

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

FACTORES PRONÓSTICOS
EN EL
TRATAMIENTO ADYUVANTE
DEL
CÁNCER DE VEJIGA

TRABAJO DE INVESTIGACION

Convocatoria septiembre 2013

Autora: Nuria Pardo Aranda

Directores: Rafaell Rosell i Costa

Albert Font Pous

Certificado del director del trabajo de investigación

El Dr. Rafael Rosell Costa, Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, con ejercicio en la unidad Docente del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona (Barcelona) y Jefe del Servicio de Oncología Médica del Instituto Catalán de Oncología del Hospital Germans trias i Pujol

El Dr. Albert Font Pous, Doctor en Medicina y Coordinador del Servicio de Oncología Médica del Instituto Catalán de Oncología del Hospital Germans Trias i Pujol

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado “FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CANCER DE VEJIGA” ha estado realizado bajo nuestra supervisión por la licenciada y especialista en oncología médica Nuria Pardo, encontrándose en condiciones de presentar el trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna (curso 2012/2013), en la convocatoria de septiembre

Rafael Rosell Costa

Albert Font Pous

Barcelona a 2 de septiembre de 2013.

INDICE

Resumen

1. Introducción

1.1. Epidemiología -----	5
1.2. Biología molecular -----	5
1.3. Histopatología -----	7
1.4. Diagnóstico -----	7
1.5. Tratamiento -----	9

2. Justificación y Objetivos ----- 14

3. Material y métodos ----- 15

4. Resultados

4.1. Características de los pacientes -----	17
• Variables clínicas -----	17
• Variables relacionadas con el tratamiento -----	18
• Variables patológicas -----	20
4.2. Análisis de la supervivencia global -----	22
4.3. Relación de la supervivencia global con variables clínicas y patológicas -	
23	

5. Discusión ----- 30

6. Conclusión----- 37

7.Referencias bibliográficas----- 38

RESUMEN

El cáncer de vejiga es el cuarto tumor más frecuente en hombres. Cada años se diagnostican mas de 1300 casos anuales siendo más frecuentes en hombre.

El diagnóstico y tratamiento del cáncer de vejiga es multidisciplinar,siendo necesario el trabajo conjunto de especialistas como el urólogo,el anátomopatologo,el radiólogo y el oncólogo.

En este estudio se analizan 70 pacientes diagnosticados de carcinoma urotelial estadio II - estadio IV por afectación ganglionar resecables de inicio en el Hospital Germans Trias y Pujol entre 1994 y 2011.El objetivo es analizar cuales son los factores pronósticos que determinan la realización del tratamiento adyuvante

Se obtuvo una supervivencia global del 35% a 5 años.La edad fue un factor pronóstico: pacientes menores de 70 años alcanzaban una mediana de supervivencia de 77 meses frente a 18 meses en pacientes mayores de 70 años(p:0,0007)

Si analizamos las variables patológicas se observa que la afectación ganglionar si que mostró una significación estadística de manera que pacientes sin afectación ganglionar tenía una mediana de supervivencia de 77 meses con una supervivencia global a 5 años del 58% frente a los pacientes con afectación ganglionar que se evidenció una mediana de supervivencia de 26 meses con una supervivencia a 5 años del 18%(p:0,017).

La afectación linfovascular también evidenció una peor supervivencia con una mediana de 14 meses frente a 40 meses ante la ausencia de invasión linfovascular(p:0,04).

Conclusión:En nuestra serie de pacientes la quimioterapia adyuvante en cáncer de vejiga resecables aporta un beneficio cuando existe afectación ganglionar y linfovascular.

INTRODUCCION

1.1 Epidemiología

El cáncer de vejiga es el cuarto más frecuente de todos los cánceres en hombres y el 8º más común en mujeres (1). Se diagnostican más de 13000 casos anuales , lo que representa el 9,4% de los tumores del sexo masculino y 2,4% de los femeninos. En EEUU es 3 veces más frecuente en hombres que en mujeres. La media de edad es de 65 años y por lo tanto a la hora del manejo hay que tener en cuenta las comorbilidades. La mayor incidencia del cáncer de vejiga se da en países desarrollados como Europa, Norte América y Australia.

Uno de los factores de riesgo más importantes asociado es el tabaco, con un aumento del riesgo estimado de desarrollar cáncer de vejiga del 50-60% en hombres y 20-30% en mujeres (con respecto a los no fumadores)

1.2. Biología molecular del cáncer de vejiga

Diferentes alteraciones genéticas están implicadas en la carcinogénesis del cáncer de vejiga. Oncogenes como ERB2, un receptor de la tirosín quinasa de la familia de EGFR esta amplificado y sobre expresado desde una 10% hasta un 50% de los casos en los tumores invasivos. El significado pronóstico es incierto .

Más de un 70% de los tumores invasivos sobreexpresan el gen EGFR y esto se asociado a un peor pronóstico (2). Tanto EGFR como ERBB2 pueden ser posibles dianas terapéuticas (3).

Los genes supresores de tumores (p53, RB1 , PTEN) también se han visto implicados en el cáncer de vejiga invasivo. El gen p53 tiene un papel fundamental en el control de la proliferación celular, en la apoptosis y en la estabilidad genética. La sobreexpresión de p53 ha sido el marcador más investigado en las últimas décadas (4) . Pero la mayoría de estas mutaciones se truncan o se hacen inestables siendo difíciles de detectar , por lo que no se ha visto que sea un marcador pronóstico útil.

El gen del retinoblastoma (RB) se localiza en el cromosoma 13q14, y se inactiva por mutación ó delección en más de un 50% de los tumores infiltrantes. Codifica una proteína que tiene un papel muy importante en la regulación del ciclo celular. Al ser fosforilada libera un factor de transcripción E2F e induce la transcripción de genes

que se requieren para la síntesis del ADN (5)

Existen datos que indican que las alteraciones combinadas de las proteínas p53, p21 y pRB podrían influir en el pronóstico de los pacientes con cáncer de vejiga(6).

Se ha demostrado que la expresión de PTEN (fosfatidilinositol-3, 4,5-trifosfato 3-fosfatasa), que es una fosfatasa multifuncional de la vía PI3K puede estar reducida en el cáncer urotelial, siendo más frecuente en tumores invasivos y asociada con alteraciones en el gen p53. Por ello, el 41% de los tumores con p53 alterado presentan disminución de la expresión de PTEN y esto se asociaría con un peor pronóstico de los pacientes. (7)

Además la vía PI3K también puede ser activada por receptores tirosinquinasa como EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) y Her2 neu (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*)

A pesar de que la evidencia es conflictiva puede existir sobreexpresión de EGFR y Her2neu en algunos subgrupos de pacientes. El alto nivel de expresión de EGFR se ha asociado con alto grado tumoral y estadio y con una disminución del intervalo libre de recurrencia (8,9)

Gene (Cytogenetic Location)	Alteration	Frequency (%) (Ref.)
ONCOGENES		
<i>HRAS</i> (11p15)/ <i>NRAS</i> (1p13)/ <i>KRAS2</i> (12p12)	Activating mutations	10–15 (60, 199–201)
<i>FGFR3</i> (4p16)	Activating mutations	0–34 (40, 42, 49, 54)
<i>ERBB2</i> (17q)	Amplification/overexpression	10–14 amplification (87, 89, 207)
<i>CCND1</i> (11q13)	Amplification/overexpression	10–20 amplification (72, 202, 208)
<i>MDM2</i> (12q13)	Amplification/overexpression	4 amplification (103, 203)
<i>E2F3</i> (6p22)	Amplification/overexpression	9–11 amplification in $\geq T1$ (108, 111)
TUMOR SUPPRESSOR GENES		
<i>CDKN2A</i> (9p21)	Homozygous deletion/methylation/mutation	HD20–30 (21, 23, 24) LOH ~60 (17)
<i>PTCH</i> (9q22)	Deletion/mutation	LOH~60(25,26) Mutation frequency low
<i>DBC1</i> (9q32–33)	Deletion/methylation	LOH ~60 (38, 204)
<i>TSC1</i> (9q34)	Deletion/mutation	LOH~60(3133,39) Mutation ~12
<i>PTEN</i> (10q23)	Homozygous deletion/mutation	LOH 30–35 (129–131, 133, 134); mutation 17
<i>RBI</i> (13q14)	Deletion	37% (117–119)

(10)

1.3. Histopatología

Existen diferentes histologías, siendo la más frecuente la urotelial . De estas el 90% se originan en la vejiga, un 8% en la pelvis renal y tan solo un 2% a nivel ureteral. En una menor medida pueden aparecer tumores de origen escamosos(3%), adenocarcinoma (2%) y, en un 1% de los casos pueden ser de célula pequeña. La mayoría de los carcinomas transicionales llegan al epitelio, esto implica tumores de bajo grado, papilares y no invasivos.

