

Presencia de factores de riesgo histológico en piezas de cistectomía radical por tumor y su asociación con la mortalidad según la edad

Presence of histological risk factors in radical cystectomy pieces with tumor and its association with mortality by age

Merino Salas S¹, Lahoz García C¹, Pareja Vilches M¹, Valderrama Illana P¹, Ruiz Rivera L², Esteban de Vera H³, Martínez Torres JL¹, Zuluaga Gómez A¹.

¹ Servicio de Urología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. España

² Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. España

³ Centro Uroprado. Barranquilla. Colombia

Resumen

Introducción: La probabilidad de padecer un tumor vesical a lo largo de la vida es de más del 4% en hombres y de alrededor del 1,2% en mujeres, incidencia que aumenta con la edad, lo que supone más de 100000 nuevos casos anuales de cáncer vesical en Europa, de los cuales un 30% tendrán invasión muscular. En 2006 provocó el 4,1% y 1,8% del total de muertes por cáncer en los varones y las mujeres europeos, por lo que el cálculo del pronóstico es fundamental para optimizar el tratamiento adecuado a cada paciente.

Son marcadores de riesgo establecidos la estirpe y el subtipo histológico junto con el grado y el estadio tumoral, al igual que la invasión linfovascular.

Hemos realizado un estudio para valorar la relación existente entre la edad y dichos marcadores de riesgo con la mortalidad.

Material y Métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo observacional, incluyendo los pacientes que se realizaron cistectomía por tumor infiltrante en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada (España) desde enero de 2000 hasta diciembre de 2011. Se recogieron datos sobre características histológicas de la pieza quirúrgica.

Resultados: De las 172 cistectomías realizadas durante ese periodo, el 75% se incluyeron en el estudio (129 pacientes) por encontrar en la pieza tumor transicional. La edad media a la cistectomía fue de 66.69 años (35 a 85 años). Prácticamente todos los tumores fueron de alto grado, en un 73% de los casos no existía diferenciación, y la diferenciación escamosa apareció en un 19%. Se observó la presencia de carcinoma in situ en el 7.1%, invasión vascular en 34.6%, linfática en 21.4% y perineural en 19.5%. El patrón de crecimiento fue papilar en 9.3% y sólido en 29.5%.

Tras dividir la muestra en grupos:

- grupo 1: pacientes con 65 años o menores, y
- grupo 2: pacientes mayores de 65 años.

Apreciamos que el grupo 1 tenía mayor incidencia de invasión vascular sin diferencias en otros marcadores. La mortalidad fue similar en ambos grupos y no se influyó por la diferencia en la invasión vascular. En los pacientes del grupo 1 en cuya pieza de cistectomía se especifica diferenciación escamosa tienen más riesgo de morir por tumor. En el grupo 2, la invasión vascular se asocia significativamente con el riesgo de mortalidad por tumor y global; la invasión perineural también se asocia con la mortalidad cáncer específica.

Conclusiones: Los pacientes con 65 años o menos tienen mayor incidencia de permeación vascular, aunque ésta no influye en la mortalidad. Sin embargo, en pacientes mayores de 65 años, donde la invasión vascular es menos frecuente, ésta afecta más claramente a la mortalidad tanto global como cáncer específica. Otros factores, como la diferenciación escamosa en jóvenes y la permeación perineural en mayores, también influyen sobre la mortalidad específica por tumor.

Abstract

Introduction: The probability of having a bladder cancer over the lifetime is more than 4% in men and about 1.2% in women. This proportion increases with age, representing more than 100,000 new cases of bladder cancer annually in Europe, 30% of which have muscle invasion. In 2006 caused 4.1% and 1.8% of all cancer deaths in men and women in Europe, so prognosis calculation is essential to optimize the appropriate treatment for each patient.

Palabras clave: Cistectomía, cáncer vesical, factores de riesgo.

Keywords: Cystectomy, vesical cancer, risk factors.

