



**Universidad**  
Zaragoza

## Tesis Doctoral

Estudio epidemiológico y modelo pronóstico de supervivencia libre de progresión y cáncer específica en tumor vesical sometido a cistectomía radical en el sector II del Servicio Aragonés de Salud

Autor

Eva Mallén Mateo

Director/es

María Jesús Gil Sanz

Pedro Gil Martínez

Facultad de Medicina.  
Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología  
2011

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y MODELO PRONÓSTICO  
DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN Y CÁNCER  
ESPECÍFICA EN TUMOR VESICAL SOMETIDO A  
CISTECTOMÍA RADICAL EN EL SECTOR II DEL SERVICIO  
ARAGONÉS DE SALUD.

Doctorando: Eva Mallén Mateo



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y MODELO PRONÓSTICO  
DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN Y CÁNCER  
ESPECÍFICA EN TUMOR VESICAL SOMETIDO A  
CISTECTOMÍA RADICAL EN EL SECTOR II DEL SERVICIO  
ARAGONÉS DE SALUD.

Tesis Doctoral  
Eva Mallén Mateo  
Zaragoza, mayo de 2011



El Dr. D. Pedro Gil Martínez, médico adjunto del Servicio de Urología del Hospital Universitario Miguel Servet y profesor asociado de la Facultad de Medicina de Zaragoza,

#### CERTIFICA

Que doña Eva Mallén Mateo, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza y médico especialista en Urología, ha realizado bajo mi supervisión, autorización y dirección el trabajo de Tesis Doctoral titulado: “ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y MODELO PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN Y CÁNCER ESPECÍFICA EN TUMOR VESICAL SOMETIDO A CISTECTOMÍA RADICAL EN EL SECTOR II DEL SERVICIO ARAGONÉS DE SALUD”, y reúne las condiciones exigibles para optar al grado de Doctor.

Revisada la misma la considero apta para ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste, expido el siguiente certificado a 12 de mayo de 2011

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Pedro Gil Martínez', with a long horizontal flourish extending to the right.

Dr. Pedro Gil Martínez



La Dra. Doña María Jesús Gil, jefe de sección Servicio de Urología del Hospital Universitario Miguel Servet y profesor asociado de la Facultad de Medicina de Zaragoza,

#### CERTIFICA

Que doña Eva Mallén Mateo, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza y médico especialista en Urología, ha realizado bajo mi supervisión, autorización y dirección el trabajo de Tesis Doctoral titulado: “ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y MODELO PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN Y CÁNCER ESPECÍFICA EN TUMOR VESICAL SOMETIDO A CISTECTOMÍA RADICAL EN EL SECTOR II DEL SERVICIO ARAGONÉS DE SALUD”, y reúne las condiciones exigibles para optar al grado de Doctor.

Revisada la misma la considero apta para ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste, expido el siguiente certificado a 12 de mayo de 2011

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'María Jesús Gil Sanz', enclosed within a large, hand-drawn blue oval.

Dra. María Jesús Gil Sanz





Título:

**“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y MODELO  
PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE  
PROGRESIÓN Y CÁNCER ESPECÍFICA  
EN TUMOR VESICAL SOMETIDO A  
CISTECTOMÍA RADICAL EN EL SECTOR II DEL  
SERVICIO ARAGONÉS DE SALUD”**

**Doctorando: Eva Mallén Mateo**

**Directores: Doctores Don Pedro Gil Martínez y Doña María  
Jesús Gil Sanz.**



A la memoria de mi madre y de mi hermana



# Agradecimientos

Finalizado este trabajo, deseo manifestar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que, de una u otra forma, han colaborado en su elaboración y me han apoyado para que este proyecto llegue a su fin.

A mi padre y a mis hermanas por brindarme un hogar cálido y enseñarme que la perseverancia y el esfuerzo son el camino para lograr objetivos. Gracias por el apoyo prestado en los buenos y malos momentos.

A Jesús, por el amor recibido, su constante estímulo, indiscutible apoyo, cariño, comprensión, paciencia, en esos momentos difíciles y en los del “ordenador”.

A mis sobrinas/os y a mis cuñados, por ser capaces de arrancarme una sonrisa en los peores momentos.

A la Dra. María Jesús Gil Sanz, por su asesoramiento científico y estímulo para seguir creciendo intelectualmente y personalmente, gracias a sus oportunos y sabios consejos en la vida laboral así como en la personal.

Al Dr. Pedro Gil Martínez, por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica en un marco de confianza, afecto y amistad, fundamentales para la realización de esta tesis. Destacando su capacidad infinita de trabajo, su paciencia y dedicación. Mil disculpas por el tiempo robado.

Al profesor Luís Ángel Rioja Sanz, primero por su labor docente en la Universidad y segundo por su ejemplo de dedicación y profesionalidad durante mi período de residencia, sin olvidar su constante disponibilidad.

Al Dr. Carlos Rioja Sanz, por ser para mi ejemplo de profesionalidad transmitiéndome su ilusión por el trabajo. Gracias por el interés y la confianza mostrada.

A todos los miembros del Servicio de Urología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), agradeciendo todo el trabajo dedicado a estos pacientes y por todo lo que aprendido de ellos.

A mis compañeros del Hospital San Pedro de Logroño, donde he seguido creciendo y formándome, gracias al apoyo prestado.

Al servicio de Anatomía patológica del HUMS, por esa cara amable, por las facilidades y el trabajo ofrecido.

Al servicio de Archivos y documentación clínica del Hospital Miguel Servet, en especial a Pilar Velázquez por su empeño en la recopilación de las historias clínicas en papel.



# Índices

1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1. Epidemiología.....	11
1.2. Factores etio-patogénicos del cáncer vesical.....	18
1.3. Clínica y diagnóstico en el tumor vesical músculo-invasivo (TVMI).....	23
1.4. Tratamiento del tumor vesical infiltrante: .....	26
1.4.1. Cistectomía radical .....	26
1.4.1.1. Papel de la linfadenectomía.....	28
1.4.1.2. Complicaciones de la cistectomía radical .....	29
1.4.2. Terapias adyuvantes al tratamiento quirúrgico estándar .....	32
1.4.2.1. Radioterapia preoperatoria .....	32
1.4.2.2. Quimioterapia neoadyuvante.....	33
1.4.2.3. Quimioterapia adyuvante .....	34
1.4.3. ¿Por qué sigue siendo la cistectomía radical el tratamiento de elección en el TVMI? .....	34
1.4.4. Cistectomía radical en pacientes añosos.....	36
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	39
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	41
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	43
5. RESULTADOS .....	51
5.1. Población a estudio: la totalidad de pacientes sometidos a cistectomía radical ...51	
5.1.1. Estudio descriptivo de todos los pacientes cistectomizados durante el período a estudio. ....	53
5.1.2. Determinación de modelo predictivo de progresión y supervivencia de los pacientes sometidos a cistectomía. ....	74
5.1.2.1. Estudio de la SLP .....	74
5.1.2.1.1. Univariante o no paramétrico respecto a otras variables: .....	74
5.1.2.1.2. Modelo de regresión multivariante de Cox de SLP.....	84
5.1.2.2. Estudio de la SCE.....	86
5.1.2.2.1. Estudio descriptivo no paramétrico o estudio univariante.....	86
5.1.2.2.2. Modelo de regresión multivariante de Cox de SCE. ....	93
5.1.3. Determinación de modelo predictivo de grupos de riesgo .....	95
5.1.3.1. Definición de grupos de riesgo en SLP .....	95
5.1.3.1.1. Análisis univariante .....	95
5.1.3.1.2. Análisis multivariante.....	97
5.1.3.2. Definición de grupos de riesgo en SCE.....	98
5.1.3.2.1. Análisis univariante. ....	98
5.1.3.2.2. Análisis multivariante.....	100
5.2. Población a estudio: pacientes sometidos a cistectomía con edad igual o superior a 75 años. ....	101
5.2.1. Estudio descriptivo de los pacientes cistectomizados $\geq$ de 75 años durante el período a estudio.....	102
5.2.2. Determinación de modelo predictivo de progresión y supervivencia de los pacientes cistectomizados $\geq$ de 75 años.....	116



5.2.2.1. Estudio de la SLP.....	116
5.2.2.2. Estudio de la SCE.....	118
5.3. Población a estudio: pacientes sometidos a embolización comparados con los pacientes cistectomizados $\geq 75$ años.....	119
5.3.1. Estudio descriptivo de los pacientes sometidos a embolización comparados con los pacientes cistectomizados $\geq 75$ años.....	119
5.3.2. Datos económicos.....	126
6. DISCUSIÓN.....	129
6.1. Discusión de la globalidad del estudio.....	129
6.1.1. Discusión del estudio descriptivo.....	129
6.1.2. Discusión del estudio del modelo predictivo.....	137
6.1.2.1. Estudio de la SLP.....	137
6.1.2.2. Estudio de la SCE.....	141
6.2. Discusión del Estudio en $\geq$ de 75 años.....	146
6.2.1. Discusión del estudio descriptivo.....	146
6.2.2. Discusión del estudio del modelo predictivo.....	149
6.2.2.1. Estudio de la SLP.....	149
6.2.2.2. Estudio de la SCE.....	150
6.3. Discusión del coste económico.....	153
7. CONCLUSIONES.....	155
8. ANEXOS.....	157
8.1. Índice Figuras.....	159
8.2. Índice Tablas.....	161
9. BIBLIOGRAFÍA.....	165

# Abreviaturas

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet  
ADH: alcohol dehidrogenasa  
NCDB: The National Cancer Data Base  
EBRT: radioterapia externa  
TVMI: tumor vesical músculo-invasivo  
CIS: carcinoma in situ  
VPP: valor predictivo positivo  
RTU: Resección transuretral  
UIV: urografía intravenosa  
TAC: tomografía axial computarizada  
RNM: resonancia nuclear magnética  
PET: tomografía por emisión de positrones  
FDG: fluorodesoxiglucosa  
EAU: European Association Urology  
TUS: tracto urinario superior  
MVAC: Metotrexate-Vinblastina-Adriamicina-Cisplatino  
PS: performance status  
ASA: American Society of Anesthesiologists  
SCE: supervivencia cáncer específica  
RT: radioterapia  
QT: quimioterapia  
SLP: supervivencia libre de progresión  
TM: tumor  
TVS: tumor vesical superficial  
S.TUI: sintomatología de tracto urinario inferior  
SG: supervivencia global  
LML: Log minus Log  
TA: Tasa de incidencia ajustada a la población mundial.  
HCUZ: Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.  
KPS: índice de Karnofsky



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Epidemiología

El cáncer de vejiga es el séptimo tumor más frecuente en el mundo y el quinto en hombres en países desarrollados, con aproximadamente 357.000 nuevos casos al año en todo el mundo (274000 hombres y 83000 mujeres). Representa el 3% del total de todos los tumores (el 4,4% en hombres y el 1,6 en mujeres)<sup>1, 2,3</sup>.

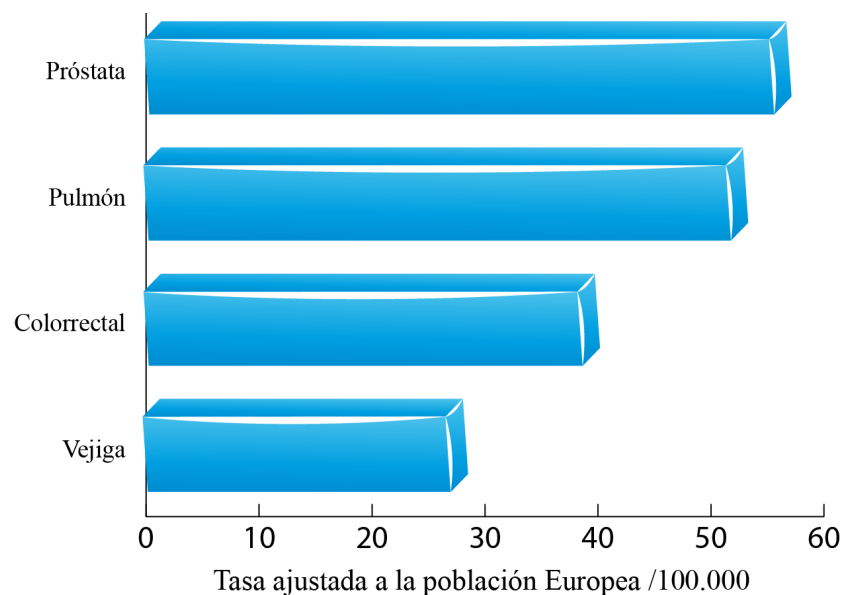
La incidencia más alta para ambos sexos se observa en Europa, Norteamérica y Australia<sup>4</sup>. En 2009 y en los Estado Unidos se diagnosticaron 70.980 casos nuevos y 14.330 muertes por cáncer vesical<sup>5</sup>.

En Europa el número estimado de pacientes diagnosticados de cáncer vesical fue de 104.613 casos nuevos y 38.606 muertes por cáncer en 2008, ocupando el cuarto lugar en incidencia en varones y el séptimo en mortalidad, siendo la incidencia ajustada por 100.000 habitantes y a la población mundial de 16,7 en varones y 3,2 en mujeres. La proporción de acuerdo con el sexo fue de 3,8:1 respectivamente<sup>2,3</sup>.

La incidencia en nuestro país es de las más altas del mundo ocupando el segundo lugar en 2008 después de Israel, ostentando la tasa de incidencia más alta de Europa<sup>2</sup>.

El cáncer vesical ocupa el cuarto lugar en incidencia de cáncer en varones en España, (9,4% del total de los tumores), después del de próstata, pulmón y colon<sup>3</sup>. (Figura 1)

**Figura 1. Incidencia cáncer varones España 2008**  
(Tasas estimadas, ajustadas a la edad y población europea/100000 hab.)



## INTRODUCCIÓN

Presenta una tasa estimada ajustada a la edad y a la población europea de 27,7/100.000 habitantes<sup>3,6</sup> (Figura 1) y la tendencia es a aumentar lentamente. En los registros previos de 2002 y 2006 sólo en Egipto se registraban más casos (con una incidencia de 37/10<sup>5</sup>) debido a que la parasitosis, provocada por el “Schistosoma haematobium”, aumenta el riesgo de padecer cáncer vesical. Pero con los datos del 2008, España supera en incidencia a Egipto con una tasa éste último de 23,7/10000, aunque no ocurre lo mismo con la tasa de mortalidad. Se mantiene más elevada en la población egipcia con una tasa de 16,3/100.000 frente a 8,3/100.000 de España (ajustada a la población mundial)<sup>3,6</sup>.

En mujeres, tanto la incidencia como la mortalidad son bajas y relativamente estables<sup>2</sup>.

Dentro de nuestra comunidad aragonesa, en el Sector II de Zaragoza, la incidencia en varones en 2003 fue de 24,7; por encima de la media europea<sup>7</sup>. Ocupando también dentro de la comunidad el cuarto lugar en incidencia de cáncer<sup>8</sup>.

Además de esta alta incidencia, el tumor vesical provoca largas y numerosas estancias hospitalarias, añadido al gran número de visitas al servicio de Urgencias y Atención primaria. Datos que quedaron reflejados en un estudio realizado en nuestro Sector II en 2008<sup>9</sup> sobre la situación del cáncer vesical, un análisis de la actividad de la Unidad de Uro-oncología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) poniendo de manifiesto que el cáncer vesical genera:

- El mayor número de pacientes ingresados
- El mayor consumo de estancias hospitalarias.
- La segunda mayor estancia media, con la mayor diferencia con la estancia estándar.
- El mayor número de estancias evitables (50% del total del servicio), sobre todo derivado de realizar el estudio de extensión ingresado con ánimo de agilizarlo.
- El mayor número de ingresos potenciales (50% del total del servicio).
- El 12,61% del total de consultas externas y el 26,24% de las uro-oncológicas.
- El peor índice de consultas sucesivas/primera.
- El mayor volumen de enfermos con tumores no órgano-confinados.
- El mayor volumen de intervenciones quirúrgicas programadas, 32,21% del total.
- El mayor coste económico por paciente de todos los tumores, derivado sobre todo de la alta incidencia y morbilidad secundaria a la hematuria conllevando consumo de estancias hospitalarias, de quirófano y de urgencias. Aunque los exámenes de seguimiento de tumores superficiales y de tumores infiltrantes supone un gasto significativo, el mayor determinante del coste del tumor vesical parece ser el tratamiento, médico y quirúrgico. Gran parte del coste económico también recae en la gran cantidad de especialidades médicas y quirúrgicas implicadas en el diagnóstico, tratamiento, seguimiento, soporte domiciliario y cuidados paliativos en fases avanzadas de la enfermedad.

En lo que respecta a mortalidad, España ocupa un lugar muy elevado en el ranking europeo de mortalidad por tumores de vejiga, suponiendo un importante problema de salud, siendo en 2008 la cuarta causa de muerte por cáncer en varones en España, con una tasa estimada ajustada a la población europea de 12,52/100.000 habitantes, para los hombres y de 1,9 para las mujeres<sup>10</sup>.

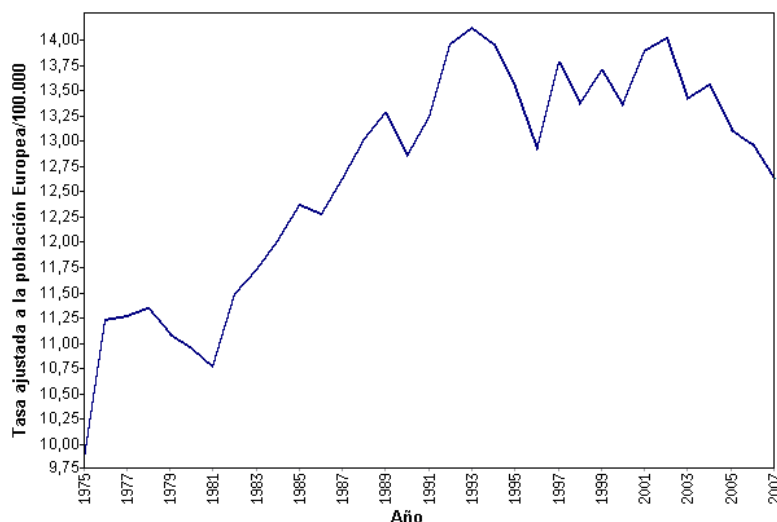
## INTRODUCCIÓN

La tasa de mortalidad en España es de las más altas del mundo en hombres, estando entre los 10 países con mayor mortalidad (Egipto, Líbano, Armenia, R.F Macedonia, Polonia, Hungría, Dinamarca, R. Checa, Italia). En Europa ocupa el segundo lugar por detrás de la RF de Macedonia<sup>3,11</sup>.

En Aragón, la tasa de mortalidad en hombres en 2008, fue de 14,1 y 1,9 para mujeres. Teruel presentó tasas para hombres más bajas (6,92/100.000 habitantes) que Huesca (9,26/100.000 habitantes) y Zaragoza (13,69/100.000 habitantes). A destacar la tasa de mortalidad en Zaragoza, ocupando un lugar por encima de la media española<sup>10</sup>.

Pero lo más llamativo es ver, con los datos del Centro Nacional de Epidemiología<sup>10</sup>, la tendencia temporal de esta mortalidad en España a lo largo del tiempo, que a diferencia de lo que ha ocurrido con el cáncer de próstata no se ha producido un descenso acompañado a tratamientos más agresivos, sino que se mantiene prácticamente estable desde los años 90 con muy ligero descenso los últimos 5 años, achacable al descenso de fumadores y a la prevención de los riesgos laborales (Figura 2). Pero a pesar de este discreto descenso en las tasas de mortalidad, el aumento y envejecimiento de la población, hacen presumir un aumento en el número de muertes por esta enfermedad en los próximos años.

**Figura 2. Tasa mortalidad en España por cáncer vesical<sup>10</sup>.**



Si a estas tasas de incidencia y mortalidad le sumamos una de las principales características de la población aragonesa, el sobre-envejecimiento poblacional, podemos intuir un futuro incremento de dichas tasas.

Dado que la muestra de nuestro estudio está obtenida de la comunidad de Aragón, más concretamente en el sector sanitario II, con sus peculiaridades, realizaremos una breve introducción demográfica de dicha comunidad y sector. El sistema poblacional aragonés tiene unas características principales: baja densidad demográfica unida a un desequilibrio territorial y envejecimiento de la población, sobre todo en el ámbito rural.

Con el 9% del territorio español y el 3% de su población, la densidad de población en Aragón es de 28,2 hab. /m<sup>2</sup>, siendo especialmente baja en Huesca y Teruel<sup>12</sup> (**Tabla 1**). La población se distribuye en el 64,46 % en las zonas urbanas, el 13,01% en zonas intermedias y el 22,53 % en zonas rurales. Zaragoza capital acoge a más de la mitad de la población total de Aragón.

## INTRODUCCIÓN

**Tabla 1. Principales Datos Demográficos de Aragón**

	HUESCA	TERUEL	ZARAGOZA	ARAGON	ESPAÑA
<b>Superficie (Km. <sup>2</sup>)</b>	15.636	14.810	17.275	47.720	505.991
<b>Población (1981)</b>	214.907	153.457	828.588	1.196.952	37.682.355
<b>Población (1991)</b>	207.810	143.680	837.327	1.188.817	38.872.268
<b>Población (2001)</b>	206.502	135.858	861.855	1.204.215	40.847.371
<b>Población (2009*)</b>	228.409	146.751	970.313	1.345.473	46.745.807
<b>Incremento 2001-2009</b>	10,61 %	8,02 %	12,58 %	11,73 %	14,44 %
<b>Densidad de población (2009)</b>	14,61	9,91	56,17	28,2	92,38

(\*) 1 de enero de 2009. Fuente: INE<sup>12</sup>

En los últimos 8 años se observa en Aragón un aumento poblacional del 11,73%, inferior al de España (14,44%), crecimiento que es debido al fenómeno de inmigración que ha vivido nuestro país en este periodo.

La distribución por grupos de edad en el padrón del 2009 muestra en Aragón una mayor proporción de mayores de 45 años en todas las décadas respecto a España, siendo más acusada la diferencia a partir de los 70 años, y una menor casuística de menores de 45 años, confirmando así un mayor envejecimiento poblacional en Aragón<sup>13</sup> (Tabla 2). En cuanto a la distribución por sexo, en Aragón se registra un ligero predominio femenino, destacando un incremento progresivo de la proporción de mujeres asociado con el envejecimiento.

**Tabla 2. Estructura De La Población Por Edad Y Sexo. Año 2009**  
**Padrón Municipal De Habitantes (1 Enero 2009). Unidad: Número De Habitantes.**

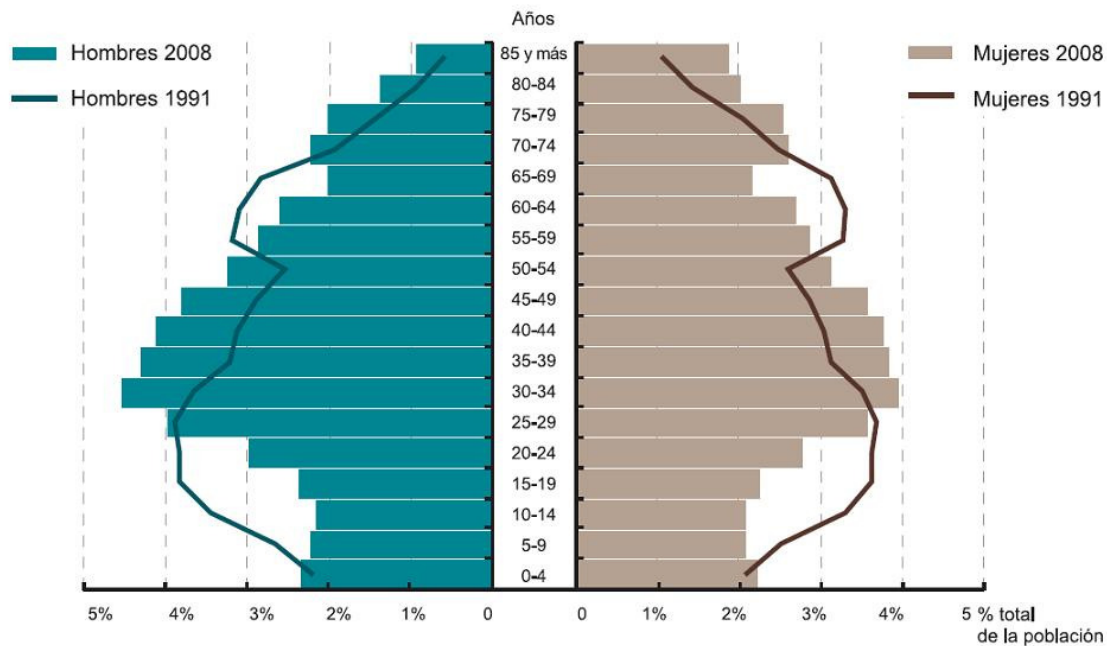
Años Cumplidos	Hombres	Mujeres	Total Aragón	Total España	% Aragón	% España
<b>0-4</b>	32.736	30.814	63.550	2.424.045	4,72	5,19
<b>05-09</b>	30.386	28.678	59.064	2.255.617	4,39	4,83
<b>10-14</b>	29.212	27.572	56.784	2.138.218	4,22	4,57
<b>15-19</b>	31.341	29.592	60.933	2.339.181	4,53	5
<b>20-24</b>	39.318	36.910	76.228	2.785.825	5,67	5,96
<b>25-29</b>	51.190	45.947	97.137	3.601.767	7,22	7,71
<b>30-34</b>	61.446	53.388	114.834	4.190.045	8,53	8,96
<b>35-39</b>	58.592	51.617	110.209	3.987.219	8,19	8,53
<b>40-44</b>	55.563	50.886	106.449	3.799.492	7,91	8,13
<b>45-49</b>	51.485	48.371	99.856	3.434.704	7,42	7,35
<b>50-54</b>	44.816	43.056	87.872	2.976.008	6,53	6,37
<b>55-59</b>	38.210	38.199	76.409	2.588.971	5,68	5,54
<b>60-64</b>	35.416	36.722	72.138	2.441.811	5,36	5,22
<b>65-69</b>	28.077	30.336	58.413	1.955.343	4,34	4,18
<b>70-74</b>	27.269	31.942	59.211	1.875.198	4,4	4,01
<b>75-79</b>	27.036	34.184	61.220	1.738.241	4,55	3,72
<b>80-84</b>	18.667	27.257	45.924	1.225.193	3,41	2,62
<b>85 y más</b>	13.059	26.183	39.242	988.929	2,92	2,12
<b>Total</b>	673.819	671.654	1.345.473	46.745.807	100	100

Fuente: IAEST<sup>13</sup>, INE

Resulta llamativo el alto índice de envejecimiento (cociente entre el nº de personas  $\geq 65$  años y el nº de personas  $< 20$  años, en porcentaje) y de sobre-envejecimiento (cociente entre el nº de personas  $\geq 85$  años y el de personas  $\geq 65$ , en porcentaje) de Aragón (109.85 y 14.86, respectivamente) frente a España (85 y 12.7, respectivamente)<sup>13</sup>.

La pirámide de población en Aragón es propia de poblaciones con marcado carácter regresivo. En la siguiente Figura 3 queda reflejada comparándola con la de 1991, observando claramente un envejecimiento progresivo:

**Figura 3. Pirámide población Aragón 1991-2008.**



La pirámide de población en Aragón presenta peculiaridades respecto a la de España (19,8% población mayor de 65 años frente a 16,5% en España en 2008). El mayor envejecimiento hace que las tasas brutas de mortalidad sean superiores a la media nacional debido a la relación directa que existe entre edad y fallecimiento. El empleo en esta publicación de tasas ajustadas por el método directo a la población europea, permite realizar comparaciones con distintos territorios sin estar mediatizados por la estructura de la pirámide de población.

Con la pirámide de población de 2008, se ha calculado la esperanza de vida al nacer en los residentes en Aragón: 79,0 años en varones y 84,6 en mujeres. La diferencia varón - mujer sigue manteniéndose entre 6 y 7 años en los últimos tiempos. Los valores calculados en las provincias de menor población hay que considerarlos con precaución, pues se pueden producir importantes variaciones interanuales. La esperanza de vida en Aragón presenta una tendencia ascendente con 79 años para los varones y 84,6 para las mujeres, siendo las enfermedades del aparato circulatorio, tumores y enfermedades del aparato respiratorio las principales causas de defunción<sup>13</sup>.

En cuanto al Sector Sanitario Zaragoza II, éste corresponde a la zona suroriental de la provincia de Zaragoza y a gran parte de la ciudad de Zaragoza, tal como vemos en la Figura 5 en color azul.

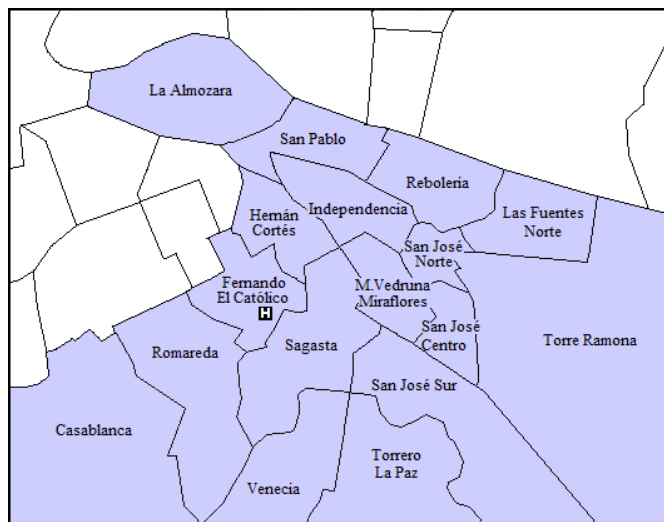


## INTRODUCCIÓN

**Figura 4. Sector II Zaragoza (municipios)**



**Figura 5. Sector II Zaragoza (Capital)**



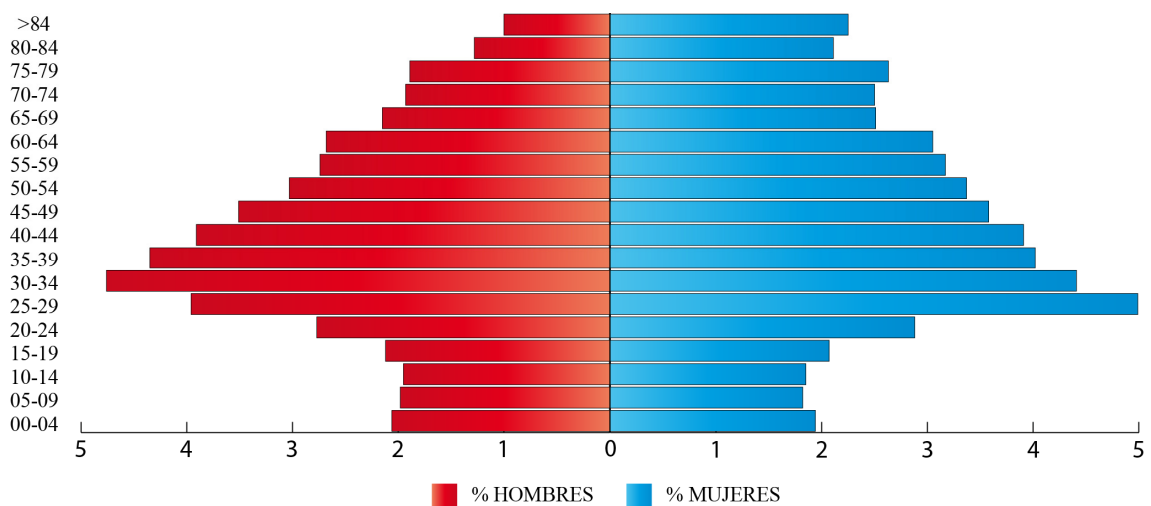
Incluye las 21 Zonas de Salud (4 rurales y 17 urbanas). Cada una de ellas está dotada de su correspondiente Centro de Salud y de consultorios locales. En todas ellas, la atención es prestada por el Equipo de Atención Primaria y sus unidades de apoyo.

La población protegida del Sector II, según datos de la memoria del HUMS<sup>14</sup> del año 2006, es de 392.927 habitantes representando el 30,40% de la población aragonesa, siendo mayoritariamente urbana y con un ligero predominio femenino (Tabla 3).

**Tabla 3. Población sectores sanitarios de Aragón. Distribución por sexo (2006)**

Sector	Hombres	Mujeres	Total
HUESCA	53.474	53.811	107.285
BARBASTRO	54.852	52.928	107.780
ZARAGOZA I	93.141	94.433	187.574
<b>ZARAGOZA II</b>	<b>187.582</b>	<b>205.345</b>	<b>392.927</b>
ZARAGOZA III	143.224	144.312	287.536
CALATAYUD	26.191	25.707	51.898
TERUEL	39.873	39.706	79.579
ALCAÑIZ	38.378	36.687	75.065
ARAGON	636.715	652.929	1.289.644

La pirámide poblacional del Sector II muestra una morfología de una población envejecida, en regresión y con un ligero predominio femenino, más acusado en edades superiores. (Figura 6)

**Figura 6. Pirámide poblacional del Sector II 2009<sup>8</sup>.**

### **1.2. Factores etio-patogénicos del cáncer vesical**

#### **1. Tabaco.**

Existen numerosas referencias que señalan la influencia del hábito tabáquico en el desarrollo de las neoplasias vesicales. Es uno de los factores de riesgo más relacionados con esta patología, se le considera el factor aislado más decisivo en el origen del cáncer vesical; se calcula que su consumo aumenta el riesgo 2-4 veces, con un periodo de latencia de unos 20 años<sup>15, 16</sup>. De un estudio epidemiológico llevado a cabo en nuestra Unidad de Uro-oncología en 2007 del Sector sanitario II de Zaragoza, se observó que el riesgo estimado de padecer cáncer vesical por el hábito tabáquico, en dicho sector, era 2,6 veces superior<sup>7</sup>.

Resulta probable que en torno al 50%-65% de los cánceres de vejiga en el hombre y el 33% en la mujer puedan atribuirse al consumo de tabaco. Curiosamente, el tabaco es la causa más fácilmente eliminable como etiología de esta neoplasia, y se calcula que su eliminación supondría la desaparición de 15.000 nuevos casos anuales en EEUU. Como consecuencia, aproximadamente 5.000 vidas podrían ser salvadas.<sup>15</sup>

A mayor número de cigarrillos fumados, mayor riesgo. También se ha observado que cuanto más joven se inicia uno en el hábito tabáquico más riesgo tiene de padecer cáncer vesical con independencia de la cantidad fumada. Por otra parte, al comparar la gravedad del cáncer vesical entre poblaciones de fumadores y no fumadores, se observa que entre los fumadores predominan lesiones de mayor estadio, más alto grado y mayor número de recurrencias tumorales.<sup>15</sup>

Así mismo Castelao<sup>17</sup> demostró que el riesgo es mayor en la mujer que en el hombre, midiendo los niveles de 3 y 4-amino-bifenil comprobando unos niveles claramente mayores en la mujer.

#### **2. Alcohol.**

Aunque se ha determinado una positiva asociación entre la ingesta de alcohol y el desarrollo de algunos cánceres como los de boca, laringe, hígado, etc. no se ha podido establecer de forma clara con el cáncer vesical. Una dificultad añadida es la de separar la influencia del tabaco, tan frecuente entre los bebedores habituales.<sup>18</sup>

La enzima ADH (alcohol dehidrogenasa) cataliza la conversión de etanol en el metabolito acetaldehído, que es potencialmente carcinogénico y que se excreta parcialmente por la orina. Estudiados diversos genotipos de ADH, no queda del todo claro si existe una relación de causalidad entre el alcohol y el cáncer vesical.<sup>19</sup>

#### **3. Cafeína y Té.**

Se han realizado varios estudios que analizan la relación entre la ingesta de cafeína y el desarrollo del cáncer vesical, sin obtener resultado positivo alguno. Varios estudios reportan un incremento moderado en bebedores de café comparado con los no bebedores sin establecerse relación con la dosis<sup>20</sup>. Es dudoso que la cafeína sea carcinogénica, puesto que no se ha demostrado su mutageneidad en humanos. Incluso administrada en animales de experimentación con tumores incipientes tampoco parece acelerar su desarrollo<sup>16</sup>.

Se ha especulado con que la teobromina, o algún otro metabolito del té puedan producir un mayor riesgo de cáncer vesical. Lu<sup>21</sup> en su estudio afirma el incremento del riesgo de cáncer vesical por la ingestión de té verde o negro debido a su contenido en polifenoles. No obstante, también hay estudios que no encuentran relación alguna y otros que incluso se refieren a los polifenoles como antioxidantes con efecto anticarcinogénico, al menos, en animales de experimentación<sup>22</sup>.

#### 4. Nutrición y Suplementos dietéticos.

El papel de la alimentación en el desarrollo del cáncer vesical resulta posible porque la mayoría de las sustancias y metabolitos se excretan por la orina. En algunos estudios se ha determinado que una dieta rica en vegetales y fruta se asocia con menor frecuencia en todos los cánceres, incluido el vesical<sup>22</sup>. Se cree que sustancias antioxidantes como vitamina A, vitamina C o retinol detoxifican los radicales libres y, por tanto, podrían disminuir el riesgo de cáncer, sin embargo, en estudios controlados de pacientes con dietas suplementarias de estas vitaminas no se observó disminución ni incremento del riesgo<sup>23</sup>.

#### 5. Exposición química

Parece existir una mayor incidencia en las zonas más industrializadas que en las menos desarrolladas. Ya en el siglo XIX se sospechaba una posible relación entre los productos tóxicos y el cáncer vesical. Ciertas ocupaciones (colorantes, textiles, caucho, carbón, industrias químicas y petroquímicas) provocan exposición a determinadas aminas aromáticas como bencidina y  $\beta$ -naftaleno. Desde los años 60 se ha prohibido el manejo directo industrial de estas dos sustancias en la mayoría de los países desarrollados. El tiempo medio de la exposición a la amina aromática es de 7 años, con un período de latencia de 20 tras la finalización de la exposición. El OR de desarrollar cáncer urotelial tras la exposición a aminas aromáticas es de 8,3<sup>24, 25</sup>. En el caso de las mujeres, parece ser que a igualdad de producto tóxico, como el tabaco o exposición a arilaminas, presentan valores de toxicidad superiores a la de los hombres.

Aunque las evidencias epidemiológicas y experimentales indican que los carcinógenos químicos desempeñan un papel importante en la etiología del cáncer vesical, en muchos casos no es posible identificar la exposición a un agente conocido. Se conoce que las aminas aromáticas no están solamente en el tabaco, sino que aparecen también en las industrias químicas relacionadas con el carbón, en las carnes quemadas con este producto y en los contaminantes ambientales derivados de la combustión del gasóleo. Así por ejemplo, Puntoni<sup>26</sup> observa en los trabajadores de la industria del carbón hay una mayor incidencia de cáncer vesical y de pulmón. De hecho, en EEUU se calcula que el 20% de los casos de cáncer vesical está en relación con exposición ocupacional. Pero una revisión de Valverg<sup>27</sup> disminuye la preocupación por el riesgo de cáncer en comparación con las pruebas pre-1996. Estudios de laboratorio de apoyo a la conclusión de que el mecanismo de carcinogenesis del carbón en ratas no es diferente de la de cualquier otra partícula poco soluble, es decir, los resultados de toxicidad de la sobrecarga de partículas en sí, y no de las partículas químicas. Por lo tanto, la investigación publicada no ha detectado un aumento en el apoyo al carbón y riesgo de cáncer, sino más bien, a la escasez de puntos y la insuficiencia de pruebas de carcinogenicidad.

Entre las industrias relacionadas con el tinte que contiene la amina aromática 2-naftilamia, lo que incluye a peluqueros, barberos o las propias personas que se tiñen con

## INTRODUCCIÓN

frecuencia, parece existir mayor incidencia de cáncer vesical<sup>28</sup>. Ahora bien otros autores señalan que hoy en día, de acuerdo con los actuales datos epidemiológicos parece que no hay riesgo de cáncer de vejiga derivados de la utilización de tintes para el cabello. Aunque el cáncer, químicamente inducido por aminas aromáticas, como el urotelial tienen tiempos de latencia a menudo de más de 20 años<sup>29</sup>.

Similares observaciones se han descrito en las industrias textiles, de pinturas, pieles y calzado. Parece que las aminas aromáticas implicadas principalmente en estas industrias son bencidina, ortotoluidina, 2-cloroanilina y 4-amino-bifenil<sup>30</sup>.

También se llama la atención sobre los trabajadores del aluminio, el hierro y el acero, que pueden estar expuestos a las aminas aromáticas y a los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Sin olvidar a los conductores de camiones, autobuses y taxis, así como mecánicos de transportes en general.

Otro producto químico, el quimioterápico ciclofosfamida, utilizado en el tratamiento de algunas neoplasias hematológicas, también ha sido identificado como agente causal del cáncer vesical. Según Talar-Williams et al, en su cohorte de pacientes estudiada, la incidencia estimada de cáncer de vejiga después de la primera exposición a la ciclofosfamida fue de 5% a los 10 años y el 16% en 15 años. La mayor parte de estos tumores son de alto grado y con infiltración de la muscular en el momento del diagnóstico, así como en edades más tempranas y a los dos sexos por igual<sup>31</sup>.

### 6. Esquistosomiasis

En nuestro medio la esquistosomiasis es una enfermedad excepcional, aunque con los flujos migratorios actuales, desde países endémicos es cada vez más frecuente.

Algunos estudios demuestran que en zonas endémicas el 31% de los pacientes con cáncer vesical tienen antecedentes de esquistosomiasis vesical, siendo el 60% carcinomas escamosos y el 5-15% de otras estirpes<sup>32</sup>.

En 1911 Ferguson describió al *Schistosoma Haematobium* como causa de cáncer vesical en los pacientes que padecían la infección. La respuesta inflamatoria vesical prolongada puede ser clave a la hora de que el epitelio transicional se transforme en escamoso, sobre esta metaplasia pueden producirse cambios displásicos que originan el carcinoma epidermoide<sup>33</sup>. Siguiendo un mecanismo patogénico similar, la infección de orina crónica, la sonda permanente y la litiasis vesical pueden producir también cambios metaplásicos y una mayor incidencia de carcinoma escamoso de la vejiga.

### 7. Sexo y Raza

El tumor vesical es 2,5 veces más frecuente en los hombres que en las mujeres, algunas series muestran una proporción hombre/mujer de 4 a 1<sup>34</sup>. Es a partir de 1920 cuando se observa un claro aumento en el sexo femenino que viene a coincidir con la implantación entre las mujeres del hábito tabáquico, hecho comparable en el cáncer de pulmón. El riesgo de desarrollar cáncer vesical antes de los 75 años es del 2-3 % en el hombre y del 0,5-1 % en la mujer<sup>35</sup>.

En un estudio retrospectivo de pacientes sometidos a cistectomía radical, se demostró que las mujeres eran más propensas a ser diagnosticadas con la enfermedad primaria con infiltración de la capa muscular que en los hombres (85% vs. 51%)<sup>36</sup>. Así mismo se

diagnostican en estadios más avanzados, con efecto directo en la supervivencia, ya que en el diagnóstico diferencial de la hematuria en las mujeres, se incluyen enfermedades más prevalentes que el cáncer de vejiga<sup>37</sup>.

Las diferencias de género en la prevalencia del cáncer de vejiga puede deberse a otros factores, además del tabaco y la exposición química. Como lo demuestra en un estudio prospectivo de cohortes, donde el estado post-menopáusico se asoció con un aumento en el riesgo de cáncer de vejiga, incluso después de ajustar por consumo de tabaco. Este resultado sugiere que las diferencias en niveles de estrógenos y andrógenos entre hombres y mujeres podrían ser responsables de algunas de las diferencias de género en la prevalencia del cáncer de vejiga<sup>38</sup>.

En cuanto a la raza, de acuerdo con los datos facilitados por el The National Cancer Data Base (NCDB) de Estados Unidos, el 90,09% de los casos diagnosticados en 2001 correspondieron a pacientes de raza blanca, el 4,93% a pacientes de raza negra, el 2,3% a hispanos, el 2,56% a asiáticos y el 0,12% a nativos americanos<sup>39</sup>. El carcinoma escamoso es dos veces más frecuente en la raza negra, una vez descontada la influencia de la esquistosomiasis.

También se han publicado diferencias raciales en cuanto a la supervivencia en pacientes con cáncer vesical. Hemos visto como existe una menor incidencia en los negros americanos, pero parece ser que la supervivencia global es peor, posiblemente debido a circunstancias socioeconómicas y a la mayor incidencia de carcinoma escamoso y adenocarcinomas. Se ha demostrado que los pacientes asiáticos tienen una supervivencia global superior a la caucásica, al contrario que filipinos y hawaianos<sup>40</sup>.

### **8. Edad**

Más de dos terceras partes de los tumores vesicales se diagnostican a partir de los 60 años, siendo muy frecuentes por debajo de los 40 años. La aparición tardía del cáncer vesical se ha atribuido al tiempo de actuación que necesitan los factores implicados en la carcinogénesis. Además de un aumento de incidencia, se observa un aumento de mortalidad, posiblemente por variantes más agresivas en la gente mayor, estadio más avanzado en el momento del diagnóstico, razones biológicas (déficit inmunitario...) y aplicación de tratamientos menos agresivos<sup>41</sup>.

### **9. Radioterapia**

Se ha descrito un incremento de la tasa de cáncer vesical secundario a radioterapia externa (EBRT) empleada en neoplasias ginecológicas, con un riesgo relativo de 2-4<sup>42</sup>; en pacientes con cáncer de próstata, la incidencia de Cáncer vesical fue significativamente más baja en los tratados mediante prostatectomía radical que en aquellos sometidos a EBRT<sup>43</sup>. Las diferencias de prevalencia de Cáncer vesical observadas en relación con el sexo parecen deberse a causas distintas al tabaco o la exposición química<sup>44</sup>.

Parece que el riesgo es mayor después de los 10 años del tratamiento con radioterapia externa. Debe estudiarse todo paciente con hematuria y antecedentes de radioterapia pélvica, con especial cuidado en casos de intervalos de latencia prolongada. Por otra parte, la braquiterapia se ha convertido en una alternativa de tratamiento muy popular en el cáncer de próstata, desde la década de los noventa y aun bajas dosis de radiación

## INTRODUCCIÓN

se han relacionado con tumores vesicales; es posible encontrarnos con casos frecuentes de tumores vesicales radióinducidos en el futuro.

### **10. Genética y Herencia**

Los tumores vesicales se caracterizan por una inestabilidad cromosómica manifestada como numerosas pérdidas de heterocigosidad. Para estadios más avanzados del tumor vesical se localizan principalmente en los cromosomas 3, 4, 8, 11,13, 17 y 18, siendo las pérdidas alélicas en las regiones 11p, 6q, 13q y 18q las más frecuentes.

En la mayoría de los cánceres de vejiga no se cuenta con evidencias sólidas de causa hereditaria. Kantor<sup>45</sup> y col. observaron que el aumento de riesgo entre los familiares afectaba sobre todo a parientes fumadores. Se requiere una correlación entre la predisposición familiar y posibles exposiciones a carcinógenos con los resultados de algunos de los análisis genotípicos/fenotípicos (genes GSTM1, NAT1 Y NAT2 Y CYP 1 A2) para poder identificar a los individuos en situación de riesgo en quienes serían mejor indicar medidas de prevención y estrategias de detención temprana.