1.4. Diagnóstico

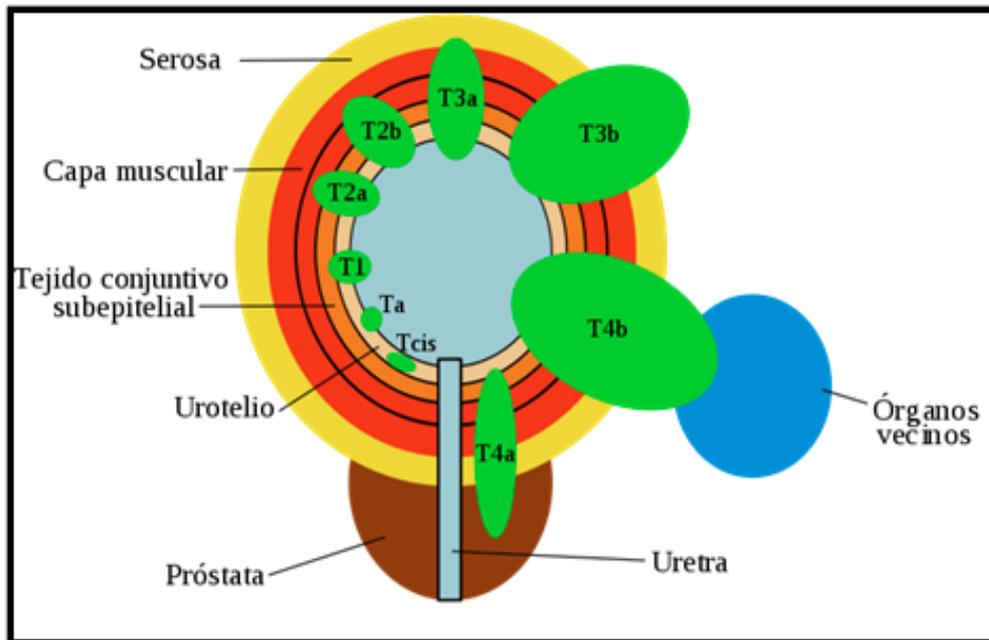
Existen dos tipos de tumores. En primer lugar, tumores no invasivos los cuales se dividen en a) papilomas no invasivos o carcinomas (Ta), b) tumores que invaden la lámina propia (T1) y c) CIS (Tcis). Aproximadamente un 70% de los casos al diagnóstico son no invasivos. A pesar de su resección hasta un 30% recaen transformándose en invasivos en un 10-20% de los casos (1). El diagnóstico inicialmente es mediante cistoscopia con citología. Ante la sospecha se procede a la realización de una prueba de imagen de la zona pélvica. En segundo lugar, los tumores invasivos. Son tumores más agresivos y se llaman invasivos porque sobrepasan la lámina propia. Aquí el diagnóstico no solo requiere una cistoscopia, sino que además hay que añadir una prueba de imagen para descartar la afectación a distancia. Posteriormente es debe realizar una resección transuretral (RTU) para una correcta estadificación y para ello es necesario que el músculo de la vejiga este incluido en la parte reseçada.

La estadificación se valora a través de la clasificación del TNM de la *American Joint Committee of Cancer /Union Internationale Contre le Cancer* de los tumores malignos que es el método más usado para la estadificación de los tumores (11) que consiste en evaluar el tumor en función de la extensión (T), el grado de diseminación (N) y la presencia de metástasis a distancia (M)

Tabla 2A CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA TNM DE CÁNCER DE VEJIGA
(AJCC, 7ma edición 2010).

T Tumor primario (pT)	
pTX	Tumor primario no valorable
pT0	No evidencia de tumor primario
pTa	Carcinoma papilar no invasivo
pTis	Carcinoma in situ " tumor plano"
pT1	El tumor infiltra el tejido conectivo subepitelial
pT2	El tumor invade el músculo vesical
pT2a	El tumor invade el músculo superficial (mitad interna)
pT2b	El tumor invade el músculo profundo (mitad externa)
pT3	El tumor invade el tejido graso perivesical
pT3a	El tumor invade microscópicamente el tejido graso perivesical
pT3b	El tumor invade macroscópicamente el tejido graso perivesical
pT4	El tumor invade próstata, útero, vagina, pared pélvica, pared abdominal.
pT4a	El tumor invade próstata, útero, vagina.
pT4b	El tumor invade pared pélvica, pared abdominal
N Ganglios linfáticos regionales (pN)	
N1	Metástasis en un único ganglio linfático de pelvis verdadera(hipogástrico, obturador, ilíaco externo ó presacro)
N2	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos en pelvis verdadera
N3	Metástasis en ganglios linfáticos iliacos comunes.
M Metástasis a distancia	
MX	No se puede valorar
M0	No hay metástasis
M1	Metástasis a distancia

ESTADIO	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a/b	N0	M0
III	T3a/b y T4a	N0	M0
IV	T4b	N0	M0
	Cualquier T	N1-3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1



1.5 Tratamiento

1.5.1 Cirugía

El tratamiento fundamental en los tumores invasivos es la cirugía consiguiendo un mejor control local y se obtiene información del pronóstico del tumor. (12) A los hombres se les realiza una cistoprostatectomía y en las mujeres se incluye la histerectomía. Posteriormente se realiza una reconstrucción mediante intestino realizándose una neovejiga o bien la formación de un estoma. Solo en un 5% de los casos se realiza una cistectomía parcial cuando el tumor está en la cúpula siempre y cuando no haya asociado carcinoma in situ. En pacientes con tumores localizados (\leq pT2N0M0), la cirugía obtiene una supervivencia a 5 años superior al 80% , mientras que en tumores con extensión extravesical (pT3-4aN0M0) esta porcentaje es del 40-50% y en pacientes con afectación ganglionar pélvica (pTxN1-3M0), la tasa de curación es únicamente del 15-35% (13). La linfadenectomía forma parte de la cirugía, de manera que cuanto más amplia sea aumenta la supervivencia y disminuye la recaída local (14). La linfadenectomía debe incluir ganglios de la iliaca común, iliacos intercomunes, grupos iliacos internos y grupos obturadores bilateralmente. Respecto a la extensión de la linfadenectomía no existe consenso acerca del número de ganglios que se han de disecar. (15).

1.5.2 Radioterapia

El papel de la radioterapia adyuvante es controvertido Pero existen algunos estudios (16) donde se ha visto que mejora el control local y aumenta la supervivencia libre de progresión a 5 años en pacientes pT3 y pT4. porque estos tumores tienen un riesgo de recaída local de un 32% y un riesgo de márgenes afectados de un 68%. (17) Es en estos pacientes donde es razonable administrar un tratamiento adyuvante aunque todavía hacen faltan más estudios

1.5.3 Quimioterapia

Con el objetivo de mejorar la supervivencia entraría en juego el papel de la quimioterapia perioperatoria (neoadyuvante –adyuvante). Todas estas evidencias sugieren la evidencia de micrometástasis ya al diagnóstico. Sin embargo es necesario esclarecer diferentes aspectos para poder escoger el mejor tratamiento perioperatorio , incluyendo el tiempo entre la cirugía y el tratamiento médico, el esquema adecuado, pero sobretodo el poder individualiza cada caso para poder escoger tratamiento perioperatorio que mejor se ajuste a cada paciente. Una de las mayores limitaciones para poder escoger el mejor tratamiento es el correcto estadiaje debido a la discordancia que existe entre el diagnóstico clínico y patológico. Alrededor de dos tercios de los pacientes con afectación confinada a vejiga (T2) están mal estadiados (18). Se habla de establecer unos nomogramas previos pero en estudios como el de Karaviewicz el uso de nomomogramas solo mejoró un 4% el acierto frente a la rutina del estadiaje habitual (19).

Quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino obtiene un beneficio en supervivencia global entre un 5-7% tras cistectomía. A pesar del nivel 1 de evidencia esta estrategia no es muy utilizada. En muchas instituciones, los médicos recomiendan el tratamiento quirúrgico de entrada considerando la neoadyuvancia una forma de sobretratamiento a diferencia del tratamiento postcirugía que es seleccionado en determinados pacientes con factores de riesgo basados sobre todo en la anatomía patológica del tumor,

En cuanto al tratamiento adyuvante los estudios publicados hasta ahora en la adyuvancia son menos convincentes y no existen datos claros que permitan establecer las indicaciones.

La presencia de micrometástasis ocultas es otra de las causas de la recaída local y a

distancia. (20). Desafortunadamente no existen a día de hoy artículos concluyentes sobre el beneficio del tratamiento adyuvante (21). Por estos motivos se ha planteado este estudio con el objetivo de poder aportar mas información sobre el papel de la quimioterapia adyuvante y cuales son sus condicionantes a la hora de poder aplicarla.

En este cuadro se muestra un resumen de los estudios publicados hasta ahora

ESTUDIO	REGIMEN QT	PACIENTES (N)	OBSERVACIONES
Skinner , 1991 (22)	CAP	91	Beneficio adyuvancia (pocos ptes)
Stockle , 1992 (23)	M-VAC/M- VEC	49	Beneficio adyuvancia (no tto recidiva)
Studer , 1994 (24)	CDDP	77	No beneficio
Freiha , 1996 (25)	CM	83	No beneficio para NOM0
Bono , 1997 (26)	CMV	50	Beneficio en ILE
Otto, 2001 (27)	M-VEC	108	No beneficio
Paz- Ares, 2010 (28)	GEM+CDDP+Paclit		Beneficio
Cogneti, 2011 (29)	GEM + CDDP	194	No beneficio

CAP: cisplatino, adriamicina, ciclofosfamida,; M-VAC: metrotexate, adriamicina ciclofosfamida, vinblastina; M-VEC : metrotexate, vinblastina, epirrubicina ; Gem: gemcitabina,; CDDP: cisplatino

En la práctica clínica, la opción terapéutica más habitual en pacientes con carcinoma vesical infiltrante es la cistectomía seguido de quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores de alto riesgo (pT3-4 y/o ganglios regionales afectos), a pesar de que los estudios publicados hasta la actualidad aportan una evidencia menos sólida sobre la quimioterapia adyuvante respecto al tratamiento neoadyuvante. Así los primeros estudios comentados anteriormente que se publicaron en los 90 presentaban numerosas limitaciones metodológicas que condicionaban sus resultados. (22,24).

En el estudio llevado a cabo por la universidad de california (22) se reclutaron a 91 pacientes donde se aleatorizaba a recibir tratamiento quimioterapia con CAP

(ciclofosfamida + doxorubicina + cisplatino) frente a observación en pacientes con afectación ganglionar, pT3 o pT4. Se apreció una mejoría de la supervivencia de 4.3 años comparado con 2,4 años en los pacientes que no recibieron tratamiento alguno ($p:0,0062$), siendo la afectación ganglionar la variable más importante.