The lineage and the histological subtype along with the tumor stage and grade, as lymphovascular invasion are established like risk markers. We conducted a study to assess the relationship between age and these risk markers with mortality.

Material and Methods: We performed a retrospective observational study, including patients who underwent cystectomy for invasive tumor at the University Hospital San Cecilio of Granada (Spain) from January 2000 to December 2011. Data were collected on histology from the surgical specimen.

Results: Of the 172 patients who were performed a cystectomy during that period, 75% were included in the study (129 patients) because of finding transitional tumor in the surgical piece. The average age at cystectomy was 66.69 years (35-85 years). Virtually all were high grade tumors, in 73% of cases there was no differentiation, and squamous differentiation appeared by 19%. We observed the presence of carcinoma in situ in 7.1%, vascular invasion by 34.6%, lymphatic by 21.4% and perineural by 19.5%. The pattern of growth was papillary by 9.3% and solid by 29.5%.

After dividing the sample into groups:

- Group 1: patients 65 years or younger, and
- Group 2: patients over 65 years

We appreciate that group 1 had a higher incidence of vascular invasion without differences in other markers. Mortality was similar in both groups and was not influenced by the difference in vascular invasion. In patients from group 1 whose cystectomy piece were specified squamous differentiation are more likely to die from tumor. In group 2, vascular invasion was significantly associated with the risk of overall and tumor-specific mortality; also perineural invasion is also associated with cancer-specific mortality.

Conclusions: Patients aged 65 years or less have a higher incidence of vascular permeation, although this does not affect mortality. However, in patients over 65 years, where vascular invasion is less common, vascular permeation affects to global and specific cancer mortality more clearly. Other factors, such as squamous differentiation in young patients and perineural permeation in older patients also influence tumor-specific mortality.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se diagnostican más de 100000 nuevos casos anuales de cáncer vesical en Europa, de los cuales un 30% tendrán invasión muscular (1). Se estima que la probabilidad de padecer un tumor vesical a lo largo de la vida es de más del 4% en hombres y de alrededor del 1,2% en mujeres (2).

La incidencia del carcinoma transicional de vejiga aumenta de forma directa con la edad, siendo la edad media de presentación en España a los 69 años en el varón y a los 81 años en la mujer (3).

El cáncer de vejiga suele tener un pronóstico infausto, sobre todo si no se diagnostica a tiempo. En 2006 provocó el 4,1 % y 1,8 % del total de muertes por cáncer en los varones y las mujeres europeas, respectivamente (1). Éste es el motivo por el cual se han intentado realizar múltiples nomogramas que estimen el riesgo preoperatorio (4) y postoperatorio (5, 6, 7).

Con respecto a la edad, hay quien considera que en pacientes jóvenes son menos agresivos y los que consideran que la edad no es un factor determinante en la agresividad del tumor (3), pero en muchos nomogramas se acepta la edad como un factor pronóstico (5, 8).

Muchos otros factores se han estudiado como predictores de la supervivencia y la posibilidad de recidiva tumoral, siendo algunos considerados como marcadores de riesgo establecidos, como el grado y el estadio tumoral, junto con la estirpe y el subtipo histológico (1, 6). Es por esto que estos factores son de obligado informe por parte del patólogo cuando estudia la pieza quirúrgica (1). No ocurre así con la presencia de invasión linfovascular (1), que se no considera de obligado estudio e informe por parte del anatomopatólogo, considerándose opcional. Sin embargo, otros estudios consideran ampliamente probado que la permeación linfovascular es un factor de mal pronóstico (8, 9, 10).

En el Hospital Universitario San Cecilio de Granada hemos realizado un estudio para valorar la relación existente entre la mortalidad y ciertos marcadores de riesgo histológicos tras la cistectomía, haciendo hincapié en la invasión vascular, e investigando si existen diferencias según distintos grupos etarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo observacional, incluyendo los pacientes que se realizaron cistectomía en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada (España) desde enero de 2000 hasta diciembre de 2011 por tumor vesical infiltrante diagnosticado tras resección transuretral (RTU).