### **1.3. Clínica y diagnóstico en el tumor vesical músculo-invasivo (TVMI)**

Es de gran importancia conocer que síntomas pueden estar relacionados con la presencia de tumor vesical, puesto que en la mayor parte de los casos los mecanismos que nos llevarán al diagnóstico y a un posterior tratamiento, se pondrá en marcha a partir de la aparición de los primeros síntomas. El diagnóstico precoz en el tumor vesical sigue siendo nuestra asignatura pendiente, aún con los métodos más fiables de detección. Una de las principales causas radica en que inicialmente el tumor vesical suele ser asintomático, además de la gran heterogenicidad biológica del mismo y de su comportamiento complejo. La duración del periodo asintomático dependerá de las características biológicas e histopatológicas del tumor.

Los pacientes que desarrollan un cáncer de vejiga invasor se presentan con muchos de los síntomas generalmente asociados con las formas superficiales del cáncer urotelial. El signo de presentación más frecuente es la hematuria, sea microscópica o macroscópica, la cual se observa hasta en un 80% de los casos. Aunque suele ser monosintomática puede presentarse junto con sintomatología irritativa.

Los síntomas irritativos durante la micción son relativamente frecuentes entre los pacientes con cáncer de vejiga. En ocasiones pueden orientarnos a la presencia de un carcinoma in-situ (CIS). Esta asociación puede presentarse en un 12-15% de los casos<sup>41</sup>. Aunque localizaciones en el cuello vesical o en trígono pueden aparecer de la misma manera. En los tumores infiltrantes como consecuencia de la afectación de las capas profundas y de la necrosis tumoral suele asociarse además polaquiuria, disuria y dolor miccional.

Otra forma de manifestarse sólo o asociado a otros síntomas descritos es el dolor en flancos, hecho que nos puede orientar a una obstrucción de tracto urinario superior.

La presencia de síntomas constitucionales debe despertar la sospecha de un cáncer avanzado. Estos síntomas pueden ser derivados de metástasis óseas, dolores óseos, edemas en miembros inferiores, dificultades respiratorias. Constituyen una forma poco frecuente como primera manifestación de la enfermedad, tan sólo en un 1%<sup>41</sup>.

En ocasiones el diagnóstico aparece en un estudio de anemia, si el paciente ha ocultado sus síntomas o las pérdidas han sido microscópicas o de larga evolución. Más rara es la manifestación como síndrome paraneoplásico, siendo la más habitual la hipercalcemia como expresión de enfermedad avanzada.

#### **Diagnóstico Precoz**

Todavía el cáncer vesical hoy se sigue diagnosticando en estadios avanzados, sin existir, en la actualidad, ninguna prueba que pueda resultar útil en el diagnóstico precoz del cáncer de vejiga, en la población general sana y sin factores de riesgo.

Se han intentado realizar estudios de screening en cáncer vesical como los de Messing<sup>46</sup> y Britton<sup>47</sup>, donde a pesar de no tratarse de estudios aleatorizados y prospectivos, se comprobó una reducción de la mortalidad en el grupo de detección precoz. Se han



## INTRODUCCIÓN

intentado otros estudios en poblaciones de riesgo por exposición ocupacional, trabajadores del aluminio, benceno o con aminas aromáticas, pero no han sido claros debido a diversos sesgos<sup>48</sup>.

La falta de un medio de diagnóstico precoz en cáncer vesical debe de fomentar el interés por la investigación de métodos estandarizados de diagnóstico precoz, con suficiente sensibilidad y especificidad para realizar screening en la población general, con la intención de disminuir la mortalidad en el cáncer vesical.

Una posibilidad que podría plantearse sería el screening para el cáncer de vejiga, en aquellas personas con antecedentes familiares de cáncer de vejiga diagnosticado previamente, también en personas que desarrollan trabajos en industrias con empleo de determinadas sustancias cancerígenas, y en fumadores. El cáncer de vejiga ocupa una posición intermedia en la jerarquía de enfermedades candidatas a screening. Porque para la aplicación de screening en una población deben cumplirse varias premisas: debe tratarse de una enfermedad común e importante, además la enfermedad debe ser accesible al diagnóstico temprano y que de la intervención se obtenga un resultado en la historia natural de la enfermedad<sup>49</sup>. En las últimas citas bibliográficas concluyen que hoy por hoy no está indicado el screening ni si quiera en personas de riesgo, demostrado en estudios en los que se realizó pruebas con VPP (valor predictivo positivo) inferiores al 10%, utilizando posiblemente procedimientos innecesarios con daños asociados<sup>50</sup>.

Pero de cara a estrategias de futuro debemos de pensar en una prueba con alta especificidad y sensibilidad, económica y que pueda aplicarse a toda la población.

### **Cistoscopia y Resección transuretral (RTU) en TVMI**

El diagnóstico de cáncer de vejiga depende en última instancia del examen cistoscópico de la vejiga y la evaluación histológica del tejido resecado. Si un tumor de vejiga se ha visualizado de forma inequívoca en estudios de imagen previos, la cistoscopia de diagnóstico puede ser omitida, ya que el paciente será sometido a RTU. El objetivo de esta RTU en el TVMI, es un diagnóstico histológico, asegurando la presencia de capa muscular en las biopsias obtenidas, ya que la confirmación diagnóstica de un carcinoma invasor requiere la invasión inequívoca del detrusor.

Una segunda evaluación y resección no sólo aporta información acerca de la presencia de la enfermedad residual sino que, en pacientes en quienes se considera la posibilidad de estrategias de preservación vesical, la reducción del estadio tumoral a pT0 por una segunda RTU se asoció con un aumento de la supervivencia<sup>51</sup>. Aunque no todos los investigadores piensan que la reducción del estadio a pT0 se asocia a un aumento de la supervivencia a largo plazo<sup>52</sup>.

### **Citología urinaria y marcadores urinarios**

El examen de una muestra de orina espontánea o la muestra de lavado vesical de células cancerosas exfoliadas tiene alta sensibilidad en los tumores de alto grado (nivel de evidencia: 3)<sup>53</sup>. Por tanto, es útil cuando un tumor maligno de alto grado o carcinoma in situ esté presente. Una citología de orina positiva puede indicar un tumor urotelial en cualquier parte del tracto urinario. La evaluación puede verse obstaculizada por la concentración celular de baja, infecciones del tracto urinario, piedras o instilaciones intravesicales. En manos experimentadas, sin embargo, la especificidad es superior al 90% (nivel de evidencia: 2b)<sup>54</sup>, con una sensibilidad que varía del 20 al 53%<sup>55</sup>. Pero

todavía hoy no existe un marcador específico para el cáncer vesical músculo invasivo. Hasta el presente han existido múltiples propuestas de tests, pero ninguno ha confirmado la suficiente capacidad diagnóstica. Se han desarrollado inmunoensayos múltiples para la cuantificación de posibles marcadores, test no invasivos, fáciles de realizar, que pueden contribuir al diagnóstico y seguimiento del cáncer vesical con un capacidad diagnóstica similar a la citología, pero el test tiene la ventaja de ser más rápido<sup>56</sup>.

### **Ecografía**

La sensibilidad de la ecografía transabdominal en la detección de los tumores de vejiga es muy alta, de hasta un 98% en algunos casos, en comparación con el 54% de la UIV (urografía intravenosa). Puede demostrar tumores papilares de 2-3mm, con más limitaciones para tumores sésiles y localizados en cúpula vesical<sup>57</sup>. La ecografía transrectal permite diagnosticar estadios T2 y T3 con el inconveniente de la agresividad de la técnica.

### **Tomografía computarizada**

La tomografía axial computarizada (TAC) es la modalidad que se emplea con más frecuencia para la estadificación de un cáncer de vejiga invasor. Aunque tiene sus limitaciones, pues no permite identificar con precisión la extensión extravesical microscópica del cáncer<sup>58</sup>. Diversos estudios revelaron que la relación entre los hallazgos del TAC y los hallazgos histopatológicos en la pieza quirúrgica de cistectomía varía entre el 65 y el 80%. Así mismo, la TAC permite detectar metástasis en los ganglios linfáticos regionales en un 50 a un 85% de los casos<sup>59</sup>.

### **Resonancia Magnética**

La resonancia nuclear magnética (RNM) adquirió una popularidad considerable como técnica diagnóstica por imágenes para la evaluación de cáncer vesical infiltrante. Como ventajas con respecto al TAC, puede utilizarse en aquellos casos con alergia a contraste yodado. Eso si, las limitaciones de la RNM para la detección de diseminación tumoral microscópica en los ganglios linfáticos son similares a las del TAC<sup>60</sup>.

La subestadificación y sobreestadificación son problemas persistentes en el TAC y la RNM y se producen en un 30% de los casos<sup>61</sup>.

### **Tomografía por emisión de positrones (PET)**

El barrido con PET se basa en la captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) por parte de las células tumorales. La PET para la estadificación de tumores vesicales ha sido evaluada por varios grupos de investigadores<sup>62</sup>. Este método demostró ser más eficaz para identificar el compromiso tumoral de los ganglios linfáticos que para estadificar el cáncer vesical, dado que la concentración de FDG en la orina enmascara los detalles anatómicos que circundan la luz vesical, problema que sólo se soluciona de manera parcial mediante la irrigación continua durante el estudio. Aún para la enfermedad ganglionar tiene sus limitaciones, últimos estudios intentan comparar el PET junto con el TAC en comparación con éste último, en el diagnóstico de la enfermedad con ganglios positivos. La precisión, la sensibilidad y la especificidad del PET/TAC fueron del 84%, 46% y 97%, respectivamente. Los resultados del TAC por sí solo, hubo precisión de 80%, sensibilidad de 46% y especificidad del 92%. No se encontraron más ventajas para el combinado FDG-PET/CT que para el TAC solo, en el diagnóstico de enfermedad ganglionar en el cáncer de vejiga invasivo o recurrente de alto riesgo. El

## INTRODUCCIÓN

uso de FDG-PET/CT se ve obstaculizada por limitaciones técnicas<sup>63</sup>. Podría tener mayor utilidad en el seguimiento del TVMI, una vez realizada la cistectomía como ampliación del estudio en la recidiva local y descartando o confirmando metástasis pulmonares con TAC normal<sup>64</sup>.

## 1.4. Tratamiento del tumor vesical infiltrante:

### 1.4.1. Cistectomía radical

#### Indicación

La cistoprostatectomía radical en el varón y la exanteración anterior en la mujer, juntamente con la linfadenectomía pelviana en bloque, siguen siendo los enfoques quirúrgicos estándares para el tratamiento del carcinoma de vejiga con invasión muscular, en ausencia de metástasis.

En aquellos pacientes con evidencia de metástasis pueden ser candidatos adecuados para una intervención quirúrgica paliativa cuando existan síntomas locales, como la hemorragia refractaria o el dolor pélvico, siempre que el estado general del paciente lo permita y el tratamiento conservador sea insuficiente.

Cuando aún con el diagnóstico de TVMI se ha optado por la preservación vesical, la cistectomía estará indicada, como tratamiento de rescate tras el fallo de los intentos de tratamiento conservador.

Otras indicaciones igualmente validas de la cistectomía radical son la recidiva de tumores vesicales superficiales de alto riesgo, como T1G3 o CIS, refractarios a la inmunoterapia intravesical. La afectación tumoral extensa, en aquellos casos endoscópicamente o clínicamente incontrolables puede ser otra posible indicación.

La cistectomía es generalmente recomendada para pacientes refractarios a BCG, porque el riesgo de progresión a carcinoma infiltrante es del 80%. La enfermedad refractaria a BCG es definida como recurrencia de la enfermedad superficial entre 3 y 6 meses después de iniciar la terapia de BCG. En los pacientes con tumor a los 3 meses, un curso adicional de BCG, puede provocar respuesta completa en más del 50% de los casos (tanto en tumores papilares como en CIS). Así mismo, se considera también fracaso terapéutico la existencia de empeoramiento de la enfermedad y la aparición de progresión a enfermedad músculo-infiltrante durante la terapia de mantenimiento con BCG<sup>65,66,67</sup>.

Los defensores de la cistectomía precoz se basan en el riesgo del 50% de progresión a músculo invasor y en un 35% de mortalidad cáncer específica con BCG<sup>68</sup>. Así mismo abogan por una supervivencia del 85-90% con la cistectomía precoz<sup>69</sup>. Y la misma Asociación Europea de Urología<sup>67</sup>, recomienda la cistectomía ante el fracaso de BCG como el tratamiento más aconsejable.

#### Técnica quirúrgica

La técnica de la cistectomía radical estándar comprende la linfadenectomía pelviana bilateral y, en el paciente del sexo masculino, la resección ulterior de la próstata y la vejiga en bloque. En las mujeres, la exanteración anterior requiere la resección del

útero, las trompas de Falopio, los ovarios, la vejiga, la uretra y una porción de la pared anterior de la vagina. Algunos autores propusieron una modificación de la cistectomía radical estándar con preservación de los nervios en el sexo masculino<sup>70</sup>. La preservación de la inervación autonómica de los cuerpos cavernosos del pene permite conservar la función eréctil, sobre todo en los pacientes más jóvenes, sin que se comprometan los principios oncológicos ni aumente el riesgo de recurrencia local<sup>71</sup>.

### **Uretra masculina**

El manejo de la uretra masculina después de una cistectomía radical se modificó de manera importante en el curso del último siglo. Hasta la década de los 70, se recomendaba la uretrectomía sistemática como medida profiláctica, algunos autores continuaban abogando por este procedimiento en ciertas circunstancias<sup>72</sup>. Intentos posteriores de identificar factores de riesgo que podrían predisponer a la recurrencia en la uretra anterior y a la diseminación tumoral local y a distancia después de la cistoprostectomía identificaron la afectación de la uretra prostática como el factor más significativo en el hombre<sup>73</sup>. Varios grupos comunicaron su importancia pronóstica y la probabilidad aumentada de recurrencia en la uretra anterior en los cuales había invasión del estroma prostático<sup>74,75</sup>.

La información disponible en las últimas guías clínicas de la EAU<sup>53</sup> (European Association Urology) indica que los pacientes del sexo masculino deben ser tratados con uretrectomía si la uretra prostática está afectada por un tumor que infiltra estroma prostático. Si nos encontramos ante un tumor superficial, que no infiltra los acinos prostáticos (Ta, T1), antes de decidir por el tipo de derivación, se realizará evaluación peroperatoria del ápex prostático con el fin de poder identificar pacientes con alto riesgo de recurrencia. Si el resultado de la biopsia es positivo para carcinoma urotelial la uretrectomía es obligada<sup>76</sup>.

### **Uretra femenina**

En las mujeres, la uretrectomía se consideró un componente estándar de la exenteración anterior hasta que los esfuerzos de la reconstrucción ortotópica centraron la atención en la preservación de la uretra.

Estudios de mapeo demostraron que un 2 a un 12% de las mujeres tratadas con cistectomía curativa por cáncer vesical presentaban compromiso tumoral de la uretra<sup>77</sup>. La presencia de carcinoma vesical en el cuello vesical se correlaciona de modo significativo con la presencia de carcinoma uretral en la mujer, requiriendo un análisis cuidadoso intraoperatorio, para asegurarnos que la uretra residual está libre de tumor<sup>78</sup>. Si existe compromiso franco de cuello vesical y uretral, en pacientes féminas, se desestima la reconstrucción ortotópica, debiendo ser tratadas mediante uretrectomía en bloque como parte de la cistectomía radical.

### **Análisis de cortes de uréteres terminales.**

El análisis del borde ureteral en el momento de la cistectomía y antes de la reconstrucción del tracto urinario superior (TUS) es una práctica habitual. En realidad, los estudios retrospectivos no demostraron que la resección de los bordes ureterales en el momento de la cistectomía brinde algún resultado beneficioso a largo plazo<sup>79, 80</sup>. Por otro lado, parece ser que estábamos ante estudios con muestras pequeñas, monocéntricos y de escasa envergadura. No obstante estas observaciones permiten cuestionar la práctica sistemática de examinar los extremos ureterales.

## INTRODUCCIÓN

### **Conservación neurovascular**

La exéresis de la próstata y las vesículas seminales, junto con la vejiga, conlleva un daño en las bandeletas neurovasculares, con la consecuente impotencia. Determinados pacientes varones, con buena función eréctil previa, pueden ser candidatos a la preservación, similar a la prostatectomía radical.

La técnica requiere una disección muy próxima a la vejiga, exponiendo a un mayor riesgo de márgenes quirúrgicos positivos. Así la selección de los pacientes con conservación debe ser cuidadosa. La conservación contra lateral, unilateral, puede ser considerada en pacientes con tumores infiltrantes localizados en cara posterior, lateral o trigono. La bilateral puede ser tenida en cuenta en pacientes con tumor vesical superficial o en tumores infiltrantes de cara anterior o de cúpula vesical.

Con una selección cuidadosa de los pacientes, la recurrencia local en la conservación neurovascular, se da en 3-5% de los casos, similar a otras series sin conservación<sup>81</sup>. Entre un 31% a un 50% de los casos la conservación ha sido efectiva, presentando erecciones, pero ayudados en la mayoría de los casos con sildenafil, vardenafil o tadalafilo<sup>71,82</sup>.

Aunque sigue siendo un tema muy controvertido, la conservación prostática en la cistectomía, con derivación ortotópica continente, se ha realizado en varios centros<sup>81,83</sup> con una cuidadosa selección de los pacientes, con la intención de mejorar la función sexual y la continencia. Este procedimiento debería evitarse en pacientes con tumor en cuello vesical o uretra prostática, en pacientes con CIS, o sospecha de cáncer de próstata.<sup>84</sup>

#### **1.4.1.1. Papel de la linfadenectomía**

La afectación ganglionar global en el cáncer de vejiga después de cistectomía y linfadenectomía varía desde un 18% hasta un 28%<sup>85</sup>. Aumentando el riesgo de afectación con el estadio tumoral; los pacientes con una enfermedad en el estadio pT2 presentan riesgo de compromiso ganglionar linfático en el momento de la operación del 10 al 30%, mientras que en aquellos que tienen un tumor con un estadio superior a pT3 el riesgo asciende al 30-65%<sup>86</sup>. Smith<sup>87</sup> observó que en pacientes tratados con cistectomía radical las metástasis afectan más a menudo a los ganglios linfáticos del obturador y a los ilíacos externos, y con menor frecuencia a los ganglios linfáticos ilíacos comunes y presacros. La presencia de metástasis por encima de las arterias ilíacas comunes es un hallazgo raro, en aquellos pacientes en los que la cistectomía radical se considera curativa.

La linfadenectomía pelviana sigue siendo una parte integral del manejo de pacientes con cáncer vesical infiltrante, por dos motivos. Uno, aporta información acerca de la extensión local de la enfermedad y dos, en pacientes con compromiso tumoral limitado de los ganglios linfáticos, permite mejores tasas de supervivencia a largo plazo. De hecho, algunos pacientes pueden ser curados con linfadenectomía, siempre que el ganglio linfático extraído contenga micrometástasis.

Durante tiempos se ha sugerido que la linfadenectomía pelviana estándar (incluye grupos ganglionares obturador e hipogástrico y grupo ganglionar de los vasos ilíacos externos) era insuficiente e inadecuada. Así lo ilustra un estudio con 290 pacientes con linfadenectomía extendida, hasta la bifurcación aórtica. En un 28% hubo afectación

ganglionar, de los cuales sólo en un 25% había afectación en la linfadenectomía ileo-obturatriz<sup>88</sup>. Basados en estos resultados, muchos autores como Stein y Skinner<sup>89</sup> consideran que una linfadenectomía extendida debería incluir la disección de ganglios para-aórticos e interaortocava, de esta manera se obtiene un mayor número de ganglios positivos comparándola con la linfadenectomía pelviana estándar. Sin embargo, el porcentaje de pacientes identificados con ganglios positivos era similar en ambos grupos<sup>90</sup>. Los defensores de la resección ganglionar linfática extendida opinan a su vez, que la densidad de ganglios positivos parece ser mejor predictor de la supervivencia libre de enfermedad que el sistema clásico TNM, sin incrementar significativamente la morbi-mortalidad, destacando sus ventajas diagnósticas y terapéuticas, al parecer demuestran una mejoría en la supervivencia y una disminución en la tasa de recurrencia local<sup>91,92</sup>. Permite a su vez ayudarnos en la selección de pacientes que son candidatos a quimioterapia adyuvante<sup>93</sup>.

Un reciente estudio de mapeo linfático de la vejiga recomienda una adecuada linfadenectomía incluyendo la Iliaca Externa, el obturador y la región iliaca interna, así como los vasos Iliacos comunes por lo menos hasta el cruce uretero-iliaca bilateral. Una mayor resección puede resultar demasiado exigente en tiempo y alcance quirúrgico, aumentando el riesgo de complicaciones y daños anatómicos<sup>94</sup>. Eso si, parece recomendable la extracción de al menos 10-14 ganglios en la linfadenectomía como estándar de calidad.

### **1.4.1.2. Complicaciones de la cistectomía radical**

Las complicaciones potenciales de la cistectomía comprenden desde trastornos menores hasta la muerte. El rango de complicaciones varía según los grupos desde un 28% a un 45%<sup>95</sup>. Autores como Novara<sup>96</sup> demuestran que el 50% de los pacientes tienen complicaciones en los tres primeros meses del postoperatorio. Aunque la mayoría de éstas son consideradas como menores. Sólo el grado ASA del paciente fue asociado a un mayor grupo de complicaciones<sup>96</sup>.

#### **Mortalidad**

La tasa de mortalidad que se relaciona con la técnica quirúrgica varía entre el 1 y 2%. Existe una gran variabilidad en la literatura en las tasas de mortalidad perioperatoria, desde 0.8%<sup>97</sup> el 8.3%<sup>98</sup>. No existe tampoco consenso para definir mortalidad perioperatoria. Era frecuente considerar muerte perioperatoria, aquella incluida en los primeros 30 días postoperatorios. Con las mejoras en los cuidados postquirúrgicos se consideran por algunas series hasta 90 días. Aproximadamente un 1/3 de la mortalidad perioperatoria ocurre en los 30 primeros días, otro 1/3 ocurre entre el 30 y 60 día postquirugía. Si aumentamos el periodo de tiempo aumentamos lógicamente la tasa de mortalidad<sup>99</sup>. Muchos autores encuentran relación entre el número de cistectomías realizadas por centro hospitalario por año y mortalidad<sup>100</sup>. Para otros la mayor asociación se observa con el grado ASA preoperatorio de los pacientes, es decir con la comorbilidad<sup>101</sup>.

#### **Morbilidad**

Un gran número de pacientes presenta una complicación en el postoperatorio de la cistectomía, pero afortunadamente la mayoría son complicaciones menores. No existe un criterio ni una clasificación universal para recoger y clasificar las complicaciones de la cistectomía radical, autores las diferencian por grado o por aparición el tiempo.

## INTRODUCCIÓN

Una de las clasificaciones más prácticas es la de Lowrance et al<sup>95</sup> que agrupa las complicaciones en 3 categorías, de acorde al tiempo de aparición y la importancia de las mismas (Tabla 4):

1. Complicaciones perioperatorias mayores.
2. Complicaciones perioperatorias menores y
3. Complicaciones tardías.

**Tabla 4. Complicaciones perioperatorias mayores y menores.**

<b>Complicaciones perioperatorias – Clasificación de Lowrance<sup>95</sup></b>	
<b>MAYORES</b>	<b>MENORES</b>
Reintervención o reoperación precoz	Ileo paralítico
IAM	ITU
ACV	Infección de herida
Fallo respiratorio	TVP
TEP	Arritmia cardiaca
Fuga intestinal	Neumonía
Sepsis	Absceso
Evisceración	Fuga urinaria
Obstrucción intestinal	Linfocele

1. Complicaciones perioperatorias mayores, en este grupo podemos incluir:
  - a. Reoperaciones precoces, por sangrado, oclusión...o más tardías por lesión rectal, evisceración o fístulas:
    - Sangrado  
Como media, un paciente pierde de 560 ml a 3000ml de sangre durante la cistectomía radical, lo que conlleva la necesidad de transfusión sanguínea, con el riesgo añadido de la misma y el gasto sanitario que asocia. Aunque parece existir una disminución en el número de transfusiones gracias a una mejora en la hemostasia con el uso de la electrocoagulación bipolar y/o bisturí armónico. La muerte por shock hipovolémico durante la cistectomía es rara aunque hay documentado algún caso de lesión vascular.
    - Lesión de órganos vecinos  
La lesión rectal se describe en no más del 1% de los pacientes<sup>102</sup>. En el postoperatorio precoz, la dehiscencia de la herida, la eventración y la evisceración, constituyen el 15% de las complicaciones<sup>103</sup>.
    - Una mayor morbimortalidad presentan las fístulas entéricas, descritas con una frecuencia aproximada del 3%<sup>98</sup>.
  - b. Complicaciones médicas, como fallo multiorgánico, infecciosas, cardíacas, respiratorias, neurológicas o digestivas:
    - La enfermedad cardiopulmonar es un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con cáncer vesical músculo-invasivo. La muerte por paro cardíaco perioperatorio es infrecuente, pero se encuentra indicada la evaluación preoperatorio exhaustiva en

pacientes con signos, síntomas o antecedentes de trastornos cardiacos significativos.

- El tromboembolismo pulmonar no es una entidad frecuente en el postoperatorio, un 2%, Pero junto con la trombosis venosa periférica representan el 8% de todas las complicaciones, a pesar de la movilización precoz y a la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular<sup>104</sup>.

### 2. Complicaciones perioperatorias menores, de este grupo podemos destacar:

#### a. Ileo paralítico.

Los eventos del tracto gastrointestinal quizás sean de los más frecuentes en el postoperatorio de la cistectomía radical contribuyendo a aumentar la estancia hospitalaria. La obstrucción intestinal o ileo prolongado, varía según las series, de un 6 a un 23%<sup>104</sup>, en series recientes. Aunque menos del 10% de éstos requerirán cirugía para su resolución. Según la serie de Senarriaga<sup>105</sup> et al. la dificultad de la técnica intraoperatoria, la infección de la herida quirúrgica y las reintervenciones posteriores podrían predecir un mayor riesgo de ileo postoperatorio. Así mismo concluyen que ni la edad, el sexo o antecedentes de cirugía abdominal contribuyen a un aumento del riesgo. Por otro lado, el tubo digestivo sufre secuelas también en el postoperatorio tardío, así lo demuestra un estudio multicéntrico donde en un 40% de los casos existía algún tipo de disfunción rectal y/o del tracto gastrointestinal después de una derivación ileal<sup>106</sup>.

#### b. La complicación de la fístula urinaria se describe según series de un 3 a un 25%<sup>102</sup>.

#### c. Absceso con necesidad de actuación, infección de herida quirúrgica

- Quizás los cuadros infectivos sean la segunda complicación más frecuente, constituyendo el 25% de las complicaciones precoces en los primeros 90 días postoperatorios<sup>103 104</sup>.

#### d. Complicaciones médicas: hemorragia digestiva, ITUs, neumonía, acidosis metabólica, depresión...

- La depresión es una reacción frecuente en todo postoperatorio y más en la población cistectomizada. La prevalencia de trastornos psíquicos en estos pacientes es aproximadamente del 45%<sup>107</sup>.

### 3. Complicaciones tardías

#### a. Reparación o reconversión de la derivación

#### b. Complicaciones en el reservorio: litiasis, estenosis de la anastomosis uretral o ureteral.

#### c. La estenosis de la anastomosis ureteroenterales no tumorales tiene una incidencia cercana al 3%<sup>108</sup>. Otras series describen más diversidad en su presentación del 1-9%<sup>109</sup>.



## INTRODUCCIÓN

- d. Los trastornos metabólicos, las deficiencias vitamínicas, la infección crónica del tracto urinario y la litiasis se observan con frecuencia diversa según la derivación utilizada<sup>110,111</sup>.
- e. Eventación con necesidad de reparación y colocación de malla

Y por último otros autores utilizan grados en la medición de la morbilidad quirúrgica como la clasificación de Clavien<sup>112</sup>, agrupa las complicaciones según su gravedad y el manejo en el postoperatorio, tal como vemos en la Tabla 5.

**Tabla 5. Clasificación de Clavien**

<b>Clasificación de Clavien</b>	
<b>Grado I</b>	Alteraciones del curso postoperatorio ideal, pero que no amenazan la vida y no tienen secuelas duraderas. Se permite aplicación de ttº farmacológico como antieméticos, analgésicos... Incluye infección de herida quirúrgica tratable en la cama del paciente.
<b>Grado II</b>	Se requiere de ttº farmacológico con fármacos diferentes a los anteriores. Incluye transfusión y nutrición parenteral total.
<b>Grado III</b>	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
<b>Grado IV</b>	Complicaciones que amenazan la vida y requieren tratamiento en unidades de cuidados intermedios o intensivos
<b>Grado V</b>	Muerte del paciente

### **1.4.2. Terapias adyuvantes al tratamiento quirúrgico estándar**

De los pacientes tratados con cistectomía radical aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer urotelial infiltrante de vejiga fallecen en los 3-4 años siguientes a la cirugía. Se cree que esto es debido a que en el momento de la cistectomía la mitad de los pacientes presentan metástasis a distancia no sospechadas (micrometástasis).

Por otra parte, la cistectomía radical puede ser un tratamiento insuficiente para la curación de los pacientes con enfermedad extravesical sin o con afectación ganglionar (pT3-4, pN0/pN+). Los intentos de aumentar los efectos del tratamiento local y, sobre todo, de la cistectomía radical, condujeron a la aplicación de diversas estrategias, la mayoría a base de radioterapia o quimioterapia, aisladas o combinadas, en forma de terapia neo o adyuvante.

#### **1.4.2.1. Radioterapia preoperatoria**

En las décadas de 1960, 1970 y parte de los 80, en un intento de mejorar el control local de la enfermedad se aplicaron distintos regímenes de radioterapia preoperatoria<sup>113,114</sup>. En diversos estudios comparativos con grupos tratados con radioterapia preoperatoria y sin ella, e incluso en un metaanálisis<sup>115</sup> basado en cinco estudios, se demostró que su uso no está justificado, al no aumentar de modo significativo la tasa de supervivencia específica para la enfermedad y si incrementar la morbilidad<sup>116,117,118,119</sup>. Otro motivo para abandonar su uso es la ineffectividad de ésta para controlar las metástasis, ya que en

los pacientes tratados con cistectomía el fallo viene dado casi siempre por la diseminación a distancia.

### 1.4.2.2. Quimioterapia neoadyuvante

El abordaje multidisciplinario es esencial para garantizar el adecuado control oncológico de los pacientes diagnosticados de carcinoma vesical infiltrante. La cirugía se mantiene como elemento esencial en el tratamiento de estos pacientes. La evidencia científica pone de manifiesto que la quimioterapia neoadyuvante con combinaciones de cisplatino, en pacientes diagnosticados de cáncer vesical infiltrante invasivo o localmente avanzado, ofrece un beneficio en términos de supervivencia de entre el 5 y el 10%<sup>120</sup>.

El fundamento de este tratamiento es demostrar la quimiosensibilidad tumoral y posiblemente reducir el estadio de lesiones de otro modo inoperables. La posibilidad de tratar las micrometástasis en un momento en el cual el paciente no se encuentra debilitado por un procedimiento quirúrgico representa otra ventaja potencial de esta forma de quimioterapia. La principal desventaja de este enfoque comprende el riesgo de error como resultado de una evaluación clínica y no histopatológica, provocando un sobret ratamiento y la demora en un tratamiento local definitivo, empeorando la evolución en pacientes resistentes a la quimioterapia y alterando la evolución de la cistectomía y la derivación urinaria<sup>121</sup>.

Múltiples centros médicos realizaron ensayos aleatorizados sin demostrar un beneficio terapéutico definitivo, aunque si se observó una tendencia hacia la prolongación de la supervivencia específica para la enfermedad (SCE), entre ellos el grupo español del ensayo CUETO<sup>122</sup>. Los últimos estudios con quimioterapia neoadyuvante demuestran un incremento de aproximadamente 2.5 años en la mediana de supervivencia incluso en pacientes con enfermedad localmente avanzada, los cuales recibieron quimioterapia neoadyuvante con MVAC (Metotrexate-Vinblastina-Adriamicina-Cisplatino) comparados con el grupo tratado sólo con cistectomía<sup>123</sup>. Varios metaanálisis concluyen también que la quimioterapia neoadyuvante basada en la combinación de cisplatino puede ofrecer un modesto aumento en la supervivencia de un 5-6%.<sup>124</sup> Estas mismas tendencias se observan en referencia a la SCE, en la supervivencia libre de progresión local y libre de metástasis.

Con la quimioterapia neoadyuvante se ha observado un incremento de los pacientes que alcanzan un PT0 en la pieza de cistectomía, frente a la RTU en pacientes tratados con cistectomía aislada, porcentaje que oscila entre un 17.8% y un 38.6% dependiendo del número de fármacos incluidos en el esquema de quimioterapia y entre un 11.5% y un 12.3% para la cistectomía sola<sup>122, 123, 125</sup>. Este hecho es importante ya que el PT0 en la pieza resulta un factor de buen pronóstico y supone una supervivencia a los 5 años de un 85%. Pero hay que tener en cuenta que solamente un 30% de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante se benefician de este esquema, el resto sufrirá un tratamiento que comporta una mortalidad del 1%, frente al 0-3.7% causada por la cistectomía radical<sup>124</sup>.

Otro aspecto controvertido es el retraso de la cistectomía tras la quimioterapia. Según los resultados del estudio del MCR/EORTC<sup>125</sup>, el retraso de la cistectomía no parece comportar un incremento de la mortalidad por cáncer, en la cual, con una progresión del

## INTRODUCCIÓN

6% durante el período desde la indicación hasta la realización de la cistectomía, no se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al porcentaje de pacientes en los que no pudo realizarse la cistectomía por progresión de la enfermedad.

Se aconseja que la quimioterapia neoadyuvante con combinaciones basadas en cisplatino se tenga en cuenta como opción en el carcinoma vesical músculo-invasivo, independientemente de cuál sea el tratamiento definitivo (grado de recomendación: A).

La quimioterapia neoadyuvante no se recomienda en pacientes con un performance status (PS)  $\geq 2$  y con un déficit de función renal (grado de recomendación B). La quimioterapia como terapia única no está recomendada como tratamiento primario del TVMI localizado (grado de recomendación: A).<sup>53,121</sup>

### 1.4.2.3. Quimioterapia adyuvante

En cuanto a la utilización sistemática de quimioterapia adyuvante, es preciso diseñar estudios más amplios que aporten mayor evidencia científica para disponer de protocolos estandarizados para los pacientes con carcinoma vesical infiltrante en alto riesgo. La administración de quimioterapia perioperatoria disminuye la calidad de vida de los pacientes que se encuentran en fase de tratamiento activo, aunque actualmente no hay estudios bien diseñados sobre calidad de vida<sup>126,127</sup>.

El fundamento racional de la quimioterapia adyuvante es el posible beneficio de un tratamiento sistémico capaz de reducir la probabilidad de recurrencia local o metástasis a distancia en pacientes con cáncer vesical estatificado histopatológicamente de alto riesgo.

Las desventajas de este enfoque comprenden la demora en la administración de un tratamiento sistémico a pacientes con enfermedad micro-diseminada, la dificultad de evaluar la respuesta del tumor al tratamiento en ausencia de enfermedad residual demostrable radiológicamente, las complicaciones y deterioro del estado general secundario a una intervención mayor.

La experiencia global destaca las dificultades de realizar ensayos monocéntricos para evaluar una enfermedad de prevalencia reducida. Además de la escasa cantidad de pacientes, la imposibilidad de completar el tratamiento quimioterápico en muchas ocasiones, son algunos de los principales problemas que surgen en este tipo de investigación.

Se han llevado a cabo varios ensayos aleatorizados con quimioterapia adyuvante a la cistectomía, con resultados un tanto dispares y gran controversia por importantes sesgos metodológicos. En el caso del grupo de Freiha<sup>128</sup> y Stockle<sup>129</sup> muestran un beneficio relacionado con la supervivencia o una prolongación del tiempo hasta la progresión en los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante. Sin embargo, otros autores no demuestran beneficio alguno, por todo lo expuesto carecemos de un metaanálisis que pueda ayudarnos en la práctica clínica.

### 1.4.3. ¿Por qué sigue siendo la cistectomía radical el tratamiento de elección en el TVMI?

La cistectomía radical con linfadenectomía sigue siendo el tratamiento estándar para el cáncer vesical músculo-invasivo porque ha demostrado resultados superiores al

tratamiento conservador, como la radioterapia, la cirugía conservadora o la quimioterapia, con mejor control local de la enfermedad y mayores tasas de curación.

Nadie puede negar que la cistectomía constituye el estándar de oro con el que todas las modalidades terapéuticas para el TVMI pueden compararse. Cuando el tumor resulta curable, la realización de una neovejiga intestinal puede restablecer la capacidad vesical y su habilidad para almacenar la orina y evacuarla a voluntad, lo que permite mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Pero cuando la enfermedad no puede curarse, el paciente también puede beneficiarse de la cistectomía, porque se retrasa el riesgo de aparición de la uremia, del dolor pélvico, de la hemorragia y de la compresión venosa profunda.

### **Mejoría en la supervivencia**

En la literatura encontramos cifras de supervivencia libre de enfermedad y global a los 5 años en hombres y mujeres del 66-68% y 58-66% respectivamente, y a los 10 años del 60-73% y 43-49% respectivamente<sup>130</sup>. Estos resultados no han sido alcanzados en las grandes series con tratamientos de conservación vesical para estadios equivalentes.

Han demostrado su superioridad respecto a la radioterapia varios metaanálisis, entre ellos el de la Cochrane<sup>115</sup> de 2002, con una Odds ratio causa específica de 1.96. Tampoco la quimioterapia ha demostrado cifras mayores de supervivencia que las generadas por la cistectomía.

En la mayoría de grandes series, la cistectomía radical conlleva la mayor reducción del riesgo de muerte cáncer-específica y no específica en los pacientes mayores de 80 años<sup>131</sup>. Proporcionando índices de supervivencia cáncer-específica a cinco años del 70-85% para los T2N0, del 40-58% para los T3-T4N0 y del 20-35% para tumores con afectación ganglionar(N+), independientemente de la afectación de la pared vesical<sup>132</sup>.

### **Menor tasas de recidiva**

Además respecto a las tasas de recidiva se asegura una menor recurrencia con cistectomía, alrededor de un 10%, con respecto al 35% de la radioterapia.

La gran mayoría de las recidivas tras cistectomía ocurren a distancia y se debe a micrometástasis existentes ya en el momento de la cirugía, principal premisa para un tratamiento sistémico asociado (neoadyuvante o adyuvante). De hecho un metaanálisis en el 2003 demostró una supervivencia del 5% a favor de la neoadyuvancia y una reducción del 13% en el riesgo de morir por el cáncer<sup>120</sup>.

### **Mejor estadificación**

Por otro lado, la cistectomía radical permite una estadificación segura y la linfadenectomía puede mejorar la supervivencia. Si ésta es extendida, es capaz de curar un subgrupo de pacientes (20-35%) con un número limitado de ganglios afectados (entre 1 y 6)<sup>133,134</sup>

En resumen, los datos existentes demuestran que la cistectomía radical:

1. Es capaz de controlar eficazmente la enfermedad local en tumores órgano-confinados y ganglios negativos, con tasas excelentes de supervivencia a largo plazo. El control del tumor no órgano-confinados puede ser satisfactorio, con tasa de supervivencia libre de enfermedad del 50%. Con afectación ganglionar,

## INTRODUCCIÓN

la cistectomía sólo puede ser curativa en 1 de 4 pacientes<sup>135</sup>. Siendo así la única opción curativa para el TVMI.

2. Permite una estadificación correcta de la enfermedad, permitiendo la realización de la linfadenectomía, recordemos que el 18% de los pacientes con tumor vesical en estadio T1 tienen afectación ganglionar<sup>135</sup>. Permitiendo en estos casos de afectación ganglionar ser método diagnóstico a la vez que terapéutico.
3. Es una técnica con aceptación creciente debido a la mejora en la calidad de vida que han supuesto las nuevas técnicas quirúrgicas con neovejigas intestinales y la disminución de la morbi-mortalidad. También es cierto que ciertos autores<sup>136137</sup> abogan por la defensa de la conservación vesical con tratamientos conservadores, en casos seleccionados, pero la evidencia de la literatura apoya la cistectomía precoz en tumores de alto riesgo. Si nos inclinamos por un tratamiento conservador, sea cual sea, se debe realizar una selección de los pacientes, en cuanto al tamaño tumoral, localización, existencia de hidronefrosis, multifocalidad, ausencia de CIS y de afectación de uretra prostática.

### 1.4.4. Cistectomía radical en pacientes añosos

El aumento de la esperanza de vida y con ello la incidencia de tumores vesicales infiltrantes ha planteado muchas dudas a la hora de elegir el tratamiento más adecuado en pacientes añosos con tumoración vesical infiltrante. Parece que la mayor exposición a sustancias carcinogénicas y la disminución de la capacidad para reparar el material genético podrían explicar este aumento de incidencia a partir de la séptima década de la vida. El aumento de la mortalidad podría ser atribuido a factores como la presentación de variantes más agresivas, mayor estadio en el momento del diagnóstico, razones biológicas como el déficit del sistema inmune y la selección de tratamientos menos agresivos en estos pacientes<sup>138</sup>.

En Estados Unidos se calcula que en 2020 el 20% de la población tendrá más de 65 años<sup>139</sup>. En España, y de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística<sup>12</sup>, en 1990 la población mayor de 75 años suponía el 5,6% de la población, mientras que en el año 2001 suponía ya el 7,4% (3 millones). En Aragón, más recientemente, en 2010 la población mayor de 75 años supuso un 11% de la población<sup>13</sup>, porcentaje por encima de la media española.

Por otra parte, la incidencia del cáncer vesical se incrementa con la edad, llegando a alcanzar una incidencia en pacientes mayores de 85 años de 296 nuevos casos por 100.000 varones y 74 por 100.000 mujeres<sup>140</sup>.

Si al aumento de la incidencia de esta patología, añadimos todos los problemas médicos que conlleva, dolor, obstrucción de tracto urinario, hematuria, con sus consecuentes hospitalizaciones y visitas médicas, tanto a urgencias como Atención Primaria, estamos ante un problema cada vez mayor, con el resultante de un importante gasto sanitario.

El pronóstico de los pacientes con TVMI sin tratamiento es realmente malo, sólo el 15% sobrevivirá más de 2 años<sup>141</sup>. Por ello la oportunidad de aplicar un tratamiento a estos pacientes, porque el tumor vesical infiltrante no tratado, es una enfermedad rápidamente progresiva provocando a su vez un gran sufrimiento hasta el deterioro final del paciente.

## INTRODUCCIÓN

En general, estos pacientes fallecen en los dos primeros años, siendo los principales problemas la sintomatología irritativa, la uropatía obstructiva y la hematuria continua y en ocasiones hasta incoercible.

Durante tiempos se ha intentado poner un límite de edad a la realización de cistectomía radical como tratamiento del tumor vesical infiltrante, por sus altas tasas de morbimortalidad. Pero los últimos años gracias a los avances quirúrgicos, anestésicos y de manejo postoperatorio dichas tasas han disminuido animando así al urólogo a la realización de dicha técnica en pacientes mayores, cuando su comorbilidad lo permite.

En las principales series de cistectomías radicales en pacientes añosos la edad o punto de corte no está claramente establecido. La mayoría de autores<sup>138,139,142</sup> consideran a los mayores de 75 como factor de riesgo, otros como Figueroa<sup>143</sup> los consideran a partir de los 70.

Independientemente del punto de corte, es imprescindible una valoración previa a la cirugía que nos ayude a discernir entre mayor y menorriesgo quirúrgico. En la actualidad el sistema de valoración más aceptado es la clasificación ASA, de la Sociedad Americana de Anestesiología<sup>144</sup>. En un estudio prospectivo sobre 6.000 pacientes, Wolters et al. demostraron la estrecha relación entre la clasificación ASA y el riesgo de sufrir complicaciones en el postoperatorio (odds ratio de 4,2 para enfermos ASA IV y de 2, para los ASA III)<sup>145</sup>. En relación a la cirugía urológica, algunos autores consideran como pacientes de alto riesgo quirúrgico los pertenecientes al grupo III y IV<sup>146</sup>. A pesar de la indudable utilidad de la clasificación ASA, otros instrumentos han sido desarrollados con el objetivo de mejorar esta valoración preoperatoria. El índice de comorbilidad de Charlson está basado en la asignación de una puntuación a las diversas enfermedades del paciente. Su valor total sumatorio varía entre 0 y 35, donde los valores más elevados suponen mayor severidad de la patología concomitante<sup>138,147</sup>.

Como conclusión, más que la edad cronológica, conviene valorar el Status performans del paciente<sup>148</sup>. Parece que no existe mucha discusión, a la hora de elegir la derivación con conducto ileal en el paciente añoso, cuando las condiciones psicológicas y médicas lo permitan<sup>149</sup>.

El mayor estudio retrospectivo sobre cistectomía, de una única institución, existente hasta nuestros días demuestra que los pacientes mayores de 80 años presentaban una mayor morbilidad perioperatoria, pero no se observó una mayor mortalidad<sup>143</sup>.

Otro apartado en el capítulo de la cistectomía en el paciente añoso, es intentar valorar el coste económico que conlleva optar por una opción terapéutica conservadora, analizando el número de ingresos en urgencias y hospitalización, por hematuria principalmente, número de transfusiones, estancia hospitalaria, etc. comparándolo con una cirugía de coste elevado, como es la cistectomía, pero quizás a la larga más resolutive y económica.



