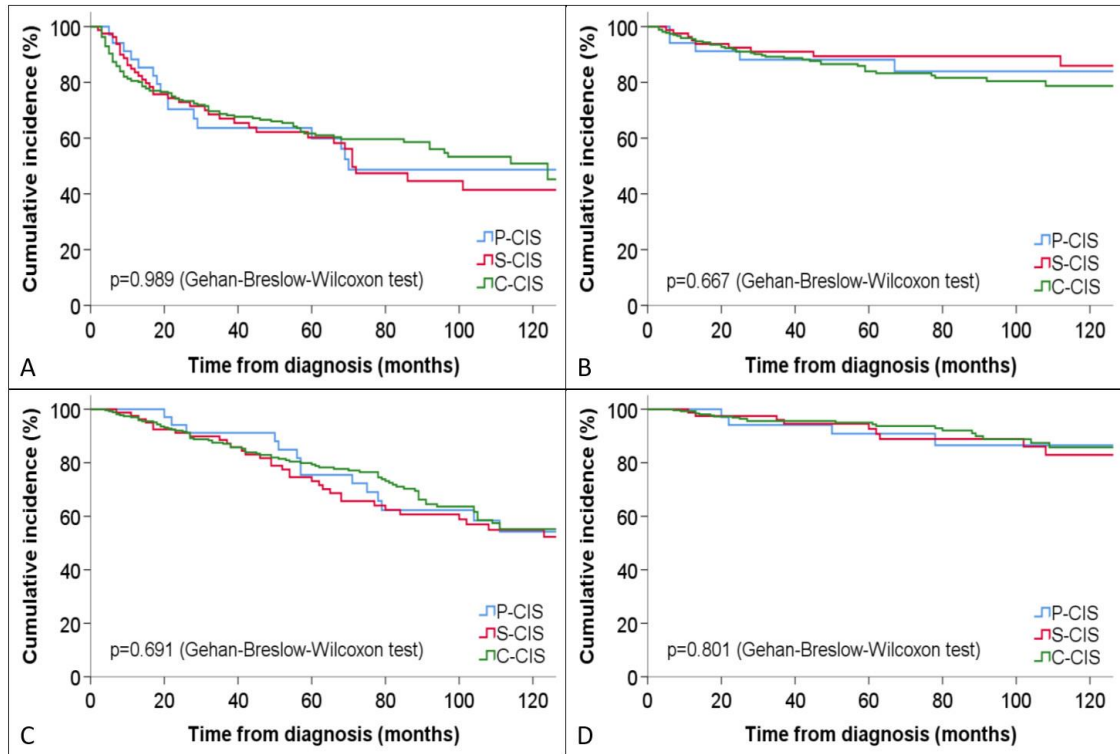


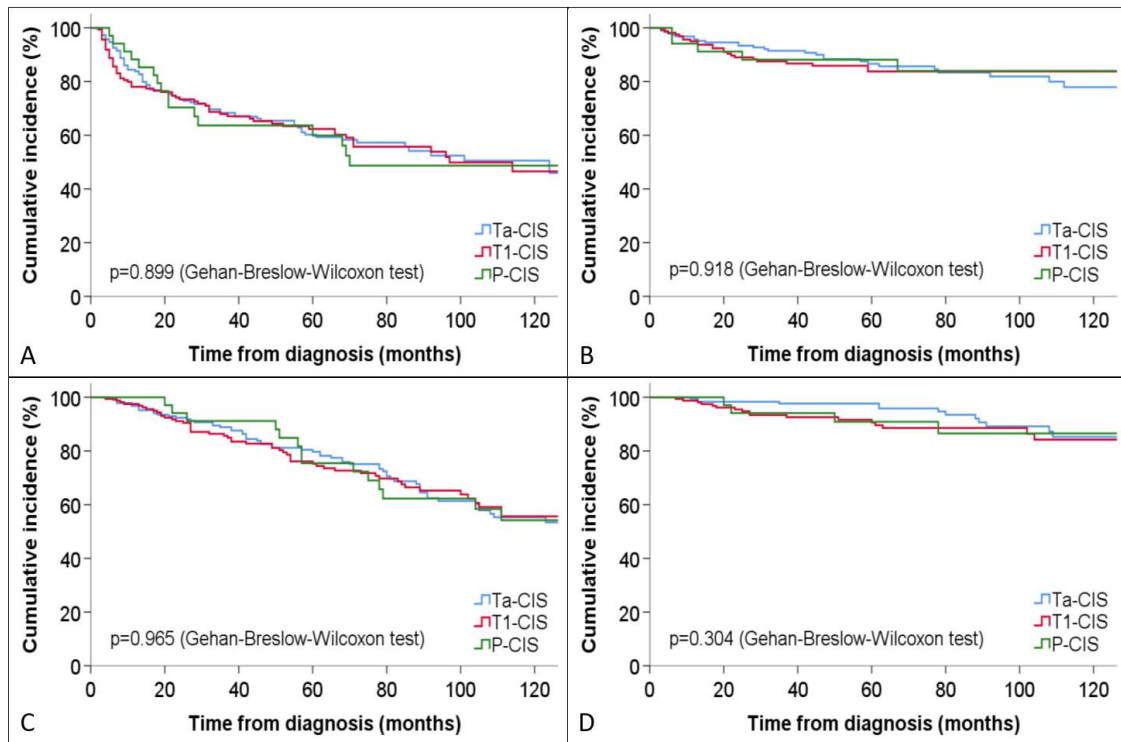
Tabla 13. Probabilidad de supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de progresión, supervivencia global y supervivencia cáncer específica a 2, 5 y 10 años de los pacientes con CIS vesical estratificados según las clasif. clínica y patológica.

Variable resultado	Clasificación clínica														
	CIS primario						CIS secundario						CIS concomitante		
	2 años	5 años	10 años	2 años	5 años	10 años	2 años	5 años	10 años	2 años	5 años	10 años			
SLR	96,7±3,3	86,4±6,3	67,6±9,7	98,7±1,3	83,6±4,6	53,7±7,2	94,6±1,4	82,1±2,6	50±4,5						
SLP	97±3	92,4±5,3	74,5±13,1	97,5±1,7	94,4±81,5	81,5±6,2	98±1	92,9±1,7	71,4±4,7						
SG	94,1±4	75,5±7,6	54,1±9,1	91,3±3,1	72,1±5,2	54,2±6,2	91,7±1,7	79,1±2,7	55±4,3						
SCE	94,1±4	90,9±5	86,5±6,4	97,5±1,7	92,7±3,2	83±5,5	96,9±1,1	95±1,4	95±1,4						

Variable resultado	Clasificación patológica														
	CIS primario						cTa-CIS						cT1-CIS		
	2 años	5 años	10 años	2 años	5 años	10 años	2 años	5 años	10 años	2 años	5 años	10 años			
SLR	96,7±3,3	86,4±6,3	67,6±9,7	96,7±1,3	85,1±2,8	53±5,3	94,1±1,9	79,3±3,6	48,2±5,6						
SLP	97±3	92,4±5,3	74,5±13,1	98,4±1	95,6±1,6	73,3±5,2	97,3±1,3	90,4±2,5	74,6±5,7						
SG	94,1±4	75,5±7,6	54,1±9,1	92,6±1,9	79,4±3,1	54,5±4,7	90,4±2,4	74,6±3,7	55,9±5,2						
SCE	94,1±4	90,9±5	86,5±6,4	98,4±1	97,7±1,1	85,3±4,2	95,4±1,7	90,5±2,5	84,1±4						

SLR: supervivencia libre de recurrencia, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, SCE: supervivencia cáncer específica.

Figura 12. Gráficos de Kaplan-Meier según la clasificación patológica del CIS vesical: (A) SLR, (B) SLP, (C) SG, (D) SCE.



5.3.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE EVALUANDO EL IMPACTO DE LAS CLASIFICACIONES CLÍNICA Y PATOLÓGICA SOBRE LOS RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LOS PACIENTES CON CIS VESICAL

Después de ajustar ambos modelos por los factores de confusión: sexo, edad al diagnóstico, estadio del tumor vesical exofítico, grado tumoral del tumor exofítico, número de tumores exofíticos, extensión del CIS vesical, la realización de terapia de mantenimiento con BCG y respuesta al tratamiento con BCG, se encontró que ni la clasificación clínica ni la clasificación patológica parecen ser factores predictivos independiente para respuesta al BCG, supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de progresión, supervivencia global o para la supervivencia cáncer específica. La Tabla 14 resume los resultados del análisis de regresión multivariante de Cox.

Tabla 14. Análisis multivariante de regresión de Cox evaluando el impacto de las clasificaciones clínica y patológicas sobre los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical.

Variable	Clasificación clínica			
	Respuesta a BCG HR (95% CI; p-valor)	Supervivencia libre de recurrencia HR (95% CI; p-valor)	Supervivencia libre de progresión HR (95% CI; p-valor)	Supervivencia global HR (95% CI; p-valor)
P-CIS (Referencia)	1,00 (p=0,188)	1,00 (p=0,771)	1,00 (p=0,517)	1,00 (p=0,738)
S-CIS	1,32 (0,44-3,97; 0,623)	1,08 (0,61-1,92; 0,783)	0,78 (0,26-2,34; 0,663)	0,93 (0,52-1,67; 0,811)
C-CIS	2,02 (0,75-5,42; 0,163)	0,95 (0,56-1,59; 0,832)	1,19 (0,47-3,01; 0,715)	0,83 (0,49-1,41; 0,498)
				Supervivencia cáncer específica HR (95% CI; p-valor)
				1,00 (p=0,543)
				0,70 (0,25-1,98; 0,505)
				0,60 (0,24-1,49; 0,272)

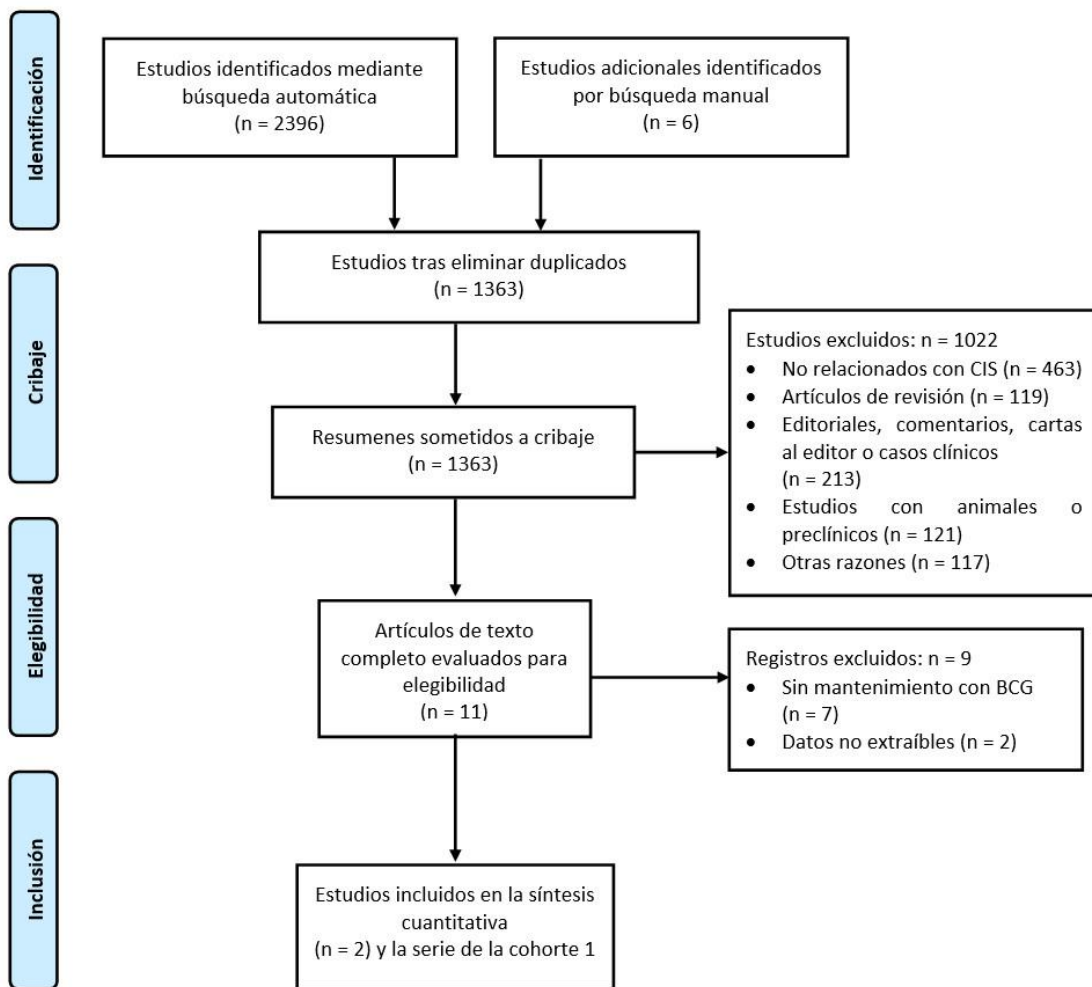
Variable	Clasificación patológica			
	Respuesta a BCG HR (95% CI; p-valor)	Supervivencia libre de recurrencia HR (95% CI; p-valor)	Supervivencia libre de progresión HR (95% CI; p-valor)	Supervivencia global HR (95% CI; p-valor)
Ta-CIS (Referencia)	1,00 (p=0,219)	1,00 (p=0,996)	1,00 (p=0,998)	1,00 (p=0,938)
T1-CIS	1,53 (0,93-2,49; 0,092)	1,04 (0,75-1,45; 0,811)	1,01 (0,58-1,77; 0,965)	0,95 (0,66-1,37; 0,773)
P-CIS	0,66 (0,24-1,82; 0,426)	1,03 (0,61-1,76; 0,899)	0,92 (0,36-2,4; 0,871)	1,13 (0,66-1,94; 0,649)
				Supervivencia cáncer específica HR (95% CI; p-valor)
				1,00 (p=0,229)
				0,70 (0,20-2,49; 0,583)
				1,94 (0,73-5,13; 0,182)

P-CIS, CIS primario; S-CIS, CIS secundario; C-CIS, (C-CIS) concomitante; cTa-CIS y cT1-CIS, CIS en el que se encontraron tumores papilares cTa y cT1, respectivamente, en el momento del diagnóstico de CIS.

5.3.5 ANÁLISIS ACUMULATIVO DE LA EVIDENCIA Y METAANÁLISIS

Se encontraron un total de 2402 referencias utilizando la estrategia de búsqueda descrita (Figura 13). Para la síntesis de la evidencia, se incluyeron dos estudios (20, 25) y los datos de la presente cohorte, reclutando un total de 941 pacientes. El riesgo de sesgo fue bajo en ambos estudios.

Figura 13. Diagrama de flujo de la revisión sistemática acerca del impacto oncológico de las clasificaciones clínica y patológica del CIS vesical.



La información sobre la clasificación clínica pudo ser extraída de uno de los artículos incluidos (25) y de la presente cohorte involucrando 687 pacientes; 106 fueron clasificados como CIS primario, 139 como CIS secundario y 442 como CIS concomitante. Al analizar los resultados oncológicos en los pacientes con CIS primario, CIS secundario y CIS concomitante se encontró que la tasa de respuesta al BCG fue $87,79 \pm 3,52\%$, $84,71 \pm 4,56\%$ y $77,73 \pm 5,03\%$, tasa de recurrencia $43,75 \pm 8,83\%$, $42,06 \pm 15,59\%$ y $42,21 \pm 3,45\%$, tasa de

progresión $24.71 \pm 14.15\%$, $15.04 \pm 5.55\%$ y $19.85 \pm 6.67\%$, y supervivencia cáncer específica $82.14 \pm 0.28\%$, $89.51 \pm 2.63\%$ y $88.52 \pm 5.27\%$, respectivamente.

La información sobre la clasificación patológica se pudo extraer de ambos artículos incluidos (20, 25) y de la presente cohorte, involucrando 883 pacientes. Ciento setenta y dos pacientes tenían CIS primario, 318 cTa-CIS y 393 cT1-CIS. Para los grupos CIS primario, cTa-CIS y cT1-CIS, se encontró que la tasa de respuesta al BCG fue de $87.31 \pm 2.62\%$, $86.17 \pm 6.49\%$ y $79.14 \pm 8.90\%$, tasa de recurrencia $42.30 \pm 6.73\%$, $33.34 \pm 6.65\%$ y $39.70 \pm 6.15\%$, tasa de progresión $22.54 \pm 10.69\%$, $13.50 \pm 9.85\%$ y $19.63 \pm 3.55\%$ y supervivencia cáncer específica $86.58 \pm 7.68\%$, $94.19 \pm 3.08\%$ y $89.00 \pm 4.62\%$, respectivamente.

La Tabla 15 resume los datos del análisis crudo y del metaanálisis. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de ambas clasificaciones para ninguno de los resultados oncológicos evaluados. Ni la prueba de Egger ni la de Begg demostraron un sesgo de publicación significativo en los artículos para la respuesta de BCG (prueba de Egger, $p=0,734$ y prueba de Begg, $p=0,245$), supervivencia libre de recurrencia (prueba de Egger, $p=0,954$ y prueba de Begg, $p=1,000$), supervivencia libre de progresión (Prueba de Egger, $p=0,196$ y prueba de Begg, $p=0,386$), o supervivencia cáncer específica (prueba de Egger, $p=0,793$ y prueba de Begg, $p=1,000$).

Tabla 15. Análisis crudo y metaanálisis de los estudios incluidos en la revisión sistemática evaluando el impacto de las clasificaciones clínica y patológica sobre los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical.

		Clasificación clínica									
		Respuesta a BCG % media±SD; p-valor	Respuesta a BCG OR (95% CI); I ² ; p-valor	Tasa de recurrencia % media±SD; p-valor	Supervivencia libre de recurrencia OR (95% CI); I ² ; p-valor	Tasa de progresión % media±SD; p-valor	Supervivencia libre de progresión OR (95% CI); I ² ; p-valor	Supervivencia cáncer específica % media±SD; p-valor	Supervivencia cáncer específica OR (95% CI); I ² ; p-valor		
P-CIS vs S-CIS		87,79±3,52 vs 84,71±4,56; p=0,428	1,36 (0,75-2,47); 0%; p=0,983	43,75±8,83 vs 42,06±15,59; p=0,906	1,04 (0,77-1,41); 0%; p=0,430	24,71±14,15 vs 15,04±5,55; p=0,463	1,68 (0,99-2,85); 0%; p=0,593	82,14±0,28 vs 89,51±2,63; p=0,059	1,72 (0,88-3,36); 0%; p=0,575		
		87,79±3,52 vs 77,73±5,03; p=0,147	1,12 (1,03-1,22); 0%; p=0,715	43,75±8,83 vs 42,21±3,45; p=0,840	1,02 (0,80-1,32); 0%; p=0,500	24,71±14,15 vs 19,85±6,67; p=0,703	1,32 (0,91-1,91); 0%; p=0,437	82,14±0,28 vs 88,52±5,27; p=0,230	1,54 (0,82-2,89); 35,4%; p=0,214		
S-CIS vs C-CIS		84,71±3,52 vs 77,73±5,03; p=0,669	0,83 (0,44-1,58); 0%; p=0,742	42,06±15,59 vs 42,21±3,45; p=0,991	1,00 (0,66-1,51); 66%; p=0,086	15,04±5,55 vs 19,85±6,67; p=0,516	0,76 (0,48-1,18); 0%; p=0,913	89,51±2,63 vs 88,52±5,27; p=0,834	0,99 (0,36-2,74); 68,2%; p=0,076		

P-CIS, CIS primario; S-CIS, CIS secundario; C-CIS, (C-CIS) concomitante; cTa-CIS y cT1-CIS, CIS en el que se encontraron tumores papilares cTa y cT1, respectivamente, en el momento del diagnóstico de CIS.

Tabla 15 (cont.). Análisis crudo y metaanálisis de los estudios incluidos en la revisión sistemática evaluando el impacto de las clasificaciones clínica y patológica sobre los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical.

Clasificación patológica										
	Respuesta a BCG % media±SD; p-valor	Respuesta a BCG OR (95% CI); I ² ; p-valor	Tasa de recurrencia % media±SD; p-valor	Supervivencia libre de recurrencia OR (95% CI); I ² ; p-valor	Tasa de progresión % media±SD; p-valor	Supervivencia libre de progresión OR (95% CI); I ² ; p-valor	Supervivencia cáncer específica % media±SD; p-valor	Supervivencia cáncer específica OR (95% CI); I ² ; p-valor		
P-CIS vs S-CIS	87,31±2,62 vs 86,17±6,49; p=0,792	1,01 (0,93-1,09); 14,3%; p=0,311	42,30±6,73 vs 33,34±6,65; p=0,177	1,25 (0,97-1,61); 0%; p=0,779	22,54±10,69 vs 13,50±9,85; p=0,331	1,61 (0,87-3,01); 37,1%; p=0,204	86,58±7,68 vs 94,19±3,08; p=0,232	2,14 (1,19-3,88); 0%; p=0,657		
P-CIS vs C-CIS	87,31±2,62 vs 79,14±8,90; p=0,202	1,10 (0,95-1,26); 68,3%; p=0,042	42,30±6,73 vs 39,70±6,15; p=0,647	1,06 (0,83-1,36); 23,4%; p=0,271	22,54±10,69 vs 19,63±3,55; p=0,704	1,17 (0,83-1,64); 0%; p=0,735	86,58±7,68 vs 89,00±4,62; p=0,725	1,19 (0,73-1,93); 0%; p=0,599		
S-CIS vs C-CIS	86,17±6,49 vs 79,14±8,90; p=0,331	1,08 (1,01-1,15); 0%; p=0,497	33,34±6,65 vs 39,70±6,15; p=0,291	0,89 (0,73-1,08); 0%; p=0,407	13,50±9,85 vs 19,63±3,55; p=0,394	0,75 (0,41-1,37); 55,4%; p=0,108	94,19±3,08 vs 89,00±4,62; p=0,402	0,58 (0,35-0,96); 0%; p=0,872		

P-CIS, CIS primario; S-CIS, CIS secundario; C-CIS, (C-CIS) concomitante; cTa-CIS y cT1-CIS, CIS en el que se encontraron tumores papilares cTa y cT1, respectivamente, en el momento del diagnóstico de CIS.

5.4 ARGUMENTO # 3

Implicaciones de la definición contemporánea de no respuesta a BCG sobre los resultados oncológicos en pacientes con CIS vesical.

En el presente análisis se incluyeron aquellos pacientes de la cohorte que habían recibido un tratamiento adecuado con BCG (n= 193) (al menos 5 de 6 dosis de inducción y al menos 2 de las 3 dosis del primer mantenimiento). Identificándose 90 pacientes no respondedores y 103 respondedores a BCG.

5.4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS POBLACIONES PONDERADAS Y NO PONDERADAS

De los 193 pacientes identificados en nuestra base de datos, 165 (85,4%) eran hombres y 28 (14,6%) mujeres. La mediana de edad en el momento del diagnóstico de CIS fue de 74 años (RIQ 68-80) y la mediana de seguimiento fue de 66,5 meses (RIQ 35-91). Se realizó Re-RTU en 17 pacientes; tres (17,6%) tenían tumor residual (uno cTa y dos cT1). La mediana del número de instilaciones de BCG fue de 12 (9-15).

Las características basales y las características tumorales en las poblaciones de estudio ponderadas y no ponderadas, estratificadas según la respuesta al BCG, se resumen en la Tabla 16. El análisis de las diferencias estandarizadas en la población no ponderada mostró que los pacientes respondedores y no respondedores a BCG diferían en la mayoría de las variables. Después del ajuste mediante la ponderación de la probabilidad inversa, todas las diferencias estandarizadas fueron <10%, lo que indica que ambos grupos de pacientes son comparables tras la ponderación.

Tabla 16. Características clínico-patológicas basales de los pacientes de acuerdo con la respuesta a BCG en las poblaciones de estudio ponderadas y no ponderadas.

Variables	Población de estudio no ponderada, n (%)				Población de estudio ponderada, (%)			
	Global (n=193, 100%)	Respondedores a BCG (n=103, 53.4%)	No respondedores a BCG (n=90, 46.6%)	Diferencia estandarizada (%)	Global	Respondedores a BCG	No respondedores a BCG	Diferencia estandarizada (%)
Edad (años)								
<70	65 (33,7)	40 (38,9)	25 (27,8)	16,7	34,9	36,4	30,2	9,2
≥70	128 (66,3)	63 (61,1)	65 (72,2)		65,1	63,6	69,8	
Sexo								
Varón	165 (85,5)	90 (87,5)	75 (83,3)	8,4	87,1	86,8	87,8	2,1
Mujer	28 (14,5)	13 (12,5)	15 (16,7)		12,9	13,2	12,2	
Fumador								
Si	109 (56,5)	56 (54,4)	53 (58,9)	16,2	56,7	54,4	64,3	7,4
No	33 (17,1)	15 (14,6)	18 (20)		13,8	14,6	11,1	
No disponible	51 (26,4)	32 (31)	19 (21,1)		29,5	31	24,6	
Focalidad del CIS								
Unifocal	87 (45,1)	48 (46,6)	39 (43,3)	4,7	47,4	46,4	50,8	6,2
Multifocal	106 (54,9)	55 (53,4)	51 (56,7)		52,6	53,6	49,2	
Núm. de tumores papilares								
Unico	89 (50,9)	48 (53,3)	41 (48,2)	11,3	52,2	48,5	45,5	4,3
Múltiple	86 (49,1)	42 (46,7)	44 (51,8)		47,8	51,5	54,5	

[*] Basado en 90 pacientes con CIS y tumor papilar. [**] Basado en 85 pacientes.

Tabla 16 (cont.). Características clínico-patológicas basales de los pacientes de acuerdo con la respuesta a BCG en las poblaciones de estudio ponderadas y no ponderadas.

Variables	Población de estudio no ponderada, n (%)				Población de estudio ponderada, (%)			
	Global (n=193, 100%)	Respondedores a BCG (n=103, 53.4%)	No respondedores a BCG (n=90, 46.6%)	Diferencia estandarizada (%)	Global	Respondedores a BCG	No respondedores a BCG	Diferencia estandarizada (%)
Tamaño del tumor papilar								
≤3 cm	154 (88)	83 (92,2)	71 (83,5)	7	81,7	90,4	89,3	5,8
>3 cm	21 (12)	7 (7,8)	14 (16,5)		18,3	9,6	10,7	
Estadio del tumor papilar								
cTa	90 (51,4)	51 (56,6)	39 (45,9)	10,4	53,1	53,3	52,7	-0,7
cT1	85 (48,6)	39 (43,4)	46 (54,1)		46,9	46,7	47,3	
Sub estadiaje de cT1								
cT1a	31 (36,5)	16 (41)	15 (32,6)		37,6	39,7	30,8	
cT1b/c	28 (33)	11 (28,3)	17 (37)	13,4	31,6	29,8	37	-2,6
cT1x	26 (30,5)	12 (30,7)	14 (30,4)		30,9	30,5	32,2	
Grado del tumor papilar; WHO 1973								
G1/G2	54 (30,9)	35 (38,9)	19 (22,4)	-22,3	31,9	32	35	-4,8
G3	121 (69,1)	55 (61,1)	66 (77,6)		68,9	68	65	
Grado del tumor papilar; WHO 2004/2016								
BG	18 (10,3)	11 (12,3)	7 (8,2)	-8,9	10,6	10,6	10,4	-0,5
AG	157 (89,7)	79 (87,7)	78 (91,8)		89,4	89,4	89,6	
CIS en uretra prostática								
Si	16 (8,3)	8 (7,8)	8 (8,9)	2,9	8	8,8	7,3	3,9
No	177 (91,7)	95 (92,2)	82 (91,1)		92	91,2	92,7	

[*] Basado en 90 pacientes con CIS y tumor papilar. [**] Basado en 39 pacientes con cT1. [***] Basado en 85 pacientes. [****] Basado en 46 pacientes.

Entre los 193 pacientes que recibieron un tratamiento adecuado con BCG, la progresión se produjo en 36 (18,7%), siendo la mediana del tiempo hasta la progresión de 23 meses (RIQ 10-48). Cuarenta y seis (23,8%) pacientes se sometieron a cistectomía radical, siendo la mediana de tiempo hasta la cirugía de 20 meses (RIQ 11-59). En total, 74 (38,3%) pacientes fallecieron por cualquier causa durante el seguimiento, de los cuales 25 (12,95%) fallecieron por carcinoma urotelial. La mediana de tiempo hasta la muerte por cualquier causa y la muerte cáncer específica fueron 54,5 meses (RIQ 30-85) y 53 meses (RIQ 23-91), respectivamente.

5.4.2 ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE EVALUANDO EL IMPACTO DE LA RESPUESTA AL BCG A LOS 6 MESES SOBRE LOS RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LOS PACIENTES CON CIS VESICAL

La Tabla 17 muestra los resultados del análisis de regresión de Cox univariante y multivariante no ajustados. En el análisis multivariante, se encontró que la falta de respuesta al BCG a los 6 meses es un factor predictivo independiente que se asocia a peores resultados en cuanto a supervivencia libre de progresión (HR 3,90; IC 95% 2,30-6,65; $p = 0,01$), supervivencia libre de cistectomía radical (HR 5,70; IC 95% 3,25-10; $p < 0,001$), supervivencia global (HR 1,53; IC del 95%: 1,05–2,23; $p = 0,025$) y supervivencia cáncer específica (HR 3,88; IC del 95%: 2,02–7,47; $p < 0,001$).

5.4.3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX AJUSTADO POR LA PONDERACIÓN DE LA PROBABILIDAD INVERSA DEL IMPACTO DE LA RESPUESTA AL BCG SOBRE LOS RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LOS PACIENTES CON CIS VESICAL

Con respecto a la supervivencia libre de progresión, se registraron 10 (9,8%) y 26 (28,9%) eventos en pacientes respondedores y no respondedores al BCG ($p=0,04$), respectivamente. Las curvas de Kaplan-Meier ajustadas mostraron que la mediana de la supervivencia libre de progresión fue significativamente más corta en no respondedores a BCG [No respondedores vs respondedores al BCG: 9 meses (IC95%: 5-15) vs 48,5 meses (IC95%: 28-77); $p= 0,001$] (Figura 14). La HR ajustada mostró que la falta de respuesta al BCG a los 6 meses se asoció con una supervivencia libre de progresión significativamente inferior (HR 3,40, IC del 95%: 1,59–7,27, $p < 0,001$) (Tabla 17).

Figura 14. Gráficos de Kaplan-Meier ajustados por la ponderación de probabilidad inversa en pacientes con CIS vesical estratificados de acuerdo con la respuesta a BCG a los 6 meses del inicio del tratamiento para (A) SLP, (B) SG, (C) SCE y (D) SLCR.

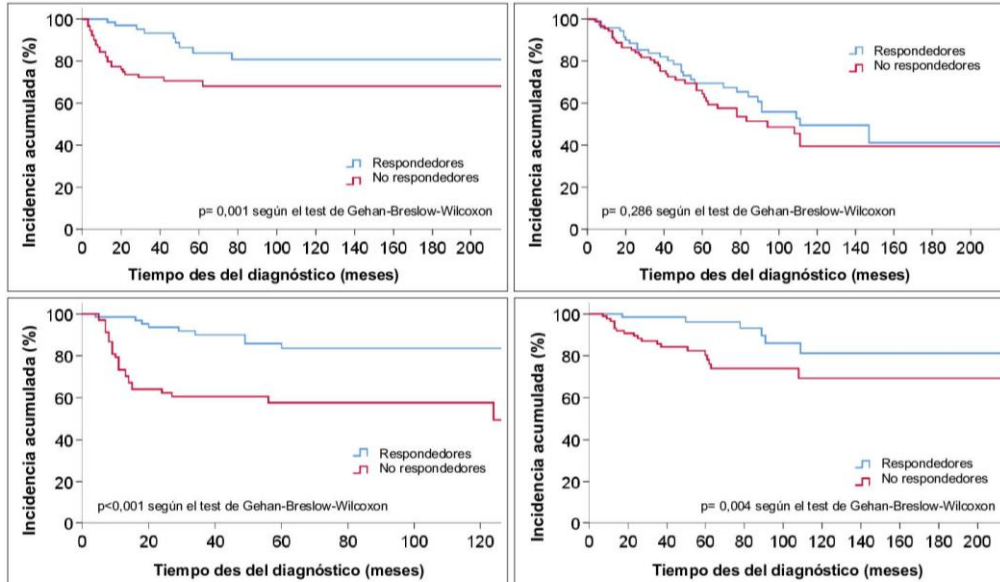


Tabla 17 . Análisis de regresión de Cox ajustado y no ajustado por la ponderación de la probabilidad inversa evaluando el impacto de la respuesta al BCG a los 6 meses del inicio del tratamiento sobre los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical.

