

Factores pronósticos en carcinoma transicional de vejiga post-cistectomía radical

Prognostic factors in transitional cell carcinoma of the bladder after radical cystectomy

Dres. Chernobilsky, V.*;
Villalba, K.*;
Sabas, M.***,
Favre, G.****,
Tejerizo, J. C.****;
Damia O.*****

Introducción: La cistectomía radical es considerada el tratamiento de primera elección para los pacientes afectados por carcinoma transicional infiltrante de vejiga. La evolución de la enfermedad se ve condicionada por diversos factores pronósticos como la extensión tumoral, el grado nuclear, y la presencia de adenopatías y metástasis a distancia. El objetivo de este trabajo es identificar, relacionar y evaluar las variables pronósticas en la sobrevida de los pacientes sometidos a una cistectomía radical por carcinoma transicional de vejiga.

Material y Métodos: Sobre 216 cistectomías radicales realizadas en el Servicio de Urología del Hospital Italiano de Buenos Aires entre enero de 1990 y junio de 2002 se seleccionaron aquellas con diagnóstico de carcinoma transicional de vejiga, ausencia de tratamientos neoadyuvantes o radiante, y ausencia de metástasis a distancia.

Resultados: Fueron evaluados 83 pacientes, la edad media fue 63,01 años y la sobrevida general promedio fue 79 meses (IC 95% 63-95). El análisis multivariado de edad, grado de infiltración tumoral y existencia de adenopatías positivas evidenció diferencia significativa en la variable de infiltración tumoral ($p=0,028$).

Conclusiones: Los pacientes con enfermedad que excede los límites de la vejiga, T3 y T4, presentaron una menor sobrevida a los cinco años de seguimiento.

PALABRAS CLAVE: Cistectomía radical; Factores pronósticos.

Introduction: Radical cystectomy is the gold standard for patients with invasive bladder carcinoma. The natural history is conditioned by several prognostic factors like tumoral extent, nuclear degree, positive lymph nodes and distant metastasis. The objective of this work was to identify, to relate and to evaluate the survival prognostic factors in patients who underwent radical cystectomy due to invasive bladder carcinoma.

Material and Methods: 216 radical cystectomy were carried out in the Service of Urology of the Hospital Italiano of Buenos Aires between January 1990 and June 2002. We select those with diagnostic of invasive bladder carcinoma, absence of neoadjuvant or radiant therapy and absence of distant metastasis.

Results: 83 patients were evaluated, median age was 63 years and general survival was 79 months (IC 95% 63-95). Tumoral extent showed significant difference ($p=0,028$) in the multivariate analysis (age, tumoral extent and positive lymph nodes).

Conclusion: Patients with disease that exceeds the limits of the bladder, T3 and T4, presented a small survival in five years of follow-up.

KEY WORDS: Radical cystectomy; Prognostic factors.

Servicio de Urología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

* Jefe de residentes. Servicio del Urología del Hospital Italiano de Bs. As.

** Residente. Servicio del Urología del Hospital Italiano de Bs. As.

*** Jefe de residentes. Servicio Anatomía Patológica del Hospital Italiano de Bs. As.

**** Médico de planta. Servicio de Urología del Hospital Italiano de Bs. As.

***** Jefe del Servicio del Urología del Hospital Italiano de Bs. As.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células transicionales de la vejiga es, en frecuencia, el segundo tumor maligno del tracto genitourinario, representando el 7% del total de cánceres en el sexo masculino y el 2% en el femenino.¹ Clásicamente se dividen en superficiales e infiltrantes, según respeten o no la muscular propia de la vejiga. Al momento del diagnóstico, las neoplasias infiltrantes representan entre el 20 y el 30% del total, requiriendo un tratamiento precoz y agresivo con el fin de controlar la enfermedad.²

Actualmente en muchos centros, la cistectomía radical es considerada el tratamiento de primera elección en este grupo de pacientes.³ Varios autores consideran que la evolución de esta enfermedad se ve condicionada en gran medida por diversos factores pronósticos, como la extensión tumoral, el grado nuclear, y la presencia de adenopatías y metástasis a distancia. Estos elementos son importantes para la evaluación e implementación de un adecuado tratamiento.^{1,4-7}