## 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

- La incidencia del cáncer vesical en nuestro país es de las más altas del mundo, y la más alta de Europa<sup>2</sup>.
- Dentro de nuestra comunidad aragonesa, en el Sector Sanitario II de Zaragoza, la incidencia en varones en 2003 fue de 24,7/100.000 habitantes, tasa superior a la media europea<sup>7</sup>.
- En lo que respecta a mortalidad, España ocupa un lugar muy elevado en el ranking europeo de mortalidad por tumores de vejiga, siendo en 2008 la cuarta causa de muerte por cáncer en varones en España.
- En Aragón, la tasa de mortalidad en hombres en 2008 fue de 14,1 y 1,9 para mujeres. La tasa de mortalidad en Zaragoza fue de 13,69/100.000 hab, ocupando un lugar por encima de la media española.
- A pesar de un discreto descenso en las tasas de mortalidad, el aumento y envejecimiento de la población, hacen presumir un aumento en el número de muertes por esta enfermedad en los próximos años.
- El sistema poblacional aragonés presenta peculiaridades respecto al español, con altos índices de envejecimiento y sobre-envejecimiento, de 109,60 y 15,60 respectivamente, ambos por encima de la media española<sup>13</sup>. La esperanza de vida en Aragón presenta una tendencia ascendente. Por tanto, estamos ante un tumor que aumenta su incidencia con la edad, en una comunidad, con un envejecimiento marcado de la población y con altas tasas de incidencia y mortalidad por cáncer vesical. Resultando ser un verdadero problema de salud y una parte importante de la carga asistencial en los Servicios de Urología de Aragón.
- El cáncer vesical infiltrante se caracteriza por su alta agresividad, sin existir, en la actualidad, ninguna prueba que pueda resultar útil en su diagnóstico precoz, en la población general sana y sin factores de riesgo. Por lo que todavía hoy se sigue diagnosticando en estadios avanzados. Aproximadamente el 20% de los pacientes con cáncer vesical se presentarán como un cáncer infiltrante o lo desarrollaran a lo largo de su evolución.
- Desde la década de 1960, la cistectomía radical más linfadenectomía ha sido el tratamiento de elección del tumor vesical músculo invasivo. Mejoras en la técnica quirúrgica y en cuidados perioperatorios modernos han disminuido la tasa de complicaciones perioperatorias e incluso la tasa de mortalidad operatoria del 20% a <2%<sup>111,150</sup>. Pero aún así, la tasa de mortalidad cáncer específica no está descendiendo al ritmo de otros tumores urológicos como el de testículo o próstata. Por ello dudamos del impacto real de la cistectomía en monoterapia en el tratamiento del TVMI.
- Así mismo, nos encontramos con la neoplasia de las vías genitourinarias con mayor coste económico<sup>151</sup>.
- Por eso se plantea un estudio comparativo de los factores demográficos, epidemiológicos, clínicos, de estadio, a lo largo de casi cuatro décadas. Con los datos obtenidos, comprobaremos si la ausencia de un diagnóstico precoz ha impedido alcanzar una mejoría en la supervivencia, que deberíamos haber encontrado con la mayor ampliación de las indicaciones de cistectomía en nuestro medio y la mejoría de la técnica quirúrgica.



## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

- El cáncer de vejiga músculo-invasivo y metastásico sigue siendo un desafío clínico y científico para los urólogos. El mayor conocimiento de las variables epidemiológicas, clínicas y patológicas, así como de la utilidad de la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, podría resultar de gran interés para un intento de mejoría en el diagnóstico precoz, control de la enfermedad y mejoría en la supervivencia global (SG) y supervivencia cáncer específica (SCE) en los pacientes tratados con cistectomía radical.
- En nuestra comunidad aragonesa la población mayor de 75 años representa un porcentaje elevado y en progresivo aumento, lo que conlleva un aumento en el diagnóstico del TVMI en personas mayores. Este grupo de pacientes plantea importantes dificultades en la decisión clínica diaria y en la elección del tratamiento más adecuado para ellos. Todavía hoy sigue siendo la cistectomía en pacientes añosos un tema controvertido. Dado que el tumor conlleva una alta morbilidad y alteración de la calidad de vida de los pacientes, se pretende averiguar si la cistectomía radical, teniendo en cuenta que es un procedimiento altamente agresivo, estaría justificado o no en estos pacientes.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

1. Averiguar si a pesar de una mayor experiencia quirúrgica y menor mortalidad perioperatoria la supervivencia libre de progresión (SLP) y SCE por tumor vesical ha sufrido pocas variaciones en los últimos 30 años y cuáles son las causas que lo justifican.
2. Conocer las variables epidemiológicas, clínicas y patológicas que pueden influir en la SCE y SLP en los pacientes tratados con cistectomía radical.
3. Dividir a los pacientes con tumor vesical en grupos de riesgo homogéneos según las diferencias estadísticamente significativas halladas en SLP y SCE. De esta manera intentar predecir el riesgo de progresión y muerte, con la consecuente aplicación de tratamientos adyuvantes en los grupos de mayor riesgo.
4. Averiguar si la cistectomía radical estaría justificada desde el punto de vista riesgo-beneficio en términos de morbi-mortalidad y coste económico en los pacientes  $\geq$  de 75 años, dado el envejecimiento y supervivencia cada vez mayores en la población aragonesa.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. Diseño

1.1. Estudio retrospectivo de todos los pacientes a los que se les ha realizado una cistoprostatectomía radical en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

1.1.1. Dentro de este estudio, también analizaremos un subgrupo de pacientes, los pacientes  $\geq$  de 75 años sometidos a cistectomía radical en el HUMS de Zaragoza.

1.1.2. Dentro del subgrupo de pacientes  $\geq$  de 75 años, adicionalmente realizaremos un análisis comparativo de los datos económicos, de los procesos quirúrgicos de cistectomía y embolización en dichos pacientes, según los datos publicados en el Boletín Oficial de Aragón (BOA)<sup>161</sup>.

### 2. Periodo de Estudio

El estudio se ha llevado a cabo con individuos sometidos a cistectomía radical por cáncer vesical durante el periodo comprendido entre 1975 y 2007.

### 3. Población de estudio.

La población de estudio esta compuesta por los 599 pacientes sometidos a cistectomía radical en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza en el periodo comprendido entre 1975 y 2007.

La muestra de pacientes  $\geq$  de 75 años está compuesta por 64 pacientes sometidos a cistectomía por cáncer vesical en el mismo período de tiempo.

### 4. Criterios de Exclusión.

Se eliminaron del estudio aquellas historias que no han podido completarse sus datos por deterioro o extravío de las mismas o por la misma pérdida de control del paciente.

36 pacientes se desestiman del estudio, por lo que quedan 563 con los que completamos el análisis.

### 5. Obtención de datos.

Los libros de recogida de los procesos quirúrgicos, las bases de datos de Anatomía Patológica y el servicio de Archivos y documentación del HUMS, han sido las fuentes que nos han servido para la obtención de datos.

### 6. Estudio Modelización.

El objetivo el estudio es determinar la influencia de diferentes factores de riesgo en la evolución del TVMI. En particular se estudia la SLP y SCE.

Los datos han sido recogidos gracias al diseño de una base de datos donde se ha utilizado como software de base de datos el programa "FileMaker Pro 11.0, versión 11.0v2" (FileMaker Inc<sup>©</sup>)

## MATERIAL Y MÉTODOS

Personales	
Revisado	Nº HP
Orden= 46 Nombre	Apellido 1
Apellido 2	Sexo
Fecha nacimiento	Teléfono
Nacionalidad	Ocupación de riesgo
Tabaquismo	Alcohol
Medio	Tipo de ocupación
<input type="radio"/> RURA <input type="radio"/> URBAN	

SBC pre-cistectomía	
Antecedentes RTU SBC	Fecha RTU "última" o "de riesgo"
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Tipo de SBC
Nº de RTU SBC previas	¿Hubo Cis?
	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
¿Ayuvancia intravesical?	Tipo de ayuvancia
Presentación clínica	Fecha presentación clínica
<input type="checkbox"/> Progresiva de SBC	
<input type="checkbox"/> Hematuria	
<input type="checkbox"/> STUI	
<input type="checkbox"/> Incidental ECO o UM	

Cistectomía	
Comorbilidad	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Pulmolar <input type="checkbox"/> Cardiovascular <input type="checkbox"/> Neurológica
Fecha cistectomía	LFD
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Obstruible <input type="radio"/> Extirpada	Transición
Uretrectomía	Nº unidades
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Simultánea <input type="radio"/> Posterior	Complicaciones intraoperatorias
Fecha Uretrectomía si posterior	
AP uretra	
Derivación	Fecha alta
Reimplantación uretral	Extirpe AP
pT 2002	Grado
pN 2002	Cis acompañante
Complicaciones postoperatorias	p53
Uréteres terminales	
Incontinencia	Manejo Incontinencia
<input type="radio"/> CONTINENTE ICCR <input type="radio"/> INCONTINENCIA MÍNIMA (1 PARAL) <input type="radio"/> INCONTINENCIA MODERADA (2-3) <input type="radio"/> INCONTINENCIA SEVERA (>3)	<input type="radio"/> NINGUN <input type="radio"/> 1 INFECCION S.O. <input type="radio"/> 2 INFECCIONES S.O. <input type="radio"/> PROTESIS
Potencia	Manejo Impotencia
<input type="radio"/> IMPOTEN <input type="radio"/> TUMESCEN <input type="radio"/> RIGIDEZ PARCIAL (CONSIGUE) <input type="radio"/> RIGIDEZ TOTAL	<input type="radio"/> NINGUN <input type="radio"/> FARMACOLÓ <input type="radio"/> PROTESIS
Comentarios	

Progresión y seguimiento	
Progresión	Tipo de progresión
Fecha progresión	
Estatus	Fecha estatus
Revisado pero pendiente de	

Quimioterapia	
GMT neoadyuvante	Tipo GMT neoadyuvante
GMT adyuvante	Tipo GMT adyuvante
Fecha inicio GMT adyuvante	Tipo toxicidad
¿Terminados todos ciclos?	Toxicidad
Grado toxicidad	<input type="checkbox"/> HEMATOLOG <input type="checkbox"/> GASTROINTE

### 6.1. Descripción de las variables estudiadas.

Hemos clasificado las variables estudiadas según su aparición en relación con la fecha de realización de la cistectomía.

#### 6.1.1. Variables Pre-cistectomía:

- Sexo: variable cualitativa nominal, dicotómica (hombre, mujer).
- Edad: edad que presenta el paciente en el momento de la cistectomía, tomando la misma como variable cuantitativa continua.
- Tabaco: presencia de hábito tabáquico a lo largo de la vida del paciente, recogido en la historia clínica y según respuesta del propio paciente. Como variable cualitativa nominal dicotómica (sí, no).
- Alcohol: consumidor habitual de bebidas alcohólicas, según respuesta del propio paciente. Variable cualitativa nominal dicotómica (sí, no).

- Ocupación laboral: profesión del paciente y si pertenece a grupo de riesgo, variable cualitativa nominal dicotómica (si, no), considerando factor de riesgo laboral los siguientes<sup>24,35</sup>:
  - Imprenta.
  - Metalurgia, minería.
  - Trabajadores del aluminio.
  - Industrias químicas y pinturas.
  - Taller mecánico.
  - Trabajadores del tinte: zapateros, peluqueras.
  - Hostelería.
- Medio: población donde habita el paciente en el momento de la cistectomía. Ámbito rural o urbano, entendiendo por núcleos urbanos o ciudad, en criterios numéricos (10.000 habitantes en España). Variable cualitativa nominal dicotómica (urbano, rural)
- Presentación clínica: signo o síntoma fundamental con el que se diagnostica al paciente. Como puede ser la hematuria, S. de TUI, incidental o diagnóstico como progresión en el control del TVS (tumor vesical superficial). Variable cualitativa nominal
- Comorbilidad: La presencia y el efecto de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario. Si existe las agrupamos en: cardiovasculares, neurológicas y respiratorias. Variable cualitativa nominal.
- Estadio clínico de la RTU: según la Clasificación Internacional Contra el Cáncer TNM 6ª edición del año 2002<sup>152</sup>, se clasifica el tumor vesical en dependencia del grado de afectación de las capas de la vejiga, del material obtenido de la RTU. Variable cuantitativa discreta.
- Antecedente de TVS: la existencia de antecedente de TM (tumor) vesical superficial previamente a la indicación de cistectomía. Variable cualitativa nominal dicotómica (si, no). (El TVMI, puede presentarse “de novo” o como progresión de un TVS)
- Quimioterapia Neoadyuvante: tratamiento quimioterápico aplicado antes de la cistectomía. Variable cualitativa nominal dicotómica (si, no) y tipo de régimen aplicado
- Antecedentes de tumor en tracto urinario superior: historia previa a la cistectomía de tumor urotelial en TUS. Variable cualitativa nominal dicotómica (si, no)

### 6.1.2. Variables Peri-cistectomía

- Transfusión sanguínea: la transferencia de sangre o componentes sanguíneos durante el acto quirúrgico de la cistectomía. Variable dicotómica (si, no) y número de concentrados trasfundidos, variable cuantitativa discreta.
- Linfadenectomía: procedimiento quirúrgico en el que se realiza la extracción de ganglios linfáticos regionales. Si se realiza: ileobutriz o ampliada. Variable cualitativa nominal
- Tipo de derivación urinaria: procedimiento reconstructivo que conduzca, almacene y evacue periódicamente la orina. Variable cualitativa nominal
  - Hautmann

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Bricker
- Padovana
- Ureterosigmoidostomía
- Mainz I
- Mainz II
- Ureterostomía cutánea
- Conducto colónico
- Reimplante ureteral: técnica quirúrgica para abocar los uréteres a la derivación urinaria. Variable cualitativa nominal
  - Wallace II
  - Godwin
  - Abol- Eneim
  - Directa o puño de camisa
  - L-Duc
  - L-Politano
- Estadio Patológico: según la Clasificación Internacional Contra el Cáncer TNM 6ª edición del año 2002<sup>152</sup> (Tabla 6) se clasifica el tumor vesical en dependencia del grado de afectación de las capas de la vejiga. Variable cuantitativa discreta.

**Tabla 6. Clasificación TNM 2002**

<b>Clasificación TNM 2002</b>	
<b>Categoría T: tumor primario</b>	
<b>Tx</b>	No puede evaluarse
<b>T0</b>	Sin evidencia de TM
<b>Ta</b>	Carcinoma papilar no invasor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	TM invade tejido conectivo subepitelial
<b>T2a</b>	TM invade músculo superficial(mitad interna)
<b>T2b</b>	TM invade músculo profundo(mitad externa)
<b>T3a</b>	TM que invade la grasa perivesical microscópicamente
<b>T3b</b>	TM que invade la grasa perivesical macroscópicamente
<b>T4a</b>	Invasión de próstata, útero o vagina
<b>T4b</b>	Invasión de pared abdominal o pélvica
<b>Categoría N: ganglios linfáticos regionales</b>	
<b>Nx</b>	No puede evaluarse
<b>N0</b>	Ausencia de afectación ganglionar regional
<b>N1</b>	Metástasis única <2 cm.
<b>N2</b>	Metástasis única 2-5 cm., o múltiples de <5 cm.
<b>N3</b>	Metástasis en un ganglio linfático >5 cm.
<b>Categoría M: metástasis a distancia</b>	
<b>Mx</b>	No puede evaluarse
<b>M0</b>	Ausencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia

- Órgano-confinación patológica: dividimos en 2 grupos en función de los hallazgos patológicos en la vejiga y en los ganglios de la linfadenectomía:
  - a) Enfermedad localizada vesical sin afectación ganglionar o tumor órgano-confinado (pT0-2, pN0)
  - b) Enfermedad extravesical con o sin afectación ganglionar (pT3-4, pN0) o (pT0-4, pN+) o tumor no órgano-confinado.
- Grado tumoral: concepto citológico de malignidad representativo de la rapidez de multiplicación celular. Según la clasificación publicada por la Organización mundial de la Salud en 1973<sup>153</sup>: (G1: bien diferenciado, G2: moderadamente diferenciado, G3: mal diferenciado) Variable cuantitativa discreta.

La exactitud en la estadificación y gradación de la enfermedad son muy importantes para decidir el tratamiento óptimo. En Diciembre de 1998 se publicó la clasificación de consenso de la OMS/ISUP (Sociedad Internacional de Uropatólogos) de las neoplasias uroteliales vesicales<sup>154</sup>, en un intento necesario por desarrollar una clasificación aceptable y efectiva que permitiera su uso común entre urólogos, patólogos y oncólogos, clasificación que comprendía no sólo las condiciones neoplásicas, sino también las lesiones preneoplásicas. La última clasificación de la OMS<sup>155</sup> para los tumores uroteliales no invasivos es idéntica a la clasificación de la OMS/ISUP de 1998 y ha sido adoptada en Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. En particular, no existía ningún esquema comparando las clasificaciones de 1973 y 1998 (2004). Básicamente los tumores de grado I (clasificación de 1973) se deben dividir en PUNLMP y carcinomas de bajo grado, mientras que la mayoría de los de grado 2 y todos los de grado 3 se definen como carcinomas de alto grado. En este esquema, los tumores de grado 2 cuya morfología limita con la de los tumores de grado 1, pasan a ser carcinomas de bajo grado 2 (Tabla 7). En este punto, la clasificación de la OMS introducida en 1999 es casi idéntica a la clasificación de la OMS/ISUP, la diferencia estriba que la primera subdivide el bajo y alto grado en 3 grados (grado I, II y III)<sup>156,157</sup>

**Tabla 7. Relación entre la clasificación OMS 1973 y 2004 de los tumores uroteliales papilares**

OMS 1973		OMS 2004
Papiloma	→	Papiloma
Grado 1	→	PUNILP
Grado 2	→	Bajo grado
Grado 3	→	Alto grado

- Presencia de CIS en la pieza: existencia de CIS en la pieza de cistectomía, bien de manera focal o masiva. variable cualitativa nominal dicotómica (si, no)
- Afectación tumoral de uréteres terminales: variable cualitativa nominal dicotómica (si, no)
- Uretrectomía: extirpación de la uretra, si se realiza, en el mismo acto quirúrgico o posterior: variable cualitativa nominal dicotómica (si, no)
- Tm TUS concomitante al TV: presencia de tumor urotelial en TUS que obliga a actuación quirúrgica ( nefroureterectomía)



## MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1.3. Variables post-cistectomía.

- Estancia hospitalaria: días de permanencia del paciente en un hospital o servicio de internamiento. Se cuentan al finalizar el episodio de hospitalización, restando la fecha de ingreso a la fecha de alta. Variable cuantitativa discreta.
- Complicaciones: cualquier hecho que modifica el curso de la cirugía o período postoperatorio.

Se han agrupado en 3 categorías, de acorde a Lowrance et al.<sup>95</sup>, según el tiempo de aparición (antes de 30 días, lo cual suele corresponder al período perioperatorio) y la importancia de las mismas.

- Perioperatorias mayores
- Perioperatorias menores

<b>Complicaciones perioperatorias – Clasificación de Lowrance<sup>95</sup></b>	
<b>MAYORES</b>	<b>MENORES</b>
Reintervención o reoperación precoz	Ileo paralítico
IAM	ITU
ACV	Infección de herida
Fallo respiratorio	TVP
TEP	Arritmia cardiaca
Fuga intestinal	Neumonía
Sepsis	Absceso
Evisceración	Fuga urinaria
Obstrucción intestinal	Linfocele

- Complicaciones tardías, cuando aparecen después del alta hospitalaria.

- Quimioterapia Adyuvante: tratamiento quimioterápico aplicado después de la cistectomía. Variable cualitativa nominal dicotómica (si, no) y tipo de régimen aplicado.

Los criterios para la administración de quimioterapia adyuvante han ido modificándose durante el periodo del estudio. Se administró a los pacientes al menos con infiltración de la grasa perivesical (pT3a) o afectación ganglionar (pN+). Desde la década del 2000 se recomienda a los pacientes con estadio pT3b, superior o pN+.

- Progresión: término que hace referencia a que tras una operación quirúrgica con intención curativa el cáncer se manifiesta nuevamente<sup>158</sup>. Variable cualitativa nominal dicotómica (si, no).

Tipo de progresión:

- Recidiva local: hemos considerado recidiva local la aparición de tumor urotelial en la pelvis, lecho quirúrgico y/o en tracto urinario sin afectación a distancia.
  - Recidiva ganglionar locoregional: aparición de afectación patológica de ganglios linfáticos.
  - Metástasis a distancia
- Supervivencia libre de progresión: número de pacientes que en el tiempo desde la cistectomía no han presentado recidiva de la enfermedad, según método de Kaplan- Meier

- SCE: número de pacientes que en el tiempo, dividido en intervalos, no han presentado fallecimiento por el tumor vesical, según método de Kaplan- Meier.

### 6.2. Técnicas Estadísticas

Se ha utilizado como software de base de datos el programa “FileMaker Pro 11.0, versión 11.0v2” (FileMaker Inc<sup>©</sup>), y como software estadístico el programa “PASW Statistics 18, versión 18.0.0” (IBM<sup>©</sup>).

Antes del estudio de las diferentes variables, se ha explorado su comportamiento normal mediante las pruebas de normalidad (“bondad de ajuste”) habituales: Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Según el comportamiento normal o no normal de las variables, se ha utilizado para expresar sus diferentes características la media o la mediana de las mismas. Para la comparación entre sí de variables, se ha utilizado la significación habitual ( $p < 0,05$ ).

En el estudio univariante, para comparar entre sí las distintas variables, se han utilizado pruebas paramétricas, si la variable es normal (habitualmente prueba de Chi cuadrado entre variables categóricas), y no paramétricas si no es normal (habitualmente prueba Kruskal-Wallis entre variables categóricas y cuantitativas). Para la comparación univariante de curvas de supervivencia se ha utilizado la Prueba de Kaplan Meier (o Mantel-Haenszel)<sup>159</sup>.

En el estudio multivariante, para comparar el efecto independiente de cada variable sobre una variable resultado categórica de supervivencia, se ha utilizado el método Regresión de Cox (o modelo de riesgos proporcionales). Se han introducido para el análisis multivariante aquellas variables que conservan significación, o de forma próxima, en el estudio univariante. Se ha utilizado el método “pasos hacia adelante” o razón de verosimilitud” para la introducción de las distintas variables en la ecuación final<sup>160</sup>.

### 6.3. Datos económicos.

Se han obtenido los datos económicos del Boletín oficial de Aragón<sup>161</sup> de los procedimientos quirúrgicos y estancia hospitalaria, con el fin de conocer el coste de cada uno de los procedimientos realizados en el tratamiento del TVMI, bien con intención curativa o paliativa. En la siguiente Tabla 8 mostramos un resumen de las tarifas utilizadas en el estudio económico comparativo entre la cistectomía y la opción conservadora de la embolización de arterias hipogástricas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Tabla 8. Datos económicos

Concepto	Tarifa máxima €	
Urgencias no ingresadas	44,18	
Estancia / Día (médica o quirúrgica)	201,82	
Estancia / Día en U.C.I.	548,30	Del primer al 4º día
	433,75	A partir del 5º día
Primera Consulta Hospital	92,1	
Consulta sucesiva Hospital	45,54	
Embolización de arteria periférica	2073,22	

Procedimientos Quirúrgicos	Tarifa €
RTU de TM vesical	904,86
Cistectomía	5763,35

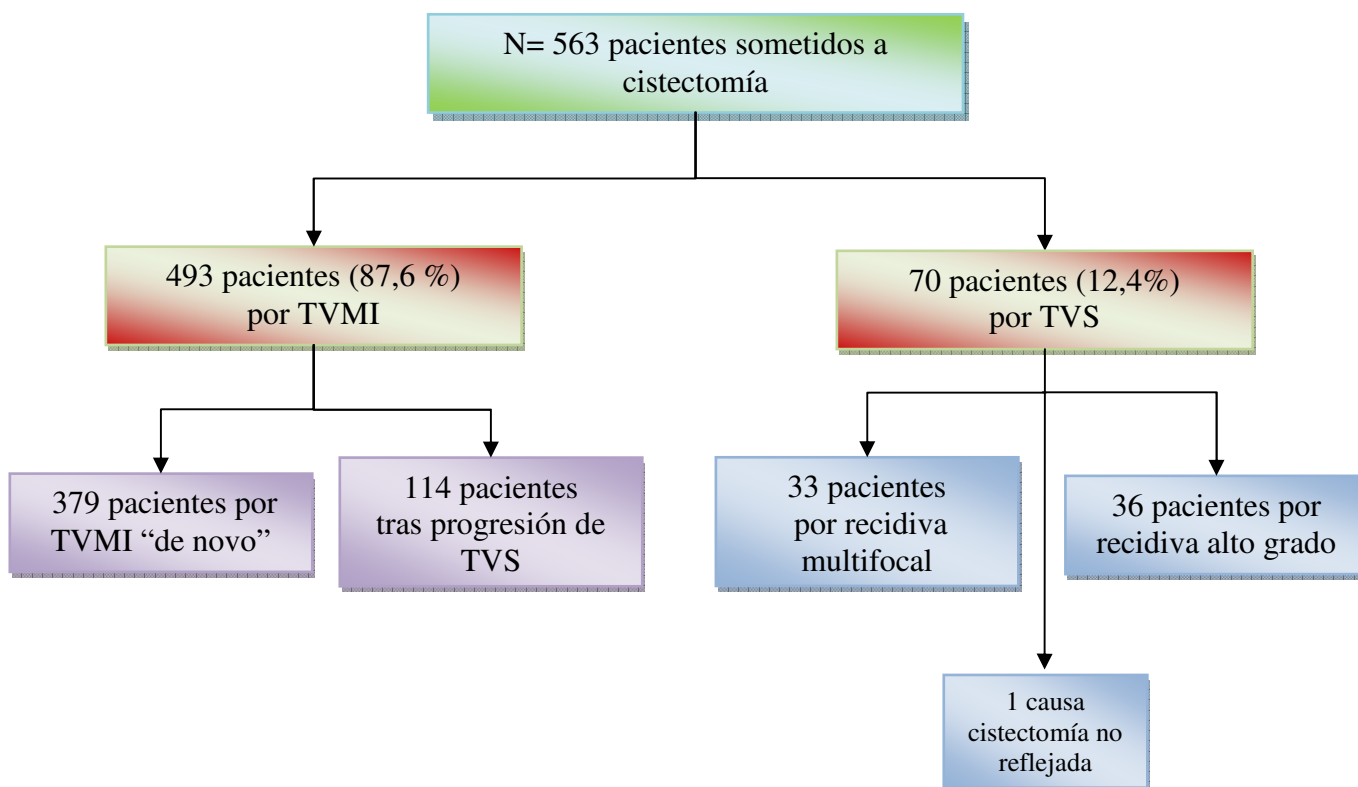
## 5. RESULTADOS

### 5.1. Población a estudio: la totalidad de pacientes sometidos a cistectomía radical

La población de estudio está compuesta por los 563 pacientes sometidos a cistectomía radical en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza en el periodo comprendido entre 1975 y 2007.

Se indicó cistectomía por tumor vesical músculo invasivo en 493 pacientes (379 pacientes con diagnóstico inicial de TVMI “de novo” y 114 diagnosticados tras progresión de tumor vesical superficial) y en el resto de 70 pacientes la indicación fue por tumor vesical superficial. En estos últimos 70 casos, 33 pacientes se realizó cistectomía por recidiva multifocal de su TVS, en 36 casos por recidiva de alto grado y en un caso no quedó reflejado el motivo de la cistectomía.

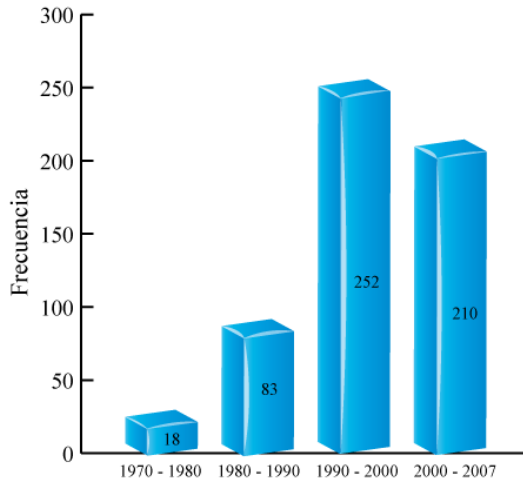
Estos datos se resumen en el siguiente esquema:



## RESULTADOS

En los más de 30 años que abarca la serie la dividimos en cuatro décadas, observando en los últimos años un aumento progresivo en el número de cistectomías realizadas (Figura 7 y Tabla 9).

**Figura 7. N° Cistectomías por Décadas.**



**Tabla 9. N° Cistectomías por década**

Décadas	N° de Cistectomías	%
<b>1970-80</b>	18	3,2
<b>1980-90</b>	83	14,7
<b>1990-00</b>	252	44,8
<b>2000-07</b>	210	37,3
<b>Total</b>	<b>563</b>	<b>100</b>

La muestra de 563 pacientes sometidos a cistectomía fue seguida durante una mediana de 37,8 meses (Tabla 10).

**Tabla 10. Seguimiento**

	Mediana	IQR	Mín	Máx
<b>Seguimiento</b>	37,8 m	83,4	1,1	288,2

### 5.1.1. Estudio descriptivo de todos los pacientes cistectomizados durante el período a estudio.

Las variables investigadas en los pacientes cistectomizados en el período a estudio las hemos dividido en: variables pre-cistectomía, peri-cistectomía y post-cistectomía, tal como se exponen en la siguiente Tabla 11.

**Tabla 11. Variables estudiadas**

<b>Variables Pre-Cistectomía</b>	<b>Variables Peri-Cistectomía</b>	<b>Variables Post-Cistectomía</b>
Sexo	Transfusión	Estancia Hospitalaria
Edad	Tipo derivación	Seguimiento
Tabaquismo	Reimplante ureteral	QT adyuvante
Alcohol	Estadio patológico (pT)	Complicaciones Perioperatorias mayores
Ocupación de riesgo	Grado tumoral	Complicaciones Perioperatorias menores
Medio vivienda	Afectación ganglionar (pN)	Complicaciones Tardías
Comorbilidad	Presencia CIS	Recidiva TM en TUS
Presentación clínica	p53	
Estadio Clínico de la RTU	Anatomía patológica Uréteres terminales	
Antecedente TVS	Uretrectomía	
Antecedentes TM urotelial en TUS	Estirpe anatomo-patológica	
QT neoadyuvante	Órgano-confinación	
	Tm TUS concomitante al TV	

## RESULTADOS

### Variables Pre-Cistectomía:

Dichas variables se pueden resumir en la siguiente Tabla 12, posteriormente haremos un resumen más detallado de las más relevantes.

Tabla 12. Variables Pre-Cistectomía.

Variable	Pacientes	%	Variable	Pacientes	%
<b>Sexo</b>			<b>Clínica</b>		
Hombre	505	89,7%	Hematuria	195	73%
Mujer	58	10,3%	S.TUI	28	11%
<b>Grupos de edad</b>			Hematuria + S.TUI	32	12%
-< 60 a.	173	30,7%	Incidental	11	4%
-60 a 75a.	326	57,9%	No reflejado	113	
-≥ 75 a.	64	11,4%	<b>Antecedentes de TVS</b>		
<b>Tabaco</b>			No	379	67%
Si	293	74,9%	Si	184	33%
No	98	25,1%	Progresión a TVMI	114	
Desconocido	172		<b>Estadio Clínico RTU</b>		
<b>Alcohol</b>			cT1G2	20	3,55%
Si	95	28,1%	cT1G3	29	5,15%
No	243	71,9%	cTis	4	0,71%
Desconocido	225		cT1G3 + cis	3	0,53%
<b>Ocupación de Riesgo</b>			Resto de TVS (TaG1-2, T1G1)	14	2,48%
Si	52	20,3%	TVMI “de novo”	493	87,5%
No	203	79,7%	<b>Antecedente de Tm urotelial en TUS</b>	9	1,5%
Desconocido	308		<b>QT neoadyuvante</b>		
<b>Medio</b>			Si	43	92,4%
Urbano	309	68,7%	No	520	7,6%
Rural	141	31,3%			
Desconocido	113				
<b>Comorbilidad</b>					
No	326	42%			
Cardiovascular	150	63%			
Pulmonar	51	22%			
Neurológica	2	1%			
Múltiple	34	14%			

A continuación haremos un pequeño comentario de las variables pre-cistectomía más relevantes:

- *Edad*

En el momento de la realización de la cistectomía presentan una mediana de 65,3 años (IQR 13,1) (Tabla 13). En el análisis por décadas se aprecia cómo de forma progresiva van incluyéndose pacientes más añosos (Figura 8 y Figura 9). Comparando las medianas de edad, existe un aumento progresivo de las mismas en los pacientes intervenidos, que oscila de 59,4 años (IQR 7,62) en la década de los 70 hasta una mediana de 68 años (IQR 14,05) en el último intervalo (2000-07) (p=0.00),(Tabla 14).

Figura 8. Mediana edad cistectomía por décadas.

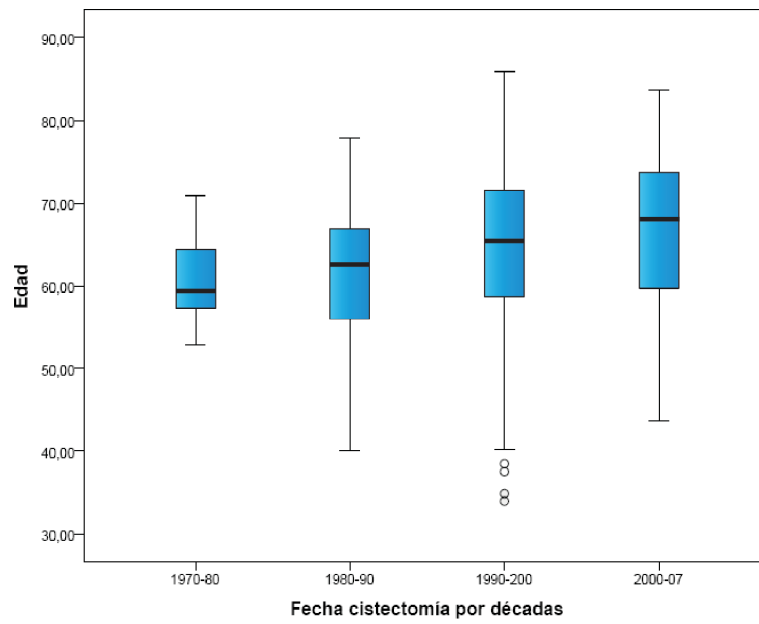


Tabla 13. Edad en la fecha de la cistectomía. Todos los pacientes

	Mediana	IQR	Mín	Máx
<b>Edad</b>	65,3 años	13,1	33,9	85,9

Figura 9. Edad en Cistectomía.

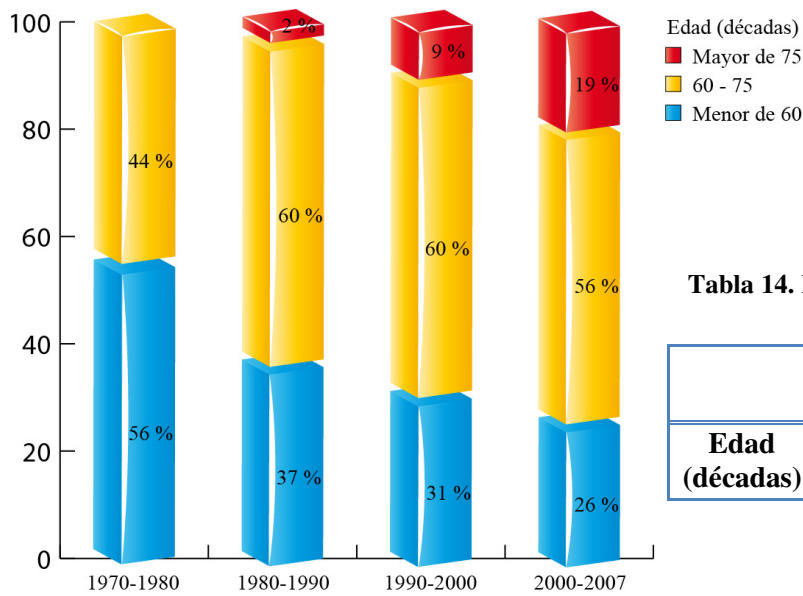


Tabla 14. Edad en cistectomías por décadas

	Estadístico K-Wallis	gl	Sig
<b>Edad (décadas)</b>	28,744	3	0,000



## RESULTADOS

- *Antecedentes de Tumor vesical superficial*

De los 563 pacientes sometidos a cistectomía la distribución según antecedentes previos de TVS es la siguiente en la Tabla 15:

**Tabla 15. Antecedentes de TVS**

<b>Antecedentes de TVS</b>		
<b>Si</b>	184	33%
<b>No(TVMI de novo)</b>	379	67%

De los 184 pacientes con antecedentes de TVS:

- 114 casos (62%) progresaron a TVMI durante el seguimiento y se realizó la cistectomía por este motivo.
- En 70 pacientes (38%) se realizó cistectomía por tumor vesical superficial, sin haber progresado a infiltrante. El motivo de la cistectomía en estos 70 pacientes es diverso: gran tamaño e inabarcable endoscópicamente, múltiples recidivas, recidiva de alto grado, vejiga cicatricial con escasa capacidad...

**Variables Peri-cistectomía:**

En la Tabla 16 se resumen las variables Peri-cistectomía.

**Tabla 16. Variables peri-cistectomía**

Variables	Pacientes	%	Variables	Pacientes	%
<b>Transfusión</b>			<b>Estadio Patológico</b>		
Si	310	69%	pTx	5	0,9%
No	141	31%	pT0	101	17,9%
<b>No reflejado</b>	112		pTa-1	64	11,4%
<b>Linfadenectomía</b>			pTis	21	3,7%
Ileoobturatriz	448	84,3%	pT2	113	20,1%
Extendida	10	1,8%	pT3	177	31,4%
No	73	13,7%	pT4	82	14,6%
No reflejado	32		<b>pN</b>		
<b>Tipo Derivación</b>			N0	346	74%
<b>Urinaría</b>			N1	43	9%
Externa	271	48,1%	N2	78	16%
Continente	292	51,9%	N3	3	1%
<b>Tipo Reimplante</b>			Nx	96	
<b>Ureteral</b>			<b>Órgano-confinación</b>		
L-Duc	74	15,1%	Si	310	56%
Wallace II	308	62,8%	No	248	44%
Abol-Eneim	65	13,2%	Desconocido	5	
Directa	33	6,7%	<b>Grado tumoral</b>		
Goodwin	8	1,6%	G1	17	4%
L-politano	2	0,4%	G2	96	23%
No reflejado	73		G3	312	73%
<b>Uretrectomía</b>			Desconocido	138	
Simultánea	93	16,9%	<b>CIS</b>		
Posterior	5	0,9%	No	489	86,9%
No	465	82,6%	Focal	39	6,9%
<b>Estirpe A.P</b>			Difuso	35	6,2%
Urotelial	538	95%	<b>Anatomía Patológica</b>		
Escamoso	10	2%	<b>Uréteres Terminales</b>		
Otros	15	3%	Normales	312	90%
<b>Uretrectomía</b>			Carcinoma	33	10%
Simultánea	93	16,9%	No valorado	218	
Posterior	5	0,9%	<b>Tm TUS concomitante</b>		
No	465	82,6%	<b>al TV</b>	7	1,2%

De todas estas variables “peri-cistectomía”, las analizaremos a continuación aisladamente y según su variación por décadas.

- *Transfusión*

En cuanto a la necesidad de transfusión en el acto quirúrgico, fue necesaria en el 69% de los casos registrados. Y la mediana de unidades transfundidas fue dos (Tabla 17).

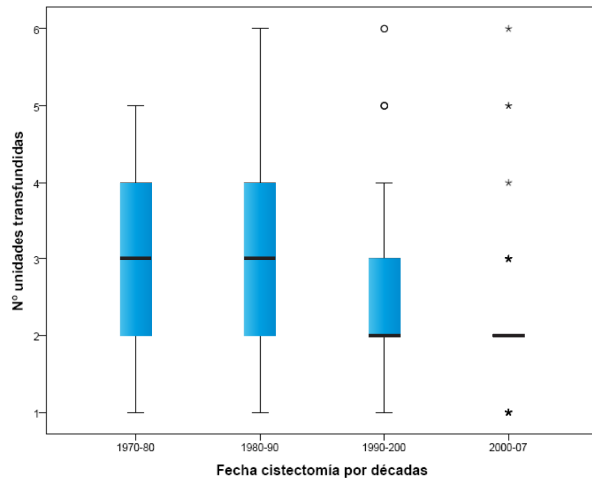
**Tabla 17. N° unidades trasfundidas**

	Mediana	IQR	Mín	Máx
<b>N° u. trasfundidas</b>	2	1	1	6

## RESULTADOS

Si analizamos la evolución del número de unidades transfundidas a lo largo de las décadas podemos ver como disminuye significativamente, pasando de una mediana de 3 en la primera década a una mediana de 2 en la última. (Figura 10 y Tabla 18)

**Figura 10. N° unidades transfundidas.**



**Tabla 18. Unidades transfundidas**

	Estadístico K-Wallis	Gl	Sig
<b>N° u. transfundidas por décadas</b>	28,452	3	0,000

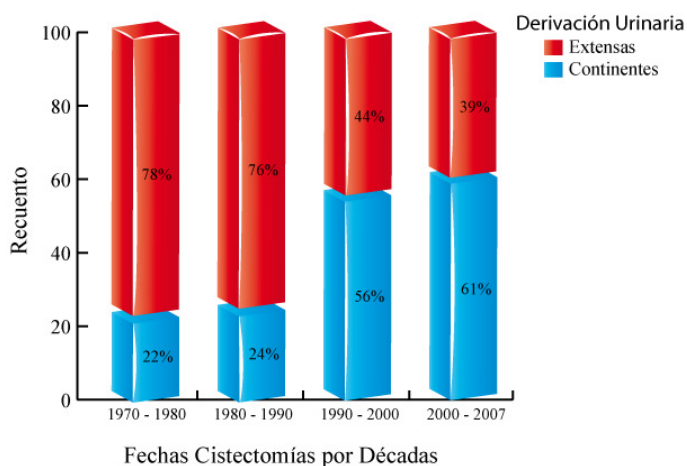
- *Tipo de Derivación Urinaria*

En lo que respecta a las derivaciones urinarias con el paso de los años se puede observar la tendencia al alza de las derivaciones continentales, de un 22% a un 61% del último período. (Figura 11, Tabla 19 y Tabla 20)

**Tabla 19. Tipo derivación urinaria según décadas.**

Cistectomías por décadas	Tipo Derivación urinaria	
	Externas	Continentes
<b>1970-80</b>	14	4
<b>1980-90</b>	63	20
<b>1990-00</b>	112	140
<b>2000-07</b>	82	128
<b>a Total</b>	<b>271</b>	<b>292</b>

**Figura 11. Tipo Derivación Urinaria.**



**Tabla 20. Tipo derivación por décadas vs fecha cistectomía**

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Tipo Derivación vs. fecha cistectomía por décadas</b>	40,293	3	0,000

La Tabla 21 muestra más detalladamente los tipos de derivaciones por décadas. Destacamos la introducción en los años 90 de la neovejiga tipo Hautmann.

**Tabla 21. Número y tipos de derivaciones por décadas**

Décadas	Tipo de Derivación							Total
	Bricker	Mainz I	Hautmann	Camey	Ureterostomía Cutánea	Conducto Colónico	Uretero-sigmo	
1970-80	13	0	0	0	1	0	4	18
1980-90	49	1	0	11	12	2	8	83
1990-00	95	28	94	2	13	4	16	252
2000-07	78	0	116	0	3	1	12	210
<b>Total</b>	<b>235</b>	<b>29</b>	<b>210</b>	<b>13</b>	<b>29</b>	<b>7</b>	<b>40</b>	<b>563</b>

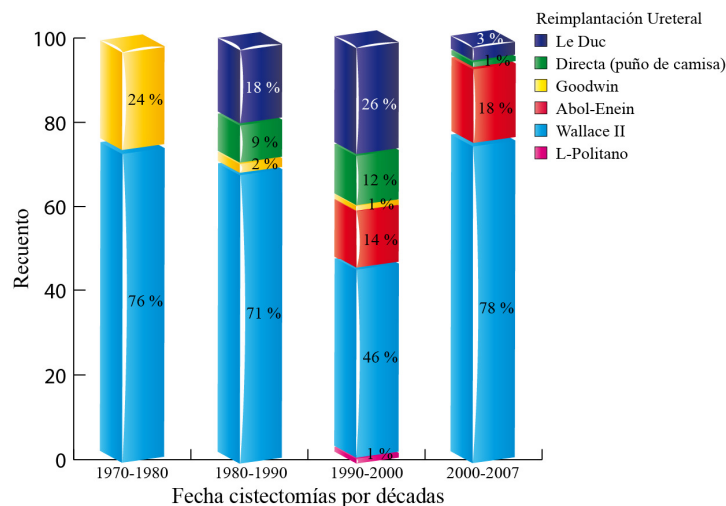
• *Reimplante ureteral*

De los distintos tipos de reimplante ureteral (Tabla 22), el más representativo en todas las décadas es Wallace II, al ser utilizado en la derivación tipo Bricker y en algunos casos de la neovejiga tipo Hautmann. En nuestro grupo a partir de 1995 se aplicó una modificación de la técnica original de Hautmann, realizando la anastomosis urétero-intestinal mediante la técnica del túnel seroso extramural de Abol-Enein, que reproduce la anatomía original con mayor fidelidad y aunque proporciona un extraordinario mecanismo antireflujo, observamos que la incidencia de estenosis aumentaba<sup>162,163,164</sup>. Esto ha justificado que desde el año 2000, hayamos incorporado al modelo de dicha neovejiga los principios de la derivación de Studer, combinando la configuración de la bolsa destubulizada, con 10cm de íleon proximal a la misma sin destubulizar, como mecanismo anti-reflujo. La anastomosis urétero-intestinal se realiza en este caso mediante la técnica de Wallace II, abocando la platina al extremo proximal del íleon que conforma la chimenea isoperistáltica.