	HR (95% CI)	P valor
Supervivencia libre de progresión		
Regresión univariante de Cox no ajustada	3,93 (2,31–6,68)	<0,001
Regresión multivariante de Cox no ajustada	3,90 (2,30–6,65)	0,010
IPW- HR ajustado	3,40 (1,59–7,27)	<0,001
Supervivencia global		
Regresión univariante de Cox no ajustada	1,79 (1,23–2,59)	0,002
Regresión multivariante de Cox no ajustada	1,53 (1,05–2,23)	0,025
IPW-HR ajustado	1,45 (0,77–2,74)	0,250
Supervivencia cáncer específica		
Regresión univariante de Cox no ajustada	4,33 (2,26–8,31)	<0,001
Regresión multivariante de Cox no ajustada	3,88 (2,02–7,47)	<0,001
IPW- HR ajustado	4,42 (1,95–10,01)	<0,001
Supervivencia libre de cistectomía radical		
Regresión univariante de Cox no ajustada	6,63 (3,47–11,27)	<0,001
Regresión multivariante de Cox no ajustada	5,70 (3,25–10)	<0,001
IPW- HR ajustado	3,52 (1,77–7)	<0,001

Durante el seguimiento, la muerte por cualquier causa ocurrió en 33 (31,8%) y 41 (45,6%) ($p=0,693$) pacientes respondedores y no respondedores al BCG, respectivamente. Las curvas de Kaplan-Meier ajustadas no mostraron diferencias significativas entre los grupos para la mediana de SG [no respondedores vs respondedores: 38 meses (IC95%: 16,5-62,5) frente a 49 meses (IC95%: 22-104); $p= 0,28$] (figura 14). La HR ajustada para la SG fue 1,45 (IC95% 0,77-2,74, $p=0,25$) (Tabla 17).

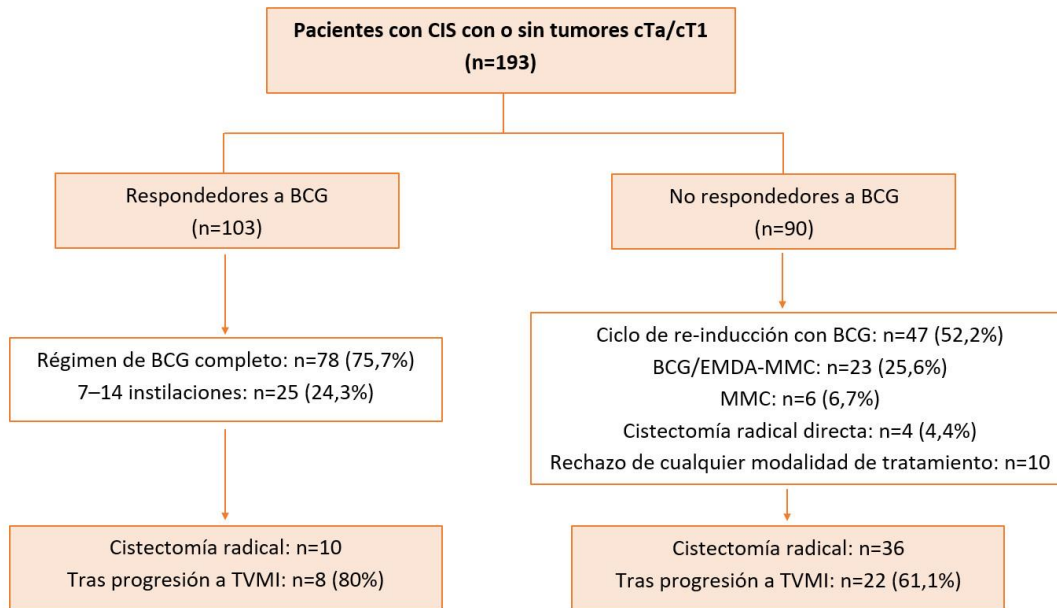
La muerte por carcinoma urotelial ocurrió en 5 (5,9%) y 19 (21,1%) ($p <0,001$) pacientes respondedores y no respondedores al BCG, respectivamente. Las curvas de Kaplan-Meier ajustadas mostraron que la mediana de supervivencia cáncer específica fue significativamente más corta para los pacientes no respondedores al BCG [no respondedores vs respondedores al BCG: 25 meses (IC95%: 13-60) vs 109 meses (IC95%: 78-307); $p= 0,004$] (Figura 14). La HR ajustada mostró que la falta de respuesta al BCG a los 6 meses se asoció a una supervivencia cáncer específica significativamente inferior (HR 4,42, IC del 95%: 1,95-10,01, $p <0,001$) (Tabla 17).

5.4.4 IMPACTO DE LA CAPACIDAD DE RESPUESTA AL BCG A LOS 6 MESES SOBRE EL TRATAMIENTO POSTERIOR DE LOS PACIENTES CON CIS VESICAL

La Figura 15 esquematiza el tratamiento recibido después de la evaluación de la capacidad de respuesta a BCG a los 6 meses del inicio del tratamiento. En la presente cohorte, 78 (75,7%) pacientes que respondieron al tratamiento recibieron un régimen completo de BCG (15 instilaciones). Los 25 pacientes restantes (24,3%) del grupo de respuesta a BCG recibieron entre 7 y 14 instilaciones. Se realizaron diez cistectomías radicales durante el seguimiento en el grupo que respondió a BCG, en ocho casos (80%) después de la progresión a TVMI (dos pacientes que progresaron a TVMI rechazaron la cirugía).

Con respecto al grupo de pacientes no respondedores al BCG, 47 (52,2%) pacientes recibieron un segundo ciclo de inducción, 23 (25,6%) recibieron BCG secuencial con la administración de mitomicina C mediante administración electromotriz (BCG/EMDA-MMC), seis (6,7%) recibieron quimioterapia intravesical pasiva con mitomicina C, cuatro (4,4%) se sometieron a cistectomía radical temprana y diez (11,1%) rechazaron cualquier modalidad de tratamiento.

Figura 15 . Diagrama de flujo del tratamiento de los pacientes después de la evaluación de la capacidad de respuesta al BCG a los 6 meses.



Se realizaron 36 cistectomías radicales en el grupo de pacientes no respondedores al BCG, incluidas las cuatro cistectomías radicales tempranas mencionadas anteriormente, así como 19 después de un segundo ciclo de inducción con BCG, nueve después de BCG/EMDA-MMC y cuatro después de la administración pasiva de MMC. Se realizaron veintidós (61,1%) cistectomías radicales después de progresión a TVMI (dos pacientes con progresión a TVMI rechazaron la cistectomía radical y dos pacientes no estaban en condiciones de someterse a la cirugía debido a la comorbilidad).

Las curvas de Kaplan-Meier ajustadas mostraron que la mediana de supervivencia libre de cistectomía radical fue significativamente menor en los pacientes no respondedores al BCG [no respondedores vs respondedores al BCG: 11 meses (RIQ 9-15) vs 49 meses (RIQ 24-76); $p < 0,001$] (Figura 14). La HR ajustada mostró que la falta de respuesta al BCG a los 6 meses se asoció con una supervivencia libre de cistectomía radical significativamente inferior (HR 3,52, IC del 95%: 1,77-7, $p < 0,001$) (Tabla 17).

DISCUSIÓN



6. DISCUSIÓN

6.1 ARGUMENTO # 1

Patrón de recurrencia vesical, progresión, y recurrencia del tracto urinario superior de los pacientes con CIS vesical tratados con BCG y sus implicaciones en la planificación del seguimiento.

En el presente estudio se encontró que la tasa de recurrencia de los pacientes con CIS vesical tratados con BCG seguidos a largo plazo fue de 41,2%. Aunque el 73,6% de las recurrencias se diagnosticaron dentro de los primeros 3 años, el 16,4% de estas se presentaron a más de 5 años de seguimiento, siendo todas ellas, tumores de alto grado.

Estos datos son consistentes con estudios previos donde se describen tasas de recurrencia entre 34-64% para pacientes con tumores de alto riesgo tratados con BCG (86-89). Sin embargo, la tasa de recurrencia a más de 5 años de seguimiento difiere con respecto a otros datos de la literatura donde se ha encontrado tasas de recurrencia después de 5 años entre 3,8 y 10,8%. Estos resultados pueden ser explicables por una proporción de CIS vesical menor en estos estudios en torno a 24-50% (86, 87).

En consecuencia, se plantea la importancia de la detección del CIS vesical en pacientes con enfermedad de alto riesgo para planificar el seguimiento. Aunque se ha propuesto que en pacientes con tumores cT1 de alto grado es posible realizar un seguimiento menos intensivo y potencialmente menos invasivo después de 5 años, basado en una baja tasa de recurrencia pasado ese punto de corte (3,8%), estos datos están condicionados a que solo el 50% de los pacientes presentaban CIS vesical (86).

El análisis de la presente cohorte muestra que la subpoblación de pacientes con CIS vesical presenta un mayor riesgo de enfermedad recurrente a largo plazo, lo que plantea la necesidad de vigilancia con cistoscopia y citología por largos períodos de tiempo, incluso con la necesidad de procedimientos invasivos como la toma de biopsias.

En el presente estudio se ha descrito una tasa de progresión de 14%, este hallazgo es consistente con otros datos de la literatura donde se ha encontrado tasas de progresión entre 15-25% (86-89). De igual manera, aunque el 69% de las progresiones de la cohorte ocurrieron dentro de los primeros 3 años un grupo no despreciable de pacientes (13%) progresaron a más de 5 años de seguimiento, esto difiere, de los hallazgos descritos en

otros estudios con poblaciones de pacientes con enfermedad cT1 de alto grado donde más del 90% de estas se presentaron dentro de los primeros 5 años (86).

La tasa de recurrencia en el tracto urinario superior de la presente cohorte fue de 8%, similar a la descrita por otros investigadores para pacientes con tumores de alto riesgo tratados con BCG (7,5-9%) (86, 90). El 48,4% de estas se registraron durante los primeros 3 años de seguimientos, aunque 38,7% se presentaron a más de 5 años de seguimiento. Estos datos enfatizan la necesidad de un seguimiento estricto del tracto urinario superior en los pacientes con CIS vesical debido al importante riesgo de recurrencia a largo plazo.

Por otra parte, en este estudio se mostró que el tratamiento adecuado con BCG mejora de manera significativa la supervivencia libre de recurrencia vesical HR: 0.21 (IC95%: 0.13-0.34), supervivencia libre de progresión HR: 0.46 (IC95%: 0.25-0.87) y supervivencia libre de recurrencia en el tracto urinario superior HR: 0.24 (IC95%: 0.09-0.64). Estos resultados enfatizan la necesidad de realizar un tratamiento adecuado con BCG en los pacientes con CIS vesical para lograr un adecuado control oncológico.

Un hallazgo relevante es la mejoría en la tasa de recurrencia en el tracto urinario superior en aquellos pacientes que recibieron tratamiento adecuado con BCG, a pesar de que este no estuvo expuesto de manera directa al tratamiento. Es conocido que la patogénesis de la enfermedad panurotelial puede explicarse por dos teorías: (1) la cancerización de campo, en el cual la exposición continua del urotelio a carcinógenos contribuye al desarrollo secundario de carcinoma urotelial multifocal, y (2) la teoría de la siembra o implantación celular en la que los carcinomas uroteliales multifocales se desarrollan como resultado de la diseminación intraluminal de células que se desprenden de una lesión particular (91). En este sentido, una posible explicación es que el control oncológico logrado mediante un tratamiento adecuado con BCG impide la diseminación celular desde la vejiga al tracto urinario superior, reduciendo así la probabilidad de desarrollar enfermedad panurotelial, aunque más estudios son necesarios para comprobar dicha hipótesis.

Los datos de la presente cohorte se encuentran en línea con lo descrito en estudios contemporáneos en donde el tratamiento adecuado con BCG ha mostrado mejorar los resultados oncológicos de los pacientes con tumores de intermedio y alto riesgo, incluyendo a los pacientes con CIS vesical. Así, Matulay et al. (92), en una serie retrospectiva que incluyó 542 pacientes que recibieron un tratamiento adecuado con BCG, 175 (32%) con CIS encontraron que la probabilidad de supervivencia libre de recurrencia a 1, 3 y 5 años fue de 77%, 70% y 66% para los pacientes con CIS vesical sin tumor papilar

asociado, y de 77%, 68% y 67% para los pacientes con CIS vesical con enfermedad cTa/cT1 asociada. En el mismo estudio, los autores encontraron que la supervivencia libre de progresión a 1, 3 y 5 años fue de 91%, 91% y 91% para los pacientes con CIS vesical sin tumor papilar asociado, y de 96%, 92% y 89% para los pacientes con CIS vesical con enfermedad cTa/cT1 asociada.

Estos resultados proponen:

- (1) La necesidad de un seguimiento estricto en los pacientes con CIS vesical con o sin tumores cTa/cT1 asociados, mediante la utilización de cistoscopia, citología y Uro-tomografía computarizada a intervalos regulares por un largo período de tiempo, probablemente de por vida, debido al riesgo del desarrollo de recurrencia de TVNMI, progresión a TVMI y recurrencia en el tracto urinario superior a largo plazo (más de 5 años),
- (2) La utilidad del tratamiento adecuado con BCG para mejorar los resultados oncológicos de los pacientes con CIS vesical, permitiendo una respuesta duradera al tratamiento.

6.2 ARGUMENTO # 2

Impacto pronóstico de las clasificaciones clínica y patológica del CIS vesical tratado con BCG.

En esta cohorte de pacientes con CIS vesical tratados con BCG, que fueron seguidos durante un largo periodo de tiempo (mediana 70,4 meses con un máximo de 108 meses) se encontró que la tasa de respuesta al BCG, la tasa de recurrencia, la tasa de progresión, la mortalidad global y la mortalidad cáncer específica fueron de 76,7%, 41,2%, 14,2%, 35% y 9,9%, respectivamente.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para estos resultados cuando los pacientes fueron estratificados según las clasificaciones clínica y patológica. También se realizó un análisis multivariante para evaluar el impacto de ambas clasificaciones en la respuesta BCG, supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de progresión, supervivencia global y supervivencia cáncer específica; sin embargo, la estratificación de los pacientes utilizando ambas clasificaciones no afectó ninguno de los resultados oncológicos después de ajustar por factores de confusión. Así mismo, se realizó un análisis acumulativo de la literatura con posterior metaanálisis para evaluar el impacto oncológico de ambas clasificaciones, sin observar diferencias estadísticas en los resultados

oncológicos entre los grupos para cada una de las mismas. Por tanto, en la actualidad la evidencia acerca del impacto de las clasificaciones clínica y patológica sobre los resultados oncológicos del CIS vesical es insuficiente para justificar su uso en la planificación del tratamiento y el seguimiento de los pacientes.

Estas clasificaciones han sido evaluadas previamente. Sin embargo, los estudios en los que se han explorado las clasificaciones generalmente se han visto limitados por la falta de definiciones estandarizadas para las clasificaciones, el tamaño muestral, inmunoterapia con BCG sin esquema de mantenimiento, poblaciones ampliamente heterogéneas de TVNMI y la realización de análisis univariantes no ajustados, lo que ha conducido a resultados contradictorios (19-21, 24, 25, 61, 62).

Uno de los estudios más relevantes fue el publicado por Chade et al. (21), que analizaron 446 pacientes tratados únicamente con esquema de inducción de BCG. Los autores encontraron una tasa de respuesta al tratamiento de 65% frente a 39% para los pacientes con CIS primario vs CIS secundario ($P < 0,001$), y en el análisis multivariante encontraron que el grupo de pacientes con CIS primario presentan mayor riesgo de progresión a enfermedad invasiva ($cT1$ y / o $\geq cT2$) en comparación con los del grupo de CIS secundario. Sin embargo, en este estudio los investigadores definieron CIS secundario como CIS asociado con cTa / $cT1$ previo o concurrente, en consecuencia, los pacientes del grupo de CIS concomitante fueron incluidos en el grupo de CIS secundario. En segundo lugar, excluyeron del análisis a los pacientes con tumores $cT1$; por lo tanto, la comparación final involucró a pacientes con CIS primario vs cTa -CIS, en tal sentido, los resultados podrían estar afectados por el sesgo de selección. De manera importante, los pacientes no fueron tratados con esquema de mantenimiento de BCG por lo que la respuesta a BCG no cumple con la definición más aceptada descrita de acuerdo con los resultados del estudio de Lamm et al. (58), que mostró que el tratamiento basado en un curso de inducción de BCG de 6 semanas seguido de un curso de mantenimiento de 3 semanas mejoró significativamente la respuesta a los 6 meses en pacientes con CIS. Todas estas consideraciones limitan la aplicabilidad de los resultados de Chade et al.(21) para la práctica clínica actual.

La clasificación clínica de CIS vesical también se ha explorado en el contexto de ensayos clínicos. Jakse et al. (23), evaluaron los resultados a largo plazo en pacientes con CIS que se sometieron a dos ciclos de inducción con BCG, encontrando que la tasa de respuesta completa fue de 75%, con respuestas similares a BCG en los pacientes con CIS primario, CIS secundario o CIS concomitante. de Reijke et al. (93), tampoco encontraron diferencias significativas en la respuesta al BCG cuando estratificaron a los pacientes de acuerdo con

la clasificación clínica del CIS vesical en el protocolo 30906 de la EORTC. Estos datos están en línea con el presente estudio, en el cual no se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el CIS primario, CIS secundario y CIS concomitante incluso después del ajuste por factores de confusión en el análisis multivariante.

En cuanto a la clasificación patológica, Griffiths et al. (26), evaluaron los resultados de 135 pacientes con CIS tratados con BCG utilizando únicamente esquema de inducción, sin encontrar diferencias en la respuesta a BCG (CIS primario: 74%; cTa-CIS: 70%; cT1: 75%). Sin embargo, la tasa de progresión fue de 20% para el CIS primario, 18% para cTa-CIS, y de 49% para cT1-CIS ($p=0,013$). Aunque los datos de otra serie contemporánea apoyan el hallazgo de que los pacientes con cTa-CIS tienen una tasa de progresión más baja (20), en el presente estudio, no se observaron diferencias entre CIS primario, cTa-CIS y cT1-CIS cuando se realizó el análisis acumulativo de la literatura.

Los factores clínico-patológicos siguen siendo los mejores predictores de resultados clínicos en el TVNMI, incluido el CIS. La estratificación del tumor vesical en tumores luminales y basales se ha introducido como un nuevo sistema pronóstico y ha sido evaluado recientemente en pacientes con CIS. Hedegaard et al. (39), realizaron un análisis de 460 pacientes con TVNMI, incluidos tres con CIS primario y 74 con CIS secundario. En este estudio se observó que los pacientes con TVNMI podrían estratificarse en tres clases con diferentes resultados clínicos: las clases 1 y 2 son ambos de tipo luminal, mientras que la clase 3 muestra características de expresión génica asociadas con TVMI de tipo basal. Los autores encontraron que los pacientes con TVNMI de clase 2 y 3 tenían una tasa más alta de progresión a TVMI en comparación con aquellos de clase 1. En el mismo estudio, los autores informaron que la mayoría de los casos de CIS secundario eran de clase 2 (68%), mientras que los tres pacientes con CIS primario también pertenecían a la clase 2. Los tumores de clase 2 se caracterizan por múltiples alteraciones de las vías de TP53 y RB1, que también se asocian con el subgrupo basal de TVMI.

En este orden de ideas, datos recientes han mostrado que el CIS expresa de manera consistente marcadores de tipo luminal, sin embargo, se produce una pérdida significativa de estos al mismo tiempo que hay ganancia en la expresión de marcadores de tipo basal durante la progresión de CIS a TVMI (94).

Todos estos datos plantean dos posibles teorías: (1) El CIS vesical es una enfermedad ampliamente heterogénea en sí misma y las clases propuestas por Hedegaard et al. (39), son etapas de transición de la misma enfermedad durante su progresión a TVMI o (2)

existen al menos dos subtipos moleculares diferentes de CIS, uno similar a los tumores de tipo luminal con baja tendencia a progresar a TVMI y otro con predominio de expresión de marcadores de tumores de tipo basal con una alta tendencia a progresar a TVMI. Por lo que se requieren más estudios para aclarar estas teorías.

En ausencia de alternativas para estratificar a los pacientes con CIS en grupos de riesgo que permitan planificar el tratamiento y el seguimiento, la evaluación de la respuesta a BCG sigue siendo esencial para identificar a los pacientes con resultados oncológicos adversos y orientar la toma de decisiones clínicas (68). En los pacientes que no responden al BCG, se debe recomendar la cistectomía radical en todos los candidatos adecuados para la cirugía, mientras que a los candidatos inadecuados y a los pacientes que rechazan la cirugía se les puede ofrecer la oportunidad de ser incluidos en un ensayo clínico con un agente nuevo (9).

6.3 ARGUMENTO # 3

Implicaciones de la definición contemporánea de no respuesta al BCG sobre los resultados oncológicos en pacientes con CIS vesical.

En el presente estudio se encontró que los pacientes que no respondieron a los 6 meses después del inicio del tratamiento adecuado con BCG (satisfaciendo la nueva definición de no respondedor a BCG), mostraron peores resultados en cuanto a supervivencia libre de progresión (HR ajustado: 3,40; IC95%: 1,59-7,27), supervivencia libre de cistectomía radical (HR ajustado: 3,52; IC95%: 1,77-7) y supervivencia cáncer específica (HR ajustado: 4,42; IC95%: 1,95-10,01), en comparación con los pacientes que responden al BCG. Además, no se observaron diferencias significativas en términos de supervivencia global, lo que sugiere que la población no parece estar sometida al sesgo de selección debido a una condición general favorable de los pacientes incluidos en alguno de los grupos.

Se sabe que hasta un 30% de pacientes con CIS vesical que no presentan respuesta completa a los 3 meses pueden pasar de no respondedores a respondedores después del primer mantenimiento o de un segundo ciclo de inducción a los 6 meses, de acuerdo con los datos del ensayo SWOG 8507 (58) y del protocolo 30861 (23) de la EORTC, sin embargo, el impacto oncológico de la respuesta a BCG a los 6 meses de iniciado el tratamiento ha sido poco estudiada en los pacientes con CIS vesical.

Los datos del presente estudio no solo confirman la necesidad de evaluar la respuesta al BCG a los 6 meses, sino que también proporciona evidencia adicional, observando que la

respuesta a BCG a los 6 meses se relaciona con resultados adversos en cuanto a supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de cistectomía radical y supervivencia cáncer específica.

Con el objetivo de identificar de forma temprana aquellos pacientes que no se beneficiarán de un tratamiento adicional con BCG, así como dirigir la inclusión en ensayos clínicos con nuevos fármacos, la FDA ha desarrollado un documento de orientación sobre el desarrollo de fármacos y productos biológicos para el tratamiento del tumor vesical que no responde al BCG (67). En este documento, la FDA estableció los siguientes criterios para el CIS vesical que no responde al BCG: CIS persistente o recurrente solo o con enfermedad cTa/cT1 recurrente dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia adecuada con BCG.

Algunas consideraciones son necesarias con respecto a esta definición: en primer lugar, se desconoce si la estratificación de los pacientes que no responden al BCG con CIS vesical en CIS solo, cTa-CIS y cT1-CIS tiene implicaciones pronósticas que puedan afectar la toma de decisiones para la práctica diaria o el reclutamiento en ensayos clínicos. En segundo lugar, se permitió cierta flexibilidad en el uso de una temporalidad de 12 meses posterior al tratamiento como punto de tiempo para la definición de falta de respuesta al BCG.

El presente estudio proporciona datos sobre las controversias que genera la definición de la FDA. En primer lugar, se encontró que la clasificación de los pacientes con CIS vesical que no responden al BCG en CIS solo, cTa-CIS y cT1-CIS no tuvo impacto sobre ninguno de los resultados oncológicos, incluso después del análisis de ponderación por el inverso de la probabilidad. En segundo lugar, la evaluación de respuesta a los 6 meses del inicio de un tratamiento adecuado con BCG tiene implicaciones pronósticas para los resultados adicionales durante el seguimiento. Por lo tanto, nuestro estudio proporciona suficiente evidencia de que la evaluación de la respuesta no debe retrasarse hasta 12 meses después de la finalización del tratamiento adecuado con BCG debido al riesgo de progresión a TVMI, con el consiguiente impacto adverso en los resultados oncológicos.

Otro problema clínico relevante es la herramienta diagnóstica utilizada para evaluar la respuesta al BCG. Tanto en el ensayo SWOG 8507 (58) como en el protocolo 30861 de la EORTC (23), la respuesta completa se definió como biopsias vesicales negativas. Sin embargo, Swietek et al. (63) han sugerido que las biopsias vesicales pueden ser omitidas, basándose en el hecho de que un resultado negativo en la cistoscopia y la citología de

orina presentan un valor predictivo negativo de 94%. Existen algunas consideraciones que pueden limitar el estudio de Swietek et al. (63). En primer lugar, en la cistoscopia con luz blanca el CIS es una lesión plana, indistinguible de un proceso inflamatorio o incluso de mucosa con apariencia normal, por lo que el diagnóstico de CIS se basa en la exploración histopatológica. En segundo lugar, las biopsias se realizaron después del esquema de inducción con BCG, por lo que la exploración de la respuesta a BCG no cumple con el estándar aceptado en el momento actual. En el presente estudio, la respuesta al BCG se evaluó mediante biopsias vesicales a los 6 meses después del inicio del tratamiento adecuado con BCG, lo que podría limitar la generalización de los resultados. Hasta la fecha no existe una alternativa estándar, por lo tanto, se necesitan más estudios al respecto.

La importancia del punto de corte para la evaluación de la respuesta completa se ilustra de manera similar en los resultados de los ensayos clínicos KEYNOTE 057 (75) y SWOG S1605 (76) en el que se incluyeron pacientes con CIS no respondedores a BCG, que fueron tratados con inhibidores del punto de control inmunológico (*immune checkpoint inhibitors*). Aunque ambos ensayos mostraron una tasa de respuesta completa similar a los 3 meses (alrededor del 40%-50%), a los 6 meses la tasa de respuesta completa en el ensayo SWOG S1605 fue de 24%, y solo el 17% de los pacientes tratados con pembrolizumab en el ensayo KEYNOTE 057 tuvieron una respuesta completa duradera ≥ 12 meses.

Aunque la cistectomía radical es el tratamiento recomendado en pacientes con CIS vesical que no responden al BCG (9), en la práctica clínica diaria una proporción sustancial de pacientes desea preservar la vejiga o no es apto para someterse a la cirugía. En una revisión sistemática reciente en la que se incluyeron estudios que evaluaban 24 opciones de tratamiento para la preservación vesical en pacientes no respondedores al BCG, Li et al. (74) encontraron que la tasa de respuesta completa en pacientes con CIS fue de 43%, 26%, 17%, 22% y 8% a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses, respectivamente. Hasta la fecha, la FDA solo ha aprobado dos moléculas para el CIS vesical que no responde al BCG; la valrubicina, que mostró una supervivencia libre de recurrencia entre 18%-21% a los 6 meses y de 8% a los 30 meses, y pembrolizumab, con el que se observó una tasa de respuesta completa de 40,2% a los 3 meses y de 17% a los 12 meses o más. Estos datos confirman el control oncológico deficiente con los agentes disponibles actualmente y la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos alternativos para la preservación vesical.

En este sentido, un ensayo clínico reciente fase 3 de un solo brazo que evaluó una nueva terapia génica, nadofaragene firadenovec (rAd-IFN α /Syn3), mostró resultados prometedores para el tratamiento de CIS vesical que no responde al BCG (77). En este

ensayo, Boorjian et al. (77) informaron una tasa de respuesta completa de 53,4% a los 3 meses en pacientes con CIS, en el mismo estudio se mostró que el 24,3% de los pacientes con CIS estaban libres de recurrencia de alto grado a los 12 meses. Es destacable que Boorjian et al. (77) implementaron la realización de biopsias vesicales por protocolo a los 12 meses en todos los pacientes para detectar CIS, en cuyo caso se tomaría como fecha de recurrencia aquella donde se haya encontrado la primera citología positiva o sospechosa cuando se detectó una recurrencia de alto grado en las biopsias vesicales.

Tomados en conjunto los datos de este estudio, sumado a la pérdida de la respuesta completa de manera temprana informada en los ensayos clínicos con nuevos agentes farmacológicos, sugiere que el uso de biopsias vesicales de rutina para evaluar la respuesta completa a los 6 meses después del inicio del tratamiento, podría ser una estrategia eficaz para homogeneizar la definición de la variable resultado “respuesta completa” entre los ensayos clínicos facilitando su interpretación en la toma de decisiones clínicas.

A pesar de las limitaciones del presente estudio, la evaluación de la respuesta al BCG a los 6 meses después del inicio del tratamiento adecuado con BCG podría ser fundamental para la toma de decisiones con respecto a alternativas de tratamiento adicional. Sin embargo, en ausencia de una alternativa estándar para la preservación vesical en pacientes que no responden al BCG, se debe recomendar la cistectomía radical para todos los candidatos adecuados basado en una supervivencia cáncer específica de 85% en este contexto (71). A los candidatos inadecuados y a los pacientes que rechazan la cistectomía radical se les podría ofrecer la oportunidad de ser incluidos en un ensayo clínico con un nuevo agente.

LIMITACIONES



7. LIMITACIONES

El presente estudio tiene varias limitaciones:

- (1) Los pacientes incluidos podrían verse potencialmente afectados por el sesgo de selección debido a la naturaleza retrospectiva de los datos, y aunque se utilizó un análisis de ponderación por puntuación de propensión, es posible que aún se haya producido un sesgo de selección residual.
- (2) Aunque los pacientes fueron tratados de acuerdo con las guías de práctica clínica actual y se ofreció terapia de mantenimiento en todos los casos, no todos los pacientes recibieron un régimen completo de BCG.
- (3) Durante el período de estudio, solo un número limitado de pacientes con CIS primario fueron tratados en nuestra institución.
- (4) Durante el período del estudio el protocolo institucional sufrió cambios debido a la aparición de nueva evidencia, además, varios urólogos participaron en la atención de los pacientes por lo que en algunos casos el tratamiento no fue homogéneo. Sin embargo, esta es hasta la fecha la serie más grande de pacientes con CIS en los que se han analizado los resultados a largo plazo del tratamiento de acuerdo con las guías de práctica clínica actual. Además, estas limitaciones y el diseño retrospectivo de los estudios que involucran pacientes con CIS vesical son inevitables debido a la baja incidencia de la enfermedad.

CONCLUSIONES



8. CONCLUSIONES

8.1 ARGUMENTO # 1

Patrón de recurrencia vesical, progresión, y recurrencia del tracto urinario superior de los pacientes con CIS vesical tratados con BCG y sus implicaciones en la planificación del seguimiento.

1. Cerca de la mitad de los pacientes de la cohorte presentaron recurrencia durante el período de seguimiento (41,2%), con una mediana de tiempo hasta recurrencia que supera los 12 meses desde el diagnóstico de CIS (15 meses).
2. La mayor parte de las recurrencias ocurrieron dentro de los primeros tres años de seguimiento (73,6%), sin embargo, un número no despreciable de pacientes presentaron recurrencia de manera tardía a más de 5 años de seguimiento (16,4%).
3. La probabilidad de supervivencia libre de recurrencia es alta hasta los primeros 5 años de seguimiento (82,7%), disminuyendo a la mitad a los 10 años de seguimiento (52,8%).
4. La séptima parte de la cohorte (14,2%) presentó progresión a TVMI. La mediana de tiempo hasta progresión fue casi de 2 años desde el diagnóstico de CIS (21 meses).
5. Más de la mitad de los pacientes que progresaron a TVMI lo hicieron dentro de los primeros tres años de seguimiento (69,1%), aunque el 12,7% de la cohorte presentó progresión de manera tardía a más de 5 años de seguimiento.
6. La probabilidad de supervivencia libre de progresión se mantiene por encima de 90% los primeros 5 años de seguimiento, disminuyendo casi a la mitad a los 15 años de seguimiento (61,9%).
7. Menos de una décima parte de los pacientes presentaron recurrencia en el tracto urinario superior (8%). La recurrencia en el tracto urinario superior muestra ser un evento tardío con una mediana de tiempo hasta su presentación de casi 5 años (54 meses).
8. La mitad de las recurrencias en el tracto urinario superior se registraron dentro de los primeros 3 años de seguimiento, sin embargo, casi 40% se presentaron de manera tardía a más de 5 años de seguimiento, lo que implica la necesidad de la vigilancia a largo plazo del tracto urinario superior mediante la realización periódica de pruebas de imagen.

9. La probabilidad de supervivencia libre de recurrencia en el tracto urinario superior es mayor al 90% hasta los 10 años de seguimiento, disminuyendo a 67% a los 15 años.
10. La tercera parte de la cohorte (30,8%) se mantuvo libre de recurrencia vesical, progresión o tumor del tracto urinario superior por más de 5 años.
11. El tratamiento adecuado con BCG disminuyó de manera significativa la proporción de pacientes con recurrencia vesical, progresión a TVMI y recurrencia en el tracto urinario superior.
12. Después de aplicar el análisis de ponderación de la probabilidad inversa, todas las variables seleccionadas quedaron balanceadas con diferencias estandarizadas <10%, por lo que los grupos fueron comparables (tratamiento adecuado vs tratamiento no adecuado).
13. El análisis de regresión de Cox crudo y ajustado mediante la ponderación de la probabilidad inversa mostró que el tratamiento adecuado con BCG mejora significativamente los resultados de los pacientes con CIS vesical en términos supervivencia libre de recurrencia vesical, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de recurrencia en el tracto urinario superior.
14. Los datos sugieren la necesidad de vigilancia periódica y a largo plazo, probablemente de por vida, tanto en vejiga como en tracto urinario superior en los pacientes con CIS vesical, debido al riesgo no despreciable de recurrencia vesical, progresión a TVMI y recurrencia en el tracto urinario superior a más de 5 años de seguimiento. Además, es necesario enfatizar en la necesidad del cumplimiento del tratamiento basado en esquema de inducción y mantenimiento, debido a que la exposición a un tratamiento adecuado con BCG parece mejorar el pronóstico de los pacientes con CIS vesical.

