



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

**Conservar la vejiga en el tratamiento de los  
pacientes con cáncer vesical músculo infiltrante:  
¿Es nadar a favor o a contracorriente?**

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

**D. Eduardo Solsona Narbón**

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. DR.

**D. Esteban Morcillo Sánchez**

*Leídos el 24 de octubre de 2013*

VALENCIA







REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

**Conservar la vejiga en el tratamiento de los  
pacientes con cáncer vesical músculo infiltrante:  
¿Es nadar a favor o a contracorriente?**

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO  
ILMO. SR. DR.

**D. Eduardo Solsona Narbón**

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO  
EXCMO. SR. DR.

**D. Esteban Morcillo Sánchez**

*Leídos el 24 de octubre de 2013*

VALENCIA



# Sumario

<b>Discurso de recepción del académico electo, Ilmo. Sr. Dr. D. Eduardo Solsona Narbón</b> .....	7
Agradecimientos .....	9
<b><i>Conservar la vejiga en el tratamiento de los pacientes con cáncer vesical músculo infiltrante: ¿Es nadar a favor o a contracorriente?</i></b> .....	15
Antecedentes .....	15
Primer programa de conservación vesical .....	16
Hipótesis .....	17
Criterios de inclusión .....	18
Estrategia terapéutica .....	19
Resultados .....	20
Mejora de los criterios de inclusión .....	25
Segundo programa de conservación vesical .....	26
Esquema terapéutico. Criterios de respuesta .....	27
Características de la muestra .....	27
Evaluación de la respuesta a la quimioterapia, supervivencia y conservación vesical .....	28
Tolerancia del esquema terapéutico .....	30
Eficacia de la quimioterapia .....	31
Calidad de vida .....	32
Seguimiento .....	33
Justificación de los resultados en ambos programas .....	34
Programas bi y trimodales .....	36
Comparación entre programas de conservación vesical. Identificación de candidatos para cada alternativa terapéutica ..	38
Bibliografía .....	45
<b>Discurso de contestación del académico numerario Excmo. Sr. Dr. D. Esteban Morcillo Sánchez</b> .....	49



**Conservar la vejiga en el tratamiento de los  
pacientes con cáncer vesical músculo infiltrante:  
¿Es nadar a favor o a contracorriente?**

**DISCURSO DE RECEPCIÓN**

**DEL ACADÉMICO ELECTO**

**ILMO. SR. DR.**

**D. Eduardo Solsona Narbón**



EXCMO. SR. PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIENCIAS AFINES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA,  
EXCMO. Y MAGNÍFICO SR. RECTOR DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA,  
EXCMOS., ILMAS. E ILMOS. SRES. ACADÉMICOS DE NÚMERO,  
SEÑORAS Y SEÑORES:

PERMÍTANME QUE, aún embargado por la emoción del momento, sean mis primeras palabras de sincera y profunda gratitud a la Real Academia de Medicina y Ciencias Afines de la Comunidad Valenciana representada por su presidente el Excmo. Sr. Dr. D. Antonio Llombart Bosch y a cada uno de los Excmos., Ilmas. e Ilmos. Sres. académicos por haber aceptado la propuesta que los Ilmos. académicos Dres. D. Fernando Bonilla Musoles, D. Ignacio Pestchen Verdaguer y D. Carlos Guillén Barona elevaron a sus Ilustrísimas para poder acceder al sillón vacante número 42 de esta Institución. Ingresar en esta insigne y centenaria Institución, donde abrumba el leer los nombres de los ilustres valencianos que la integraron e integran, representa para mí un gran honor que solamente puedo corresponder a tal generosidad, con mi eterna gratitud y mi deseo de poner a su servicio todo mi saber y mi mayor entusiasmo.

Quiero extender mi agradecimiento a los ilustres académicos que apadrinaron mi candidatura, el profesor Bonilla Musoles amigo y respetado profesional con el cual he podido compartir no solo problemas de nuestros mutuos pacientes sino también grandes y comunes amigos, y no voy a ser yo quien les descubra a ustedes su calidad científica y prestigio profesional dentro y fuera de la Universidad, en nuestro País

y mas allá de nuestras fronteras. El Dr. Pestchen Verdaguer, *leader* de la oncología radioterápica española, de formación europea, compañero de trabajo hace ya muchos años, con el que comparto profesión y especialidad troncal, aunque bajo distintas disciplinas pero siempre amigos y con mi máximo respeto profesional. El Dr. Guillén Barona, compañero dentro de la misma Institución, prestigioso dermatólogo y continuador de una gran saga de dermatólogos valencianos, amigo por encima de todo y generoso en su entrega cuando realmente lo he necesitado. También quisiera ampliar mi enorme gratitud al Excelentísimo y Magnífico Sr. Rector de nuestra Universidad, profesor D. Esteban Morcillo por haberse dignado a aceptar contestar en nombre de la Real Academia mi discurso de Recepción, a quien conozco desde hace tiempo y con el que he tenido el privilegio de compartir actividad científica permitiéndome conocer, al margen de su gran nivel intelectual, su cercanía, afabilidad, humanidad y pragmatismo, corroborando el hecho de que estas virtudes son patrimonio de los grandes hombres. A todos ellos mi mayor y sincero agradecimiento, por haber propiciado el que hoy vaya a ocupar el sillón número 42 de la Real Academia que antes lo hizo el Ilmo. Sr. Dr. D. Rafael Benlloch Navarro, Secretario Perpetuo de esta centenaria Institución hasta su renuncia, nieto del ilustre Catedrático de Anatomía Topográfica y Operaciones, D. Vicente Navarro Gil e hijo de D. Nicasio Benlloch Giner encargado de la Cátedra de Terapéutica Quirúrgica de la Facultad de Medicina de Valencia y uno de los pioneros de la urología valenciana. D. Rafael, se formó como urólogo en la Escuela de Urología que dirigía su padre, completando sus estudios en la Cátedra de Urología de Madrid bajo la dirección del profesor D. Alfonso de la Peña, donde leyó su tesis doctoral con el título: “Estudio

de los tumores de testículo” que la había desarrollado, tanto en Madrid como en la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Valencia dirigida por el profesor D. Antonio Llombart Rodríguez. De regreso a su Valencia natal desarrolló una intensa actividad profesional en la Diputación Provincial, en las cátedras de los profesores Valdés Ruiz, Carmena Villarta, Belloch Montesinos y Carbonell Antolí. Yo tuve la oportunidad de conocer a D. Rafael en sus postreros años de actividad profesional y, si en algo me impresionó fue, al margen de su saber urológico, su discreción, humildad y exquisito trato que siempre me dispensó, producto de una educación esmerada y en coherencia con su profunda convicción religiosa, que contrastaba con los convulsos años que por entonces vivíamos. Es para mí un gran honor, el ocupar el sillón que anteriormente lo hizo con toda dignidad el Ilmo. Sr. Dr. D. Rafael Benlloch Navarro y espero responder con la misma dignidad a la confianza que sus ilustrísimas me han dispensado.

No puedo ocultar mi emoción al dirigirme a todos ustedes desde este estrado, donde tantas veces lo ocuparon aquellos que fueron mis maestros, algunos hoy presentes aquí y que, de alguna forma, fueron responsables de que yo hoy este leyendo este discurso ante ustedes.

Pero quizás la mayor responsabilidad del momento la tengan mis padres que me inculcaron el amor por el estudio, la honestidad y el rigor en el trabajo, el esfuerzo diario, el bien hacer y la responsabilidad de lo hecho y, cómo no, a mi hermano, con el cual compartí hogar, estudios y profesión, siempre apoyándonos en nuestros momentos más difíciles.

Sin lugar a dudas, yo hoy no podría leer este discurso sin el inmenso soporte de mi extensa y querida familia, reciente-

mente ampliada con mis tres nietos, especialmente sin el cariño y la comprensión de mis hijos ante el agravio de las muchas horas que les he sustraído en mis reiteradas y largas ausencias, sin el amor y el incondicional apoyo de mi mujer, Macu, no solo en el aspecto humano y familiar sino en el profesional, que ha constituido mi equilibrio personal y emocional y ha sido la verdadera referencia sobre la que ha vertebrado toda mi vida.

Tampoco entendería mi presencia en esta Institución hoy, sin la colaboración de todos los miembros del Servicio de Urología del IVO, auténticos artífices del desarrollo y proyección del Servicio que me digno en dirigir, para ellos mi afecto y mi reconocimiento. Pero también comparten esta responsabilidad los presidentes, directores y directoras de la Fundación IVO con los que he trabajado, así como su Patronato que confiaron en mí y permitieron desarrollarme como profesional y llevar a cabo el ilusionante proyecto de crear un Servicio de Urología Oncológica con la imprescindible colaboración del resto de mis compañeros médicos, secretarias, enfermeras y auxiliares.

Mis recuerdos se dirigen ahora hacia el que fue mi primer maestro, el Ilmo. Sr. Dr. D. Felipe Alcalá-Santaella, Académico de número de esta venerable Institución, Jefe del Servicio de Urología del Hospital Provincial, hoy General, que dirigía un grupo de compañeros y luego entrañables amigos, que condujo mis primeros pasos en la urología y, que además, me enseñó los principios éticos del comportamiento, el trato humano al paciente, el respeto profundo a la opinión de los demás, al margen del trato próximo con que nos dispensaba, no tanto por sus palabras sino por sus actitudes diarias, con las que

pude convivir durante bastantes años hasta que su prematura muerte nos separó.

Envuelto en estos recuerdos, hay otros muchos compañeros de curso, de profesión y amigos que, de forma directa o indirecta, propiciaron que yo, humilde pero orgullosamente, vaya a ocupar el sillón 42 de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Sería una interminable lista imposible de resumir y no me perdonaría olvido alguno, pero quiero personificarlos a todos ellos en uno solo, el Ilmo. Sr. Dr. D. Diego Dualde Pérez, miembro de número de la Real Academia de Medicina, contertulio de los jueves matinales con mi padre en Segorbe, ciudad donde pase mi infancia y a la cual me siento unido no solo por mis recuerdos, familia y mis frecuentes visitas sino por mis afectos y mis amigos. Diego fue paciente, gran conversador y sobre todo amigo y fue quien me inculcó el amor y el trabajo por esta centenaria Institución.