**Tabla 22. Reimplante ureteral por décadas**

Décadas	Tipo de Reimplante Ureteral						Total
	L-Duc	Directa	Goodwin	Abol-Enein	Wallace II	L-Politano	
1970-80	0	0	4	0	13	0	17
1980-90	12	6	2	0	48	0	68
1990-00	56	25	2	31	99	2	215
2000-07	6	2	0	34	148	0	190
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>33</b>	<b>8</b>	<b>65</b>	<b>308</b>	<b>2</b>	<b>490</b>

**Figura 12. Reimplantación Ureteral**

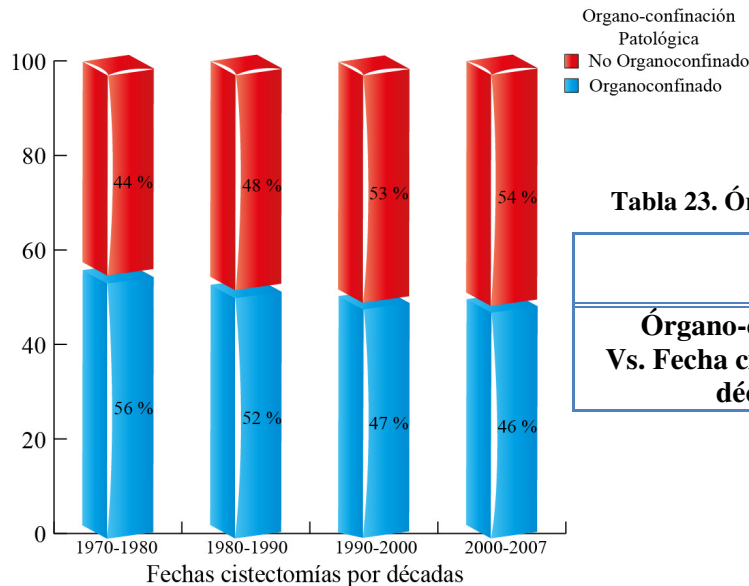


## RESULTADOS

- *Órgano-confinación patológica.*

Podemos observar a lo largo de las décadas que no existe mucha variación en el porcentaje de pacientes con tumores órgano-confinados. (Figura 13 y Tabla 23)

**Figura 13. Órgano-Confinación Patológica**



**Tabla 23. Órgano-confinación patológica por décadas.**

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Órgano-confinación Vs. Fecha cistectomía por décadas</b>	1,368	3	0,714

- *Estadio Patológico (pT).*

Si observamos con más detalle vemos cómo existe muy poca variación en la enfermedad extravesical (pT3 y pT4), en torno al 40%; a lo largo de los cuatro períodos. Se observa no obstante cómo va disminuyendo la prevalencia de pT4 y aumentando la de pT3. Sí existe tendencia a aumentar el porcentaje de pT2 y disminuir los pT0. (Figura 14 y Tabla 24)

**Figura 14. Distribución pT por décadas**

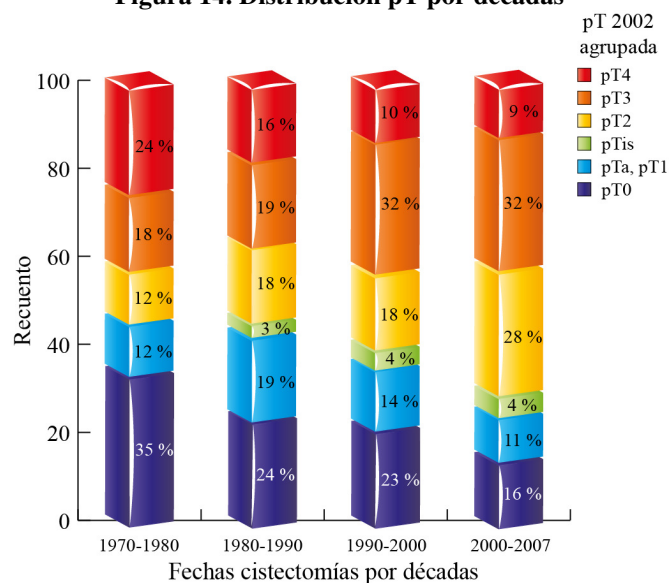


Tabla 24. pT2002 vs fecha cistectomía por décadas

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	G1	Sig
<b>pT 2002 vs. Fecha cistectomía por décadas</b>	21,506	15	0,121

• *Grado tumoral*

En cuanto al grado tumoral, G3 se hace predominante de manera significativa en las dos últimas décadas. Aumentando desde un 18% en los primeros años hasta casi un 90% en el cuarto período. (Figura 15 y Tabla 25)

Figura 15. Grado tumoral

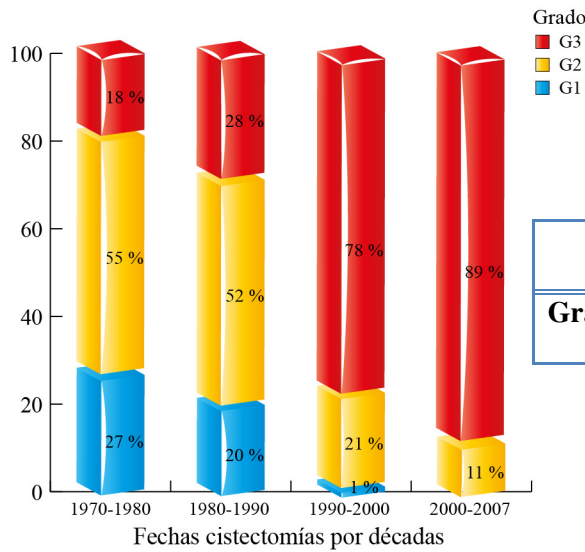


Tabla 25. Grado tumoral por décadas

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	G1	Sig
<b>Grado vs Fecha cistectomía por décadas</b>	129,7	6	0,000

• *Afectación Ganglionar (pN)*

En el caso de la afectación ganglionar existe en un 26% (globalmente) de los pacientes cistectomizados (Tabla 16). A lo largo de las décadas va aumentando su prevelencia, pero no significativamente (Figura 16, Tabla 26)

Figura 16. pN 2002 agrupado.

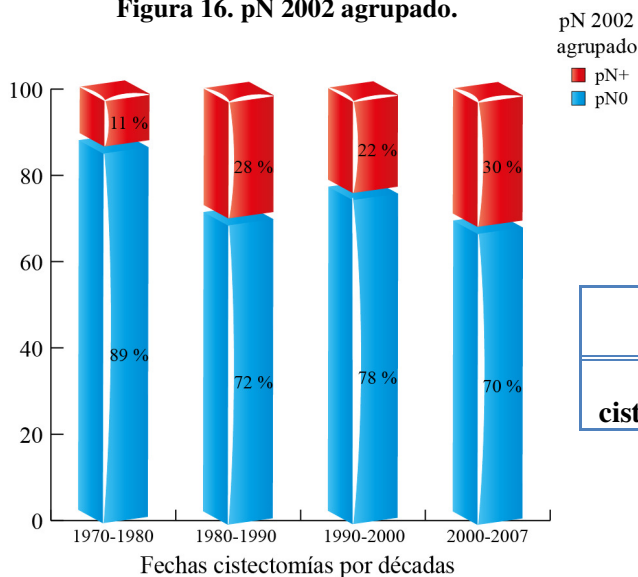


Tabla 26. Afectación ganglionar por décadas

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>pN2002 vs. Fecha cistectomía por décadas</b>	4,110	3	0,250

## RESULTADOS

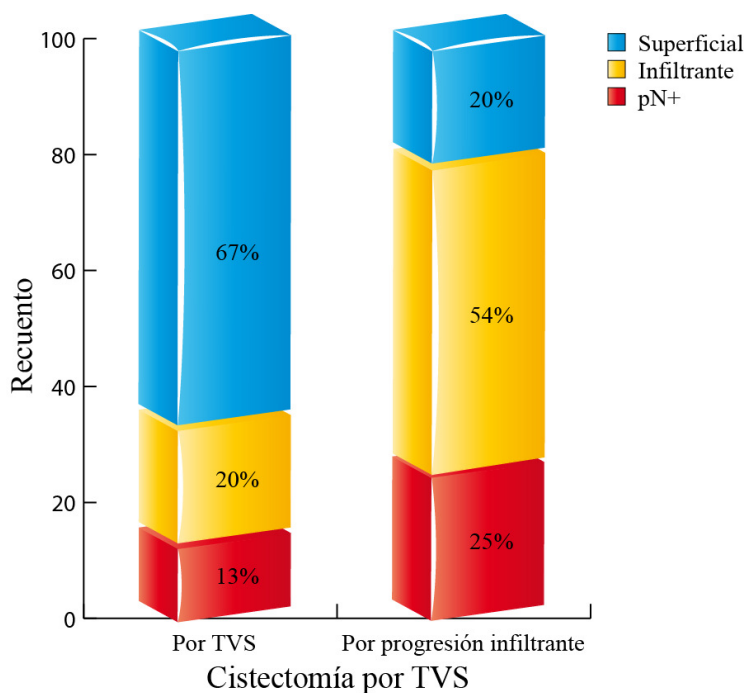
- *Datos de infraestadificación en TVS sometidos a cistectomía (N=70)*

Al contrastar la anatomía patológica de los datos de RTU previa a la cistectomía, con la pieza quirúrgica, observamos un infraestadificación en el 33% de los casos: 20% de los casos con infiltración muscular o mayor, y 13% con escapes ganglionares (en N= 1 paciente, datos desconocidos de pT en cistectomía) (Tabla 27). En la Figura 17 podemos observar el resultado anatomopatológico en la pieza de cistectomía en aquellos pacientes que progresaron a infiltrantes.

**Tabla 27. Cistectomía por TVS, infraestadificación.**

Indicación de Cistectomía	Pieza de cistectomía			Total
	Superficial	Infiltrante	pN+	
Por TVS (no progresa a TVMI)	46(66,7%)	14(20,3%)	9(13%)	69

**Figura 17. Estudio histológico de las cistectomías por TVS**



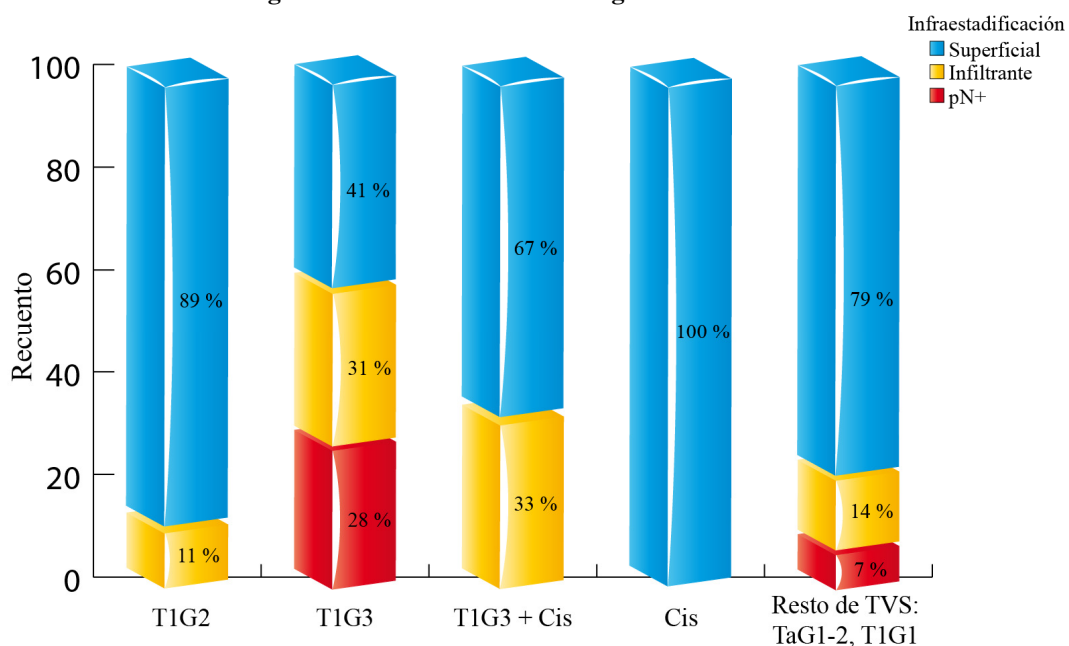
Debido a los datos de infraestadificación observados en los TVS que no progresan a TVMI (33% de 69, Tabla 27), analizaremos a continuación con algo más de detalle este hecho.

La infraestadificación en este subgrupo de pacientes oscila entre el 58,6% de los T1G3 (31% TVMI y 27,6% pN+) y el 0% de las pocas cistectomías realizadas por CIS (en un paciente, desconocemos los datos pT en la cistectomía) (Tabla 28).

Tabla 28. Infraestadificación en los diferentes TVS

Cistectomía por TVS	Pieza de cistectomía			Total
	Superficial	Infiltrante	pN+	
T1G2	17(89,5%)	2(10,5%)	0(0%)	19
T1G3	12(41,4%)	9(31,0%)	8(27,6%)	29
T1G3 + CIS	2(66,7%)	1(33,3%)	0(0%)	3
CIS	4(100%)	0(0%)	0(0%)	4
Resto de TVS (TaG1-2, T1G1)	11(78,6%)	2(14,3%)	1(7,1%)	14
<b>Total</b>	46	14	9	69

Figura 18. Infraestadificación según estadio clínico.



Aplicamos nuestro análisis por décadas al estudio de la infraestadificación en los tumores superficiales (Tabla 29, Figura 19 y Figura 20)

- En la primera década, sólo se cistectomizó un paciente con tumor vesical superficial. No hubo infraestadificación porque fue superficial.
- En la década de los 80, la muestra de pacientes fue mayor, con un 15,4% de infraestadificación en 13 pacientes cistectomizados.
- En la década de los 90, encontramos una infraestadificación del 34,9% (24,3% de infraestadificación en estadio T y 10,8% de afectación ganglionar) en 37 pacientes cistectomizados por tumor vesical superficial.
- En la última década, en una muestra de 18 pacientes, existe un ascenso de la infraestadificación hasta el 44,5% (16,7% en estadio T y 27,8% de afectación ganglionar).

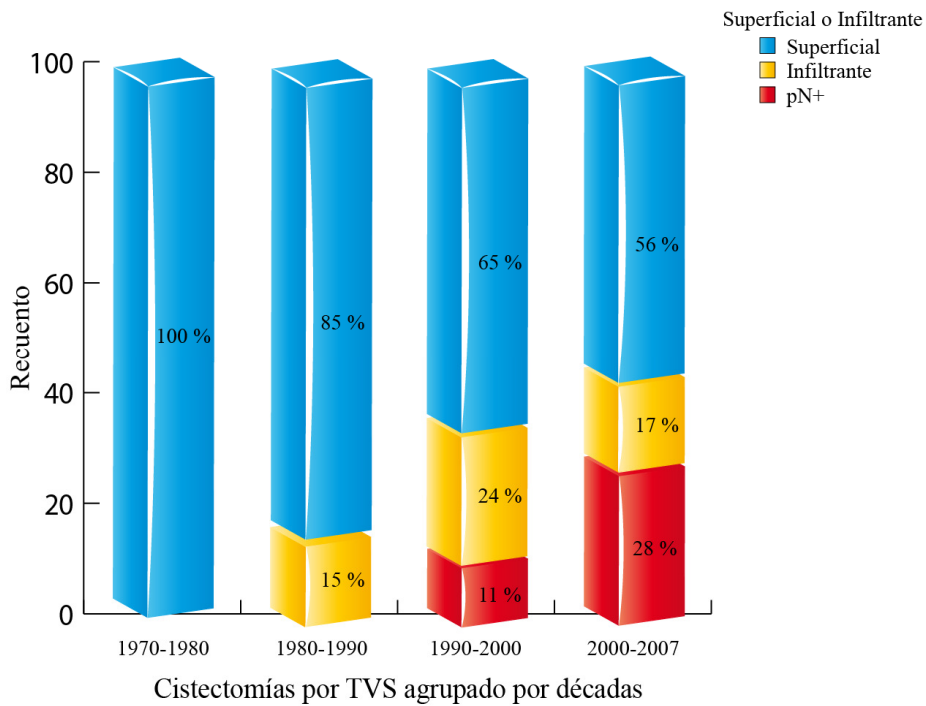


## RESULTADOS

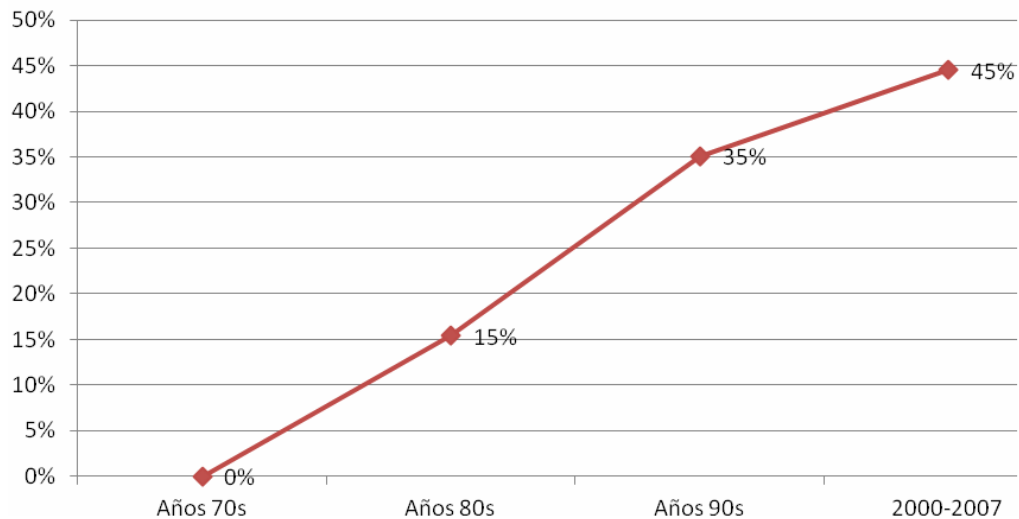
**Tabla 29. Infraestadificación por décadas**

Infraestadificación por décadas n° y %				
Décadas	Superficial	≥T2	pN+	Total pacientes
<b>1970-80</b>	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1
<b>1980-90</b>	11(84,6%)	2(15,4%)	0(0%)	13
<b>1990-00</b>	24(64,9%)	9(24,3%)	4(10,8%)	37
<b>2000-07</b>	10(55,6%)	3(16,7%)	5(27,8%)	18
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>14</b>	<b>9</b>	<b>69</b>

**Figura 19. Infraestadificación por décadas**



**Figura 20. Evolución de infraestadificación en los TVS sometidos a cistectomía sin haber progresado aún a infiltrantes.**

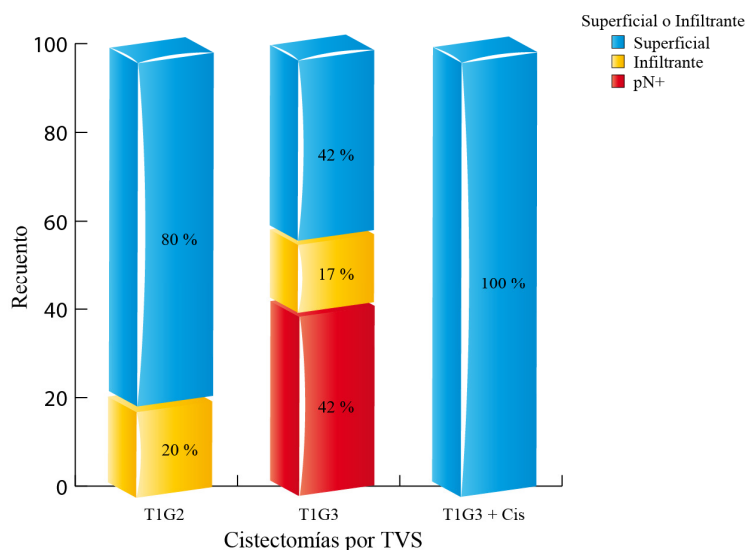


Este elevado porcentaje de infraestadificación en la última década merece un análisis especial según los diferentes estadios. Hallamos una infraestadificación del 20% en los T1G2, 58,4% en los T1G3 (de ellos un 41,7% con afectación ganglionar) y un 0% en el único caso de T1G3 + CIS. (Tabla 30)

**Tabla 30. Infraestadificación en la última década**

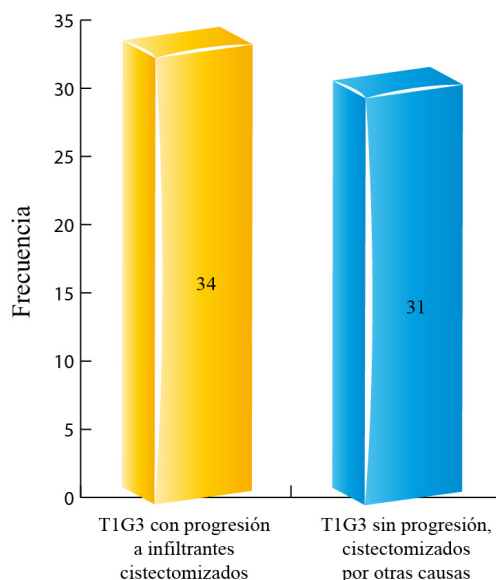
Infrestadificación años 2000-2007				
Estadio RTU	Superficial	≥T2	pN+	Total pacientes
T1G2	4(80%)	1(20%)	0(0%)	5
T1G3	5(41,7%)	2(16,7%)	5(41,7%)	12
T1G3+CIS	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1
<b>Total</b>	10	3	5	18

**Figura 21. Infraestadificación según el tipo de TVS en la última década.**



Al ser los T1G3 el grupo con mayor porcentaje de infraestadificación y por su interés pronóstico dedicaremos un apartado especial a los 65 pacientes cistectomizados con el antecedente de estadio T1G3 en la RTU (Tabla 12), los dividimos en dos grupos según la indicación de la cistectomía: (Figura 22)

**Figura 22. Indicación de cistectomía en T1G3, n° pacientes**



## RESULTADOS

- En 34 pacientes (52%) se realizó cistectomía por progresión a tumor infiltrante después de tratamiento con BCG. En estos pacientes se observó una clara tendencia (en el margen de la significación estadística,  $p= 0,066$ ) a una mayor prevalencia del fenómeno de la no órgano-confinación patológica (65%). (Tabla 32)
- En el resto de pacientes con T1G3 en la RTU (47%) se realizó cistectomía por recidiva tumoral de alto grado. Con una tendencia a la no órgano-confinación, no despreciable del 42 % (Tabla 31). Recalamos nuevamente en este grupo un infraestadificación del 59% (31%  $\geq$  T2 y 28% con afectación ganglionar) y de un 58,4% en la última década con 41,7% de afectación ganglionar (Figura 21).

**Tabla 31. Órgano-confinación en los T1G3 cistectomizados**

<b>T1G3 Órgano-confinación patológica</b>			
	<b>Órgano-confinación patológica</b>		<b>Total pacientes</b>
	<b>Órgano-confinado</b>	<b>No Órgano-confinado</b>	
T1G3 progresión a infiltrantes	12 (35,3%)	22(64,7%)	34
T1G3 cistectomía por recidiva	18(58,1%)	13(41,9%)	31
Total	30(46,2%)	35(53,8%)	65

**Tabla 32. T1G3 vs. Órgano-confinación patológica**

	<b>Estadístico (X<sup>2</sup>)</b>	<b>gl</b>	<b>Sig</b>
<b>T1G3 vs. Órgano-confinación patológica</b>	3,383	1	0,066

**VARIABLES Post-cistectomía**

- *Estancia Hospitalaria*

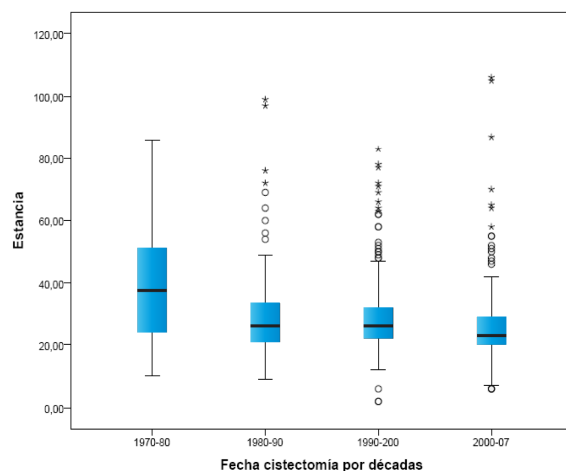
La mediana de la estancia hospitalaria en nuestra muestra ha sido de 25 días (IQR 11,0) en toda la serie (Tabla 33)

**Tabla 33. Estancia hospitalaria. Mediana**

	Mediana	IQR	Mín	Máx
<b>Estancia Hospitalaria</b>	25,0 días	11,0	2,0	106,0

En el análisis por décadas vemos como la estancia ha disminuido significativamente a lo largo del tiempo, con una mediana de 37,5 días (IQR 28,75) en la primera década hasta 23 días (IQR 14,00) en la década del 2000 (Figura 23 y Tabla 34)

**Figura 23. Mediana estancia hospitalaria por décadas.**



**Tabla 34. Estancia hospitalaria por décadas**

	Estadístico K-Wallis	gl	Sig
<b>Estancia vs Fecha cistectomía por décadas</b>	20,521	3	0,000

- *Seguimiento*

La muestra de 563 pacientes sometidos a cistectomía fue seguida durante una mediana de 37,8 meses (Tabla 35)

**Tabla 35. Seguimiento. Mediana**

	Mediana	IQR	Mín	Máx
<b>Seguimiento</b>	37,8 m	83,4	1,1	288,2

- *QT adyuvante.*

Sólo un 6% de los pacientes recibieron tratamiento con QT adyuvante. El esquema empleado así como las indicaciones ha variado según el período temporal de su aplicación.

## RESULTADOS

- *Recidiva TUS.*

Durante el seguimiento sólo 14 pacientes (2,4%) requirieron actuación por recidiva urotelial en tracto urinario superior.

En ningún caso existía el antecedente de afectación de uréteres terminales en la pieza de cistectomía radical. En cuatro pacientes (28,5%) se encontró afectación de CIS en la pieza de cistectomía. 5 pacientes presentaban un estadio  $T \geq 2$  en la pieza quirúrgica y en 3 pacientes la indicación de la cistectomía fue por tumor vesical superficial altamente recurrente.

- *Complicaciones:*

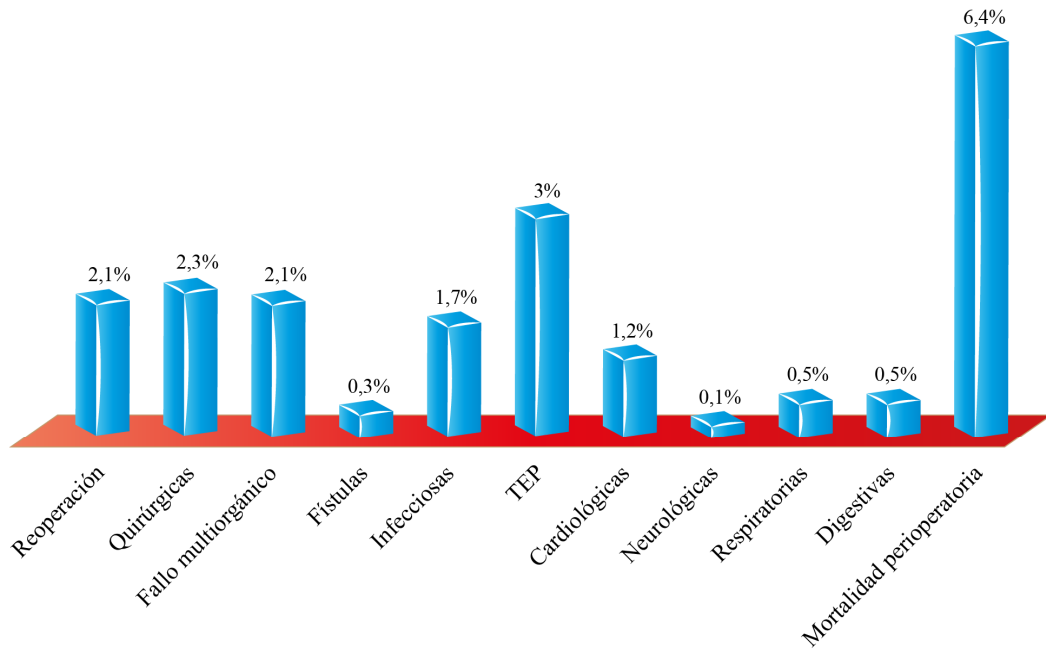
- Complicaciones Perioperatorias mayores.

Las complicaciones mayores dentro del período perioperatorio se resumen en la Tabla 36 y Figura 24. En la globalidad del estudio aparecen complicaciones perioperatorias mayores en 19,9% de los pacientes.

Tabla 36. Complicaciones perioperatorias mayores. N=563.

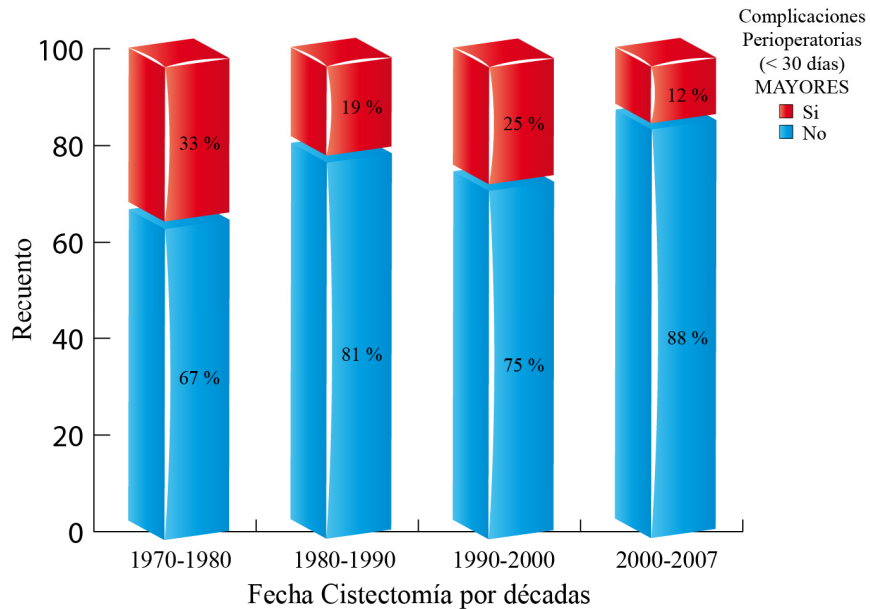
<b>Complicaciones perioperatorias (&lt;30 días) mayores</b>			
<b>Tipo</b>		<b>Nº pacientes(% respecto a N=563)</b>	
<b>Reoperación precoz (sangrado, peritonitis, oclusión)</b>		12	(2,1%)
<b>Quirúrgicas</b>	<b>Lesión rectal</b>	5	(2,3%)
	<b>Evisceración</b>	8	
<b>Fístulas (con actuación)</b>	<b>Fuga intestinal</b>	11	(2,1%)
	<b>Fístula enteroneovesical</b>	1	
<b>Fallo multiorgánico</b>		2	(0,3%)
<b>Infecciosas</b>	<b>Sepsis</b>	9	(1,7%)
	<b>Colitis pseudomembranosa</b>	1	
<b>TEP</b>		20	(3%)
<b>Cardiológicas</b>	<b>IAM</b>	2	(1,2%)
	<b>Edema agudo pulmón</b>	5	
<b>Neurológicas</b>	<b>ACV</b>	1	(0,1%)
<b>Respiratorias</b>	<b>Fallo respiratorio</b>	2	(0,5%)
	<b>Broncoaspiración</b>	1	
<b>Digestivas</b>	<b>Fallo hepático</b>	3	(0,5%)
<b>Mortalidad perioperatoria</b>		36	(6,4%)

**Figura 24. Complicaciones perioperatorias mayores**



En el análisis por décadas, existe una disminución significativa de las mismas ( $p=0,003$ ), desde un 33% en la primera década a un 12% en los últimos años (Figura 25). En lo que a mortalidad perioperatoria se refiere observamos diferencias significativas con un descenso en la misma del 22 % de la primera década al 5% de los últimos años (figura y Tabla no mostrada).

**Figura 25. Complicaciones mayores por décadas**



## RESULTADOS

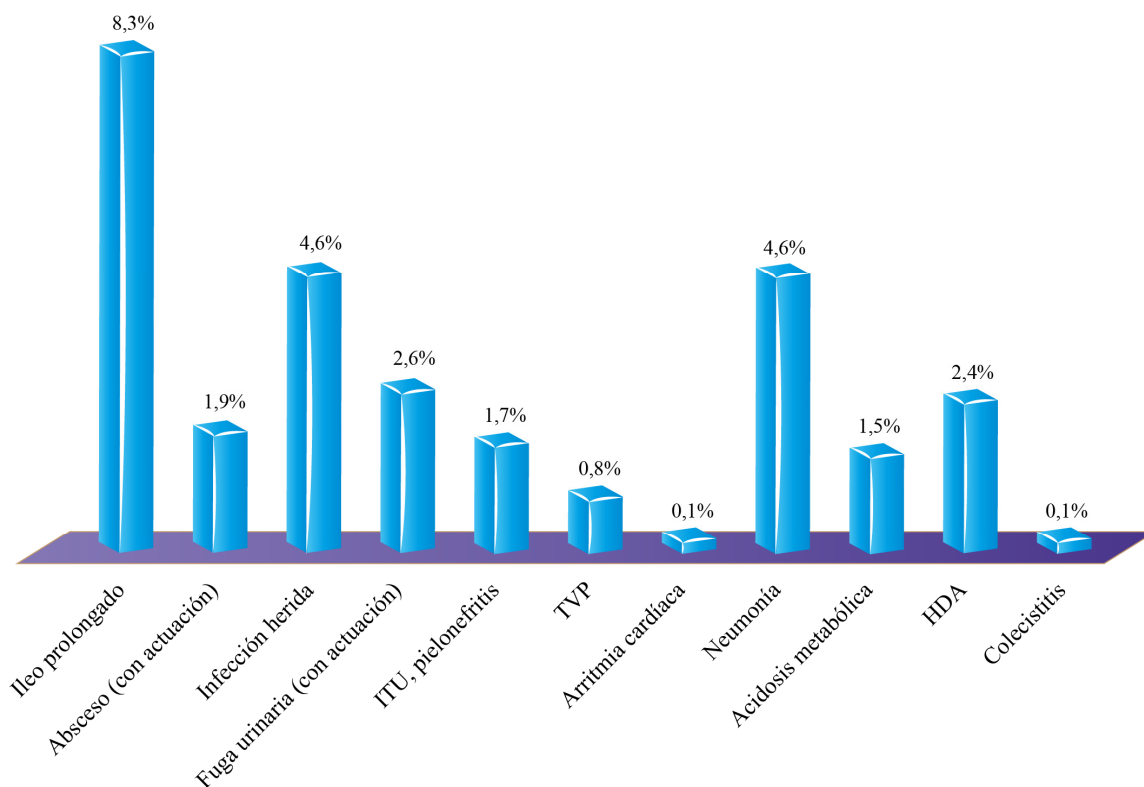
– Complicaciones Perioperatorias menores.

La descripción de las complicaciones perioperatorias menores observadas queda reflejada en la Tabla 37 y Figura 26.

Tabla 37. Complicaciones perioperatorias menores. N= 563

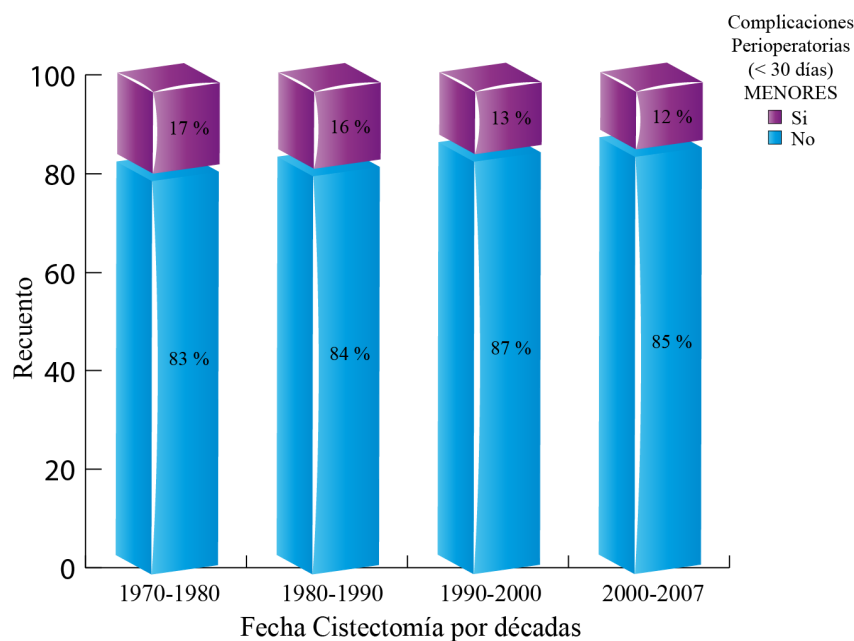
Complicaciones perioperatorias (<30 días) menores	
Tipo	Nº pacientes ( % de N = 563)
Ileo prolongado	47 (8,3%)
Absceso (con actuación)	11 (1,9%)
Infección herida	26 (4,6%)
Fuga urinaria (con actuación)	15 (2,6%)
ITU con repercusión, pielonefritis	10 (1,7%)
TVP	5 (0,8%)
Arritmia cardíaca	1 (0,1%)
Neumonía	26 (4,6%)
Acidosis metabólica	9 (1,5%)
HDA	14 (2,4%)
Colecistitis	1 (0,1%)

Figura 26. Complicaciones perioperatorias menores



En la globalidad del estudio, aparecen complicaciones menores en el 13,3% de los pacientes, permaneciendo estable dicho porcentaje a lo largo de las décadas (Figura 27).

Figura 27. Complicaciones menores por décadas



– Complicaciones Tardías.

Hallamos algún tipo de complicación tardía en el 26% de los pacientes, un resumen de las mismas queda reflejado en la Tabla 38 y Figura 28.

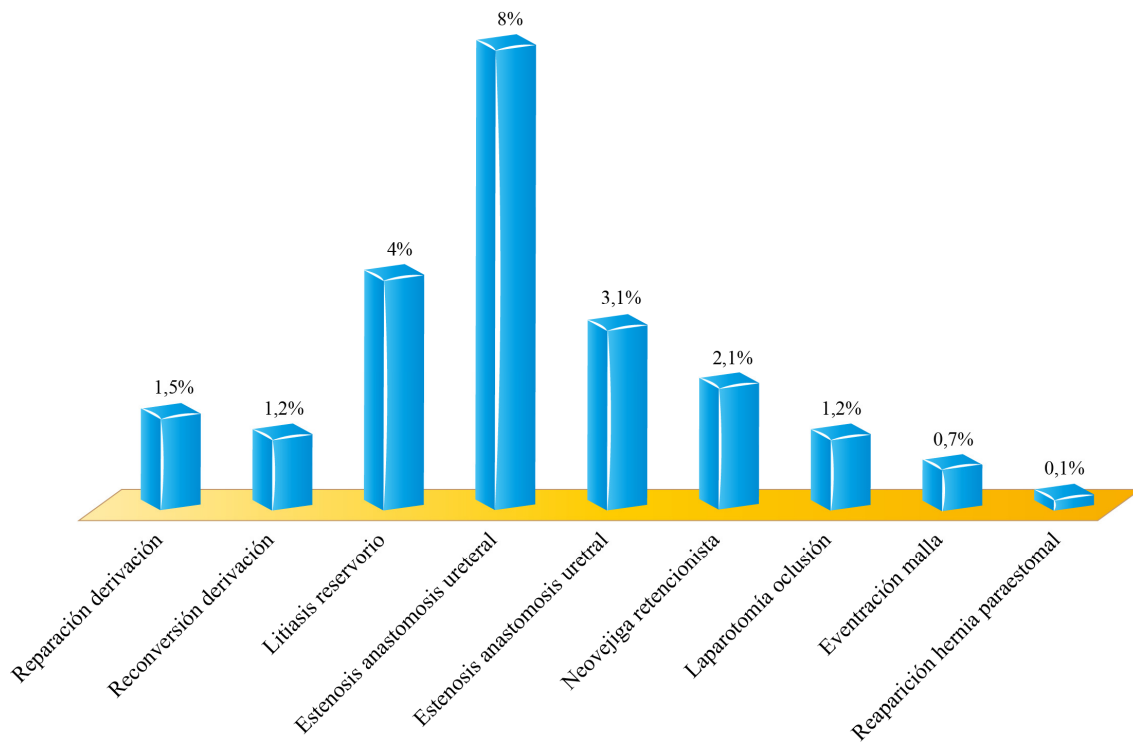
Tabla 38. Complicaciones tardías. N=563

Complicaciones tardías		
Tipo	Nº pacientes ( % de N= 563)	
Reparación de la derivación	En Mainz I	1
	Reparación neovejiga Hautmann	1
	Reparación estoma Bricker	7
Reconversión de la derivación	A conducto colónico	1
	Reconversión a Bricker	6
Lts reservorio (con actuación)	23 (4%)	
Estenosis anastomosis uretral (con actuación)	46 (8%)	
Estenosis anastomosis uretral (con actuación)	18 (3,1%)	
Neovejiga retencionista (autocateterismos)	12 (2,1%)	
Reintervención por oclusión	7(1,2%)	
Eventración: malla	4 (0,7%)	
Reparación hernia paraestomal	1 (0,1%)	



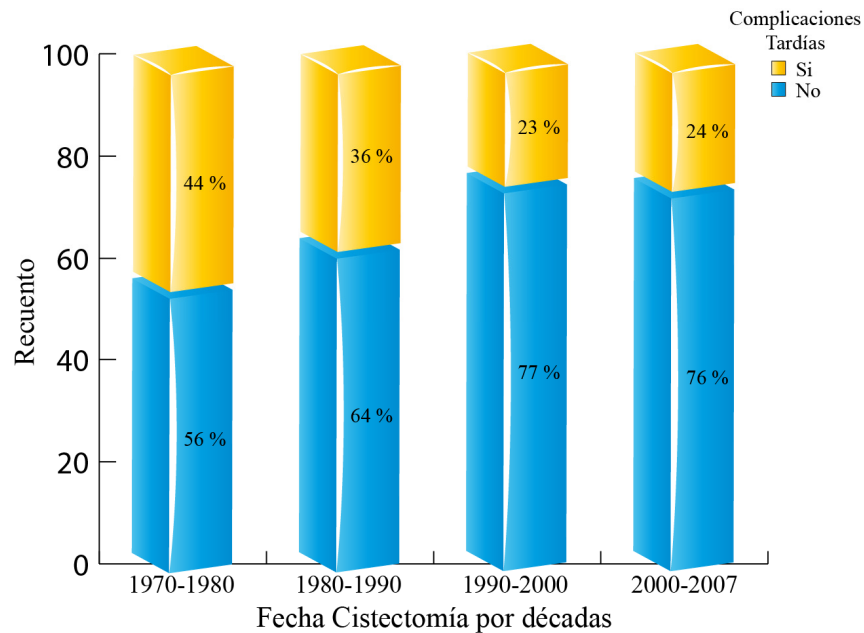
## RESULTADOS

**Figura 28. Complicaciones tardías**



Podemos observar detalladamente las complicaciones a largo plazo. En el estudio por décadas observamos un descenso estadísticamente significativo ( $p=0,02$ ) a lo largo de los años, de un 44 a un 24% (Figura 29).

**Figura 29. Complicaciones tardías**



En resumen, en el estudio por décadas observamos de manera significativa:

- Aumento progresivo del número de cistectomías a lo largo de las décadas.
- Descenso del número de unidades transfundidas en el acto quirúrgico de la cistectomía.
- Progresivo aumento de las derivaciones continentales.
- Globalmente existe persistencia a lo largo de los años de enfermedad no-órgano-confinada (pT3 + pT4) aunque con acentuación de pacientes intervenidos de cistectomía en estadio pT3 y descenso en estadios pT4.
- Marcado ascenso de tumores con grado celular G3 a lo largo de los períodos a estudio, con predominio en las dos últimas décadas.
- Disminución de la estancia hospitalaria.
- Ascenso en la infraestadificación de los tumores vesicales superficiales sometidos a cistectomía a lo largo de las décadas.
- Disminución significativa de las complicaciones perioperatorias mayores y tardías, manteniéndose estable el porcentaje de complicaciones perioperatorias menores.

### 5.1.2. Determinación de modelo predictivo de progresión y supervivencia de los pacientes sometidos a cistectomía.

#### 5.1.2.1. Estudio de la SLP

##### 5.1.2.1.1. Univariante o no paramétrico respecto a otras variables:

- Descripción del fenómeno de la progresión tumoral en la serie (N= 563).

Con una mediana de seguimiento de 37,8 meses (IQR 83,4), ha aparecido el fenómeno de “progresión” o recurrencia de la enfermedad<sup>158</sup> urotelial tras la cistectomía radical, en 219 pacientes de la totalidad de la serie (38,9%). La hemos clasificado en: recurrencia local, ganglionar locorregional y a distancia. En los pacientes que progresaron, el tipo predominante de progresión fueron las metástasis a distancia en un 63% de los casos (Tabla 39 y Figura 30).

Figura 30. Tipos de progresión y % de presentación

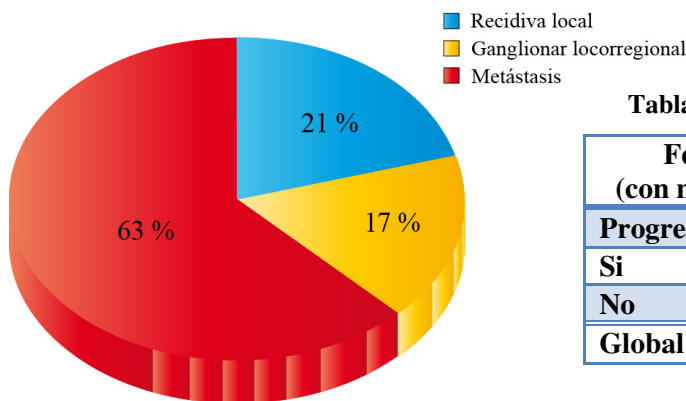


Tabla 39. Fenómeno de la progresión

Fenómeno de la progresión (con mediana seguimiento: 37,8 m)		
Progresión	Frecuencia	Porcentaje
Si	219	38,9%
No	244	61,1%
<b>Global</b>	<b>563</b>	<b>100,0%</b>

La media de SLP en los 563 pacientes es de 157 (144,2-169,9) meses (mediana no computable) (Figura 31y Tabla 40).