8.2 ARGUMENTO # 2

Impacto pronóstico de las clasificaciones clínica y patológica del CIS vesical tratado con BCG.

1. Se identificó un número superior de pacientes con CIS concomitante 271 (70,2%) en la presente cohorte, comparado con los pacientes diagnosticados de CIS primario 34 (8,8%) y CIS secundario 81 (21%).
2. Se identificó un número similar de pacientes con enfermedad cTa-CIS [190 (49,2%)] y cT1-CIS [162 (42%)] en la presente cohorte.
3. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de las clasificaciones clínica y patológica para la respuesta a BCG, tasa de recurrencia, tasa de progresión, mortalidad global y mortalidad cáncer específica.
4. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de las clasificaciones clínica y patológica para la supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de progresión, supervivencia global y supervivencia cáncer específica.
5. En el análisis de regresión multivariante de Cox las clasificaciones clínica y patológica no mostraron ser factores predictivos independientes de respuesta a BCG, supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de progresión, supervivencia global y supervivencia cáncer específica después de ajustar por posibles variables confusoras.
6. El metaanálisis no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de las clasificaciones clínica y patológica para respuesta a BCG, supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de progresión, supervivencia global y supervivencia cáncer específica.
7. Estos datos proponen que no existe suficiente evidencia para justificar el uso de las clasificaciones clínica o patológica para guiar el tratamiento o el seguimiento de los pacientes con CIS vesical.

8.3 ARGUMENTO # 3

Implicaciones de la definición contemporánea de no respuesta a BCG sobre los resultados oncológicos en pacientes con CIS vesical.

1. La mitad de los pacientes de la presente cohorte recibieron tratamiento adecuado con BCG. De estos, se identificaron 103/193 (46,6%) pacientes respondedores al BCG.
2. Después de aplicar el análisis de ponderación de la probabilidad inversa, todas las variables seleccionadas quedaron balanceadas con diferencias estandarizadas <10%, por lo que los grupos fueron comparables (respondedores vs no respondedores).
3. La regresión de Cox multivariante no ajustada por la ponderación de la probabilidad inversa mostró que la ausencia de respuesta a BCG a los 6 meses del inicio de un tratamiento adecuado es una variable predictiva independiente de peor resultado en cuanto a supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de cistectomía radical, supervivencia global y supervivencia cáncer específica.
4. Después de balancear ambos grupos mediante la ponderación de la probabilidad inversa, se observó que los pacientes no respondedores a BCG presentaron proporciones significativamente superiores de progresión a TVMI, cistectomía radical y mortalidad cáncer específicas, sin mostrar diferencias en cuanto a la mortalidad global.
5. El análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier ajustadas por la ponderación de la probabilidad inversa mostraron que los pacientes no respondedores a BCG presentaron una supervivencia libre de progresión significativamente inferior comparado con los pacientes respondedores.
6. El análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier ajustadas por la ponderación de la probabilidad inversa mostraron que los pacientes no respondedores a BCG presentaron una supervivencia libre de cistectomía radical significativamente inferior comparado con los pacientes respondedores.
7. El análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier ajustadas por la ponderación de la probabilidad inversa no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la supervivencia global.
8. El análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier ajustadas por la ponderación de la probabilidad inversa mostró que los pacientes no respondedores a BCG presentaron una supervivencia cáncer específica significativamente inferior comparado con los pacientes respondedores.

9. La determinación de los HR ajustados mostró que la falta de respuesta al BCG a los 6 meses se asoció a peores resultados en cuanto a supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de cistectomía radical y supervivencia cáncer específica, sin modificar la supervivencia global.
10. Todos estos datos implican que la determinación de la respuesta completa en pacientes con CIS no debe retrasarse más allá de los 6 meses desde el inicio del tratamiento, debido a sus implicaciones en cuanto a progresión a TVMI y supervivencia cáncer específica.

La respuesta al BCG a 6 meses del inicio de un tratamiento adecuado proporciona datos para la toma de decisiones clínicas basadas en el riesgo del paciente. Los pacientes con biopsias positivas a 6 meses de iniciado el tratamiento, deben ser asesorados acerca de la posibilidad de cistectomía radical como primera opción terapéutica, o tener la posibilidad de ser incluidos en un ensayo clínico con nuevos fármacos en caso de rechazar la cistectomía radical o no ser aptos para cirugía.

BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

1. Casey RG, Catto JW, Cheng L, Cookson MS, Herr H, Shariat S, et al. Diagnosis and management of urothelial carcinoma in situ of the lower urinary tract: a systematic review. *Eur Urol.* 2015;67(5):876-88.
2. Melicow MM, Hollowell JW. Intra-urothelial cancer: carcinoma in situ, Bowen's disease of the urinary system: discussion of thirty cases. *J Urol.* 1952;68(4):763-72.
3. McConkey DJ, Lee S, Choi W, Tran M, Majewski T, Lee S, et al. Molecular genetics of bladder cancer: Emerging mechanisms of tumor initiation and progression. *Urol Oncol.* 2010;28(4):429-40.
4. Williamson SR, Montironi R, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Davidson DD, Cheng L. Diagnosis, evaluation and treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: the state of the art. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;76(2):112-26.
5. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(1):25-41.
6. Lamm D, 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):130-8.
7. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol.* 2017;71(1):96-108.
8. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. *Eur Urol.* 2016;69(3):438-47.
9. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Comperat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2021;79(1):82-104.
10. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol.* 1999;35(4):267-71.
11. Hara T, Takahashi M, Gondo T, Nagao K, Ohmi C, Sakano S, et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-

invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol*. 2009;16(3):293-8.

12. Subiela JD, Palou J, Esquinas C, Fernandez Gomez JM, Rodriguez Faba O. Clinical usefulness of random biopsies in diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: Systematic review and meta-analysis. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2018;42(5):285-98.

13. Ranasinghe W HL, verne J, Persad R. Impact of carcinoma in situ of the bladder in the UK. *Trends in Urology & Men's Health*. 2013;4(5):22-4.

14. Persad WRaR. The Changing Incidence of Carcinoma In-Situ of the Bladder Worldwide, Advances in the Scientific Evaluation of Bladder Cancer and Molecular Basis for Diagnosis and Treatment. In: IntechOpen, editor. <https://www.intechopen.com/books/advances-in-the-scientific-evaluation-of-bladder-cancer-and-molecular-basis-for-diagnosis-and-treatment/the-changing-incidence-of-carcinoma-in-situ-of-the-bladder-worldwide2013>.

15. Ranasinghe WK, Attia J, Oldmeadow C, Lawrentschuk N, Robertson J, Ranasinghe T, et al. Bladder carcinoma in situ (CIS) in Australia: a rising incidence for an under-reported malignancy. *BJU Int*. 2013;112 Suppl 2:46-52.

16. Subiela JD, Rodriguez Faba O, Guerrero Ramos F, Vila Reyes H, Pisano F, Breda A, et al. Carcinoma In Situ of the Urinary Bladder: A Systematic Review of Current Knowledge Regarding Detection, Treatment, and Outcomes. *Eur Urol Focus*. 2020;6(4):674-82.

17. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106-19.

18. McKenney JK, Desai S, Cohen C, Amin MB. Discriminatory immunohistochemical staining of urothelial carcinoma in situ and non-neoplastic urothelium: an analysis of cytokeratin 20, p53, and CD44 antigens. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(8):1074-8.

19. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol*. 2008;15(4):309-13.

20. Kim SJ, You D, Jeong IG, Song C, Hong B, Kim CS, et al. Prognosis of carcinoma in situ according to the presence of papillary bladder tumors after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(8):2131-40.

21. Chade DC, Shariat SF, Adamy A, Bochner BH, Donat SM, Herr HW, et al. Clinical outcome of primary versus secondary bladder carcinoma in situ. *J Urol*. 2010;184(2):464-9.
22. Hayakawa N, Kikuchi E, Mikami S, Matsumoto K, Miyajima A, Oya M. The clinical impact of the classification of carcinoma in situ on tumor recurrence and their clinical course in patients with bladder tumor. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(3):424-9.
23. Jakse G, Hall R, Bono A, Holtl W, Carpentier P, Spaander JP, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol*. 2001;40(2):144-50.
24. Meijer RP, van Onna IE, Kok ET, Bosch R. The risk profiles of three clinical types of carcinoma in situ of the bladder. *BJU Int*. 2011;108(6):839-43.
25. Piszczek R, Krajewski W, Malkiewicz B, Krajewski P, Tukiendorf A, Zdrojowy R, et al. Clinical outcomes and survival differences between primary, secondary and concomitants carcinoma in situ of urinary bladder treated with BCG immunotherapy. *Transl Androl Urol*. 2020;9(3):1338-44.
26. Griffiths TR, Charlton M, Neal DE, Powell PH. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol*. 2002;167(6):2408-12.
27. Nese N, Gupta R, Bui MH, Amin MB. Carcinoma in situ of the urinary bladder: review of clinicopathologic characteristics with an emphasis on aspects related to molecular diagnostic techniques and prognosis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(1):48-57.
28. Comperat E, Jacquet SF, Varinot J, Conort P, Roupret M, Chartier-Kastler E, et al. Different subtypes of carcinoma in situ of the bladder do not have a different prognosis. *Virchows Arch*. 2013;462(3):343-8.
29. Kamoun A, de Reynies A, Allory Y, Sjudahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2020;77(4):420-33.
30. Linskrog SV, Prip F, Lamy P, Taber A, Groeneveld CS, Birkenkamp-Demtroder K, et al. An integrated multi-omics analysis identifies prognostic molecular subtypes of non-muscle-invasive bladder cancer. *Nat Commun*. 2021;12(1):2301.
31. Aine M, Eriksson P, Liedberg F, Sjudahl G, Hoglund M. Biological determinants of bladder cancer gene expression subtypes. *Sci Rep*. 2015;5:10957.

32. Sjobahl G, Lauss M, Lovgren K, Chebil G, Gudjonsson S, Veerla S, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(12):3377-86.
33. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*. 2014;507(7492):315-22.
34. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, van Rhijn BWG, Winters B, Douglas J, et al. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol*. 2017;72(4):544-54.
35. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell*. 2014;25(2):152-65.
36. Dadhania V, Zhang M, Zhang L, Bondaruk J, Majewski T, Siefker-Radtke A, et al. Meta-Analysis of the Luminal and Basal Subtypes of Bladder Cancer and the Identification of Signature Immunohistochemical Markers for Clinical Use. *EBioMedicine*. 2016;12:105-17.
37. Rebouissou S, Bernard-Pierrot I, de Reynies A, Lepage ML, Krucker C, Chapeaublanc E, et al. EGFR as a potential therapeutic target for a subset of muscle-invasive bladder cancers presenting a basal-like phenotype. *Sci Transl Med*. 2014;6(244):244ra91.
38. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, Fan C, Tiganelli CJ, Wobker SE, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(8):3110-5.
39. Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, Algaba F, Hoyer S, Ulhoi BP, et al. Comprehensive Transcriptional Analysis of Early-Stage Urothelial Carcinoma. *Cancer Cell*. 2016;30(1):27-42.
40. Hurst CD, Alder O, Platt FM, Droop A, Stead LF, Burns JE, et al. Genomic Subtypes of Non-invasive Bladder Cancer with Distinct Metabolic Profile and Female Gender Bias in KDM6A Mutation Frequency. *Cancer Cell*. 2017;32(5):701-15 e7.
41. Robertson AG, Groeneveld CS, Jordan B, Lin X, McLaughlin KA, Das A, et al. Identification of Differential Tumor Subtypes of T1 Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2020;78(4):533-7.
42. Garczyk S, Bischoff F, Schneider U, Golz R, von Rundstedt FC, Knuchel R, et al. Intratumoral heterogeneity of surrogate molecular subtypes in urothelial carcinoma in situ

of the urinary bladder: implications for prognostic stratification of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Virchows Arch.* 2021.

43. Wullweber A, Strick R, Lange F, Sikic D, Taubert H, Wach S, et al. Bladder Tumor Subtype Commitment Occurs in Carcinoma In Situ Driven by Key Signaling Pathways Including ECM Remodeling. *Cancer Res.* 2021;81(6):1552-66.

44. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol.* 2016;196(4):1021-9.

45. Xie Q, Huang Z, Zhu Z, Zheng X, Liu J, Zhang M, et al. Diagnostic Value of Urine Cytology in Bladder Cancer. A Meta-Analysis. *Anal Quant Cytopathol Histopathol.* 2016;38(1):38-44.

46. Li K, Lin T, Fan X, Duan Y, Huang J. Diagnosis of narrow-band imaging in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Urol.* 2013;20(6):602-9.

47. Xiong Y, Li J, Ma S, Ge J, Zhou L, Li D, et al. A meta-analysis of narrow band imaging for the diagnosis and therapeutic outcome of non-muscle invasive bladder cancer. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170819.

48. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol.* 2010;57(4):595-606.

49. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011;27(1):3-10.

50. Lerner SP, Liu H, Wu MF, Thomas YK, Witjes JA. Fluorescence and white light cystoscopy for detection of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urol Oncol.* 2012;30(3):285-9.

51. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol.* 2013;64(5):846-54.

52. Ren H, Yuan Z, Waltzer W, Shroyer K, Pan Y. Enhancing detection of bladder carcinoma in situ by 3-dimensional optical coherence tomography. *J Urol.* 2010;184(4):1499-506.

53. Kamphuis GM, de Bruin DM, Brandt MJ, Knoll T, Conort P, Lapini A, et al. Comparing Image Perception of Bladder Tumors in Four Different Storz Professional Image Enhancement System Modalities Using the iSPIES App. *J Endourol.* 2016;30(5):602-8.
54. Liem E, Freund JE, Savci-Heijink CD, de la Rosette J, Kamphuis GM, Baard J, et al. Validation of Confocal Laser Endomicroscopy Features of Bladder Cancer: The Next Step Towards Real-time Histologic Grading. *Eur Urol Focus.* 2020;6(1):81-7.
55. Miyake M, Maesaka F, Marugami N, Miyamoto T, Nakai Y, Ohnishi S, et al. A Potential Application of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Combined with Photodynamic Diagnosis for the Detection of Bladder Carcinoma in Situ: Toward the Future 'MRI-PDD Fusion TURBT'. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(3).
56. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116(2):180-3.
57. Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF, Jr., Oettgen HF, Melamed MR. Effect of intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) on carcinoma in situ of the bladder. *Cancer.* 1983;51(7):1323-6.
58. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000;163(4):1124-9.
59. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2005;174(1):86-91; discussion -2.
60. deKernion JB, Huang MY, Lindner A, Smith RB, Kaufman JJ. The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 1985;133(4):598-601.
61. Gofrit ON, Pode D, Pizov G, Zorn KC, Katz R, Duvdevani M, et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Oncol.* 2009;27(3):258-62.
62. Librenjak D, Novakovic ZS, Milostic K. Carcinoma in situ of urinary bladder: incidence, treatment and clinical outcomes during ten-year follow-up. *Acta Clin Croat.* 2012;51(2):201-7.

63. Swietek N, Waldert M, Rom M, Schatzl G, Wiener HG, Susani M, et al. The value of transurethral bladder biopsy after intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for nonmuscle invasive bladder cancer: a retrospective, single center study and cumulative analysis of the literature. *J Urol.* 2012;188(3):748-53.
64. Nurminen P, Ettala O, Seppanen M, Taimen P, Bostrom PJ, Kaipia A. Urine cytology is a feasible tool for assessing erythematous bladder lesions after bacille Calmette-Guerin (BCG) treatment. *BJU Int.* 2019;123(2):246-51.
65. Liem E, Oddens JR, Vernooij RWM, Li R, Kamat A, Dinney CP, et al. The Role of Fluorescence In Situ Hybridization for Predicting Recurrence after Adjuvant bacillus Calmette-Guerin in Patients with Intermediate and High Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Urol.* 2020;203(2):283-91.
66. Steinberg RL, Thomas LJ, Mott SL, O'Donnell MA. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Treatment Failures with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Data-Driven Definition for BCG Unresponsive Disease. *Bladder Cancer.* 2016;2(2):215-24.
67. Silver Spring MOoC, Division of Drug Information. BCG-unresponsive nonmuscle invasive bladder cancer: developing drugs and biologics for treatment guidance for industry. In: UFD A, editor. 2018. p. 1-10.
68. Li R, Tabayoyong WB, Guo CC, Gonzalez GMN, Navai N, Grossman HB, et al. Prognostic Implication of the United States Food and Drug Administration-defined BCG-unresponsive Disease. *Eur Urol.* 2019;75(1):8-10.
69. Huguet J, Crego M, Sabate S, Salvador J, Palou J, Villavicencio H. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol.* 2005;48(1):53-9; discussion 9.
70. Ge P, Wang L, Lu M, Mao L, Li W, Wen R, et al. Oncological Outcome of Primary and Secondary Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):7543.
71. Tilki D, Reich O, Svatek RS, Karakiewicz PI, Kassouf W, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy: an international study of 243 patients. *J Urol.* 2010;183(5):1757-63.

72. Haas CR, Barlow LJ, Badalato GM, DeCastro GJ, Benson MC, McKiernan JM. The Timing of Radical Cystectomy for bacillus Calmette-Guerin Failure: Comparison of Outcomes and Risk Factors for Prognosis. *J Urol*. 2016;195(6):1704-9.
73. Jarow JP, Lerner SP, Kluetz PG, Liu K, Sridhara R, Bajorin D, et al. Clinical trial design for the development of new therapies for nonmuscle-invasive bladder cancer: report of a Food and Drug Administration and American Urological Association public workshop. *Urology*. 2014;83(2):262-4.
74. Li R, Sundi D, Zhang J, Kim Y, Sylvester RJ, Spiess PE, et al. Systematic Review of the Therapeutic Efficacy of Bladder-preserving Treatments for Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*. 2020;78(3):387-99.
75. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguie M, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021.
76. Black PC TC, Singh P, McConkey DJ, Lucia S, Lowrance WT, et al. Phase II trial of atezolizumab in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer: SWOG S1605 (NCT#02844816). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:5022.
77. Boorjian SA, Alemozaffar M, Konety BR, Shore ND, Gomella LG, Kamat AM, et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):107-17.
78. Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guerin. *Urol Oncol*. 2013;31(8):1635-42.
79. Kamat AM, Sylvester RJ, Bohle A, Palou J, Lamm DL, Brausi M, et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2016;34(16):1935-44.
80. Lamm D, Persad R, Brausi M, Buckley R, Witjes JA, Palou J, et al. Defining progression in nonmuscle invasive bladder cancer: it is time for a new, standard definition. *J Urol*. 2014;191(1):20-7.

81. Austin PC, Small DS. The use of bootstrapping when using propensity-score matching without replacement: a simulation study. *Stat Med.* 2014;33(24):4306-19.
82. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med.* 2009;28(25):3083-107.
83. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Sturmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol.* 2006;163(12):1149-56.
84. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.
85. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
86. Golabek T, Palou J, Rodriguez O, Gaya JM, Breda A, Villavicencio H. Is it possible to stop follow-up of patients with primary T1G3 urothelial carcinoma of the bladder managed with intravesical bacille Calmette-Guerin immunotherapy? *World J Urol.* 2017;35(2):237-43.
87. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol.* 2002;167(4):1634-7.
88. Kakiashvili DM, 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-Guerin treatment. *BJU Int.* 2011;107(4):540-6.
89. Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, Scarpone P, Pansadoro A, Sternberg CN. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. *Urology.* 2002;59(2):227-31.
90. Nishiyama N, Hotta H, Takahashi A, Yanase M, Itoh N, Tachiki H, et al. Upper tract urothelial carcinoma following intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for nonmuscle-invasive bladder cancer: Results from a multi-institutional retrospective study. *Urol Oncol.* 2018;36(6):306 e9- e15.
91. Harris AL, Neal DE. Bladder cancer--field versus clonal origin. *N Engl J Med.* 1992;326(11):759-61.
92. Matulay JT, Li R, Hensley PJ, Brooks NA, Narayan VM, Grossman HB, et al. Contemporary Outcomes of Patients with Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer Treated with

bacillus Calmette-Guerin: Implications for Clinical Trial Design. *J Urol.* 2021;205(6):1612-21.

93. de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, Hall RR, Brausi M, van de Beek K, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer--Genito-Urinary Group Phase III Trial (30906). *J Urol.* 2005;173(2):405-9.

94. Barth I, Schneider U, Grimm T, Karl A, Horst D, Gaisa NT, et al. Progression of urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder: a switch from luminal to basal phenotype and related therapeutic implications. *Virchows Arch.* 2018;472(5):749-58.

ANEXOS



CERTIFICADO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA
INVESTIGACIÓN



Fundació Puigvert

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. Sílvia Mateu i Escudero, Presidenta del Comité De Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) de la Fundació Puigvert

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la siguiente propuesta del estudio:

CÓDIGO: **2019/09c**

TÍTULO: **Impacto clínico del carcinoma in situ vesical primario, secundario y concomitante en pacientes con tumor vesical no músculo invasivo. Incidencia y factores predictivos de recurrencia, progresión y mortalidad cáncer específica**

PROMOTOR: **FUNDACIO PUIGVERT**

Que este comité ha realizado la evaluación de la solicitud de autorización del estudio y ha valorado las respuestas del Promotor a las aclaraciones solicitadas.

y CONSIDERA QUE:

- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.

Que este Comité **ACEPTA** que dicha investigación clínica sea realizada en la Fundación Puigvert por **RODRÍGUEZ FABÁ, O.** como investigador principal.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día **27/05/2019**, (Acta nº 21).

Que el CEIm de la FUNDACIÓ PUIGVERT –IUNA–, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm FUNDACIÓ PUIGVERT –IUNA– es la indicada en el Anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el Dictamen de la solicitud de autorización del estudio.

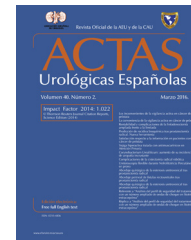
NOTA: El Comité tiene conocimiento de que el Dr. Subiela ha presentado este proyecto en la Universidad por su tesis doctoral.

Lo que firmo en Barcelona, a 28 de mayo de 2019

Fundació Puigvert

Fdo.: **Sílvia Mateu**
CEIm Fundació Puigvert IUNA

ARTÍCULOS PUBLICADOS



REVIEW ARTICLE

Clinical usefulness of random biopsies in diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: Systematic review and meta-analysis[☆]



J.D. Subiela^a, J. Palou^a, C. Esquinas^b, J.M. Fernández Gómez^c, O. Rodríguez Faba^{a,*}

^a Unidad de Uro-Oncología, Servicio de Urología, Fundació Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Unidad de Estadística, Fundació Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^c Servicio de Urología, Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain

Received 9 October 2017; accepted 10 October 2017

Available online 27 April 2018

KEYWORDS

Random bladder biopsies;
Carcinoma in situ;
Non-muscle invasive bladder cancer

Abstract

Introduction and objective: This systematic review of the literature has been focused on determining the clinical usefulness of random bladder biopsies (RB) in the diagnosis of carcinoma in situ. A meta-analysis was performed to establish the clinic and pathological factors associated to positive biopsies.

Evidence acquisition: A systematic review was performed using Pubmed/Medline database according to the PRISMA guidelines. Thirty-seven articles were included, recruiting a total of 12,657 patients, 10,975 were submitted to RB.

Evidence synthesis: The overall incidence of positive RB was 21.91%. Significant differences were found in the incidence of positive RB when patients were stratified according to urine cytology result, tumor multiplicity, tumor appearance, stage and grade. The results of the meta-analysis revealed that the presence of positive cytology, tumor multiplicity, non-papillary appearance tumors, stage T1 and histological grades G2 and G3 represent the risk factors to predict abnormalities in RB.

Conclusions: The incidence of positive RB in patients with non-muscle invasive bladder cancer was 21.91%. The maximum usefulness of RB was observed when these are performed in a standardized way. The results of the meta-analysis showed that besides positive cytology and non-papillary appearance tumors, tumor multiplicity and histological grades G2 and G3 represent risk factors associated to positive RB, suggesting that the use of RB might be extensive to the intermediate risk group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

© 2017 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

[☆] Please cite this article as: Subiela JD, Palou J, Esquinas C, Fernández Gómez JM, Rodríguez Faba O. Utilidad clínica de las biopsias aleatorias en el diagnóstico y tratamiento del tumor vesical no-músculo invasivo: revisión sistemática y metaanálisis. Actas Urol Esp. 2018;42:285–298.

* Corresponding author.

E-mail address: orodriguez@fundacio-puigvert.es (O. Rodríguez Faba).

PALABRAS CLAVE

Biopsias aleatorias de vejiga;
Carcinoma in situ;
Tumor vesical no-músculo invasivo

Utilidad clínica de las biopsias aleatorias en el diagnóstico y tratamiento del tumor vesical no-músculo invasivo: revisión sistemática y metaanálisis

Resumen

Introducción y objetivo: Esta revisión sistemática de la literatura se ha focalizado en determinar la utilidad clínica de las biopsias aleatorias (BA) de vejiga para el diagnóstico de carcinoma in situ. Se realizó un metaanálisis para establecer los factores clinicopatológicos asociados a la positividad de dichas biopsias.

Adquisición de la evidencia: Se realizó una revisión sistemática de la literatura usando la base de datos PubMed/Medline siguiendo los criterios PRISMA. Se incluyeron 37 artículos, reclutando un total de 12.657 pacientes, de los que 10.975 fueron sometidos a BA.

Síntesis de la evidencia: La incidencia global de BA positivas fue del 21,91%. Se encontraron diferencias significativas en la positividad de las BA cuando los pacientes fueron estratificados según resultado de la citología, multiplicidad, aspecto tumoral, estadio y grado. Los resultados del metaanálisis revelaron que la presencia de citología positiva, multiplicidad tumoral, tumores de aspecto no papilar, estadio T1 y grados histológicos G2 y G3 representan factores de riesgo que predicen anomalías en las BA.

Conclusiones: La incidencia de BA positivas en pacientes con tumor vesical no-músculo invasivo fue del 21,91%. El máximo rendimiento de estas biopsias se evidencia cuando se realizan de manera normativizada. Los resultados del metaanálisis muestran que, además de la citología positiva y el aspecto no papilar, la multiplicidad tumoral y los grados histológicos G2 y G3 representan factores asociados a BA positivas, por lo que el uso de dichas biopsias se puede hacer extensivo al grupo de riesgo intermedio de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC).

© 2017 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Non-muscle invasive bladder tumor (NMIBT) accounts for 75% of all bladder tumors.¹ To predict recurrence and progression, the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) has developed risk tables based on the clinicopathological characteristics of the tumors (number, size, stage, grade, previous recurrences).² Bladder carcinoma in situ (CIS), which may appear in a primary form, associated with an exophytic tumor, or secondarily during follow-up, also increases independently the risk of recurrence and progression.³ However, since it is a flat lesion, it can go unnoticed in conventional cystoscopy in up to 50% of cases.⁴ Bladder random biopsies (RB) have shown utility for the diagnosis of CIS associated with bladder tumor.^{5,6} Specifically, the European Association of Urology (EAU) recommends performing them in those cases in which urine cytology is positive and/or the bladder tumor presents a non-papillary appearance.¹ In recent years, with the development of new technologies that have improved the visualization of bladder injuries, the diagnosis of CIS has increased significantly in up to 41.5%.⁷ In this context, the aim of the present study was to perform a systematic review and meta-analysis to identify the clinical variables that make it possible to predict the need to perform RB and define their clinical usefulness in patients with NMIBT.

Evidence acquisition

The present study was carried out according to the standards *Preferred Reporting Items for Systematic review and*

Meta-Analyses (PRISMA)⁸ for the preparation of systematic reviews and meta-analyses. The research question was formulated according to the PICO definitions.

Literature search

The search was made in the Pubmed/Medline database. We analyzed the articles published up to May 2017, using combinations of the keywords. "Random bladder biopsy", "normal-appearing urothelium", "bladder tumor", "bladder carcinoma", "carcinoma in situ", "cold-cup bladder biopsy" and "routine bladder biopsy". At the same time, a manual search was carried out, including the references that presented relevances for the study. The bibliographic references were then exported to the reference manager EndNote X7 (Thompson Reuters), revealing a total of 1126 bibliographic citations after the removal of duplicate articles.

Selection criteria

The articles selected for the study presented the following inclusion criteria: (1) Diagnosis of primary or recurrent NMIBT, and (2) Performing RB of healthy bladder mucosa at initial diagnosis or during follow-up. In case of coexisting publications with data from the same population in overlapping times, the article with the highest number of cases was selected.

The exclusion criteria used were: (1) Diagnosis different from NMIBT; (2) Screening techniques other than

biopsy (urine cytology, molecular markers, Urovysion, photodynamic diagnosis, in situ fixation, use of endomicroscope, among others); (3) Review articles, letters to the editor, editorials, clinical cases; (4) Use of animal models; (5) Epidemiological studies and cost studies; (6) Non-random biopsies (tumor-based biopsies, erythematous mucosal biopsies, directed biopsies using fluorescence or endomicroscopy); (7) Description of techniques, and (8) Languages other than English or Spanish.

Selection of studies and quality of evidence

Initially, two reviewers (ORF and JDS) independently examined the titles and abstracts (when available) of all the reports identified through electronic and manual searches. The disagreements between the two reviewers were resolved by discussion. Case reports, letters, and narrative or historical reviews were excluded. Complete documents were then obtained and independently reviewed for studies that appeared to meet the inclusion criteria or for which there was insufficient data in the title

and summary to make a clear decision. This step was carried out independently by the same two authors. In this case, likewise, disagreements regarding inclusion were resolved through discussion. The risk of bias in the studies was assessed independently (ORF and JDS) using the scale of the Agency for Healthcare Research and Quality for Observational Studies.⁹ The final selection of articles was considered adequate. The inter-reviewer reliability was calculated by determining the percentage of concordance and the correlation coefficient with the kappa analysis at each stage of the selection process, which for this study was 0.95.

A total of 1460 articles were identified: 1439 through automatic search and 21 manually, a total of 1126 articles being subjected to screening by title and summary after the elimination of 334 duplicates. Finally, 82 articles were selected for the complete reading and 37 for the quantitative synthesis of the data, recruiting a total of 12,657 patients (Fig. 1). Main author, year of publication, total number of patients, number of patients undergoing RB, type of tumor (primary or relapse), cytology of urine sample (positive or negative;

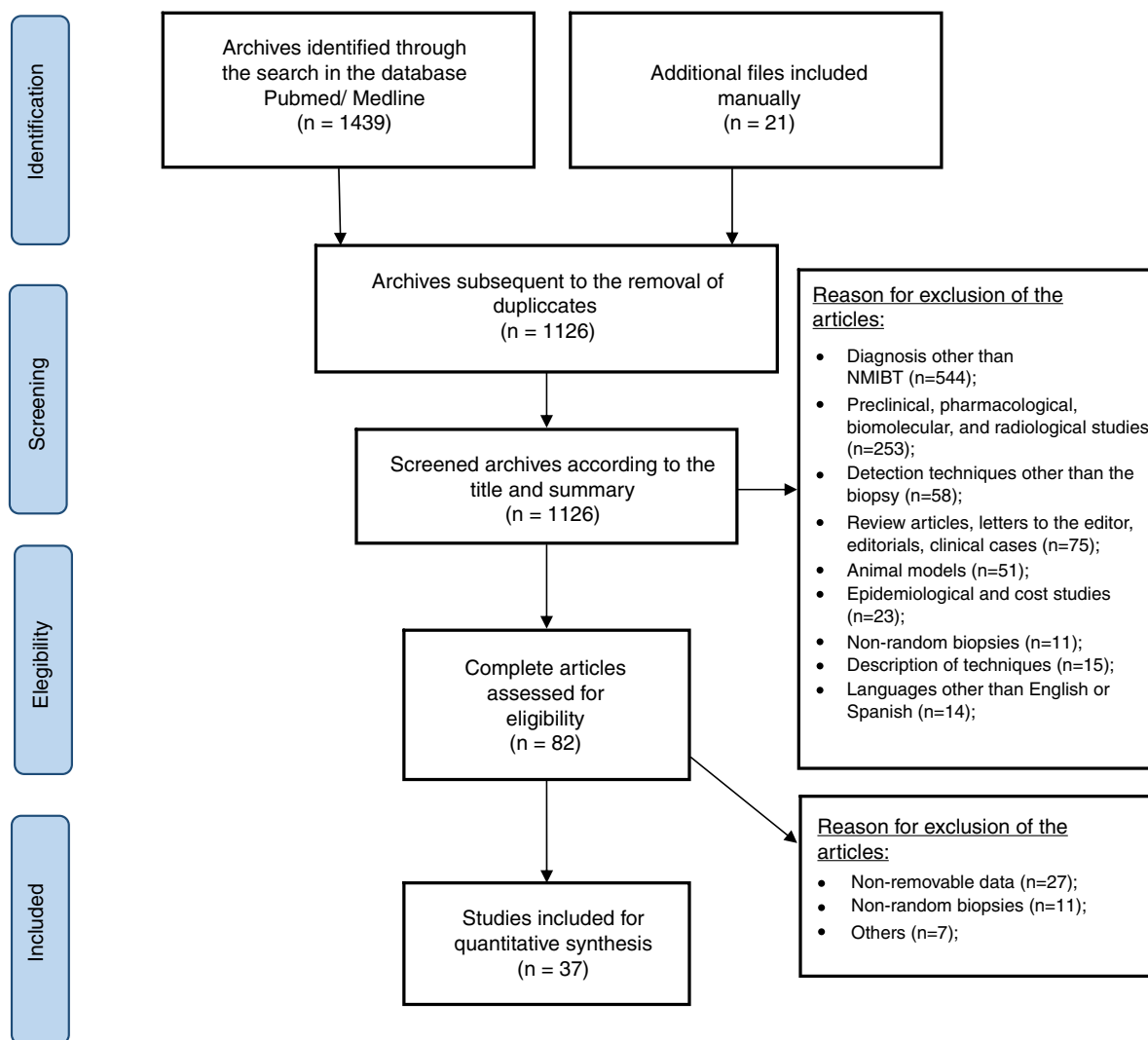


Figure 1 Flow chart of the systematic review.

suspicious results were considered positive), anatomopathological diagnosis of the biopsy (carcinoma in situ, normal, urothelial carcinoma, dysplasia), anatomopathological result of the visible tumor (TNM classification and histological grade) were established as extractable data.