Reiterando mi eterna gratitud a todas sus Ilustrísimas por permitirme acompañarles en la responsabilidad que significa formar parte de la Real Academia de Medicina y Ciencias Afines de la Comunidad Valenciana, voy a comenzar, como es preceptivo, la lectura de mi discurso de recepción, con el título: “Conservar la vejiga en el tratamiento de los pacientes con cáncer vesical músculo infiltrante: ¿Es nadar a favor o a contracorriente?”



## **Conservar la vejiga en el tratamiento de los pacientes con cáncer vesical músculo infiltrante: ¿Es nadar a favor o a contracorriente?**

### **Antecedentes**

Cuando a comienzos de los años 80, todavía estaban en plena vigencia las hipótesis de William Halsted y Charles Robson, en cuanto a la radicalidad quirúrgica del tratamiento de los tumores malignos, en general y en urología en particular, algunos grupos comenzamos a nadar a contracorriente planteándonos la posibilidad de la conservación de órganos en este grupo de pacientes. Con esta idea, se realizaba una cirugía más limitada asociada o no a otros tratamientos complementarios como radioterapia o quimioterapia evitando, de esta forma, la mutilación de órganos que significaba la cirugía radical, sin que ello tuviera una repercusión negativa en la supervivencia específica, pero si mejorase la calidad de vida de los pacientes.

Algunas de estas hipótesis conservadoras, actualmente, se han impuesto como tratamientos estándar en pacientes seleccionados de distintas patologías malignas, como en el cáncer de mama, de recto, de ano, de esófago, de laringe, de riñón, etc. Sin embargo, en el cáncer vesical músculo-infiltrante o solamente infiltrante, la controversia persiste dentro del mundo uro-oncológico.

## PRIMER PROGRAMA DE CONSERVACIÓN VESICAL

Cada vez somos más los que pensamos que la conservación vesical es posible en pacientes con tumores vesicales infiltrantes, pero a comienzos de los 80 solamente éramos dos grupos, el del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York y el nuestro, que basándose en la misma hipótesis y con un mismo objetivo, pero con distintos criterios de inclusión, iniciamos dos estudios independientes y prospectivos con la intención de conservar la vejiga urinaria, significando para nosotros una aventura clínica que ha marcado el curso de nuestro Servicio.

Permítanme confesarles, como simple curiosidad, que en mi corta estancia en el Memorial, tuve el privilegio de conocer al Profesor Whitmore, padre de la Urología Oncológica moderna, del que todavía conservamos algunos principios y frases que perduraran en la memoria colectiva de los urólogos a pesar del paso del tiempo. Persona que me impresionó no solo por su saber científico sino por su calidad humana que, cogiéndome por los hombros, tras ver una braquiterapia prostática en quirófano, me dijo: “usted no cree que este procedimiento pueda ser completamente eficaz, ¿verdad?, yo tampoco, pero hasta que los datos no lo confirmen tenemos que permanecer en la línea de trabajo”. Estas palabras, de alguna forma, marcaron mi forma de actuar en medicina. Sin embargo, en esta estancia en el Memorial, no conecté con el Dr. Harry Herr responsable del programa de conservación vesical, similar al nuestro, y no tuvimos la oportunidad de conocernos hasta que ambos llevamos a cabo nuestras primeras publicaciones al respecto.

## Hipótesis

La hipótesis que manejábamos ambos grupos consistía en que, pacientes que habían sufrido una cistectomía radical por cáncer vesical infiltrante, mostraban ausencia de tumor en el análisis histopatológico de la pieza, es decir lo que llamamos un P0, en un porcentaje estimado entre un 10% y un 14% (1. Stein JP *et al.*, 2. Pagano F *et al.*). Porcentaje que se ampliaba hasta un 31% cuando los tumores se categorizaban como clínicamente confinados a la muscular propia, habiendo sufrido una resección transuretral completa del mismo, durante su preceptiva evaluación diagnóstica (3. Isbarn H *et al.*, 4. Volkmer BG *et al.*). La ausencia de tumor en la pieza de cistectomía significaba un sobretratamiento para estos pacientes, dado que el tumor había sido controlado localmente, en su totalidad con la resección transuretral previa, por lo tanto, la cistectomía era innecesaria y el fracaso del procedimiento sería debido a la presencia de micrometástasis a distancia, sobre las cuales la linfadenectomía que se asocia a la cistectomía, no tendría ningún o mínimo efecto terapéutico, al observarse un baja incidencia de adenopatías positivas en pacientes con tumores P0, entre un 4 a un 9% y tener un limitado valor terapéutico, ubicándose las micrometástasis restantes, en general, lejos del campo quirúrgico.

Por lo tanto, los pacientes con un potencial P0 tras la resección transuretral serían el objetivo de nuestro primer programa de conservación vesical. Con esta hipótesis, el problema radicaba en la identificación de este grupo de pacientes ya que, por una parte, los estudios retrospectivos incluyendo pacientes con tumores vesicales infiltrantes tratados exclusivamente con resección transuretral al rechazar o no ser aptos para una cistectomía, mostraban unos resultados decepcio-

nantes en términos de supervivencia, 31-53% a 5 años (5. Holmnag S *et al.*, 6. Barnes RW *et al.*). Por otra parte, el patrón patológico de crecimiento de este grupo de tumores es doble, uno de carácter frontal accesible a su extirpación completa por vía transuretral, siempre que se respeten unos márgenes quirúrgicos de seguridad. Pero el segundo patrón de crecimiento, de tipo tentacular o digital, dificulta llevar a cabo con seguridad un margen quirúrgico negativo, ya que algún apéndice del tentáculo tumoral podía quedar dentro del campo quirúrgico.

Por otra parte, éramos conscientes de la inexactitud de los métodos por imagen para catalogar adecuadamente el tumor limitado a la capa muscular, evaluándose el error alrededor de un 30% (7. Shariat SF *et al.*).

### **Criterios de inclusión**

Para intentar solventar estos dos problemas, nosotros establecimos unos criterios de inclusión que querían, de alguna forma, minimizar los anteriores errores y, por lo tanto, pretendían identificar tumores limitados a la capa muscular y que hubieran sufrido una resección transuretral microscópicamente completa, lo que lógicamente se debería traducir en un P0 en la pieza de cistectomía. Por este motivo, diseñamos lo que se ha convenido en llamar la resección transuretral completa y fraccionada o radical, que consiste en resecar; en primer término, la parte exofítica del tumor; en según término, se reseca la parte endofítica hasta que se consigue la exéresis macroscópicamente completa del tumor, descubriendo las fibras musculares del detrusor aparentemente sanas en todos los campos ópticos; y en tercer lugar, una vez completada la exéresis total del tumor, se toman 5 o más biopsias en

el lecho quirúrgico aparentemente libre de tumor y, asimismo, se toman biopsias frías de la grasa perivesical, si se accede a esta estructura, aunque esto último no constituye un criterio preceptivo.

Estos tres grupos de biopsias son enviadas por separado al patólogo para que nos informe: sobre el primer grupo de biopsias, a cerca del tipo histológico, grado y patrón de crecimiento del tumor; sobre el segundo grupo, el patólogo nos debe informar, básicamente, acerca de si existe o no infiltración tumoral de la capa muscular; y sobre el tercer grupo, el patólogo nos informará si las biopsias del lecho tumoral aparentemente libres de tumor, están microscópicamente afectas o no por el tumor. Además, el estudio incluye practicar una citología urinaria, unas biopsias al azar en la mucosa vesical y prostática, para conocer la presencia de carcinoma in situ y, con ello, poder indicar tratamientos intravesicales complementarios para su erradicación. El proceso diagnóstico se completa con una radiografía de tórax y una TAC o RNM para determinar la existencia o no de extensión tumoral a distancia y la presencia o no de uropatía obstructiva (8. Solsona E. *et al.*).

### **Estrategia terapéutica**

Con la información recibida de esta estrategia diagnóstico-terapéutica, los pacientes con tumor vesical que infiltra la capa muscular, en el segundo grupo de biopsias, y con biopsias negativas del lecho tumoral, las pertenecientes al tercer grupo de muestras, se considera que el tumor infiltrante ha sido resecado de forma radical macro y microscópicamente, siendo incluidos los pacientes en un estricto programa de seguimiento sin tratamientos adyuvantes. Complementando esta información, la radiografía de tórax y la TAC debería mani-

festarnos ausencia de uropatía obstructiva y de adenomegalias o metástasis a distancia.

Los criterios de inclusión que utilizaba el Memorial SKCC eran diferentes a los nuestros, ya que al recibir muchos pacientes procedentes de otros centros, a aquellos con informe patológico de tumor vesical infiltrante que habían sufrido una resección transuretral completa, se les practicaba una nueva resección de la cicatriz del tumor, entre la segunda y sexta semana tras la resección inicial. Si el análisis patológico de esta segunda resección o re-RTU, no manifestaba la presencia de restos de tumor vesical infiltrante, los pacientes eran considerados con exéresis completa del mismo e incluidos en el programa de seguimiento (9. Herr HW *et al.*). Nosotros mismos, con el tiempo, también adoptamos estos criterios en aquellos pacientes que remitidos desde otro hospital cumplían los criterios exigidos anteriormente mencionados.