Figura 31. SLP en n=563

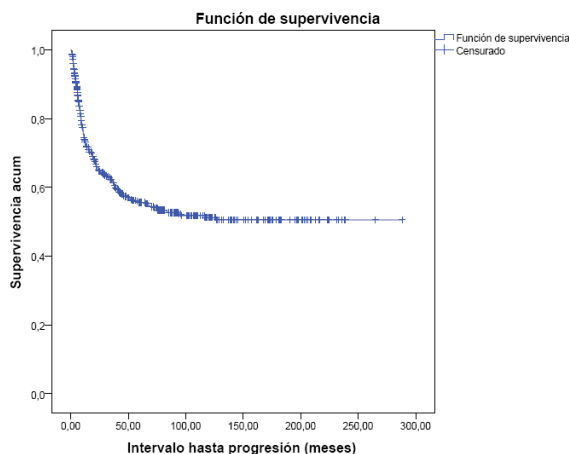


Tabla 40. Media SLP de toda la serie

Estimado	Error típico	95% Intervalo confianza	
		Inferior	Superior
157,067	6,555	144,220	169,915

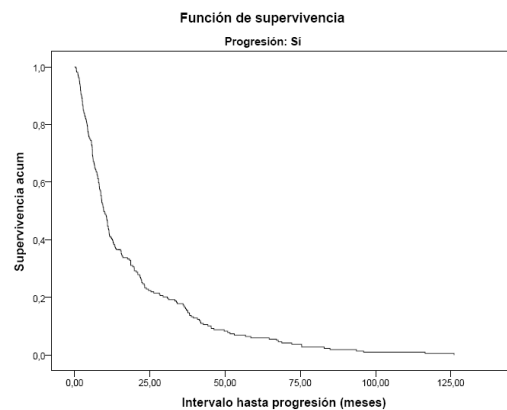
Se observa (Figura 31) como casi todas las progresiones ocurren en los dos primeros años del seguimiento. De hecho al final del 2° año de seguimiento han ocurrido ya el 77% de los eventos. La probabilidad de llegar sin progresión al primer año es del 73% y disminuye al 55% al final del 5° año, sin apenas modificación hasta el final del 10° (51%) (Tabla 41)

**Tabla 41. Tabla supervivencia (SLP)**

<b>SLP. Tabla de supervivencia</b>	
<b>T(meses)</b>	<b>Probabilidad acumulada de supervivencia</b>
12m	73,8 %
36m	62,1 %
60m	55,6 %
120m	51,3 %

En los pacientes que progresan, n=219 (38,9%) la mediana de supervivencia libre de progresión es de 9,7 meses (IC 95% 8,3-11,1). (Figura 32, Tabla 42)

**Figura 32. SLP en pacientes con progresión**



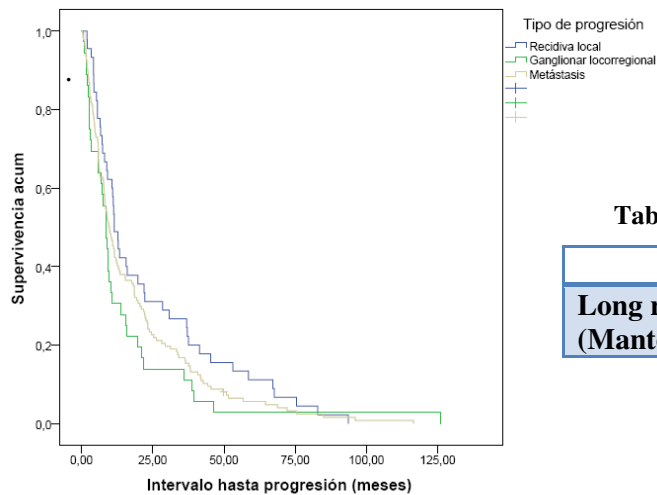
**Tabla 42. Mediana SLP en pacientes con progresión**

<b>SLP en pacientes que progresan(N=212). Mediana</b>			
<b>Estimado</b>	<b>Error típico</b>	<b>95% Intervalo confianza</b>	
		<b>Inferior</b>	<b>Superior</b>
9,733	0,788	8,346	11,121

En los pacientes que progresan (N=219, 38,9%), no existen diferencias en cuanto a la SLP según el tipo de progresión. Parece presentarse un poco antes la recidiva ganglionar (mediana de SLP= 8,6 meses [6,3-11]), un poco después la aparición de metástasis (mediana de SLP= 9,7 meses [7,5-11,9]), y algo después la recidiva local (mediana de SLP=11,4 meses [9,2-13,7]). Todo ello sin diferencias significativas en el estudio univariante (Figura 33 y Tabla 43)

## RESULTADOS

**Figura 33. SLP según tipos de progresión.**



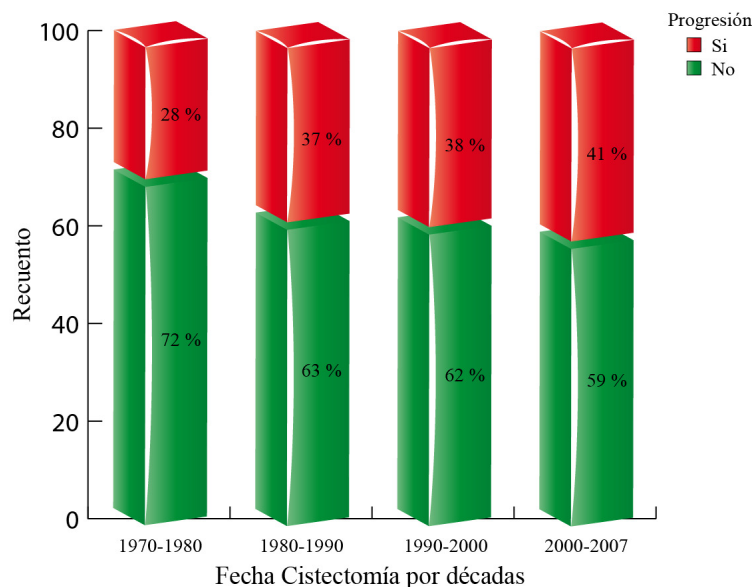
**Tabla 43. SLP. Factor: Tipo de progresión.**

	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
<b>Long rank (Mantel-Cox)</b>	3,198	2	0,202

- Estudio de la SLP a lo largo de las décadas.

A lo largo de las décadas del estudio no han existido diferencias en el fenómeno de la progresión (Tabla 44, Chi<sup>2</sup>, p= 0,64) ni en la SLP (Log-rank, p=0,32, tabla no mostrada). Los pacientes cistectomizados han progresado de forma similar en las décadas del estudio como vemos en la Figura 34.

**Figura 34. Progresión vs cistectomías por décadas.**



**Tabla 44. Fenómeno de la progresión por décadas**

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Progresión vs. Fecha cistectomía por décadas</b>	1,65	3	0,64

- Estudio univariante de la relación entre SLP y las variables enumeradas en el estudio descriptivo (Tabla 11).

La Tabla 45 resume las variables que no influyen de manera significativa en la SLP (gráficos de supervivencia no mostrados).

**Tabla 45. Variables no influyentes en SLP**

Long rank (mantel-Cox)	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
Sexo	0,504	1	0,478
Tabaco	0,247	1	0,619
Alcohol	0,114	1	0,736
Medio	0,009	1	0,925
Ocupación	0,850	1	0,357
Edad	0,846	1	0,655
Comorbilidad	0,127	1	0,721
Estirpe A.P	3,375	2	0,185
Tipo TVMI según diagnóstico	0,502	1	0,479
p53	0,054	1	0,816
Presencia CIS	0,531	1	0,466
QT neoadyuvante	0,000	1	0,999

La Tabla 46 resume las variables que influyen significativamente en la SLP.

**Tabla 46. Variables influyentes en la SLP**

Long rank (mantel-Cox)	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
Antecedentes de TVS	5,391	1	0,020
Órgano-confinación	66,035	1	0,000
Estatus ganglionar patológico	105,106	1	0,000
Grado tumoral	8,651	2	0,013
Uréteres terminales	5,621	1	0,018
QT adyuvante	7,511	1	0,006

A continuación detallamos la relación de estas variables significativas con la SLP

- *Antecedentes de TVS y SLP.*

Globalmente en la serie existen diferencias en cuanto a la SLP (tras cistectomía), según existan antecedentes de TVS ( $p=0,02$ ). Los TVMI “de novo” poseen una SLP

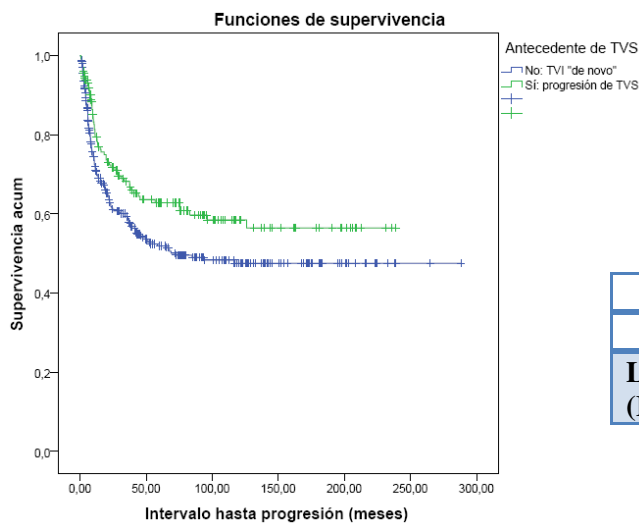
## RESULTADOS

significativamente reducida respecto a aquellos pacientes con antecedente de TVS. (Tabla 47, Tabla 48 y Figura 35).

**Tabla 47. SLP. Factor: Antecedentes de TVS.**

SLP. Factor: Antecedentes de TVS				
Tabla de eventos	Nº total	Nº eventos	Censurados	Porcentaje
Antecedentes TVS	175	63	112	64,0%
No antecedentes TVS	349	156	193	55,3%
<b>Global</b>	<b>524</b>	<b>219</b>	<b>305</b>	<b>58,2%</b>

**Figura 35. SLP antecedentes de TVS.**

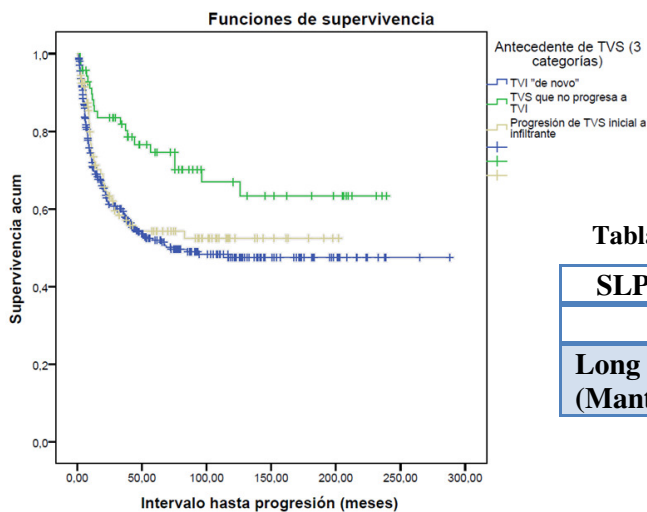


**Tabla 48. SLP. Factor antecedente de TVS**

SLP. Factor: Antecedentes de TVS			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
<b>Long rank (Mantel-Cox)</b>	5,391	1	0,020

Refiriéndonos sólo a las cistectomías que se realizan por tumor vesical infiltrante no hay diferencias en la SLP entre aquellos diagnosticados de TVMI “de novo” y los diagnosticados tras progresión de TVS (Figura 36 y Tabla 49)

**Figura 36. SLP según tipo de tumor**



**Tabla 49. SLP. Tipo de TVMI según diagnóstico**

SLP. Factor: Tipo de TVMI según diagnóstico			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
<b>Long rank (Mantel-Cox)</b>	0,502	1	0,479

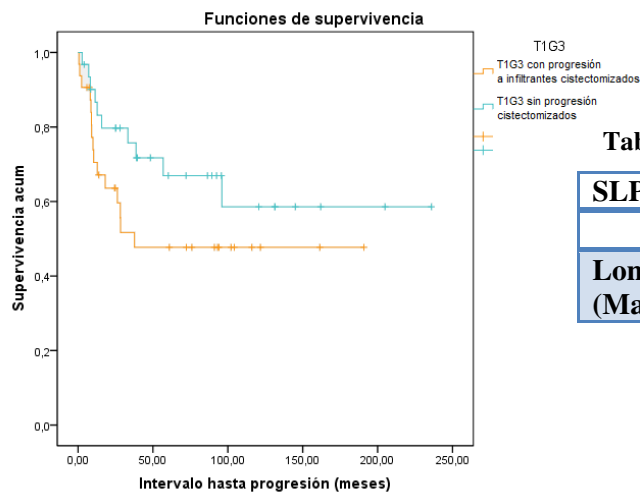
• *Antecedente de T1G3 en la RTU y SLP.*

En los pacientes con estadio clínico T1G3 (N= 65) analizamos la supervivencia entre los dos grupos:

1. Cistectomizados por progresión a infiltrante (N=34) y
2. Cistectomizados por recidiva tumoral (N=31)

Entre ambos grupos de pacientes T1G3 sometidos a cistectomía, existe una tendencia inicial a peor SLP en los pacientes del primer grupo, cistectomizados por progresión a infiltrante, pero con el paso del tiempo las curvas parecen acercarse, por lo no hay diferencias ( $p= 0,152$ ) en cuanto a SLP entre ambos grupos de pacientes. (Figura 37 y Tabla 50)

**Figura 37. SLP en T1G3 cistectomizados**



**Tabla 50. SLP. Factor cistectomía en T1G3.**

<b>SLP. Factor: T1G3. Infiltrante vs superficial</b>			
	<b>Chi<sup>2</sup></b>	<b>Df</b>	<b>Sig.</b>
<b>Long rank (Mantel-Cox)</b>	2,050	1	0,152

Si comparamos los pacientes sometidos a cistectomía con antecedente de estadio clínico T1G3 (N=65) con el resto de pacientes cistectomizados (N=498) vemos que no existen diferencias en SLP ( $p=0,479$ ), tal como queda reflejado en la Tabla 51 y Tabla 52 así como en la Figura 38.

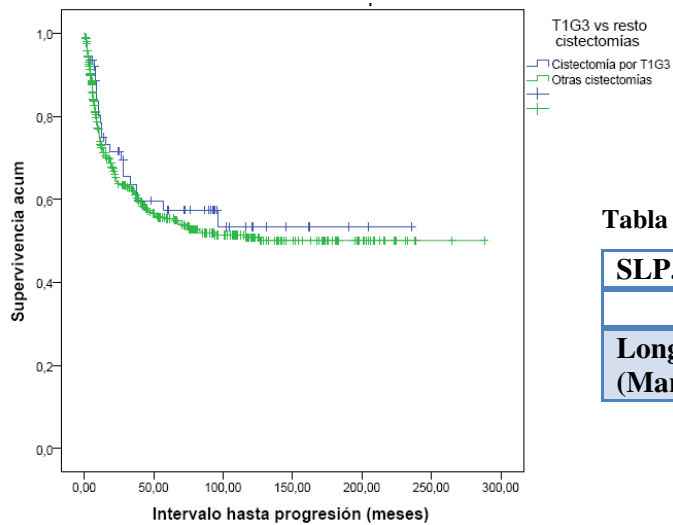
**Tabla 51. SLP. Factor: cistectomía en T1G3 vs resto cistectomías**

<b>SLP. Factor: cistectomía en T1G3 vs resto</b>				
<b>Tabla de eventos</b>	<b>Nº Total</b>	<b>Nº eventos</b>	<b>Censurados</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Cistectomía en T1G3</b>	63	25	38	60,3%
<b>Resto cistectomías</b>	461	194	267	57,9%
<b>Global</b>	<b>524</b>	<b>219</b>	<b>305</b>	<b>58,2%</b>



## RESULTADOS

**Figura 38. SLP. Factor: cistectomía por T1G3 vs resto cistectomías**



**Tabla 52. SLP. Factor: T1G3 vs resto cistectomías**

SLP. Factor: cistectomía por T1G3 vs resto			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
Long rank (Mantel-Cox)	0,500	1	0,479

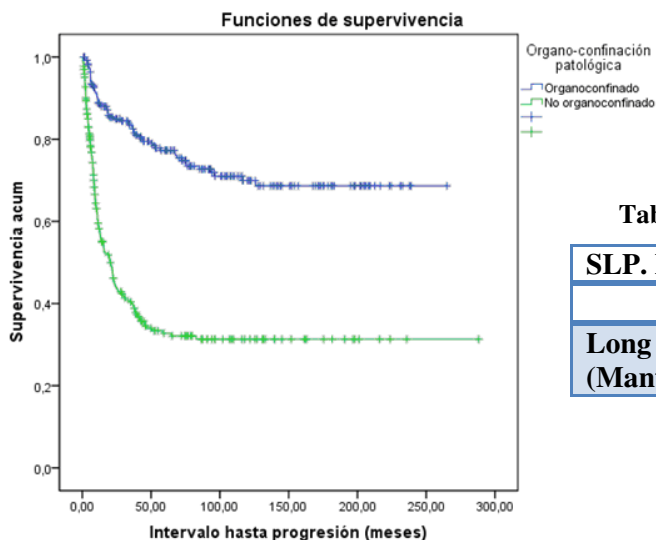
- *Órgano-confinación patológica y SLP.*

Existe una SLP significativamente peor ( $p < 0,001$ ) en aquellos pacientes con afectación extravesical (Figura 39, Tabla 53 y Tabla 54).

**Tabla 53. Tabla eventos SLP. Órgano-confinación patológica**

SLP. Factor: Órgano-confinación patológica				
Tabla de eventos	Nº Total	Nº eventos	Censurados	Portentaje
Órgano-confinado	254	62	193	75,6%
No órgano-confinado	265	156	109	41,1%
<b>Global</b>	<b>519</b>	<b>218</b>	<b>301</b>	<b>58,0%</b>

**Figura 39. SLP órgano-confinación patológica**



**Tabla 54. SLP. Factor órgano-confinación.**

SLP. Factor: Órgano-confinación patológica			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
Long rank (Mantel-Cox)	92,238	1	0,000

• *Afectación ganglionar y SLP.*

Existe una SLP significativamente peor ( $p < 0,001$ ) en aquellos pacientes con afectación ganglionar patológica (Figura 40, Tabla 55 y Tabla 56).

Tabla 55. Tabla de eventos. SLP. pN

SLP. Factor: pN				
Tabla de eventos	Nº total	Nº eventos	Censurados	Porcentaje
pN0	333	103	230	69,1%
pN+	108	77	31	28,7%
<b>Global</b>	<b>441</b>	<b>180</b>	<b>261</b>	<b>59,2%</b>

Figura 40. SLP pN (TNM 2002).

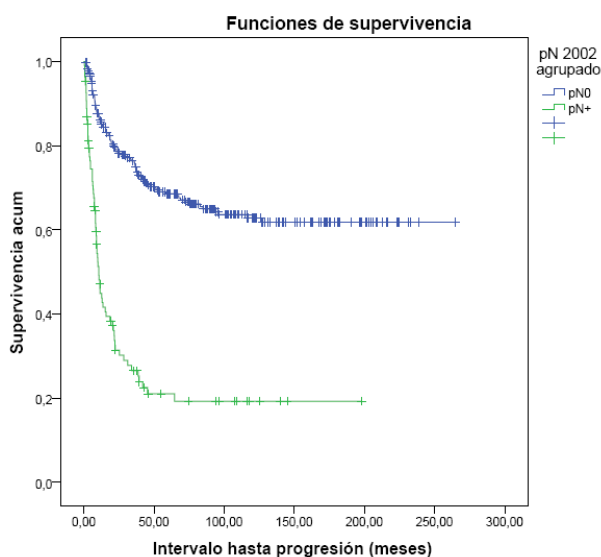


Tabla 56. SLP. Factor: pN

SLP. Factor: pN			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
<b>Long rank (Mantel-Cox)</b>	105,106	1	0,000

• *Grado tumoral y SLP.*

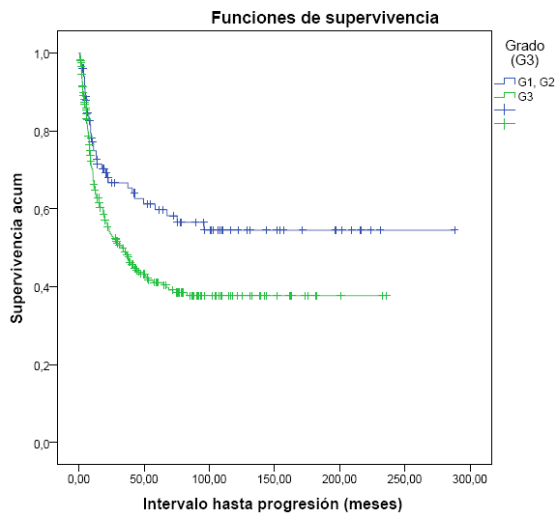
Existe una SLP significativamente peor en aquellos pacientes con tumores indiferenciados (G3 en TNM 2002) respecto al resto de pacientes ( $p = 0,007$ ) (Figura 41, Tabla 57 y Tabla 58). Analizando la variable con 3 categorías (G1, G2 y G3) persisten también las diferencias ( $p = 0,013$ , gráfico de supervivencia no mostrado).

Tabla 57. SLP. Grado tumoral

SLP. Factor: Grado (G3 vs. G1-2)				
Tabla de eventos	Nº total	Nº eventos	Censurados	Portentaje
G1-G2	100	39	61	61,0%
G3	292	154	138	47,3%
<b>Global</b>	<b>392</b>	<b>193</b>	<b>199</b>	<b>50,8%</b>

## RESULTADOS

**Figura 41. SLP grado agrupado.**



**Tabla 58. SLP: Factor Grado (G3 vs. G1-2)**

SLP. Factor: Grado (G3 vs. G1-2)			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
Long rank (Mantel-Cox)	7,237	1	0,007

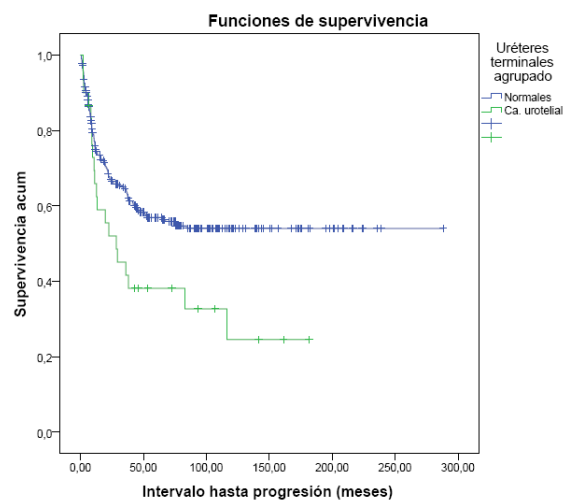
- *Anatomía patológica de uréteres terminales y SLP.*

Existe una SLP significativamente peor ( $p=0,01$ ) en afectación de uréteres terminales por el carcinoma urotelial. (Tabla 59 y Tabla 60, Figura 42).

**Tabla 59. Tabla eventos. SLP. Uréteres terminales.**

SLP. Factor: Uréteres terminales				
Tabla de eventos	Nº total	Nº eventos	Censurados	Portentaje
Normales	299	141	178	57,1 %
Carcinoma	30	20	10	33,3 %
Global	329	121	188	59,5 %

**Figura 42. SLP afectación uréteres terminales.**



**Tabla 60. SLP. Factor: uréteres terminales**

SLP. Factor: Uréteres terminales			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
Long rank (Mantel-Cox)	5,621	1	0,018

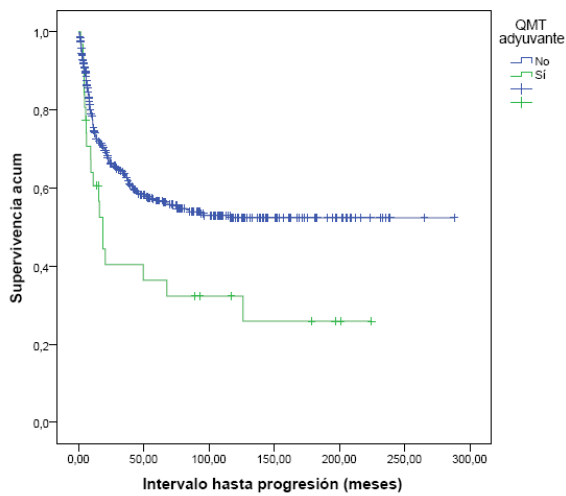
- *QT adyuvante.*

Existe una SLP significativamente peor ( $p= 0,006$ ) en aquellos pacientes a los cuales se les administra QT adyuvante. (Tabla 61 y Tabla 62, Figura 43)

**Tabla 61. SLP. Factor: QT adyuvante.**

SLP. Factor: QT adyuvante				
Tabla de eventos	Nº total	Nº eventos	Censurados	Porcentaje
No QT	493	199	294	59,6%
Si QT	31	20	11	35,5 %
<b>Global</b>	<b>524</b>	<b>219</b>	<b>305</b>	<b>58,2%</b>

**Figura 43. SLP QT adyuvante.**



**Tabla 62. SLP. Factor: QT adyuvante**

SLP. Factor: QT adyuvante			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
<b>Long rank (Mantel-Cox)</b>	7,511	1	0,006

### 5.1.2.1.2. Modelo de regresión multivariante de Cox de SLP.

#### a) Modelización.

En el estudio multivariante, para comparar el efecto independiente de cada variable sobre una variable resultado categórica de supervivencia, se ha utilizado el método Regresión de Cox (o modelo de riesgos proporcionales). Se han introducido para el análisis multivariante aquellas variables que conservan significación, o de forma próxima, en el estudio univariante<sup>160</sup>. Se ha utilizado el método “pasos hacia adelante” o razón de verosimilitud” para la introducción de las distintas variables en la ecuación final.

A continuación en la Tabla 63 se presentan los resultados del análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox, expresando sólo las variables que conservan poder predictivo independiente en SLP.

Tabla 63. Modelo predictivo SLP

Variable	B	SE	Wald	Gf	p	O.R	95% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Órgano-confinación patológica	1,077	0,283	14,445	1	0,000	2,936	1,685	5,117
Afectación ganglionar	0,861	0,214	16,219	1	0,000	2,365	1,556	3,595

Como podemos observar en dicha tabla sólo dos variables conservan valor pronóstico independiente en SLP:

1. Órgano-confinación patológica.

Los pacientes con tumor vesical no-órganoconfinado presentan una OR de progresión durante el seguimiento 2,9 veces mayor.

2. Estatus ganglionar patológico.

Los pacientes con afectación ganglionar loco-regional presentan una OR de progresión durante el seguimiento 2,3 veces mayor.

#### b) Diagnóstico del modelo. Estudio multivariante de SLP.

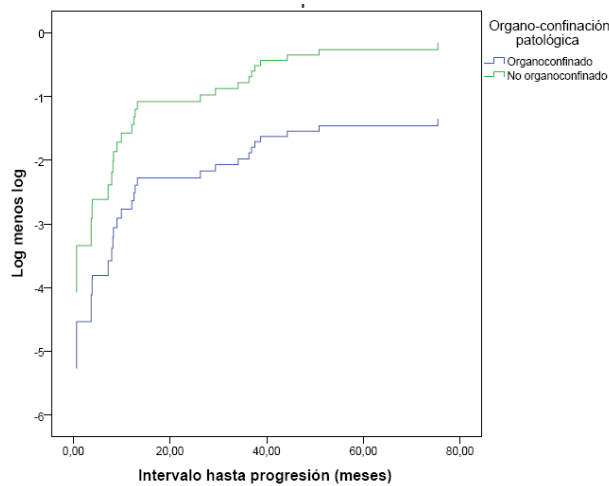
A continuación se expone una breve diagnóstico del modelo obtenido, con el objetivo de comprobar si el modelo de riesgo proporcional es apropiado para llevar a cabo la modelización de los datos y por lo tanto, comprobar si es posible utilizarlo con fines predictivos.

Se ha realizado mediante el método “Log Minus Log” (LML), observando cómo las diversas curvas logarítmicas de las variables con significación estadística independiente en cada uno de los estudios multivariante, son todas paralelas entre sí, por lo cual los distintos modelos predictivos parecen estar validados.

Se valora para ello la morfología de las curvas del gráfico LML para las variables que se quieren analizar (en nuestro caso Órgano-confinación patológica y Afectación ganglionar)

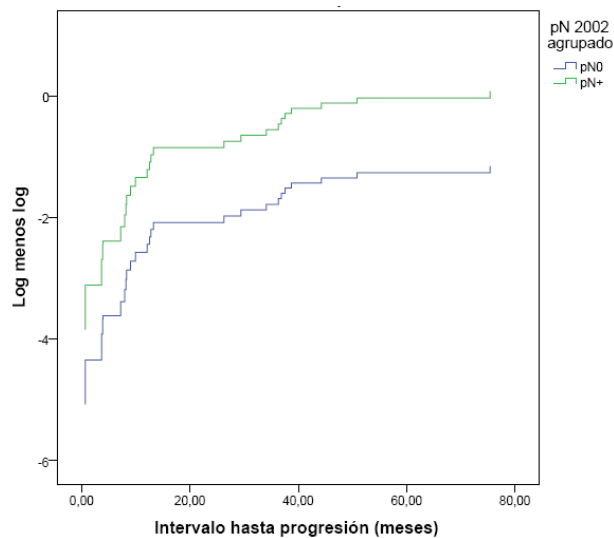
En el caso de la órgano-confinación, observamos como las curvas LML son prácticamente paralelas, por lo que el modelo parece ser apropiado (Figura 44 y Figura 45).

**Figura 44. Función LML para modelos 1 – 2 (SLP).**



De la misma manera ocurre, con la variable afectación ganglionar, las curvas LML son paralelas, demostrando la adecuación del modelo.

**Figura 45. Función LML para modelos 1 – 2 (SLP).**



### 5.1.2.2. Estudio de la SCE

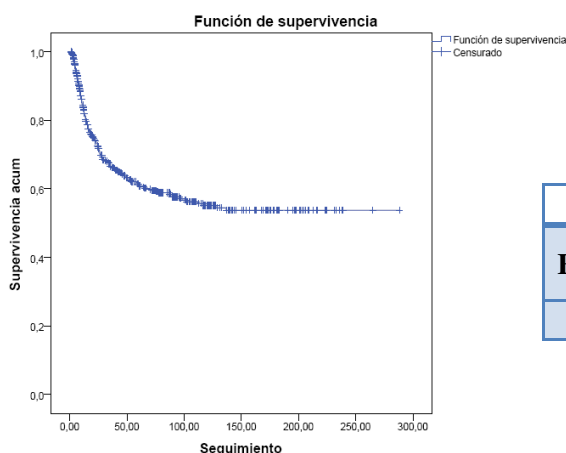
#### 5.1.2.2.1. Estudio descriptivo no paramétrico o estudio univariante.

Se ha realizado comparando los datos de SCE obtenidos con las distintas variables expuestas enumeradas en el estudio descriptivo (Tabla 11)

- Descripción de la SCE (N= 563).

En la globalidad de pacientes (n= 563), la media de SCE es de 169 meses (156,2-182,3) a partir de la fecha de la cistectomía. (Figura 46 y Tabla 64) (Mediana no computable).

**Figura 46. SCE.**



**Tabla 64. Media. SCE**

SCE. Media			
Estimado	Error típico	95% Intervalo confianza	
		Inferior	Superior
169,324	6,664	156,263	182,385

De forma semejante a la SLP, en la lectura de la Figura 46 se observa como casi todos los eventos (fallecimientos por el TV) ocurren en los tres primeros años del seguimiento. De hecho al final del 3er año de seguimiento han ocurrido ya el 81% de los eventos. La probabilidad de llegar sin haber fallecido al primer año es del 83% y disminuye al 61% al final del 5º año, con escasa modificación hasta el final del 10º (55%) (Tabla 65).

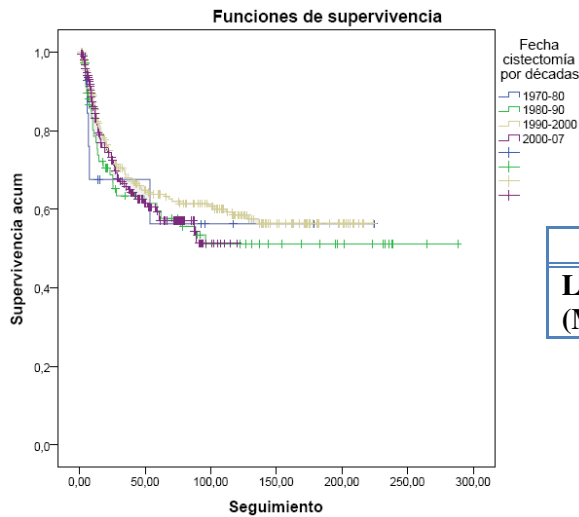
**Tabla 65. SCE. Tabla de supervivencia.**

SCE. Tabla de supervivencia	
T(meses)	Probabilidad acumulada de supervivencia
12m	83,1%
36m	65,5%
60m	61,5%
120m	55,2%

- Estudio de la SCE a lo largo de las décadas.

De forma similar a la SLP, a lo largo de las décadas del estudio no se han logrado diferencias en cuanto a SCE (Figura 47 y Tabla 66, p= 0,65).

**Figura 47. SCE por décadas.**



**Tabla 66. SCE por décadas.**

	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
<b>Long rank (Mantel-Cox)</b>	1,604	3	0,658

- Estudio univariante de la relación entre SCE y las variables enumeradas en el estudio descriptivo (Tabla 11).

La Tabla 67 resume las variables que no influyen de manera significativa en la SCE (gráficos de supervivencia no mostrados).

**Tabla 67. Variables no significativas en SCE**

Long rank (mantel-Cox)	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
<b>Sexo</b>	0,410	1	0,522
<b>Tabaco</b>	0,023	1	0,879
<b>Alcohol</b>	0,084	1	0,772
<b>Medio</b>	0,004	1	0,951
<b>Ocupación</b>	0,082	1	0,775
<b>Edad</b>	0,364	1	0,833
<b>Comorbilidad</b>	0,012	1	0,913
<b>Estirpe AP</b>	2,786	2	0,248
<b>Tipo TVMI según diagnóstico</b>	0,51	1	0,474
<b>p53</b>	0,263	1	0,608
<b>CIS</b>	0,445	1	0,505
<b>QT neoadyuvante</b>	0,464	1	0,496
<b>Afectación uréteres termin.</b>	2,530	1	0,112



## RESULTADOS

La Tabla 68 resume las variables que influyen significativamente en la SCE.

**Tabla 68. Variables con significación estadística**

	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
<b>Antecedentes de TVS</b>	4,925	1	0,026
<b>Órgano-confinación</b>	74,831	1	0,000
<b>pN2002</b>	89,677	1	0,000
<b>Grado tumoral</b>	7,971	2	0,019
<b>QT adyuvante</b>	4,8315	1	0,028

A continuación detallamos la relación de estas variables significativas con la SCE.

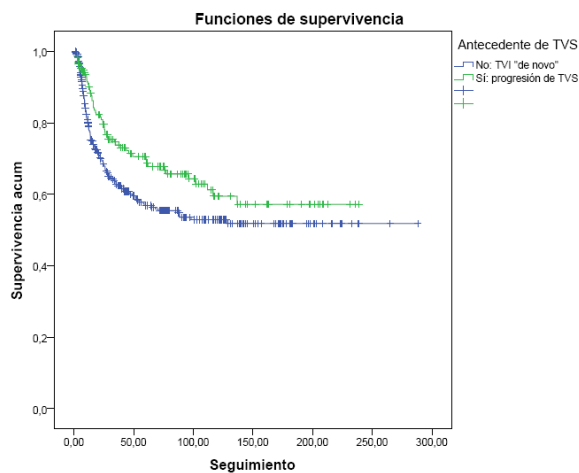
- *Antecedentes de TVS y SCE.*

Globalmente en la serie existen diferencias en cuanto a la SCE (tras cistectomía), según existan antecedentes de TVS ( $p= 0,02$ ). Los TVMI “de novo” poseen una SCE significativamente reducida respecto a aquellos pacientes con antecedente de TVS (Tabla 69 y Tabla 70, Figura 48).

**Tabla 69. SCE. Tabla de eventos. Antecedentes de TVS.**

SCE. Factor: Antecedentes de TVS				
Tabla de eventos	Nº total	Nº eventos	Censurados	Porcentaje
<b>Antecedentes TVS</b>	174	54	120	61,2 %
<b>No antecedentes TVS</b>	348	135	213	69,0 %
<b>Global</b>	<b>522</b>	<b>189</b>	<b>333</b>	<b>63,8 %</b>

**Figura 48. SCE antecedentes TVS.**

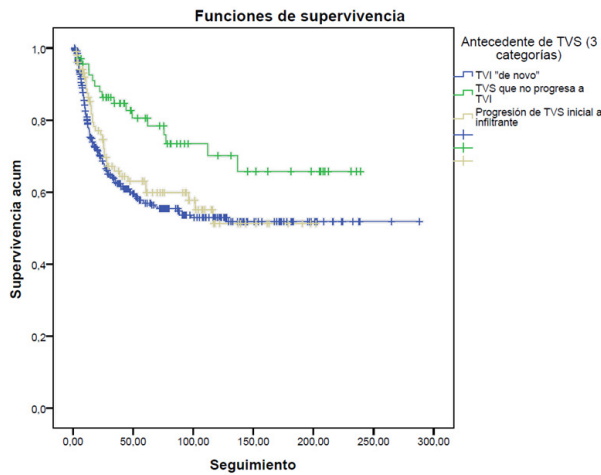


**Tabla 70. SCE. Factor: antecedentes de TVS**

SCE. Factor: Antecedentes de TVS			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
<b>Long rank (Mantel-Cox)</b>	4,925	1	0,026

Si nos referimos sólo a la cistectomía realizada por TVMI, no hay diferencias en SCE entre aquellos que fueron por TVMI “de novo” o los que fueron por TVMI tras progresión de TVS (Figura 49 y Tabla 71)

**Figura 49. SCE según tipo de tumor**



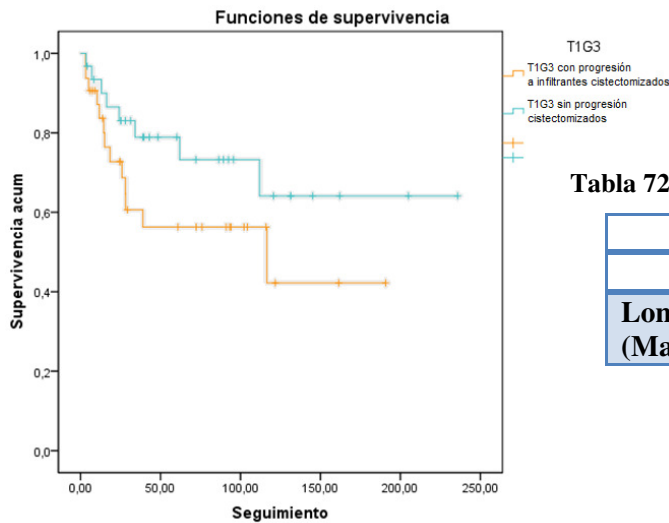
**Tabla 71. SCE según tipo de TVMI**

SCE. Factor: tipo de TVMI según diagnóstico			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
<b>Long rank (Mantel-Cox)</b>	0,51	1	0,474

- *Antecedentes de T1G3 en la RTU y SCE.*

En cuanto a la SCE en los pacientes con estadio clínico T1G3 sometidos a cistectomía, existe una tendencia inicial a peor SCE en los pacientes cistectomizados por progresión a infiltrantes que en los cistectomizados por recidiva tumoral. Pero al avanzar en el seguimiento las curvas parecen acercarse, por lo que no hay diferencias ( $p= 0,134$ ) en cuanto a SCE entre ambos grupos de pacientes (Figura 50 y Tabla 72).

**Figura 50. SCE en T1G3 cistectomizados**



**Tabla 72. SCE. Factor T1G3 cistectomizados.**

SCE. Factor: T1G3			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
<b>Long rank (Mantel-Cox)</b>	2,241	1	0,134

Si comparamos los pacientes cistectomizados con antecedente de estadio clínico T1G3 (N=65) con el resto de pacientes cistectomizados observamos que no existen diferencias en SCE, tal como queda reflejado en la Tabla 73 y Tabla 74, así como en la Figura 51.

## RESULTADOS

Tabla 73. SCE. Tabla de eventos. T1G3 vs resto cistectomías

SCE. Factor: cistectomía por T1G3 vs resto				
Tabla de eventos	Nº Total	Nº eventos	Censurados	Portentaje
Cistectomía por T1G3	63	21	42	66,7%
Cistectomía por otras	459	168	291	63,4%
Global	522	189	333	63,8%

Figura 51. SCE. T1G3 vs resto cistectomías

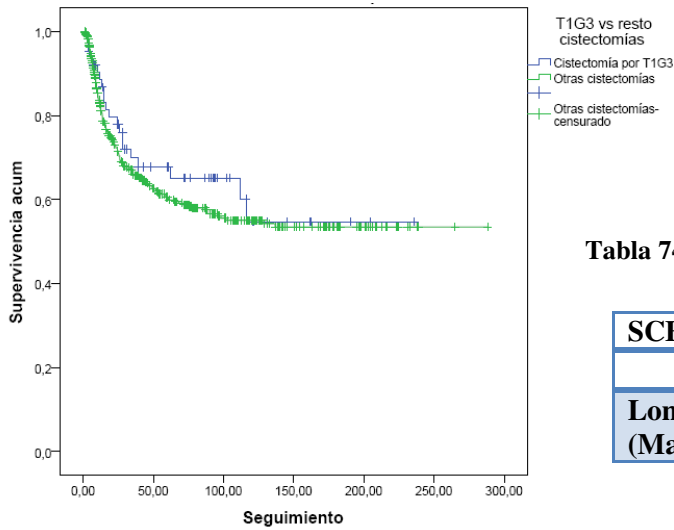


Tabla 74. SCE. Factor: cistectomía por T1G3 vs resto cistectomías

SCE. Factor: cistectomía por T1G3 vs resto			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
Long rank (Mantel-Cox)	0,605	1	0,437

- *Órgano-confinación Patológica y SCE.*

Existe una SCE significativamente peor ( $p < 0,001$ ) en aquellos pacientes con afectación extravesical (Tabla 75 y Tabla 76, Figura 52).

Tabla 75. SCE. Tabla de eventos. Órgano-confinación patológica.

SCE. Factor: Órgano-confinación patológica				
Tabla de eventos	Nº total	Nº eventos	Censurados	Porcentaje
Órgano-confinado	254	51	203	79,9 %
No órgano-confinado	263	137	126	47,9 %
Global	517	188	329	63,6 %

Figura 52. SCE órgano-confinación patológica.

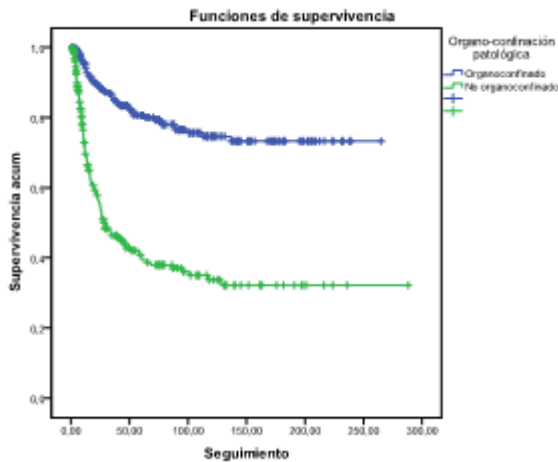


Tabla 76. SCE. Factor: órgano-confinación

SCE. Factor: Órgano-confinación patológica			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
Long rank (Mantel-Cox)	86,797	1	0,000

• *Afectación Ganglionar y SCE.*

Existe una SCE significativamente peor ( $p < 0,001$ ) en aquellos pacientes con afectación ganglionar patológica (Tabla 77 y Tabla 78, Figura 53).

Tabla 77. SCE. Tabla de eventos. pN

SCE. Factor: pN				
Tabla de eventos	Nº Total	Nº eventos	Censurados	Porcentaje
pN0	333	96	242	72,7 %
pN+	107	61	42	39,3 %
<b>Global</b>	<b>440</b>	<b>156</b>	<b>284</b>	<b>64,5 %</b>

Figura 53. SCE. Factor: pN

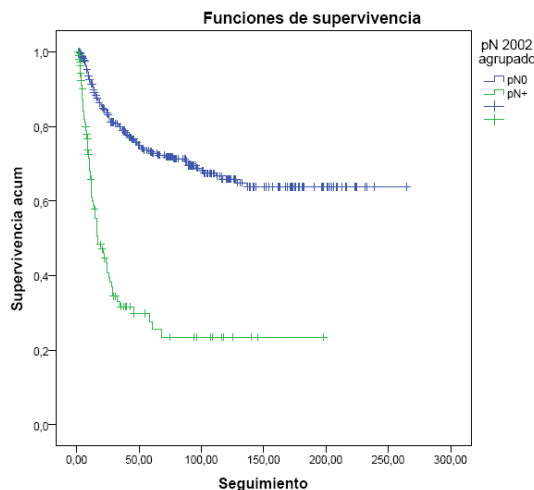


Tabla 78. SCE. Factor: pN (TNM 2002).

SCE. Factor: pN			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
Long rank (Mantel-Cox)	89,677	1	0,000

• *Grado tumoral y SCE.*

Existe una SCE significativamente peor en aquellos pacientes tumores indiferenciados (G3 en TNM 2002) respecto al resto de pacientes ( $p = 0,013$ ), tal como muestra la Tabla 79, Tabla 80 y la Figura 54. Analizando la variable con 3 categorías (G1, G2 y G3) persisten también las diferencias ( $p = 0,019$ , gráfico de supervivencia no mostrado).

## RESULTADOS

Tabla 79. SCE. Tabla de eventos. Grado tumoral.

SCE. Factor: Grado (G3 vs resto)				
Tabla de eventos	Nº total	Nº eventos	Censurados	Porcentaje
G1, G2	99	34	65	65,7%
G3	291	134	157	54,0%
Global	390	168	222	56,9%

Figura 54. SCE Grado tumoral.

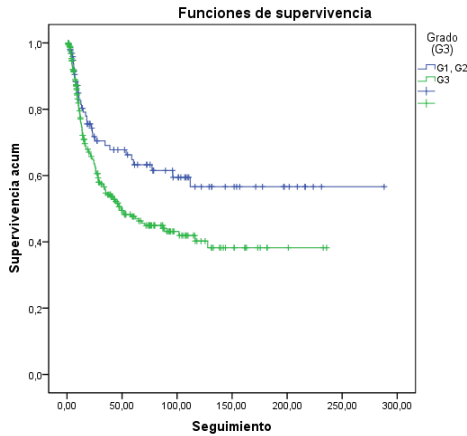


Tabla 80. SCE. Factor: grado tumoral

SCE. Factor: Grado (G3 vs. resto)			
	Chi²	Df	Sig.
Long rank (Mantel-Cox)	6,117	1	0,013

- *QT adyuvante y SCE.*

De forma similar a lo que ocurre con la SLP, existe una SCE significativamente peor ( $p= 0,02$ ) en aquellos pacientes a los cuales se les administra QT adyuvante (Tabla 81 y Tabla 82, Figura 55).

Tabla 81. SCE. Tabla de eventos. QT adyuvante

SCE. Factor: QT adyuvante				
Tabla de eventos	Nº total	Nº eventos	Censurados	Porcentaje
No QT	493	199	319	65,0%
Si QT	31	20	14	45,2 %
Global	524	189	333	63,8%

Figura 55. SCE QT adyuvante.

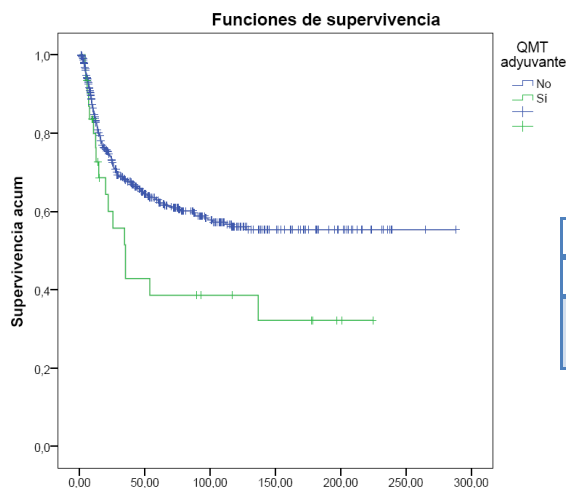


Tabla 82. SCE. Factor: QT adyuvante.

SCE. Factor: QT adyuvante			
	Chi²	Df	Sig.
Long rank (Mantel-Cox)	4,835	1	0,028

### 5.1.2.2.2. Modelo de regresión multivariante de Cox de SCE.

#### a) Modelización.

De forma similar al estudio multivariante en SLP, se han introducido para el análisis multivariante aquellas variables que conservan significación, o de forma próxima, en el estudio univariante<sup>160</sup>. Se ha utilizado el método “pasos hacia adelante” o razón de verosimilitud” para la introducción de las distintas variables en la ecuación final.

A continuación en la Tabla 83 se presentan los resultados del análisis multivariante o de riesgos proporcionales de Cox, expresando sólo las variables que conservan poder predictivo independiente en SCE.

Tabla 83. Modelo predictivo SCE

Variable	B	SE	Wald	gl	p	O.R	95% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Órgano-confinación patológica	0,906	0,233	15,097	1	0,000	2,475	1,567	3,909
Afectación ganglionar	0,849	0,192	19,466	1	0,000	2,336	1,603	3,406

Como podemos observar en dicha tabla sólo dos variables conservan valor pronóstico independiente en SCE:

- Órgano-confinación patológica.