Statistical analysis

The quantitative variables were expressed using the median with interquartile range (IQR), and the categorical variables, by percentages. The relationship between the dichotomous qualitative variables was assessed using the χ^2 test and the differences between quantitative variables using the Student's *t*-test. The Cochrane-Q test was used to evaluate the degree of heterogeneity between the studies and the I^2 index to describe the percentage of variation between studies due to heterogeneity ($I^2 = 25\%$: low; $I^2 = 50\%$: moderate; $I^2 = 75\%$: high heterogeneity). To analyze the effect of the factors of interest, weighted means and odds ratios (OR) were estimated with their 95% confidence intervals using the Mantel-Haenszel fixed effects model. The meta-analysis was carried out with the Review Manager software (RevMan, Version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) and the descriptive analysis was performed with SPSS v22 (IBM SPSS Inc., Armonk, NY, U.S.A.). Statistical significance was considered when $p < 0.05$.

Evidence synthesis

Methodology of the taking of random biopsias

Table 1 summarizes the characteristics of the articles and the population involved in the present meta-analysis. Of the 12,657 patients recruited in the study, 10,975 underwent RB. Sex was recorded in 25 studies: 2399 women and 6119 men; Age was specified in 20 articles, showing a median of 65.4 years (IQR 64.05–68.27). The type of tumor (primary or recurrent), in 26 articles: 5242 patients presented primary tumor and 1218 recurrent. It is worth mentioning the heterogeneity in the methodology of biopsy taking. The number of pre-selected sites for biopsy taking was extracted from 30 articles, with a median of 6 (range 5–9). The pre-selected sites for RB taking were described in 32 articles, the most frequent being the lateral walls (31 articles), followed by the posterior wall (30), the dome (26), and the trigone (25 articles). The distribution of the preselected sites for the taking of RB can be seen in Table 2. The methodology for conducting standardized multiple biopsies (SMB) according to the EAU Guidelines (Random Biopsies),¹ which includes in a standardized way trigone, posterior wall, right lateral wall, left lateral wall, dome, and prostatic urethra, was described in 16 articles.^{3,5,6,10–22} The instrument for taking the biopsies was reported in 21 articles, with the cold clamp being the instrument used in all of them. The positivity criterion of the RBs represents a variable datum among the different authors, the CIS being a criterion of homogeneous positivity in the 37 studies, followed by urothelial dysplasia in 14 and urothelial carcinoma in 12 articles.

Positivity rate of random biopsias

Of 10,975 patients undergoing RB, 2405 presented positive biopsies considering any positivity criteria described in the studies, which represents an overall rate of 21.91%. However, considering the CIS and the urothelial carcinoma as positive, only 1905 patients presented positive RBs, which reduces the overall rate to 17.35%. Table 3 shows the differences in terms of positivity of RBs according to the clinicopathological variable analyzed. Urine cytology is the variable where the greatest difference was identified. 57.30% of the patients with positive cytology presented abnormal RBs vs. 14.89% in patients with negative cytology, showing a statistically significant relationship ($p < 0.0001$). Significant differences were found in the positive result of the RBs when the patients were stratified according to the tumor configuration (papillary vs. non-papillary, 43.08% vs. 68.42%, $p < 0.001$), number of tumors (single versus multiple, 18.50% vs. 29.89%, $p < 0.0001$), tumor stage (Ta vs. T1, 13.48% vs. 30.06%; $p < 0.0001$) and tumor grade (G1 + G2 vs. G3, 16.63% vs. 49.87%; $p < 0.0001$). We did not find differences when the patients were stratified by tumor size. Table 4 shows the difference in the incidence of positive biopsies between the articles where the RB protocol was used described in the EAU Guidelines and those where a different protocol was carried out, observing statistically significant differences between both groups (according to the EAU Guidelines: 28.61% vs. EAU Guidelines: 19.03%; $p < 0.0001$).

Meta-analysis of factors associated with the result of random biopsias

In order to estimate the overall effect of the clinicopathological variables that can predict abnormalities, a meta-analysis of the studies that presented homogeneity in terms of population, methods, and definition of results was carried out in RBs. The result of the meta-analysis revealed that the presence of positive cytology represents the variable with the highest predictive value of RB abnormalities in healthy bladder mucosa, showing a risk 5.6 times higher, which was statistically significant (OR: 5.60; 95% CI: 3.49–8.99; $p < 0.00001$. $I^2 = 48\%$; $p = 0.12$) (Fig. 2A). Likewise, the diagnostic accuracy of the cytology was evaluated, finding that it is capable of predicting RB abnormalities with a sensitivity of 87.1% (95% CI: 79.1–92.3; $p < 0.001$. $I^2 = 57\%$; $p = 0.073$) and a specificity of 63% (95% CI: 55.8–69.6; $p < 0.001$. $I^2 = 36\%$; $p = 0.19$).

Other variables subjected to meta-analysis also showed a significant increase in the risk of developing healthy bladder mucosa RB with abnormalities. In this sense, patients with non-papillary tumors present a risk 5 times higher (OR: 5.01; 95% CI: 2.31–10.86; $p < 0.0001$. $I^2 = 0\%$; $p = 0.65$) (Fig. 2B), patients with multiple tumors 2.5 times higher (OR: 2.51, 95% CI: 1.98–3.18; $p < 0.00001$. $I^2 = 0\%$, $p = 0.65$) (Fig. 2C), and those with tumors in T1 stage present 2.5 times more risk than those with tumors in stage Ta (OR: 2.54; 95% CI: 2.11–3.07; $p < 0.00001$. $I^2 = 0\%$; $p = 0.92$) (Fig. 2D). To estimate the influence of the tumor grade, patients were classified as follows: G1 vs. G2; G1 + G2 vs. G3, and G1 vs. G2 + G3; in all cases there was a significant increase in the

Table 1 Characteristics of the articles and the population included in the analysis.

Author/year	Type of study	Total (n)	Biopsy (n)	Methodology of biopsy collection		Positivity criterion	Result of the biopsy			
				According to the EAU	Different from the EAU		Normal	CIS	Urothelial carcinoma	Dysplasia
Murphy, 1979 ³⁵	Retrospect.	64	64		x	Dysplasia, CIS, carcinoma	23	1	15	14
Wolf, 1980 ³⁶	Retrospect.	90	90		x	Dysplasia, CIS	61	9	-	19
Smith, 1983 ³⁷	Retrospect.	112	112	-	-	Dysplasia, CIS, carcinoma	74	3	1	34
Zein, 1984 ³⁸	Prosp.	136	136	-	-	Dysplasia, CIS	47	31	-	-
Vicente-Rodriguez, 1987 ¹⁰	Retrospect.	457	457	x		CIS	362	95	-	-
Flamm, 1989 ³⁹	Prosp.	216	216		x	Dysplasia, CIS	165	12	-	39
Gil-Salom, 1990 ¹¹	Retrospect.	71	71	x		Dysplasia, CIS, carcinoma	37	13	8	13
Vicente, 1991 ¹²	Retrospect.	37	37	x		CIS	20	17	-	-
Mufti, 1992 ²⁴	Retrospect.	115	115		x	Dysplasia, CIS	88	5	5	17
Witjes, 1992 ⁴⁰	Prosp.	1026	1026		x	Dysplasia, CIS	809	217	Dysplasia/Cis	-
Kiemeney, 1994 ²⁶	Retrospect.	1745	1044	-	-	Dysplasia, CIS	816	86	-	142
Miyao, 1998 ¹³	Retrospect.	84	84	x		Dysplasia, CIS, carcinoma	57	11	17	10
Nomi, 1998 ⁴¹	Retrospect.	111	111		x	CIS	96	15	-	-
Taguchi, 1998 ³¹	Retrospect.	83	83		x	Dysplasia, CIS	63	12	-	8
Takashi, 1998 ⁴²	Retrospect.	84	84	-	-	CIS	-	84	-	-
Van der Meijden, 1999 ²⁷	Retrospect.	1469	995		x	Dysplasia, CIS, carcinoma	908	27	2	-
Gohji, 1999 ³²	Retrospect.	45	37		x	CIS	-	18	-	-
Fernandez, 2000 ⁵	Retrospect.	300	300	x		Dysplasia, CIS, carcinoma	262	20	8	-
Lebret, 2000 ⁴³	Retrospect.	32	10	-	-	CIS	6	4	-	-
Millan-Rodriguez, 2000 ³	Retrospect.	1529	1529	x		CIS	970	284	-	405

Table 1 (Continued)

Author/year	Type of study	Total (n)	Biopsy (n)	Methodology of biopsy collection		Positivity criterion	Result of the biopsy		Urothelial carcinoma	Dysplasia
				According to the EAU	Different from the EAU		Normal	CIS		
Pieras Ayala, 2001 ¹⁴	Retrospect.	114	114	x		CIS	54	60	-	-
Gogus, 2002 ¹⁵	Retrospect.	84	84	x		Dysplasia, CIS	77	4	-	3
Fujimoto, 2003 ¹⁶	Retrospect.	100	100	x		Dysplasia, CIS, carcinoma	92	5	3	-
Jichlinski, 2003 ⁴⁴	Retrospect.	52	52		x	CIS	26	26		-
May, 2003 ²³	Retrospect.	1033	1033		x	Dysplasia, CIS, carcinoma	-	74	54	-
Mungan, 2005 ⁴⁵	Retrospect.	340	340		x	CIS	323	17	-	-
Sakai, 2006 ¹⁷	Retrospect.	341	207	x		CIS	124	83	-	-
Hara, 2009 ⁶	Retrospect.	173	173	x		Dysplasia, CIS	20	73	-	80
Naselli, 2009 ⁴⁶	Prospect.	47	47		x	Dysplasia, CIS, carcinoma	41	2	3	1
Palou, 2009 ¹⁸	Retrospect.	616	616	x		CIS	563	53	-	-
Thorstenon, 2010 ¹⁹	Retrospect.	538	326	x		CIS	179	47	-	-
Herr, 2010 ⁴⁷	Prospect.	63	63		x	CIS	62	1	-	-
Librenjak, 2010 ²⁵	Retrospect.	230	230		x	Dysplasia, CIS, carcinoma	138	31	42	19
Matsushima, 2010 ²⁸	Retrospect.	424	293		x	Dysplasia, CIS, carcinoma	208	9	17	-
Palou, 2012 ²⁰	Retrospect.	146	146	x		CIS	51	96	-	-
Kumano, 2013 ²¹	Retrospect.	234	234	x		Dysplasia, CIS, carcinoma	197	34	3	-
Golabek, 2016 ²²	Retrospect.	316	316	x		CIS	164	152	-	-

Table 2 Distribution of pre-selected sites for biopsy taking.

Author/year	Trigone	Posterior wall	Lateral walls	Anterior wall	Neck	Prostatic urethra	Dome	Peritumoral	Perimeatic
Murphy, 1979 ³⁵	x	x	x		x		x	x	x
Wolf, 1980 ³⁶	x		x				x		x
Vicente-Rodriguez, 1987 ¹⁰	x	x	x			x	x		
Flamm, 1989 ³⁹		x	x	x		x	x		
Gil-Salom, 1990 ¹¹	x	x	x			x	x		
Vicente, 1991 ¹²	x	x	x			x			
Mufti, 1992 ²⁴		x	x	x					
Witjes, 1992 ⁴⁰	x	x	x	x			x		
Miyao, 1998 ¹³	x	x	x		x	x	x		
Nomi, 1998 ⁴¹	x	x	x		x		x		
Taguchi, 1998 ³¹	x	x	x	x	x				
Van der Meijden, 1999 ²⁷		x	x	x	x	x	x		x
Gohji, 1999 ³²	x	x	x		x				
Fernandez, 2000 ⁵	x	x	x			x	x		
Millan-Rodriguez, 2000 ³	x	x	x			x	x		
Pieras Ayala, 2001 ¹⁴	x	x	x			x	x		
Gogus, 2002 ¹⁵	x	x	x	x		x	x		
Fujimoto, 2003 ¹⁶	x	x	x	x	x	x	x		
Jichlinski, 2003 ⁴⁴	x	x	x	x					
May, 2003 ²²		x	x		x	x	x		
Mungan, 2005 ⁴⁵		x	x			x	x		x
Sakai, 2006 ¹⁷	x	x	x	x		x	x		
Hara, 2009 ⁶	x	x	x	x	x	x	x		
Naselli, 2009 ⁴⁶	x	x	x	x					
Palou, 2009 ¹⁸	x	x	x			x	x		
Thorstenson, 2010 ¹⁹	x	x	x			x	x		
Herr, 2010 ⁴⁷	x	x	x				x		
Librenjak, 2010 ²⁵								x	
Matsushima, 2010 ²⁸		x	x				x		
Palou, 2012 ²⁰	x	x	x			x	x		
Kumano, 2013 ²¹	x	x	x	x		x	x		
Golabek, 2016 ²²	x	x	x			x	x		

risk of presenting abnormal RB at a higher tumor grade (G1 vs. G2: OR: 2.11, 95% CI: 1.62–2.75; $p < 0.00001$. I^2 : 0%; $p = 0.87$) (Fig. 2E) (G1 vs. G2+G3: OR: 3.76; 95% CI: 2.96–4.79; $p < 0.00001$. I^2 : 0%, $p = 0.60$) (Fig. 2F), (G1 + G2 vs. G3: OR: 5.32, 95% CI: 4.37–6.48, $p < 0.00001$. I^2 : 8%; $p = 0.36$) (Fig. 2G). There was no significant increase in risk according to tumor size.

Influence of the performance of random biopsies on the therapeutic decision

The studies on this are scarce and contradictory. The authors who propose the routine use of RB have shown that the result of them leads to changes in therapeutic decisions from 4 to 7%.^{23–25} The most representative study of this

idea was carried out by May et al.,²³ finding that of 1033 patients submitted to RB, 75 were restaged (7%), generating changes in therapeutic decisions; hence, the author concluded that the RB implementation strategy has a great impact on the selection of the treatment. In contrast, other authors propose that the systematic performance of RB is not necessary based on the low incidence of CIS in their series.^{26–28} In agreement with the above, the EORTC²⁷ developed protocol number 30863, which involved 393 patients with low-risk tumors, and protocol number 30911, with 602 patients with intermediate/high-risk tumors in which RB and targeted biopsies were performed, finding an incidence of CIS of 1.5 and 3.5%, respectively, concluding that performing bladder biopsies does not contribute to staging or to the selection of adjuvant treatment due to the low incidence of CIS. In contrast, other authors,³ given the high incidence

Table 3 Characteristics of the patients according to the result of the random biopsy.

Tumor configuration					
Author/year	Papillary		Non-papillary		<i>p</i>
	RB+	RB–	RB+	RB–	
Miyao, 1998 ¹³	13	55	10	6	<0.001
Taguchi, 1998 ³¹	13	56	7	7	
Fujimoto, 2003 ¹⁶	8	87	0	5	
Hara, 2009 ⁶	131	20	22	0	
Total	165	218	39	18	
Positivity rate	43.08		68.42		
Number of tumors					
Author/year	Solitary		Multiple		<i>p</i>
	RB+	RB–	RB+	RB–	
Flamm, 1989 ³⁹	19	110	32	55	<0.0001
Witjes, 1992 ⁴⁰	130	611	87	198	
Mufti, 1992 ²⁴	14	74	13	14	
Taguchi, 1998 ³¹	6	33	14	30	
Miyao, 1998 ¹³	40	21	10	13	
Gohji, 1999 ³²	2	9	16	10	
Fujimoto, 2003 ¹⁶	0	20	8	72	
Kumano, 2013 ²¹	14	113	23	84	
Total	225	991	203	476	
Positivity rate	18.50		29.89		
Tumor size					
Author/year	<1 cm		≥1 cm		<i>p</i>
	RB+	RB–	RB+	RB–	
Miyao, 1998 ¹³	1	25	7	67	0.858
Taguchi, 1998 ³¹	3	15	17	48	
Fujimoto, 2003 ¹⁶	9	14	14	38	
Total	13	54	38	153	
Positivity rate	19.40		19.89		
Urine cytology					
Author/year	Negative cytology		Positive cytology		<i>p</i>
	RB+	RB–	RB+	RB–	
Gil-Salom, 1990 ¹¹	1	6	18	6	<0.0001
Hara, 2009 ⁶	31	1	96	16	
Matsushima, 2010 ²⁸	8	138	18	70	
Kumano, 2013 ²¹	16	175	21	22	
Total	56	320	153	114	
Positivity rate	14.89		57.30		
Tumor stage					
Author/year	Ta		T1		<i>p</i>
	RB+	RB–	RB+	RB–	
Flamm, 1989 ³⁹	18	102	33	63	<0.0001
Gil-Salom, 1990 ¹¹	1	6	19	28	
Witjes, 1992 ⁴⁰	109	582	108	227	
Nomi, 1998 ⁴¹	5	49	10	43	

Table 3 (Continued)

Author/year	Tumor stage				p
	Ta		T1		
	RB+	RB–	RB+	RB–	
Taguchi, 1998 ³¹	8	45	12	30	
Miyao, 1998 ¹³	4	17	17	41	
Fernandez, 2000 ⁵	4	84	24	192	
Fujimoto, 2003 ¹⁶	2	38	6	54	
May, 2003 ²²	53	702	44	183	
Hara, 2009 ⁶	46	6	107	14	
Matsushima, 2010 ²⁸	12	143	10	64	
Librenjak, 2010 ²⁵	32	99	30	31	
Kumano, 2013 ²¹	22	155	15	42	
Total	316	2028	435	1012	
Positivity rate	13.48		30.06		
Author/year	Tumor grade				p
	G1 + G2		G3		
	RB+	RB–	RB+	RB–	
Murphy, 1979 ³⁵	23	21	8	2	<0.0001
Wolf, 1980 ³⁶	8	39	20	17	
Vicente-Rodriguez, 1987 ¹⁰	37	264	58	94	
Flamm, 1989 ³⁹	30	149	21	16	
Gil-Salom, 1990 ¹¹	23	33	11	4	
Witjes, 1992 ⁴⁰	128	701	89	108	
Miyao, 1998 ¹³	9	50	14	11	
Nomi, 1998 ⁴¹	6	84	9	12	
Taguchi, 1998 ³¹	13	58	7	5	
Fernandez, 2000 ⁵	13	253	15	19	
Gogus, 2002 ¹⁵	2	68	5	9	
Fujimoto, 2003 ¹⁶	4	71	4	21	
Hara, 2009 ⁶	75	14	78	6	
Librenjak, 2010 ²⁵	35	112	57	26	
Matsushima, 2010 ²⁸	5	142	17	65	
Total	411	2059	413	415	
Positivity rate	16.63		49.87		

RB: random biopsies.

of CIS in RBs (19%), recommend its systematic use in initial NMIBT. Taken together, this series of data assumes that RB taking of healthy bladder mucosa as a basis for therapeutic decision making remains controversial.

Oncological impact of performing random biopsies

Several studies have evaluated the benefit of healthy bladder mucosa RBs in terms of cancer-specific survival. Thorstenson et al.¹⁹ found a survival probability at 5 years of 77% in patients where RBs were performed and 56% in patients where they were not performed, which was statistically significant ($p=0.20$). Similarly, the authors developed a Cox logistic regression model observing 2.5 times more probability of death in those patients in whom the RBs were not performed (HR: 2.5; 95% CI: 1.1–5.6). On his part, Millan-Rodriguez et al.³ showed that the CIS detected by RB represents an independent risk factor for mortality in the

NMIBT. In most studies, the oncological benefit of healthy bladder mucosa RBs has been proposed according to the result of the same (CIS, urothelial carcinoma, and dysplasia) in terms of recurrence and progression. In the present study, a meta-analysis was carried out involving 11 articles, recruiting 1146 patients, showing an increase in the risk of recurrence of 2.4 times in those patients with abnormal RBs (OR: 2.43; 95% CI: 1.82–3.25; $p<0.00001$. I^2 : 39%; $p=0.09$) (Fig. 3). Although it has been proposed that CIS is an independent predictor of tumor progression,^{2,3} few studies allow us to identify whether this was diagnosed by RB taking of healthy bladder mucosa or suspicious areas, which, together with the impossibility of extracting individual data, makes it difficult to perform a meta-analysis in this regard. However, according to large series, the presence of CIS in RB of healthy bladder mucosa represents one of the most influential independent factors in the progression to muscle-invasive bladder carcinoma.^{2,3}

Table 4 Differences in the incidence of positive biopsies according to the random biopsy collection protocol. Only the results of CIS and frank urothelial carcinoma were considered positive.

According to EAU Guidelines		Protocol different from EAU Guidelines	
Author/year	Positivity rate (%)	Author/year	Positivity rate (%)
Vicente-Rodriguez, 1987 ¹⁰	20.78	Murphy, 1979 ³⁵	25
Gil-Salom, 1990 ¹¹	29.57	Wolf, 1980 ³⁶	10
Vicente, 1991 ¹²	45.94	Flamm, 1989 ³⁹	5
Miyao, 1998 ¹³	33.33	Mufti, 1992 ²⁴	8.69
Fernandez, 2000 ⁵	9.30	Witjes, 1992 ⁴⁰	21.15
Millan-Rodriguez, 2000 ³	18.57	Nomi, 1998 ⁴¹	13.51
Pieras Ayala, 2001 ¹⁴	52.63	Taguchi, 1998 ³¹	14.45
Gogus, 2002 ¹⁵	4.70	Van der Meijden, 1999 ²⁷	2.90
Fujimoto, 2003 ¹⁶	8	Gohji, 1999 ³²	48.64
Sakai, 2006 ¹⁷	40.09	Jichlinski, 2003 ⁴⁴	50
Hara, 2009 ⁶	42.19	May, 2003 ²²	12.39
Palou, 2009 ¹⁸	8.60	Mungan, 2005 ⁴⁵	40.09
Thorstenson, 2010 ¹⁹	14.41	Naselli, 2009 ⁴⁶	10.63
Palou, 2012 ²⁰	65.75	Herr, 2010 ⁴⁷	1.58
Kumano, 2013 ²¹	15.81	Librenjak, 2010 ²⁵	31.73
Golabek, 2016 ²²	48.10	Matsushima, 2010 ²⁸	8.87
Total	28.61	Total	19.03

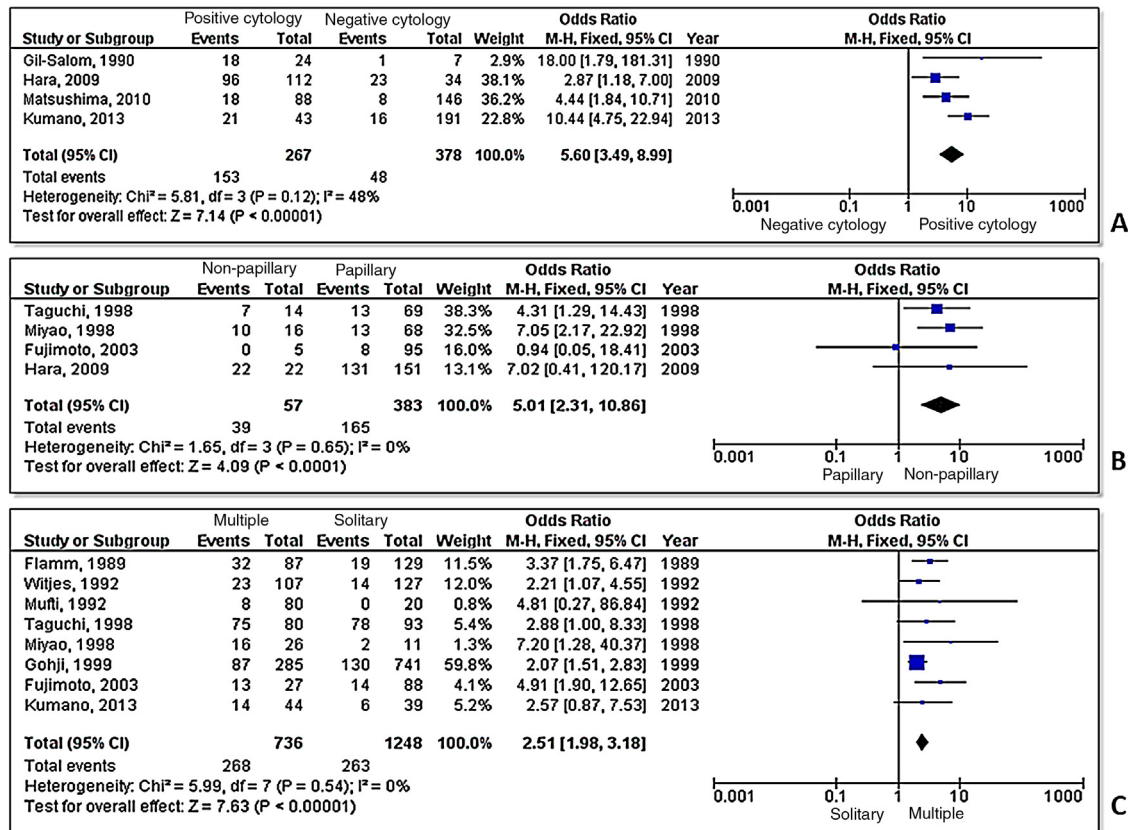


Figure 2 Graphs of the meta-analysis of the predictors of abnormal results in random biopsies of patients with NMIBT.

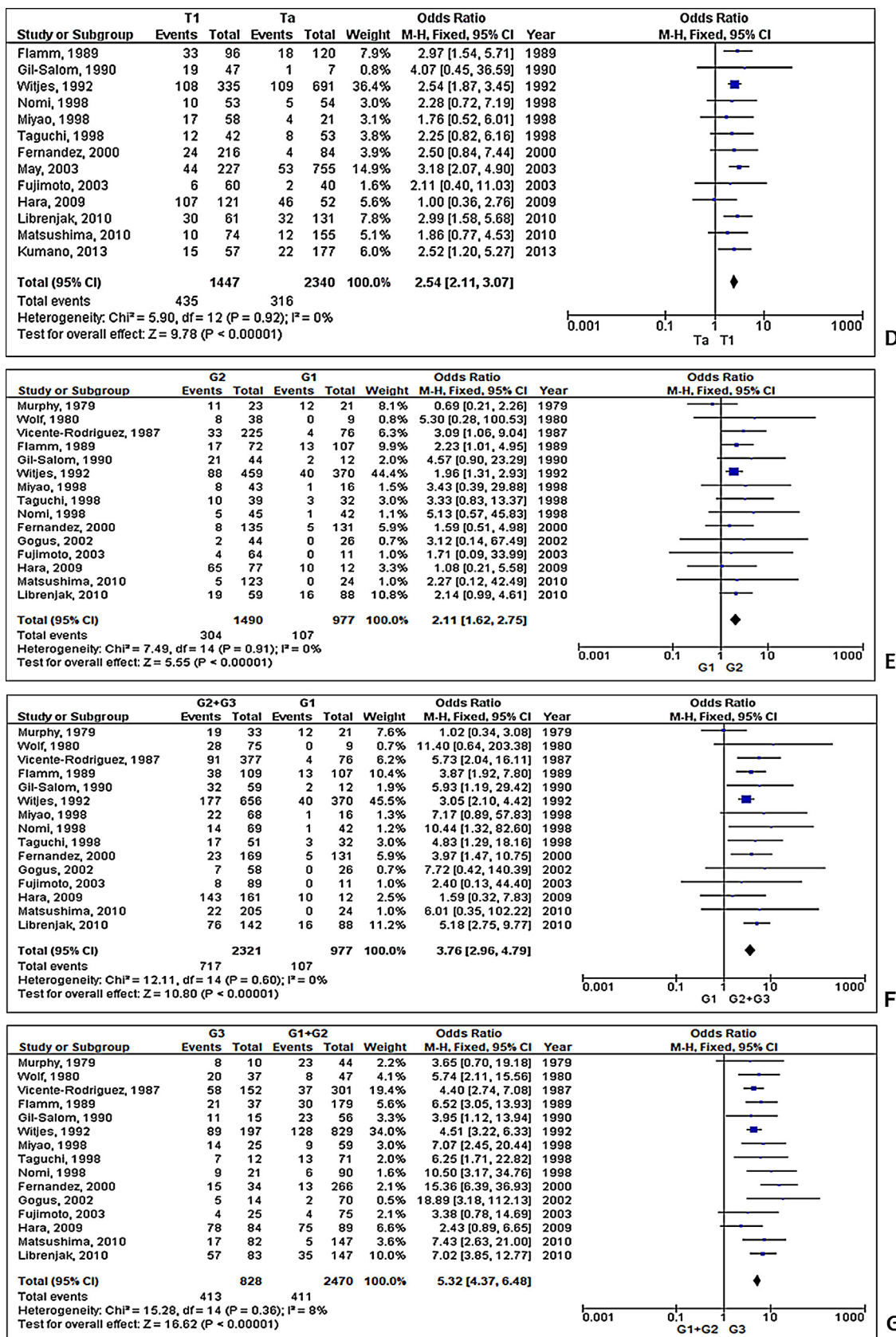


Figure 2 (Continued).

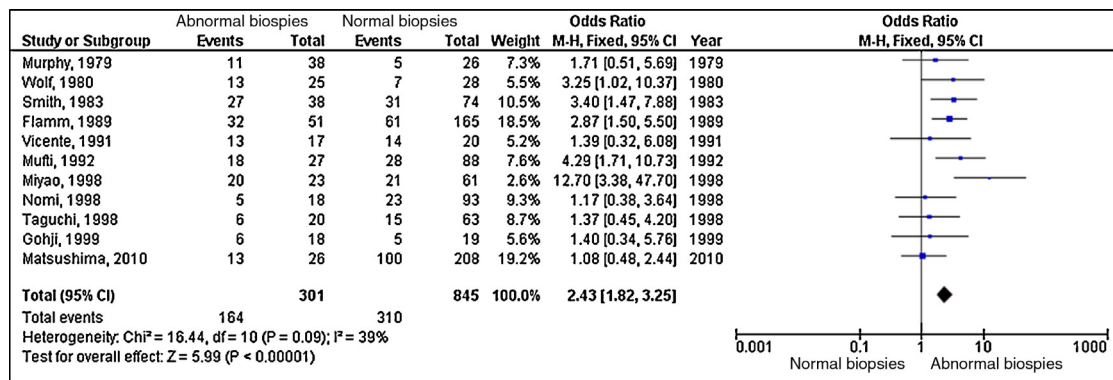


Figure 3 Graph of the meta-analysis of the impact of the presence of abnormality in random biopsies on recurrence in patients with NMIBT.

Discussion

The performance of RB of healthy bladder mucosa is a procedure that aims to diagnose CIS. The EAU Guidelines recommend performing it in cases with suspected high-risk non-papillary exophytic tumors or when cytology is positive.¹ This recommendation is based on retrospective studies in which the incidence of CIS in low-risk tumors is very low (<2%).^{6,27} However, other authors have shown an incidence of CIS associated with a low-risk tumor of 8.2% and CIS associated with a global NMIBT of 19%.³ Due to the heterogeneity in the collection methodology and the disparity of the results, it has not been possible to standardize the indication of RBs in clinical practice. In the present systematic review, the incidence of RB abnormalities was 21.91%. However, there is a great variability described in the literature, with incidences ranging from 3%²⁷ to more than 80%.⁶

The authors who perform standardized multiple biopsies (SMB) in all the initial tumors have reported a CIS incidence of around 20%.^{3,20} The variability in the incidence of positive biopsies can be explained by multiple factors, such as difference in the indication of RB, location of the sample, number of biopsies, differences in the definition of positive results and difficulty in histological interpretation. Some of these variables have been studied by Librenjak et al.,²⁵ who found an incidence of abnormal biopsies of 40%, which was attributed to the taking of samples near the tumor base; therefore, it is proposed that RBs should be taken at points away from the visible tumor. An important factor that determines variability in the incidence is the imprecision in the histological interpretation, which may limit the clinical value of the same; however, the most consistent results are seen for the diagnosis of CIS and severe dysplasia.²⁹ With respect to the definition of positive results, in this review, the CIS is a uniform criterion, which has an important prognostic and clinical value.^{2,20,30} The incidence of abnormal biopsies may vary according to the stratification of the tumors according to clinicopathological characteristics.