## **Resultados**

Fueron 133 pacientes, entre 1982 a 1992, los que cumplieron los criterios establecidos, y motivo del presente análisis. Los resultados iniciales, con una mediana de seguimiento de 56 meses, observaron una tasa de supervivencia específica del 80.5%, una tasa de progresión de la enfermedad, bien local o a distancia, del 27.7% lo que se tradujo por una tasa de conservación vesical del 75.2% (8. Solsona E *et al.*). Estas cifras representaban resultados muy prometedores, pero lo más importante es que eran similares a las publicados por el Memorial, lo que significaba una reproductibilidad de datos entre dos Hospitales muy diferentes en estructura y en área geográfica (9. Herr HW). Posteriormente a estas dos series, se unió una tercera, procedente del MD Anderson de Houston que, utili-

zando los mismos criterios que los del Memorial (10. Leibovici D *et al.*), asimismo reprodujo los datos de los dos estudios precedentes, con unas cifras levemente superiores pero acorde con una mediana de seguimiento inferior (tabla 1).

Tabla 1. Resultados iniciales de la 3 series prospectivas			
	Solsona	Herr	Leibobici
No. Pts	133	45	27
Recidiva (Ta-1) (%)	35 (26.2)	21 (46.6)	9 (33.3)
Progresión (T≥2) (%)	37 (27.7)	15 (33.3)	6 (22.2)
- T≥2M0	- 30 (22.4)	- 13 (28.8)	- 5 (18.5)
- TOM1	- 7 (5.3)	- 2 (4.4)	- 1 (3.7)
Supervivencia cáncer-específica (%)	107 (80.5)	37 (82.2)	26 (93)
Preservación vesical (%)	100 (75.2)	30 (67)	19 (70)
Md. seguimiento	83 (11-183ms)	5.1 (3-7yrs)	29ms

Todos los estudios de conservación de órganos pueden entrañar importantes sesgos relacionados con la duración del seguimiento, ya que un seguimiento corto y edades avanzadas de los pacientes pueden, artificialmente, conseguir excelentes resultados en términos de supervivencia. Por este motivo, ambos Hospitales publicamos los resultados a 10 años de seguimiento (11. Herr HW *et al.*, 12. Solsona E *et al.*) comunicando, de nuevo, unos resultados similares y reproducibles entre ambas series, con un leve descenso, entre 1 y 7 puntos en la supervivencia específica y el incremento de 1 punto en la progresión de la enfermedad respecto a la evaluación inicial en ambas series (tabla 2). Nosotros mismos, recientemente publicamos la actualización de nuestra serie a 15 años, confirmando que los pacientes incluidos en este programa tenían una supervivencia específica del 79.5%, una tasa de progresión de la enfermedad del 30% y una tasa de conservación vesical del

**Tabla 2. Resultados a 10 años de dos series prospectivas**

	Solsona	Herr
No. Pts	133	99
Recidiva (Ta-1) (%)	25.2	56
Progresión (T $\geq$ 2) (%)	28.5	34
- T $\geq$ 2M0	- 23.3	- 26
- TOM1	- 5.3	- 8
Supervivencia cáncer-específica (%)	79.5	75
Conservación vesical (%)	64.9	57

57% (13. Solsona E *et al.*), datos considerados muy sólidos ya que solamente permanecían vivos 16 de los pacientes incluidos en la serie, dado su prolongado seguimiento. No obstante, realizamos un estudio secuencial de nuestra serie y comprobamos que el mayor porcentaje de los eventos se produjo durante los 5 primeros años, con un leve descenso de la supervivencia específica de 2 puntos, entre el quinto y décimo año, permaneciendo estable a partir de entonces. Sin embargo, la tasa de conservación vesical descendió de forma más acusada, en 17 puntos a los 15 años, debido a que algunos pacientes desarrollaron no solamente recidivas tumorales infiltrantes sino recidivas no-músculo infiltrantes refractarias a la BCG, requiriendo una cistectomía de rescate con la consiguiente pérdida de la vejiga urinaria (tabla 3). Hechos asimismo observados en la serie del Memorial (11. Herr HW *et al.*).

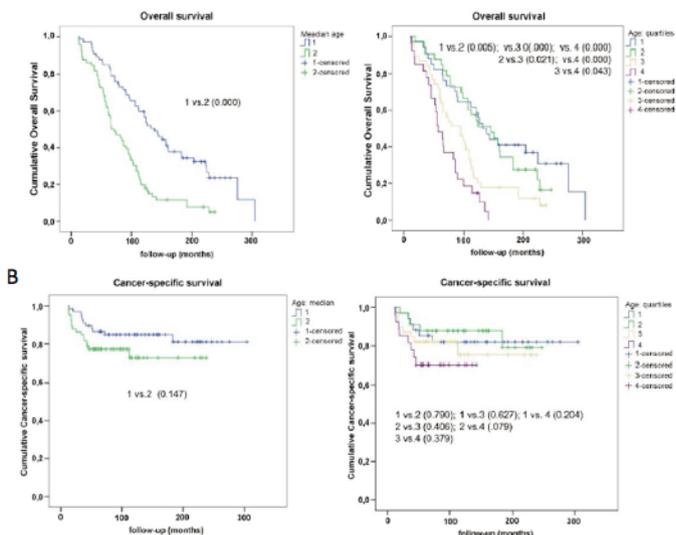
Con este mismo objetivo de analizar los posible sesgos de evaluación de nuestros resultados, llevamos a cabo un estudio para evaluar el impacto de la edad de los pacientes, diferen-

Tabla 3. Estudio secuencial de resultados de la serie de resección transuretral radical

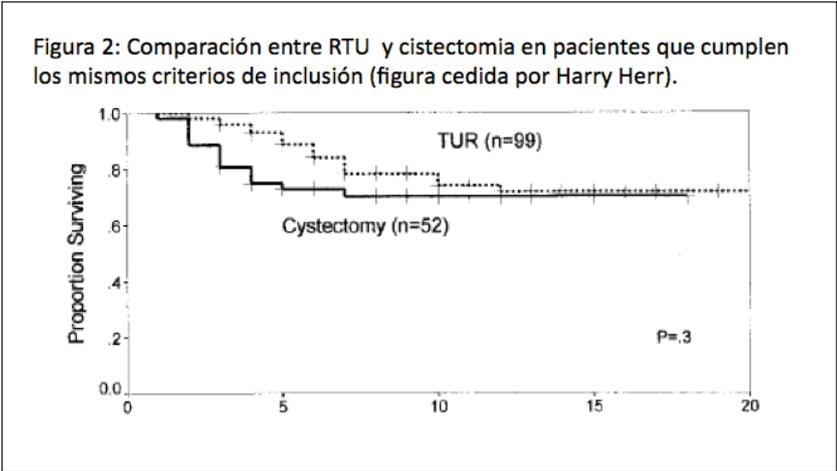
Supervivencia	≥5 as.	≥10 as.	≥15 as.
- % Global	73.7	39.8	24.8
- % Cáncer-específica	81.9	79.5	79.5
- % Supervivencia libre de progresión con vejiga conservada	75.5	64.9	57.8
- % Supervivencia libre de progresión local con vejiga conservada	81.9	70.2	61.9
% Progresión	25.5	27.7	30.0

ciendo la mediana y los cuartiles, sobre la supervivencia, observando que, como era de esperar la edad tenía un impacto negativo sobre la supervivencia global pero no tenía ningún impacto sobre la supervivencia específica (figura 1). Estos datos confirmarían que tanto los pacientes jóvenes como mayores podrían ser tratados con RTU radical con la misma fiabilidad y, en esta serie, la edad no representa un sesgo en su evaluación.

Figura 1. Impacto de la edad (mediana y cuartiles) sobre la supervivencia: A) Supervivencia global; B) Supervivencia cáncer específica



Al tratarse de una estudio no aleatorio en fase II, no teníamos un grupo control con que comparar nuestros datos. Sin embargo, el grupo del Memorial (11. Herr HW *et al.*) comparó los pacientes que entraron en el programa de conservación vesical con la de aquellos que, cumpliendo los mismos requisitos, renunciaron a la conservación prefiriendo sufrir una cistectomía radical. Con un seguimiento medio superior a 15 años, no se estableció una diferencia significativa de supervivencia entre ambos grupos, sugiriendo que ambos métodos terapéuticos eran equivalentes (figura 2).



Ambos hechos, pacientes con un seguimiento superior a 15 años y no diferencia de supervivencia en un estudio comparativo, no aleatorio, pero con pacientes que cumplen los mismos criterios de inclusión, fortalecen la evidencia clínica de que la conservación vesical es posible, en un grupo seleccionado de pacientes con tumores vesicales infiltrantes, que aproximadamente representan un 20% del conjunto de estos pacientes.

## Mejora de los criterios de inclusión

En general, se trata de unos resultados que podíamos calificar como excelentes, pero la tasa de progresión local era elevada, alrededor del 30%, lo que conducía a una disminución de la tasa de conservación vesical. Por este motivo, intentamos mejorar la fiabilidad de nuestros criterios de inclusión, con lo que llevamos a cabo un análisis uni y multivariado para identificar factores de predicción de progresión y de infraestadiaje, (tabla 4). En un primer análisis, la presencia del Tis vesical tuvo un impacto negativo sobre la progresión (HR=2.27, p=0.020) pero en una actualización utilizando los 133 pacientes con mayor seguimiento, perdió su carácter independiente (p=0.132) (12. Solsona E *et al.*). En la evaluación del infraestadiaje, no se identificó ningún factor de predicción independiente pero dos de ellos estaban cerca de la significación estadística y resultaron ser interdependientes, por lo que en un análisis separado, observamos que aquellos tumores de morfología papilar, el tamaño no influía en el infraestadiaje

Tabla 4. Análisis uni y multivariado sobre factores de predicción de progresión e infraestadio		
Análisis univariado: variables	Progression	Infraestadio
Tamaño (≥ 3cm. vs. >3 cm.)	0.813	0.057
Edad (≤65 vs. >65 as.)	0.791	0.652
Grado (2 vs. 3)	0.445	0.117
Morfología (papilar vs. sesile)	0.517	0.135
Numero (único vs. múltiple)	0.968	0.532
Primario vs. recidivante	0.698	0.250
Sexo (Mmjer vs. varón)	0.686	0.072
Tis vesical (si vs. no)	0.013	0.346
Recidiva tras RTU (si vs. no)	0.104	
Análisis multivariado: Variables		
Tis vesical	HR=2.27 (p=0.026); (p=0.132)*	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">           Infraestadio: Tumor papilar: tamaño ≤3cm vs &gt;3cm (p=0.647)            Tumor sólido: tamaño ≤3cm vs &gt;3cm (p=0.0236)         </div>		
* Actualización de datos incluyendo los 133pacientes con mediana de seguimiento de 99 ms.		