Los pacientes con tumor vesical no-organoconfinado presentan una OR de fallecer por TV durante el seguimiento 2,4 veces mayor.

- Estatus ganglionar patológico.

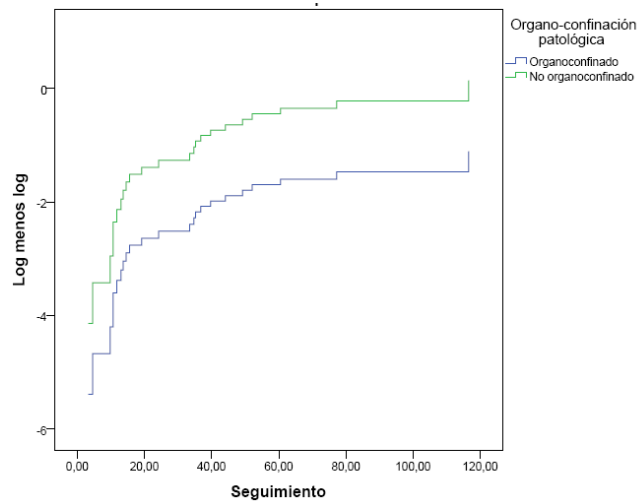
Los pacientes con afectación ganglionar loco-regional presentan una OR de fallecer por TV durante el seguimiento 2,3 veces mayor.

#### b) Diagnóstico del modelo. Estudio multivariante de SCE.

Nuevamente se expone una breve diagnóstico del modelo obtenido, con el objetivo de comprobar si el modelo de riesgo proporcional es apropiado para llevar a cabo la modelización de los datos y por lo tanto, comprobar si es posible utilizarlo con fines predictivos.

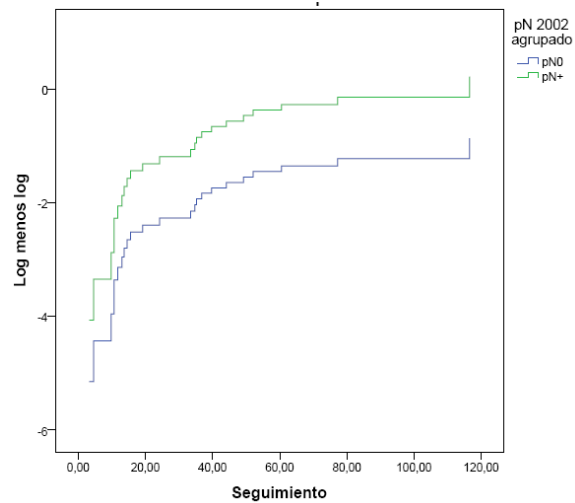
En el caso de la órgano-confinación, observamos como las curvas LML son prácticamente paralelas, con lo que el modelo parece ser apropiado (Figura 56).

**Figura 56. Función LML para modelos 1 - 2.**



Del mismo modo que ocurría en la SLP, con la afectación ganglionar, observamos como las curvas LML discurren de forma paralela (Figura 57)

**Figura 57. Función LML para modelos 1 - 2.**



### 5.1.3. Determinación de modelo predictivo de grupos de riesgo

#### 5.1.3.1. Definición de grupos de riesgo en SLP

##### 5.1.3.1.1. Análisis univariante

Con vistas a la identificación de pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad urotelial tras la cistectomía elaboramos una clasificación basada en las variables con valor predictivo multivariante de SLP: órgano-confinación patológica y afectación ganglionar. Se crea la variable nueva “grupos de riesgo”, según una combinación de las dos previas (pT y pN), para intentar averiguar la existencia de diferencias en SLP entre las distintas categorías de la variable.

Para ello se ha confirmado previamente en cuanto a SLP:

- La existencia de diferencias inter-categoría en los componentes de la variable “Grupos de riesgo”, en las variables pT (pT0 vs. pTa-Tis-T1 vs. pT2 vs. pT3-4) y pN (pN0 vs pN1-3).
- Ausencia de diferencias, y por tanto homogeneidad intra-categoría de las mismas (gráficos y tablas de supervivencia no mostrados).

Se crea de esta forma 4 categorías de la variable “Grupos de riesgo”, de acorde a los hallazgos por separado de SLP en las variables pT y pN, tal como se muestra en la Tabla 84.

Tabla 84. Grupos de riesgo.

Variable “Grupo de riesgo”	
Categorías	Descripción
<b>Muy bajo riesgo</b>	pT0 y pN0
<b>Bajo riesgo</b>	pTa o pT1 o pTis o pT2, y pN0
<b>Riesgo intermedio</b>	pT3 y pN0
<b>Alto riesgo</b>	pT4N0 ó pN1-3

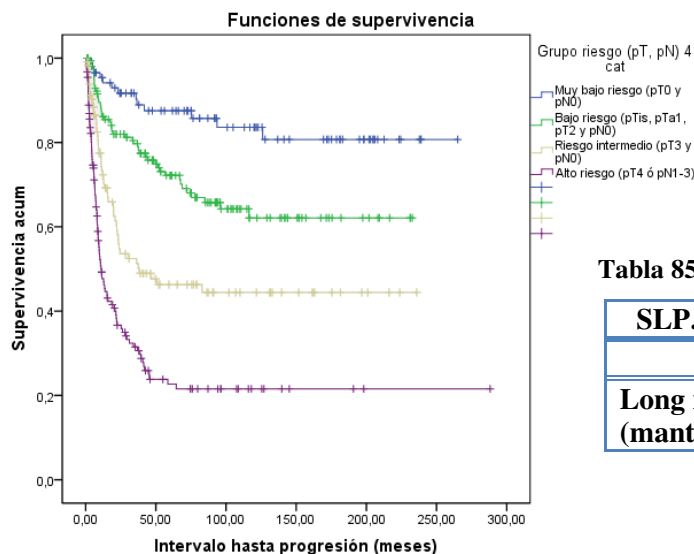
#### *SLP según “Grupos de riesgo”. Gráfico y tablas de supervivencia.*

De la lectura de la gráfica de supervivencia (para SLP), Figura 58, se aprecia en primer lugar la existencia de diferencias estadísticamente significativas inter-categoría ( $p < 0,001$ ), lo cual orienta a que la composición de las 4 categorías parece uniforme (Tabla 85 y Tabla 86).



# RESULTADOS

**Figura 58. SLP según grupos de riesgo.**



**Tabla 85. SLP. Factor: grupos de riesgo.**

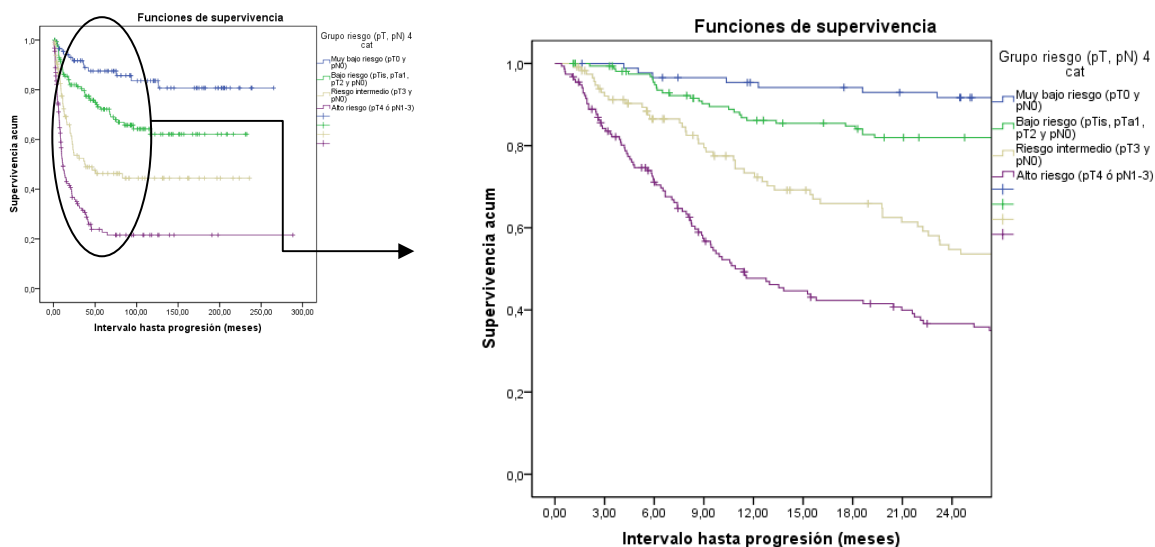
SLP. Factor: Grupos de riesgo			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
<b>Long rank (mantel-Cox)</b>	130,4	3	0,000

**Tabla 86. Grupos de riesgo SLP. Tabla de eventos.**

SLP. Factor: “Grupo de riesgo”				
Tabla de eventos	Nº total	Nº eventos	Censurados	Porcentaje
<b>Muy bajo riesgo (pT0 y pN0)</b>	88	13	75	85,2 %
<b>Bajo riesgo(pTis,pTa-1,pT2 y N0)</b>	160	47	113	70,6 %
<b>Riesgo intermedio(pT3y N0)</b>	117	53	64	54,7 %
<b>Alto riesgo(pT4 ó pN+)</b>	154	105	49	31,8 %
<b>Global</b>	<b>519</b>	<b>218</b>	<b>365</b>	<b>70,3 %</b>

En segundo lugar, apreciamos a mayor escala lo que ocurre en la gráfica de supervivencia para SLP en los 2 primeros años (en los que se produce el mayor porcentaje de progresiones), tal como podemos ver en la Figura 59. Resalta la precocidad de los eventos en los grupos “Riesgo intermedio” y “Alto riesgo”. Al cumplir los 2 años de seguimiento han aparecido el 84% (45 de 53) y el 84% (89 de 105) de eventos en los citados grupos, respectivamente.

**Figura 59. SLP por grupos de riesgo. 2 primeros años de seguimiento**



En la tabla de supervivencia según “Grupos de riesgo” para SLP (Tabla 87), se observa la probabilidad de llegar a un tiempo determinado del seguimiento post-cistectomía sin progresión.

**Tabla 87. Tabla de supervivencia (SLP) según "Grupos de riesgo".**

SLP según “Grupos de riesgo”. Tabla de supervivencia							
Categorías		Fin 1 <sup>er</sup> año	Fin 2 <sup>o</sup> año	Fin 3 <sup>er</sup> año	Fin 4 <sup>o</sup> año	Fin 5 <sup>o</sup> año	Fin 10 <sup>o</sup> año
<b>Muy bajo</b>	pT0 y pN0	0,954	0,917	0,903	0,875	0,875	0,836
<b>Bajo</b>	pTis, pTa-1, pT2 y pN0	0,861	0,82	0,797	0,758	0,722	0,621
<b>Intermedio</b>	pT3 y pN0	0,734	0,547	0,525	0,476	0,463	0,444
<b>Alto</b>	pT4 ó pN1-3	0,485	0,367	0,315	0,238	0,227	0,215

Según la lectura de la tabla,

- En el grupo de MUY BAJO RIESGO, la SLP se estabiliza al final del 2<sup>o</sup> año (al cumplir 24 meses de seguimiento), con un 91% de probabilidad de llegar al final del 2<sup>o</sup> año sin progresión.
- En el grupo de BAJO RIESGO, la SLP se estabiliza al final del tercer año, con un 79% de probabilidad de llegar al final del 3<sup>er</sup> año sin progresión.
- En los grupos de INTERMEDIO Y ALTO RIESGO, no es hasta el final del cuarto año cuando se estabiliza, con un 47% y 23% de probabilidad de llegar al final del 4<sup>o</sup> año sin progresión.

### 5.1.3.1.2. Análisis multivariante

Al realizar el análisis multivariante de SLP (Regresión de Cox, método por pasos hacia adelante) introduciendo la variable “Grupos de riesgo” 4 categorías, obtenemos las subvariables que conservan significación estadística independiente (Tabla 88):

**Tabla 88. Subvariables que conservan significación estadística independiente**

Variable	B	ET	Wald	gl	P	Exp(B)	95% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
<b>Variable 1</b>	2,27	0,296	59,088	1	0,00	0,103	0,58	0,184
<b>Variable 2</b>	1,44	0,177	66,600	1	0,00	0,235	0,166	0,333
<b>Variable 3</b>	0,715	0,169	17,853	1	0,00	0,489	0,351	0,682

-Variable (1): Muy bajo riesgo vs. alto riesgo. Un paciente con alto riesgo tiene un OR de 9,7 veces (1/0,103) más de progresar que los pacientes de muy bajo riesgo.

-Variable (2): Bajo riesgo vs. alto riesgo. Un paciente con alto riesgo tiene un OR de 4,25 veces (1/0,235) más de progresar que los pacientes de bajo riesgo.

-Variable (3): Moderado riesgo vs. alto riesgo. Un paciente con alto riesgo tiene un OR de 2,04 veces (1/0,489) más de progresar que los pacientes de moderado riesgo.

### 5.1.3.2. Definición de grupos de riesgo en SCE

#### 5.1.3.2.1. Análisis univariante.

Intentaremos en este apartado confirmar la utilidad clínica de la variable “Grupo de riesgo” con las mismas categorías que en el estudio de SLP pero con resultados de SCE (Tabla 89). Ello refrendado con que en el estudio multivariante de SCE hemos obtenido las mismas variables con valor predictivo multivariante que en SLP: órgano-confinación y afectación ganglionar.

Tabla 89. SCE. Grupos de riesgo

Variable “Grupo de riesgo”	
Categorías	Descripción
Muy bajo riesgo	pT0 y pN0
Bajo riesgo	pTa o pT1 o pTis o pT2, y pN0
Riesgo intermedio	pT3 y pN0
Alto riesgo	pT4N0 ó pN1-3

Para ello se ha confirmado previamente, también en cuanto a SCE:

- La existencia de diferencias inter-categoría en los componentes de la variable “Grupos de riesgo”, en las variables pT (pT0 vs pTa-Tis-T1 vs. pT2 vs. pT3-4) y pN (pN0 vs. pN1-3).
- Ausencia de diferencias, y por tanto homogeneidad intra-categoría de las mismas (gráficos y tablas de supervivencia no mostrados).

#### SCE según “Grupos de riesgo”. Gráfico y tablas de supervivencia.

De la lectura de la gráfica de supervivencia (para SCE) (Figura 60 y Tabla 90) se aprecia en primer lugar la existencia de diferencias estadísticamente significativas inter-categoría ( $p < 0,001$ ), lo cual orienta a que la composición de las 4 categorías parece uniforme

Figura 60. SCE según grupos de riesgo.

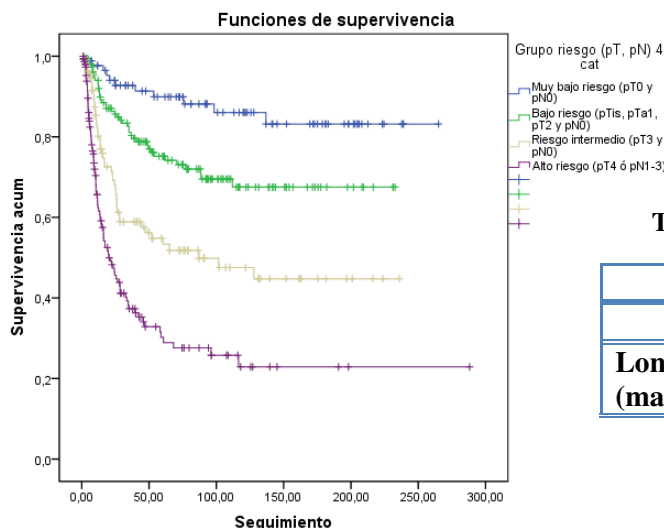


Tabla 90. SCE. Factor: grupos de riesgo.

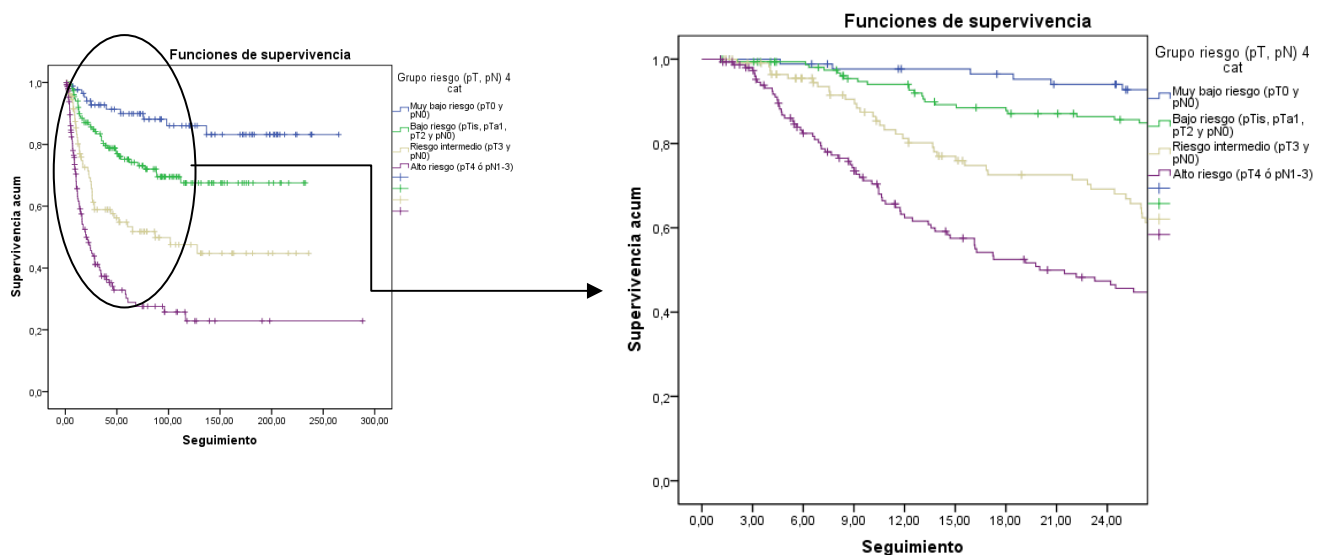
SCE. Factor: Grupos de riesgo			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
Long rank (mantel-Cox)	114,05	3	0,000

Tabla 91. SCE. Tabla de eventos. "Grupos de riesgo"

SCE. Factor: "Grupo de riesgo"				
Tabla de eventos	Nº total	Nº eventos	Censurados	Porcentaje
Muy bajo riesgo (pT0 y pN0)	88	11	77	87,5%
Bajo riesgo(pTis,pTa-1,pT2 y N0)	160	40	120	75,0%
Riesgo intermedio(pT3y N0)	116	47	69	59,5%
Alto riesgo(pT4 ó pN+)	153	90	63	41,2%
Global	517	188	329	63,6%

En segundo lugar, apreciamos a mayor escala, en la Figura 61, lo que ocurre en la gráfica de supervivencia para SCE en los 2 primeros años. Resalta (semejante a lo que ocurre con SLP) la precocidad de los eventos en los grupos "Riesgo intermedio" y "Alto riesgo". Al cumplir los 2 años de seguimiento han aparecido el 63% (30 de 47) y el 76% (69 de 90) de eventos en los citados grupos, respectivamente. A los 3 años, han aparecido el 83% en el grupo de riesgo intermedio y el 89% en el grupo de alto riesgo.

Figura 61. SCE por grupos de riesgo. 2 primeros años de seguimiento.



En la tabla de supervivencia según "Grupos de riesgo" para SCE (Tabla 92) se observa la probabilidad de llegar a un tiempo determinado del seguimiento post-cistectomía vivo. La estabilización de las probabilidades de supervivencia es muy similar a la observada en SLP.

Tabla 92. Tabla de supervivencia (SCE) según grupos de riesgo

SCE según "Grupos de riesgo". Tabla de supervivencia							
Categorías		Fin 1 <sup>er</sup> año	Fin 2 <sup>o</sup> año	Fin 3 <sup>er</sup> año	Fin 4 <sup>o</sup> año	Fin 5 <sup>o</sup> año	Fin 10 <sup>o</sup> año
Muy bajo	pT0 y pN0	0,977	0,94	0,928	0,913	0,899	0,86
Bajo	pTis, pTa-1, pT2 y pN0	0,94	0,864	0,811	0,788	0,752	0,675
Intermedio	pT3 y pN0	0,812	0,692	0,589	0,563	0,549	0,475
Alto	pT4 ó pN1-3	0,624	0,465	0,373	0,328	0,302	0,229

## RESULTADOS

Según la lectura de la tabla:

- En el grupo de MUY BAJO RIESGO, la SCE se estabiliza al final del 2º año (al cumplir 24 meses de seguimiento), con un 94% de probabilidad de llegar al final del 2º año sin haber fallecido por el TV.
- En el grupo de BAJO RIESGO, la SCE se estabiliza al final del tercer año, con un 81% de probabilidad de llegar al final del 3º año sin haber fallecido por el TV.
- En los grupos de INTERMEDIO Y ALTO RIESGO, la SCE se estabiliza también al final del 3º año, con un 58% y 37% de probabilidad de llegar al final del 3º año sin haber fallecido por el TV.

### 5.1.3.2.2. Análisis multivariante

Al realizar el análisis multivariante de SCE (Regresión de Cox, método por pasos hacia adelante) introduciendo la variable “Grupos de riesgo” 4 categorías, obtenemos las subvariables que conservan significación estadística independiente (Tabla 93):

Tabla 93. Análisis multivariante SCE

Variable	B	ET	Wald	gl	p	Exp(B)	95% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Variable 1	2,31	0,322	51,801	1	0,00	0,099	0,53	0,186
Variable 2	1,45	0,192	57,269	1	0,00	0,234	0,161	0,341
Variable 3	0,691	0,181	14,619	1	0,00	0,501	0,352	0,714

- Variable (1): Muy bajo riesgo vs. alto riesgo. Un paciente con alto riesgo tiene un OR de 10,1 veces (1/0,099) más de morir por el TV que los pacientes de muy bajo riesgo.

Variable (2): Bajo riesgo vs. alto riesgo. Un paciente con alto riesgo tiene un OR de 4,27 veces (1/0,234) más de morir por el TV que los pacientes de bajo riesgo.

- Variable (3): Moderado riesgo vs. alto riesgo. Un paciente con alto riesgo tiene un OR de 1,99 veces (1/0,501) más de morir por el TV que los pacientes de moderado riesgo.

## 5.2. Población a estudio: pacientes sometidos a cistectomía con edad igual o superior a 75 años.

La población a estudio está compuesta por 64 pacientes  $\geq 75$  años sometidos a cistectomía radical en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza en el periodo comprendido entre 1975 y 2007.

Se indicó cistectomía por tumor vesical músculo invasivo en 53 pacientes (41 pacientes con diagnóstico inicial de TVMI, “de novo” y 12 diagnosticados tras progresión de tumor vesical superficial) y en el resto de 11 pacientes por tumor vesical superficial tal como podemos ver en la Tabla 94

**Tabla 94. Indicación de cistectomía en pacientes  $\geq 75$  años**

Indicación cistectomía	Frecuencia	%
<b>TVS</b>	11	17,2 %
<b>TVMI</b>	53	82,8%
<b>TVMI “de novo”</b>	41	
<b>TVS con progresión a infiltrante</b>	12	

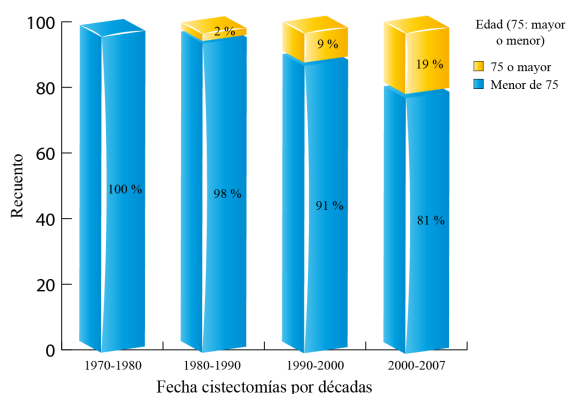
La distribución de pacientes por décadas, según la edad ( $\geq$  o  $<$  75 años) se presenta en la Tabla 95.

Podemos observar en el análisis a lo largo de las décadas, como aumenta progresivamente y de manera significativa, la población  $\geq$  de 75 años sometida a cistectomía, aumentando desde un 2% en la década de los 80 hasta casi un 20% en el último período estudiado (Figura 62, Tabla 96)

**Tabla 95. Cistectomías por edad.**

<b>Cistectomías por edad (<math>\geq</math> y <math>&lt;</math> de 75 años)</b>			
<b>Distribución de pacientes</b>			
<b>Décadas</b>	<b>Edad</b>		
	<b>&lt; 75 a.</b>	<b><math>\geq 75</math> a.</b>	<b>Serie total (N= 563)</b>
<b>1970-80</b>	18 (100%)	0 (0%)	<b>18</b>
<b>1980-90</b>	81 (97%)	2 (3%)	<b>83</b>
<b>1990-00</b>	229 (91%)	23 (9%)	<b>252</b>
<b>2000-07</b>	171 (81%)	39 (19%)	<b>210</b>
<b>Total</b>	<b>499</b>	<b>64</b>	<b>563</b>

**Figura 62. Cistectomías por edad. ( $\geq$  y < de 75 años)**



**Tabla 96. Edad en cistectomía por décadas**

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Cistectomías por edad (<math>\geq</math> y &lt; de 75 años) vs. Fecha cistectomía por décadas</b>	20,99	3	0,000

### 5.2.1. Estudio descriptivo de los pacientes cistectomizados $\geq$ de 75 años durante el período a estudio.

En este grupo de pacientes (N= 64) vamos a analizar las mismas variables (pre, peri y post-cistectomía) expuestas en el estudio global de pacientes con todas las edades (N= 563) (Tabla 11)

**Variables Pre-Cistectomía:**

La descripción de las variables Pre-Cistectomía en estos pacientes  $\geq$  de 75 años, se exponen en la Tabla 97

Tabla 97. Variables Pre-cistectomía. Pacientes  $\geq$  de 75 años (N= 64).

Variables	Pacientes	%
<b>Sexo</b>		
Hombre	52	81,3%
Mujer	12	18,8%
<b>Tabaco</b>		
Si	32	65,3%
No	17	34,7%
No reflejado	15	
<b>Alcohol</b>		
Si	8	20%
No	32	80%
No reflejado	24	
<b>Ocupación de Riesgo</b>		
Si	6	20,7%
No	23	79,3%
Desconocido	35	
<b>Medio</b>		
Urbano	36	66,7%
Rural	18	33,3%
No reflejado	10	
<b>Comorbilidad</b>		
No	27	42,2%
Si		
Cardiovascular	25	67,6%
Pulmonar	9	24,3%
Neurológica	0	0%
Múltiple	3	8,1%

Variable	Pacientes	%
<b>Estadio Clínico RTU</b>		
cT1G2	2	3,1%
cT1G3	7	11%
cTis	1	1,5%
cT1G3+ cis	2	3,1%
<b>Resto TVS</b> ( TaG1-2,T1G1)	10	15,6%
TVMI	41	64,1%
<b>Antecedentes de TVS</b>		
No	41	64,1%
Si	23	35,9%
Progresión a TVMI	12	
<b>Clínica</b>		
Hematuria	39	60,6%
S.TUI	10	15,1%
Hematuria + S.TUI	13	21,5%
Incidental	2	3,0%
<b>QT neoadyuvante</b>		
Si	0	0%
No	64	100%

– **Comparación de variables pre-cistectomía entre pacientes  $\geq$  de 75 años y menores de 75 años.**

En la Tabla 98 presentamos las variables pre-cistectomía que presentan diferencias entre pacientes  $\geq$  y  $<$  de 75 años. Resto de variables sin significación entre pacientes  $\geq$  y  $<$  de 75 años: datos no mostrados.

Tabla 98. Variables pre-cistectomía con diferencias estadísticamente significativas

Cistectomías por edad ( $\geq$ y $<$ de 75 años) vs. otras variables:	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Sexo</b>	5,577	1	0,018
<b>Comorbilidad</b>	7,317	1	0,007
<b>Tabaco</b>	2,766	1	0,096

- *Sexo*

En el caso de pacientes  $\geq$  de 75 años, existe un porcentaje mayor de mujeres (19%) frente al 9% del grupo de menor edad. Resultando estas diferencias estadísticamente significativas.

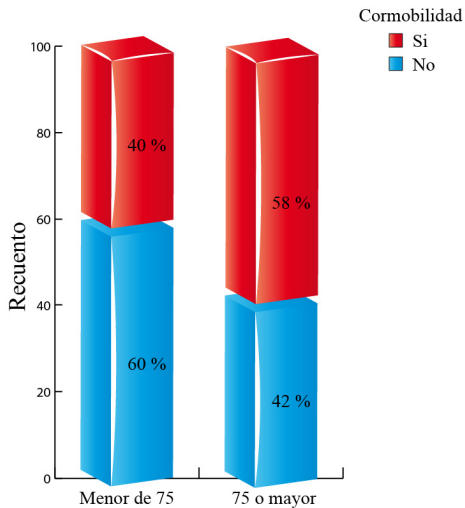


## RESULTADOS

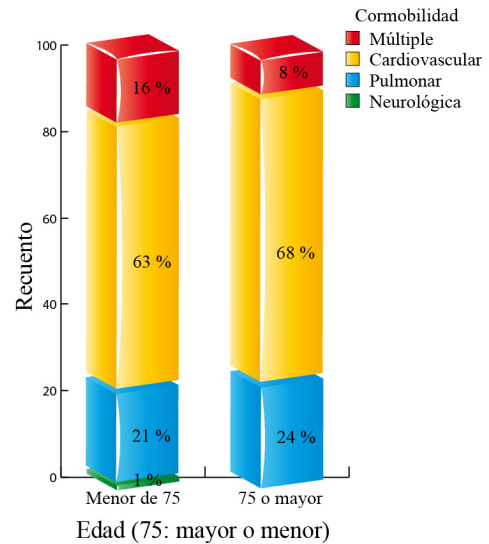
- *Comorbilidad*

Lógicamente los pacientes  $\geq$  de 75 años presentan una mayor comorbilidad (58% vs. 40%,  $p= 0,007$ ) tal como queda reflejado en la Figura 63 y Tabla 99. No obstante, si observamos la distribución de los tipos de comorbilidad parece ser homogénea, de similares características (Figura 64).

**Figura 63. Comorbilidad en los dos grupos de edad**



**Figura 64. Tipos Comorbilidad en los dos grupos**



**Tabla 99. Comorbilidad vs edad en cistectomía**

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Comorbilidad vs. Cistectomías por edad (<math>\geq</math> y &lt; de 75 años)</b>	7,317	1	0,007

- *Tabaco*

Los pacientes  $\geq$  de 75 años presentan menor hábito tabáquico (65% vs. 76%,  $p= 0,09$ ). Por tanto, salvo las variables Sexo (más mujeres en  $\geq$  de 75 años), Comorbilidad (mayor) y Tabaco (menor), los pacientes  $\geq$  de 75 años son homogéneos respecto al resto de variables estudiadas (Tabla 11) que el resto de pacientes sometidos a cistectomía.

**Variables Peri-Cistectomía:**

Las variables Peri-cistectomía de los pacientes  $\geq 75$  se muestran en la siguiente Tabla 100.

**Tabla 100. Variables Peri-cistectomía  $\geq 75$  años**

Variables	Pacientes	%	Variables	Pacientes	%
<b>Linfadenectomía</b>			<b>Estadio Patológico</b>		
Ileoobturatriz	38	59,3%	pTx	1	1,6%
Extendida	1	1,5%	pT0	2	3,2%
No	19	29,6%	pTa-1	7	11,1%
No reflejado	6		pTis	2	3,2%
<b>Transfusión</b>			pT2	20	31,7%
Si	41	64,1%	pT3	25	39,7%
No	23	25,9%	pT4	7	11,1%
<b>Derivación Urinaria</b>			<b>pN2002</b>		
Externa	44	68,8%	N0	32	50,0%
Continente	20	31,2%	N1	5	7,8%
<b>Reimplante Ureteral</b>			N2 ó >	8	12,5%
L-Duc	4	7,8%	Nx	19	29,6%
Wallace II	42	82,3%	<b>CIS</b>		
Abol-Eneim	4	7,8%	No	54	84,3%
Directa	0	0%	Focal	2	3,1%
Goodwin	1	1,9%	Difuso	8	12,5%
L-politano	0	0%	<b>Uréteres Terminales</b>		
No reflejado	13		Normales		
<b>Uretrectomía</b>			Carcinoma	41	64,0%
Simultánea	5	7,8%	No reflejado	7	11,0%
Posterior	1	1,6%		16	
No	58	90,6%			
<b>Estirpe A.P</b>					
Urotelial	61	95,3%			
Escamoso	1	1,6%			
Otros	2	3,1%			

En la Tabla 101 mostramos las variables peri-cistectomía que presentan diferencias significativas en los pacientes  $\geq 75$  años. Resto de variables sin significación entre pacientes  $\geq$  y  $<$  de 75 años: datos no mostrados.

**Tabla 101. Variables peri-cistectomía con diferencias significativas**

Cistectomías por edad ( $\geq$ y $<$ de 75 años) vs otras variables:	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Linfadenectomía</b>	19,869	2	0,000
<b>Tipo Derivación</b>	12,292	1	0,000
<b>Reimplante ureteral</b>	10,794	5	0,056
<b>pT2002</b>	15,488	5	0,008

## RESULTADOS

### – Comparación de variables peri-cistectomía entre pacientes $\geq 75$ años y menores de 75 años.

- *Linfadenectomía*

Las diferencias observadas en la linfadenectomía en ambos grupos son debidas a que en el grupo de  $\geq$  de 75 años en un 33% no se realizó linfadenectomía (vs 11% en menores de 75 años), (Figura 65, Tabla 102).

Figura 65. Linfadenectomía en < y > 75 años.

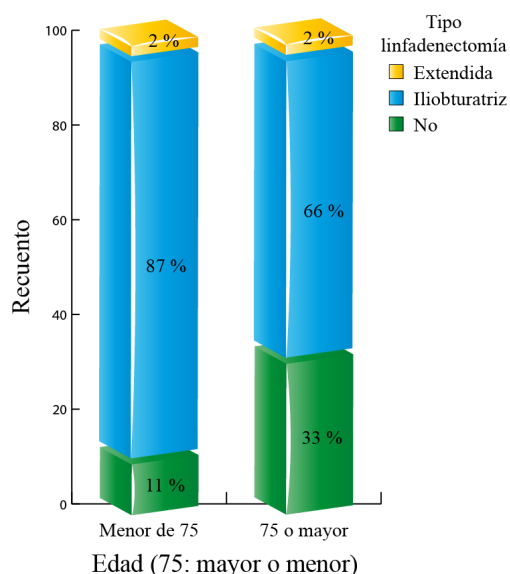


Tabla 102. Linfadenectomía vs cistectomía por edad

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Linfadenectomía vs Cistectomías por edad (<math>\geq</math> y &lt; de 75 años)</b>	19,869	2	0,000

- *Tipo de derivación urinaria.*

En pacientes  $\geq$  de 75 años existe clara tendencia a la realización de derivaciones externas (69% vs 45%), y menos derivaciones continentales (31% vs 55%), (Figura 66 y Tabla 103). En la Figura 67 se pormenorizan las derivaciones utilizadas.

Figura 66. Tipo de derivación en ambos grupos

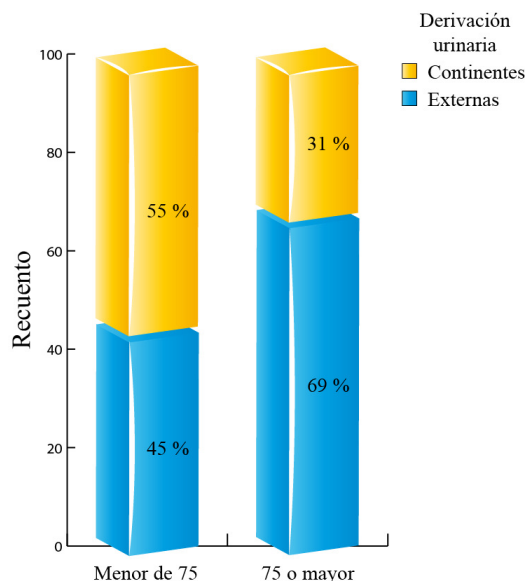
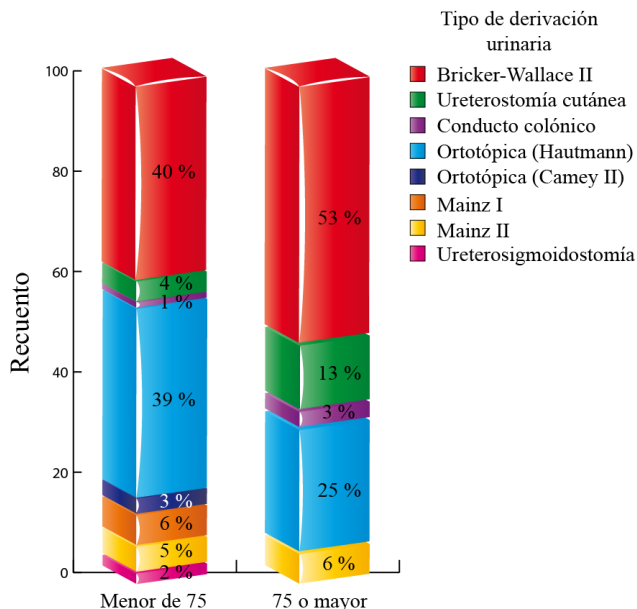


Tabla 103. Tipo derivación vs cistectomía por edad.

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
Tipo de derivaciones vs. Cistectomías por edad (≥ y < de 75 años)	12,292	1	0,000

Figura 67. Tipo de derivaciones en pacientes ≥ 75 años.

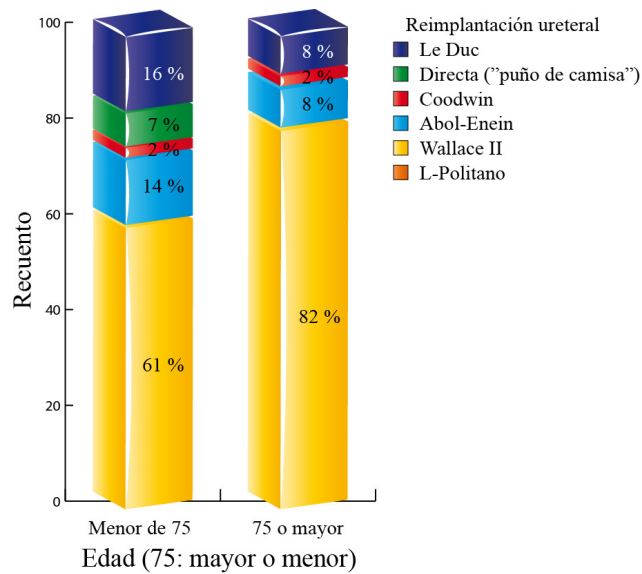


- *Reimplante ureteral*

En la mayoría de pacientes ≥ de 75 años se utilizó la técnica de Wallace II (82%). En menores de 75 años, aunque existe también un amplio porcentaje de Wallace II (por ser la técnica predominante en la neovejiga tipo Hautmann), aparecen otros tipos de reimplantes como Le Duc y Abol-Enein, según el período de realización de la cistectomía (Figura 68 y Tabla 104).

## RESULTADOS

**Figura 68. Reimplante ureteral según grupo de edad**



**Tabla 104. Reimplante ureteral vs cistectomía por edad.**

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Reimplante ureteral vs. Cistectomías por edad (≥ y &lt; de 75 años)</b>	10,794	5	0,05

- *Estadio patológico*

Desde el punto de vista del estadio patológico, ambos grupos (≥ y < de 75 años) son homogéneos, sin diferencias en cuanto a órgano-confinación patológica (p = NS) (Figura 69 y Tabla 105).

**Figura 69. Órgano-confinación según grupos de edad.**

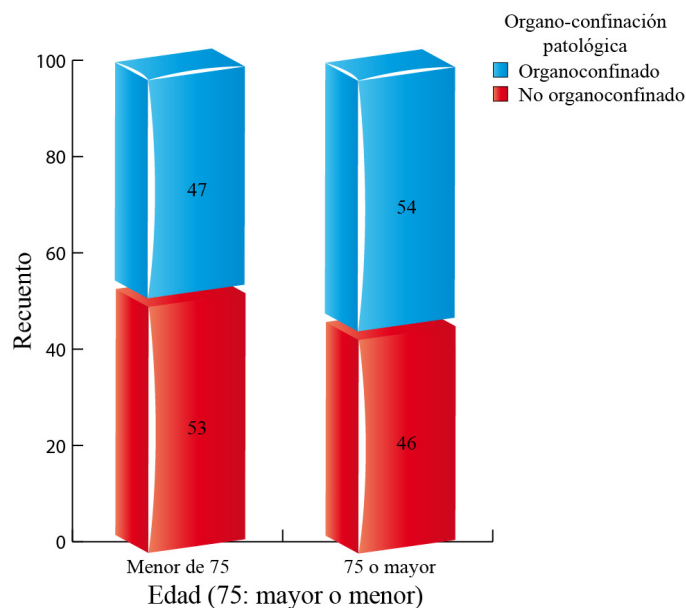


Tabla 105. Órgano-confinación vs cistectomía por edad.

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Órgano-confinación patológica vs Cistectomías por edad (≥ y &lt; de 75 años)</b>	1,066	1	0,349

Estadio por estadio (TNM 2002) sí que se aprecian diferencias entre ambos grupos, que radican en que en ≥ de 75 años existe mayor porcentaje de pT2 (32% vs 19%) y menor porcentaje de pT0 (3% vs 20%) (Figura 70 y Tabla 106).

Figura 70. Estadio patológico según grupos de edad

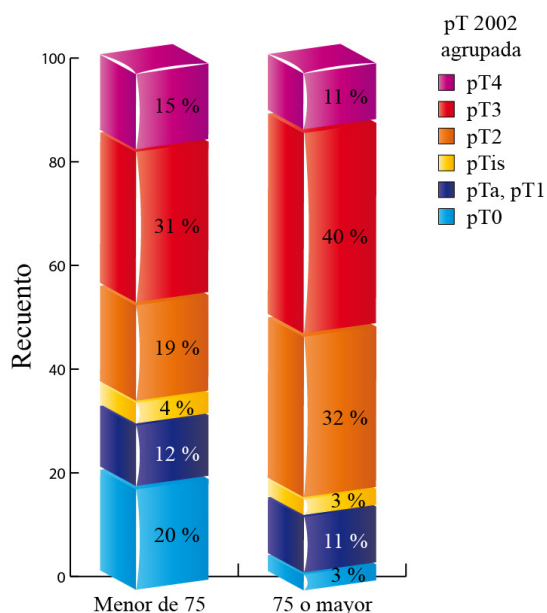


Tabla 106. Estadio pT vs cistectomía por edad.

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Estadio pT vs. Cistectomías por edad (≥ y &lt; de 75 años)</b>	16,048	5	0,007

Por tanto, salvo en la realización de LFD (tendencia a menor realización en ≥ de 75 años), tipo de derivación (más derivaciones externas), reimplante ureteral (más Wallace II), y determinados aspectos del estadio patológico (más pT2 y menos pT0), los pacientes ≥ de 75 años son homogéneos respecto a las variables estudiadas (Tabla 11) comparados con el resto de pacientes sometidos a cistectomía. De especial importancia (con vistas a interpretación de resultados de SLP y SCE que veremos a continuación), son tumores uroteliales de idénticas características patológicas (órgano-confinación, grado, pN).

## RESULTADOS

### VARIABLES POST-CISTECTOMÍA:

- Comparación de variables post-cistectomía entre pacientes  $\geq$  de 75 años y menores de 75 años.

- *Estancia hospitalaria.*

La mediana de la estancia en días es de 23 días (IQR 8,5) frente a 25 días (IQR 11,0) del grupo de menores de 75 años, sin resultar esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 107 y Tabla 108,

Figura 71).

Tabla 107. Estancia hospitalaria. Pacientes  $\geq$  75 años.

	Mediana	IQR	Mín	Máx
<b>Estancia Hospitalaria <math>\geq</math> 75 años</b>	23,0 días	8,5	2,0	106,0

Figura 71. Mediana estancia hospitalaria en ambos grupos.

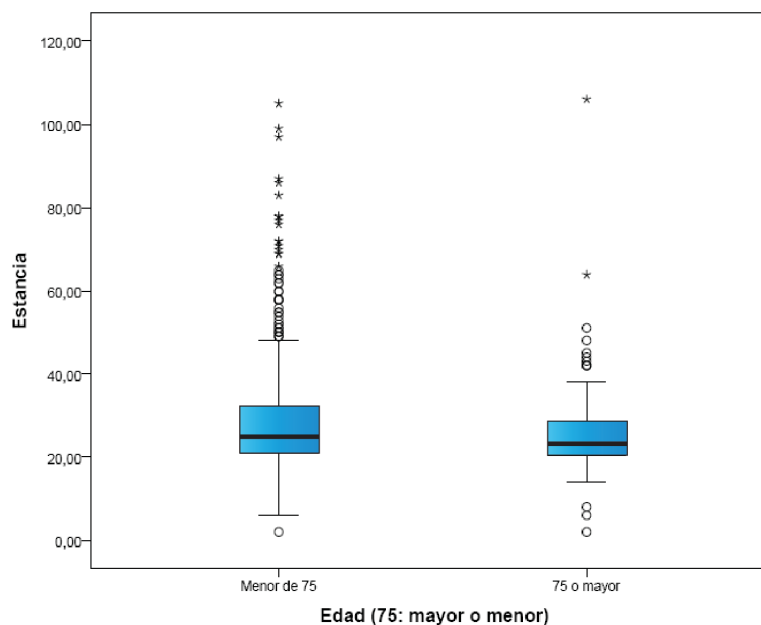


Tabla 108. Estancia hospitalaria vs cistectomía por edad.

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Estancia hospitalaria vs. Cistectomías por edad (<math>\geq</math> y &lt; de 75 años)</b>	2,117	1	0,14

- *Seguimiento*

En el subgrupo de pacientes  $\geq$  de 75 años la mediana de seguimiento fue de 17,5 meses (Tabla 109).

Tabla 109. Seguimiento pacientes  $\geq$  75 años

<b>Pacientes <math>\geq</math>75 años (N= 64). Seguimiento</b>				
	Mediana	IQR	Mín	Máx
<b>Seguimiento</b>	17,5 m	46,5	1,3	216,1

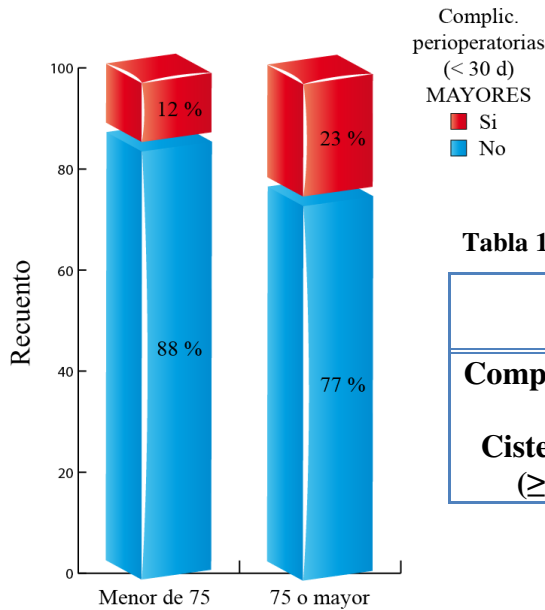
- *Complicaciones.*

Utilizaremos de nuevo la clasificación de Lowrance para poder agruparlas en 3 grupos<sup>95</sup>, pero realizando comparación en cada tipo de complicación entre pacientes cistectomizados  $\geq$  y  $<$  de 75 años.