In this review, a higher incidence of abnormal biopsies was observed in patients with positive cytology, multiple tumors, non-papillary tumors, T1 stage, and high grade (G3). These differences according to the clinical and pathological characteristics are related to the definition of risk groups

proposed by the EORTC.² However, according to the protocols of the EORTC number 30863, which included patients with low risk tumors, and number 30911, which included patients with intermediate/high risk tumors, an incidence of positive biopsies of 1.5 and 3.5% was shown, respectively,²⁷ which contrasts with the results obtained by May et al.,²³ finding an incidence of 12.4% in patients with intermediate/high risk tumors, and by Hara et al.,⁶ who showed an incidence of 12.5% and 41.5% in patients with low risk and intermediate/high risk tumors, respectively. These discrepancies show the need to carry out new studies that stratify the patients according to the current definition of the risk groups, with precise indications of biopsy taking, under a strict protocol of collection of the samples that allows to draw conclusions in this regard.

In the meta-analysis of the clinicopathological variables that could be related to the presence of RB abnormalities, we found that the presence of positive cytology, non-papillary tumors, tumor multiplicity, T1 stage, and high grade (G3) are risk factors that predict abnormalities in those RBs, which must be taken into account when planning the performance of the operation. Cytology represented the factor with the highest risk (OR: 5.60; 95% CI: 3.49–8.99; $p < 0.0001$) to predict the positivity of the biopsies, which agrees with the EAU Guidelines.¹ The diagnostic accuracy of the cytology showed a sensitivity of 87.1% and a specificity of 63%, which implies that up to 37% of patients with negative cytology can present abnormal RBs.

This observation prevents the performance of cytology as an alternative to biopsy taking and proposes the systematic performance of them. Despite the aforementioned, it is necessary to carry out new studies that evaluate the usefulness of these and other variables to predict RB abnormalities, allowing us to establish their usefulness according to the risk groups of the EORTC. Previous studies have shown that the performance of RB has an impact on cancer-specific survival^{3,19}; however, the oncological benefit of these has been described by most authors in terms of recurrence and progression. In our meta-analysis, we found an increase in the risk of recurrence of 2.4 times in patients with abnormalities in RBs, specifically, and most of these recurrences occur in the first 3 years after tumor resection.^{13,31,32} This result suggests the need for more strict follow-up during this period of time. CIS is one of the most important predictors of

progression of NMIBT^{2,3} and involves the inclusion of the patient in the high-risk group of the EORTC, requiring adjuvant BCG or early cystectomy planning in those patients at very high risk.^{33,34} However, the performance of multiple biopsies as a basis for planning postoperative management remains controversial due to the discrepancies found in the studies.^{26–28}

Conclusions

In this systematic review of the literature, the incidence of positive RBs in patients with NMIBT was 21.91%, with CIS or urothelial carcinoma found in the majority of cases. The maximum performance of these biopsies is when they are performed in a standardized manner (SMB). In addition to positive cytology (sensitivity of 87.1%, specificity of 63%), and in non-papillary tumors, the results of this meta-analysis show that the tumor multiplicity and the histological grades G2 and G3 represent factors associated with positive RBs, so that the use of such biopsies can be extended to the intermediate risk group of the EORTC.

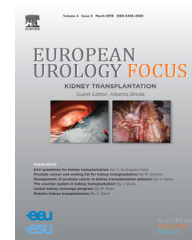
Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Babjuk M, Bohle A, Burger M, Capoun O, Comp erat EM, et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol.* 2017;71:447–61.
- Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix 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;49:465–76, discussion 475–477.
- Millan-Rodríguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodríguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol.* 2000;163:73–8.
- Lerner SP, Liu H, Wu MF, Thomas YK, Witjes JA. Fluorescence and white light cystoscopy for detection of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urol Oncol.* 2012;30:285–9.
- Fernandez Gomez JM, Rodríguez Martinez JJ, Escaf Barmadah S, Perez Garcia J, Garcia J, Casasola Chamorro J. Significance of random biopsies of healthy mucosa in superficial bladder tumor. *Arch Esp Urol.* 2000;53:785–97.
- Hara T, Takahashi M, Gondo T, Nagao K, Ohmi C, Sakano S, et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol.* 2009;16:293–8.
- Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, Lerner S, Cookson M, Albala D, et al. A comparison of hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: A phase III, multicenter study. *J Urol.* 2007;178:68–73, discussion 73.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, G tzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W65–94.
- West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, et al. Systems to rate the strength of scientific evidence: summary. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2002:1–11.
- Vicente-Rodríguez J, Chechile G, Algaba F, Amaral J Jr. Value of random endoscopic biopsy in the diagnosis of bladder carcinoma in situ. *Eur Urol.* 1987;13:150–2.
- Gil-Salom M, Sanchez MC, Chuan P, Clar F, Santamaria J, Garcia-Sisamon F. Multiple mucosal biopsies and postoperative urinary cytology in patients with bladder cancer. *Eur Urol.* 1990;17:281–5.
- Vicente J, Laguna MP, Duarte D, Algaba F, Chechile G. Carcinoma in situ as a prognostic factor for G3pT1 bladder tumours. *Br J Urol.* 1991;68:380–2.
- Miyao N, Hisataki T, Takahashi A, Masumori N, Satoh M, Tsukamoto T. Preselected biopsy for normal-appearing mucosa of superficial bladder carcinoma. *Eur Urol.* 1998;34:404–10.
- Pieras Ayala E, Palou J, Rodríguez-Villamil L, Millan Rodríguez F, Salvador Bayarri J, Vicente Rodríguez J. Cytoscopic follow-up of initial G3T1 bladder tumors treated with BCG. *Arch Esp Urol.* 2001;54:211–7.
- Gogus C, Beduk Y, Turkolmez K, Gogus O. The significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Int Urol Nephrol.* 2002;34:59–61.
- Fujimoto N, Harada S, Terado M, Sato H, Matsumoto T. Multiple biopsies of normal-looking urothelium in patients with superficial bladder cancer: are they necessary? *Int J Urol.* 2003;10:631–5.
- Sakai I, Miyake H, Harada K, Hara I, Inoue TA, Fujisawa M. Analysis of factors predicting intravesical recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder without concomitant carcinoma in situ. *Int J Urol.* 2006;13:1389–92.
- Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millan F, Algaba F, Rodríguez-Faba O, Huguet J, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology.* 2009;73:1313–7.
- Thorstenson A, Schumacher MC, Wiklund NP, Jonsson MN, Larsson P, Wijkstr m H, et al. Diagnostic random bladder biopsies: reflections from a population-based cohort of 538 patients. *Scand J Urol Nephrol.* 2010;44:11–9.
- 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;62:118–25.
- Kumano M, Miyake H, Nakano Y, Fujisawa M. Significance of random bladder biopsies in non-muscle invasive bladder cancer. *Curr Urol.* 2013;7:57–61.
- Golabek T, Palou J, Rodríguez O, Gaya JM, Breda A, Villavicencio H. Is it possible to stop follow-up of patients with primary T1G3 urothelial carcinoma of the bladder managed with intravesical bacille Calmette-Guérin immunotherapy? *World J Urol.* 2017;35:237–43.
- May F, Treiber U, Hartung R, Schwaibold H. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 2003;44:47–50.
- Mufti GR, Singh M. Value of random mucosal biopsies in the management of superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 1992;22:288–93.
- Librenjak D, Novakovic ZS, Situm M, Milostic K, Duvnjak M. Biopsies of the normal-appearing urothelium in primary bladder cancer. *Urol Ann.* 2010;2:71–5.
- Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Koper NP, Verbeek AL, Debruyne FM, et al. Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. *Br J Urol.* 1994;73:164–71.
- Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta. T1

- bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol.* 1999;35:267–71.
28. Matsushima M, Kikuchi E, Hasegawa M, Matsumoto K, Miyajima A, Oya M. Clinical impact of bladder biopsies with TUR-BT according to cytology results in patients with bladder cancer: a case control study. *BMC Urol.* 2010;10:12.
 29. Richards B, Parmar MK, Anderson CK, Ansell ID, Grigor K, Hall RR, et al. Interpretation of biopsies of “normal” urothelium in patients with superficial bladder cancer. MRC Superficial Bladder Cancer Sub Group. *Br J Urol.* 1991;67:369–75.
 30. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Gonzalez M, et al. Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009;182:2195–203.
 31. Taguchi I, Gohji K, Hara I, Gotoh A, Yamada Y, Yamanaka K, et al. Clinical evaluation of random biopsy of urinary bladder in patients with superficial bladder cancer. *Int J Urol.* 1998;5:30–4.
 32. Gohji K, Nomi M, Okamoto M, Takenaka A, Hara I, Okada H, et al. Conservative therapy for stage T1b, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology.* 1999;53:308–13.
 33. Palou-Redorta J, Solsona E, Angulo J, Fernández JM, Madero R, Unda M, et al. Retrospective study of various conservative treatment options with bacille Calmette-Guerin in bladder urothelial carcinoma T1G3: Maintenance therapy. *Actas Urol Esp.* 2016;40:370–7.
 34. Cogorno Wasylkowski L, Rios-Gonzalez E, Linares Espinos E, Leibar Tamayo A, Martinez-Pineiro Lorenzo L. Indication for early cystectomy in nonmuscle-invasive bladder cancer. Literature review. *Actas Urol Esp.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.12.004>. S0210-4806(17)30004-9.
 35. Murphy WM, Nagy GK, Rao MK, Soloway MS, Parija GC, Cox CE 2nd, et al. “Normal” urothelium in patients with bladder cancer: a preliminary report from the National Bladder Cancer Collaborative Group A. *Cancer.* 1979;44:1050–8.
 36. Wolf H, Hojgaard K. Urothelial dysplasia in random mucosal biopsies from patients with bladder tumours. *Scand J Urol Nephrol.* 1980;14:37–41.
 37. Smith G, Elton RA, Beynon LL, Newsam JE, Chisholm GD, Hargreave TB. Prognostic significance of biopsy results of normal-looking mucosa in cases of superficial bladder cancer. *Br J Urol.* 1983;55:665–9.
 38. Zein T, Wajsman Z, Englander LS, Gamarra M, Lopez C, Huben RP, et al. Evaluation of bladder washings and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer and its correlation with selected biopsies of the bladder mucosa. *J Urol.* 1984;132:670–1.
 39. Flamm J, Dona S. The significance of bladder quadrant biopsies in patients with primary superficial bladder carcinoma. *Eur Urol.* 1989;16:81–5.
 40. Witjes JA, Kiemeny LALM, Verbeek ALM, Heijbroek RP, Debruyne FMJ. Random bladder biopsies and the risk of recurrent superficial bladder cancer: a prospective study in 1026 patients. *World J Urol.* 1992;10:231–4.
 41. Nomi M, Gohji K, Fau-Okamoto M, Okamoto M, Fau-Takenaka A, Takenaka A, et al. Results of transurethral resection plus adjuvant intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. *Int J Urol.* 1998;5:534–9.
 42. Takashi M, Katsuno S, Yuba H, Ohshima S, Wakai K, Ohno Y. Possible factors affecting response to intravesical Bacillus Calmette-Guerin (Tokyo 172 strain) therapy for carcinoma in situ of the bladder: A multivariate analysis. *Int Urol Nephrol.* 1998;30:713–22.
 43. Lebret T, Bohin D, Kassardjian Z, Herve JM, Molinie V, Barre P, et al. Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guerin instillations. *J Urol.* 2000;163:63–7.
 44. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmström PU, Jocham D, Brennhovd B, et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: New diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer — a multicenter study. *J Urol.* 2003;170:226–9.
 45. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2005;48:760–3.
 46. Naselli A, Introini C, Bertolotto F, Spina B, Puppo P. Narrow band imaging for detecting residual/recurrent cancerous tissue during second transurethral resection of newly diagnosed non-muscle-invasive high-grade bladder cancer. *BJU Int.* 2010;105:208–11.
 47. Herr HW, al-Ahmadie H, Dalbagni G, Reuter VE. Bladder cancer in cystoscopically normal-appearing mucosa: a case of mistaken identity? *BJU Int.* 2010;106:1499–501.



available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com/eufocus



Review – Bladder Cancer

Carcinoma In Situ of the Urinary Bladder: A Systematic Review of Current Knowledge Regarding Detection, Treatment, and Outcomes

José Daniel Subiela^{a,†}, Oscar Rodríguez Faba^{a,†,*}, Félix Guerrero Ramos^b, Helena Vila Reyes^a, Francesca Pisano^a, Alberto Breda^a, Joan Palou^a

^aOncology Urology Unit, Department of Urology, Fundació Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ^bOncology Urology Unit, Department of Urology, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

Article info

Article history:

Accepted March 12, 2019

Associate Editor

:Malte Rieken

Keywords:

Carcinoma in situ
Bladder cancer
Non-muscle-invasive bladder cancer

Abstract

Context: Carcinoma in situ (CIS) of the bladder is defined as a high-grade flat lesion confined to the mucosa. Intravesical treatment with bacillus Calmette–Guérin (BCG) is commonly used to reduce the risk of recurrence and progression; however, CIS of the bladder exhibits a heterogeneous clinical behavior and a significant proportion of patients do not show a primary response.

Objective: To evaluate the available evidence concerning diagnosis, treatment strategies, follow-up, prognosis, and oncological outcomes in patients with CIS of the bladder.

Evidence acquisition: A systematic review was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines. The search was conducted using the databases PubMed/MEDLINE and Embase. We included randomized controlled trials, systematic reviews, meta-analyses, and observational studies. Outcomes of interest were: (1) diagnostic strategies, (2) first- and second-line treatments, (3) follow-up strategies, and (4) prognosis and oncological outcomes.

Evidence synthesis: Overall 62 articles met the inclusion criteria. Most articles concerned retrospective studies and presented mixed data with other non-muscle-invasive bladder cancer categories. The evidence shows that new optical imaging modalities significantly increase the detection rate of CIS. BCG immunotherapy remains the first-line therapy in patients with CIS of the bladder; however, after treatment, adequate follow-up is necessary. Clinicopathological factors remain the main indicators of response to BCG, recurrence, and progression.

Conclusions: New optical imaging modalities are superior to white light cystoscopy in the detection of CIS of the bladder. There are no robust data that justify consideration of other agents as an alternative to BCG immunotherapy. Despite efforts to identify relevant biomarkers, clinicopathological factors remain the most important prognostic factors.

Patient summary: New optical techniques have improved the detection of carcinoma in situ (CIS) of the bladder. Bladder preservation using bacillus Calmette–Guérin immunotherapy remains the cornerstone of the treatment of CIS of the bladder.

© 2019 European Association of Urology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

[†] These authors contributed equally to first authorship.

* Corresponding author. Department of Urology, Fundació Puigvert, C/Cartagena, 340-350, 08025 Barcelona, Spain. Tel. +34 934 169700; Fax: +34 934 169730.

E-mail address: orodriguez@fundacio-puigvert.es (O. Rodríguez Faba).

1. Introduction

Carcinoma in situ (CIS) of the bladder is by definition a high-grade flat lesion confined to the mucosa, which is morphometrically similar to muscle-invasive bladder cancer (MIBC) [1]. CIS of the bladders displays a variable clinical behavior; the risk of muscle invasion in untreated patients is up to 80% and the disease-specific mortality may reach 60% [2]. According to the timing of diagnosis, CIS can be distinguished into the following categories: (1) primary, with no previous history of bladder cancer (BC); (2) concomitant, if diagnosed together with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) or MIBC; and (3) secondary (during follow-up) [3]. CIS can be misinterpreted as an inflammatory lesion if not biopsied. Pathology provides the definitive diagnosis. CIS can appear in the bladder in isolated or multifocal forms, but it can also be extravesical, in the upper tract, prostatic urethra, or paraurethral ducts. Some series of NMIBC with random biopsies (RBs) suggest that CIS appears in around 19% of patients with NMIBC [4].

The classic way to detect CIS is to biopsy all suspicious erythematous areas of the bladder. Moreover, the European Association of Urology (EAU) guidelines recommend performing RBs of the normal-looking mucosa in patients with high-risk tumors and positive cytology [5]. New optical technologies have emerged to improve the detection of CIS, but their usefulness in daily practice remains unknown.

The standard treatment of bladder CIS is bacillus Calmette–Guérin (BCG) immunotherapy, which has been shown to reduce progression. However, even in cases of optimal treatment, adequate follow-up is necessary. On the contrary, patients with CIS present a variable clinical behavior. Thus, current studies are focusing on the identification of clinicopathological factors and new biomarkers that allow better stratification.

This review evaluates the latest literature on CIS of the bladder.

2. Evidence acquisition

A systematic review was performed in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. The search was conducted using the databases PubMed/MEDLINE and Embase. The search included articles published up to November 2018. The automatic search was complemented by a manual search to identify relevant articles.

The search was conducted by two reviewers (J.D.S. and O.R.F.) independently, and disagreements were resolved by discussion. We included randomized controlled trials (RCTs), systematic reviews, meta-analyses, and well-designed observational studies. Outcomes of interest were as follows: (1) diagnostic strategies for identification of CIS of the bladder, (2) first- and second-line treatments, (3) follow-up strategies, and (4) prognosis and oncological outcomes.

We excluded the following type of publications from the systematic review: (1) non-English articles, (2) narrative reviews, and (3) editorials, letters to the editor, and case

reports. In the case of articles with a heterogeneous population of BC patients, we focused especially on the data concerning CIS of the bladder [5]. When an RCT or an observational study was included in a systematic review or meta-analysis, we excluded it from the evidence synthesis to avoid duplicate information (Fig. 1).

3. Evidence synthesis

3.1. Primary diagnosis of CIS of the bladder

The current standard of care for the diagnosis of CIS is biopsy of all suspicious areas visualized with white light cystoscopy (WLC). However, CIS can be difficult to visualize and diagnose due to significant variability in morphological characteristics at WLC, with the described alterations ranging from normal-looking mucosa to erythematous areas indistinguishable from an inflammatory process. While anatomopathological identification represents the cornerstone of diagnosis, histological interpretation of flat lesions of the bladder mucosa represents a challenge for the pathologist. Owing to these difficulties, new tools have been developed to increase the detection rate, as discussed below.

In 2001, four histological variants of CIS—large cell pleomorphic, large cell nonpleomorphic, small cell, and clinging—were described for the first time. While it has been suggested that these variants are associated with different prognoses, a recent report failed to find any difference in progression according to the histological subtype of CIS [1].

3.1.1. Urine cytology and other urinary markers

Urine cytology represents the standard urinary marker in the diagnosis and surveillance of BC. It has been shown to be the marker with the highest predictive value in the diagnosis of CIS. Moreover, cytology has sensitivity and specificity of 87.1% and 63%, respectively, in CIS patients [4]. These results imply, however, that 37% of patients with negative cytology can present CIS, which prevents the use of urine cytology as an alternative to biopsy. However, these results contrast with the diagnostic accuracy described in patients with NMIBC at all stages, presenting sensitivity and specificity of 37% and 95%, respectively [6].

Moreover, The United States Food and Drug Administration (FDA) has approved six urinary biomarkers (Bladder Tumor Antigen [BTA] stat, BTA TRAK, nuclear matrix protein [NMP22], and UroVysion, ImmunoCyt, and uCyt [only for surveillance]) for the diagnosis and surveillance of BC. However, the available data on the use of these biomarkers for CIS are limited due to the heterogeneity of BC populations included in the studies [7].

3.1.2. Biopsies of suspicious areas of the bladder mucosa and RBs of the normal-appearing bladder mucosa and prostatic urethra

According to the EAU guidelines, all suspected areas of the urothelium must be biopsied, and RBs should be performed for nonpapillary tumors or when cytology is positive [5]. This recommendation is based on the European Organisation for Research and Treatment of Cancer

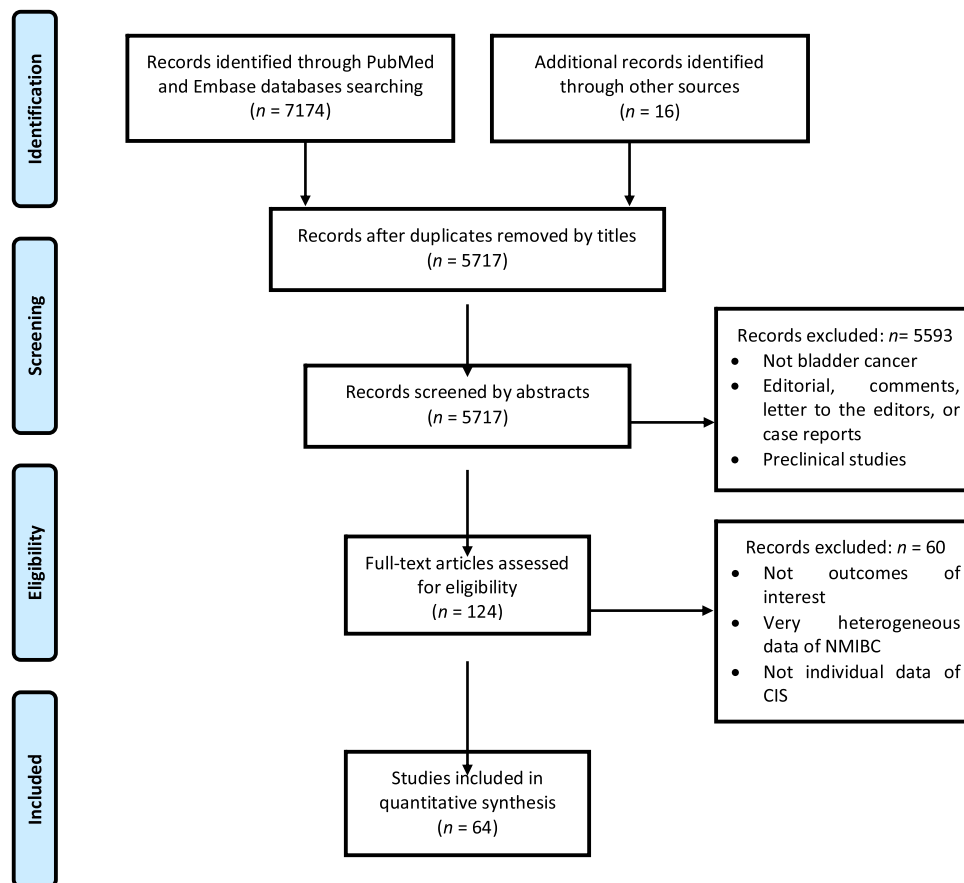


Fig. 1 – Flow diagram of articles during systematic review. CIS = carcinoma in situ; NMIBC = non-muscle-invasive bladder cancer.

(EORTC) protocols 30863 and 30911, which included patients with low- and intermediate-/high-risk tumors with incidences of positive biopsies of 1.5% and 3.5%, respectively [8]. In a recent meta-analysis that involved 10 975 NMIBC patients who underwent RBs, the global CIS rate was 17.35%. The authors found a higher incidence of CIS in patients with positive cytology, multiple tumors, nonpapillary tumors, stage T1 tumors, and tumors of histological grades G2 and G3, and when the RBs had been performed in a standardized manner according to the EAU guidelines [4]. These data show that the maximal performance of RBs is attained in high-risk patients and suggest that the recommendation for RBs should be extended to the intermediate-risk group.

Prostatic urethra involvement by CIS has been shown to be a silent process associated with CIS of the bladder and other high-risk tumors [9]. The EAU guidelines recommend that biopsy of the prostatic urethra is performed in cases of bladder neck tumor when CIS is present or suspected, when cytology is positive without evidence of tumor, and when abnormalities of the prostatic urethra are visible [5]. Biopsies of the prostatic urethra in the paramontanal zone with a resection loop have been shown to have higher diagnostic performance than cold cup biopsy, allowing characterization of the prostatic urethral mucosa, paraurethral ducts, and stromal invasion [9,10].

3.1.3. Narrow band imaging

Two meta-analyses have shown that narrow band imaging (NBI) improves the detection rate of CIS [11,12]. The results revealed that NBI had additional detection rates of 25.1% (95% confidence interval [CI] 0.09–0.42) and 31.1% (95% CI 0.24–0.39) in a per-patient and a per-lesion analysis, respectively.

The accuracy analysis demonstrated higher sensitivity than WLC in both the per-patient analysis (95.8% [NBI] vs 81.6% [WLC]) and the per-lesion analysis (94.8% [NBI] vs 72.4% [WLC]), without significant changes in specificity. The recurrence rate was lower in patients who had been diagnosed using NBI, with relative risks of 0.43 (95% CI 0.23–0.79) and 0.81 (95% CI 0.69–0.95) at 3 mo and 12 mo, respectively (Table 1) [12].

3.1.4. Photodynamic diagnosis

The ability of photodynamic diagnosis (PDD) to deliver improvements in the detection of CIS has been demonstrated in several RCTs and meta-analyses. According to Kausch et al [13], the additional detection rate of PDD is 39% (95% CI 0.23–0.57). Similarly, Mowatt et al [14] found that, compared with WLC, PDD offered 51% improvement in sensitivity in per-patient analysis and 36% improvement in per-biopsy analysis. In addition, Lerner et al [15], in an analysis of pooled data from three phase 3 RCTs, found that PDD achieved a significantly higher

Table 1 – Overview of diagnosis strategies of CIS of the bladder.

Author (yr)	Type of article	No. of patients	Detection rates of CIS (%)	Conclusion
<i>Random bladder biopsies and urine cytology</i>				
Subiela et al (2018) [4]	Meta-analysis of observational retrospective/prospective studies	Total: 12 657 patients; 10 975 underwent random biopsy and 378 urine cytology subanalysis	17.35% global detection rate of CIS 57.30% of detection rate in patients with positive urine cytology (OR 5.60; 95% CI 3.49–8.99); sensitivity: 87.1%, specificity: 63%	Detection of CIS was 17.35%. Maximum performance of these biopsies is found when the cytology is positive, multiple tumors, histological grades G2 and G3, and these are taken in standardized manner according EAU guidelines.
<i>Narrow band imaging</i>				
Li et al (2013) [11]	Meta-analysis of observational prospective studies	Total: 1040; 128 lesion in CIS subanalysis	Additional detection rate of CIS 28% (95% CI 14–45%)	NBI detects significantly more NMIBC on both the patient and tumor levels (including CIS) than WLC.
Xiong et al (2017) [12]	Meta-analysis of observational retrospective/prospective studies	Total: 1625; 45 patients in CIS subanalysis	Additional detection rates of CIS 25.1% (95% CI 0.09–0.42) and 31.1% (95% CI 0.24–0.39) in a per-patient and a per-lesion analysis, respectively	NBI improved the diagnosis of NMIBC and CIS compared with standard WLC at either the per-patient or the per-lesion level.
<i>Photodynamic diagnosis</i>				
Kausch et al (2010) [13]	Meta-analysis of randomized controlled trials	Total: 2342 patients; 1559 in CIS subanalysis of 12 trials; CIS was present in 304 patients	Additional detection rate of CIS 39% (95% CI 23–57)	PDD detects significantly more tumor-positive patients than WLC alone. The detection benefit is higher in CIS patients.
Mowatt et al (2011) [14]	Meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials	Total: 2949 patients, 2807 in the analysis; patients in CIS subanalysis not specified	Additional sensitivity of detection rates of CIS 51% and 36% in per-patient and per-biopsy analysis, respectively	PDD detects more bladder tumors than WLC, including more high-risk tumors.
Lerner et al (2012) [15]	Meta-analysis of individual patient data from 3 prospective nonrandomized clinical trials	Total: 551 patients; 174 CIS patients	Additional detection rate of CIS 18.8%; PDD vs WLC: 0.87 (95% CI 0.82–0.92) vs 0.75 (95% CI 0.69–0.82)	PDD had a higher CIS detection rate than WLC.
Burger et al (2013) [16]	Meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials	Total: 1351 patients; 536 patients in CIS subanalysis	Additional detection rate of CIS 40.8%; ($p < 0.001$; OR 12.372; 95% CI 6.343–24.133)	PDD detects significantly more Ta, T1, and CIS tumors than WLC; it was found that the benefit of PDD is particularly high in CIS patients.
Rink et al (2013) [18]	Systematic review of observational studies, randomized controlled trials, and meta-analysis	Not specified	Additional detection rate of CIS 25–30%	PDD offers a clear advantage in CIS detection at the time of primary diagnosis. PDD significantly improves the detection of CIS.

CI = confidence interval; CIS = carcinoma in situ; EAU = European Association of Urology; NBI = narrow band imaging; NMIBC = non-muscle-invasive bladder cancer; OR = odds ratio; PDD = photodynamic diagnosis; WLC = white light cystoscopy.

detection rate for CIS (0.87; 95% CI 0.82–0.92) than WLC alone (0.75; 95% CI 0.69–0.82; $p = 0.006$). Burger et al [16] similarly found improved detection of CIS with PDD, reporting an additional detection rate of 40.8%. In the same study, the authors found that 26.7% (95% CI 0.18–0.37; $p < 0.001$) of patients were diagnosed with CIS using only PDD.

Despite these findings, a recent clinical trial has failed to find differences in detection rate between PDD and WLC

[17]. The literature reviewed suggests that there are no specific data on the benefit of PDD with respect to the recurrence rate in patients with CIS. However, Burger et al [16], in a subgroup analysis, showed that patients with T1 or CIS present a relative risk reduction of 31% at 12 mo of follow-up. Moreover, a significant reduction in the recurrence rate has been described in several studies of heterogeneous populations with NMIBC of any stage (Table 1) [18].

3.1.5. Other optical imaging technologies

An animal model has shown that optical coherence tomography significantly improves the diagnosis of CIS [19]. The Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) is currently being evaluated in an RCT coordinated by the Clinical Research Office of the Endourological Society (ClinicalTrials.gov identifier NCT02252549), and it is estimated that the final results will become available in 2020 [20]. Confocal laser endomicroscopy (CLE) has recently been validated in bladder tumors, although only two patients with CIS were included, which limits the results; however, it is to be noted that difficulties have been encountered in the classification of flat lesions by means of CLE [21].

3.2. Intravesical therapy

3.2.1. BCG treatment (treatment scheme, response rate, and outcomes)

In 1976, Morales et al published the first trial using BCG for BC. Seven years later, Herr et al [22] reported an analysis of the subgroup of CIS patients from that trial. Participants were randomized to either transurethral resection of bladder tumor (TURBT) or TURBT + BCG weekly for 6 wk. At 1-yr follow-up, recurrence-free survival (RFS) was 65% and 8% in the TURBT + BCG and TURBT groups, respectively. Currently, BCG with induction and 3-wk maintenance at 3 mo, 6 mo, 12 mo, 18 mo, 24 mo, 30 mo, and 36 mo is considered the standard treatment for CIS. This schedule achieves a complete response rate (CRR) of 84% as compared with 69% with induction only [23].

A meta-analysis performed by Sylvester et al [24], including 403 CIS patients, demonstrated a 35% reduction in the risk of progression. An RCT by Lamm et al [25] also supports the use of BCG in maintenance schedules, with a higher CRR (83.8%) than in the induction arm (68.1%). Even studies with suboptimal maintenance schedules show a benefit for the maintenance group, suggesting that any form of maintenance is better than induction therapy alone [26].

In a series of 185 CIS patients treated with 8-wk induction BCG, Takenaka et al [27] observed a CRR of 86.5% and a 5-yr progression-free survival rate of 78.5%. In 155 CIS patients treated with induction BCG, Chade et al [28] reported 62% to be responders; 12% remained recurrence free at 5 yr and 17% progressed to MIBC. A prospective study in which half of the patients underwent maintenance after complete response to induction therapy showed overall RFS of 63% and 54% and progression rates of 21% and 23% at 5 yr and 10 yr, respectively [29]. One of the first phase 2 trials conducted with 8 weekly plus 12 monthly instillations showed a CRR of 68% [30]. Another phase 2 trial from EORTC showed RFS of 40% after induction BCG, and one study with induction half-dose BCG reported 5-yr RFS of 61.9% [31,32]. The CUETO group conducted two RCTs on dose reduction. The first included 500 patients (only 39 of whom had CIS), and the subgroup analysis showed that the standard dose seemed better in CIS in terms of recurrence [33]. The second trial included 155 patients (of whom 65 had CIS) randomized to receive the standard dose or one-third dose. This trial found slightly lower RFS in the

reduced-dose group (49.8% vs 61.9%), without a difference in progression-free survival but with a significant decrease in adverse events in the one-third dose group [34]. More recently, Yokomizo et al [35] failed to demonstrate non-inferiority of a half dose of BCG in an 8-wk induction schedule. A meta-analysis including 2459 patients (108 with CIS) concluded that, compared with standard-dose BCG, low-dose BCG significantly reduces adverse events without affecting oncological outcomes [36]. Results from the most relevant studies are summarized in Table 2.

3.2.2. Other intravesical therapies

Intravesical chemotherapy has been tried for CIS both alone and in combination with BCG. A trial including 168 patients randomized to either BCG or epirubicin, both with maintenance schedules, demonstrated a higher CIS recurrence rate in the group receiving chemotherapy (45% vs 16%), without any difference in progression or survival [37]. In this regard, in a meta-analysis comparing BCG with chemotherapy, Sylvester et al [38] reported that RFS is better with BCG than with chemotherapy (46.7% vs 26.2% at 3.6 yr) only in trials in which BCG maintenance was administered.