En el estudio del grupo alemán (23) se reclutaron 49 pacientes que aleatorizaron a recibir tratamiento con MVAC o MVEC versus control. El estudio se tuvo que cerrar antes porque se objetivó un mejor pronóstico de los pacientes que recibieron quimioterapia objetivando una disminución del riesgo de recaída con un $p:0,0007$

En el meta-análisis publicado en el 2005, se evidenció un beneficio del 9% en la supervivencia a 3 años y una disminución en el riesgo de muerte del 25% en los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante, aunque se incluyeron únicamente 491 pacientes en el análisis (21). En los últimos años se han llevado a cabo 3 estudios aleatorizados para definir el papel de la quimioterapia adyuvante. Sin embargo, a pesar de su correcto diseño, los resultados vienen limitados por el cierre precoz debido a un bajo ritmo en la inclusión de pacientes. En el estudio prospectivo italiano (29), comparó tratamiento adyuvante con cisplatino más gemcitabina frente observación en pacientes cistectomizados pT2 grado 3, pT3-4 N0-2. No se evidenciaron diferencias en la supervivencia en los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante con CG respecto a los tratados con cistectomía, aunque únicamente el 62% de pacientes recibieron el esquema de tratamiento previsto

Por el contrario, en el estudio del SOGUG (28), en los pacientes tratados con cisplatino, gemcitabina, paclitaxel a los 30 meses de seguimiento de los pacientes se observó un aumento de la supervivencia global en el grupo que recibió tratamiento onco-específico con una supervivencia global a 5 años del 60% respecto al grupo control que se obtuvo una supervivencia del 29% ($p<0.0009$). También se encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia libre de progresión con una $p>0,001$

En el tercer estudio (EORTC 30994), en el que se compara la quimioterapia adyuvante (CG, M-VAC, DD-MVAC) con el tratamiento en el momento de la recaída también fue cerrado precozmente tras incluir 242 de los 660 pacientes previstos y se está a la espera de los resultados (30)

En la actualidad no disponemos de datos concluyentes para recomendar el tratamiento neoadyuvante o adyuvante. Solo un estudio publicado ha comparado

ambos tratamientos. En este estudio, se comparó un esquema con 2 ciclos de M-VAC preoperatorio seguido de 3 ciclos tras cistectomía con 5 ciclos de M-VAC adyuvante. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia, aunque un dato destacable fue que un 97% de pacientes pudieron recibir los 2 ciclos de MVAC preoperatorio, mientras que únicamente el 77% de pacientes recibieron 2 o más ciclos de tratamiento adyuvante (44). Diversas evidencias indican que el tratamiento neoadyuvante puede ser factible en un mayor porcentaje de pacientes que la adyuvancia. Un tercio de pacientes tratados con cistectomía presentan complicaciones postoperatorias que determinan la imposibilidad de dar quimioterapia (27), asimismo un 40% de pacientes pueden presentar un deterioro función renal tras la cistectomía que impida administrar un esquema de quimioterapia con cisplatino (28).

2. OBJETIVO

- 1- Determinar el valor de la quimioterapia adyuvante y los posibles factores pronósticos y predictivos de respuesta en pacientes con cáncer de vejiga
- 2- Analizar la corrección de las variables clínicas , y patológicas con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad

3. MATERIALY MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio pacientes diagnosticados de cáncer transicional de vejiga, estadio II-III del Servicio de Oncología Médica del Hospital Germans Trías y Pujol desde el 1993 hasta el 2010. Se analizaron de forma retrospectiva 70 pacientes.

Las variables analizadas fueron:

3.1. Variables clínicas basales

- Edad: media y en función de mayores o menores de 70 años
- Sexo
- ECOG: es la escala para la evaluación objetiva del estado del paciente y para determinar el tratamiento más apropiado par el paciente de acuerdo a sus facultades.
 - . *ECOG 0*: vida activa sin ningún tipo de restricción
 - . *ECOG 1*: no puede realizar trabajos muy forzosos pero es capaz de ir a su trabajo
 - . *ECOG 2*: capaz de realizar actividades básicas pero no es sale a la calle
 - . *ECOG 3*: un 50% lo pasa en la cama o sentado
 - . *ECOG 4*; no se mueve de la cama
 - . *ECOG 5*; fallecimiento

- Fecha del diagnóstico: día, mes y año del diagnóstico que se le realizo la RTU
- Fecha de la recaída: día, mes y año de la recaída
- Hidronefrosis : si presentaba al diagnóstico
- TNM : es uno de los sistemas de clasificación mas usados y ha sido aceptado por la Internacional Union Against Cancer y por la American Joint Committee. Este sistema se basa en la valoración de tres componentes:

T: la extensión del tumor primario.

N: La ausencia o presencia, así como la extensión de las metástasis ganglionares en los ganglios de la zona.

M: la ausencia o presencia de afectación neoplásica a distancia.

a) *clínico*: se basa en los datos obtenidos de la exploración física, las pruebas de imagen y las endoscópicas, todo ello previo al primer tratamiento definitivo.

b) *patológico*: complementa la información mediante el examen patológico de la pieza

3.2 Variables relacionadas con el tratamiento

- Fecha de la cirugía: día, mes y año
- Tamaño tumoral: en cm
- Ganglios resecaados: ganglios invadidos del total de ganglios resecaados
- Quimioterapia: esquema de tratamiento utilizado tras la cirugía. Hasta el 2000 el esquema utilizado fue CMV y a partir de entonces ya se introdujeron el esquema de los platinos más gemcitabina

CMV: cisplatino + metrotexate + vinblastina +

Cisplatino + gemcitabina

Carboplatino + gemcitabina

- Aclaramiento de creatinina y creatinina
- Número de ciclos: cuantos ciclos de tratamiento realiza el paciente de manera complementaria. 4 ciclos realizados de manera estándar. Hubo pacientes que debido a la mala tolerancia no pudieron realizarlos todos
- Fecha de recidiva: día, mes y año de la recaída tumoral
- Lugar de la recaída: órganos afectados en la recaída
- Número de órganos: cantidad de órganos afectados en la recaída
- Estado actual

a) vivo sin enfermedad

b) vivo con enfermedad

c) muerto por la enfermedad

d) muerto sin enfermedad

e) perdido de seguimiento

Resumen de las variables más importantes

Variables clínicas basales	Variables relacionadas con el tratamiento	Variables patológicas
Edad	Esquema quimioterapia	Histología : urotelial- mixta
Sexo	Linfadenectomía: >7- < 7	TNM patológico
ECOG		Afectación ganglionar
Hidronefrosis		Invasión linfovascular
TNM clínico		Tamaño del tumor

Se realiza un estudio descriptivo de las variables analizadas mediante variables cuantitativas

4. RESULTADOS

4.1. Características de los pacientes

- **Variables clínicas basales**

Edad- Sexo

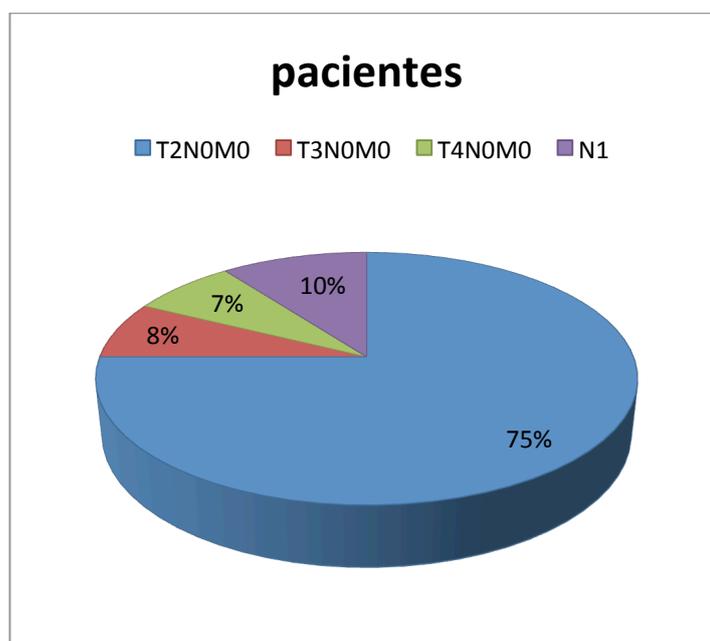
En los 70 pacientes, predominaba el sexo masculino (68 varones) . La mediana de edad era de 72 con una mínima de 39 y una máxima de 83 años

Hidronefrosis

Un 34% de los pacientes presentaban hidronefrosis al momento del diagnóstico.

TNM clínico

Al diagnóstico 51 pacientes (73%) presentaban estadio T2N0M0, 5 pacientes (7%) T3N0M0, 5 pacientes (7%) T4N0M0 y solo 7 pacientes presentaban afectación ganglionar (estadio IV)

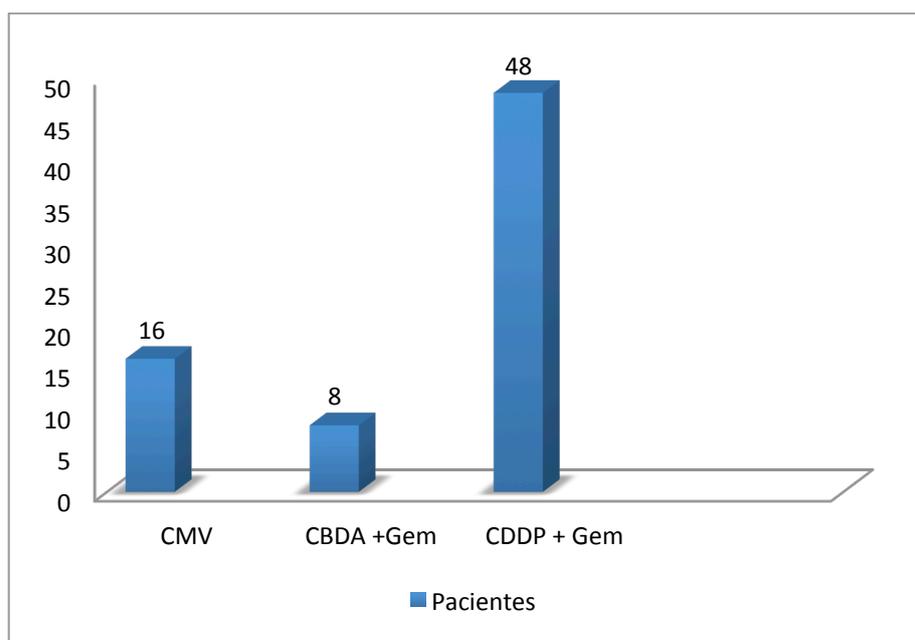


- **Variables relacionadas con el tratamiento**

Linfadenectomía

Los pacientes varones fueron intervenidos mediante cistoprostatectomía con linfadenectomía y las dos mujeres que había en el estudio se les realizó la cistectomía más la histerectomía con su linfadenectomía correspondiente. La linfadenectomía se les realizó a 67 pacientes de los 70 pacientes. De estos, a 42 pacientes se les realizó una linfadenectomía menor de 7 ganglios y a un total de 25 se extrajeron más de 7 ganglios en la linfadenectomía .