El estudio diferido de las cadenas ganglionares obtenidas por linfadenectomía bilateral durante la cistectomía radical, constituye un procedimiento imprescindible para la estadificación loco regional.^{8,9} Algunos autores sostienen además que dicho acto, podría comportarse como una medida terapéutica, aumentando la sobrevida libre de enfermedad.^{10,11} A pesar de esto, no existe un consenso uniforme respecto de los límites anatómicos y número mínimo de ganglios a extraer. En una publicación reciente *Stein J., Cai J., Groshen S., y Skinner D.*, plantean la importancia de conocer el número de ganglios metastásicos, así como la densidad ganglionar (*lymph node density*). Este último y novedoso concepto, definido como el número de ganglios positivos en relación con el número total de ganglios resecaados, representaría un nuevo factor pronóstico a considerar.¹²

El objetivo de este trabajo es identificar, relacionar y evaluar las variables pronósticas en la sobrevida de los pacientes sometidos a una cistectomía radical por carcinoma transicional de vejiga.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Servicio de Urología del Hospital Italiano de Buenos Aires, se efectuaron 216 cistectomías radicales, en el período comprendido entre enero de 1990 y junio de 2002. De éstos, 144 pacientes, presentaban un correcto registro histopatológico de la pieza de resección como de la linfadenectomía pélvica bilaleral.

Con el propósito de obtener un grupo homogéneo de pacientes, se seleccionaron aquéllos que cumplieran con los siguientes requisitos: diagnóstico de carcinoma

transicional de vejiga, ausencia de tratamientos neoadyuvantes o radiante, y ausencia de metástasis a distancia en los estudios imagenológicos. De los 61 pacientes descartados, 9 fueron perdidos en su seguimiento, 17 presentaban tumores no transicionales de vejiga y 3 patología vesical no neoplásica, 13 realizaron tratamiento neoadyuvante, 15 terapia radiante y 4 debutaron con metástasis a distancia.

Los pacientes fueron evaluados mediante anamnesis, examen físico completo, ecografía, laboratorio y cistofibroscoopia. El diagnóstico fue confirmando en todos los casos mediante el estudio histopatológico obtenido por resección transuretral. Para completar su estadificación clínica, se efectuó tomografía computada y/o resonancia nuclear magnética abdomino-pelviana.

Los criterios histológicos para indicar la cistectomía radical fueron: la existencia de un estadio tumoral T2 o mayor, T1 GIII recidivado, y carcinoma *in situ* (CIS) difuso o recidivado en más de una oportunidad.

Para su análisis, hemos dividido esta población de pacientes en: tumor localizado a la vejiga (estadios CIS, T1 y T2), y tumor avanzado (estadios T3 y T4), y en bajo grado nuclear (GI y II), y en alto grado nuclear (G III, IV y CIS).¹³

En todos los pacientes se realizó una cistectomía radical con linfadenectomía bilateral, que incluyó los ganglios ilíacos primitivos y obturadores, comprendidos en el cuadrilátero limitado entre la bifurcación de la arteria ilíaca primitiva, el borde medial de la arteria ilíaca externa hasta el comienzo del canal femoral, y el borde lateral de la arteria ilíaca interna por dentro, hasta visualizar el nervio obturador libre de tejidos blandos.

Las derivaciones urinarias utilizadas fueron: 26 incontinentes (23 *Bricker* y 3 ureterostomía cutáneas) y 57 continentales (8 *Indiana Pouch*, 14 *Mainz II*, 4 *Studer*, y 31 vejiga ileal *Padovana*), según criterio del médico interviniente y conformidad del paciente.

Todos los pacientes fueron seguidos rutinariamente cada tres meses en el primer año, de cuatro a seis meses en el segundo año, y semestralmente en los años subsiguientes. El control incluyó examen físico, laboratorio de sangre y orina, y estudios de imágenes. La interurrencia de complicaciones relacionadas con la cirugía o el tipo de derivación, como ser infecciones, estenosis anastomóticas, o trastornos metabólicos fueron tratados según el caso.

El seguimiento medio fue de 79 meses (0 a 162 meses). La sobrevida fue calculada desde el momento de efectuada la cistectomía hasta la fecha de fallecimiento.