( $p=0.647$ ), mientras que en los pacientes de morfología sólida, el tamaño si tenía una influencia significativa cuando alcanzaban un tamaño superior a 3 cm ( $p=0.0236$ ). En consecuencia, aquellos pacientes con tumores de carácter sólido mayores de 3 cm, a partir de este análisis, fueron excluidos del programa de conservación vesical. De hecho, en una primera evaluación del infraestadiaje mostró una cifra del 11.6%, descendiendo a un 3% en una evaluación posterior (12. Solsona E *et al.*), con lo que esperamos mejorar la tasa de conservación vesical en evaluaciones posteriores.

## SEGUNDO PROGRAMA DE CONSERVACIÓN VESICAL

Al realizar un análisis intermedio del anterior programa de conservación vesical para evaluar su viabilidad, que fue satisfactorio, unido a los prometedores resultados que estaba consiguiendo el Servicio de Oncología Médica de nuestra Institución, con un nuevo esquema de quimioterapia sistémica, el M-VAC, en pacientes con cáncer vesical avanzado, iniciamos un segundo programa de conservación vesical. Este programa se dirigía a aquellos pacientes con tumor vesical infiltrante que, tras una resección vesical macroscópicamente completa mostraban, a diferencia del primer programa, biopsias positivas en el lecho tumoral aparentemente libre del mismo. En estas circunstancias, asumíamos que restaba tumor microscópico en el músculo detrusor y, por ello, el paciente requería un tratamiento complementario para eliminar el presunto tumor residual. A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión establecidos, se les ofrecía la posibilidad de conservar su

vejiga administrando tres ciclos de quimioterapia o bien sufrir el tratamiento estándar, la cistectomía radical (14. Solsona E *et al.*).

### **Esquema terapéutico. Criterios de respuesta**

A los pacientes integrados en el programa de conservación vesical, inicialmente se les administró, en general el esquema MVAC, asociando Metotrexate, Vinblastina, Adriamicina y Cisplatino. Posteriormente se cambio a Cisplatino más Gemcitabina que es el esquema, actualmente considerado de elección, en el tratamiento de los pacientes con tumor vesical avanzado.

Los pacientes siguieron el mismo proceso de evaluación y seguimiento que en el primer programa, únicamente se diferenciaba en que, una vez finalizados los tres ciclos de quimioterapia, se evalúa la respuesta al esquema terapéutico, considerando: respuesta completa, cuando no se evidencia la presencia de tumor macroscópico o microscópico en las distintas biopsias practicadas; respuesta parcial, cuando se detecta un tumor no músculo-infiltrante; y no respuesta, cuando se objetiva la presencia de tumor residual infiltrante vesical o metástasis a distancia.

En el grupo de pacientes que eligieron la cistectomía, esta fue llevada a cabo de forma inmediata, siguiendo el protocolo estándar en nuestro Servicio.

### **Características de la muestra**

De los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión mencionados, 75 eligieron el programa de conservación y 71 la cistectomía radical. Al aplicar el test de homogeneidad, la dis-

tribución de las características clínico-patológicas de ambos grupos era homogénea, sin diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables analizadas, por lo que se trataba de grupos aptos para establecer comparaciones entre ellos (tabla 5).

### **Evaluación de la respuesta a la quimioterapia, supervivencia y conservación vesical**

En la evaluación de la respuesta al esquema terapéutico con quimioterapia, se obtuvo una respuesta completa en el 53.3% de los pacientes, una respuesta parcial en el 16% y una no respuesta en el 30.6%. Todos los pacientes que alcanzaron una respuesta completa o parcial fueron incluidos en un estricto programa de seguimiento, si bien aquellos que solamente consiguieron una respuesta parcial, recibieron adicionalmente un tratamiento de inmunoterapia con instilaciones intravesica-

**Tabla 5. Características clínico-patológicas de las series de resección transuretral (RTU) mas quimioterapia y cistectomía radical (CTx)**

	RTU + quimioterapia	CTx	
Características	No. (%)	No. (%)	p
Numero pacientes	75	71	
Edad (a.): x (rango) -Md-	60.8 (36-82) -62-	62.8 (35-71) -64-	0.1782
Sexo : Varón / Mujer	68 (90.6) / 7 (9.3)	62 (87.3) / 9 (12.6)	0.6010
T. Primario / Recidivante	52 (69.3) / 23 (30.6)	57 (80.2) / 14 (19.7)	0.1823
Tumor Sesil / Papilar	72 (96) / 3 (4)	64 (90.1) / 7 (9.8)	0.2001
Tamaño (cm.): ≤3 / >3	38 (50.6) / 7 (49.3)	34 (47.8) / 37 (52.1)	0.7438
T. Solitario / Múltiple	72 (96) / 3 (4)	63 (88.7) / 8 (11.2)	0.1223
Grado: 2 / 3	4 (25) / 71 (75)	9 (12.6) / 62 (87.3)	0.1508
Tis vesical: Si / No	49 (65.3) / 26 (34.6)	40 (56.3) / 31 (43.6)	0.3099
Sgto. (ms): x (rango) -Md-	65.1 (9-211) -45-	67.5 (1-215) -45-	0.7906

les de BCG. Durante su evolución y, con una mediana de seguimiento de 65 meses, el 28.8% de estos pacientes progresaron, es decir desarrollaron un nuevo tumor infiltrante o metástasis, teniendo que sufrir un tratamiento de rescate y, un 31.1% desarrollaron una recidiva no músculo infiltrante, por lo que recibieron un tratamiento complementario intravesical, tabla 6. Los pacientes que mostraron una no respuesta inicial fueron, en general, tratados con cistectomía radical inmediata.

Tabla 6. Respuesta inicial y evolución de la serie de pacientes tratados con resección transuretral mas quimioterapia

Respuesta#	No. (%)	Progresión			Recidiva	
		Total (%)	T $\geq$ 2M0	T $\geq$ 2M1	T0M1	Total (%)
cCR	40 (53.3)	9 (22.5)	5	0	4	14 (35)
cPR	12 (16)	6 (50)	5	0	1	2 (16.6)
cNR	23 (30.6)		22	1	0	
<b>Total</b>	<b>75</b>	<b>15 (28.8) *</b>	<b>32</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>16 (31.3)*</b>

(#) Respuesta clínica: cCR (completa); cPR (parcial); cNR (no respuesta)

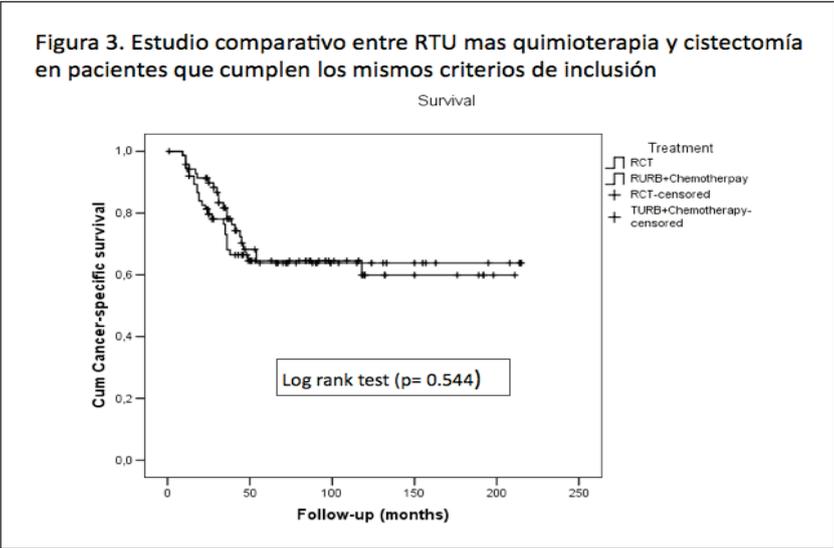
(\*) porcentaje sobre 51 pts con vejiga conservada

Teniendo en cuenta estos hechos, la tasa global de conservación vesical fue del 49.3%, elevándose a un 70.5% en aquellos pacientes que alcanzaron inicialmente una respuesta completa o parcial tras quimioterapia. Todos estos datos se traducen en una supervivencia cáncer-específica de un 64.5% y un 58.9% a 5 y 10 años respectivamente. Pero lo más importante, es que al comparar estas cifras con la supervivencia del grupo de pacientes que habían elegido una cistectomía radical de entrada, que fue del 63.4% a 5 y a 10 años, no se estableció una diferencia estadísticamente significativa entre ambos

grupos ( $p=0.544$ ) (figura 3). Aunque no se trata de un estudio aleatorio, ambos grupos cumplen los mismos criterios de inclusión y además son series homogéneas, por lo tanto, aunque esta comparación no alcanza el máximo nivel de evidencia científica, se trata de series comparables. En consecuencia podemos afirmar que nuestro esquema de conservación vesical no atenta contra la supervivencia cáncer-específica de los pacientes, sino que es equivalente a la que consigue el tratamiento estándar preservando, por otra parte, el 50% de las vejigas de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión descritos.