Esquema de quimioterapia



De los 70 pacientes, 16 pacientes recibieron el esquema de CMV(cisplino, vinblastina, metrotexate, 8 pacientes recibieron el esquema de carboplatino y gemcitabina y a 48 pacientes, un 57% de del total se les administró cisplatinio con gemcitabina

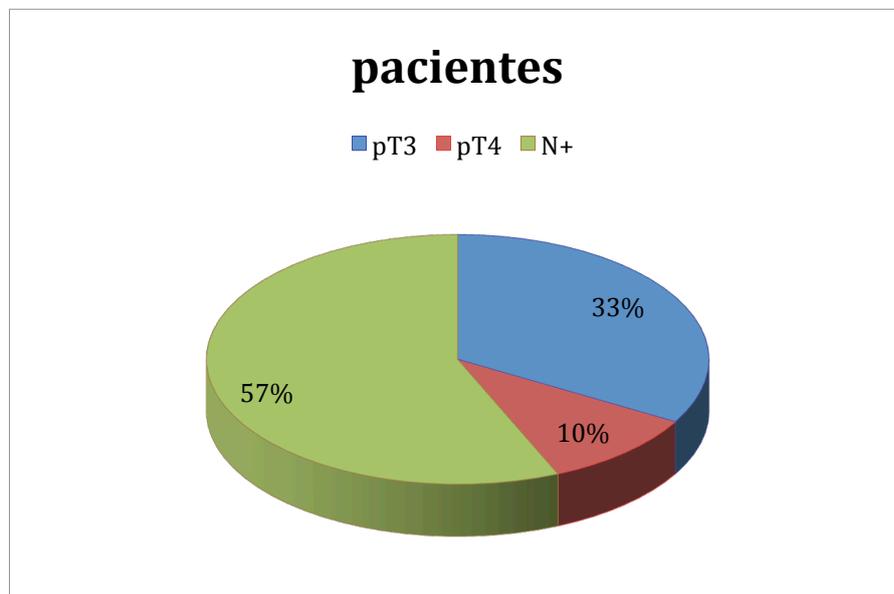
- **Variables patológicas**

Invasión linfovascular

De los 70 pacientes incluidos , se pudo analizar en 64 pacientes, de los cuales 39 pacientes (61%) no presentaban invasión linfovascular y 25 pacientes (39%) si

Afectación ganglionar – TNM patológico

Al analizar el estadio patológico, un total de 39 pacientes tenían un estadio TxN1-2 que suponía más de los mitad de los pacientes. 23 pacientes, un 33% presentaban una clasificación pT3pN0 , y 8 pacientes, un 10% tenían un estadio pT4N0



Histología

La histología más frecuente fue la de células transicionales puro que se presentó en 59 pacientes suponiendo un 84% de la muestra. Un 16% de los pacientes tenían histología mixta

- Características clínico-patológicas de los pacientes del estudio

Variables clínicas y patológicas	N
Edad	39 (56%)
<ul style="list-style-type: none"> • <_ 70 años • > 70 años 	31 (44%)
Hidronefrosis	24 (34%)
<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente 	46 (66%)
TNM clínico	60 (90%)
<ul style="list-style-type: none"> • T2-4 N0 • T2-4 N+ 	10 (10%)
Histología	59 (84%)
<ul style="list-style-type: none"> • Urot. puro • Mixto 	11 (16%)
Invasión linfovasc	25 (39%)
<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente 	39 (61%)
TNM patológico	
<ul style="list-style-type: none"> • T2-4N0 • T2-4N + 	43%
	57%
Quimioterapia	16 (23%)
<ul style="list-style-type: none"> • CMV • Gem-CDDP • Gem-Carb 	48 (68%)
	8 (19%)

4.2 Análisis de la supervivencia global

La mediana de supervivencia global de la serie de 70 pacientes fue de 30 meses (IC 95%, 30.3-39.6) con una supervivencia a 5 años del 35%

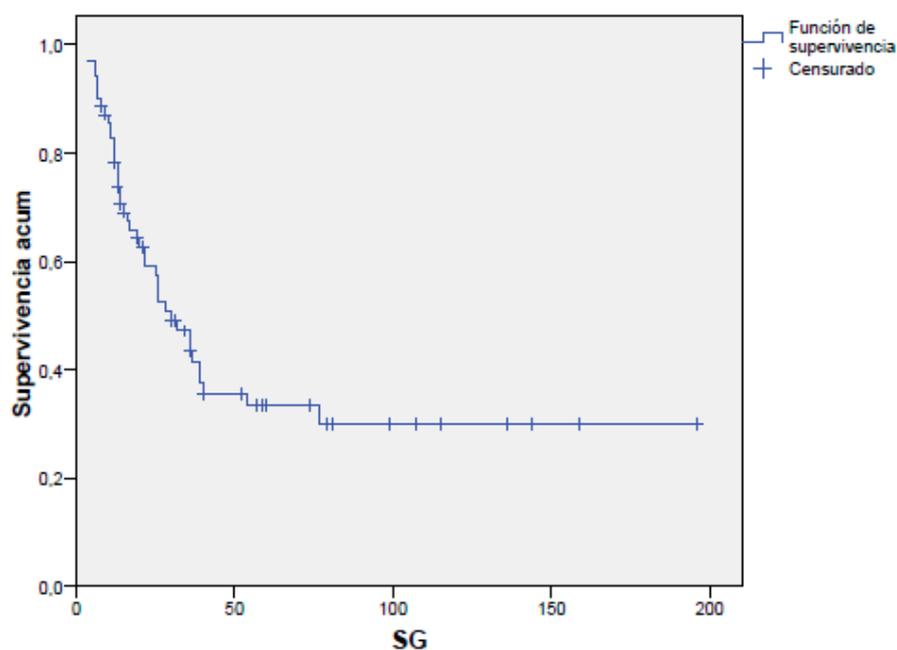


Figura 1. Curva de supervivencia global de la muestra

En el último control, 23 pacientes (29%) se encontraban libre de enfermedad, y 42 pacientes (53%) habían fallecido de los cuales 37 (46%) por causa tumoral y solo 5 (6%) habían fallecido por otras causas.

Pacientes	Número
Vivos	
con tumor	2
sin tumor	23
Fallecidos	
enfermedad	37
por otra causa	5
Pérdida de seguimien	3

C) Relación de la supervivencia global con variables clínicas y patológicas

Variables clínicas basales

Los pacientes analizados tenían una mediana de edad de 72 años. Si se pone como punto de corte 70 años se observa con los menores de 70 años alcanzan una mediana de supervivencia de 77 meses frente a los mayores de 70 años que consiguen nada más una mediana de edad de 18 meses encontrando diferencias significativas , $p:0,007$.(long Rank)

El sexo no fue una variable no representativa porque solo había dos mujeres en el total de los pacientes imposibilitando el poder sacar conclusiones pronósticas .

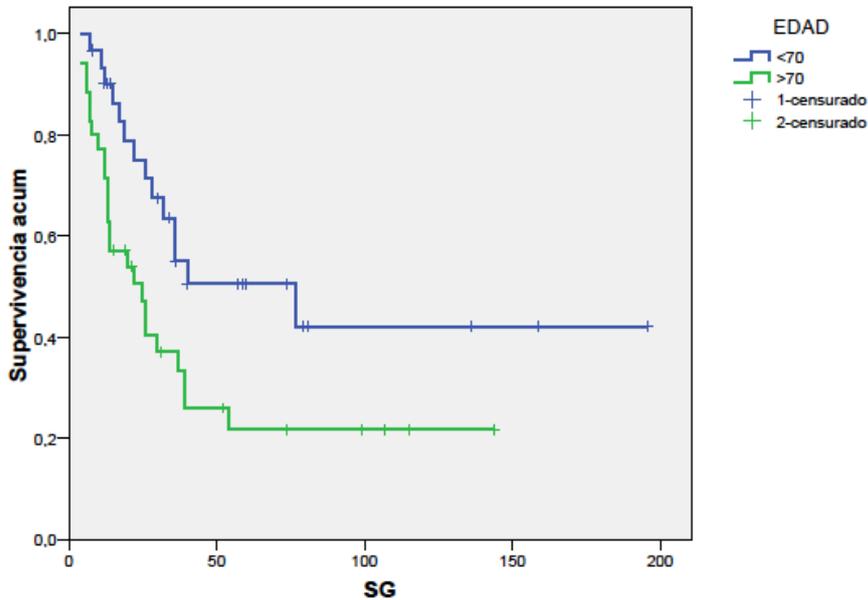


Figura 2. Curva de supervivencia en función de la edad

Los pacientes con *hidronefrosis* presentaban una mediana de supervivencia de 30 meses (IC 95% ,13.31 -50.6) frente a 32 meses (IC 95%: 23.098 - 48.9) en los que no presentaban hidronefrosis, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global p: 0.379 (long-Rank).