Se descartaron aquellos casos donde se manifestaba inexistencia

de tumor residual o cuya extirpe tumoral no era urotelial o transicional.

Recogimos los datos sobre características histológicas de la pieza quirúrgica, valorando el grado histológico, la existencia de diferenciación escamosa o carcinoma in situ asociado y la invasión vascular, linfática o perineural.

Se valoró además si existen diferencias según la edad y si alguno de estos datos influía en la mortalidad tanto global como cáncer específica.

Para el cálculo estadístico se usó SPSS 15.0, con pruebas Chi-cuadrado para los test paramétricos y test exacto de Fisher para los no paramétricos. Consideramos significación estadística para los valores de $p < 0.05$.

Se comprobó que todos los pacientes firmaron consentimiento informado en el momento de la cistectomía para estudio de su historia clínica.

RESULTADOS

Descriptivos:

De los 172 pacientes que se realizaron cistectomía, fueron estudiados 129 por cumplir criterios de inclusión. La edad media a la cistectomía fue de 66.7 años, en un intervalo comprendido entre 35 y 85 años, y con una mediana de 67 años (gráfico 1).

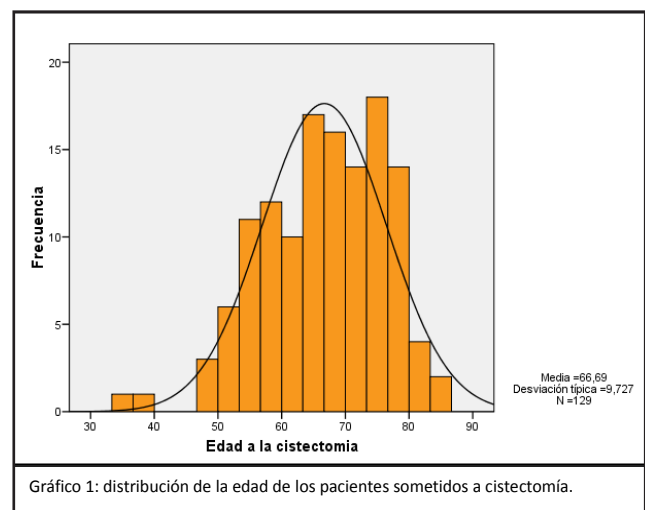


Gráfico 1: distribución de la edad de los pacientes sometidos a cistectomía.

117 fueron hombres (90.7%) y 12 mujeres (9.3%), con una edad media a la cistectomía de 66.3 y 70.6 años respectivamente.

De los 114 pacientes donde se informaba el grado histológico, todos excepto uno fueron informados como alto grado, grado 2 o grado 3. Sólo el tumor de una pieza de cistectomía fue informada como bajo grado. Al revisar la Anatomía Patológica del tumor en la RTU, se informó como tumor G3, por lo que se puede considerar como una sobreestadificación tumoral.

Con respecto a la diferenciación histológica de la célula tumoral, se informó en 126 pacientes. Lo más frecuentemente encontrado fue la ausencia de diferenciación, en un 73% de los casos, seguido de la diferenciación escamosa en un 19%. El resto de diferenciaciones se pueden ver en la tabla 1.

| Diferenciación | N (126) | Frecuencia |
|--------------------|---------|------------|
| Sin diferenciación | 92 | 73,0 % |
| Escamosa | 24 | 19,0 % |
| Sarcomatosa | 3 | 2,4 % |
| Pagetoide | 3 | 2,4 % |
| Glandular | 1 | 0,8 % |
| Adenoide | 1 | 0,8 % |
| Trofoblástica | 1 | 0,8 % |
| Anaplásico | 1 | 0,8 % |

Tabla 1. Tipo de diferenciación encontrada en tumores papilares.

Se observó la presencia de carcinoma in situ en el 7.1%, angioinvasión en el 34.6%, permeación linfática en 21.4% e invasión perineural en 19.5%.