Análisis estadístico: En las variables de edad, infiltración tumoral, grado tumoral y adenopatías metastásicas se realizaron curvas de *Kaplan-Meier* y comparación

de probabilidad estadística diferencial entre los distintos grupos dentro de la misma variable.¹⁴ Para el análisis multivariado se utilizó el modelo de regresión logística de *Cox*, también con test de probabilidad. La búsqueda de asociación de factores se realizó mediante Test de correlación de *Pearson*. Todas estas funciones fueron implementadas a través de *software* especializado (STATISTIX^R).

RESULTADOS

Fueron evaluados 83 pacientes, 74 varones y 9 mujeres. La edad media fue 63,01 años (37-81 años, SD 10,22). La sobrevida general promedio fue 79 meses (IC 95% 63-95). A los cinco años se encontraron vivos el 45,77% de los pacientes. Gráfico N° 1.

Curva de sobrevida

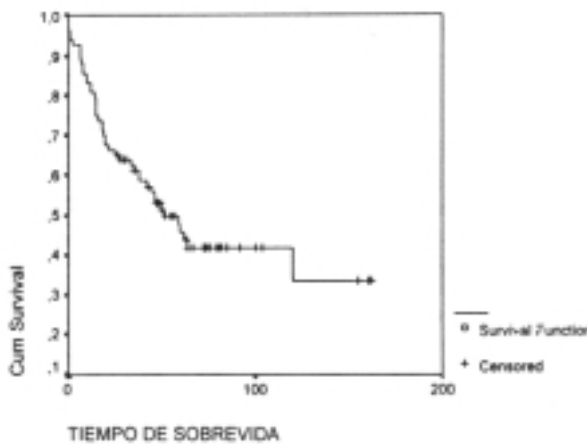


Gráfico N° 1. Sobrevida general

Infiltración tumoral: Los resultados de la sobrevida a los cinco años en relación con la infiltración tumoral se muestran en la Tabla N° 1. No hallamos diferencias estadísticas significativas entre los diferentes grupos ($p = 0,849$).

	CIS	T1	T2	T3	T4
Casos	6 (7,22%)	3 (3,61%)	21 (25,3%)	37 (44,57%)	16 (19,27%)
Sobrevida	6 (100%)	2 (66,67%)	11 (56,57%)	15 (39,63%)	4 (23,44%)

Tabla N° 1. Análisis según infiltración tumoral.

Sin embargo, al analizarla dividiendo a la población en tumores localizados y avanzados, encontramos un valor de 69,42% y 34,03% respectivamente ($p = 0,018$). Gráfico N° 2.

Curva de sobrevida

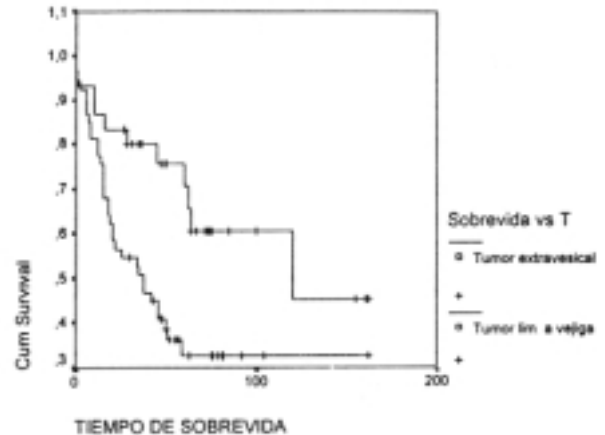


Gráfico N° 2. Curvas de sobrevida según infiltración tumoral.

Grado tumoral: Tomando todos los grados tumorales como variables independientes, la diferencia en las curvas de sobrevida entre éstos no fue significativa ($p = 0,6075$). Tabla N° 2.

	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	CIS
Casos	-	13 (15,66%)	49 (59,03%)	15 (18,07%)	6 (7,22%)
Sobrevida	-	6 (47,38%)	22 (43,96%)	4 (26,67%)	6 (100%)

Tabla N° 2. Análisis según grado tumoral

Asimismo la división en tumores de bajo grado (II) y tumores de alto grado (III, IV), tampoco mostró diferencia estadística significativa. ($P = 0,298$)

Adenopatías metastásicas: Se diagnosticaron 22 pacientes con ganglios positivos (26,5%), siendo la sobrevida 31,02% a los 5 años. En 61 (73,5%) con ganglios negativos ésta fue 51,02% ($p = 0,019$). La evolución en la sobrevida se puede observar en el Gráfico N° 3.