With respect to the combination of BCG and other agents, Kaasinen et al [39] found no benefit in using a scheme with alternating BCG and mitomycin C, and the same conclusion was reached in a meta-analysis [40]. Scarce and heterogeneous studies have been published with other agents, which have not yielded sufficiently robust data to consider these agents as alternatives to BCG in CIS; an example is the combination of BCG and IFN-alpha2B [41,42]. Most of these alternative agents could be considered in selected cases after BCG failure and when cystectomy is too risky. The only agent approved for BCG failure by the FDA is valrubicin, the RFS rates of which are 18–21% at 6 mo and 8% at 30 mo [43]. In the coming years, the results of RCTs combining BCG and systemic immunotherapy agents may induce a paradigm shift in the treatment of CIS.

3.2.3. CIS involvement of the prostatic urethra and paraurethral ducts

In the involvement of both prostatic urethra and paraurethral ducts by CIS, TURBT of concomitant tumors as well as extensive transurethral resection of the prostate (TURP) is necessary in order to evaluate the existence of stromal invasion. This strategy opens the paraurethral ducts to allow greater penetration of BCG [44,45], and it has been shown to improve the response rate to BCG (no TURP [65.7%] vs TURP [95.3%]) [44].

While BCG represents the first-line treatment of CIS of the prostatic urethra, there is no consensus regarding the treatment of CIS involving the paraurethral ducts.

Previous studies have suggested that radical cystectomy is the treatment of choice, given the risk of progression [9]; however, Palou et al [45] reported an early response rate to BCG of 82% with a progression rate of 18% after 40 mo of follow-up with meticulous surveillance. Nevertheless, the extension of the involvement must be taken into account for the planning of a conservative treatment, due to the risk of understaging.

3.3. Diagnosis of recurrence after BCG: follow-up protocol

There is a lack of consensus over follow-up of CIS. Clinical trials have considered cystoscopy, cytology, and RBs. However, a recent systematic review showed that routine biopsies are not needed in all cases and suggested that biopsy should be performed on the basis of the results of cystoscopy and cytology [46]. If cystoscopy and cytology are negative, bladder biopsies can be omitted due to a low risk of recurrence. Patients with positive cytology and negative cystoscopy, or an erythematous lesion have a positive predictive value for a BCG failure rate of 27–59%; these patients should undergo RBs. However, it is to be noted that the early failure of BCG has been described as the main prognostic factor for progression in CIS patients, and some authors therefore propose systematic performance of RBs after BCG instillations.

It has been proposed that urinary markers could have a role in early detection of BCG failure. Thus, Bao et al [47], in a recent meta-analysis involving 442 patients with high-

grade BC (80 with CIS), reported that UroVysion fluorescence in situ hybridization (FISH) is able to predict early BCG failure with high specificity (84%) but relatively low sensitivity (54%). Patients with positive UroVysion FISH showed a higher risk of recurrence (hazard ratio 3.95, 95% CI 2.72–5.72), but the limited sensitivity may restrict its use in daily practice. Similarly, it has been suggested that ImmunoCyt/uCyt+ test could have a role in surveillance after instillation in CIS patients. The meta-analysis by He et al [48] showed that this test predicts recurrence with sensitivity and specificity of 72.5% and 65.7%, respectively. PDD is an important tool in detecting CIS. The meta-analysis by Lerner et al [15] found that PDD significantly increases the detection rate after BCG instillation in CIS patients. However, an increase in false positives has been described by other authors [15].

3.4. Prediction of BCG response in CIS patients

To date, there is no single marker or test that can predict the response to BCG, either in CIS or in NMIBC. Nonetheless,

Table 2 – Summary of the outcomes of the most relevant individual studies using BCG for CIS.

First author (yr)	Design	Number of CIS patients treated	Follow-up	Schedule	Strain	CRR	RFS	PFS	OS
Herr (1983) [22]	RCT	17	18 mo	TURBT vs TURBT + BCG 6 wk	Montreal	NA	65% (BCG) vs 8% (TURBT) 1 yr	NA	NA
deKernion (1985) [30]	Phase II trial	19	NA	8 wk + 12 mo	Tice	68%	NA	NA	NA
Lamm (2000) [25]	RCT	278	Until death	6 wk vs 6 wk + 3 wk/3 yr	Connaught	50.7%	41% (6 wk) vs 60% (M) 5 yr	70% (6 wk) vs 76% (M) 5 yr	78% (6 wk) vs 83% (M) 5 yr
Jakse (2001) [31]	Phase II trial	103	91.2 mo	6 w (+6 wk if no CR)	Connaught	75%	NA	NA	NA
de Reijke (2005) [37]	RCT	168	67 mo	BCG (6 wk + 3 wk/3 yr) vs epirubicin (8 wk + 3 wk/3 yr)	Connaught	65% BCG vs 56% epirubicin	NA	NA	NA
Martinez-Pineiro (2005) [34]	RCT	65	61 mo	BCG (6 wk + Q2W × 6) SD vs 1/3D	Connaught	NA	61.9% (SD) vs 49.8% (1/3D) 5 yr	74.3% (SD) vs 73.5% (1/3D) 5 yr	NA
Mugiya (2005) [32]	Prospective	43	54 mo	BCG 1/2D 6 wk	Tokyo	84%	61.9% 5 yr	NA	NA
Takenaka (2008) [27]	Prospective	185	37.5 mo	8 wk	Tokyo	86.5%	66% 5 yr	78.5% 5 yr	NA
Gofrit (2009) [29]	Prospective	104	75 mo	46% maintenance	Connaught	NA	63%/54% 5/10 yr	79%/77% 5/10 yr	NA
Chade (2010) [28]	Retrospective	130	48 mo	6 wk (+6 wk if no CR)	NA	62%	27.2% 5 yr	17% 5 yr	NA
Koga (2010) [26]	RCT	46	28.7 mo	8 wk vs 8 wk + 4 mo	Tokyo	77%	74.1% (8 wk) vs 95.8% (M) 2 yr	No difference	92.6% (8 wk) vs 97.1% (M) 2 yr
Kaasinen (2016) [39]	RCT	321	119 mo	BCG 6 wk + 10 mo vs MMC 6 wk + BCG/MMC 10 mo alternating	Connaught	NA	26% reduction in risk of recurrence (BCG group)	No difference	No difference
Yokomizo (2016) [35]	RCT	155	NA	8 wk SD vs 1/2D	Tokyo	85% SD vs 78% 1/2D	No difference	No difference	No difference

BCG = bacillus Calmette–Guérin; CIS = carcinoma in situ; CR = complete remission; CRR = complete remission rate; MMC = mitomycin C; NA = not available; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RCT = randomized controlled trial; RFS = recurrence-free survival; SD = standard dose; TURBT = transurethral resection of bladder tumor.

combinations of surrogate biomarkers and predictors of response have been studied in NMIBC populations [49], and the results may be extrapolated cautiously to CIS alone.

Clinicopathological factors have been studied by the EORTC [50] and CUETO [51] groups. Female gender, old age, high grade and stage, tumor multiplicity, early recurrence, and presence of CIS have been identified as predictors of recurrence and progression of NMIBC. Although, these parameters are related to poor prognosis; it seems logical that this could reflect an inferior response to BCG.

Many molecular biomarkers have been explored. Thus, Sato et al [52] found pRb, p16, and p53 to be overexpressed in 41%, 37%, and 48% of CIS patients, respectively [24]. However, while pRb overexpression had a significant relationship with poor response to BCG, neither p16 nor p53 seemed to have a predictive value for BCG failure. The lack of a predictive value of p53 in CIS has also been identified by others [53].

Nunez-Nateras et al [54] evaluated the tumor immune microenvironment prior to BCG therapy in 38 CIS patients (20 of whom responded to BCG, while 18 did not), and found that the Th2/Th1 lymphocyte ratio (cutoff 4.19) is able to discriminate accurately between BCG responders and non-responders. Similarly, tumor-associated macrophages and the presence of polymorphonuclear cells have been described as useful tools for predicting the response of CIS of the bladder to BCG [55,56].

Antigen-presentation molecules and other signaling molecules have also been proposed as possible biomarkers of BCG efficacy; however, the heterogeneity of BC patients, difficulty of the determinations, and cost limit their use in daily clinical practice [57]. Kamat et al [58] created a nomogram (CyPRIT) using a panel of nine inducible cytokines that appeared to predict response accurately, but this diagnostic tool is still under validation.

Finally, genetic polymorphisms may have a role in BCG response, and impairment of genes related to BCG-induced pathways (interleukin [IL]-6, IL-17, IL-2, tumor necrosis factor- α , MCP-1, and TRAIL receptor) may be related to worse BCG outcomes [59].

3.5. Prognosis of CIS of the bladder: defining the ominous cases

Studies of the natural history of CIS indicate a >50% 5-yr progression rate, but not all CIS patients have the same clinical outcomes. Until recently, clinicopathological factors have been the cornerstone for the prediction of aggressive behavior in CIS. Typically, age, extent of CIS (unifocal or multifocal), involvement of the prostatic urethra, recurrence at first cystoscopy, and presence of the microinvasive pattern are the principal prognostic factors described [28]. Lamm et al [60] described clinical classification of CIS into three subtypes: primary CIS, secondary CIS, and concomitant CIS. Several studies in which patients were stratified according to clinical CIS subtypes failed to show consistent differences in progression. However, in a series of patients treated with BCG induction, Chade et al [3] found primary CIS to be associated with a higher risk of progression to MIBC at 5 yr in comparison with secondary CIS. Norming et al [61] stratified CIS into three categories: (1) one aneuploid cell line at diagnosis, with

persistence of just this cell line during follow-up; (2) one aneuploid cell line at diagnosis, with development of other aneuploid cell lines during follow-up; and (3) more than one aneuploid cell line at diagnosis. In these three categories, the 5-yr progression-free survival was 94%, 43%, and 20%, respectively. The authors concluded that those with CIS tumors with multiple aneuploid cell lines at diagnosis present a more aggressive course. Recently, Barth et al [62] evaluated the molecular stratification of BC into “luminal” and “basal” types. In their study, the majority of CIS patients were characterized by the expression of luminal markers and the absence of basal protein expression; however, in those who progressed to MIBC, luminal markers were significantly downregulated, whereas basal marker expression was upregulated in the invasive compartment. Several molecular markers have been investigated for CIS prognosis. Overexpression of p53, p21, RB1, EGFR, Her2, and ERb; loss of E-cadherin; and mutation of the H-ras oncogene are some of the alterations that have been described [63].

Probably, these observations are related to the divergent oncogenic pathway between CIS and papillary tumor, showing a differential expression in the course of the progression of CIS to MIBC [64]. The real value of these markers remains unclear; nevertheless, the design of a prognostic model that includes molecular markers as well as clinicopathological characteristics is necessary in order to improve the risk estimation of patients in daily clinical practice.

4. Conclusions

Current evidence shows that new optical technologies significantly increase the detection rate of CIS of the bladder; however, its use has not been standardized in daily clinical practice. The first-line treatment of CIS patients continues to be BCG immunotherapy in the absence of robust data that allow consideration of alternative agents, but the results of clinical trials with new immunotherapy agents are awaited. Moreover, even with optimal treatment, adequate follow-up is necessary in view of the high risk of recurrence and progression in CIS patients. WLC and cytology represent the gold standard, and biopsies should be considered in patients with positive cytology. However, some urinary markers are under evaluation due to the need to avoid invasive explorations. CIS patients exhibit variable clinical behavior, and despite efforts to identify biomarkers, clinicopathological factors remain the best predictors of BCG response, recurrence, and progression. Nevertheless, in the era of precision medicine, it is necessary to design a prognostic model that uses both clinicopathological factors and biomarkers in order to achieve better stratification of CIS patients that allows treatment planning and follow-up according to the prognostic profile.

Author contributions: Oscar Rodríguez Faba had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. *Study concept and design:* Faba, Subiela.

Acquisition of data: Faba, Subiela.

Analysis and interpretation of data: Faba, Subiela.

Drafting of the manuscript: Faba, Subiela, Ramos, Reyes, Pisano, Breda, Palou.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Statistical analysis: Faba, Subiela.

Obtaining funding: None.

Administrative, technical, or material support: None.

Supervision: Faba, Palou.

Other: None.

Financial disclosures: Oscar Rodríguez Faba certifies that all conflicts of interest, including specific financial interests and relationships and affiliations relevant to the subject matter or materials discussed in the manuscript (eg, employment/affiliation, grants or funding, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, royalties, or patents filed, received, or pending), are the following: None.

Funding/Support and role of the sponsor: None.

References

- [1] Comperat E, Jacquet SF, Varinot J, et al. Different subtypes of carcinoma in situ of the bladder do not have a different prognosis. *Virchows Arch* 2013;462:343–8.
- [2] Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE, et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology* 2006;68:538–42.
- [3] Chade DC, Shariat SF, Adamy A, et al. Clinical outcome of primary versus secondary bladder carcinoma in situ. *J Urol* 2010;184:464–9.
- [4] Subiela JD, Palou J, Esquinas C, Fernandez Gomez JM, Rodríguez Faba O. Clinical usefulness of random biopsies in diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *Acta Urol Esp* 2018;42:285–98.
- [5] Babjuk M, Bohle A, Burger M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017;71:447–61.
- [6] Xie Q, Huang Z, Zhu Z, et al. Diagnostic value of urine cytology in bladder cancer: a meta-analysis. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2016;38:38–44.
- [7] Vrooman OP, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol* 2008;53:909–16.
- [8] van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. Eur Urol* 1999;35:267–71.
- [9] Palou J, Wood D, Bochner BH, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: urothelial carcinoma of the prostate. *Eur Urol* 2013;63:81–7.
- [10] Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, 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–Guerin. *Eur Urol* 2012;62:118–25.
- [11] Li K, Lin T, Fan X, Duan Y, Huang J. Diagnosis of narrow-band imaging in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Urol* 2013;20:602–9.
- [12] Xiong Y, Li J, Ma S, et al. A meta-analysis of narrow band imaging for the diagnosis and therapeutic outcome of non-muscle invasive bladder cancer. *PLoS One* 2017;12:e0170819.
- [13] Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010;57:595–606.
- [14] Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011;27:3–10.
- [15] Lerner SP, Liu H, Wu MF, Thomas YK, Witjes JA. Fluorescence and white light cystoscopy for detection of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urol Oncol* 2012;30:285–9.
- [16] Burger M, Grossman HB, Droller M, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;64:846–54.
- [17] Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol* 2014;32:1135–40.
- [18] Rink M, Babjuk M, Catto JW, et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol* 2013;64:624–38.
- [19] Ren H, Yuan Z, Waltzer W, Shroyer K, Pan Y. Enhancing detection of bladder carcinoma in situ by 3-dimensional optical coherence tomography. *J Urol* 2010;184:1499–506.
- [20] Gravas S, Stenzl A. The Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) nonmuscle-invasive bladder cancer study: a multi-center international randomized controlled study. *J Endourol* 2014;28:1254–5.
- [21] Liem EIML, Freund JE, Savci-Heijink CD, de la Rosette JJMCH, Kamphuis GM, Baard J, Liao JC, van Leeuwen TG, de Reijke FM, de Bruin DM. Validation of confocal laser endomicroscopy features of bladder cancer: the next step towards real-time histologic grading. *Eur Urol Focus* 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2018.07.012>, Jul 19. pii: S2405-4569(18)30178-0 [Epub ahead of print].
- [22] Herr HW, Pinsky CM, Whitmore Jr WF, Oettgen HF, Melamed MR. Effect of intravesical bacillus Calmette–Guerin (BCG) on carcinoma in situ of the bladder. *Cancer* 1983;51:1323–6.
- [23] Kamat AM, Flaig TW, Grossman HB, et al. Expert consensus document: consensus statement on best practice management regarding the use of intravesical immunotherapy with BCG for bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2015;12:225–35.
- [24] Sylvester RJ, van der Meijden A, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette–Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964–70.
- [25] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette–Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124–9.
- [26] Koga H, Ozono S, Tsushima T, et al. Maintenance intravesical bacillus Calmette–Guerin instillation for Ta, T1 cancer and carcinoma in situ of the bladder: randomized controlled trial by the BCG Tokyo Strain Study Group. *Int J Urol* 2010;17:759–66.
- [27] Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcomes of bacillus Calmette–Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol* 2008;15:309–13.
- [28] Chade DC, Shariat SF, Godoy G, et al. Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in situ in a contemporary series. *J Urol* 2010;184:74–80.
- [29] Gofrit ON, Pode D, Pizov G, et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette–Guerin immunotherapy. *Urol Oncol* 2009;27:258–62.
- [30] deKernion JB, Huang MY, Lindner A, Smith RB, Kaufman JJ. The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette–Guerin. *J Urol* 1985;133:598–601.
- [31] Jakse G, Hall R, Bono A, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001;40:144–50.
- [32] Mugiya S, Ozono S, Nagata M, et al. Long-term outcome of a low-dose intravesical bacillus Calmette–Guerin therapy for carcinoma

- in situ of the bladder: results after six successive instillations of 40 mg BCG. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:395–9.
- [33] Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette–Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89:671–80.
- [34] Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, 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;174:1242–7.
- [35] Yokomizo A, Kanimoto Y, Okamura T, et al. Randomized controlled study of the efficacy, safety and quality of life with low dose bacillus Calmette–Guerin instillation therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2016;195:41–6.
- [36] Zeng S, Yu X, Ma C, et al. Low-dose versus standard dose of bacillus Calmette–Guerin in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2176.
- [37] de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, et al. Bacillus Calmette–Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer–Genito-Urinary Group Phase III Trial (30906). *J Urol* 2005;173:405–9.
- [38] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus Calmette–Guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005;174:86–91, discussion 92.
- [39] Kaasinen E, Wijkstrom H, Rintala E, Mestad O, Jahson S, Malmstrom PU. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol* 2016;50:360–8.
- [40] Cui J, Wang W, Chen S, et al. Combination of intravesical chemotherapy and bacillus Calmette–Guerin versus bacillus Calmette–Guerin monotherapy in intermediate- and high-risk nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2572.
- [41] Lam JS, Benson MC, O'Donnell MA, et al. Bacillus Calmette–Guerin plus interferon-alpha2B intravesical therapy maintains an extended treatment plan for superficial bladder cancer with minimal toxicity. *Urol Oncol* 2003;21:354–60.
- [42] Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, National BCGIPG. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette–Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006;24:344–8.
- [43] Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajzman Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette–Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000;163:761–7.
- [44] Gofrit ON, Pode D, Pizov G, Zorn KC, Katz R, Shapiro A. Prostatic urothelial carcinoma: is transurethral prostatectomy necessary before bacillus Calmette–Guerin immunotherapy? *BJU Int* 2009;103:905–8.
- [45] Palou Redorta J, Schatteman P, Huguet Perez J, et al. Intravesical instillations with bacillus Calmette–Guerin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. *Eur Urol* 2006;49:834–8, discussion 838.
- [46] Swietek N, Waldert M, Rom M, et al. The value of transurethral bladder biopsy after intravesical bacillus Calmette–Guerin instillation therapy for nonmuscle invasive bladder cancer: a retrospective, single center study and cumulative analysis of the literature. *J Urol* 2012;188:748–53.
- [47] Bao Y, Tu X, Chang T, et al. The role of fluorescence in situ hybridization to predict patient response to intravesical bacillus Calmette–Guerin therapy for bladder cancer: a diagnostic meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12227.
- [48] He H, Han C, Hao L, Zang G. ImmunoCyt test compared to cytology in the diagnosis of bladder cancer: a meta-analysis. *Oncol Lett* 2016;12:83–8.
- [49] Kamat AM, Li R, O'Donnell MA, et al. Predicting response to intravesical bacillus Calmette–Guerin immunotherapy: are we there yet? A systematic review. *Eur Urol* 2018;73:738–48.
- [50] Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, et al. EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non-muscle-invasive stage Ta–T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1–3 years of maintenance bacillus Calmette–Guerin. *Eur Urol* 2016;69:60–9.
- [51] Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette–Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195–203.
- [52] Sato M, Yanai H, Morito T, et al. Association between the expression pattern of p16, pRb and p53 and the response to intravesical bacillus Calmette–Guerin therapy in patients with urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder. *Pathol Int* 2011;61:456–60.
- [53] Shariat SF, Kim J, Raptidis G, Ayala GE, Lerner SP. Association of p53 and p21 expression with clinical outcome in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urology* 2003;61:1140–5.
- [54] Nunez-Nateras R, Castle EP, Protheroe CA, et al. Predicting response to bacillus Calmette–Guerin (BCG) in patients with carcinoma in situ of the bladder. *Urol Oncol* 2014;32(45):e23–30.
- [55] Ludwig AT, Moore JM, Luo Y, et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand: a novel mechanism for bacillus Calmette–Guerin-induced antitumor activity. *Cancer Res* 2004;64:3386–90.
- [56] Ajili F, Kourda N, Darouiche A, Chebil M, Boubaker S. Prognostic value of tumor-associated macrophages count in human non-muscle-invasive bladder cancer treated by BCG immunotherapy. *Ultrastruct Pathol* 2013;37:56–61.
- [57] Lebre T, Watson RW, Molinie V, et al. HSP90 expression: a new predictive factor for BCG response in stage Ta–T1 grade 3 bladder tumours. *Eur Urol* 2007;51:161–6, discussion 166–7.
- [58] Kamat AM, Briggman J, Urbauer DL, et al. Cytokine Panel for Response to Intravesical Therapy (CyPRIT): nomogram of changes in urinary cytokine levels predicts patient response to bacillus Calmette–Guerin. *Eur Urol* 2016;69:197–200.
- [59] Lima L, Oliveira D, Ferreira JA, et al. The role of functional polymorphisms in immune response genes as biomarkers of bacille Calmette–Guerin (BCG) immunotherapy outcome in bladder cancer: establishment of a predictive profile in a Southern Europe population. *BJU Int* 2015;116:753–63.
- [60] Lamm D, Herr H, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol* 1998;4:130–8.
- [61] Norming U, Tribukait B, Gustafson H, Nyman CR, Wang NN, Wijkstrom H. Deoxyribonucleic acid profile and tumor progression in primary carcinoma in situ of the bladder: a study of 63 patients with grade 3 lesions. *J Urol* 1992;147:11–5.
- [62] Barth I, Schneider U, Grimm T, et al. Progression of urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder: a switch from luminal to basal phenotype and related therapeutic implications. *Virchows Arch* 2018;472:749–58.
- [63] Sun W, Herrera GA. E-cadherin expression in urothelial carcinoma in situ, superficial papillary transitional cell carcinoma, and invasive transitional cell carcinoma. *Hum Pathol* 2002;33:996–1000.
- [64] McConkey DJ, Lee S, Choi W, et al. Molecular genetics of bladder cancer: emerging mechanisms of tumor initiation and progression. *Urol Oncol* 2010;28:429–40.



Carcinoma *in situ* of the bladder: why is it underdetected?

José D. Subiela^{a,*}, Óscar Rodríguez Faba^{a,*}, Félix Guerrero-Ramos^b, Julia Aumatell^a, Alberto Breda^a, and Joan Palou^a

Purpose of review

The standard diagnosis of carcinoma *in situ* (CIS) of the bladder, based on white light cystoscopy and urine cytology, is limited because CIS can vary from normal-appearing mucosa to a lesion indistinguishable from an inflammatory process. Intravesical instillation of Bacillus Calmette–Guerin (BCG) remains first-line therapy; however, a significant proportion of cases persist or recur after BCG treatment. This review summarizes recent improvements in the detection and treatment of CIS.

Recent findings

The new optical technologies improve CIS detection, with a potential positive impact on oncological outcomes. The usefulness of MRI-photodynamic diagnosis fusion transurethral resection in CIS detection is unclear and further studies are needed. BCG instillation remains the first-line therapy in CIS patients and seems to improve recurrence and progression rates, especially with the use of maintenance. Intravesical device-assisted therapies could be effective in both BCG-naïve and BCG-unresponsive CIS patients, but further studies are ongoing to clarify their clinical benefit. A phase II clinical trial with pembrolizumab has shown the potential effectiveness of immune checkpoint inhibitors in BCG-unresponsive CIS patients and further trials are ongoing.

Summary

New optical techniques increase the CIS detection rate. BCG instillation remains the first-line treatment. Immune checkpoint inhibitors could be a future alternative in BCG-naïve and BCG-unresponsive CIS patients.

Keywords

Bacillus Calmette–Guérin, bladder cancer, carcinoma *in situ*, immune checkpoint inhibitors, narrow band imaging, photodynamic diagnosis

INTRODUCTION

Carcinoma *in situ* (CIS) of the bladder is a high-grade flat lesion limited to the urothelial layer [1[¶]]. A recent meta-analysis in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer (NMIBC) who underwent random biopsies showed a pooled incidence of CIS of 17.35% [2].

Histopathological and molecular analyses confirm that CIS presents morphometric features similar to muscle invasive bladder cancer (MIBC) [3]. Without treatment, more than 50% of patients progress to MIBC at 5 years of follow-up [4].

According to European Association of Urology (EAU) guidelines, CIS may be classified as: primary; CIS without a previous history of bladder cancer; concurrent; CIS in the presence of an exophytic tumor; or secondary; CIS detected during follow-up of a previous tumor that was not CIS [5]. However, the prognostic impact of this classification remains controversial [6,7].

The diagnosis of CIS can be difficult since it can vary from normal-appearing mucosa to a lesion indistinguishable from an inflammatory process; therefore, a pathological report is required for the diagnosis [1[¶]]. However, the introduction of new optical technologies has been shown to improve detection.

^aOncology Urology Unit, Department of Urology, Fundació Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona and ^bOncology Urology Unit, Department of Urology, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

Correspondence to José D. Subiela, Oncology Urology Unit, Department of Urology, Fundació Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona, Carrer de Cartagena 340-350, Barcelona 08025, Spain. Tel: +34 934 16 97 00; e-mail: jdsubiela@fundacio-puigvert.es

*José Daniel Subiela and Óscar Rodríguez Faba have contributed equally to first authorship.

Curr Opin Urol 2020, 30:392–399

DOI:10.1097/MOU.0000000000000758

KEY POINTS

- New advances in optical technologies have improved the sensitivity for detection of CIS.
- Further studies on MRI-photodynamic diagnosis transurethral resection of the bladder tumor are needed to determine the potential benefit as a diagnostic approach.
- Intravesical BCG instillations with maintenance remain the first-line treatment in CIS patients.
- Data using intravesical device-assisted therapies (electromotive drug administration and radiofrequency-induced chemohyperthermia) suggests that these could be effective in both BCG-naïve and BCG-unresponsive CIS.
- The promising results of the KEYNOTE-057 phase II trial using pembrolizumab in high-risk BCG-unresponsive patients (mostly with CIS) open the door to a new treatment option.

The first-line treatment of bladder CIS is Bacillus Calmette–Guerin (BCG) instillation, which has been shown to decrease recurrence and progression, especially with the use of maintenance [8]. Clinical trials are ongoing to investigate the potential benefit of other agents such as immune checkpoint inhibitors.

EVIDENCE ACQUISITION

A systematic review was performed in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement. The search was conducted using the databases PubMed/Medline, Embase, and ClinicalTrials.gov. The search included articles published between 2000 and 2019. The automatic search was complemented by a manual search to identify relevant articles. We included clinical trials, well designed observational studies, systematic reviews, and meta-analyses. Outcomes of interest were new methods for CIS diagnosis and new treatment strategies.

CURRENT EVIDENCE ON DIAGNOSIS OF CARCINOMA IN SITU OF THE BLADDER

White light cystoscopy (WLC) and urine cytology represent the standard diagnostic strategy for CIS; however, WLC can miss lesions that are not visible. This is particularly true in CIS, which may vary from normal-appearing mucosa to a lesion indistinguishable from an inflammatory process. Owing to this issue, new tools have been developed to increase the

detection rate. However, the definitive diagnosis of CIS remains histological and requires performance of biopsies of the bladder mucosa.

Biopsies of suspected zones, random biopsies, and biopsies of the prostatic urethra

According to the EAU guidelines, biopsies should be performed in all areas that are suspicious on WLC and random biopsies should be performed in patients with nonpapillary tumors and/or positive urine cytology [5]. This recommendation is based on studies with a low incidence of CIS (EORTC protocols 30863 and 30911, which included patients with low-risk and intermediate-risk/high-risk tumors with incidences of positive biopsies of 1.5 and 3.5%, respectively) [9]. The results of a meta-analysis involving 10 975 patients with NMIBC who underwent random biopsies showed a pooled incidence of CIS of 17.35%, with a higher detection rate in patients with positive cytology [odds ratio (OR): 5.60; 95% confidence interval (CI): 3.49–8.99], multiple tumors (OR: 2.51; 95% CI: 1.98–3.18), non-papillary tumors (OR: 5.01; 95% CI: 2.31–10.86), stage T1 tumors (OR: 2.54; 95% CI: 2.11–3.07), and histological grades G2 and G3 (OR: 3.76; 95% CI: 2.96–4.79), as well as when the random biopsies had been performed according to the EAU guidelines. These variables are related to the EORTC intermediate-risk and high-risk groups; therefore, the authors suggested that the maximum performance of random biopsies is observed in these groups of patients [2].

With respect to CIS in the prostatic urethra, the EAU guidelines support performance of biopsies in patients with bladder neck tumors, presence or suspicion of CIS, positive cytology without evidence of tumor, and presence of abnormalities in the prostatic urethra [5]. Biopsies of the prostatic urethra in the paramontanal zone using the resection loop have shown a better diagnostic performance, allowing the assessment of prostatic urethra mucosa, paraurethral ducts, and possible stromal invasion [10]; in addition, this strategy seems to prepare the prostatic urethra for eventual treatment with BCG, resulting in an improvement in the response rate (RR) [11].

Narrow band imaging

The most recent clinical data on the usefulness of narrow band imaging (NBI) in the diagnosis of CIS are reflected in two meta-analyses that show that NBI significantly improves the detection rate compared with WLC [the additional detection rate was

25.1% (95% CI: 0.09–0.42) in per-patient analysis and 31.1% (95% CI 0.24–0.39) in per-lesion analysis]. This diagnostic strategy improves the recurrence rate at 3 and 12 months of follow-up [RR=0.43 (95% CI: 0.23–0.79) and 0.81 (95% CI: 0.69–0.95), respectively] [12,13].

Photodynamic diagnosis

There is a growing body of evidence on the basis of multiple clinical trials and meta-analyses that shows an improvement in the CIS detection rate with photodynamic diagnosis (PDD) compared with WLC. The additional detection rate with respect to CIS could reach 50% according to some authors [14]. A meta-analysis of individual patient data from three prospective nonrandomized clinical trials designed to assess the cumulative difference in detection of CIS between PDD and WLC confirmed PDD to be superior [detection rate with PDD vs. WLC: 0.87 (95% CI: 0.82–0.92) vs. 0.75 (95% CI: 0.69–0.82); $P=0.006$] [15]. Moreover, other meta-analyses involving patients in different clinical stages have likewise demonstrated superiority of PDD over WLC for the detection of CIS. Thus, Kausch *et al.* [16] showed an additional detection rate of 39% with PDD (95% CI: 0.23–0.57), whereas Mowatt *et al.* [14] found that PDD improved the detection rate sensitivity by 51 and 36% in per-patient and per-biopsy analysis, respectively. Similarly, Burger *et al.* [17] reported an additional CIS detection rate of 40.8%.

Although clinical trials have not been designed to evaluate the impact of CIS detection by PDD on recurrence rate, a subanalysis derived from Burger *et al.*'s [17] meta-analysis showed a relative risk reduction of 31% at 12 months of follow-up.

Developing technologies

Currently there are no clinical data on optical coherence tomography; however, it has shown promise in an animal model, with a significant improvement in CIS detection [18]. The Storz Professional Image Enhancement System is a relatively recent technology, and although it has been validated for visualization of bladder tumors [19], the acquisition of clinical data is still ongoing (ClinicalTrials.gov identifier NCT02252549). Confocal laser endomicroscopy has recently also been validated in bladder tumors, but various difficulties have been described in its use for the characterization of flat lesions [20].

A recent study investigated dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) combined with PDD for the detection of CIS and showed a sensitivity and

specificity of 37.5 and 91.7%, respectively, when both PDD and DCE-MRI were test-positive. Despite the limitations, the authors indicate that their goal is to establish 'MRI-PDD fusion transurethral resection of the bladder tumor' as an approach in the clinical management of high-risk NMIBC [21].

Although multiple technologies have been developed, it remains the case that little is known about their efficacy; therefore, further prospective studies will be needed to determine their usefulness in detecting CIS of the bladder in a real clinical scenario.

TREATMENT OF CARCINOMA IN SITU OF THE BLADDER

Intravesical instillation of BCG has been considered the standard therapy for CIS of the bladder [22,23]. The complete response rate (CRR) of induction and 3-week maintenance at 3, 6, 12, 18, 24, 30, and 36 months reaches 84%, compared with 69% with induction alone [24,25]. In fact, data from a meta-analysis with 403 CIS patients revealed that the use of BCG decreased the risk of progression by around 35% [8]. The use of maintenance BCG for CIS is supported by a randomized controlled trial (RCT) in which the CRR was found to be significantly lower for induction alone as compared with induction and maintenance (68.1 vs. 83.8%) [25]. In a prospective registry study by Gofrit *et al.* [26] that included 104 CIS patients (half with maintenance), recurrence-free survival (RFS) rates were 63 and 54% and progression-free survival (PFS) rates were 79 and 77% at 5 and 10 years, respectively.