El patrón de crecimiento se describió en 49 pacientes, apareciendo patrón de crecimiento papilar en 9.3% y sólido en 29.5%. Todos estos datos se pueden apreciar en la tabla 2.

| Factor estudiado | Porcentaje | Total pacientes incluidos |
|--------------------------------|------------|---------------------------|
| Presencia de carcinoma in situ | 7,1 % | N 126 |
| Invasión vascular | 34,6 % | N 127 |
| Invasión linfática | 21,4 % | N 126 |
| Invasión perineural | 19,5 % | N 128 |
| Patrón de crecimiento Papilar | 9,3 % | N 129 |
| Patrón de crecimiento Solido | 29,5 % | N 129 |

Tabla 2. Otros marcadores pronósticos anatomopatológicos estudiados en la pieza quirúrgica.

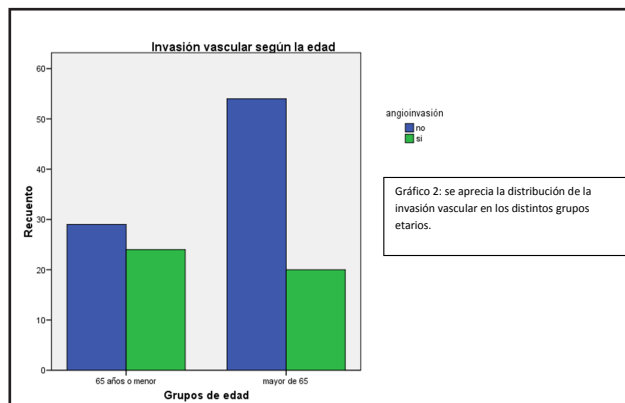
Estudio por grupos de edad:

Para el estudio de la relación de estos marcadores pronósticos con la mortalidad en relación a la edad, se dividieron los pacientes en dos grupos. El grupo 1 se asignó a aquellos pacientes que tienen 65 años o menos y en el grupo 2 asignaron los pacientes con más de 65 años. De ese modo, el grupo 1 está compuesto por 54 pacientes y el grupo 2 por 75.

Se estudió si existe diferencia significativa entre ambos grupos con respecto a los factores pronósticos anteriormente citados (excepto en el grado tumoral debido a ser muestras homogéneas

en este sentido).

No se encontraron diferencias significativas en los dos grupos con respecto a la frecuencia de patrón de crecimiento, diferenciación escamosa, carcinoma in situ, invasión linfática o perineural. Con respecto a la permeación vascular (gráfico 2), se apreció que existe angioinvasión en 24 de 53 pacientes del grupo 1 (45.3%) y 20 de 74 pacientes del grupo 2 (27%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.033$). La OR se estimó en 0.448 (IC 95% 0.212-0.943). Los datos se pueden apreciar más claramente en la tabla 3.



| Factor estudiado | Valor p |
|--|---------|
| Patrón de crecimiento sólido o papilar | 0.251 |
| Diferenciación escamosa | 0.756 |
| Carcinoma in situ | 0.366 |
| Invasión vascular | 0.033 |
| Invasión linfática | 0.705 |
| Invasión perineural | 0.456 |

Tabla 3: valores de significación estadística con respecto a los marcadores de riesgo histológicos al comparar frecuencias en el grupo 1 y 2.

También se estudió si existen diferencias en el riesgo de muerte cáncer específica o mortalidad global entre ambos grupos etarios. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y 2 ($p = 0.565$ para el riesgo de mortalidad específica por tumor y $p = 0.131$ para la mortalidad global).

Estos resultados nos indujeron a analizar si la invasión vascular, sin tener en cuenta la edad, se asociaba con mayor riesgo de mortalidad cáncer específica o global, sin encontrar diferencias significativas en aquellos pacientes con angioinvasión y sin ella ($p = 0.074$ y $p = 0.225$ respectivamente).