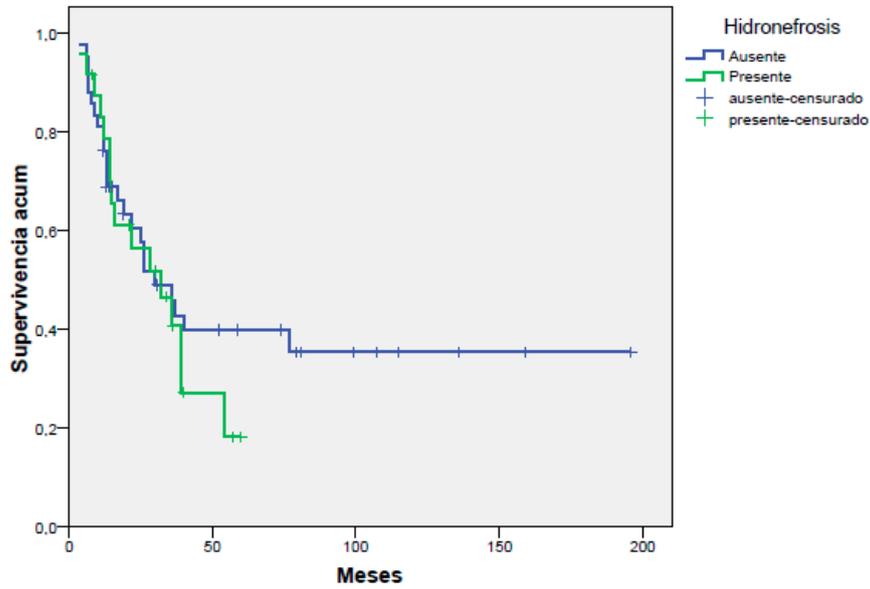


Figura 3. Curva de supervivencia relacionado con la presencia de hidronefrosis

Variables relacionadas con el tratamiento

Linfadenectomía

Si se realiza un subgrupo donde se valora el tipo de cirugía realizada y se divide en función de los ganglios extraídos, no se observan diferencias significativas. No hubo diferencias en supervivencia entre los pacientes con más de 7 ganglios extirpados (54 meses, IC 95%: 22.87-85.12) frente aquellos en los que se extirparon menos de 7 ganglios (52 meses, IC 95%: 18.33-37.66)

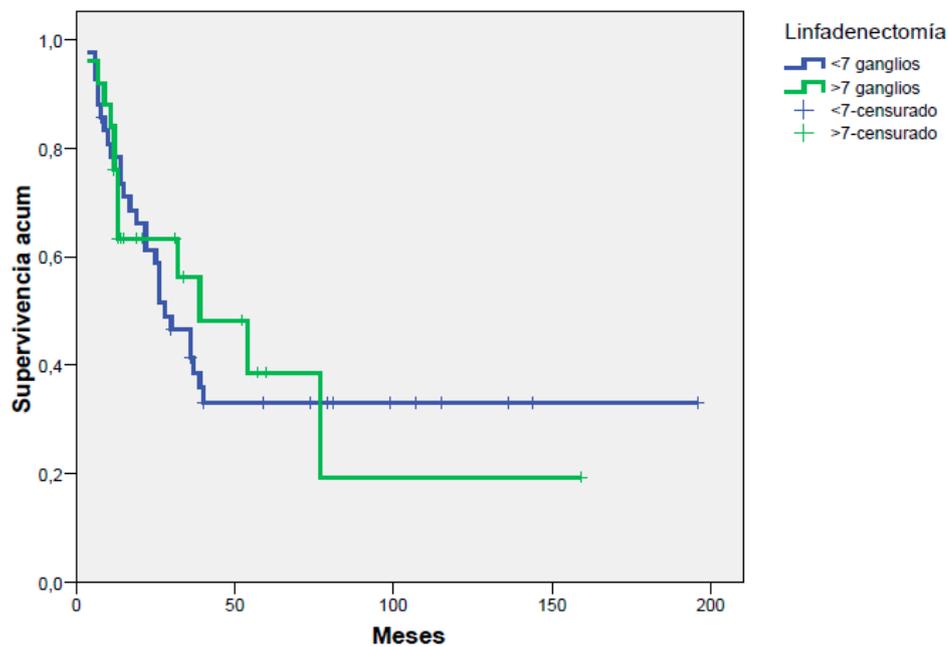


Figura 4. Curva de supervivencia según la linfadenectomía realizada

Afectación linfovascular

Se observó también la influencia de la presencia de la afectación linfovascular. Los pacientes sin afectación linfovascular presentaron una mediana de supervivencia de 40 meses (IC 95%: 72.2-132.8) frente a una mediana de supervivencia de 14 meses (IC: 18,3-56.9) en los pacientes con afectación linfovascular, siendo estadísticamente significativo con una $p:0.04$ (long rank).

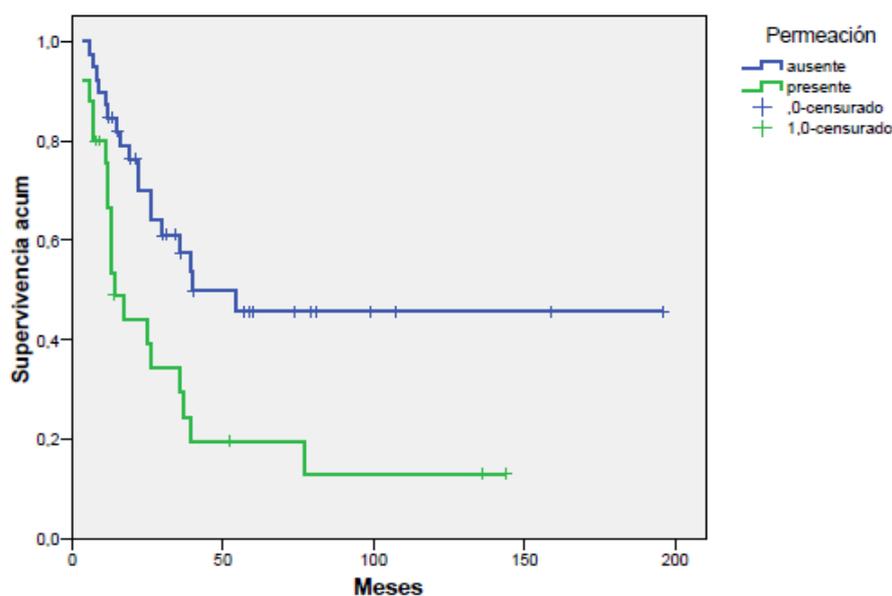


Figura 5. Curva de supervivencia según presencia de afectación vascular

Esquema de quimioterapia

También analizamos el tipo de quimioterapia. Se compararon los tres tipos de quimioterapia. Los 48 pacientes que recibieron cisplatino alcanzaron una mediana de supervivencia de 36 meses (IC; 27,31-44.6), 6 pacientes que recibieron carboplatino presentaron una supervivencia de 16 meses (IC:2,7-29,2) y los 16 pacientes que recibieron CMV presentaron una mediana de supervivencia de 30 meses (IC:14,1-25,8) sin encontrar diferencias significativas con una $p: 0,403$ (long rank) ebntre un esque de quimioterapia y otro.

Se hicieron subgrupos analizando como influía la asociación de un fármaco u otro a los platinos . Si se comparaba el esquema donde se utilizaba la gemcitabina se

alcanzaba una mediana de 36 meses (IC: 25,7 – 46,2) frente a los 20 meses si se les asociaba metrotexate + vinblastina A pesar de ello tampoco se encontraron diferencias significativas con una $p:0,671$ (long- Rank)

Y si se analizaban los pacientes que recibieron cisplatino frente a los que recibieron carboplatino tampoco se hallaron diferencias significativas con una $p:0,231$ (long Rank)

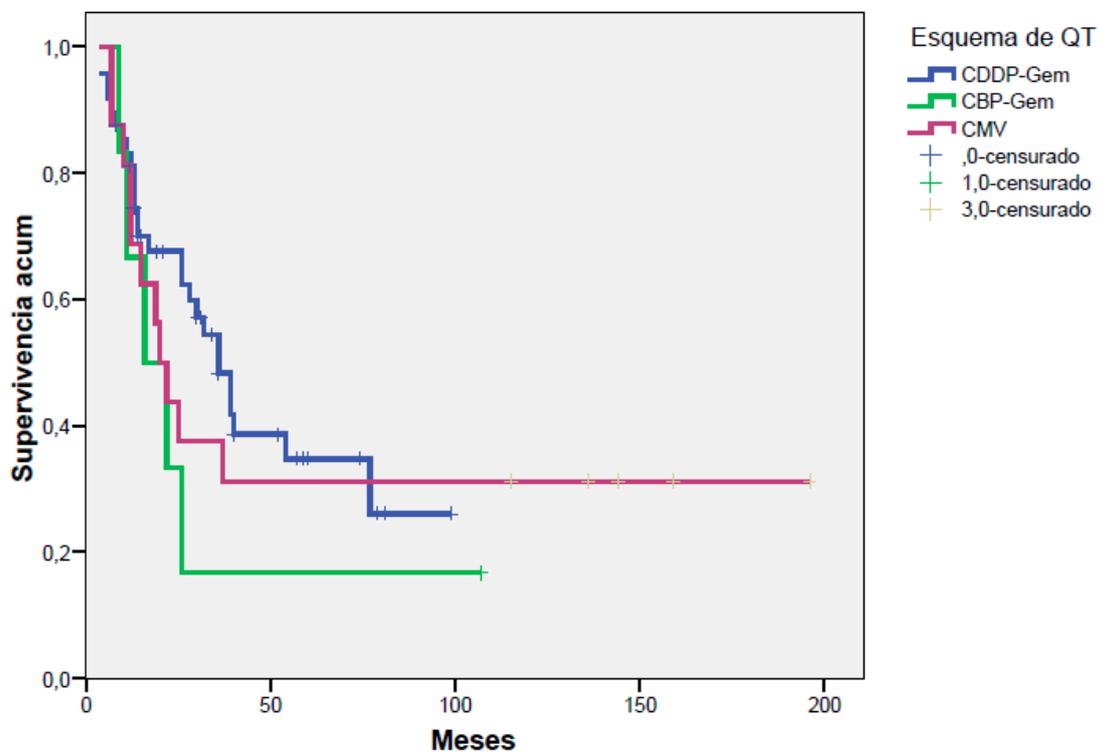


Figura 7. Curva de supervivencia según esquema de quimioterapia

Variables patológicas

Histología

Los pacientes con carcinoma transicional puro alcanzaron una mediana de supervivencia de 32 meses (IC 95% : 22.81-41.1) frente a los 22 meses (IC 95%: 17.064-26.9) de los que presentaron una histología mixta . Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia global. (p: 0.948, long rank)