- *Complicaciones Perioperatorias Mayores.*

En pacientes  $\geq$  de 75 años existe mayor prevalencia de complicaciones mayores (23% vs 12%,  $p= 0,01$ ) (Figura 72 y Tabla 110).

**Figura 72. Complicaciones mayores por grupos de edad.**

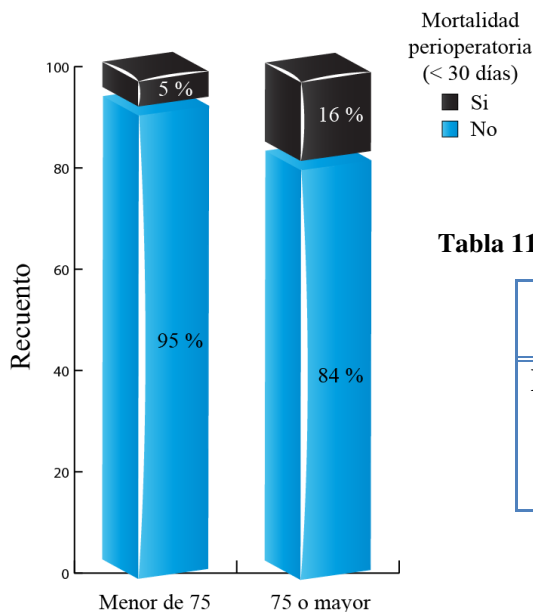


**Tabla 110. Complicaciones mayores vs cistectomía por edad**

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Complicaciones mayores vs Cistectomías por edad (<math>\geq</math> y <math>&lt;</math> de 75 años)</b>	6,702	1	0,01

De forma similar, en pacientes  $\geq$  de 75 años existe mayor prevalencia del evento “muerte perioperatoria” (16% vs 5%,  $p= 0,01$ ) (Figura 73 y Tabla 111).

**Figura 73. Mortalidad perioperatoria en ambos grupos de edad.**



**Tabla 111. Mortalidad perioperatoria vs cistectomía por edad**

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Muerte perioperatoria vs Cistectomías por edad (<math>\geq</math> y <math>&lt;</math> de 75 años)</b>	10,279	1	0,01

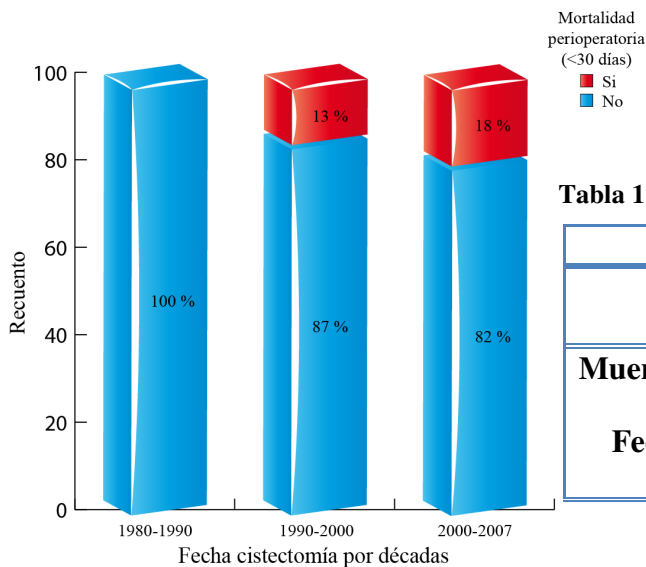


## RESULTADOS

### Comparación de datos de mortalidad perioperatoria según fecha cistectomía (décadas).

Si desglosamos estos datos globales de mortalidad perioperatoria (16% en toda la serie de  $\geq$  de 75 años [N= 64]) por décadas, observamos un ascenso progresivo en la prevalencia del evento (Figura 74) aunque sin alcanzar rangos de significación estadística (Tabla 112). En la última década de estudio (2000-07) ha aparecido en un 18%.

**Figura 74. Mortalidad perioperatoria por décadas**



**Tabla 112. Mortalidad perioperatoria vs fecha cistectomía**

Pacientes $\geq$ de 75 años (N= 64)			
	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Muerte perioperatoria vs Fecha cistectomía por décadas</b>	0,646	2	0,724

Posible causa: el dato de mortalidad perioperatoria va correlacionado con un aumento progresivo en la mediana de edad de los pacientes  $\geq$  de 75 años (Figura 75) de 76,4 (década 1980s) hasta los 77,8 años en la última década.

Considerando sólo los pacientes del último intervalo de década (2000-07) también se observa un aumento creciente en la mediana de edad de estos pacientes  $\geq$  de 75 años sometidos a cistectomía (medianas de edad de años 2001 y 2007, 76,5 y 78,0 respectivamente) (Figura 76)

**Figura 75. Mediana de edad por décadas**

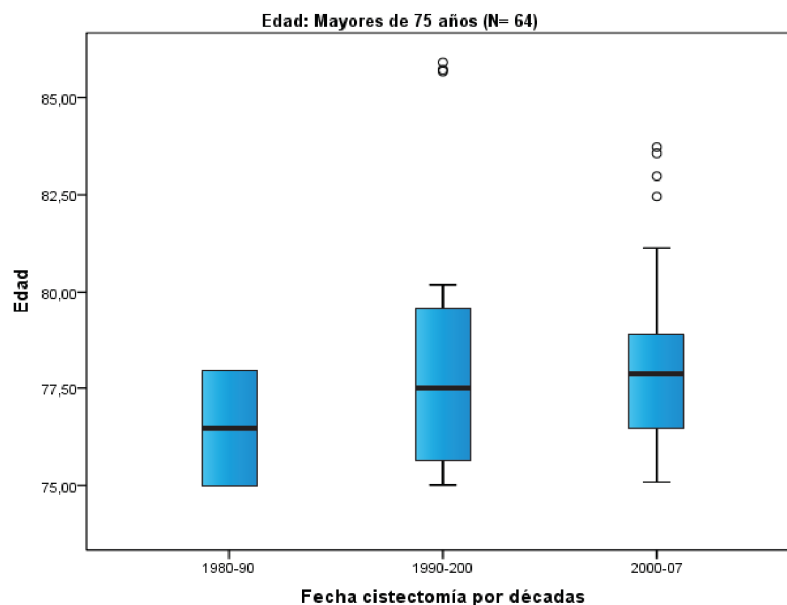
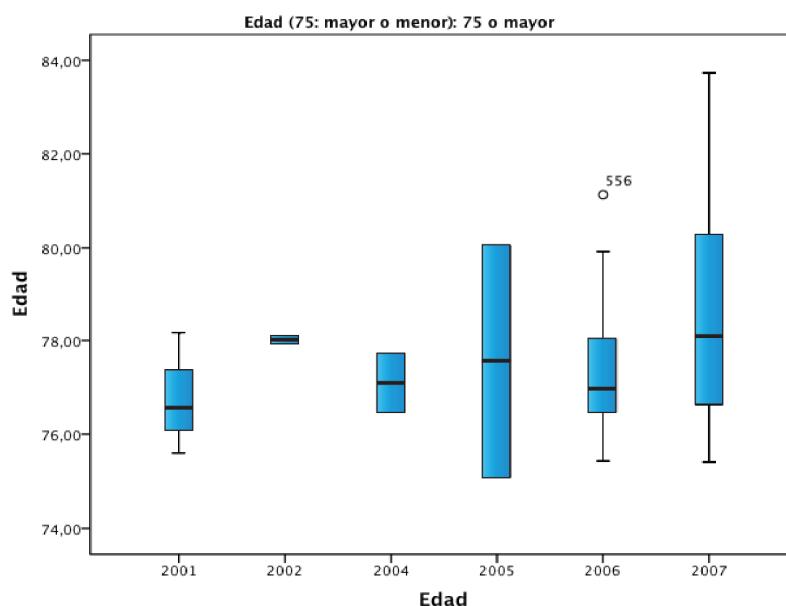


Figura 76. Medianas de edad en la última década



En la Tabla 113 desglosamos según el tipo de complicación mayor, según la variable “cistectomía por edad ( $\geq$  y  $<$  de 75 años)”. En el único tipo de complicación mayor que hay mayor prevalencia en pacientes  $\geq$  de 75 años es en los eventos tromboembólicos (7,8% vs. 3% en pacientes  $\geq$  y  $<$  de 75 años respectivamente;  $p= 0,06$ ), cercano a la significación estadística.

Tabla 113. Complicaciones mayores en ambos grupos de edad.

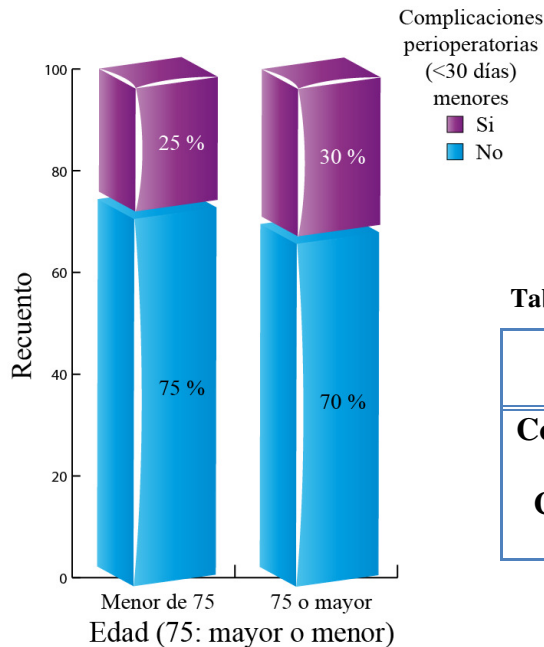
Complicaciones perioperatorias (<30 días) MAYORES vs. Cistectomías por edad ( $\geq$ y $<$ de 75 años)				
Tipo		Nº pacientes		Fisher's Exact Test
		<75	$\geq$ 75	
Reoperación precoz (sangrado, peritonitis, oclusión)		11(2,2%)	2(3,1%)	0,650
Quirúrgicas	Lesión rectal	5(7,8%)	-	0,650
	Evisceración	6(1,2%)	2(3,1%)	
Fístulas (con actuación)	Fuga intestinal	8(1,6%)	3(4,6%)	0,146
	Fístula enteroneovesical	1(0,2%)	-	
Fallo multiorgánico		1(0,2%)	1(1,5%)	0,215
Infecciosas	Sepsis	7(1,4%)	2(3,1%)	0,317
	Colitis pseudomembranosa	1(0,2%)	-	
TEP	TEP	15(3%)	5(7,8%)	0,065
Cardiológicas	IAM	1(0,2%)	1(1,5%)	0,572
	Edema agudo de pulmón	5(1%)	-	
Neurológicas	ACV	1(0,2%)	-	1,000
Respiratorias	Fallo respiratorio	1(0,2%)	1(1,5%)	0,304
	Broncoaspiración	1(0,2%)	-	
Digestivas	Fallo hepático	3(0,6%)	0	1,000
Mortalidad	perioperatoria	26(5,2%)	10(15,6%)	-

## RESULTADOS

### – Perioperatorias Menores.

En pacientes  $\geq$  de 75 años no existe mayor prevalencia de complicaciones menores (30% vs. 25%,  $p= 0,23$ ) (Figura 77 y Tabla 114).

**Figura 77. Complicaciones menores por grupos de edad**



**Tabla 114. Complicaciones menores vs cistectomías por edad**

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Complicaciones menores vs Cistectomías por edad (<math>\geq</math> y &lt; de 75 años)</b>	0,763	1	0,23

En la Tabla 115 desglosamos el tipo de complicación menor, según la variable “cistectomía por edad ( $\geq$  y < de 75 años)”.

**Tabla 115. Complicaciones perioperatorias menores en pacientes  $\geq$  75 años.**

Tipo	Nº pacientes	
	<75	$\geq$ 75
<b>Ileo prolongado</b>	39(7,8%)	8(12,5%)
<b>Absceso (con actuación)</b>	11(2,2%)	
<b>Infección herida</b>	24(4,8%)	2(3,1%)
<b>Fuga urinaria (con actuación)</b>	13(2,6%)	2(3,1%)
<b>ITU con repercusión, pielonefritis</b>	7(1,4%)	3(4,6%)
<b>TVP</b>	4(0,8%)	1(1,5%)
<b>Arritmia cardiaca</b>	1(2%)	
<b>Neumonía</b>	23(4,6%)	3(4,6%)
<b>Acidosis metabólica</b>	7(1,4%)	2(3,1%)
<b>HDA</b>	14(2,8%)	
<b>Colecistitis</b>	1(2%)	

### – Complicaciones Tardías.

En pacientes  $\geq$  de 75 años existe, paradójicamente, menor prevalencia de complicaciones tardías (11% vs. 21%,  $p= 0,03$ ) (Figura 78 y Tabla 116).

Figura 78. Complicaciones tardías en ambos grupos

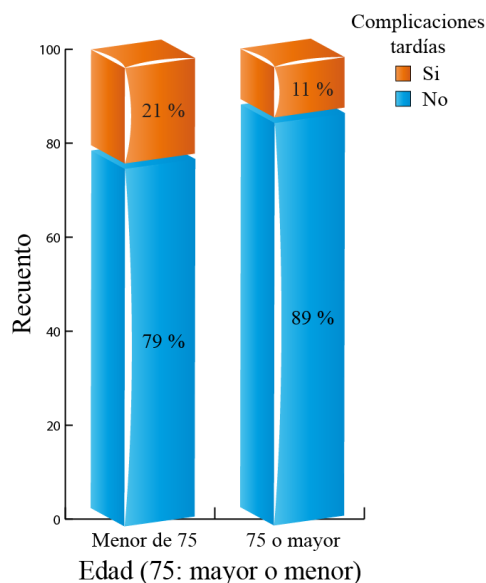


Tabla 116. Complicaciones tardías vs cistectomía por edad

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig
<b>Complicaciones tardías vs Cistectomías por edad (≥ y &lt; de 75 años)</b>	3,877	1	0,03

En la Tabla 117 desglosamos el tipo de complicación tardía, según la variable “cistectomía por edad (≥ y < de 75 años)”.

Tabla 117. Complicaciones tardías en pacientes ≥ 75 años.

<b>Complicaciones Tardías vs. Cistectomías por edad (≥ y &lt; de 75 años)</b>			
<b>Tipo</b>		<b>Nº pacientes y %</b>	
		<b>&lt; 75</b>	<b>≥ 75</b>
<b>Reparación de la derivación</b>	<b>En Mainz I</b>	9(1,8%)	
	<b>En neovejiga Hautmann</b>		
	<b>De estoma Bricker</b>		
<b>Reconversión de la derivación</b>	<b>A conducto colónico</b>	7(1,4%)	
	<b>A Bricker</b>		
<b>Lts reservorio (con actuación)</b>		23(4,6%)	
<b>Estenosis anastomosis ureteral (con actuación)</b>		40(8%)	6(9,3%)
<b>Estenosis anastomosis uretral (con actuación)</b>		18(3,6%)	1(1,5%)
<b>Neovejiga retencionista (autocaterismos)</b>		11(2,2%)	1(1,5%)
<b>Reintervención por oclusión</b>		7(1,4%)	
<b>Eventración: malla</b>		4(0,8%)	
<b>Reparación hernia paraestomal</b>		1(2%)	

## 5.2.2. Determinación de modelo predictivo de progresión y supervivencia de los pacientes cistectomizados $\geq$ de 75 años.

### 5.2.2.1. Estudio de la SLP.

- Comparación entre los pacientes  $\geq$  y  $<$  de 75 años.

El estudio de la SLP de los pacientes cistectomizados  $\geq$  de 75 años se ha realizado respecto a las variables ya citadas anteriormente en el estudio descriptivo (Tabla 11).

No hemos encontrado diferencias (respecto a los pacientes menores de 75 años) ni en SLP (Figura 79, Tabla 118) ni en el tipo de progresión (Figura 80, Tabla 119).

Figura 79. SLP en pacientes  $\geq$  75 años

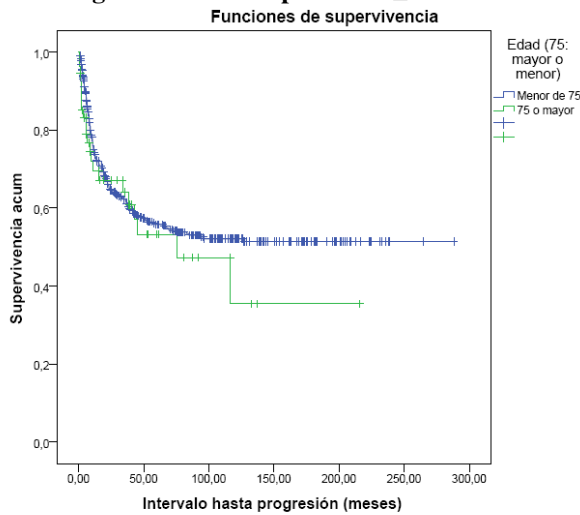


Tabla 118. SLP en pacientes  $\geq$  75 años

SLP. Pacientes $\geq$ de 75 años (N= 64)			
	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
<b>Long rank (Mantel-Cox)</b>	0,798	1	0,372

Figura 80. Tipo de progresión vs edad

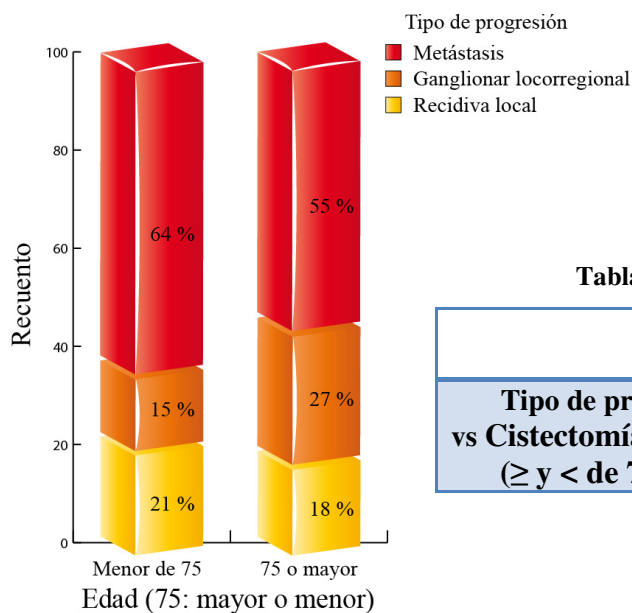


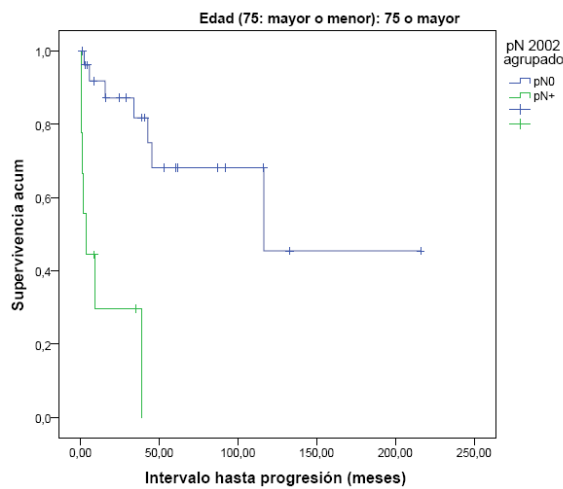
Tabla 119. Tipo de progresión vs edad

	Estadístico (X <sup>2</sup> )	gl	Sig.
<b>Tipo de progresión vs Cistectomías por edad (<math>\geq</math> y <math>&lt;</math> de 75 años)</b>	2,055	2	0,358

De todas las variables estudiadas en la totalidad de pacientes de la serie (N= 563, ver Tabla 11) Sólo el estatus ganglionar (pN0 vs. pN+) conserva significación estadística en la SLP (Figura 81 y Tabla 120), que no se conserva en el estudio multivariante cruzando pN con otras variables con significación univariante en los cálculos con todos los pacientes (Antecedente de TVS, Órgano-confinación, Grado, Cis acompañante).

Posible causa: seguimiento en estos pacientes es significativamente menor (17,5 vs 37,8 meses en pacientes  $\geq$  y  $<$  de 75 años, respectivamente), como lo demuestra la significación de 0,01 en la prueba no paramétrica comparando ambas medianas de seguimiento (datos no mostrados).

**Figura 81. SLP. Afectación ganglionar en ambos grupos de edad.**



**Tabla 120. SLP. Factor afectación ganglionar**

<b>SLP. Factor: afectación ganglionar (<math>\geq</math> y <math>&lt;</math> de 75 años)</b>			
<b>Long rank (Mantel-Cox)</b>	<b>Chi<sup>2</sup></b>	<b>Df</b>	<b>Sig.</b>
	19,370	1	,000

## RESULTADOS

### 5.2.2.2. Estudio de la SCE.

#### – Comparación entre los pacientes $\geq$ y $<$ de 75 años.

Similarmente a SLP, no hemos encontrado diferencias (respecto a los pacientes menores de 75 años) en SCE, Figura 82 y Tabla 121.

Si analizamos la supervivencia global en los pacientes  $\geq$  de 75 años, comparada con el grupo de menor edad, vemos que las diferencias son casi significativas ( $p$  0,06). Por tanto, parece tratarse de enfermos que aunque poseen mayor número de complicaciones mayores (especialmente tromboembólicas) y mayor prevalencia del evento “mortalidad perioperatoria”, ni progresan más ni fallecen más por el carcinoma urotelial.

Figura 82. SCE en ambos grupos de edad.

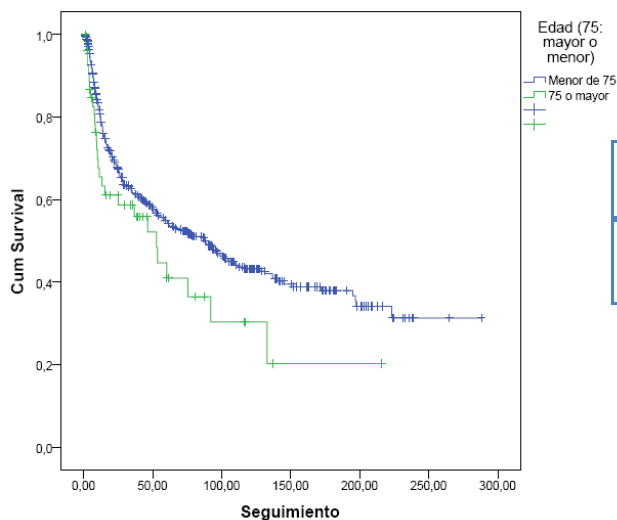


Tabla 121. SCE. Factor: cistectomía por edad

SCE. Factor: Cistectomías por edad ( $\geq$ y $<$ de 75 años)			
<b>Long rank (Mantel-Cox)</b>	<b>Chi<sup>2</sup></b>	<b>Df</b>	<b>Sig.</b>
	3,550	1	0,06

A diferencia de la SLP, en la SCE tanto el estatus ganglionar como la órgano-confinación y la existencia de carcinoma urotelial en los uréteres terminales, conservan significación estadística para SCE en el estudio univariante.

Sin embargo, ninguna de esas variables se comporta de forma predictiva independiente en el estudio multivariante. Explicación que vendría dada por el mismo motivo que en la progresión, el tiempo de seguimiento es significativamente menor.

### **5.3. Población a estudio: pacientes sometidos a embolización comparados con los pacientes cistectomizados $\geq 75$ años.**

#### **5.3.1. Estudio descriptivo de los pacientes sometidos a embolización comparados con los pacientes cistectomizados $\geq 75$ años.**

El objeto de este estudio es la comparación (esencialmente de datos económicos) entre pacientes  $\geq 75$  años sometidos a RTU + embolización de arterias hipogástricas por TVMI, y los pacientes  $\geq 75$  años sometidos a cistectomía radical, subpoblación ya descrita y analizada en el apartado 5.2 (“Población a estudio:  $\geq$  de 75 años”) (Tabla 97, Tabla 100).

Criterios de exclusión:

Se han excluido del estudio cinco pacientes embolizados por no tratarse de TVMI o ser menores de 75 años.

Se exponen a continuación en los pacientes embolizados  $\geq 75$  años con TVMI, en el período a estudio la distribución de las siguientes variables según la Tabla 122:

**Tabla 122. Variables estudiadas en pacientes sometidos a embolización.**

Distribución de pacientes
RTUs previas a la intervención
Edad
Estancia hospitalaria
Nº episodios en Urgencias por hematuria previos a la embolización
Nº de embolizaciones
Nº de RTUs posteriores a la embolización
Nº episodios en Urgencias por hematuria tras embolización
Supervivencia global (SG)
SCE
Datos económicos



## RESULTADOS

La distribución de los pacientes se expone en la Tabla 123

**Tabla 123. Distribución de pacientes embolizados vs cistectomizados.**

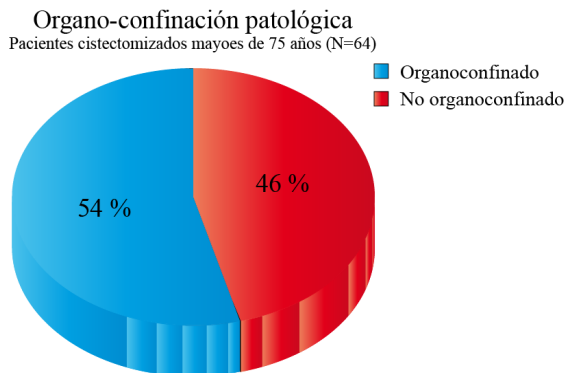
	Nº de pacientes	Período
<b>Pacientes <math>\geq</math> de 75 años sometidos a RTU + embolización de arterias hipogástricas por hematuria</b>	15	2004-2009
<b>Pacientes <math>\geq</math> de 75 años, sometidos a cistectomía radical por cáncer vesical</b>	64	1986-2007

Ambos grupos, lógicamente, no son comparables respecto al número de pacientes ni tampoco al estadio TNM que presentan (Figura 83 y Figura 84):

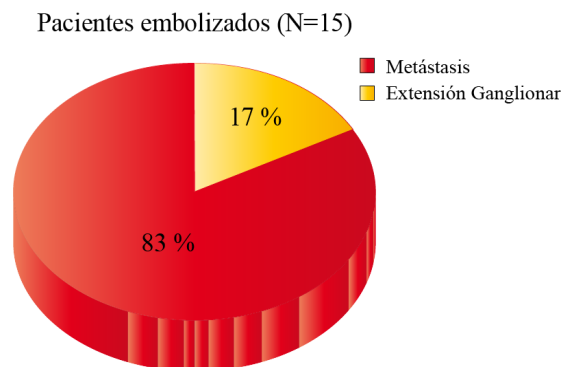
-Embolizados: Todos son tumores uroteliales avanzados, de ellos un 83% metastáticos

-Cistectomías en  $\geq$  de 75 años: sólo el 46% son tumores vesicales no órgano-confinados patológicamente.

**Figura 83. Pacientes cistectomizados  $\geq$  75 años**



**Figura 84. Pacientes Embolizados**



- *Nº de RTU previas*

No hay diferencias entre las medianas de RTUs previas (2 y 1 respectivamente) (Tabla 124).

**Tabla 124. Nº RTU previas en ambos grupos.**

Embolizados $\geq$ de 75 años vs cistectomizados $\geq$ de 75 años					
Nº RTUs previas	Mediana	IQR	Mín	Máx	Significación (Kruskal-Wallis)
Grupo Embolización (N= 15)	2	1	1	6	p = 0,379
Grupo Cistectomía (N= 64)	1	1	1	8	

- *Edad*

La mediana de edad en el grupo de pacientes sometidos a embolización es de 85 años (IQR 3,01) y en el grupo de pacientes cistectomizados es de 77 años (IQR 3,34).

Diferencias muy acusadas en ambos grupos (Tabla 125).

Tabla 125 . Medianas de edad en ambos grupos.

Embolización pacientes $\geq$ de 75 años vs cistectomizados $\geq$ de 75 años					
Edad	Mediana	IQR	Mín	Máx	Significación (Kruskal-Wallis)
Grupo Embolización (N=15)	85	3,01	76	6	p< 0,001
Grupo Cistectomía (N=64)	77	3,34	75	85	

- *Estancia Hospitalaria*

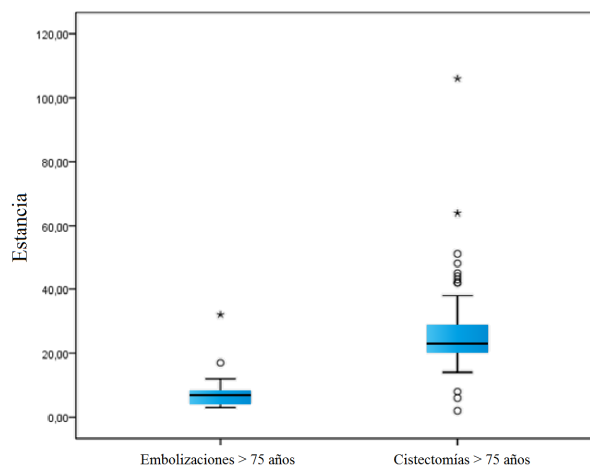
La mediana de edad pacientes sometidos a embolización es de 7 días (IQR 6). En el grupo de pacientes cistectomizados es de 23 días (IQR 8,5).

Diferencias muy acusadas en la mediana de estancia de ambos grupos, considerando en las embolizaciones la estancia de la primera de ellas, en el caso que haya habido varias. En las cistectomías, la estancia estándar hasta el alta (Tabla 126 y Figura 85).

Tabla 126. Estancia hospitalaria embolizados vs cistectomizados

Embolizados $\geq$ de 75 años vs cistectomizados $\geq$ de 75 años					
Estancia hospitalaria	Mediana	IQR	Mín	Máx	Significación (Kruskal-Wallis)
Grupo Embolización (N=15)	7,0	6	3	32	p< 0,001
Grupo Cistectomía (N=64)	23	8,5	2	106	

Figura 85. Mediana de estancia embolizados vs cistectomizados.



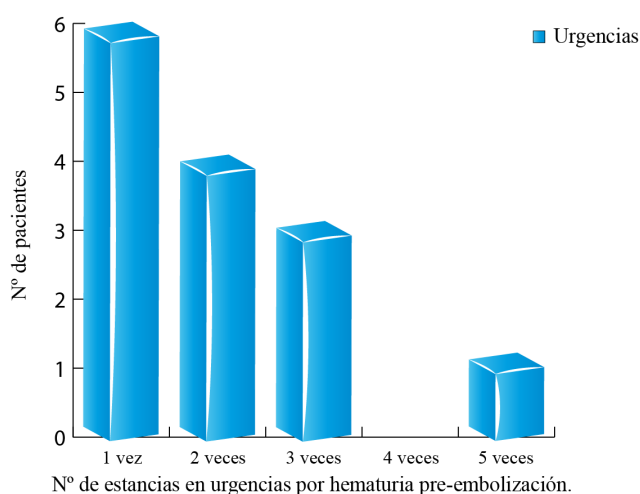
## RESULTADOS

- *Número de episodios en Urgencias por hematuria previos a embolización.*

Una vez diagnosticados de TVMI y desestimada la cistectomía acuden a urgencias con una mediana de 2 veces por hematuria, previamente a la embolización (Figura 86 y Tabla 127).

- En N=6 pacientes, acuden 1 vez
- En N=4 pacientes acuden 2 veces
- En N=3 pacientes acuden 3 veces
- En N=1 paciente acude 5 veces
- En N=1 paciente no acude ninguna vez.

**Figura 86. N° veces por hematuria previa a embolización**



**Tabla 127. Mediana N° urgencias pre-embolización**

	Mediana	IQR	Mín	Máx
<b>N° Urgencias por hematuria pre-embolización</b>	2	2	0	5

- *N° de embolizaciones*

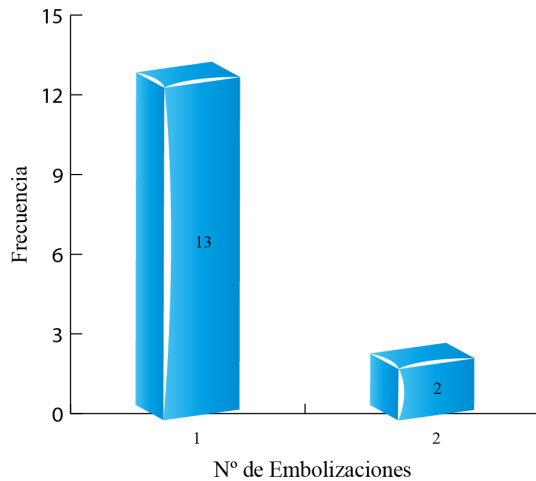
Tras ser sometidos a embolización en algún caso persistió la hematuria por lo que se decidió someter a estos pacientes a nueva embolización.

Considerando sólo los pacientes embolizados  $\geq$  de 75 años (N= 15):

- En N= 2 pacientes se requirieron 2 embolizaciones.
- En el resto (N= 13): 1 embolización.

La mediana del N° embolizaciones es de 1 (Figura 87 y Tabla 128).

**Figura 87. N° de embolizaciones**



**Tabla 128. Mediana n° de embolizaciones.**

	Mediana	IQR	Mín	Máx
<b>N° Embolizaciones</b>	1	0	1	2

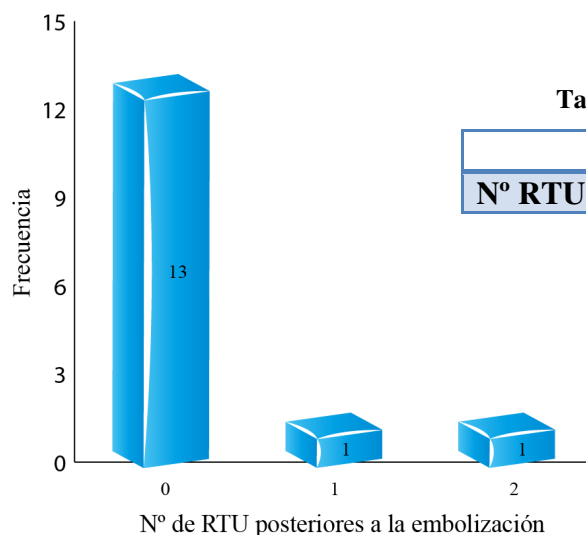
- *N° RTUs posteriores a la embolización*

A pesar de someterse estos pacientes a embolización de arterias Hipogástricas, estos pacientes embolizados  $\geq$  de 75 años (N= 15) requirieron en algún caso una nueva RTU:

- En 1 paciente se necesitaron 2 RTUs posteriores a la embolización,
- En 1 paciente 1 RTU después de la embolización.
- En el resto de pacientes (N= 13) no se necesitó ninguna.

La mediana del N° de RTUs es 0 (Figura 88 y Tabla 129).

**Figura 88. N° de RTU posteriores a la embolización.**



**Tabla 129. N° RTU posteriores a la embolización.**

	Mediana	IQR	Mín	Máx
<b>N° RTU posteriores</b>	0	0	0	2

- *N° de veces que han acudido a Urgencias tras la embolización por hematuria.*

Tras ser sometidos a embolización en algún caso persistió la hematuria y precisó atención en Urgencias.

Considerando sólo los pacientes embolizados  $\geq$  75 años (N= 15):

- N= 3 pacientes acudieron 3 veces a Urgencias por hematuria tras la embolización.

## RESULTADOS

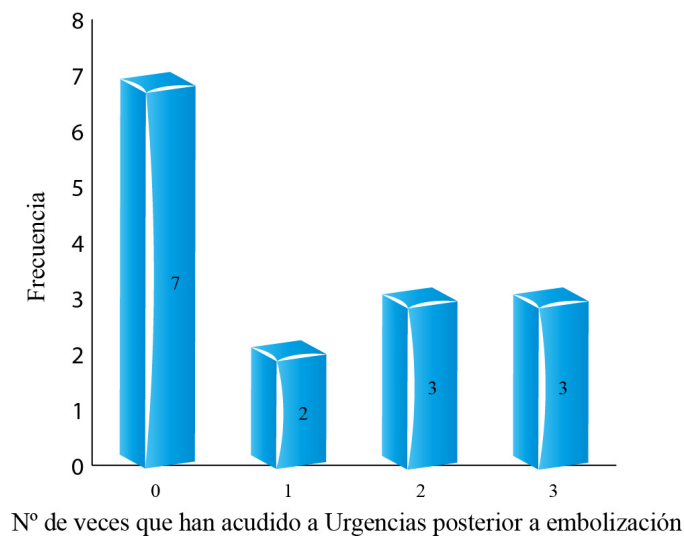
- N= 3 pacientes acudieron 2 veces.
- N= 2 pacientes acudieron 1 vez.
- El resto de pacientes (N= 7) no requirió ninguna actuación en Urgencias, tal como queda reflejado en la Figura 89.

La mediana del N° de veces que han acudido a Urgencias tras la embolización es 1(Tabla 130).

**Tabla 130. N° urgencias por hematuria**

	Mediana	IQR	Mín	Máx
<b>N° Urgencias por hematuria</b>	1	2	0	3

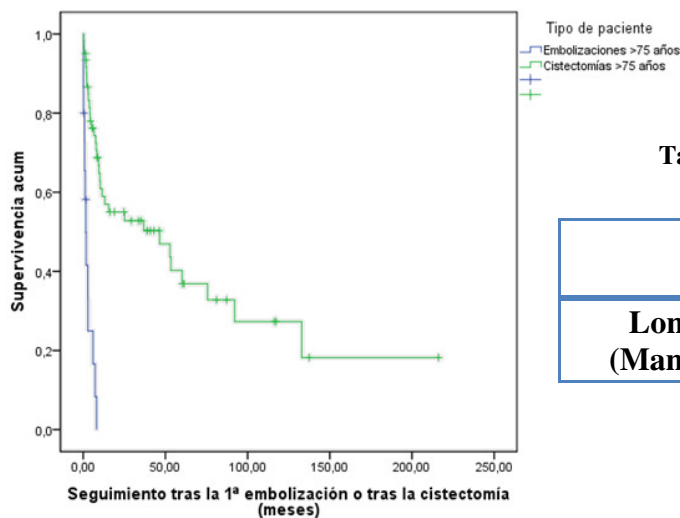
**Figura 89. N° veces urgencias por hematuria**



### ○ Supervivencia Global

Diferencias acusadísimas en SG entre ambos grupos, que obviamente no son comparables dadas las diferencias en edad y sobre todo, en características de estadificación (Figura 90, Tabla 131 y Tabla 132 ).

**Figura 90. S. Global, embolizados vs cistectomizados**



**Tabla 131. SG. Factor: embolizados vs cistectomizados.**

<b>SG. Factor: Embolizados vs. Cistectomizados en <math>\geq 75</math> años</b>			
Long rank (Mantel-Cox)	Chi <sup>2</sup>	Df	Sig.
	39,348	1	0,000

Tabla 132. SG. Embolizados vs cistectomizados.

<b>SG. Factor: pacientes embolizados <math>\geq</math> de 75 años o pacientes cistectomizados <math>\geq</math> de 75 años</b>				
<b>Mediana</b>	<b>Estimación</b>	<b>Error Típico</b>	<b>Intervalo de confianza 95%</b>	
			<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
Grupo Embolización (N= 15)	1,6 meses	0,492	0,703	2,630
Grupo Cistectomía (N= 64)	46,5 meses	23,75	0,0	93,09

Datos de SCE similares a SG (no mostrados)

### 5.3.2. Datos económicos

A continuación en la Tabla 133 exponemos el coste económico de los diferentes procesos realizados en dichos pacientes. Calculando el gasto aproximado y comparando el resultado final. Del resultado final obtenemos diferencias mínimas en el coste de ambos procesos.

Tabla 133. Datos económicos<sup>161</sup>

Concepto	Tarifa máxima €	
<b>Urgencias no ingresadas</b>	<b>44,18</b>	
<b>Estancia / Día (médica o quirúrgica)</b>	<b>201,82</b>	
<b>Estancia / Día en U.C.I.</b>	548,30	Del primer al 4º día
	433,75	a partir del 5º día
<b>Primera Consulta Hospital</b>	<b>92,1</b>	
<b>Consulta sucesiva Hospital</b>	<b>45,54</b>	

Procedimientos Quirúrgicos	Tarifa €
<b>RTU de TM vesical</b>	904,86
<b>Cistectomía</b>	5763,35

Concepto	Tarifa €
<b>Embolización de arteria periférica</b>	2073,22

Servicios incluidos en tarifas de procedimientos quirúrgicos:

- Consulta externa de valoración y planificación del tratamiento.
- Consulta de preanestesia.

Se considera también incluido lo siguiente:

- El material o fármacos que se requieran para la preparación del órgano a explorar, que no quede expresamente especificado en la relación de tarifas máximas.
- Las pruebas diagnósticas y terapéuticas rutinarias o específicas que sea preciso realizar al paciente con anterioridad al procedimiento a que vaya a ser sometido incluido, en su caso, el estudio preoperatorio.
- Los costes derivados de las posibles complicaciones que puedan presentarse a lo largo de todo el proceso asistencial, tanto en la fase preoperatoria como en la intervención quirúrgica propiamente dicha y en el postoperatorio, siempre que estén relacionadas con la prestación del servicio y/o el procedimiento realizado.
- El tratamiento medicamentoso que se requiera durante el proceso, así como la sangre y hemoderivados.
- Curas.
- Alimentación, incluidas nutrición parenteral y enteral.

- La asistencia por equipo médico especializado, enfermería y personal auxiliar sanitario.
- La utilización de quirófano y gastos de anestesia.
- El material fungible necesario y los controles pre y postoperatorios, incluidos aquellos que se realicen en régimen ambulatorio.
- La anatomía patológica de los procedimientos que la requieran siguiendo las directrices del conocimiento científico actualizado en cada momento, y de la Comisión Nacional de Especialidades.
- El coste de los días de hospitalización en habitación compartida o individual cuando sea preciso por las especiales circunstancias del paciente.
- Las consultas post-hospitalarias de revisión que sean necesarias, debiendo realizarse al menos, una consulta en cada uno de los procedimientos quirúrgicos generales,

En la Tabla 134 se expone el coste aproximado calculado por paciente sometido a embolización. La embolización de la arteria periférica no es considerada como proceso quirúrgico, por tanto no incluye las premisas anteriores<sup>161</sup>.

**Tabla 134. Cálculo del coste económico/paciente en embolización.**

	<b>Embolizaciones ≥ 75 años. (N = 15)</b>		
	<b>Coste Unitario</b>	<b>Media uso Paciente</b>	<b>Coste Medio Total por paciente</b>
<b>Estancia en Urgencias por hematuria pre-embolización</b>	44,18	1,9	46,08
<b>RTUs de Tm vesical pre-embolización Mediana (RTUs)</b>	904,86	2	1809,72
<b>Estancia. Mediana (días)</b>	201,82	7	1412,74
<b>Nº embolizaciones</b>	2073,22	1,13	2342,74
<b>Nº RTUs posteriores a la embolización</b>	904,86	0,2	180,97
<b>Estancia en Urgencias por hematuria post-tratamiento</b>	44,18	1,13	49,92
<b>Total Coste en € por paciente</b>			5880,72 €/paciente

En la Tabla 135 se expone el coste aproximado de un paciente sometido a cistectomía radical.

**Tabla 135. Cálculo del coste económico/paciente en cistectomía**

	<b>Cistectomía ≥ 75 años. (N =64)</b>	
	<b>Coste Unitario por proceso</b>	<b>Coste Total por paciente</b>
<b>RTU de TM vesical</b>	904,86	904,86
<b>Cistectomía ( estancia incluida)</b>	5763,35	5763,35
<b>Total Coste en € por paciente</b>	6668,21 €/paciente	





## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. Discusión de la globalidad del estudio.

Comenzaremos por la discusión de la totalidad de los 563 pacientes del estudio, para más adelante hacer referencia al subgrupo de pacientes  $\geq 75$  años. Posteriormente analizaremos los resultados del estudio económico realizado entre la cistectomía y la embolización en este grupo de pacientes de mayor edad.

#### 6.1.1. Discusión del estudio descriptivo

Uno de los motivos fundamentales que justifica nuestro estudio, son las altas tasas de incidencia y mortalidad en nuestra comunidad aragonesa. Dentro de los registros de tumores existentes en España desde el año 2003 (Cantabria, País Vasco, Navarra, Zaragoza, Gerona, La Rioja...) se observa la evolución ascendente en el registro poblacional de Zaragoza de las tasas de incidencia del tumor vesical ajustada a 100.000 habitantes. En los dos estudios de incidencia de tumor vesical de los 2 hospitales mayores de la ciudad de Zaragoza se pone de manifiesto el mantenido aumento de las tasas de incidencia<sup>7</sup>. Tasas en ambos grupos por encima de la media europea<sup>7, 165</sup>, tasas que junto el sobreenvejecimiento de la población aragonesa, hacen prever la persistencia del ascenso.

La mayoría de las publicaciones relativas al cáncer vesical músculo-invasivo y metastásico se basan en estudios retrospectivos, incluyendo algunos grandes estudios multicéntricos y otros controlados bien diseñados. Disponemos de pocos estudios aleatorizados sobre el diagnóstico y tratamiento quirúrgico del TVMI, y los datos cualificados basados en la evidencia, referidos a aspectos clínicos relevantes, no alcanzan los niveles de evidencia habitualmente obtenidos en otras especialidades médicas.

Debemos ser conocedores de las dificultades técnicas que presentó revisar el historial clínico de más de 600 pacientes, muchos fallecidos hace más de 20 años, añadido a los problemas de gestión y archivo de historias clínicas del Hospital durante tantos años, lo que puede llevar a posibles sesgos por selección o sesgo observacional.

Esto puede ser un problema a la hora de generalizar resultados a otros individuos o poblaciones, ya que por distintos motivos los pacientes con los que se ha hecho el estudio pueden tener alguna característica que determine los resultados como la presencia de censura en la variable a estudio y ausencia de datos en alguna de ellas.

El principal problema que sufren los datos son aquellos faltantes y su relación con el transcurso del tiempo en el que se desarrolla el estudio, en este caso más de 30 años, donde los sistemas de recogida e identificación de historias han sufrido muchas modificaciones. Este problema, posiblemente relacionado también con el sesgo por selección, es inherente al diseño del estudio, descriptivo y retrospectivo, que puede provocar dificultad en el ajuste de datos para la realización del modelo predictivo de la progresión y cáncer específico.

## DISCUSIÓN

En este apartado mantendremos la división de las variables estudiadas, en pre-cistectomía, peri y post-cistectomía. Mencionando sólo aquellas con mayor interés.