Estratificación por edad:

Dentro del grupo 1 (54 pacientes con 65 años o menos) se estudió si los diferentes marcadores de riesgo histopatológico se asociaban con mayor riesgo de mortalidad cáncer específica o global. No se encontraron diferencias significativas en los marcadores de riesgo estudiado (tabla 4) excepto con respecto a la diferenciación escamosa: aquellos pacientes menores de 65 años con tumores uroteliales con diferenciación escamosa tienen más riesgo de morir por tumor que aquellos que no tienen diferenciación o cuya diferenciación tumoral no es escamosa.

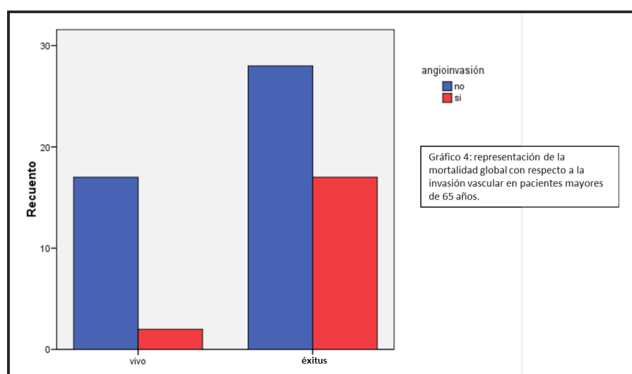
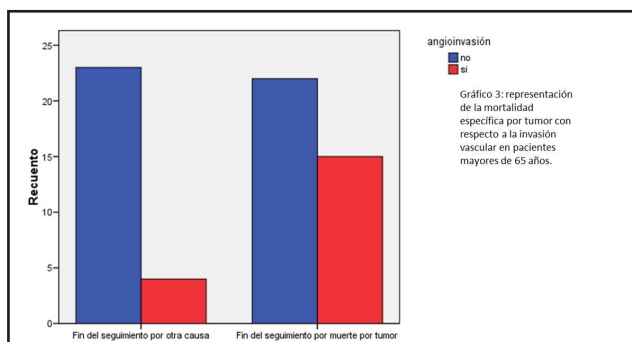
Al estudiar los marcadores de riesgo histológico tras cistectomía en el grupo 2 (75 pacientes con más de 65 años) se apreció que la invasión vascular se asocia significativamente con el riesgo de mortalidad por tumor (gráfico 3) con una OR de 3.920 (IC 95% 1.125-13.660) y de mortalidad global (gráfico 4) OR de 5.161 (IC 95% 1.058-25.162). La invasión perineural también se asocia significativamente con la mortalidad cáncer específica (OR de 5.093 con IC 95% 1.026-25.270). Se expresan todos los datos en la tabla 5.

| | Riesgo de mortalidad por cáncer | Riesgo de mortalidad global |
|--|---------------------------------|-----------------------------|
| Factor estudiado en el grupo 1 | Valor p | Valor p |
| Patrón de crecimiento sólido o papilar | 0.159 | 0.156 |
| Diferenciación escamosa | 0.044 | 0.093 |
| Carcinoma in situ | 0.352 | 0.377 |
| Invasión vascular | 0.715 | 0.883 |
| Invasión linfática | 0.918 | n. s. |
| Invasión perineural | 0.735 | n. s. |

Tabla 4. Asociación entre riesgo de mortalidad y marcadores de riesgo histológicos en el grupo 1.

| | Riesgo de mortalidad por cáncer | Riesgo de mortalidad global |
|--|---------------------------------|-----------------------------|
| Factor estudiado en el grupo 2 | Valor p | Valor p |
| Patrón de crecimiento sólido o papilar | n. s. | n. s. |
| Diferenciación escamosa | 0.952 | 0.740 |
| Carcinoma in situ | 0.070 | 0.151 |
| Invasión vascular | 0.026 | 0.029 |
| Invasión linfática | 0.181 | 0.273 |
| Invasión perineural | 0.032 | 0.315 |

Tabla 5: asociación entre riesgo de mortalidad y marcadores de riesgo histológicos en el grupo 2.