Con el fin de efectuar un análisis más detallado de la influencia de este último factor, se dividió a los pacientes en forma aleatoria, en tres grupos con respecto al número de ganglios positivos, definiendo al primero

Curva de sobrevida

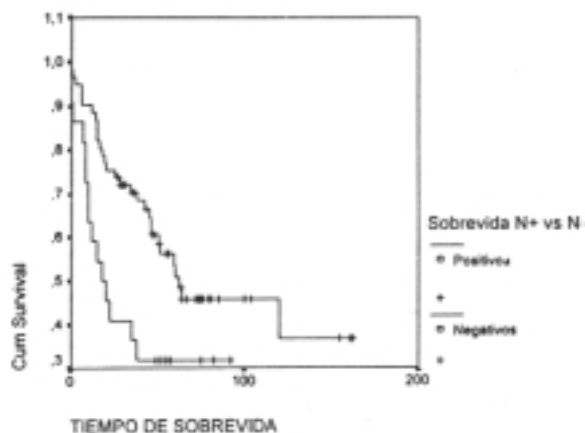


Gráfico Nº 3. Sobrevida según adenopatías metastásicas

entre 1 y 4 ganglios, al segundo entre 5 y 8, y al tercero más de 9. Se pudo observar que no existen diferencias, siendo la sobrevida a los cinco años en el primer grupo de 30,77%, y en el segundo y tercero de 33,33% ($p = 0,925$).

En esta variable, tampoco encontramos correlación entre la sobrevida y la densidad ganglionar mediante test de *Pearson*. ($p = 0,195$).

El análisis multivariado, con modelo de regresión logística de Cox, de la edad, el grado e infiltración tumoral y existencia de adenopatías positivas evidenció diferencia significativa en la variable de infiltración tumoral ($p = 0,028$).

DISCUSIÓN

El conocimiento de los factores predictivos de la sobrevida en el cáncer de vejiga implica un valor superlativo con el fin de brindar una terapia óptima a nuestros pacientes. En este trabajo se realiza un análisis retrospectivo, en forma individual y multivariada de un grupo de factores pronósticos, en una cohorte homogénea de pacientes a los que se les realizó una cistectomía radical y linfadenectomía bilateral.

Existe el consenso que la cistectomía radical es el tratamiento de elección para los tumores infiltrantes de vejiga, según se concluye en trabajos con seguimiento a largo plazo.^{7,15} Más discutida se encuentra esta indicación en pacientes con CIS o TI GIII recidivado, e incluso en pacientes con una infiltración de la lámina propia, pero con un volumen tumoral menor a 3 cm.

Varios autores coinciden en que los ganglios positivos, la edad, el grado tumoral y el estadio patológico del

tumor primario son factores determinantes de la sobrevida.^{7,16}

En nuestro trabajo, la cantidad de pacientes con ganglios positivos y su sobrevida a cinco años es similar a las grandes series publicadas en la literatura, rondando entre un 25 a 35% para ambas.¹⁶ La sobrevida es menor en pacientes con adenopatías metastásicas. Estudios recientes, sugieren que además del número de ganglios positivos es importante la extensión de la disección ganglionar.^{8-10,15-17} *Leissner y cols.* y *Poulsen y cols.* refieren que cuando mayor es la extensión y el número de ganglios extraídos, mejor es la sobrevida de los pacientes.^{9,10} El concepto de densidad ganglionar parecería tener importancia como factor pronóstico independiente, como se desprende de varias publicaciones recientes.^{12,18} En contraposición, un estudio del *Memorial Sloan-Kettering Center* analizó 140 pacientes con ganglios positivos y concluyó que el número de ganglios positivos influye en forma significativa en la recurrencia de la enfermedad no trasladándose esta diferencia en la sobrevida específica por cáncer.⁶ En nuestra serie no observamos diferencias en la sobrevida al analizar el número de ganglios positivos, siendo sólo de valor pronóstico la existencia de los mismos. Podría inferirse que si la carga tumoral linfática y la extensión de la linfadenectomía son variables importantes, la densidad ganglionar también debería serlo. Estudios a largo plazo aclararán estas dudas.