### Tolerancia del esquema terapéutico

La eficacia del esquema terapéutico, en este grupo de pacientes, quedaba demostrada con los resultados anteriores pero, en el balance coste-eficacia, restaba considerar, en primer lugar, la toxicidad de los esquemas de quimioterapia y, en segundo



lugar, la morbilidad de los tratamientos de rescate ante el fallo inicial o en el desarrollo de recidiva. En el primer caso, los efectos secundarios fueron importantes, la mayor parte de los pacientes sufrieron algún episodio de toxicidad, especialmente hematológico, con una incidencia del 35% de grado 3/4, sin embargo ningún paciente falleció a causa de la toxicidad.

En segundo término, al final del análisis de la serie, el 72% de los pacientes, recibieron algún tipo de tratamiento de rescate, necesitando un 45% de estos pacientes, una cistectomía radical por fracaso inicial del esquema o por recidiva intravesical durante el seguimiento. Estos datos muestran que, en su conjunto, si bien se trata de un esquema que no atenta contra la supervivencia y que puede inicialmente evitar la exéresis de la vejiga, el paciente debe ser consciente que, al menos, durante los cinco primeros años, puede recibir alguna nueva alternativa terapéutica en un 70% de los casos y perder la vejiga con una probabilidad del 50%.

### **Eficacia de la quimioterapia**

Uno de los aspectos más controvertido en la literatura es la evaluación de la verdadera eficacia de la quimioterapia. El diseño de este estudio, nos permite realizar esta evaluación. Los resultados patológicos del grupo de pacientes que habían sufrido una cistectomía radical, mostraron que la pieza extirpada albergaba tumor residual en un 98.7% de los casos, de los cuales el 88.2% era tumor músculo-infiltrante. Estos datos confirmaban nuestra presunción de que, las biopsias positivas del lecho tumoral aparentemente sano, significaban que los pacientes eran portadores de tumor residual microscópico sugiriendo que, aunque no era una distribución aleatoria, en el grupo de quimioterapia existía la probabilidad de albergar tumor

residual infiltrante, en un porcentaje similar. Teniendo en cuenta este porcentaje y la tasa de conservación vesical de larga duración, se establece que aproximadamente en el 45% de los pacientes, la quimioterapia pudo eliminar el tumor vesical infiltrante microscópico. Sin embargo, con este diseño no es posible determinar la eficacia de la quimioterapia sobre las micrometástasis a distancia.

### **Calidad de vida**

Uno de los objetivos de los programas de conservación vesical es mejorar la calidad de vida de los pacientes, respecto a la de aquellos tratados con cistectomía radical. En este sentido, nosotros no hemos desarrollado ningún cuestionario específico para evaluarlo ya que, en un estudio piloto exploratorio con el fin de, posteriormente, desarrollar un cuestionario estructurado, realizamos una breve encuesta a aquellos pacientes que venían a revisión y que habían recibido el esquema de conservación, tomando como grupo control, los pacientes que habían sufrido una resección transuretral por tumor vesical no músculo-infiltrante. En este estudio, no se observaron diferencias en cuanto a calidad miccional y sexual, por ello desistimos de llevar a cabo un estudio más amplio. No obstante, otras instituciones que sí han llevado a cabo distintos estudios en este sentido, comunican una mejor calidad de vida para los pacientes con conservación vesical que para los tratados con cistectomía radical. Asimismo observan, una mejor calidad de vida para los que reciben una resección transuretral más quimioterapia que para aquellos que recibieron este mismo esquema asociado a radioterapia. (15. Thurman SA *et al.*, 16. Zietman AJ *et al.*).

## Seguimiento

En los programas de conservación vesical el seguimiento es un elemento esencial, al estar los pacientes a riesgo de desarrollar recidiva intravesical, progresión local de la enfermedad, adenopatías y metástasis a distancia. En un intento de optimizar los recursos y de causar las menores molestias al paciente, llevamos a cabo un estudio secuencial de eventos (tabla 7). En el análisis de resultados, se establece una incidencia de progresión local y recidiva del 70% y de metástasis en el 100% durante los 3 primeros años y un 30% de eventos a partir de esta fecha, de forma decreciente. Estos datos nos indican que los pacientes deben ser revisados cada 3 meses durante 3 años, cada 4 meses hasta el quinto año y después anualmente de forma indefinida. En el esquema de seguimiento se debería realizar: una endoscópica, citología urinaria, biopsias al azar y exploración bimanual bajo anestesia en cada evaluación, incluyendo una resección de la cicatriz donde previamente se ubicaba el tumor, al menos en las dos primeras evaluaciones, con el fin de detectar precozmente el infra-

Tabla 7. Estudio secuencial de eventos a lo largo del seguimiento

Meses sgto.	Pts a riesgo	Progresión (%)			Recidiva (%)	
		Total	T <sub>≥</sub> 2M0	T <sub>≥</sub> 2M0		
0-12	133	13 (9.7)	9 (6.7)	1 (0.7)	3 (2.2)	14 (10.5)
13-24	132	4 (3)	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	8 (6.0)
25-36	123	11 (8.9)	7 (5.7)	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (3.2)
37-60	118	6 (5.1)	6 (5.1)	0	0	7 (5.9)
61-120	98	4 (4.0)	4 (4.0)			3(3.0)
121-180	53	2 (3.7)	2 (3.7)			3 (3.7)
>120	26	0	0			1 (3.5)
<b>Total</b>	<b>133</b>	<b>40 (30)</b>	<b>30 (22.5)</b>	<b>3 (22)</b>	<b>7 (5.2)</b>	<b>40 (30)</b>

estadiaje. A esto se asocia una radiografía de tórax, una TAC o RNM al tercer mes, para evaluar la respuesta a la quimioterapia y cada 6 meses durante 3 años. Después de este período, el estudio de extensión no es necesario realizarlo, ya que no se ha detectado diseminación a distancia en pacientes después de 3 años libres de enfermedad infiltrante.

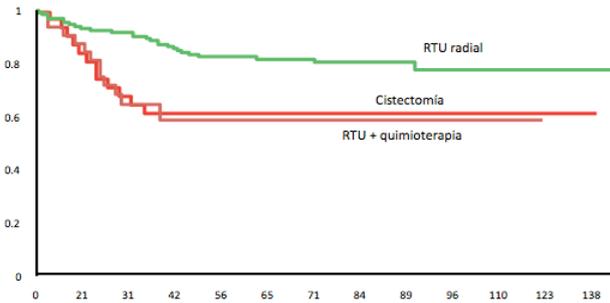
### **JUSTIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS EN AMBOS PROGRAMAS**

Los, a nuestro juicio, buenos resultados de los dos programas de conservación vesical que hemos presentado, nos impulsaron a conocer el porqué de estos resultados. En este sentido, en primer lugar, hicimos un estudio comparativo entre las tres series, la primera sobre pacientes tratados exclusivamente con resección transuretral (primer programa), y en las dos siguientes, una incluyendo pacientes tratados con resección transuretral más quimioterapia y la otra con cistectomía (segundo programa). Sorprendentemente, los pacientes tratados con el método menos agresivo, la resección transuretral exclusiva consiguió la mejor tasa de supervivencia, significativamente superior a la del tratamiento estándar, la cistectomía radical y a la de la resección transuretral mas quimioterapia que, por otra parte, mostraban supervivencias similares entre las dos últimas (figura 4).

Intentando averiguar la razón de este hecho, se llevó a cabo un análisis uni y multivariado, identificando a las biopsias realizadas en la base del lecho tumoral, una vez el tumor es macroscópicamente eliminado, como el único factor independiente en el análisis multivariado (HR=2.64, p=0.0007)

Figura 4. Estudio comparativo entre RTUs y RTU mas quimioterapia y cistectomía.

Supervivencia cáncer-específica



1. RTUr vs. RTUr + quimioterapia (p<0.001)
2. RTUr vs. CTx (p<0.001)
3. RTU + quimioterapia vs. CTx (p>0.05)

Tabla 8. Estudio comparativo entre RTU vs. y RTU mas quimioterapia y cistectomía. Análisis uni y multivariado

Variables	Supervivencia cáncer-específica	
	Univariado	Multivariado
	p-value	RR ; p-valor
Recidiva (si / no)	0.6903	
Biopsias lecho tumor (+ /-)	0.0004	2.64; 0.0007
Edad	0.9716	
Grado (2 /3)	0.097	
Morfología (papilar / sesil)	0.0452	
No. tumores	0.4284	
Sexo (mujer / varón)	0.1381	
Tamaño	0.7421	
Tis (si / no)	0.3955	
Tratamiento: RTUr vs.		
.RTUr + quimioterapia vs.	0.0007	
.CTx	0.0015	

(tabla 8). Esta variable discriminaba un grupo de pacientes con mejor comportamiento biológico, independiente del tratamiento administrado, por lo que cualquier otro tratamiento más allá de la resección transuretral radical, cuando las biopsias del lecho tumoral son negativas, constituiría un sobretreatmento, mientras que cuando las mencionadas biopsias

son positivas, el comportamiento es más agresivo, siendo la cistectomía equivalente al tratamiento conservador con resección transuretral más quimioterapia. Como resultado de estos datos, hemos podido identificar un factor de predicción del comportamiento biológico de los tumores vesicales musculoinfiltrantes, el cual nos permite discriminar el tratamiento a administrar.