DISCUSIÓN

Existen abundantes marcadores histológicos y bioquímicos que se han estudiado como predictores de la supervivencia y la posibilidad de recidiva tumoral. La necesidad de nomogramas es sabida desde hace tiempo, para conocer la posible evolución tumoral y ofrecer el tratamiento más óptimo para cada paciente, de forma individualizada.

La búsqueda de nuevos modelos es continua, como se manifiesta en el estudio de Nuhn et al (7), donde realiza un estudio comparativo de varios nomogramas validados posquirúrgicos, aunque aún no existe uno totalmente eficaz. También Mayr et al basan sus nomogramas en el estudio postquirúrgico (8), al igual que el nomograma del Consorcio Internacional del cáncer vesical (5), estudiando sobre todo factores pronósticos en la pieza quirúrgica.

Algunos marcadores pronósticos ya están establecidos, como el grado y el estadio tumoral, junto con la estirpe y el subtipo histológico (1, 6). Estos factores, junto con la presencia de infiltración masiva de la pared vesical y el estudio de los ganglios linfáticos regionales completan el pronóstico del paciente y son determinantes para la supervivencia tras la cistectomía (8, 10).

Es por esto que estos factores son de obligado informe por parte del patólogo cuando estudia la pieza quirúrgica (1), aunque en nuestra revisión comprobamos que no siempre es así.

Junto a ellos, la invasión linfovascular se ha considerado fundamental y determinante, considerándose factor pronóstico independiente (8, 10), y asociándose significativamente a la recurrencia y a la mortalidad cáncer específica (9). Sin embargo, dicho dato no se considera obligado de investigar por parte del anatomopatólogo (1).

Varios estudios han demostrado que la existencia de permeación linfovascular es relativamente frecuente como para ser considerada de bastante interés. Shariat et al lo consideran presente en el 37% de los pacientes de su serie (9), un porcentaje muy similar al encontrado en la nuestra, donde demostramos invasión vascular en el 34.6% de las cistectomías y permeación linfática en un 21.4%. La permeación perineural puede ser otro dato de interés en el pronóstico, presentándose en nuestra serie en el 19.5% de los casos.

No obstante, existen nomogramas prequirúrgicos que usan variables como las cifras de creatinina y hemoglobina preoperatoria, la historia previa de nefroureterectomía o radioterapia pélvica, o incluso, sintomatología irritativa miccional antes de la cirugía como factores pronósticos (6). Megel et al usaron marcadores tumorales como CEA, Ca 125 o Ca 19.9 además de los marcadores clásicos para realizar un nomograma prequirúrgico (4). El hecho de poder realizar un mapa de riesgo antes de la cistectomía nos ayudaría a diferenciar a aquellos pacientes que serían sometidos a quimioterapia preoperatoria, ya que debido al infausto pronóstico hay quien aboga por la necesidad de realizar quimioterapia neoadyuvante a todos los pacientes (2). La necesidad de un modelo molecular es patente (7) y cada vez son más frecuentes los estudios con genes y marcadores tumorales asociados al carcinoma vesical, como el p53 (1), como factor pronóstico.

Mientras tanto, el modelo clásico posquirúrgico sigue siendo útil para calcular pronóstico individualizado y realizar un tratamiento óptimo.

Otro factor asociado con bastante frecuencia al pronóstico del tumor vesical es la edad, aunque de forma algo controvertida (3). En la mayoría de los nomogramas pronósticos tanto prequirúrgicos como postoperatorios se incluye la edad (5, 6, 8) como marcador.

La edad de presentación del carcinoma vesical es de 69 años en el hombre (3) y cuanto mayor es el paciente aumenta en más del 50% la tasa de complicaciones (11). En el trabajo de Froehner et al se diferencia al paciente anciano del paciente joven, usando como punto de corte los 65 años (11).