El estudio del grado tumoral no mostró diferencias en sus distintos grados. Este resultado difiere con otras publicaciones donde este factor pronóstico se presenta como significativo.

En el análisis estadístico de la sobrevida, tomando como variable independiente la infiltración tumoral, se demuestra con claridad que la progresión de la enfermedad por fuera de los límites de la pared vesical marca un pronóstico desfavorable. Resultados similares han sido publicados en la literatura por importantes centros.^{1,4}

CONCLUSIONES

Los pacientes con enfermedad que excede los límites en la vejiga, T3 y T4 presentaron una menor sobrevida a los cinco años de seguimiento.

No se hallaron diferencias estadísticas en las curvas de sobrevida con respecto al grado de diferenciación celular.

La presencia de metástasis ganglionares implicó una menor sobrevida. Sin embargo, no se evidenció correlación entre la sobrevida y el número de ganglios afectados, ni la densidad ganglionar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frazier, H.; Robertson, J.; Dodge, R. y Paulson, D.: The value of pathological factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer*, 71: 3993, 1993.
2. Silverman, D. y col.: Epidemiology of bladder cancer. *Hematol. Oncol., Clin. North. Am.*, 6: 1, 1992.
3. Lerner, S.; Skinner, E. y Skinner, D.: Radical cystectomy in regionally advanced bladder cancer. *Urol. Clin. N. Amer.*, 19: 713, 1992.
4. Bassi, P.; Ferrante, G.; Piazza, N.; Spinadin, R.; Carando, R.; Pappagallo, G. y Pagano, F.: Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patients cohort. *J. Urol.*, 161: 1494, 1999.
5. Lerner, S.; Skinner, D.; Lieskovsky, G.; Boyd, S.; Grashen, S.; Ziogas, A.; Nichols, P y Hopwood, B.: The rationale of en bloc pelvic noded dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. *J. Urol.*, 149: 758, 1993.
6. Viewig, J.; Withmore, W.; Herr, H.; Sogani, P.; Russo, P.; Sheinfeld, J. y Fair, W.: The role of pelvic lymphadenectomy and radical cystectomy for lymph node positive bladder cancer. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *Cancer*, 73: 3020, 1994.
7. Stein, J. P.; Lieskovsky, G. y Cote, R. y col.: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1054 patients. *J. Clin. Oncol.*, 19: 666, 2001.
8. Skinner, D. G.: Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvis node dissection can make difference. *J. Urol.*, 128: 34, 1982.
9. Leissner, J.; Hohenfellner, R.; Thuroff, J. W.; Wolf, H. K.: Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, significance of staging and prognosis. *BJU Int.*, 85: 817, 2000.
10. Poulsen, A.; Horn, T. y Steven, K.: Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J. Urol.*, 160: 2015, 1998.
11. Viewig, J.; Gschwend, J.; Herr, H. y Fair, W.: Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J. Urol.*, 161: 449, 1999.
12. Stein, J.; Cai, J.; Groshen, S. y Skinner, D.: Risk factors for patients with pelvic node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: the concept of lymph node density. *J. Urol.*, 170: 35, 2003.
13. Fleming, I.; Cooper, J.; Henson, D.; Hutter, R.; Kennedy, B.; Murphy, G. y col.: AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott- Raven, p. 241, 1997.
14. Kaplan, E. y Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observation. *J. Amer. Stat. Assoc.*, 53: 457, 1958.
15. Dalbagni, G.; Genega, E.; Halshibe, M. y col.: Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J. Urol.*, 165: 1111, 2001.
16. Milis, R.; Turner, W.; Fleischmann, A.; Markwalder, R.; Thalmann, G.; Studer, U.: Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J. Urol.*, 166: 19, 2001.
17. Herr, H.; Bochner, B.; Dalbagni, G.; Machele, S.; Reuter, U. y Bajorin, D.: Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J. Urol.*, 167: 1295, 2002.
18. Knap, M.; Lundbeck, F. y Overgaard, J.: The role of pelvic lymph node dissection as a predictive and prognostic factor in bladder cancer. *Eur. J. Cancer*, 39 (5): 604, 2003.