### PROGRAMAS BI Y TRIMODALES

En programas de conservación vesical, nuestras series no son únicas sino que son varias las publicadas en la literatura que utilizan diversos esquemas, asociando una resección transuretral más quimioterapia sistémica o radio-quimioterapia (tabla 9). Sin embargo, lo que realmente diferencia a nuestras series

**Tabla 9. Comparación de resultados entre las tres alternativas terapéuticas de conservación vesical.**

	Esquema	Características	Pts	FU	Supervivencia (%)	
					Específica	Global
MGH	Trimodal	No selección	348	15yr	57	22
Erlangen	Trimodal	No selección	331	15yr	60 (5a)	24
IVO	TURr	Selección	131	15yr	79.5	24.8
MSKCC	TURr	Selección	99	10yr	75	
Sternberg	TUR+Chem	No selección	104	x= 88ms	69	
Villavicencio	TUR+Chem	Semi-selección	48	x= 98.5ms	80.8*	62.6*
Solsona	TUR+Chem	Selección	75	x= 65.1ms	59.8	

(\*) Spervivencia en pacientes con respuesta completa tras quimioterapia

Krause FS Anticancer Res (11) 32:985; Solsona E Eur Urol (09) 55:911; Solsona E. J.Urol (10) 184:475; Sternberg CN Cancer (09) 97: 1644; Villavicencio H Urol Inter (2010) 85: 281; Herr HW J Clin Oncol (01)19:89; J.A. Efstathiou JA Eur Urol (12) 61:705

del resto, es la definición de los criterios de inclusión, ya que ninguna de las otras series incluyen unos criterios de inclusión específicos sino que abarcan, en general, la globalidad de los pacientes con tumores vesicales infiltrantes, aunque se ha constatado importantes sesgos de selección.

Por ejemplo, en dos series, las del Massachusetts General Hospital y la Universidad de Erlangen, (17. Efstathiou JA *et al.*, 18. Kause FS *et al.*), los autores no encuentran diferencia de supervivencia entre los programas trimodales y la cistectomía radical. Sin embargo, la tasa de pacientes incluidos en estos programas fueron de 14 y 17 pacientes/año respectivamente, mientras que la tasa de nuestro Servicio en el año 2011 fueron de 19 los pacientes incluidos en los programas de conservación y de 56 sufrieron una cistectomía radical, lo que claramente refleja un sesgo de selección de pacientes incluidos en ambos programas trimodales, ya que ambas instituciones multihospitalarias, obviamente no pueden recibir un 75% menos de pacientes con tumores vesicales infiltrantes subsidiarios de tratamiento potencialmente curativo, que la Fundación IVO, lo que evidentemente refleja un sesgo clínico de selección de pacientes no contemplado en la inclusión de los pacientes.

El método más popular para la conservación vesical es el llamado tratamiento trimodal, que asocia una resección transuretral máxima, quimioterapia y radioterapia. Este programa está fundamentado en un ejercicio intelectual que pretende aprovechar los potenciales beneficios de las tres armas terapéuticas, basado en la capacidad de radiosensibilización de algunos quimioterápicos. Sin embargo, no se disponen de estudios en fase II o en fase III que demuestren el pretendido bene-

ficio de tal asociación respecto al tratamiento bimodal o con resección transuretral radical como monoterapia.

### **COMPARACIÓN ENTRE PROGRAMAS DE CONSERVACIÓN VESICAL. IDENTIFICACIÓN DE CANDIDATOS PARA CADA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA**

Con la intención de identificar qué pacientes son los más adecuados y que método terapéutico es el más apropiado para cada grupo de pacientes, hemos llevado a cabo un estudio comparativo entre nuestras dos series y las dos series de tratamiento trimodal con mayor número de pacientes incluidos y con mayor seguimiento, más de 15 años, las series del Massachusetts General Hospital (17. Efstathiou JA *et al.*) y la de la Universidad de Erlangen (18. Krause FS *et al.*; 19. Rödel C *et al.*). Para poder establecer una comparación entre esta y nuestras series, tomamos como referencia los criterios de evaluación de los resultados de Erlangen que incluye 362 pacientes y distingue 3 grupos: grupo 1, los pacientes que recibieron una resección transuretral completa con comprobación patológica de la misma, que denominan R0; grupo 2, los pacientes que habiendo recibido una resección completa macroscópica, resta tumor microscópico en la comprobación patológica, R1; y el grupo 3, en el cual los pacientes sufrieron una resección transuretral macroscópicamente incompleta, R2. Esta forma de evaluación retrospectiva se corresponde con nuestros criterios de inclusión, pero de naturaleza prospectiva. Esto hace que ambas series solamente sean comparables en sus dos primeros grupos. Para poder establecer una com-

paración con el tercer grupo de Erlangen, hemos seleccionado un grupo de pacientes extraído de nuestra casuística, aquellos con tumores vesicales infiltrantes tratados con cistectomía, los cuales tenían tumor residual macroscópico tras la resección transuretral diagnóstica y que no habían recibido quimioterapia neoadyuvante. En el análisis de resultados comprobamos que (tabla 10):

La supervivencia específica del grupo 1 de Erlangen, R0, es equivalente a la de nuestro primer programa de conservación vesical (73% *vs.* 79.5% respectivamente) pero los pacientes de Erlangen recibieron un tratamiento con resección transuretral, quimioterapia y radioterapia, mientras que los nuestros solamente recibieron una resección transuretral radical, por lo que los pacientes de Erlangen estarían sobretratados, es decir, recibieron quimioterapia y radioterapia de forma innecesaria.

En relación a los pacientes con tumor residual microscópico, R1 de Erlangen, la supervivencia fue también semejante al de nuestro segundo programa de conservación vesical (60 *vs.* 64.5% respectivamente), por lo que ambas estrategias terapéuticas tri y bimodal resultan equivalentes. Ello, asimismo,

**Tabla 10. Estudio comparativo entre las series de la Universidad de Erlangen y las del IVO**

Autor	% Supervivencia cáncer-específica		
	R0*	R1*	R2*
Krause <sup>1</sup>	73 (10 a.) (Trimodal)	60 (5 a.) (Trimodal)	40 (5 a.) (Trimodal)
Solsona <sup>2,3</sup>	79.5 (10 a.) (RTUr sola#)	64.4 (5 a.) (RTU + quimiot.#)	56.5 (5 a.) (CTx#)

\*R0= No t. residual; R1= t. residual microscópico; R2=t. residual macroscópico

#RTUr= resección transuretral radical; CTx= cistectomía radical

<sup>1</sup> Krause FS Anticancer Res (2011) 32:985; <sup>2</sup> Solsona E. J.Urol (2010) 184:475; <sup>3</sup> Solsona E Eur Urol (2009) 55:911

significaría que los pacientes de Erlangen fueron sobretratados innecesariamente con radioterapia, siendo suficiente la resección transuretral completa más 3 ciclos de quimioterapia sistémica.

En los pacientes con tumor residual macroscópico, R2 de Erlangen, se observó una supervivencia significativamente inferior comparada a la de nuestro tercer grupo de pacientes que sufrieron una cistectomía radical (40 *vs.* 56.5% respectivamente). En consecuencia, este grupo de pacientes serían tratados de forma insuficiente con un programa de conservación vesical por lo que, en nuestra opinión, la cistectomía radical continuaría siendo el tratamiento de elección, en pacientes en los que una resección transuretral completa no es posible.

Al realizar el estudio comparativo con la serie del Massachusetts GH, este nos ofrece unos resultados similares a la anterior comparación, pero la fiabilidad de los mismos es menor, al no utilizar ambas series exactamente los mismos criterios de evaluación ya que, si bien, el Massachusetts GH también contempla la diferenciación entre pacientes que reciben una resección transuretral completa de los que es incompleta, no incluye la comprobación patológica. Esta limitación hace que la comparación resulte solo orientativa y no exenta de sesgos y, cuyo mayor valor es que proporciona resultados similares a los de Erlangen que, a su vez, usa la misma estrategia terapéutica, es decir el tratamiento trimodal.

Los anteriores datos sugieren que los pacientes subsidiarios de conservación vesical serían, en general, aquellos con tumor clínicamente localizado a la capa muscular en los que se consigue una resección transuretral completa del tumor, siendo las estrategias con resección transuretral exclusiva y

la asociada a quimioterapia sistémica equivalentes a la trimodal, por lo que serían electivas por parte del paciente, urólogo y oncólogo radioterápico, siendo conscientes que el tratamiento trimodal significa un sobretratamiento, añadiendo innecesariamente unas terapias no exentas de toxicidad.

Queda por establecer qué pacientes podrían ser tratados con terapia trimodal de indicación exclusiva ya que, la ausencia de criterios de inclusión bien definidos en esta estrategia, no permite crear un grupo suficientemente fiable subsidiario de tratamiento exclusivo. Sin embargo, podemos especular que aquellos que no cumplen los criterios anteriormente descritos y que tampoco tienen tumor residual macroscópico con gran carga tumoral, o aquellos que no desean o no pueden sufrir una cistectomía radical por razones de co-morbilidad, serían los que podrían beneficiarse de un tratamiento trimodal.

Recientemente fui invitado por la Sociedad de Urología Oncológica de Estados Unidos, en el seno del NCI en Bethesda, a un evento en unión del Memorial SKCC y el Massachusetts GH para presentar y debatir nuestras experiencias con la conservación vesical en pacientes con tumores vesicales infiltrantes. Al margen de la importancia del evento y de la discusión de los datos, para mí, fue emocionante el encuentro con William Shipley, uno de los padres de la Oncología Radioterápica moderna, que a través de un amigo común solicitó conocerme, impresionándome por su afabilidad y sencillez como lo había hecho exactamente 30 años antes, en el mismo mes y en el mismo País, Willet Whitmore. Ambos convenimos en que, con la solidez de los resultados que presentábamos a largo plazo por las tres instituciones, no era fácil pronunciarse y que, solamente, cuando los futuros estudios de investigación básica nos proporcionen factores bio-moleculares de predic-

ción de quimio, radiosensibilidad y progresión de la enfermedad más fiables, se dilucidará el dilema de la conservación vesical y del método más adecuado.