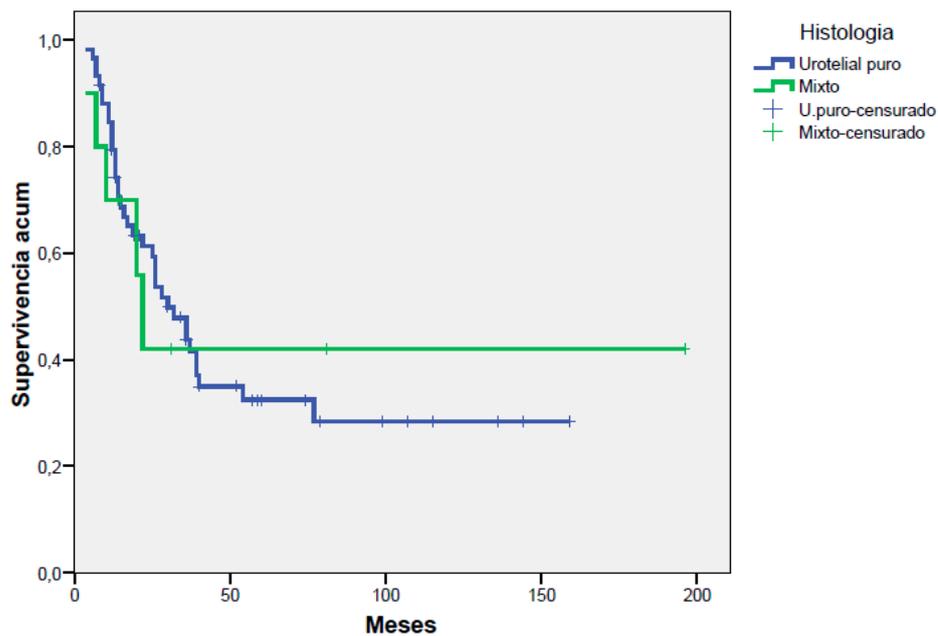


Figura 8: Curva de supervivencia según histología

TNM patológico

Los pacientes pT1-T4 N0 alcanzaron una mediana de supervivencia de 77 meses (IC 95%: 75,6 -143,9) con una supervivencia global a 5 años del 58 % frente a los que presentaron afectación ganglionar (N+), en los que la mediana de supervivencia se situó en 26 meses (IC 95%: 24,7-46,4), con una supervivencia a los 5 años del 18 %, siendo estadísticamente significativo (p: 0.017).

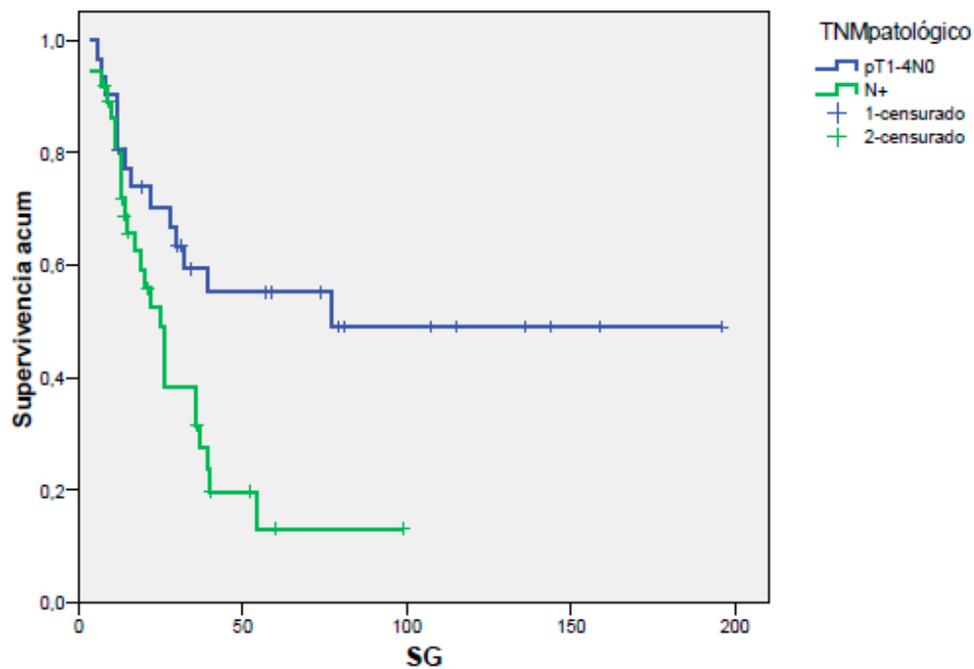


Figura 9. Supervivencia global según TNM

5. DISCUSIÓN

Existen tumores como el cáncer de mama o el de colon donde están claras las bases de la adyuvancia y esto supone un aumento en la supervivencia global. Sin embargo en el cáncer de vejiga existen artículos relacionados con el beneficio del tratamiento adyuvante pero nada concluyentes.

Nuestro estudio hemos analizado de manera retrospectiva una serie de 70 pacientes con carcinoma de vejiga tratados con quimioterapia adyuvante tras intervención quirúrgica analizando las variables, clínicas y patológicas que pudieran influir en el pronóstico de los pacientes

La significancia de los factores pronósticos en el cáncer de vejiga depende del estadio y del tratamiento de la enfermedad. En los tumores infiltrantes los factores pronósticos pueden predecir la evolución del tumor y en cambio los factores predictivos nos permitirá conocer que tumores responderán a un determinado tratamiento

En los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran que existen ciertos factores clínicos y patológicos con efecto pronóstico significativo.

Se analizaron 70 pacientes de manera retrospectiva. Eran pacientes con carcinoma de vejiga con afectación local o con ganglios positivos donde se les realizaba inicialmente un tratamiento radical mediante cirugía y después se realizaba tratamiento adyuvante. Se observó una supervivencia global de 30 meses con una supervivencia global a 5 años del 35%.

El estudio de Cognetti publicado en el Annals Oncology en el 2012, es el estudio realizado hasta ahora con mayor potencia estadística donde el objetivo era evaluar el beneficio de la quimioterapia adyuvante. Fue un estudio fase III, prospectivo, donde los pacientes que habían sido intervenidos se aleatorizaban a recibir tratamiento adyuvante frente a no recibir ningún tratamiento (brazo control). Se reclutaron pacientes 194 desde el 2001 al 2007. 92 estaban en el grupo control y 102 en el grupo de tratamiento quimioterápico. La supervivencia global a 5 años fue de un 43% en los

pacientes que recibieron tratamiento frente a un 48% en pacientes que no recibieron tratamiento. No se pudo demostrar beneficio en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad (29).

Si se miran series quirúrgicas donde lo único que se observa es la supervivencia tras la intervención sin ningún tipo de tratamiento adyuvante como la serie del grupo de Stein de la universidad de California (31) donde la supervivencia global a 5 años es de un 60% . Algo no comparable con nuestro estudio puesto que la N en este estudio era has 10 veces superior y porque la inclusión de pacientes englobo a todo paciente que tuviera un tumor vesical independientemente del tamaño tumoral incluyendo hasta los tumores in situ.

Otras series quirúrgicas, como la del grupo alemán (32) se observa una supervivencia global a 10 años del 44,3%, pero incluyendo pacientes con tumores pT0/a/is/1 lo que no es comparable realmente con nuestros resultados

Otro factor clínico analizado fue la presencia de hidronefrosis. Si se analizaba los pacientes que presentaban hidronefrosis al diagnóstico se observaba que no había diferencia significativas en cuanto a supervivencia si se comparaba con aquellos pacientes que no presentaban hidronefrosis. Existen artículos previos como el estudio de *Resorlu* (33) publicado en 2009 que indica que la aparición de hidronefrosis previa a la cirugía confiere un peor pronóstico de manera que pacientes sin hidronefrosis tiene una supervivencia a 5 años del 63% frente a un 12% en pacientes con hidronefrosis

A pesar de que los avances de la tecnología son cada vez más evidentes existen discrepancias entre la estratificación clínica y patológica . De manera que el examen bimanual predice mejor la enfermedad localizada (T2-3) . Se estratificaron un 75% como T2 y un 8% como T3 infraestratificados en un 100% y en un 75% respectivamente. Es aquí cuando se habla de la necesidad de crear nomogramas para poder estratificar bien a los pacientes y establecer a posteriori el pronóstico que tienen. (34)

En el tratamiento quirúrgico es importante el papel que juega la linfadenectomía. En

nuestra serie en el periodo de 1990 a 2000 la linfadenectomía superior a 7 ganglios solo se realizó en 4 pacientes de 16 pacientes, mientras que a partir del 2001 ya un alto número de pacientes mostraban linfadenectomías más amplias alrededor de 12 ganglios. Esto refleja la variabilidad quirúrgica y la mejoría de las técnicas con el tiempo. En nuestro estudio no se evidenciaron diferencias significativas probablemente debido al pequeño tamaño muestra. Pero a pesar de nuestros resultados existen algunos estudios que han demostrado que la supervivencia es mejor en pacientes con ganglios linfáticos positivos cuanto mayor número de ganglios se resequen como el estudio de Herr (35) que establece una diferencia del 17% de supervivencia si se compara una linfadenectomía estándar (se establece el punto de corte en 10 o más ganglios) frente al mínimo de ganglios resecaos. En la serie de Stein (31) se analizaba en cambio como influía la cantidad de número de ganglios afectados. Si el número de ganglios afectados era menor de 5 ganglios la supervivencia libre de progresión era de 41% a 10 años frente a un 24% si la afectación ganglionar era mayor de 5 ganglios. En la actualidad no existen guías que recomienden cual es el número adecuado de ganglios que deben ser extirpados durante la linfadenectomía pélvica en cáncer de vejiga por lo que sería importante adoptar un enfoque estandarizado y prospectivamente validado al realizar la disección linfática pélvica