One of the first phase II trials using 8 weeks of induction therapy and 12 months of maintenance demonstrated a CRR of 68% [23]. Regarding treatment with induction therapy alone, Takenaka *et al.* [27], reported a 5-year PFS rate of 78.5% and CRR of 86.5%. Chade *et al.* [28] found a CRR of 62%, a recurrence free-survival of 12% at 5 years (in responders) and progression free survival of 83% at 5 years to follow-up, moreover, a phase II trial conducted by EORTC in which CIS patients received only induction yielded a CRR of 83%, but the 5-year RFS in complete responders fell to just 60% [29]. Studies in which maintenance schedules were not completed still showed a benefit over induction therapy alone, suggesting that any kind of maintenance is better than none [30].

With respect to BCG dose reduction, Mugiya *et al.* [31] published data on a series of 43 CIS patients in whom half-dose induction BCG provided a 5-year RFS of 61.9%. Moreover, two important RCTs comparing a reduced and a standard dose of BCG have been conducted by the Club urológico español de tratamiento

oncológico (CUETO) group. The first, including 500 patients, showed that within the CIS subgroup (39 patients) the standard dose seemed to perform better in terms of recurrence [32]. The second trial included 155 patients (65 CIS patients) randomized to either standard or one-third dose and found a lower RFS in the reduced-dose group (49.8 vs. 61.9%) without any difference in PFS but with a significantly decreased adverse event rate in the reduced-dose group [33]. More recently, a trial by Yokomizo *et al.* [34] with mostly CIS patients (155 out of 171 patients) failed to demonstrate noninferiority of a half-dose BCG 8-week induction schedule. Finally, a meta-analysis of 2459 patients (of whom only 108 had CIS) concluded that low-dose BCG provides a better safety profile without affecting oncological outcomes [35]. Table 1 summarizes the outcomes of the most relevant studies using BCG in CIS patients.

Although cystectomy seems imperative in patients with persistent/recurrent disease after BCG, in daily clinical practice its use is limited by patients' desire to preserve the bladder or by lack of patient suitability for the surgery. Consequently, some old and new therapies have emerged as bladder conservation strategies. Thus, the American Urological Association (AUA) guidelines for NMIBC recommend a second induction course of BCG in patients with persistent/recurrent Ta or CIS disease [36]. In a heterogeneous series of patients with high-risk NMIBC (39 CIS patients out of 116), this strategy showed a CRR of 65% at 3 years with recurrence and progression rates of 37.9 and 3.4%, respectively, at 45 months of follow-up [37].

As regards to other agents, intravesical chemotherapy has been used for CIS alone or in combination with BCG. Epirubicin was tested against BCG, showing worse outcomes in respect of recurrence rate (45 vs. 16%) without changes in progression or overall survival (OS) [38]. In a meta-analysis comparing BCG with different chemotherapeutic agents, RFS was better with BCG (46.7 vs. 26.2% at 3.6 years) [39]. The combination of BCG with other drugs (such as mitomycin C or IFN-alpha2B) has not proved to provide any benefit in either individual studies or meta-analyses [40–43].

In view of the above findings, the role of these agents should be limited to certain scenarios, namely when there is contraindication to or failure after BCG and when cystectomy is considered too risky. Only valrubicin has been approved by the FDA for BCG failure, with discrete RFS rates of 18–21% at 6 months and 8% at 30 months [44]. Recently, an update of this pivotal phase III trial confirmed this rate of efficacy [45]. In addition, the results of an ongoing clinical trial to evaluate the efficacy and safety of maintenance with valrubicin are expected (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01310803).

NEW PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF CARCINOMA IN SITU

In addition to conventional intravesical therapies, new approaches have been designed in an attempt at a bladder preservation strategy.

With respect to intravesical device-assisted therapies, a recent Cochrane meta-analysis that assessed the effects of intravesical electromotive drug administration (EMDA) showed that in T1/CIS patients the time to recurrence was not significantly different after induction with mitomycin-EMDA compared with BCG induction (RR: 1.06; 95% CI: 0.64–1.76). On the other hand, in T1 patients with or without CIS, mitomycin-EMDA with sequential BCG showed, in comparison with postoperative BCG induction and maintenance, a longer time to recurrence [heart rate (HR): 0.51; 95% CI: 0.34–0.77] and a longer time to progression (HR: 0.36; 95% CI: 0.17–0.75) [46]. It should be noted, however, that the heterogeneity of the population in respect of bladder cancer stage may limit the validity of the results in CIS patients.

A recent retrospective multicenter analysis included 150 patients with CIS (50 BCG-unresponsive, 50 BCG-treated, 50 BCG-naïve) who underwent intravesical radiofrequency-induced chemohyperthermia (RF-CHT). In these three groups, there was, respectively, a CRR of 46.0, 71.7, and 83.0%, a 2-year recurrence rate of 17.4, 27.3, and 12.8%, and a cystectomy-free rate of 71.4, 84.1, and 86.7% without any differences in progression rate or OS [47]. Therefore, the authors suggested that RF-CHT shows efficacy in both naïve and unresponsive CIS patients, and proposed RF-CHT as an alternative to cystectomy in selected patients. In contrast, the results of a current phase III RCT (the HYMN trial) showed no significant differences between RF-CHT vs. a second induction course of BCG or standard care (control) with regard to CRR at 3 months (RF-CHT vs. control: 30 vs. 47%, $P=0.15$) or disease-free survival (HR: 1.33; 95% CI: 0.84–2.10, $P=0.23$) in CIS patients [48]. Therefore, the role of RF-CHT remains unclear and new trials are needed.

The fact that previous studies have shown that Programmed cell death protein 1 (PD-1) is expressed in NMIBC [49], coupled with the enhanced Programmed death ligand 1 (PD-L1) expression on tumor tissue after BCG exposure, has given rise to the hypothesis that new immunotherapeutic agents (immune checkpoint inhibitors) could be a treatment option [50]. In this context, a phase II, single-arm trial (KEYNOTE-057) investigating pembrolizumab in 148 patients with high-risk NMIBC (including 96 BCG-unresponsive CIS patients) reported promising results, with a 3-month CRR of 40.2%. Of the 41 patients who achieved complete response (CR) at 3 months,

Table 1. Summary of the outcomes of the most relevant individual studies using BCG for carcinoma in situ

First author (year) [ref]	Design	No. of CIS patients	Follow-up	Schedule	Strain	CRR	RFS	PFS	OS
Herr (1983) [22]	RCT	17	18 months	TURBT vs. TURBT + BCG 6 weeks	Montreal	N/A	65% (BCG) vs. 8% (TURBT) 1 year	N/A	N/A
DeKernion (1985) [23]	Phase II trial	19	N/A	8 weeks + 12 months	Tice	68%	N/A	N/A	N/A
Lamm (2000) [25]	RCT	278	Until death	6 weeks vs. 6 weeks + 3 weeks/3 years	Connaught	50.7%	41% (6 weeks) vs. 60% (M) 5 years	70% (6 weeks) vs. 76% (M) 5 years	78% (6 weeks) vs. 83% (M) 5 years
Jakse (2001) [29]	Phase II trial	103	91.2 months	6 weeks (+6 weeks if no CR)	Connaught	75%	N/A	N/A	N/A
De Reijke (2005) [37]	RCT	168	67 months	BCG (6 weeks + 3 weeks/3 years) vs. epirubicin (8 weeks + 3 weeks/3 years)	Connaught	65% BCG vs. 56% epirubicin	N/A	N/A	N/A
Martinez-Pineiro (2005) [32]	RCT	65	61 months	BCG (6 weeks + Q2W × 6) SD vs. 1/3D	Connaught	N/A	61.9% (SD) vs. 49.8% (1/3D) 5 years	74.3% (SD) vs. 73.5% (1/3D) 5 years	N/A
Mugiya (2005) [30]	Prospective	43	54 months	BCG 1/2D 6 weeks	Tokyo	84%	61.9% 5 years	N/A	N/A
Takenaka (2008) [27]	Prospective	185	37.5 months	8 weeks	Tokyo	86.5%	66% 5 years	78.5% 5 years	N/A
Gofrit (2009) [26]	Prospective	104	75 months	46% maintenance	Connaught	N/A	63%/54% 5/10 years	79%/77% 5/10 years	N/A
Chade (2010) [6]	Retrospective	130	48 months	6 weeks (+6 weeks if no CR)	N/A	62%	27.2% 5 years	17% 5 years	N/A
Koga (2010) [25]	RCT	46	28.7 months	8 weeks vs. 8 weeks + 4 months	Tokyo	77%	74.1% (8 weeks) vs. 95.8% (M) 2 years	No difference	92.6% (8 weeks) vs. 97.1% (M) 2 years
Kaasinen (2016) [41]	RCT	321	119 months	BCG 6 weeks + 10 months vs. Mytomycin C 6 weeks + BCG/MMC 10 months alternating	Connaught	N/A	26% reduction in risk of recurrence (BCG group)	No difference	No difference
Yokomizo (2016) [33]	RCT	155	N/A	8 weeks SD vs. 1/2D	Tokyo	85% SD vs. 78% 1/2D	No difference	No difference	No difference

1/2D, half dose; 1/3D, one third dose; BCG, Bacillus Calmette–Guérin; CIS, carcinoma in situ; CR, complete response; CRR, complete response rate; M, maintenance; N/A, not available; OS, overall survival; PFS, progression-free survival (progression to muscle-invasive disease); RCT, randomised clinical trial; RFS, recurrence-free survival; SD, standard dose; TURBT, transurethral resection of bladder tumor.

Table 2. Current clinical trials investigating the safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in nonmuscle-invasive bladder cancer including carcinoma *in situ* patients

Clinical trial identifier	Drug	Target	Study design	Phase	Population	Primary end point
NCT03950362	Avelumab	PD-L1	Randomized, open label	I	BCG-unresponsive NMIBC	High-risk RFS
NCT04165317	Sasanlimab	PD-1	Randomized, open label	III	High-risk BCG-naïve NMIBC	Event-free survival
NCT03528694	Durvalumab	PD-L1	Randomized, open label	III	High-risk BCG-naïve NMIBC	Disease-free survival
NCT03711032	Pembrolizumab	PD-1	Randomized, open label	III	BCG-unresponsive NMIBC	CRR
NCT04106115	Durvalumab	PD-L1	Single arm, open label	Ib/II	BCG-unresponsive NMIBC	Pathological disease-free survival and occurrence of dose-limiting toxicity
NCT04134000	Atezolizumab	PD-L1	Single arm, open label	Ib	High-risk BCG-naïve NMIBC	dose limiting toxicity and recurrence free survival
NCT03892642	Avelumab	PD-L1	Single arm, open label	Ib	BCG-unresponsive NMIBC	Dose-limiting toxicity
NCT03759496	Durvalumab	PD-L1	Single arm, open label	II	BCG-unresponsive NMIBC	Maximum tolerated dose, rate of high-grade relapse free
NCT03504163	Pembrolizumab	PD-1	Single arm, open label	II	High-risk BCG-naïve NMIBC	Disease-free survival
NCT03799835	Atezolizumab	PD-L1	Randomized, open label	III	High-risk BCG-naïve NMIBC	RFS
NCT02625961	Pembrolizumab	PD-1	Single arm, open label	II	BCG-unresponsive NMIBC	CRR and disease-free survival
NCT04149574	Nivolumab	PD-1	Randomized, double blind	III	BCG-unresponsive NMIBC	Event-free survival
NCT02792192	Atezolizumab	PD-L1	Single arm, open label	Ib/II	BCG-unresponsive and BCG-relapsing NMIBC	Maximum tolerated dose, adverse events, and CRR
NCT03258593	Durvalumab	PD-L1	Single arm, open label	I	BCG-unresponsive NMIBC	Safety and tolerability
NCT02808143	Pembrolizumab	PD-1	Single arm, open label	I	High-risk BCG-naïve and BCG-refractory NMIBC	Maximum tolerated dose
NCT02844816	Atezolizumab	PD-L1	Single arm, open label	II	BCG-unresponsive NMIBC	CRR
NCT03317158	Durvalumab	PD-L1	Randomized, open label	I/II	BCG-relapsing NMIBC	Maximum tolerated dose, relapse-free survival rates

BCG, Bacillus Calmette–Guérin; CIS, carcinoma *in situ*; CRR, complete response rate; NMIBC, nonmuscle-invasive bladder cancer; RFS, recurrence-free survival.

58.5% maintained CR at last follow-up (median 16.7 months), and during follow-up none of the patients had progressed to MIBC or metastatic disease [51[¶]]. These results have allowed recent Food and drug administration (FDA) approval of pembrolizumab in BCG-unresponsive NMIBC. Moreover, there are currently numerous RCTs combining BCG with immune checkpoint inhibitors for high-risk BCG-naïve and BCG-unresponsive NMIBC (including patients with CIS), and results of these trials in the coming years may promote a paradigm shift in treatment. Table 2 summarizes the ongoing clinical trials with immune checkpoint inhibitors that have included CIS patients.

CONCLUSION

Based on current data, there is no doubt that the use of the new optical technology significantly

increases the rate of CIS detection, allowing early detection and apparently impacting on the oncological outcome. Nevertheless, its use in daily practice has not yet been standardized. The benefit of using the MRI-PDD pathway is still unclear, and further studies are necessary. The first-line treatment of CIS remains instillation with BCG, which has been shown to reduce recurrence and progression, especially with the use of maintenance. It appears that intravesical device-assisted therapies (EMDA and RF-CHT) could be effective in both BCG-naïve and BCG-unresponsive selected CIS patients, but further studies are ongoing to confirm their oncological benefit. The results of KEYNOTE-057 trial are promising, and numerous RCTs combining BCG with immune checkpoint inhibitors for high-risk BCG-naïve and BCG-unresponsive NMIBC are ongoing to evaluate its efficacy and

potential role in reducing the need for radical cystectomy.

Acknowledgements

None.

Financial support and sponsorship

None.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

REFERENCES AND RECOMMENDED READING

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- of special interest
- of outstanding interest

1. Subiela JD, Rodríguez Faba O, Guerrero Ramos F, *et al.* Carcinoma in situ of the urinary bladder: a systematic review of current knowledge regarding detection, treatment, and outcomes. *Eur Urol Focus* 2019. doi: 10.1016/j.euf.2019.03.012.
2. Subiela JD, Palou J, Esquinas C, *et al.* Clinical usefulness of random biopsies in diagnosis and treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *Acta Urol Esp* 2018; 42:285–298.
3. McConkey DJ, Lee S, Choi W, *et al.* Molecular genetics of bladder cancer: emerging mechanisms of tumor initiation and progression. *Urol Oncol* 2010; 28:429–440.
4. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992; 19:499–508.
5. Babjuk M, Bohle A, Burger M, *et al.* EAU guidelines on nonmuscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017; 71:447–461.
6. Chade DC, Shariat SF, Adami A, *et al.* Clinical outcome of primary versus secondary bladder carcinoma in situ. *J Urol* 2010; 184:464–469.
7. Kim SJ, You D, Jeong IG, *et al.* Prognosis of carcinoma in situ according to the presence of papillary bladder tumors after Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145:2131–2140.
8. Sylvester RJ, van der Meijden A, Lamm DL. Intravesical Bacillus Calmette–Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168:1964–1970.
9. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, *et al.* Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999; 35:267–271.
10. Palou J, Wood D, Bochner BH, *et al.* ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: urothelial carcinoma of the prostate. *Eur Urol* 2013; 63:81–87.
11. Gofrit ON, Podes D, Pizov G, *et al.* Prostatic urothelial carcinoma: is transurethral prostatectomy necessary before Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy? *BJU Int* 2009; 103:905–908.
12. Li K, Lin T, Fan X, *et al.* Diagnosis of narrow-band imaging in nonmuscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Urol* 2013; 20:602–609.
13. Xiong Y, Li J, Ma S, *et al.* A meta-analysis of narrow band imaging for the diagnosis and therapeutic outcome of nonmuscle invasive bladder cancer. *PLoS One* 2017; 12:e0170819.
14. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, *et al.* Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27:3–10.
15. Lerner SP, Liu H, Wu MF, *et al.* Fluorescence and white light cystoscopy for detection of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urol Oncol* 2012; 30:285–289.
16. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, *et al.* Photodynamic diagnosis in nonmuscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010; 57:595–606.
17. Burger M, Grossman HB, Droller M, *et al.* Photodynamic diagnosis of nonmuscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013; 64:846–854.
18. Ren H, Yuan Z, Waltzer W, *et al.* Enhancing detection of bladder carcinoma in situ by 3-dimensional optical coherence tomography. *J Urol* 2010; 184: 1499–1506.
19. Kamphuis GM, de Bruin DM, Brandt MJ, *et al.* Comparing image & perception of bladder tumors in four different Storz professional image enhancement system modalities using the iSPIES app. *J Endourol* 2016; 30:602–608.
20. Liem EIML, Freund JE, Savci-Heijink CD, *et al.* Validation of confocal laser endomicroscopy features of bladder cancer: the next step towards real-time histologic grading. *Eur Urol Focus* 2020; 6:81–87.
21. Miyake M, Maesaka F, Marugami N, *et al.* A potential application of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging combined with photodynamic diagnosis for the detection of bladder carcinoma in situ: toward the future 'MRI-PDD fusion TURBT'. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9:pii: E112. doi: 10.3390/diagnostics9030112.
22. Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF, *et al.* Effect of intravesical Bacillus Calmette–Guérin (BCG) on carcinoma in situ of the bladder. *Cancer* 1983; 51:1323–1326.
23. DeKernion JB, Huang MY, Lindner A, *et al.* The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical Bacillus Calmette–Guérin. *J Urol* 1985; 133:598–601.
24. Kamat AM, Flaig TW, Grossman HB, *et al.* Consensus statement on best practice management regarding the use of intravesical immunotherapy with BCG for bladder cancer: expert consensus document. *Nat Rev Urol* 2015; 12:225–235.
25. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, *et al.* Maintenance Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000; 163:1124–1129.
26. Gofrit ON, Podes D, Pizov G, *et al.* The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2009; 27:258–262.
27. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, *et al.* Clinical outcomes of Bacillus Calmette–Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder: BCG instillation therapy for bladder CIS. *Int J Urol* 2008; 15:309–313.
28. Chade DC, Shariat SF, Godoy G, *et al.* Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in situ in a contemporary series. *J Urol* 2010; 184:74–80.
29. Jakse G, Hall R, Bono A, *et al.* Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001; 40:144–150.
30. Koga H, Ozono S, Tsushima T, *et al.* Maintenance intravesical Bacillus Calmette–Guérin instillation for Ta, T1 cancer and carcinoma in situ of the bladder: randomized controlled trial by the BCG Tokyo Strain Study Group: maintenance intravesical BCG. *Int J Urol* 2010; 17:759–766.
31. Mugiya S, Ozono S, Nagata M, *et al.* Long-term outcome of a low-dose intravesical Bacillus Calmette–Guérin therapy for carcinoma in situ of the bladder: results after six successive instillations of 40 mg BCG. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35:395–399.
32. Martínez-Piñero JA, Flores N, Isorna S, *et al.* Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical Bacillus Calmette–Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002; 89:671–680.
33. Martínez-Piñero JA, Martínez-Piñero L, Solsona E, *et al.* Has a 3-fold decreased dose of Bacillus Calmette–Guérin 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; 174:1242–1247.
34. Yokomizo A, Kanamoto Y, Okamura T, *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; 195:41–46.
35. Zeng S, Yu X, Ma C, *et al.* Low-dose versus standard dose of Bacillus Calmette–Guérin in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2015; 94:e2176.
36. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, *et al.* Diagnosis and treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol* 2016; 196:1021–1029.
37. Daniels MJ, Barry E, Schoenberg M, *et al.* Contemporary oncologic outcomes of second induction course BCG in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2020; 38:5e9–5e16.
38. De Reijke T, Kurth K, Sylvester R, *et al.* Bacillus Calmette–Guérin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Genito-urinary Group phase III trial (30906). *J Urol* 2005; 173:405–409.
39. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus Calmette–Guérin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005; 174:86–91.
40. Lam JS, Benson MC, O'Donnell MA, *et al.* Bacillus Calmette–Guérin plus interferon- α 2B intravesical therapy maintains an extended treatment plan for superficial bladder cancer with minimal toxicity. *Urol Oncol* 2003; 21:354–360.
41. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA; National BCG-Interferon Phase 2 Investigator Group. Final results from a national multicenter phase II trial of combination Bacillus Calmette–Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006; 24:344–348.
42. Kaasinen E, Wijkström H, Rintala E, *et al.* Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol* 2016; 50:360–368.

43. Cui J, Wang W, Chen S, *et al.* Combination of intravesical chemotherapy and Bacillus Calmette–Guerin versus Bacillus Calmette–Guerin monotherapy in intermediate- and high-risk nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016; 95:e2572.
44. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, *et al.* Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette–Guerin refractory carcinoma *in situ* of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000; 163: 761–767.
45. Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma *in situ* and contraindication to or failure after Bacillus Calmette–Guerin. *Urol Oncol* 2013; 31:1635–1642.
46. Jung JH, Gudeloglu A, Kiziloz H, *et al.* Intravesical electromotive drug administration for nonmuscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9:CD011864.
47. van Valenberg FJP, Kajtazovic A, Canepa G, *et al.* Intravesical radiofrequency-induced chemohyperthermia for carcinoma *in situ* of the urinary bladder: a retrospective multicentre study. *Bladder Cancer* 2018; 4:365–376.
48. Tan WS, Panchal A, Buckley L, *et al.* Radiofrequency-induced thermo-chemotherapy effect versus a second course of Bacillus Calmette–Guerin or institutional standard in patients with recurrence of nonmuscle-invasive bladder cancer following induction or maintenance Bacillus Calmette–Guerin therapy (HYMN): a phase III, open-label, randomised controlled trial. *Eur Urol* 2019; 75:63–71.
49. Chevalier MF, Schneider AK, Cesson V, *et al.* Conventional and PD-L1-expressing regulatory T cells are enriched during BCG therapy and may limit its efficacy. *Eur Urol* 2018; 74:540–544.
50. Hashizume A, Umemoto S, Yokose T, *et al.* Enhanced expression of PD-L1 in nonmuscle-invasive bladder cancer after treatment with Bacillus Calmette–Guerin. *Oncotarget* 2018; 9:34066–34078.
51. Balar AV, Kulkarni GS, Uchio EM, *et al.* Keynote 057: phase II trial of Pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with high-risk (HR) nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to Bacillus Calmette–Guerin (BCG). *J Clin Oncol* 2019; 37:350–1350.
First published clinical trial on efficacy of immune check-point inhibitors in high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer.



Clinical-Bladder cancer

Impact of clinical and pathological subtypes of carcinoma in situ (CIS) of the bladder: Lessons learned from long-term follow-up of a series of CIS patients treated with BCG

José Daniel Subiela^{a,*,#}, Óscar Rodríguez Faba^{a,#}, Julia Aumatell^a, Wojciech Krajewski^c, Julio Calderón^a, Rubén Parada^a, Jorge Huguet^a, Ferran Algaba^b, Alberto Breda^a, Joan Palou^a

^a Urooncology Unit, Department of Urology, Fundació Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona, Department of Surgery, Barcelona, Spain

^b Department of Urology and Oncological Urology, Department of Public Health, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

^c Department of Pathology, Fundació Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona, Department of Morphological Sciences, Barcelona, Spain

Received 11 February 2021; received in revised form 14 April 2021; accepted 3 May 2021

ABSTRACT

Objective: Some attempts have previously been made to stratify patients with CIS for the purpose of risk-adapted clinical management and clinical trial design. In particular, two classification systems have been proposed: clinical classification, comprising primary (P-CIS), concomitant (C-CIS), and secondary (S-CIS) disease, and pathological classification, comprising P-CIS, cTa-CIS, and cT1-CIS. The aim of the present study was to assess the impact of both classifications on BCG response, recurrence-free survival (RFS), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and cancer-specific survival (CSS).

Patients and Methods: We performed a retrospective analysis of 386 patients with bladder CIS, with or without associated cTa/cT1 disease, treated with BCG instillations between 2008 and 2015. Patients were stratified according to the two classification systems. Cox multivariate regression models were used to assess the impact of these subtypes on BCG response, RFS, PFS, OS, and CSS. We also performed a cumulative meta-analysis according to PRISMA guidelines.

Results: The median follow-up was 70.5 months. According to the clinical classification, 34 (8.8%) patients had P-CIS, 81 (21%) S-CIS, and 271 (70.2%) C-CIS. The pathological classification showed 34 (8.8%) patients to have P-CIS, 190 (49.2%) cTa-CIS, and 162 (42%) cT1-CIS. In the overall cohort, BCG response was reported in 296 (76.7%); 159 (41.2%) had recurrence, 55 (14.2%) had progression, and 67 (17.4%) underwent radical cystectomy. Death from any cause was recorded in 135 (35%) and death from urothelial carcinoma in 38 (9.9%). Cox multivariate regression analysis showed that neither clinical classification nor pathological classification is an independent predictive factor for BCG response, RFS, PFS, OS, or CSS after adjusting for confounders. In the pooled meta-analysis, two studies and the present series were included for evidence synthesis, recruiting a total of 941 patients. We found no statistically significant difference across the groups for both classifications with respect to BCG response, RFS, PFS, and CSS.

Conclusions: Currently, the supporting evidence for an impact of clinical classification and pathological classification on oncological outcomes of CIS of the bladder is insufficient to justify their use to guide clinical management or follow-up. © 2021 Published by Elsevier Inc.

Keywords: BCG immunotherapy; Carcinoma in situ; Non-muscle-invasive bladder cancer

1. INTRODUCTION

Carcinoma in situ (CIS) of the bladder is a high-grade flat lesion limited to the mucosa and morphometrically similar to muscle-invasive bladder cancer (MIBC) [1]. Without treatment, 50% of patients experience progression to MIBC

[#]José Daniel Subiela and Óscar Rodríguez Faba contributed equally to first authorship.

*Corresponding autor. Tel.: 934169707

E-mail address: jdsubiela@gmail.com (J.D. Subiela).

and 90% experience recurrence [2]. The standard treatment of bladder CIS is bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy, which has been shown to reduce recurrence and progression [3,4].

For the purpose of risk-adapted clinical management and clinical trial design, some attempts have previously been made to stratify patients with CIS according to the timing of diagnosis and associated non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). In this regard, the two most widely explored classifications of CIS of the bladder are: [1] clinical classification: (1) primary, with no previous history of bladder cancer, (2) concomitant, if diagnosed together with NMIBC, and (3) secondary, if diagnosed during follow-up; and [2] pathological classification [5,6]: (1) P-CIS, i.e., isolated CIS with no previous or concurrent papillary tumors and no previous CIS, (2) cTa-CIS, and (3) cT1-CIS, the latter two classifications respectively indicating CIS in which cTa or cT1 papillary tumors were found at the time of CIS diagnosis [7,8].

To date, studies exploring these classifications have yielded contradictory data [6,8-10]. Therefore, there is uncertainty whether the impact of clinical classification and pathological classification on oncological outcomes of CIS of the bladder is sufficient to justify their use to guide clinical management or follow-up.

The aim of the present study was accordingly to assess the impact of clinical classification and pathological classification of patients with CIS of the bladder treated with BCG instillations on BCG response, recurrence-free survival (RFS), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and cancer-specific survival (CSS).

2. PATIENTS AND METHODS

2.1. Patients

This is an observational study with retrospective review of the records of 2813 patients who underwent transurethral resection of bladder tumor (TURBT) and random biopsies (RB) for NMIBC at a single institution between 2008 and 2015. Patients were eligible for inclusion in the study if they had pathologically confirmed primary or recurrent CIS with or without associated cTa/cT1 disease. Patients were excluded if: (1) they had MIBC or variant histological subtypes, (2) they had received less than a 6 week induction course of BCG, (3) they had cTx at initial TURBT, and (4) they underwent primary radical cystectomy (RC). The study comprised a final cohort of 386 patients.

The study was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki. Data confidentiality was ensured according to the Law of Data Protection 2016/679 (Spanish Government). The study was approved by the Institutional Ethical Committee and all patients provided informed consent for their treatment.

2.2. TURBT and BCG instillation therapy

In accordance with our institutional protocol [11], TURBT involved complete resection of all visible tumors and cold cup RB in a standardized manner according to the template in the EAU guidelines (bladder neck, posterior wall, lateral right wall, lateral left wall, dome, and prostatic urethra in males) [5].

A second TURBT was performed according to our institutional protocol within 2 to 6 weeks after initial TURBT, based on a previous publication of our group, where a low rate of residual tumor was found in cT1a and cT1b tumors [12]. Specifically, we performed a second TURBT in the following cases: (1) cT1b or cT1c disease, (2) absence of detrusor layer in high-grade tumors, and (3) patients referred from other health care centers.

The first adjuvant BCG instillation was given within 2 to 3 weeks after diagnostic TURBT or after second TURBT when appropriate. All included patients received a 6 week induction course of BCG, and in all cases subsequent maintenance therapy was planned (once-weekly instillations for 3 weeks at 3, 6, and 12 months).

2.3. Follow-up strategy

Patients were followed up according to our institutional protocol and EAU guidelines using white light cystoscopy and urine cytology at 3 month intervals during the first 2 years and each 6 months thereafter. At our institution, those patients with macroscopic papillary tumors at 3 months after the beginning of BCG treatment are submitted for TURBT; however, those with a pathological diagnosis of CIS without macroscopic papillary tumors at 3 month cystoscopy undergo a cystoscopy under anesthesia, taking biopsies of suspicious areas and RB in normal-appearing mucosa, at 6 months after the beginning of BCG treatment. The upper urinary tract monitoring was performed by CT scan every 2 years or in cases of disease recurrence or suspicion, such as positive cytology with negative cystoscopy during follow-up.

2.3. Variables and endpoint definitions

Sociodemographic and clinical data were collected. Endpoint definitions were as follows: (1) BCG response = negative biopsies at 6 month bladder mapping (according to the template in the EAU guidelines); (2) recurrence = pathology-proven NMIBC; (3) progression = tumor relapse at tumor stage T2 or higher in the bladder or the prostatic urethra; (4) OS = the time between diagnosis of CIS and death from any cause; and (5) CSS = the time between diagnosis of CIS and death from urothelial carcinoma.

2.4. Statistical analysis

Qualitative variables were described with absolute frequencies and percentages. Quantitative variables were described using the mean, standard deviation (SD), median, and interquartile range (IQR). The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the normality of distributions.

The chi-squared test (Fisher test for frequencies < 5) was employed for the comparison of categorical variables according to the CIS classification systems. Cumulative incidences for RFS, PFS, OS, and CSS were generated using Kaplan-Meier curves and compared using the Gehan-Breslow-Wilcoxon test. Times to events were estimated taking the date of diagnosis as time zero. Cox multivariate regression models were used to assess the impact of both classifications on BCG response, RFS, PFS, OS, and CSS. The models were constructed using the following variables: gender, age at CIS diagnosis, T category of exophytic tumor, tumor grade of exophytic tumor, number of exophytic tumors, and CIS extension. For all the tests, a *P* value < 0.05 was considered significant. The statistical R package was used for all estimates.

2.5. Cumulative analysis of the literature

A systematic review was performed in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement (PRISMA) [13]. The search strategy, the PICOTS (Population, Intervention, Comparator, Outcome, Type of study, Timing, and Setting) strategy, eligibility criteria, risk of bias assessment, and statistical analysis are shown in Table 1. The authors were contacted via email to obtain additional information.

3. RESULTS

3.1. General features of the entire cohort

Of the 386 patients identified in our database, 334 (86.5%) were male and 52 (13.5%) female. The median age at CIS diagnosis was 73 years (IQR 67–79) and median follow-up was 70.5 months (37.8–108). A second TURBT was performed in 41 patients; 12 (29.2%) had residual tumor (6 cTa and 6 cT1). The median number of BCG instillations was 9 [6–12]; 193 (50%) patients received an adequate BCG treatment (at least 5 of 6 instillations of induction and at least 2 of 3 instillations of maintenance), and a total of 78 received a complete BCG regimen (induction plus one-year maintenance).

BCG response was reported in 296 patients (76.68%). Recurrence was observed in 159 (41.2%) patients, the median time to recurrence being 15 months (IQR 7–35). Progression occurred in 55 (14.2%) patients, the median time to progression being 21 months (IQR 9–47). Sixty-seven (17.4%) patients underwent RC (< pT2 37; 54.9% / ≥ pT2 30; 45.1%). In total, 135 (35%) patients died from

Table 1

PICOTS (Population, Interventions, Comparators, Outcomes, Type of study, Timing, and Setting) strategy.

Clinical Question: Do the clinical classification and pathological classification of CIS of the bladder have an impact on oncological outcomes?