El motivo de realizar nuestro trabajo es afianzar los datos ya conocidos y reproducir las series existentes, con respecto a los factores pronósticos descritos. No hemos encontrado diferencias significativas en la mayoría de los ítems estudiados, aunque una

muestra de mayor tamaño podría ayudar al estudio. No deja de ser un estudio preliminar para completar más adelante. Además, la circunstancia de estudiar varios factores pronósticos en estratos etarios hace necesario completar el estudio estadístico para aumentar la potencia del trabajo.

Otra de las circunstancias que se ponen de manifiesto es la necesidad de reflejar en el informe anatomopatológico todos los datos que se puedan extraer de una pieza quirúrgica, ya que cuanto más datos obtengamos más posibilidades hay de que podamos llegar a un pronóstico óptimo e individualizado para aprovechar al máximo todas las opciones terapéuticas evitando el sobretratamiento y la posibilidad de efectos adversos evitables.

En un futuro un nomograma pre y postquirúrgico apoyado de oncogenes y moléculas asociadas al tumor nos ayudará a la toma de decisiones. Sin embargo, nunca hemos de olvidar que hay ciertos marcadores de riesgo establecidos durante años, y que con cierta periodicidad se refutan en la literatura, que nos ayudan en nuestra práctica clínica diaria.

Entre las deficiencias que encontramos en nuestro estudio, cabe destacar que no hemos encontrado diferencias significativas en la mayoría de los ítems analizados, aunque una muestra de mayor tamaño podría ayudar al estudio. No deja de ser un estudio preliminar para completar más adelante.

CONCLUSIONES

Tras el estudio estadístico descriptivo se puede concluir que las piezas de cistectomía de aquellos pacientes con 65 años o menores tienen más incidencia de invasión vascular que los pacientes mayores de 65 años. Sin embargo esta diferencia no afecta a la mortalidad global o cáncer específica en los dos grupos.

Dentro de los pacientes con 65 años o menores, aquellos pacientes con diferenciación escamosa de los tumores uroteliales tienen mayor riesgo de morir por cáncer de vejiga que aquellos pacientes sin diferenciación tumoral o con otro tipo de diferenciación.

Entre aquellos pacientes mayores de 65 años, se aprecia que la permeación vascular y perineural aumentan el riesgo de fallecer por tumor, y que además la invasión vascular aumenta el riesgo de mortalidad global.

REFERENCIAS

1. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011;59:1009–18.
2. Babjuk M. Current Value of Neoadjuvant Chemotherapy Prior to Cystectomy. *Eur Urol Suppl.* 2010 Apr;9(3):424-27.
3. Moyano Calvo JL, Gutiérrez González M, Pérez-Lanzac Llorca A et al. Influencia de la edad en el comportamiento de los carcinomas uroteliales superficiales. *Actas Urol Esp* 2005;29(1):82-88.
4. Margel D, Harel A, Yossepowitch O et al. A novel algorithm to improve pathologic stage prediction of clinically organ-confined muscle-invasive bladder cancer. *Cancer.* 2009;115(7):1459-64. doi: 10.1002/cncr.24138.
5. International Bladder Cancer Nomogram Consortium, Bochner BH, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3967-72. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1457.
6. Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE et al. Clinical variables which serve as predictors of cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer.* 1994;73(6):1708-15.
7. Nuhn P, May M, Sun M et al. External validation of postoperative nomograms for prediction of all-cause mortality, cancer-specific mortality, and recurrence in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2012;61(1):58-64.
8. Mayr R, May M, Martini T et al. Comorbidity and performance

indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2012;62(4):662-70.

9. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol.* 2007;51(1):137-49; discussion 149-51.

10. Fritsche H-M, et al. Prognostic Value of Perinodal Lymphovascular Invasion Following Radical Cystectomy for Lymph Node-positive Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.09.053>.

11. Froehner M, Brausi MA, Herr HW et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol.* 2009;56(3):443-54.