Otra de las variables analizadas en cuanto al tratamiento es el tipo de quimioterapia. En 1985 se introdujo el primer esquema efectivo de quimioterapia basado en el esquema M- VAC (36). Posteriormente dos estudios más confirmaron la superioridad del esquema M- VAC frente al cisplatino en monoterapia (37, 38). Debido al alto grado tanto de toxicidad hematológica como no hematológica otros esquemas menos tóxicos como cisplatino–metrotexate se han estado investigando. (39). En el estudio italiano (Cognetti) todos los pacientes recibieron el mismo esquema, basado en cisplatino + gemcitabina, que hasta la fecha se ha reportado como el que mejor supervivencia muestra con la menor toxicidad posible. (40,41). Existen más estudios donde se evalúan otros regímenes de quimioterapia. Es el estudio de Lehmann, publicado en el JCO en el 2005 (42) donde se analiza el beneficio de un esquema de quimioterapia frente a otro. De manera que los pacientes con estadio T3-T4 con o sin afectación ganglionar eran intervenidos y después se aleatorizaban a recibir tres ciclos de cisplatino – metrotexate (CM) versus tres ciclos de cisplatino-metrotexate-vinblastina y epirrubicina. (M-VEC). Se cambia la adriamicina por la epirrubicina por

el alto porcentaje de cardiotoxicidad presentada. . La supervivencia global a 5 años fue de un 46% frente un 48% sin poder evidenciar diferencias entre un tipo de tratamiento u otro. Fue un estudio de no inferioridad, demostrando que la combinación CM era igual de eficaz que el esquema utilizado hasta ahora evidenciando una menor toxicidad cuando se utilizaba la biterapia. En nuestro estudio evaluamos inicialmente la eficacia del esquema MVAC frente al grupo que llevaba gemcitabina independientemente de si iba asociado el carboplatino o el cisplatino sin encontrar diferencias en cuanto supervivencia. Posteriormente analizamos si existían diferencias entre el uso de cisplatino versus carboplatino sin tampoco evidenciar diferencias significativas.

Dentro de los factores asociados a un mal pronóstico, la invasión linfovascular (ILV) tras la intervención puede ser una característica que se asocia a peor pronóstico en los pacientes con carcinoma de vejiga. Sin embargo su papel como factor pronóstico es controvertido en algunos estudios debido a la falta de estandarización en su evaluación y a la validación insuficiente en estudios prospectivos (43)

En un estudio de Milikan (44) de quimioterapia perioperatoria , un 60% de los pacientes con enfermedad localizada (T2) presentaban invasión linfovascular en la RTU en el diagnóstico inicial con pronóstico similar a los que presentaban un estadio T3-4 con lo cual sugiere que pacientes en principio de bajo riesgo la presencia de ILV tiene el mismo mal pronostico que los pacientes con afectación extravesical. En el estudio de Xylinas (45), una de las variables que se analizó como predictor de reurrencia fue la invasión linfovascular y se vio que era un factor independiente de mortalidad.

En nuestra serie de pacientes la presencia de ILV solo se evidencio en un 36% , siendo un predictor independiente de de supervivencia global y libre de enfermedad con una p: 0,004

Centrándonos ya en las variables patológicas , si analizamos el TNM patológico, se observó como los pacientes PT2-4pN0 mostraban una supervivencia global a 5 años del 58% frente a un 18% en los pacientes donde la N era positiva. Así pues, en nuestro estudio se observa como el estadio patológico, N0 versus N+ es un factor pronóstico determinante. Si se miran series quirúrgicas como el estudio canadiense (46) se ve como la supervivencia en pacientes con afectación ganglionar que eran

operados de inicio y posteriormente iniciaban controles sin tratamiento complementario mostraban una supervivencia global a 5 años del 32% y pacientes sin afectación ganglionar su supervivencia global alcanzaba un 75% . En la serie quirúrgica de Stein también se observaron datos similares al estudio canadiense con una supervivencia global a 5 años de un 32%. Datos algo diferentes con respecto a nuestro estudio probablemente debido a la poca potencia estadística de nuestro estudio. Por tanto no existe un aumento de supervivencia en el uso de tratamiento oncoespecífico. Si miramos el estudio de Cognetti,(29) los pacientes sin afectación ganglionar que habían recibido tratamiento quimioterápico tenían una supervivencia global del 64% frente a un 73% en el brazo control con una p: 0,65. Por otro lado si se mira los pacientes con afectación ganglionar en el estudio se observa una supervivencia a 5 años del 25,8% en pacientes que no habían recibido tratamiento y de un 27% en pacientes que habían recibido tratamiento con un p: 0,71. Tampoco se encontraron diferencias

El grupo español SOGUG ya comentado previamente, si que evidenció un aumento de la supervivencia global y de la supervivencia libre de enfermedad en paciente que recibieron paclitaxel + gemcitabina + cisplatino. (OS: 60% vs 31%).(28)

Todos estos estudios muestran numerables sesgos lo que hace difícil interpretar estos resultados y llevarlos a la práctica diaria. Además muchas veces las comorbilidades del paciente obligan a la administración de una dosis subóptima, siendo difícil valorar el beneficio que realmente aporta. La tendencia apunta a la administración de quimioterapia adyuvante en pacientes con afectación extra vesical, pero todavía faltan estudios para reforzar los datos de hoy en día.

Otro punto importante a tener en cuenta y que es objeto también de ampliar de alguna forma los tratamiento quimioterápicos es el estudio de la angiogénesis tumoral. Esta contribuye al crecimiento del tumor aportando oxígeno y nutrientes mediante una compleja interacción entre el factor de crecimiento vascular del endotelio (VEGF), factores de crecimiento fibroblástico (FGF), metaloproteinasas de la matriz (MMP) e interleuquina 8 (IL8). .Así la inhibición de la angiogénesis ha emergido como una atractiva estrategia a la hora de tratar. A pesar de que estudios preclínicos sugieren un beneficio, los estudios clínicos solo han evidenciado una modesta eficacia. (47) Sunitinib ha sido evaluado en primera línea pacientes unfit que no podían recibir

cisplatino y en 4 ocasiones en segunda línea . Están estudios en marcha donde se asocia el sunitinib al esquema de CM y otro estudio de mantenimiento con el antiangiogénico en casos de estabilidad o respuesta de la enfermedad. Estudios con sorafenib tampoco han demostrado diferencias en cuanto a supervivencia (48).

A pesar de que la angiogénesis es fundamental para la progresión tumoral , la relativa eficacia de estos fármacos sugiere una resistencia intrínseca siendo necesaria la búsqueda de respuestas para poder conseguir la hipoxia tumoral a través de las terapias antiangiogénicas

Por otro lado, numerosos biomarcadores están siendo estudiados para poder evaluar si pueden predecir de una forma más exacta el pronóstico de la enfermedad. . La proteína supresora de tumores p53 o pRB están siendo estudiados . Numerosos ensayos han sugerido que la desregulación de la proteína p53 es pronóstica incluso en pacientes pT1/pT2 N0 que presenta un recurrencia del 30% (49). En el estudio publicado en el JCO en 2011(50) se analizó las diferencias que habían en cuanto supervivencia en función de si el tumor expresaba la proteína p53 o si no la expresaba. . Además también se estudio como influía la expresión de la proteína p53 en pacientes que recibían tratamiento oncoespecífico frente a observación. Ni el valor pronóstico de p 53 ni el beneficio de la quimioterapia en estos pacientes se pudo confirmar, probablemente condicionados los resultados por la alta tasa de rechazo a recibir el tratamiento quimioterápico , la baja tasa de eventos encontrados y las proas contraindicaciones para realizar el tratamiento quimioterápico.

Otras proteínas de expresión como el ERCC1 están siendo estudiadas como se objetiva en el estudio del grupo español (51) donde se ve como la supervivencia global es mayor en pacientes con bajos niveles de ERCC1 que han sido tratados con platinos (25meses versus 15 meses). Por lo que los datos sugieren que la proteína ERCC1 podría ser un marcador predictivo de respuesta al tratamiento oncoespecífico.

Otro gen que también que es objetivo de estudio es el MDR1 En un estudio alemán (52) se estudió como influía el gen MDR1 y el ERCC1 a la hora de predecir la eficacia del tratamiento adyuvante. Se analizaron 108 pacientes que recibían tratamiento adyuvante según el esquema M-VEC frete CM. La expresión de ambos genes eran factores independientes asociados a la supervivencia libre de progresión. Además se observó como la alta expresión de ambos genes estaba asociada a una tasa de respuestas más bajas en los esquemas asociados a platinos, de todas formas faltan

todavía estudios prospectivos donde se especifique el papel de ambas proteínas consiguiendo así una individualización del tratamiento

Así el cambio en el tratamiento en el cáncer de vejiga pasa por establecer el papel de los genes o que genes pueden ser un valor predictivo y pronóstico

Otra teoría puesta en marcha es la presencia de células tumorales circulantes en sangre previas a la cistectomía. Así si en pacientes metastásicos el porcentaje de estas células en sangre era de un hasta 57% en pacientes con tumores órgano – confinados, la presencia de células tumorales podía alcanzar hasta un 30%. En el estudio de Rink publicado en 2012 (53) se analizan las células circulantes como factor pronóstico y se observa un aumento de la supervivencia y de la supervivencia libre de progresión antes la ausencia de estas células tumorales. De manera que puede ser un marcador predictivo de respuesta. Todavía faltan más estudios para confirmar estos resultados, pero sería un marcador muy a tener en cuenta en un futuro con la validación de nuevos estudios.