En este sentido, nosotros aportamos una experiencia piloto estudiando el papel de la proteína del gen supresor p53, uno de los más prometedores marcadores bio-molecular en patología vesical maligna, como factor de predicción de progresión de la enfermedad. La proteína p-53 fue analizada en nuestro primer programa de conservación vesical, sin que mostrase un valor predictivo de progresión con significación estadística (20. Solsona E). Este dato contrastaba con los positivos resultados iniciales comunicados por el Memorial (21. Herr HW *et al*). Sin embargo, estos resultados no fueron corroborados posteriormente en su propia Institución, ni en el estudio que llevó a cabo la Universidad del Sur de California, al cual fuimos invitados a participar. A pesar de estos decepcionantes resultados, estamos convencidos que con las nuevas tecnologías, la investigación bio-molecular nos podrá proporcionar un biomarcador o panel de factores moleculares que nos identifiquen la agresividad tumoral así como su quimio o radiosensibilidad. Estos factores podrán mejorar el valor predictivo de nuestros actuales factores clínico-patológicos, para definir con mayor precisión los pacientes adecuados para cada tipo de conservación vesical o para un tratamiento radical.

Aun con sus deficiencias, hoy en día, la conservación vesical constituye una alternativa a la cirugía radical, en grupos seleccionados de pacientes, donde la información acerca de los beneficios y los potenciales riesgos de estos programas, deben formar parte en la toma de decisión terapéutica del paciente.

Cuando los factores bio-moleculares sean una auténtica realidad en su capacidad predictiva, el dilema cirugía radical o con-

servadora quedará dilucidado y todos, urólogos, patólogos, oncólogos médicos y radioterápicos dejaremos de pensar si nadamos a favor o a contracorriente ya que todos lo haremos a favor de corriente.

Estos trabajos que les he presentado, que requieren una gran coordinación interdisciplinar, implica a muchos Servicios y estamentos, y nunca hubieran sido posibles sin la colaboración de los miembros del Servicio de Urología, de Anatomía Patológica, Oncología Médica, Radiología, Laboratorios, Anestesiología, Oncología Radioterápica, Psicología, de las enfermeras, auxiliares y secretarias de los estamentos de Policlínicas, Hospitalización y Quirófano, por lo que mi mayor agradecimiento y reconocimiento a todos ellos.

También, los presentes estudios no son solo el producto del trabajo diario y de unos momentos de inspiración, contemplando los maravillosos glaciares y las excelsas cumbres cubiertas de Alpenrose y alguna Edelweiss del estío Tirolés, tras reposadas lecturas y análisis profundo de casuísticas pacientemente recogidas durante todo el año, sino el haber seguido la senda que marcaron aquellos que me precedieron, desde la nunca suficientemente ponderada escuela valenciana de Urología iniciada por el profesor D. Rafael Molla y Rodrigo y seguida por los profesores Benlloch Giner, Díaz Díaz, Benlloch Navarro, Tramoyeres Cases, etc. así como otros urólogos valencianos que completaron su formación fuera de Valencia como Ferrer Roda, Gil Noverques, Colomer González, Zaragoza Orts, la saga del los Dres. D. Rafael y D. Felipe Alcalá-Santaella y otros muchos, todavía entre nosotros, quienes fueron creando las bases de la actual y pujante urología valenciana que culminó con la creación de la Cátedra de Urología, desgraciadamente hoy desierta. Me siento orgulloso de pertenecer a la

actual urología valenciana continuadora de su brillante historia y voy a tener el gran honor de representarla con toda la dignidad de que sea capaz y defender con toda mi fuerza, en esta prestigiosa Institución intentando contribuir al desarrollo de su objetivo primario como es el desarrollo de la investigación de las ciencias médicas. Por todo ello, reitero de nuevo mi enorme gratitud a la Real Academia por el gran honor que me ha dispensado.

A ustedes muchas gracias por su asistencia, por su paciencia y por la atención que me han prestado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. STEIN JP, LIEBSKOSKY G, COTE R *et al.* Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* (2001) 19: 666-73.
2. PAGANO F, BASSI P, GALETTI TP, *et al.* Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: A clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes, and metastasis classification. *J Urol* (1991); 145: 45-51.
3. ISBARN H, KARAKIEWICZ PI, SHARIAT SF *et al.* Residual pathological stage at radical cystectomy significantly impacts outcomes for initial T2N0. *J Urol* (2009) 182: 459-465.
4. VOLKMER BG, KUEFER R, BARTSCH G JR, *et al.* Effects of a P0 cystectomy specimen without neo-adjuvant therapy on survival. *Cancer* (2005) 104: 2384-2391.
5. HOLMÄNG S, HEDELIN H, ANDERSTROM C AND JOHANSSON SL. Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol* (1997) 158: 389-392.
6. BARNES RW, BERGMAN RT, HADLEY HL AND LOVE D. Control of bladder tumors by endoscopic surgery. *J Urol* (1967) 97: 864-868.
7. SHARIAT SF, PALAPATTU GS, KARAKIEWICZ PI *et al.* Discrepancy between clinical and pathological stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol* (2007) 51: 137-149.

8. SOLSONA E, IBORRA I, RICÓS JV *et al.* Feasibility of transurethral resection for muscle-infiltrating carcinoma of the bladder: prospective study. *J Urol* (1992) 147: 1513-1515.
9. HERR HW: Conservative treatment of muscle-infiltrating bladder cancer prospective experience. *J Urol* (1987); 138: 1162-1163.
10. LEIBOVICI D, KASSOUF W, PISTERS L *et al.* Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by transurethral resection. *Urology* (2007); 70:473-476.
11. HERR HW. Transurethral Resection of Muscle-invasive Bladder Cancer: 10-Year Outcome. *J Cancer Oncol* (2001) 19: 89-93.
12. SOLSONA E, IBORRA I, RICÓS JV *et al.* Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term follow-up of a prospective study. *J Urol* (1998) 159: 95-99.
13. SOLSONA E, IBORRA I, COLLADO A *et al.* Feasibility of radical transurethral resection (TURB) as monotherapy in selected patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): final outcome after a minimum of more than 15 years and impact of patients' age. *J Urol* (2010) 184: 475-81.
14. SOLSONA E, CLIMENT MA, IBORRA I *et al.* Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) by complete transurethral resection (TURB) plus systemic chemotherapy: Long-term follow-up of a phase II non-randomized comparative trial with radical cystectomy (CT). *Eur Urol* (2009) 55: 911-9.

15. THURMAN SA, DEWEESE TL. Multimodality therapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Semin Urol Oncol.* (2000) 18: 313-22.
16. ZIETMAN A J, SACCO D, SKOWRONSKI U *et al.* Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors *J Urol* (2003) 170: 1772-1776.
17. EFSTATHIOU JA, SPIEGEL DY, SHIPLEY WU *et al.* Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* (2012) 61: 705-711.
18. KRAUSE FS, WALTER B, OTT OJ *et al.* 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* (2011) 31: 985-990.
19. RÖDEL C, GRABENBAUER GG, KÜHN R *et al.* Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* (2002) 20: 3061-3071.
20. SOLSONA E. Patients selection for bladder preservation in invasive bladder cancer using p-53 overexpression. *Eur Urol* (1998) 33: S1: 564.
21. HERR HW, BAJORIN DF, SCHERR HI *et al.* Can p53 help select patients with invasive bladder cancer for bladder preservation? *J Urol* (1999) 161: 20-22.



**DISCURSO DE CONTESTACIÓN**

DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. DR.

**D. Esteban Morcillo Sánchez**



EXCMO. SR. PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA,  
HBLE. CONSELLER DE SANIDAD DE LA GENERALITAT VALENCIANA,  
ILMAS. SRAS. ACADÉMICAS E ILMOS SRS. ACADÉMICOS,  
DIGNÍSIMAS AUTORIDADES UNIVERSITARIAS, SANITARIAS Y CIVILES,  
ILMO. SR. D. EDUARDO SOLSONA, FAMILIARES Y AMIGOS,  
SEÑORAS Y SEÑORES:

SIN DUDA, la recepción de un nuevo Académico es uno de los más importantes actos de esta dignísima Corporación, y no por celebrarse periódicamente pierde en solemnidad y relieve. Quiere la tradición de las Reales Academias que el Discurso de Ingreso de un nuevo Académico Electo de Número, sea respondido por otro Académico Numerario, al objeto de efectuar una valoración de los contenidos científicos de su disertación, y de los méritos que le acreditan públicamente para desempeñar, desde ahora mismo, su correspondiente Sillón, el ocupado anteriormente por el recordado e ilustre Académico el Ilmo. Sr. Dr. D. Rafael Benlloch Navarro, secretario general perpetuo de esta corporación y distinguido profesional de la urología. Don Rafael une en nuestra memoria su nombre al de otros prestigiosos Académicos que también cultivaron la Urología como especialidad, el Dr. Nicasio Benlloch, padre de Rafael, el Dr. Felipe Alcalá Santaella, y el Dr. Rafael Molla Rodrigo.

Agradezco muy sinceramente la voluntad del nuevo académico al sugerir mi nombre para llevar a buen término esta tarea, y la deferencia de nuestro Presidente al designarme a tales efectos, lo que considero un placer y un honor, permítanme decir, inesperados.

¿Por qué digo inesperados? El Profesor doctor Eduardo Solsona es el Jefe del Servicio de Urología del Instituto Valenciano de Oncología y es evidente que mi actividad profesional como médico no ha estado vinculada a la Urología ni a la Oncología, al menos no lo han estado como ejercicio directo clínico-asistencial. Tampoco soy uno de los tres ilustres colegas académicos, Dr. Fernando Bonilla, Dr. Carlos Guillén, y Dr. Ignacio Petschen, que tuvieron el indudable acierto —y aprovecho esta oportunidad para felicitarles públicamente—, de proponer al nuevo académico. Tampoco pertenezco a la sección de clínica quirúrgica y sus especialidades donde figuran mis admirados y distinguidos colegas académicos con ejercicio de la cirugía y sus correspondientes especialidades. Tengo la seguridad de que cualquiera de mis apreciados compañeros de Academia hubiera podido realizar un magnífico discurso de contestación.