Population:

(1) Human, (2) adults, (3) pathology-proven CIS of the bladder

Intervention:

Bacillus Calmette-Guérin intravesical immunotherapy

Comparisons:

(1) EAU clinical classification into: primary CIS (P-CIS) vs secondary CIS (S-CIS) vs concurrent CIS (C-CIS)

(2) CIS according to the pathological cT stage of papillary tumors: primary CIS (P-CIS) vs CIS with cTa papillary tumors (cTa-CIS) vs CIS with cT1 papillary tumors (cT1-CIS)

Outcomes:

BCG response, recurrence rate, progression rate, and cancer-specific survival

Types of study: All available clinical, prospective, or retrospective comparative observational studies

Timing and settings: January 1999 until November 2020; the study was limited to English language studies only

Databases searched: PubMed, Scopus, Embase

Automatic search:

MESH terms: Carcinoma in situ AND Urinary bladder neoplasms AND BCG vaccine

Free text: Carcinoma in situ of the bladder AND BCG instillations OR BCG immunotherapy OR Bacillus Calmette-Guérin

Manual search: Page-by-page examination of last 20 years in peer-reviewed journals: British Journal of Urology, European Urology, The Journal of Urology, Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations

Eligibility criteria:

(1) Study comparing at least one of the described classifications, (2) BCG treatment (BCG maintenance within the treatment protocol), (3) availability of at least one of the outcomes of interest, (4) assessment of impact of one or both classifications through a multivariate analysis, (5) follow-up according to current urological guidelines

Risk of bias assessment: ROBINS-I

Statistical model for pooled estimates: Random effect model in all cases

Heterogeneity assessment: I^2 test

Publication bias assessment: Egger linear regression and the Begg test

any cause during follow-up, of whom 38 (9.9%) died from urothelial carcinoma. The median time to overall death and cancer-specific death was 52.5 months (IQR 27–83) and 51 months (IQR 20–88), respectively.

3.2. Stratification according to clinical and pathological classification

Thirty-four (8.8%) patients had P-CIS, 81 (21%) S-CIS, and 271 (70.2%) C-CIS. Multifocal CIS was more often diagnosed in the P-CIS group (29/34; 85.3%). Regarding the papillary tumor pattern present in the S-CIS and C-CIS groups, a slightly higher number of multifocal tumors were found in the S-CIS group compared with the C-CIS group (53.1% vs 46.1%). Tumors ≤ 3 cm were diagnosed in 91.4% of the S-CIS group and 89.3% of the C-CIS group. cTa was the most frequent stage in the S-CIS group (70.4%), while a slightly higher frequency of cT1 tumors

Table 2
Clinicopathological characteristics and clinical outcomes of patients according to clinical classification of CIS of the bladder.

Variable	All pts, n (%)	P-CIS	S-CIS	C-CIS	P value
No. of pts	386	34 (8.8)	81 (21)	271 (70.2)	
Age (yrs)					
≤70	140 (36.3)	16 (47.1)	36 (44.4)	88 (32.5)	
>70	246 (63.7)	18 (52.9)	45 (55.6)	183 (67.5)	0.057
Gender					
Male	334 (86.5)	30 (88.2)	67 (82.7)	237 (87.5)	
Female	52 (13.5)	4 (11.8)	14 (17.3)	34 (12.5)	0.524
Focality of CIS					
Unifocal	177 (45.9)	5 (14.7)	44 (54.3)	128 (47.2)	
Multifocal	209 (54.1)	29 (85.3)	37 (45.7)	143 (52.8)	<0.001
No. of papillary tumors [*]					
Solitary	184 (52.3)	-	38 (46.9)	146 (53.9)	
Multiple	168 (47.7)	-	43 (53.1)	125 (46.1)	<0.001
Size of papillary tumors [*]					
≤3 cm	316 (89.7)	-	74 (91.4)	242 (89.3)	
>3 cm	36 (10.2)	-	7 (8.6)	29 (10.7)	<0.001
Papillary tumor stage [*]					
cTa	190 (35)	-	57 (70.4)	133 (49.1)	
cT1	162 (65)	-	24 (29.6)	138 (50.9)	<0.001
Papillary tumor grade, WHO 1973 [*]					
G1/G2	123 (31.9)	-	47 (58)	76 (28)	
G3	229 (68.1)	-	34 (42)	195 (72)	<0.001
Papillary tumor grade, WHO 2004/2016 [*]					
LG	41 (11.6)	-	15 (18.5)	26 (9.6)	
HG	311 (88.4)	-	66 (81.5)	245 (90.4)	0.008
BCG response					
Yes	296 (76.7)	29 (85.3)	66 (81.5)	201 (74.2)	
No	90 (23.3)	5 (14.7)	15 (18.5)	70 (25.8)	0.182
Recurrence					
Yes	159 (41.2)	17 (50)	39 (48.1)	103 (38)	
No	227 (58.8)	17 (50)	42 (51.9)	168 (62)	0.146
Progression to MIBC					
Yes	55 (14.2)	5 (14.7)	9 (11.1)	41 (15.1)	
No	331 (85.8)	29 (85.3)	72 (88.9)	230 (84.9)	0.660
Radical cystectomy					
Yes	67 (17.4)	7 (20.6)	15 (18.5)	45 (16.6)	
No	319 (82.6)	27 (79.4)	66 (81.5)	226 (83.4)	0.806
Overall mortality	135 (35)	17 (50)	37 (45.7)	81 (29.9)	0.005
Cancer-specific mortality	38 (9.9)	6 (17.6)	10 (12.3)	22 (8.1)	0.116

P-CIS, primary CIS; S-CIS, secondary CIS; C-CIS, concomitant (C-CIS); LG, low grade; HG, high grade; MIBC, muscle-invasive bladder cancer

[*] Excluding 34 patients without papillary tumor (P-CIS)

was found in the C-CIS group (138/271; 50.9%). High-grade tumors were reported in 81.5% and 90.4% of the S-CIS and C-CIS groups, respectively.

Thirty-four (8.8%) patients had P-CIS, 190 (49.2%) cTa-CIS, and 162 (42%) cT1-CIS. Multifocal CIS was also more frequently reported in the P-CIS group (85.3%) within the pathological classification. Regarding the papillary tumor pattern present in the cTa-CIS and cT1-CIS groups, solitary tumors were found in 52.6% and 51.9%, respectively. Tumors ≤ 3 cm were diagnosed in 93.7% of the cTa-CIS group and 85.2% of the cT1-CIS group, and high-grade tumors were reported in 81.1% of the cTa-CIS group and 97.5% of the cT1-CIS group.

We found no significant differences in BCG response rate, RFS, PFS, OS, or CSS between groups for either the

clinical classification or the pathological classification. Tables 2 and 3 summarize patient and tumor features across the groups. Figures 1 and 2 show the cumulative incidence for RFS, PFS, OS, and CSS across the groups.

In multivariate analysis, despite adjustment of both models for the most relevant confounders, we found neither the clinical classification nor the pathological classification to be an independent predictive factor for BCG response, RFS, PFS, OS, or CSS. Table 4 summarizes the results of Cox multivariate regression analysis.

3.3. Cumulative analysis

A total of 2402 references were found through the search strategy (Supplementary Figure 1). Finally, two studies

Table 3
Clinicopathological characteristics and clinical outcomes of patients according to pathological classification of CIS of the bladder.

Variable	All pts, n (%)	P-CIS	cTa-CIS	cT1-CIS	P value
No. of pts	386	34 (8.8)	190 (49.2)	162 (42)	-
Age (yrs)					
≤70	140 (36.3)	16 (47.1)	62 (32.6)	62 (38.3)	
>70	246 (63.7)	18 (52.9)	128 (67.4)	100 (61.7)	0.192
Gender					
Male	334 (86.5)	30 (88.2)	169 (88.9)	135 (83.3)	
Female	52 (13.5)	4 (11.8)	21 (11.1)	27 (16.7)	0.301
Focality of CIS					
Unifocal	177 (45.9)	5 (14.7)	97 (51)	75 (46.3)	
Multifocal	209 (54.1)	29 (85.3)	93 (49)	87 (53.7)	0.001
No. of papillary tumors [*]					
Solitary	184 (52.3)	-	100 (52.6)	84 (51.9)	
Multiple	168 (47.7)	-	90 (47.4)	78 (48.1)	<0.001
Size of papillary tumors [*]					
≤3 cm	316 (89.7)	-	178 (93.7)	138 (85.2)	
>3 cm	36 (10.2)	-	12 (6.3)	24 (14.8)	<0.001
Papillary tumor grade;					
WHO 1973 [*]	123 (31.9)	-	91 (47.9)	31 (19.1)	
G1/G2	229 (68.1)	-	99 (52.1)	131 (80.9)	<0.001
G3					
Papillary tumor grade;					
WHO 2004/2016 [*]	41 (11.6)	-	36 (18.9)	4 (2.5)	
LG	311 (88.4)	-	154 (81.1)	158 (97.5)	<0.001
HG					
BCG response					
Yes	296 (76.7)	29 (85.3)	151 (81.5)	116 (71.6)	
No	90 (23.3)	5 (14.7)	39 (18.5)	46 (28.4)	0.106
Recurrence					
Yes	159 (41.2)	17 (50)	76 (40)	66 (40.7)	
No	227 (58.8)	17 (50)	114 (60)	96 (59.3)	0.556
Progression to MIBC					
Yes	55 (14.2)	5 (14.7)	27 (14.2)	23 (14.2)	
No	331 (85.9)	29 (85.3)	163 (85.8)	139 (85.8)	0.997
Radical cystectomy					
Yes	67 (17.4)	7 (20.6)	27 (14.2)	33 (20.4)	
No	319 (82.6)	27 (79.4)	163 (85.8)	129 (79.6)	0.285
Overall mortality	135 (35)	17 (50)	64 (33.7)	54 (33.3)	0.160
Cancer-specific mortality	38 (9.9)	6 (17.6)	13 (6.8)	19 (11.7)	0.116

P-CIS, primary CIS; cTa-CIS and cT1-CIS, CIS in which cTa and cT1 papillary tumors, respectively, were found at the time of CIS diagnosis; LG, low grade; HG, high grade; MIBC, muscle-invasive bladder cancer

[*] Excluding 34 patients without papillary tumor (P-CIS); the analysis was performed including cTa-CIS and cT1-CIS groups

[8,10] and the present series were included for evidence synthesis, recruiting a total of 941 patients. There was a low risk of bias in both studies.

The data on second TURBT and BCG treatment schedules were obtained from one included article [10] and the present series, involving 687 patients. A second TURBT was performed in 180 patients; residual tumor was found in 102 (46 cTa and 27 cT1), for an overall residual tumor rate of 56.6%. Regarding BCG schedules, 494 (71.9%) of the 687 patients received an adequate BCG treatment; all cases received a full dose of BCG, and 137 (19.9%) patients completed the planned BCG regimen, which comprised 27 instillations in [10] and [15] instillations in the present series.

The information about clinical classification could again be extracted in one article [10] and the present series,

involving 687 patients: (1) 106 were classified as P-CIS, 139 as S-CIS, and (2) 442 as C-CIS. The BCG response rate was 87.79% ± 3.52%, 84.71% ± 4.56%, and 77.73% ± 5.03% for P-CIS, S-CIS, and C-CIS, respectively. The recurrence rate was 43.75% ± 8.83%, 42.06% ± 15.59%, and 42.21% ± 3.45% for P-CIS, S-CIS, and C-CIS, respectively. The progression rate was 24.71% ± 14.15%, 15.04% ± 5.55%, and 19.85% ± 6.67% for P-CIS, S-CIS, and C-CIS, respectively, and the CSS was respectively 82.14% ± 0.28%, 89.51% ± 2.63%, and 88.52% ± 5.27%.

The information about pathological classification could be extracted from both articles [8,10] and the present series, involving 883 patients. For this analysis, we excluded 58 patients with pure CIS who belonged to the S-CIS group and could not be grouped into any of the three categories of the pathological classification. One hundred and seventy-

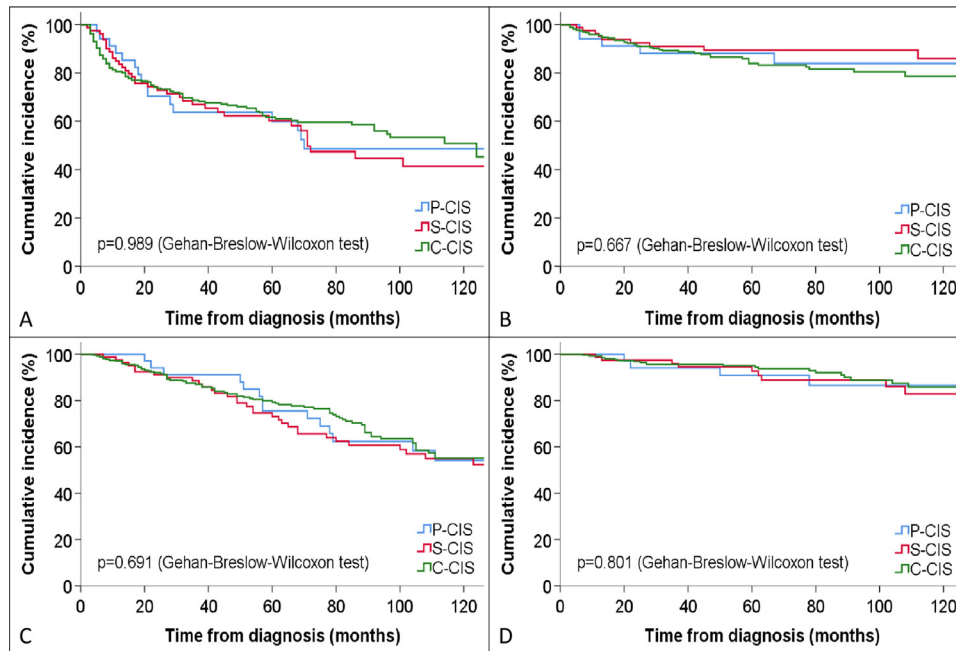


Fig. 1. Kaplan-Meier plots according to clinical classification of CIS: (A) RFS, (B) PFS, (C) OS, (D) CSS.

two patients had P-CIS, 318 cTa-CIS, and 393 cT1-CIS. The BCG response rate was $87.31\% \pm 2.62\%$, $86.17\% \pm 6.49\%$, and $79.14\% \pm 8.90\%$ for P-CIS, cTa-CIS, and cT1-CIS, respectively. The recurrence rate was $42.30\% \pm 6.73\%$, $33.34\% \pm 6.65\%$, and $39.70\% \pm 6.15\%$ for P-CIS, cTa-CIS, and cT1-CIS, respectively. The progression rate was $22.54\% \pm 10.69\%$, $13.50\% \pm 9.85\%$, and $19.63\% \pm 3.55\%$ for P-CIS, cTa-CIS, and cT1-CIS, respectively, and

the CSS was respectively $86.58\% \pm 7.68\%$, $94.19\% \pm 3.08\%$, and $89.00\% \pm 4.62\%$.

Table 5 summarizes all these data. In both the crude analysis and the meta-analysis, we found no statistically significant difference across the groups for either the clinical classification or the pathological classification with respect to BCG response, RFS, PFS, or CSS. Neither Egger's nor Begg's test demonstrated a significant publica-

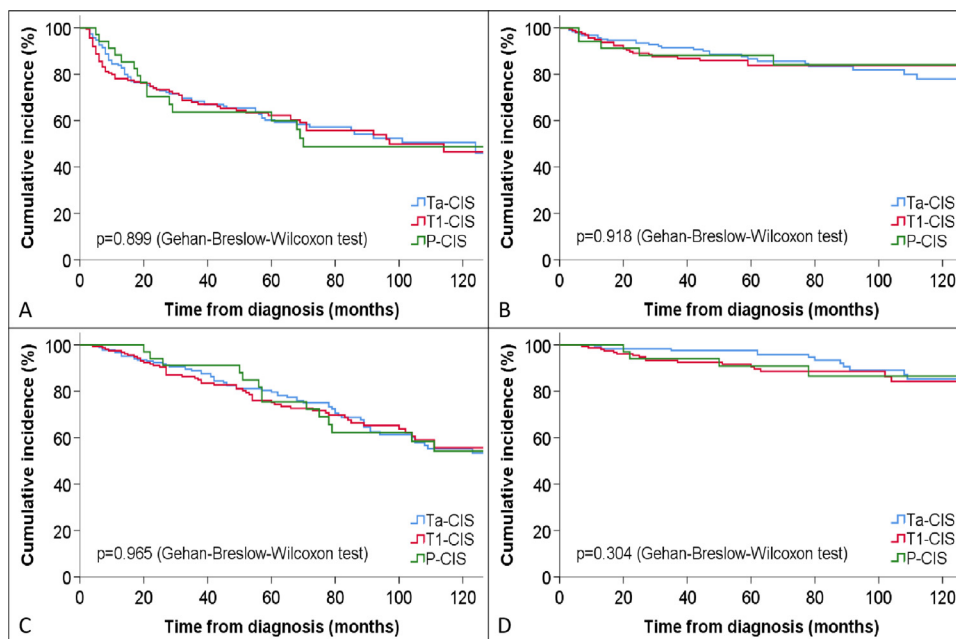


Fig. 2. Kaplan-Meier plots according to pathological classification of CIS: (A) RFS, (B) PFS, (C) OS, (D) CSS.

Table 4

Cox multivariate regression analysis of the association of clinical and pathological classifications on BCG-response, RFS, PFS, OS, and CSS in the CIS of the bladder.

Variable	Clinical classification				
	BCG response HR (95% CI; <i>P</i> value)	Recurrence-free survival HR (95% CI; <i>P</i> value)	Progression-free survival HR (95% CI; <i>P</i> value)	Overall survival HR (95% CI; <i>P</i> value)	Cancer-specific survival HR (95% CI; <i>P</i> value)
P-CIS (Reference)	1.00 (<i>P</i> = 0.188)	1.00 (<i>P</i> = 0.771)	1.00 (<i>P</i> = 0.517)	1.00 (<i>P</i> = 0.738)	1.00 (<i>P</i> = 0.543)
S-CIS	1.32 (0.44-3.97; 0.623)	1.08 (0.61-1.92; 0.783)	0.78 (0.26-2.34; 0.663)	0.93 (0.52-1.67; 0.811)	0.70 (0.25-1.98; 0.505)
C-CIS	2.02 (0.75-5.42; 0.163)	0.95 (0.56-1.59; 0.832)	1.19 (0.47-3.01; 0.715)	0.83 (0.49-1.41; 0.498)	0.60 (0.24-1.49; 0.272)
	Pathological classification				
Ta-CIS (Reference)	1.00 (<i>P</i> = 0.219)	1.00 (<i>P</i> = 0.996)	1.00 (<i>P</i> = 0.998)	1.00 (<i>P</i> = 0.938)	1.00 (<i>P</i> = 0.229)
T1-CIS	1.53 (0.93-2.49; 0.092)	1.04 (0.75-1.45; 0.811)	1.01 (0.58-1.77; 0.965)	0.95 (0.66-1.37; 0.773)	0.70 (0.20-2.49; 0.583)
P-CIS	0.66 (0.24-1.82; 0.426)	1.03 (0.61-1.76; 0.899)	0.92 (0.36-2.4; 0.871)	1.13 (0.66-1.94; 0.649)	1.94 (0.73-5.13; 0.182)

The models were adjusted for gender, age at CIS diagnosis, T category of exophytic tumor, tumor grade of exophytic tumor, number of exophytic tumors, and CIS extension.

P-CIS, primary CIS; S-CIS, secondary CIS; C-CIS, concomitant (C-CIS); cTa-CIS and cT1-CIS, CIS in which cTa and cT1 papillary tumors, respectively, were found at the time of CIS diagnosis

tion bias across the articles for BCG response (Egger test, $P = 0.734$ and Begg test, $P = 0.245$), RFS (Egger test, $P = 0.954$ and Begg test, $P = 1.000$), PFS (Egger test, $P = 0.196$ and Begg test, $P = 0.386$), or CSS (Egger test, $P = 0.793$ and Begg test, $P = 1.000$).

4. DISCUSSION

In this large cohort of patients with CIS of the bladder who underwent BCG immunotherapy and long-term follow-up (median 70.4 months with a maximum of 108 months) we found a BCG response rate, recurrence rate, progression rate, overall mortality, and cancer-specific mortality of 76.7%, 41.2%, 14.2%, 35%, and 9.9%, respectively.

We observed no statistically significant differences for these outcomes when the patients were stratified according to the clinical classification and pathological classification. We also performed a multivariate analysis to assess the impact of both classifications on BCG response, RFS, PFS, OS, and CSS; however, stratification of patients according to either classification did not affect any outcome after adjusting for confounders. Likewise, we conducted a cumulative analysis of the literature, performing a meta-analysis to assess the oncological impact of both classifications, and observed similar oncological outcomes across the groups with both classifications. Thus, currently the supporting evidence for an impact of clinical classification and pathological classification on oncological outcomes of CIS of the bladder is insufficient to justify their use to guide clinical management or follow-up.

These classifications of patients with CIS of the bladder have been assessed previously. However, studies in which the classifications have been explored have typically been limited by a lack of standardized definitions for the classifications, small sample size, BCG immunotherapy without maintenance, widely heterogeneous populations of NMIBC, and unadjusted univariate analysis, which has led to conflicting results [6-8,10,14-17].

In this context, Chade et al. [18] analyzed 446 patients treated with BCG induction alone. They found a BCG response rate of 65% vs 39% for P-CIS vs S-CIS ($P < 0.001$) and in a multivariate analysis found P-CIS to be associated with a higher risk of progression to invasive disease (cT1 and/or \geq cT2) in comparison with S-CIS. However, there are some clinical concerns. First, S-CIS was defined as CIS associated with prior or concurrent cTa/cT1, meaning that patients from the C-CIS group were also included in the category. Second, they excluded patients with cT1 tumors from the analysis; thus, the final comparison involved patients with P-CIS vs cTa-CIS (involving patients from both the S-CIS and the C-CIS group). The results could therefore potentially have been affected by selection bias. Third, the patients were treated with BCG induction alone. Furthermore, the definition of BCG response did not satisfy the most widely accepted definition from Lamm et al.'s study [3], who showed that treatment based on a 6-week induction course of BCG followed by a 3 week maintenance course significantly improved the response at 6 months in patients with CIS. All these considerations suggest that Chade et al.'s study [18] was potentially subject to lead-time bias and could limit its relevance for current clinical practice.

The clinical classification of CIS of the bladder has been explored in the context of randomized controlled trials. Thus, Jakse et al. [16] assessed the long-term outcomes in patients with CIS who underwent two 6-week courses of BCG, finding a complete response rate of 75%, with similar responses to BCG in the P-CIS, C-CIS, and S-CIS groups. de Reijke et al. [19] also found no significant differences in BCG response when they stratified patients into P-CIS, S-CIS, and C-CIS groups in protocol 30906 of the EORTC. These data are in line with those in the present study, where no statistically significant differences were shown between P-CIS, S-CIS, and C-CIS even after adjustment for confounders in the multivariate analysis.

Regarding pathological classification, the data are scarcer. Griffiths et al. [8] assessed the outcomes of 135 patients with CIS who underwent BCG induction alone and found no

Table 5
Cumulative analysis and meta-analysis of BCG response, recurrence rate, progression rate, and CSS across studies included in the systematic review.

	Clinical classification							
	BCG response % mean±SD; P value	BCG response OR (95% CI); I ² ; P value	Recurrence rate % mean±SD; P value	Recurrence-free survival OR (95% CI); I ² ; P value	Progression rate % mean±SD; P value	Progression-free survival OR (95% CI); I ² ; P value	Cancer-specific survival % mean±SD; P value	Cancer-specific survival OR (95% CI); I ² ; P value
P-CIS vs S-CIS	87.79±3.52 vs 84.71±4.56; P=0.428	1.36 (0.75-2.47); 0%; P=0.983	43.75±8.83 vs 42.06±15.59; P=0.906	1.04 (0.77-1.41); 0%; P=0.430	24.71±14.15 vs 15.04±5.55; P=0.463	1.68 (0.99-2.85); 0%; P=0.593	82.14±0.28 vs 89.51±2.63; P=0.059	1.72 (0.88-3.36); 0%; P=0.575
P-CIS vs C-CIS	87.79±3.52 vs 77.73±5.03; P=0.147	1.12 (1.03-1.22); 0%; P=0.715	43.75±8.83 vs 42.21±3.45; P=0.840	1.02 (0.80-1.32); 0%; P=0.500	24.71±14.15 vs 19.85±6.67; P=0.703	1.32 (0.91-1.91); 0%; P=0.437	82.14±0.28 vs 88.52±5.27; P=0.230	1.54 (0.82-2.89); 35.4%; P=0.214
S-CIS vs C-CIS	84.71±3.52 vs 77.73±5.03; P=0.669	0.83 (0.44-1.58); 0%; P=0.742	42.06±15.59 vs 42.21±3.45; P=0.991	1.00 (0.66-1.51); 66%; P=0.086	15.04±5.55 vs 19.85±6.67; P=0.516	0.76 (0.48-1.18); 0%; P=0.913	89.51±2.63 vs 88.52±5.27; P=0.834	0.99 (0.36-2.74); 68.2%; P=0.076
P-CIS vs Ta-CIS	87.31±2.62 vs 86.17±6.49; P=0.792	1.01 (0.93-1.09); 14.3%; P=0.311	42.30±6.73 vs 33.34±6.65; P=0.177	1.25 (0.97-1.61); 0%; P=0.779	22.54±10.69 vs 13.50±9.85; P=0.331	1.61 (0.87-3.01); 37.1%; P=0.204	86.58±7.68 vs 94.19±3.08; P=0.232	2.14 (1.19-3.88); 0%; P=0.657
P-CIS vs T1-CIS	87.31±2.62 vs 79.14±8.90; P=0.202	1.10 (0.95-1.26); 68.3%; P=0.042	42.30±6.73 vs 39.70±6.15; P=0.647	1.06 (0.83-1.36); 23.4%; P=0.271	22.54±10.69 vs 19.63±3.55; P=0.704	1.17 (0.83-1.64); 0%; P=0.735	86.58±7.68 vs 89.00±4.62; P=0.725	1.19 (0.73-1.93); 0%; P=0.599
Ta-CIS vs T1-CIS	86.17±6.49 vs 79.14±8.90; P=0.331	1.08 (1.01-1.15); 0%; P=0.497	33.34±6.65 vs 39.70±6.15; P=0.291	0.89 (0.73-1.08); 0%; P=0.407	13.50±9.85 vs 19.63±3.55; P=0.394	0.75 (0.41-1.37); 55.4%; P=0.108	94.19±3.08 vs 89.00±4.62; P=0.402	0.58 (0.35-0.96); 0%; P=0.872

P-CIS, primary CIS; S-CIS, secondary CIS; C-CIS, concomitant (C-CIS); cTa-CIS and cT1-CIS, CIS in which cTa and cT1 papillary tumors, respectively, were found at the time of CIS diagnosis

differences in BCG response (P-CIS: 74%; cTa-CIS: 70%; cT1: 75%). However, the progression rate was 20% for P-CIS and 18% for cTa-CIS but 49% for cT1-CIS ($P=0.013$). Although recent data support the finding that cTa-CIS patients have a lower progression rate [8], we observed no difference between P-CIS, cTa-CIS, and cT1-CIS when the cumulative analysis of the literature was performed.

Clinicopathological factors remain the best predictors of outcomes in NMIBC, including CIS. The stratification of bladder cancer into luminal and basal tumors has been introduced as a novel prognostic system and has recently been assessed in patients with CIS. Hedegaard et al. [20] performed an analysis of 460 NMIBC patients, including three with P-CIS and 74 with S-CIS. They showed that the patients with NMIBC could be stratified into three classes with different clinical outcomes: classes 1 and 2 are both luminal types while class 3 shows the gene expression characteristics associated with basal-like MIBC. The authors found that patients with class 2 or 3 NMIBC had a higher rate of progression to MIBC compared with those with class 1. In the same study, the authors reported that most cases of S-CIS were associated with class 2 (68%), while the three patients with P-CIS also had class 2 disease. Class 2 tumors are characterized by multiple TP53 and RB1 pathway alterations, which are also associated with the basal subgroup of MIBC [21,22]).

Furthermore, recent data have shown that, while CIS consistently expresses luminal markers, a significant loss of luminal and a gain in basal marker expression occur during the progression from CIS to MIBC [23].

All these data could support two theories: (1) CIS of the bladder is a widely heterogeneous disease in itself and the classes proposed by Hedegaard et al. [20] are transitional stages of the same disease during its progression to MIBC or (2) at least two different molecular subtypes of CIS exist, one being luminal-like with a low tendency to progress to MIBC and the other predominantly basal-like with a high tendency to progress to MIBC. However, more studies are required to clarify the accuracy of these theories.

In the absence of alternatives, assessment of BCG response remains essential to identify those patients with poor oncological outcomes and to guide clinical decision-making [24]. In BCG-unresponsive patients, RC should be recommended for all suitable candidates for surgery, while unsuitable candidates and patients who refuse RC could be offered the opportunity to be included in a clinical trial with a novel agent [5].

This study has some limitations deriving from its retrospective nature. Although patients were treated according to current guidelines and maintenance therapy was offered in all cases, not all patients received a complete BCG regimen. Moreover, during the study period only a limited number of P-CIS patients were treated at our institution. Nevertheless, to our knowledge this is to date the largest series of CIS patients in whom long-term outcomes of treatment in accordance with current guidelines have been analyzed.

5. CONCLUSION

The results of this study and the cumulative meta-analysis show that the evidence for an impact of clinical classification and pathological classification on oncological outcomes of CIS of the bladder is insufficient to justify their use to guide clinical management or follow-up. In this setting, BCG response remains essential to clinical decision-making.

Acknowledgment

This work was performed within the PhD program in Surgery and Morphological Science of the Autonomous University of Barcelona.

REFERENCES

- Casey RG, Catto JW, Cheng L, Cookson MS, Herr H, Shariat S, et al. Diagnosis and management of urothelial carcinoma in situ of the lower urinary tract: a systematic review. *Eur Urol* 2015;67(5):876–88.
- Subiela JD, Rodriguez Faba O, Guerrero Ramos F, Vila Reyes H, Pisano F, Breda A, et al. Situ of the urinary bladder: a systematic review of current knowledge regarding detection, treatment, and outcomes. *Eur Urol Focus*. 2020;6(4):674–82.
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163(4):1124–9.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005;174(1):86–91:discussion -2.
- Babjuk M, Burger M, Comperat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol* 2019;76(5):639–57.
- Meijer RP, van Onna IE, Kok ET, Bosch R. The risk profiles of three clinical types of carcinoma in situ of the bladder. *BJU Int* 2011;108(6):839–43.
- Griffiths TR, Charlton M, Neal DE, Powell PH. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol* 2002;167(6):2408–12.
- Kim SJ, You D, Jeong IG, Song C, Hong B, Kim CS, et al. Prognosis of carcinoma in situ according to the presence of papillary bladder tumors after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(8):2131–40.
- Librenjak D, Novakovic ZS, Milostic K. Carcinoma in situ of urinary bladder: incidence, treatment and clinical outcomes during ten-year follow-up. *Acta Clin Croat* 2012;51(2):201–7.
- Piszczek R, Krajewski W, Malkiewicz B, Krajewski P, Tukiendorf A, Zdrojowy R, et al. Clinical outcomes and survival differences between primary, secondary and concomitant carcinoma in situ of urinary bladder treated with BCG immunotherapy. *Transl Androl Urol* 2020;9(3):1338–44.
- Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;163(1):73–8.
- Gaya JM, Palou J, Cosentino M, Patino D, Rodriguez-Faba O, Villavicencio H. [A second transurethral resection could be not necessary in all high grade non-muscle-invasive bladder tumors]. *Actas Urol Esp* 2012;36(9):539–44.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Andius P, Damm O, Holmang S. Prognostic factors in patients with carcinoma in situ treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38(4):285–90.
- Hayakawa N, Kikuchi E, Mikami S, Matsumoto K, Miyajima A, Oya M. The clinical impact of the classification of carcinoma in situ on tumor recurrence and their clinical course in patients with bladder tumor. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(3):424–9.
- Jakse G, Hall R, Bono A, Holtl W, Carpentier P, Spaander JP, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001;40(2):144–50.
- Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol* 2008;15(4):309–13.
- Chade DC, Shariat SF, Adamy A, Bochner BH, Donat SM, Herr HW, et al. Clinical outcome of primary versus secondary bladder carcinoma in situ. *J Urol* 2010;184(2):464–9.
- de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, Hall RR, Brausi M, van de Beek K, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer–Genito-Urinary Group Phase III Trial (30906). *J Urol* 2005;173(2):405–9.
- Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, Algaba F, Hoyer S, Ulhoi BP, et al. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 2016;30(1):27–42.
- Kamoun A, de Reynies A, Allory Y, Sjudahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2020;77(4):420–33.
- Seiler R, Ashab HAD, Erho N, van Rhijn BWG, Winters B, Douglas J, et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017;72(4):544–54.
- Barth I, Schneider U, Grimm T, Karl A, Horst D, Gaisa NT, et al. Progression of urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder: a switch from luminal to basal phenotype and related therapeutic implications. *Virchows Arch* 2018;472(5):749–58.
- Li R, Tabayoyong WB, Guo CC, Gonzalez GMN, Navai N, Grossman HB, et al. Prognostic implication of the United States Food and Drug Administration-defined BCG-unresponsive disease. *Eur Urol* 2019;75(1):8–10.