El tratamiento adyuvante en el cáncer de vejiga no esta definido del todo. Ni que tratamiento hay que dar ni cuando se ha de dar. Actualmente son muchos los frentes abiertos que todavía quedan por estudiar pero que gracias a ellos se podrá establecer las indicaciones del tratamiento y cual sería el tratamiento adecuado con la realización y aprobación de nuevos estudios

6. CONCLUSIONES

- La supervivencia global de nuestra serie de pacientes fue de 30 meses con una supervivencia global a 5 años del 35%
- El tipo de histología y la hidronefrosis no resultaron ser factores pronósticos
- Los pacientes sin afectación ganglionar presentaron una supervivencia global de 77 meses frente a 26 meses si presentaba afectación ganglionar tras haber recibido tratamiento quimioterápico ($p: 0,017$). De manera que la presencia de ganglios afectados es un valor predictivo de peor pronóstico
- El tipo de quimioterapia adyuvante utilizado , cisplatino + gemcitabina, cisplatino + carboplatino o cisplatino + metrotexate + vinblastina no influyó en la supervivencia global. Es necesario seguir evaluando sistemas de tratamiento más eficaces. Bien a través de la identificación de las vías moleculares y vías de señalización que sirven como factores pronósticos y predictivo moleculares o a través del bloqueo de la angiogénesis favoreciendo la hipoxia tumoral.
- Tampoco la extensión de la linfadenectomía afectados no demostró influir en la supervivencia en nuestro estudio algo contrario a lo observado en las series quirúrgicas. Esta diferencia observada en nuestro estudio probablemente sea debido a la inclusión de pacientes de mas de diez años donde las técnicas quirúrgicas eran muy diferentes a las de hoy en día.
- La presencia de afectación linfovascular disminuyó la mediana de supervivencia a 14 meses, frente a una supervivencia de 40 meses en los pacientes sin afectación linfovascular, siendo estadísticamente significativo.
- Es necesario el desarrollo de factores pronósticos para poder sentar las bases del tratamiento adyuvante siendo necesario la realización de nuevos estudios

7. BIBLIOGRAFIA

1. Rezaianzadeh A, Mohammadbeigi A, Mobaleghi J, et al. *Survival analysis of patients with bladder cancer, life table approach*. J Midlife Health. 2012 Jul;3(2):8892.
2. Neal DE, Sharples L, Smith K, et al. The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer* 1990;65:1619–1625
3. Dovedi SJ, Davies BR. *Emerging targeted therapies for bladder cancer: a disease waiting for a drug*. Cancer Metastasis Rev 2009;28:355–367.
4. Malats N, Nascimento CM, Fernandez F et al. *P53 as a pronostic marker for bladder cancer : a meta-analysis and review*. The Lancet Oncology , Volumen 6, Issue 9, Pages 678 - 686 Sep 2005
5. Mitra AP, Lin H, Datar RH, et al: Molecular biology of bladder cancer: Prognostic and clinical implications. Clin Genitourin Cancer 2006; 5:67-77.
6. Chatterjee SJ, Datar R, Youssefzadeh D, et al. Combined Effects of p53, p21, and pRb expression in the Progression of Bladder Transitional Cell Carcinoma .J Clin Oncol, 2004:1007-1013.
7. Ching CB, Hansel DE. Expanding therapeutic targets in bladder cancer: the PI3K/Akt/mTOR pathway. Laboratory Investigation 2010; 90(10):1406-14.
8. Knowles MA, Platt FM, Ross RL, Hurst CD et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway activation in bladder cancer. Metastasis Rev 2009; 28:305-316.
9. Naito S, Bilim V, Yuuki K, et al. *Glycogen Synthase Kinase-3 β : A Prognostic Marker and a Potential Therapeutic Target in Human Bladder Cancer*. Clin Cancer

Res 2010; 16:5124-32.

10. De vita, Hellman, and Rosenberg's et al. *Table 94.2. Genetic Changes Found in Invasive ($\geq T2$) Bladder Tumors*. Cancer, Principles and Practice of Oncology, 9th ed.

11. Sobin LH, et al *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009; pp. 262-265.

12. Stein JP, Lieskovsk YG, Cote R et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19: 666-75.

13. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M et al. *Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series*. *J Urol* 2001; 165:1111-6.

14. Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. et al. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the surveillance, epidemiology and end results program data base. *J Urol* 2003; 169:946

15. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today-a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2003; 21:690-6.

16. Zaghloul MS, Awwad HK, Akoush HH et al *Postoperative radiotherapy of carcinoma in billhaziarl bladder:improved disease free survival through improval local control*. *Int J Radial Oncol Biol Phys* 1992 ;23:511-517

17. Herr HW, FaukenJR, Grossman HB et al. *Surgical factors influence bladder cáncer outcomes: a cooperative group report*. *JCO* 2004;22:2781-2789

18. Svatek RS, Shariat SF, Novara G et al. *Discrepancy between clinical and pathological stage :external validation of impacto n prognosis in an international*

radical cystectomy cohort. BJU 2011;107, 898-904

19. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, et al. *Precystectomy nomogram for prediction of advanced bladder cancer stage. Eur Urol. 2006 Dec;50(6):1254-60;*

20. Sternberg CN et al *Adjuvant chemotherapy for bladder cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2005 Dec;5(6):987-92.*

21. Eur Urol. 2005 Aug;48(2):189-199; discussion 199-201. *Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration.*

22. Skinner DG, Daniels JR, Rusell CA et al *The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial.. J Urol 1991;145:459*

23. Stockel M, Meyenburg W, Wellek S et al. *Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. J Urol 1992;148:302*

24. Studer UE, Bacchi M, Biedermann et al, *Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J Urol 1994;152:81;*

25. Freiha F, Reese J, Torti FM et al, *A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996;155:495*

26. Bono et al, *Acta Urol Ital 1997;11:5*

27. Otto et al, *Eur Urol 2001;39:147*

28. Paz-Ares L, Solsona E, Esteban E, et al. *Randomized Phase III trial comparing adjuvant paclitaxel /gemcitabine/cisplatin to observation in patients with resected invasive bladder cancer results of Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG)*. J.Clinic Oncolog 2010 ; 28 (supple): 18s
29. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, et al. *Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle - invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy; an Italian , multiceter*. Ann Oncolog 2012;23:695-700
30. EORTC 309949
31. Stein JP, Lieskovsky G, Cote et al. *Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients*. JCO 2001;19, 666-75
32. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffe C et al. *Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy:long term results in 1100 patients*. Eur Urol. 2012. May;6 (5):1039-47
33. Resorlu B, Baltaci S, Resorlu M, et al *Prognostic significance of hydronephrosis in bladder cancer treated by radical cystectomy*. Urol Int 2009;83(3): 285-8
34. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS et al , *Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy*. Clinical Cancer research 2006;12:6663-76
35. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB et al, *Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after a radical cystectomy*. Urology 61: 105-108, 2003)
36. Stenberg CN et al. *Preliminary results of M-VAC for transitional cell carcinoma of urothelium*. J Urol 133;403-407

37. Loeherer PJ, Einhorn LH, Elson PJ et al, *A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma. A cooperative group study.* J Clin Oncol 10:1066-1073, 1992
38. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH et al, *Long-term followup of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, in patients with metastatic urothelial carcinoma.* J Clin Oncol 15:2564-2569, 1997
39. Stoter G, Splinter TA, Child JA et al. *Combination chemotherapy with cisplatin and methotrexate in advanced transitional cell cancer of bladder.* J Urol 137; 663-667, 1987
40. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. *Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer; results of a large, randomized, multicenter, phase III study.* J Clin Oncol 2000 ; 18 (17): 3839-3841
41. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. *Long term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin plus cisplatin in patients with bladder cancer.* J Clin Oncol 2005; 23 (21): 4602 – 4608
42. Lehmann J, Retz M, Wienners C, et al. *Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, Vinblastine, Epirubicin and cisplatin in locally advanced bladder cancer: Results of a Randomized, multicentre, Phase III Trial.* J Clin Oncol 2005;
43. Streeper NM, Simons CM, Konety BR et al. *The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on*

the survival of patients with urothelial bladder cancer. BJU Int 2008; 103, 475-79.

44. Millikan R, Dinney C, Swanson D et al. *Integrated Therapy for Locally Advanced Bladder Cancer. Final Report of a Randomized Trial of Cystectomy plus Adjuvant M-VAC vs. Cystectomy with both Pre-and Post-Operative M-VAC.* J Clin Oncol 2001; 19(20):4005-13.

45. Xylinas E, Cha EK, Sun M et al. *Risk stratification of pT1-3N0 patients after radical cystectomy for adjuvant chemotherapy counselling.* Cancer 2012;107:1826-32

46. Faysal AY, T al, *Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy; a Canadian multicentre experience,* BJUI 2010

47. Gallager DJ, Milowsky MI, Gerst SR et al. *Phase II study of sunitinib in patients of with metastatic urothelial cancer .* JCO 2010, 28: 1373-9)

48. Dreicer R, Li H, Stein M et al, *Phase 2 trial of sorafenib in patients with advanced urothelial cancer : a trial of Eastern Cooperative Oncology Group .* Cancer 2009: 115; 4090-5

49. Esrig D, Elmajian D, Groshen S et al, *Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer.* N Engl J Med 1994 331;1259-1264.

50. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, et al. *Phase III Study of molecularly Targeted Adjuvant Therapy in Locally advanced Urothelial Cancer of the Bladder base on p53 status.* J Clin Oncol 2011, 29:25 ; 3443- 3448

51. Bellmunt J, Paz-Ares L, Cuello M, et al. *Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy.* Ann Oncol. 2007;18:522–528.

52. Hoffmann AC, Wild P, Leicht C, Bertz S, Danenberg KD et al. *MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy*. Neoplasia. 2010 Aug;12(8):628-36.

53. Rink M, Chun FK, Dahlem R, Et Al. *Pronostic impact of circulating Tumor Cells in Peripheral Blood of Patients Prior to Radical Cystectomy; A prospective Study*. Eur Urol 2012; 61: 810-7