Entonces, ¿qué título puedo mostrar ante ustedes para que la Presidencia me haya otorgado este privilegio? Por supuesto, puedo invocar el de la amistad que me une, hace ya muchos años, con el Dr. Eduardo Solsona. Vínculo de afecto surgido desde mi incorporación, hace bastante más de una década, al CEIC, el comité ético de investigación clínica, del Instituto Valenciano de Oncología, IVO, en el que he tenido el privile-

gio de atender muchas veces las explicaciones del Dr. Solsona como investigador principal de ensayos clínicos. Como suele decirse, hubo buena química entre los dos, y siempre le he considerado un magnífico profesional, sin duda un referente indiscutible, pero sobre todo, una gran persona.

Pero, además del afecto, agradezco especialmente la solicitud del Dr. Solsona, porque entiendo que ha ido particularmente dirigida a mi condición profesional de farmacólogo clínico que ejerzo en el Hospital Clínico Universitario y su Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Es muy posible que una cierta mayoría de ustedes haya escuchado el discurso de nuestro flamante académico con oídos de colega de profesión urológica o quirúrgica. En mi caso, puede asegurarles que, desde mi primera lectura del texto hasta el elocuente discurso que hoy hemos escuchado, he sido plenamente consciente de estar atendiendo una brillante disertación sobre un caso paradigma de investigación clínica, transfronterizo entre la investigación clínica pura de interés académico, la farmacología clínica de quimioterápicos antineoplásicos, la exploración de variantes en las formas de diseño del estudio y el reclutamiento de los pacientes, la actividad observacional que es fundamental y nunca debiéramos perder de vista emboscados en las sutilezas del diseño, y finalmente, con lo que es y debe ser la esencia del ejercicio de la tan conocida, pero no siempre aplicada o bien entendida, ‘evidence based medicine’, medicina basada en pruebas.

El discurso de hoy ha sido una magnífica lección de farmacología clínica y de investigación clínica. En el pleno sentido

de la expresión. Apologética y didascálica, diría Laín. Por la metodología utilizada y por el objetivo perseguido.

Pero antes de pasar a la glosa del discurso, permítanme, siguiendo el protocolo, que ponga en valor los méritos del nuevo Académico.

Eduardo Solsona Narbón, nace en Jérica, Xèrica en valenciano, la agreste y pintoresca villa del Alto Palancia, sobre la que escribió un precioso libro de Recuerdos, Histórico, Epigráfico e Hidrográfico, y Catálogo de sus Hijos Ilustres, el que fuera Decano, Rector y Académico, Nicolás Ferrer Julve.

Don Eduardo se licencia en medicina y cirugía en 1968, y se doctora en 1990, ambos títulos por nuestra Universidad. Profesor Colaborador de la Facultad de Medicina, director de tesis doctorales, y académico correspondiente de esta Real Academia. Obtiene el título de especialista en Urología en 1973. Su historia profesional despliega una espléndida trayectoria. Es sucesivamente, becario, médico adjunto y jefe clínico del servicio de urología del hospital provincial, desde 1969 hasta 1983, año en el que es nombrado jefe del servicio de urología del IVO donde sigue hasta hoy ¡sin jubilarse!

Presidente de la Asociación de Urología de la Comunidad Valenciana, coordinador nacional del grupo uro-oncológico, patrono de la fundación FIU para la investigación en urología, y coordinador y evaluador de diversas entidades y agencias científicas.

Pero querría destacar su vertiente internacional. Ha sido asistente o visitante en diversas instituciones extranjeras, especialmente, como hemos visto en su discurso, la Cleveland

Clinic Foundation, y miembro del comité científico y del 'board' de la Asociación Europea de Urología, presidente y/o miembro de las 'european guidelines' de cáncer de pene, cáncer vesical, y cáncer de próstata. Profesor invitado u honorario en diversas instituciones como las Universidades de Padua, Pontificia de Roma, Instituto Europeo de Tumores en Milán, Universidades de Nijmegen y Amsterdam en Holanda, Ricardo Palma de Lima, Perú, Dana Farber Institute en Harvard, 'NIH' en Bethesda, Instituto Montsouris en Paris, y Universidad de los Andes en Bogotá.

Ha participado como profesor invitado en numerosos congresos de sociedades regionales, nacionales, europeas, y mundiales de su especialidad, presentando conferencias, y moderando mesas redondas. Pertenece a 16 'advisory boards' internacionales así como del Ministerio de Sanidad, y es miembro de la práctica totalidad de sociedades nacionales e internacionales de su especialidad. Tiene publicaciones en las mejores revistas internacionales como *New Engl J Med*, *Lancet*, y de su especialidad, tanto nacionales como internacionales, así como capítulos en libros, y una nutridísima producción en comunicaciones a congresos internacionales y nacionales. Investigador principal de 30 ensayos clínicos, de los que 14 son internacionales multicéntricos.

En reconocimiento de su distinguida trayectoria académica y profesional ha recibido 7 premios internacionales, 8 nacionales y 3 medallas, de las que destaco la medalla Francisco Díaz 2011 al Urólogo Europeo, Americano o Español más relevante durante los últimos tres años.

Esta trayectoria profesional está ligada particularmente al Instituto Valenciano de Oncología, IVO, cuyo Servicio de Urología entró a dirigir, como he mencionado antes, en 1983. Han transcurrido tres décadas. Se dice pronto. Toda una vida. No se entendería la urología del IVO sin su Dr. Solsona y sin todos los magníficos profesionales, médicos, personal de enfermería, y personal técnico y auxiliar, que han aportado desde su trabajo y desde la interacción cooperativa con todos los servicios del IVO, desde los clínicos y quirúrgicos, a los centrales y de gestión, lo mejor de sí mismos en beneficio de miles de pacientes tratados. Nuestro agradecimiento institucional desde la Academia y desde la Universidad de Valencia.

Y nuestro reconocimiento al IVO como institución y fundación, inaugurado por su SM la Reina D<sup>a</sup>. Sofía en 1976, medalla de oro de la ciudad de Valencia, una entidad pionera y referente en el tratamiento integral del cáncer, abierto a la sociedad valenciana y con una gran proyección internacional como es bien sabido y hemos podido apreciar en el Discurso de nuestro nuevo Académico.

Sé por experiencia que una vida no cabe, no puede caber, en una relación sumaria de méritos y publicaciones. E incluso que quizá ni siquiera sea esto lo más importante. No quiero por tanto dejar de expresar que el Dr. Solsona, D. Eduardo, tiene algo especial. Algo que hace sentir bien a sus pacientes, y a sus amigos. De lo primero no puedo dar testimonio directo, pero mi intuición raramente me falla. Es un magnífico clínico, en el amplio sentido de la palabra que aprendimos de nuestros maestros en la vieja Facultad de Medicina. Especial-

lista y profesional, sí, pero sin dejar de entender al paciente en su conjunto, y siendo muy humano, aplicando el ‘Ars Medendi’ que puede leerse en el libro abierto de la estatua yacente del frontispicio o fastigio sobre las columnas del acceso a este edificio. Lo segundo, la amistad, sí puedo asegurarlo personalmente. Es de los amigos con los que siempre se puede contar y a los que, en justa contrapartida, no se puede decir que no. Eduardo, gracias.

Y para concluir mi intervención, permítanme que realce, muy esquemáticamente, lo que considero más importante de su Discurso.

- 1º) Desmitificar las modas en medicina y cirugía. La importancia de saber ir contracorriente, navegando la controversia y haciendo un ‘challenge’ a la doctrina establecida, sobre todo cuando el objetivo pretende mejorar la calidad de vida del o la paciente a través de la conservación de un órgano como la vejiga, órgano hasta ahora tan esquivo a minoraciones en el ámbito quirúrgico. Hace bien el Prof. Solsona en decir que este estudio ha sido, cito literalmente, ‘una aventura clínica que ha marcado el curso de nuestro Servicio’.
- 2º) Creerse de verdad la medicina basada en pruebas y aplicarla alejándose de intuiciones clínicas empíricas. Cita el Dr. Solsona la frase del Prof. Whitmore: ‘usted no cree que este procedimiento sea eficaz, verdad, yo tampoco, pero hasta que los datos no lo confirmen tenemos que permanecer en la línea de trabajo’. Valorando así la importancia de la observación en la investigación clínica. La

ausencia de aleatorización no impide que podamos obtener conclusiones válidas y aplicables al tratamiento de los pacientes.

- 3º) Rigor en la utilización de técnicas como las de imagen, reconociendo sus limitaciones, la anatomía patológica y la biología molecular, tanto durante el estudio como en la proyección de futuro como investigación básica y multidisciplinar, donde radicará la garantía de la aplicación clínica de mañana.
- 4º) Los protocolos farmacológicos de elección, con quimioterápicos bien establecidos, pero generando un mejor conocimiento de su actividad y toxicidad, su coste-eficacia e impacto en la calidad de vida, sabiendo que estos elementos marcarán opciones de futuro aunque no necesariamente siempre superiores.
- 5º) Internacionalización. Necesidad de la comparación y validación de los resultados, superando las inevitables diferencias metodológicas y clínicas, los sesgos, las limitaciones de seguimiento, los errores de interpretación, entre otras restricciones insoslayables e insolubles que tiene la investigación clínica realizada en condiciones clínicas reales.

El dilema cirugía conservadora *vs.* radical seguirá en pie, esperando nuevas aportaciones biomoleculares, pero los centenares de pacientes que han tomado parte en este estudio con el máximo de los respetos a la deontología y ética médicas ha contribuido a hacer posible la opción de un mejor trata-

miento, más conservador, con mejor calidad de vida. Este es el orgullo y la servidumbre de la investigación clínica realizada en una magnífica institución como el Instituto Valenciano de Oncología.

La Real Academia de Medicina se congratula y se enriquece hoy con la entrada de un nuevo e ilustre académico, cuyo brillante discurso he tenido el privilegio de contestar. Felicito a esta dignísima corporación por acoger hoy, en este acto, al Dr. Eduardo Solsona, a quien con todo afecto damos un gran abrazo académico de bienvenida.

Muchas gracias.

He dicho.