### **Variables Pre-cistectomia**

Dentro de las variables pre-cistectomía (Tabla 12) destacaremos las siguientes:

- *Edad y sexo*

El cáncer vesical es una enfermedad que aumenta su incidencia con la edad, con máxima expresión en la sexta y séptima década de la vida. La mediana de edad observada es 65,3 años, muy similar a la observada en otras series<sup>85, 166</sup>. En un estudio de 2007 de nuestro mismo grupo, quedó demostrada una mayor incidencia del tumor vesical en edades comprendidas entre 65 y 74 años<sup>7</sup>. Para Romero<sup>165</sup>, en el tramo de edad entre los 70 y 79 años se registra la mayor tasa de incidencia con el 42,9% de los tumores vesicales.

En el análisis por décadas observamos un aumento significativo ( $p=0,00$ ) en la edad media de realización de la cistectomía. Desde una mediana de edad de 59,4 años (52,7-71,0) en la primera década hasta 68,0 años (43,7- 83,7) del último período estudiado. Esta diferencia estadísticamente significativa a lo largo de las décadas también es observada por otros autores como Monzó<sup>166</sup>.

En los pacientes sometidos a cistectomía en nuestra área durante estas cuatro décadas se pone de manifiesto un claro predominio del sexo masculino (89,7%) similar a estudios previos<sup>166</sup>.

- *Factores ambientales*

En el análisis de los factores ambientales, el tabaco es el principal factor de riesgo claramente relacionado con el cáncer vesical, estando presente en nuestra serie globalmente en el 52% (y en el 73,6% de los pacientes que pudo registrarse el factor), acorde con lo descrito en la literatura, del 50 al 65% de casos en hombres y el 20-30% de casos en mujeres<sup>15</sup>. En el estudio previo de nuestro grupo quedó expresado un riesgo 2,6 veces mayor de padecer cáncer vesical por el hábito tabáquico<sup>7</sup>.

La exposición laboral se considera el segundo factor de riesgo más importante. Según diferentes series el 20-25% del total de casos de tumor vesical están relacionados con el trabajo, con tendencia decreciente en series recientes<sup>167</sup>. En nuestro caso dicho factor se halló en el 20% de los casos registrados.

En cuanto al medio de vivienda, sólo el 31,3 % correspondía al medio rural, contrasta con series como la de García Mediero<sup>168</sup> en Cuenca, que describen una procedencia del 74% del tumor vesical del medio rural. Justificado por las características demográficas de esta provincia. En nuestro sector II de Zaragoza, la población es mayoritariamente urbana.

Dentro de nuestra misma provincia el grupo del Hospital Clínico universitario, con un 60,7% de población rural, presentan unas Tasa de incidencia de tumor vesical ajustadas a la población mundial (TA) que casi duplican las de nuestra área sanitaria. En 2002 el HUMS presentó una TA para varones de 25,9<sup>7</sup> frente al 44,28 del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza (HCUZ). Tasas que en el caso de estos últimos ascienden a 46,7 en el año 2009<sup>165</sup>. Esta diferencia dentro de la misma provincia, podría ser

indicadora de algún posible cambio en los hábitos poblacionales o exposiciones medioambientales. Aunque también hay que considerar el elevado porcentaje de población procedente del medio rural en el área III, por tanto población más envejecida y con mayor incidencia de tumor vesical.

- *Comorbilidad*

El 42% de los pacientes refería tener alguna enfermedad añadida al cáncer vesical, las más frecuentes la cardiovasculares en el 63% de dichos pacientes, teniendo en cuenta que la patología predominante era la hipertensión arterial. Contrasta con el 38% de pacientes con enfermedades del aparato circulatorio de la serie de Segura<sup>210</sup>.

### **Variables Peri-cistectomía**

En este apartado, dentro de las variables peri-cistectomía (Tabla 16) destacaremos las variables con significación estadística. Alguna variable, como el estudio de la proteína p53, aunque en nuestros resultados carece de significación estadística, en otros análisis<sup>169</sup> es un buen marcador para el pronóstico de recidivas y de supervivencia libre de enfermedad en los TVMI.

- *Transfusión sanguínea*

Un evento común en todas las series es el sangrado, pero enormemente variable las unidades trasfundidas en cada grupo. Por ejemplo, la serie de Lowrance<sup>95</sup> presentan transfusión en el 38% de los pacientes, porcentaje que difiere considerablemente de nuestra serie, que es del 55% de los pacientes registrados, con una mediana de dos (IQR 1). Con un descenso en esta mediana a lo largo de los años, pasando de tres en las dos primeras décadas a una mediana de dos en los últimos períodos.

- *Órgano-confinación y Estadio patológico*

En nuestro análisis no existen diferencias en el porcentaje de pacientes con tumores organoconfinados a lo largo de las décadas, la enfermedad localizada se mantiene estable, sin observar aumento o disminución de la misma en los últimos años. Tampoco existe un descenso de la enfermedad extravesical (pT3 y pT4), ni en la afectación ganglionar, encontrándose afectación ganglionar en el 21,5% de los pacientes en el momento del diagnóstico, acorde al porcentaje de otras series (entre el 13% y 33.1%<sup>1,170</sup>).

Un estudio de las variables clínicas y patológicas por décadas, similar al nuestro, lo realizan Monzó et al<sup>166</sup>. Difieren con nuestros datos, en el aumento de la enfermedad extravesical (pT3-4, pN0) y disminución de la enfermedad intravesical (pT0-2, pN0). Una diferencia más, en su caso la afectación ganglionar (pN+) que se mantiene estable, en nuestro caso observamos un aumento en la afectación ganglionar a lo largo de las décadas, aunque no significativo (p=0,250). Dicho grupo a la vez destaca un aumento significativo en la utilización de la quimioterapia adyuvante de forma global (p=0,006), pudiendo justificarse por el aumento observado en la enfermedad extravesical.

- *Infraestadificación.*

Existen numerosos trabajos que analizan la infraestadificación en el TVS sometidos a cistectomía. Parece ser más frecuente en los tumores T1, multifocales, si hay afectación de la uretra prostática, cuando hay sospecha radiológica de tumor vesical infiltrante o en ausencia de capa muscular en el material de la RTU<sup>171,172</sup>. Se ha intentado buscar

## DISCUSIÓN

explicación a las elevadas cifras de infraestadificación. En este sentido, autores como Trias<sup>173</sup> encuentran que algunos casos diagnosticados como invasión profunda de la submucosa son en realidad invasiones de la capa muscular no demostradas en el material de la RTU.

En nuestro estudio, de las 563 cistectomías analizadas, en 70 pacientes (12,4%) se realizó cistectomía por tumor vesical superficial, sin haber progresado a infiltrante. El motivo de la cistectomía en estos 70 pacientes fue diverso: gran tamaño e inabarcable endoscópicamente, múltiples recidivas, recidiva de alto grado, etc.

En estos 70 pacientes observamos una infraestadificación en el 33% de los casos, de los cuales el 20% presentaba al menos invasión de la capa muscular ( $pT \geq 2$ ) y el 13% afectación ganglionar (Tabla 27). Esta infraestadificación ha ido aumentando a lo largo de las décadas, si bien la mayoría de estos pacientes han sido intervenidos en las dos últimas décadas.

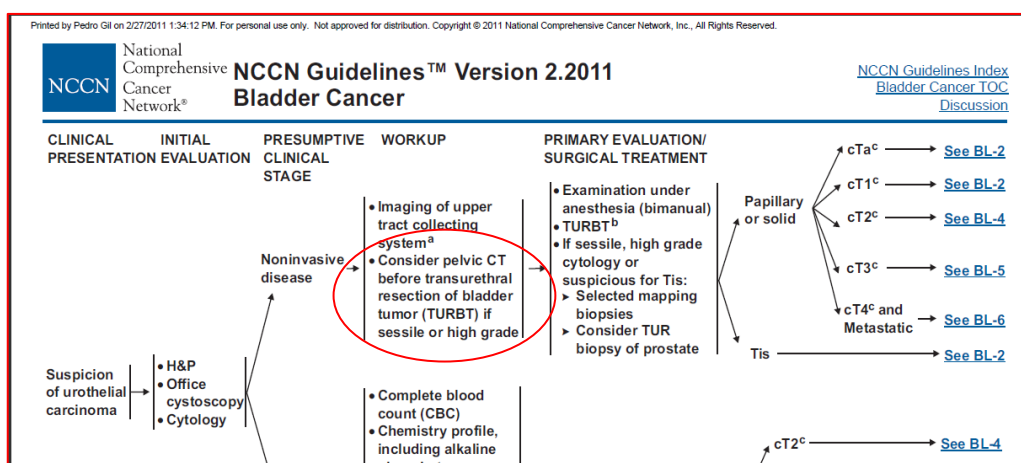
Dentro de estos 70 pacientes, los 32 pacientes cistectomizados por T1G3 son el grupo con mayor infraestadificación, alcanzando hasta el 58,6% (31 % de invasión de al menos la capa muscular y el 27,6% con afectación ganglionar). En el caso concreto de la afectación ganglionar en estos tumores alcanza el 41,7% en el último período a estudio, porcentaje superior al 20% publicado por otras series<sup>171, 174</sup>.

Las cifras publicadas de infraestadificación en el TVS sometido a cistectomía oscilan entre el 27% y el 52%<sup>175,176</sup>. Huguet y Palou<sup>175</sup> encuentran un 27% de infraestadificación en un análisis de 95 pacientes sometidos a cistectomía por fracaso de BCG. Con este porcentaje concluyen que no ven necesaria la re-RTU en todos los pacientes con T1 de alto grado, salvo en aquellos casos con tumores T1b-c o T1 extensos. Por su parte, Gupta<sup>171</sup> o Fritsche<sup>174</sup> publican unas cifras de infraestadificación del 50% en los T1G3, similares a las presentadas en nuestro estudio.

Las Guías Clínicas Europeas<sup>67</sup> y Americanas<sup>177</sup> recomiendan la realización de la re-RTU en los pacientes con tumores T1G3. Esta postura también es defendida por otros autores como Divrik<sup>178</sup> porque permite una estadificación real además de confirmar una resección completa y por Herr<sup>179</sup> al mejorar la respuesta inicial a la terapia con BCG, reduciendo las consecuentes recurrencias y retrasando la progresión. Kulkarni<sup>180</sup> recomienda la re-RTU en todos los casos de T1G3. También autores nacionales como Ojea<sup>181</sup>, que encuentra en el 56% de los pacientes tumores que habían pasado desapercibidos en la primera RTU, justifica la re-RTU en los tumores T1G<sub>1-2</sub> múltiples y en los T1G3<sup>181</sup>.

En nuestro grupo a la vista de nuestra alta infraestadificación creemos conveniente un cambio en la política de manejo de estos pacientes con la realización de re-RTU en todos los pacientes con tumores T1G3. A su vez con los porcentajes de afectación ganglionar hallados, recomendamos la realización de TAC, en estos pacientes con tumores T1G3, tal como propone la Guía NCCN del 2011<sup>177</sup> (Figura 91)

Figura 91. Recomendaciones de la Guía NCCN 2011



• *Estadio clínico T1G3*

En general, está aceptado que este subgrupo de alto grado, T1G3 (OMS 1973<sup>153</sup>) es uno de los tumores más agresivos, con mayor porcentaje de progresión, descrito en la literatura en un rango muy variable desde un 10% hasta un 50%<sup>68, 182,183</sup>. Lógicamente, en nuestro estudio sólo podemos comprobar el comportamiento en los pacientes T1G3 sometidos a cistectomía.

De los 65 pacientes T1G3 cistectomizados, 34 pacientes (52%) fueron sometidos a cistectomía por progresión a tumor infiltrante y en los 31 restantes (48%) se realizó cistectomía por recidiva de alto grado. Destaca en este último grupo la infraestadificación del 56% y la presencia de no órgano-confinación del 42% tal como vemos en la Tabla 136.

Tabla 136. Grupos de riesgo en T1G3.

Grupos de riesgo	Indicación cistectomía en T1G3 por recidiva alto grado
Muy bajo riesgo (pT0 y pN0)	5(16,1%)
Bajo riesgo (pTis,pTa-1,pT2 y N0)	13(41,9%)
Riesgo intermedio (pT3 y N0)	4(12,9%)
Alto riesgo (pT4 ó pN+)	9(29,0%)
<b>Global</b>	<b>31</b>

Estos datos de no órgano-confinación en los T1G3, junto con las elevadas cifras de infraestadificación, deben ponernos en alerta y hacer una reflexión a cerca de la oportunidad de la cistectomía precoz en los pacientes con tumores de alto riesgo. Cifras altas de no órgano-confinación son confirmadas por otras series como Fritsche<sup>174</sup> con un 33,4%, defendiendo la cistectomía precoz por el alto riesgo de progresión en estos pacientes. Otros como Singh<sup>184</sup> se apoyan en la aceptable calidad de vida que oferta la neovejiga ortotópica para ser considerada como una posibilidad más en el tratamiento del tumor vesical de alto grado. Igualmente series nacionales como la de Solsona<sup>185</sup> o la de Huguet<sup>175</sup> abogan por la realización de la cistectomía precoz en tumores de alto

## DISCUSIÓN

riesgo, si la terapia con BCG fracasa, antes de que progrese a TVMI tal como recomienda las Guías Clínicas Europeas<sup>67</sup>. Asimismo, Huguet<sup>175</sup> defiende una posible progresión subclínica, a parte de la clínica, a través de la próstata, por lo que recomiendan biopsias de uretra prostática mediante resección durante el seguimiento de los pacientes de alto riesgo. Recomendación que seguimos y apoyamos, incluso sin lesiones macroscópicas a este nivel, porque pacientes sin tumor macroscópico, con lesiones papilares o CIS en la uretra prostática, y con tumores con afectación de ductos prostáticos, pueden tener afectación estromal en la pieza de cistectomía radical, tal como demostraron autores del mismo grupo<sup>172</sup>. Las recomendaciones de biopsias de uretra prostática, quedan reflejadas en las Guías Europeas<sup>67</sup> en tumores en el cuello, antecedentes de CIS y anomalías macroscópicas a ese nivel. Debiéndose tomar cercanas al veru montanum y mediante resección. Para Solsona<sup>185</sup>,<sup>186</sup> los tumores de alto riesgo con fracaso a BCG se asocian a invasión del estroma prostático constituyendo un factor de mal pronóstico al asociarse con un descenso en SCE.

En cuanto al comportamiento evolutivo de este grupo de 65 pacientes T1G3 cistectomizados no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en SLP y SCE, entre el grupo de 34 pacientes T1G3 cistectomizados por progresión a infiltrantes y los 31 pacientes cistectomizados por recidiva de alto grado, tal como vimos en el apartado de resultados (Figura 37, Tabla 50, Figura 50 y Tabla 72). Si bien es verdad que existe una tendencia inicial peor, tanto en SLP como en SCE en los pacientes cistectomizados por progresión a infiltrantes, que en los cistectomizados por recidiva tumoral. Al avanzar en el seguimiento las curvas parecen acercarse, por lo que no hay diferencias ( $p=0,134$ ) en cuanto a SLP y SCE entre ambos grupos de pacientes. Quizás la aclaración a este hecho la explica el elevado porcentaje de infraestadificación ya mencionado y la no órgano-confinación encontrada en este grupo de pacientes.

### **VARIABLES Post-cistectomía**

Dentro de las variables post-cistectomía señalaremos:

- *Estancia hospitalaria*

La mediana de la estancia hospitalaria en nuestro caso ha sido de 25 días (IQR 11). La mayoría de referencias a la estancia hospitalaria la podemos encontrar en estudios americanos, con medianas alrededor de los 6 días (4 a 79)<sup>95</sup>, cifras no comparables a nuestro sistema de salud. Pero si sería interesante hacer hincapié en la reducción significativa del número de días de hospitalización a lo largo de las décadas, en especial en los últimos años, con una reducción en la mediana de los días de 37,5 en la primera década a 23 días en la última década. Esta cifra todavía la consideramos elevada y pensamos que puede disminuirse con la puesta en marcha en nuestro grupo en este año 2011 del programa de recuperación acelerada en cistectomía (fast-track)

- *Recidiva TUS*

Sólo en 14 pacientes (2,4%) apareció recidiva del tumor urotelial en tracto urinario superior durante el seguimiento. En ningún de ellos hubo antecedente de afectación de los uréteres terminales en la pieza de cistectomía radical.

Este porcentaje bajo de recidiva en TUS es acorde con otras series revisadas como la de Volkmer<sup>187</sup>, donde presentan recidiva en TUS en 1,8 % de 1420 pacientes. De acuerdo con estos autores proponemos seguimiento con ecografía y citologías en la

monitorización del TUS en los pacientes cistectomizados, reservando pruebas más agresivas, como el TAC o la UIV, para la aparición de hematuria, hidronefrosis o citologías positivas.

- *Complicaciones mayores, menores y tardías.*

El rango de complicaciones varía según los grupos desde un 28<sup>93</sup> a un 45%<sup>188</sup>. Siguiendo el esquema de Lowrance et al<sup>95</sup>, en nuestra serie, hallamos un 19,9 % de complicaciones perioperatorias mayores, un 13,2% en las menores y un 26,1% en las tardías. Porcentajes de acuerdo a las series revisadas tal como podemos ver en la Tabla 137.

**Tabla 137. Mortalidad y morbilidad en diferentes series.**

<b>Mortalidad perioperatoria y % de complicaciones en cistectomía radical</b>		
<b>Referencias</b>	<b>Mortalidad</b>	<b>Morbilidad</b>
<b>Lowrance et al<sup>95</sup></b>	1.7 %	41 %
<b>Lee et al<sup>188</sup></b>	1.6 %	45 %
<b>Stein et al<sup>93</sup></b>	2.5 %	28 %
<b>Hautmann et al<sup>189</sup></b>	3.0 %	39 %
<b>Frazier et al<sup>190</sup></b>	2.5 %	31.9 %
<b>Skinner et al<sup>116</sup></b>	2.4 %	28 %
<b>Freiha<sup>128</sup></b>	3.3 %	41%
<b>Stimson<sup>191</sup></b>	2,1%(30días) y 6,9%(90d)	26%
<b>Chahal<sup>98</sup></b>	8,6%	25,6%

Vimos como no existe universalidad en los criterios para clasificar la morbilidad perioperatoria, en nuestro caso hemos utilizado la clasificación de Lowrance et al<sup>95</sup>, pero existe diversidad en el uso de las clasificaciones. Muchos son los especialistas quirúrgicos que utilizan la clasificación de Clavien<sup>112</sup>, dividiendo en 5 grados según la gravedad de éstas, lo que hace tremendamente difícil una comparación entre las proporciones de complicaciones entre las series.

Otros autores difieren en el intervalo de tiempo utilizado para considerarlas el periodo postoperatorio precoz. Por lo general se admite el límite de 30 días para considerarlas postoperatorias, pero otros autores consideran los 60 o hasta los 90 días<sup>191</sup>, dificultando también la comparación entre grupos, con mismas nomenclaturas, pero diferentes intervalos.

Analizando la mortalidad perioperatoria presentamos un 6,4%, cifra algo elevada, pero datos similares de mortalidad están descritos en la literatura reciente como las de Stimson<sup>191</sup> de un 6,9% dentro del periodo de los 90 días postcistectomía o Chahal<sup>98</sup> con un 8,6% dentro del mismo periodo. En el análisis por décadas observamos un descenso significativo del 22% en la década de los 70 hasta un 5% de los últimos años. Mejoría observada en la mayoría de series, como así lo analizan autores como Rosario<sup>192</sup>, que en un estudio de principios de la década del 2000, resalta el marcado descenso de la morbilidad y mortalidad en la cistectomía destacando series, como la de Glantz<sup>193</sup>, con una mortalidad del 20% en la década de los 60, y otras con cifras entre el 2-3% de épocas más recientes, tal como quedan reflejadas en la Tabla 137.



## DISCUSIÓN

En las complicaciones tardías, la estenosis uretero-ileal es una de las que más inquietud despierta, en nuestro caso un 8% requirió actuación quirúrgica. En estudios realizados por P.Valdivia et al<sup>194</sup> de técnicas anti-reflujo presentaban una incidencia algo mayor de estenosis. En 80 sustituciones vesicales tipo Hautmann realizadas en nuestro hospital entre 1990 y 1998, se analizaron las estenosis urétero-intestinales, encontrando un 5,6% en los casos en los que se utilizó la técnica del surco mucoso de Le Duc, y en un 18,5% cuando se empleó la técnica del túnel seroso extramural de Abol-Enein. Datos que motivaron estudios a más largo plazo, como los realizados más recientemente por Espilez<sup>164</sup> y Suarez<sup>162</sup>, que confirman la mayor incidencia de estenosis y justifican el reemplazo del reimplante tipo Abol-Enein por la técnica Wallace II en las neovejigas. La reimplantación Abol-Enein demostró mayor porcentaje de hidronefrosis en el seguimiento (36% vs. 10%), apareciendo sobre el primer año tras la cirugía en ambas técnicas.

Para el tratamiento de las estenosis se utilizó en primer lugar técnicas endourológicas, dejando la cirugía abierta para aquellos casos que la primera fracasó o en muchos casos, sin repercusión clínica de la hidronefrosis, se optó por la observación. Dicho tratamiento también fue motivo de revisión por nuestro grupo en el año 2000, se analizaron 46 estenosis ureterales de diferentes orígenes, tratados mediante dilatación neumática entre 1989 y 1999, con un 56% de éxitos tras el primer intento y hasta un 70% con varias dilataciones<sup>195</sup>.

### 6.1.2. Discusión del estudio del modelo predictivo.

Como ya se ha comentado la neoplasia vesical infiltrante se caracteriza por unas elevadas tasas de incidencia y mortalidad, ominoso pronóstico, ausencia de un diagnóstico precoz y por respuestas moderadas a la quimioterapia. El conocimiento en la consulta diaria de los factores relacionados con un mayor riesgo de progresión tumoral, podría permitir plantear terapias adyuvantes a la cirugía y un control más exhaustivo en estos pacientes, con el fin de mejorar el período libre de enfermedad, la supervivencia global y una disminución de la mortalidad cáncer específica.

Con este fin, hemos realizado un análisis estadístico de las variables que hemos visto anteriormente en el estudio descriptivo de la serie. Posteriormente, hemos generado un modelo pronóstico que permita, a través de las variables con mayor significación, identificar los sujetos con mayor riesgo de progresión y grupos de riesgo que nos sirva de herramienta en el seguimiento de estos pacientes y en la valoración de la aplicación de tratamientos adyuvantes.

#### 6.1.2.1. Estudio de la SLP

En la literatura aparecen diversos estudios a cerca del valor pronóstico de diferentes variables como son el estadio, la afectación ganglionar, el tipo de derivación urinaria etc. en la progresión y supervivencia del tumor vesical infiltrante.

Tomamos como referencia estudios recientes, tal como vemos en la Tabla 138, que nos servirán para compararlos con nuestros resultados.

Tabla 138. Estudio de SLP en diferentes series

Referencia	Tipo estudio	Análisis	Período	Seguimiento Mediana-meses	Nº pacientes
<b>Rincón<sup>196</sup>2010 (CUN, Pamplona)</b>	Retrospectivo	Univariante SLP	1994-2007	18 meses	145
<b>Umbreit<sup>197</sup>, 2010 (Mayo Clinic, Minesota)</b>	Retrospectivo y multicéntrico	Univariante y Multivariante SLP	1980-1998	171 meses	1338
<b>Kauffmann<sup>198</sup>, 2010 (Nueva York)</b>	Retrospectivo	Univariante y Multivariante SCE, SLP, SG	2006-2008	18 meses	85
<b>Sonpavde<sup>199</sup>, 2010 (USA, Canadá, Europa)</b>	Retrospectivo y multicéntrico	Univariante y Multivariante SLP	1971-2008	60,9 meses	707
<b>Ghoneim<sup>200</sup>.2009 (Urology center, Mansoura, Egipto)</b>	Retrospectivo	Univariante y Multivariante SLP	1996-2002	44,4 meses (media)	1133
<b>HUMS. 2010 Zaragoza</b>	Retrospectivo	Univariante y Multivariante SLP, SCE	1975-2007	37,8 meses	573

## DISCUSIÓN

En el estudio univariante el grupo de la Clínica Universitaria de Navarra<sup>196</sup> realizan un estudio comparativo de 43 pacientes, tratados con dos pautas de conservación vesical<sup>201</sup>, con una muestra de 145 cistectomías. El estudio estadístico no evidenció diferencias estadísticamente significativas en la SLP en ambos grupos ( $p=0,83$ ). Presentan una SLP de  $72 \pm 5\%$  a los 3 años y de un  $63 \pm 7\%$  a los 5 años. Datos más favorables que los nuestros ( $62,1\%$  y  $55,6\%$  a los 3 y 5 años respectivamente), pero debemos tener en cuenta que se trata de una serie con menor tiempo de seguimiento y más reducida que la nuestra.

Umbreit<sup>197</sup> et col, elaboran un modelo de progresión, describiendo las variables que influyen en la recurrencia de la enfermedad, según el lugar de aparición: TUS, abdomen/pelvis, tórax y hueso. Concluyen que son diversas las variables que conservan valor pronóstico independiente en el estudio multivariante. El estadio patológico T3 y T4 es la variable común en los cuatro lugares de recidiva estudiados. Otros como los márgenes ureterales influyen sólo a la hora de recidivar en TUS. La afectación ganglionar es común en la progresión en la región abdomino-pélvica y torácica. Variables pronosticas, como son la órgano-confinación patológica y la afectación ganglionar coinciden con nuestro modelo predictivo.

El grupo neoyorkino de Kauffmann<sup>198</sup>, presentan su serie de 85 pacientes sometidos a cistectomía asistida con robot. Aunque se trata de una muestra pequeña con poco tiempo de seguimiento realizan un estudio multivariante de SLP, SG y SCE. En dicho análisis de SLP coinciden con nuestro estudio y el de Umbreit<sup>197</sup> en considerar la órgano-confinación y la afectación ganglionar como variables predictoras independientes en la SLP.

Sonpavde<sup>199</sup>, investigan el riesgo en cáncer vesical después de cistectomía basados en factores patológicos para facilitar la indicación de tratamiento adyuvante. Con una serie más similar a la nuestra en número e intervalo en el tiempo de estudio, aunque con mayor periodo de seguimiento, coincide en las variables predictoras: la invasión ganglionar y el estadio. Del mismo modo que nosotros, construyen un modelo con grupos pronósticos, junto con el estadio y la afectación linfovascular. Pero, además en su caso, el alto grado de diferenciación celular se comporta como tercera variable predictora en la SLP. Distinguen 3 grupos según la presencia de las tres variables en el estudio multivariante, asignando puntuación de 0-4, según la presencia de éstas, y en dependencia de la suma dividen en bajo, intermedio y alto riesgo. Analizan el riesgo de progresión a los 3 y 5 años. La mediana de SLP a los 5 años fue del  $95\%$  (IC95%, 87-98) para el grupo de buen pronóstico,  $86\%$  (IC95%, 81-90) para el intermedio y  $62\%$  (IC95%, 54-69) para el de peor pronóstico. Contrasta con nuestra probabilidad del  $87\%$  a los 5 años de estar libre de progresión en el grupo de muy bajo riesgo y del  $22\%$  en el grupo de alto riesgo. Aunque hay que destacar que estos autores sólo incluyen pacientes con estadio clínico T2, por esto mismo, los de alto riesgo no son comparables con nuestros resultados.

En el caso del grupo de Abol-Enein y Ghoneim<sup>200</sup>, con una serie numerosa, por la alta incidencia en Egipto de tumor vesical, concluyen que los factores predictivos de la SLP son: la afectación ganglionar, el estadio, la invasión linfovascular y el tipo de derivación urinaria. Con estas cuatro variables estratifican en cuatro grupos de riesgo, desde bajo riesgo (T1,N0, LV-, derivación ortotópica) hasta el máximo riesgo (T4,N+, LV+, derivación rectal), comparando sus curvas de supervivencia y la probabilidad de

progresión entre ellos. En el caso concreto del estadio T presentan una OR de 2,7(IC95%1,4-4,9) para pT3a, duplicándose a 5,6(IC95% 2,9-10,8) para pT4. En el análisis de las derivaciones urinarias, los pacientes con conducto ileal presentan 1,5 veces más riesgo de progresión (IC95%1,2-2,0). Presentan una SLP a los 5 años del 64,5%, sin grandes diferencias con nuestra cifra de 55,6%. Reseñando que el estudio es realizado en una población donde la bilharziasis es una patología endémica y consecuencia de muchas de las cistectomías, por su relación con el carcinoma epidermoide. Aunque dicha esquistosomiasis no resultó factor pronóstico independiente en el estudio multivariante.

De la misma manera, que estos autores hemos dividido a los pacientes en categorías o grupos de riesgo. Con un objetivo, enfocado por un lado al seguimiento, con la intención de averiguar el riesgo de progresión del paciente y si aparece detectarlo cuanto antes, y por otro a la necesidad de identificar pacientes candidatos a tratamiento adyuvante, con el fin último de aumentar la SCE.

Diferenciando en cuatro grupos, muy bajo, bajo, intermedio y alto riesgo:

- Muy bajo riesgo: pT0 N0
- Bajo riesgo: pTa, pTis, pT1, pT2 y pN0
- Riesgo intermedio: pT3 y pN0
- Alto riesgo: pT4 N0 ó pN1-3.

Existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión entre las cuatro categorías. Observamos claras diferencias entre los pacientes pT0 y el resto de estadios, lo que nos llevó a distinguir un grupo de muy bajo riesgo. Idea que ya intuíamos en un estudio previo de nuestro grupo<sup>202</sup>, un análisis exclusivo de 43 pacientes con pT0 en la pieza de cistectomía radical. En este estudio destacaba un periodo libre de enfermedad prolongado (mediana 180 meses), pero sin descartar la probabilidad de progresión en estos pacientes. En el estudio univariante observamos como el alto grado de diferenciación celular, el estadio clínico de la RTU y la afectación ganglionar fueron las variables asociadas a un menor periodo libre de enfermedad.

Como vimos en el apartado de resultados, en la Tabla 87 de supervivencia pudimos observar las probabilidades de llegar a un tiempo determinado sin progresión, según el grupo de riesgo:

- En el grupo de MUY BAJO RIESGO, la probabilidad de progresión se estabiliza al final del 2º año (al cumplir 24 meses de seguimiento). Con una tasa de SLP a los 2 años del 91%.
- En el grupo de BAJO RIESGO, la probabilidad de progresión se estabiliza al final del tercer año. Con una SLP de 79% a los tres años.
- En el grupo de INTERMEDIO Y ALTO RIESGO, no es hasta el final del cuarto año cuando se estabiliza la probabilidad de progresión. Con una SLP al 4º año de 47% y 23% respectivamente

Buscando la aplicación de estos datos en la práctica clínica, en base a las probabilidades de progresión encontradas en las distintas categorías de las variables “grupos de riesgo”, podemos deducir unas pautas y recomendaciones en el seguimiento de estos pacientes. En el grupo de muy bajo riesgo podrían distanciarse las revisiones a partir del segundo año. No sería recomendable hasta el tercer año, en el grupo de bajo riesgo, al estabilizarse entonces la probabilidad de progresión. En cambio, en el grupo de

## DISCUSIÓN

intermedio y alto riesgo la periodicidad semestral en las revisiones debería mantenerse hasta el cuarto- quinto año.

Pero existe una gran probabilidad de progresión en los grupos de intermedio y alto riesgo en los primeros meses de seguimiento, sobretodo en este último grupo, con un 15% de pacientes con progresión al final del tercer mes y del 52% al final de primer año. Y con riesgo de progresión casi 10 veces más que el grupo de muy bajo riesgo y de dos veces más si lo comparamos con el grupo de riesgo intermedio.

Por lo que proponemos control oncológico cada tres meses durante el primer año de seguimiento en el grupo de alto riesgo tal como muestra la Tabla 139. Posteriormente al disminuir la probabilidad de progresión podemos distanciar las revisiones cada 6 meses hasta estabilizarse dicho riesgo (4º año). En el grupo de bajo riesgo podrían distanciarse las revisiones a partir del tercer año al estabilizarse la probabilidad de progresión.

**Tabla 139. Recomendaciones de seguimiento:**

<b>Grupo de riesgo</b>	<b>1<sup>er</sup> año</b>	<b>2º año</b>	<b>3<sup>er</sup> año</b>	<b>4º año</b>	<b>5º año</b>	<b>6º- 10º año</b>
<b>Muy bajo</b>	Semestral	Semestral	Anual	Anual	Anual	Anual
<b>Bajo</b>	Semestral	Semestral	Semestral	Anual	Anual	Anual
<b>Intermedio</b>	Semestral	Semestral	Semestral	Semestral	Anual	Anual
<b>Alto</b>	Trimestral	Semestral	Semestral	Semestral	Anual	Anual

Grupos como el de Huguet<sup>175</sup> en su serie de 864 cistectomías refiere un control cada cuatro meses el primer año de seguimiento en todos los pacientes. Nosotros comprobamos con dicho estudio como sólo sería necesaria en los pacientes de alto riesgo una periodicidad trimestral en el primer año.

Visto que el riesgo de progresión es tan alto en los grupos de intermedio y alto riesgo, es indiscutible un seguimiento exhaustivo en estos pacientes. Pero debemos de intentar que esta progresión no aparezca o lo haga lo más tardíamente posible. Por todo ello, se debería valorar la aplicación de quimioterapia adyuvante en estos dos grupos de pacientes.

### 6.1.2.2. Estudio de la SCE

El estudio Eurocare<sup>203</sup> clasifica atendiendo a la supervivencia a los cinco años a los distintos cánceres en supervivencia superior al 80%, entre 60 y 79 %, entre el 40 y el 59% e inferior al 20%; en nuestra serie y referida igualmente a los cinco años el 61,5% de nuestros pacientes estaban vivos, por ello estaríamos en el segundo grupo que establece la serie europea.

En el estudio de la SCE a lo largo de las décadas, no observamos diferencias significativas en los cuatro periodos. Dato que debe hacernos reflexionar, porque a pesar de los grandes avances en las técnicas quirúrgicas no hemos disminuido la mortalidad por cáncer vesical. Tampoco hemos evidenciado diferencias en el estadio de la enfermedad a lo largo de las décadas y si en un aumento de la agresividad en el grado celular, con un claro predominio de G3 en las dos últimas décadas.

De la misma manera que en la SLP, en lo que al estudio de SCE se refiere, comparamos nuestra serie con algunas de las publicadas en la literatura en los últimos cinco años, tanto de ámbito nacional como internacional. (Tabla 140)

**Tabla 140. Estudio de SCE por diferentes series.**

Referencia	Tipo estudio	Análisis	Período	Seguimiento Mediana-meses	Nº pacientes
Karakiewicz <sup>204</sup> , 2010 (Universidad de Montreal)	Retrospectivo Y Multicéntrico	Univariante Y Multivariante SCE	1988-2006	38 meses	11.260
Kauffman <sup>198</sup> .2010 (Presbyterian Hospital, New York)	Retrospectivo	Univariante y Multivariante SCE, SLP, SG	2006-2008	18 meses	85
Monzó <sup>1</sup> . 2009 (H.G. Marañón, Madrid)	Retrospectivo	Univariante y Multivariante SCE	1986-1996	31 meses	333
Shariat <sup>205</sup> .2006 (USA, Canadá)	Retrospectivo Y Multicéntrico	Univariante y Multivariante SCE, SLP	1984-2003	39 meses	888
Solsona <sup>206</sup> .2005 ( IVO,Valencia)	Retrospectivo	Univariante y Multivariante SCE	1982-2002	45 meses	298
HUMS. 2010 Zaragoza	Retrospectivo	Univariante y Multivariante SLP, SCE	1975-2007	37,8 meses	573

## DISCUSIÓN

La órgano-confinación tumoral y la afectación ganglionar resultaron ser los factores de riesgo independientes para mortalidad cáncer específica, variables con repercusión en el estudio multivariante que se repiten en otras series con resultados similares a los obtenidos en nuestro trabajo<sup>1,207, 208</sup>. En el grupo del Hospital Gregorio Marañón<sup>1</sup> tanto el estadio patológico y la afectación ganglionar se comportaron como factores predictivos independientes para la supervivencia cáncer-específica. Y de forma similar a nuestro estudio construyen un segundo modelo agrupando el estadio local (pT) y la afectación ganglionar (pN) en grupos de riesgo para el estudio de la SCE. De esta manera, la asociación por grupos de riesgo les permite predecir de una forma más fiable el riesgo de fallecer por cáncer de vejiga e identificar a los pacientes en los que la cistectomía resulta un tratamiento insuficiente y que se podrían beneficiar de un tratamiento adyuvante.

En el mismo estudio<sup>1</sup> presentan la supervivencia media cáncer específica de 129 (IC95%, 117-141) meses, frente a los 169 meses de nuestro estudio (IC95%, 156-182). Con respecto a las cifras de SCE, ellos presentan un 57% a los 5 años y un 54% a los 10 años, comparable al 61,5% a los 5 años y al 55,2% de nuestra serie. En otros estudios del mismo grupo, pero menos recientes, presentan cifras de SCE, algo mejores, del 70% a los 5 años<sup>209</sup>.

El mismo grupo<sup>166</sup> analiza en otro artículo el impacto de la quimioterapia en la SCE, del mismo modo que nuestro estudio, en el análisis univariante la administración de quimioterapia adyuvante se asoció de forma significativa con una menor supervivencia cáncer-específica (RR 1,452 IC 95%: 1,028- 2,057 p= 0,03). Al igual que en la SLP, atribuimos este hecho a que se trata de pacientes con factores patológicos adversos (pT y pN), no órgano-confinados y/o afectación ganglionar patológica.

Pero sus datos cambian en el análisis multivariante, donde la administración de quimioterapia presentó una tendencia a la disminución de la mortalidad cáncer-específica (RR: 0,651 IC 95% 0,398-1,065, p=0,08). En cambio en nuestro análisis no ha resultado una variable con significación estadística en el estudio multivariante. Posiblemente por la pequeña muestra de pacientes sometidos a quimioterapia adyuvante.

Shariat<sup>205</sup> et al, en su estudio multicéntrico, presentan una SCE a los 5 años de 66%±2%. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 9,8 meses (IQR 14,6). En el caso de la afectación metastásica 10,9 meses (IQR 14,1) y en el caso de la recidiva local 9,8 meses (IQR 10,3), cifras comparables a nuestra serie 9,7 meses de mediana de tiempo hasta la progresión (IC 95% 8,3-11,1), mediana de SLP de 9,7 meses para la aparición de metástasis (7,5-11,9), y mediana de SLP de 11,4 meses (9,2-13,7) para la recidiva local. En el estudio multivariante definen como variables predictoras de la SCE, la edad, grado celular, la órgano-confinación tumoral, la invasión linfovascular, la afectación ganglionar, la radioterapia adyuvante y la quimioterapia adyuvante.

Otro grupos españoles como Solsona<sup>206</sup> et al, analizan retrospectivamente 298 pacientes tratados con cistectomía para establecer grupos de riesgo, utilizando la afectación ganglionar, el estadio patológico y la afectación del estroma prostático como variables predictoras de mortalidad en el análisis multivariante. Presentan cifras de SCE a los 5 años según el grupo de riesgo, 86.4% para el grupo de bajo riesgo (P1-2N0St-), para el riesgo intermedio 64.4% (60.9%-65.3%) (P1-2N1St-, P3N0St-, HR = 2.7) y 28.1%

(0%-47.7%) para el grupo de alto riesgo (N2-3, P4, St+, N1P3, HR = 8.7). Cifras no muy alejadas de nuestra SCE a los 5 años del 89 % para el grupo de muy bajo riesgo, 75% para el bajo riesgo, 54% para el intermedio y 30% para el bajo grado (Tabla 92).

Por otro lado, el grupo canadiense de Karakiewicz<sup>204</sup> en su estudio multicéntrico, pero con un periodo de seguimiento similar al nuestro, establecen que la mortalidad cáncer específica está claramente determinada por variables como el estadio, la afectación ganglionar y la edad. Coincidiendo con nuestro estudio en las dos primeras.

Kauffmann<sup>198</sup>, ya citado anteriormente en el estudio de la SLP, destaca la órgano-confinación tumoral como variable pronóstica independiente en la SCE, coincidiendo con nuestros resultados. Pero en su caso la afectación ganglionar no se concluye como predictora en el estudio multivariante, aunque roza los límites de la significación estadística ( $p=0,13$ ). En el primer año presenta unas cifras de SCE de 88,4% y un 84,2% al segundo año, no muy distantes de nuestro 83,1% en el primer año y el 73,2% en el segundo, a pesar de su corto periodo de seguimiento.

En estudios españoles menos recientes como los del grupo de Segura<sup>210</sup>, con tiempo de seguimiento similar al nuestro (mediana 37,5 meses) demuestran en el estudio multivariante como variables asociadas al riesgo de muerte, la hidronefrosis previa a la intervención (1,6 veces mayor), pacientes con tumor en estadio pT3 (2,9 veces mayor) y pT4 (5,5 veces mayor) con respecto a enfermos con tumor  $\leq$  pT2. En enfermos con afectación ganglionar (2,1 veces mayor que en pN0) y en pacientes con derivaciones urinarias externas (1,7 veces mayor que en enfermos con derivación urinaria interna). Compartimos como variables predictoras el estudio multivariante el estadio avanzado y la afectación ganglionar.

Dado que la mortalidad no ha descendido a lo largo de décadas, hemos intentado al igual que otros autores como el grupo de Solsona<sup>206</sup> o Monzó<sup>1</sup>, diferenciar a los pacientes en categorías o grupos de riesgo bien definidos por las diferencias en la SCE según las dos variables con significado en el estudio multivariante. En un intento de predecir el riesgo de fallecer por cáncer de vejiga e identificar a los pacientes en los que la cistectomía resulta un tratamiento insuficiente, y por tanto podrían beneficiarse de un tratamiento adyuvante. En las tablas de supervivencia hemos visto como el mayor riesgo de muerte ocurre en los grupos de intermedio y alto riesgo en los dos primeros años, incluso en los primeros meses, por lo que sería recomendable aplicar un tratamiento sistémico precoz, con el propósito final de aumentar la supervivencia en estos pacientes. Vemos justificado un tratamiento adyuvante de forma precoz en estos pacientes en estadios T3 y T4 y/o afectación ganglionar porque las probabilidades de muerte son del 14% a los 9 meses para el grupo de riesgo intermedio y del 32% para riesgo alto. Alcanzando la probabilidad de 50% de muerte a los 14 meses de la cirugía los de alto riesgo y a los 3,5 años los del grupo de riesgo intermedio.

Por tanto, con estas cifras de progresión y supervivencia, sobre todo en los grupos de intermedio y alto riesgo, vemos insuficiente el tratamiento aislado con cistectomía.

Ya se comprobó que dentro del grupo de riesgo intermedio no existían diferencias estadísticamente significativas en las curvas de SCE entre pT3a y pT3b por ello creemos deben incluirse en el mismo grupo de riesgo y aplicar el mismo tratamiento adyuvante en ambos casos, sin diferencias entre ambos. La homogeneidad en esta categoría T3,



## DISCUSIÓN

queda demostrada por otros autores como Bourdreaux et col<sup>211</sup>, con una serie de 790 cistectomías comprueban que no existen diferencias significativas en SLP ni en SCE cuando comparan pT3a con pT3b.

En aquellas situaciones que por la circunstancia que fuese no se pudiese aplicar tratamiento quimioterápico (ECOG, función renal...) el seguimiento debe ser estricto e intentar aplicar el tratamiento lo antes posible con el fin último de mejorar la supervivencia en dichos pacientes.

Cierto que no existen ensayos randomizados que demuestren la superioridad de la quimioterapia adyuvante en el tratamiento del TVMI, pero hasta que dispongamos de dichos estudios, abogamos por la quimioterapia como una de las pocas herramientas de las que disponemos para aumentar SCE.

Los modelos predictivos para el TVMI pueden estratificar a los pacientes según el riesgo de recurrencia, progresión y muerte. Accediendo el clínico a una herramienta más en la toma de decisiones, en el consejo al paciente y en la selección de una óptima terapia adyuvante. Además permite ajustar un calendario de seguimiento para cada grupo de pacientes según su riesgo de progresión y mortalidad. Optimizando las indicaciones de tratamiento, evitando los excesos de revisiones y el consecuente gasto sanitario.

Cierto es que los grupos de riesgo y nomogramas se basan en una metodología sólida que no pueden ser ignoradas, pero no por ello deben desplazar al juicio clínico. Conviene considerarlos una herramienta más, sopesando con otras consideraciones como la comorbilidad, el coste económico y los factores psíquicos y sociales del paciente.

Al igual que en los estadios patológicos T3 y T4 los pacientes con afectación ganglionar presentan mayor riesgo de progresión y muerte por su cáncer vesical. Por tanto y de acuerdo a las sugerencias de las guías clínicas europeas<sup>53</sup> (nivel de evidencia 4) recomendamos un seguimiento marcado por el estadio de la enfermedad y la afectación ganglionar. Agrupando a los pacientes en categorías según estas dos variables para identificar grupos de alto riesgo de progresión y muerte que puedan beneficiarse de un seguimiento estricto y tratamiento adyuvante en los grupos de intermedio y alto riesgo.

Ya vimos en el apartado anterior los datos obtenidos en las tablas de supervivencia de SLP según "Grupos de riesgo" (Tabla 87). Añadiendo a éstos las cifras de SCE según "Grupos de riesgo" (Tabla 92), y buscando la aplicación de estos datos en la práctica clínica, en base a las probabilidades de progresión y muerte por el cáncer vesical encontradas en las distintas categorías de la variables "Grupos de riesgo", reafirmamos una vez más nuestra propuesta de seguimiento para los pacientes sometidos a cistectomía (Tabla 139). En dicha tabla, podemos observar cómo el seguimiento se distancia en los grupos de riesgo "Muy bajo", "Bajo", "Intermedio" y "Alto" a los 2º, 3º, 4º y 4º años, respectivamente.

Del hecho de que a lo largo de las cuatro décadas estudiadas no se ha conseguido diagnosticar más tumores órgano-confinados, podemos deducir que falta el diagnóstico precoz en el cáncer vesical. En este sentido, varias han sido las propuestas, desde el diagnóstico precoz de este tumor o en la búsqueda de un gen o proteína que

discriminará los tumores con mejor pronóstico de los de mala evolución. Un ejemplo claro la expresión proteína ezrín en células de tumores vesicales superficiales como posible predictora de la progresión de la enfermedad<sup>212</sup>. O la proteína WWOX, la pérdida de la expresión de dicha proteína podría ser útil en la predicción de la progresión del tumor vesical<sup>213</sup>.

Desde otros campos como el de la biología molecular, Rioja Zuazu<sup>214,215</sup> demuestra como la expresión del receptor de esteroides y xenobióticos SXR se expresa en vejiga normal y tumoral, pero dicha expresión guarda una correlación con factores pronósticos con influencia en la supervivencia, sobretodo en pacientes en estadios pT3-T4N0.

Otros autores<sup>216</sup>, con el mismo propósito de mejorar las cifras de supervivencia, sugieren la realización de una linfadenectomía extendida, aunque todavía hoy no disponemos de estudios prospectivos aleatorizados que documenten los beneficios de la linfadenectomía extendida sobre la limitada a la fosa ileoobturatriz, hay una creciente evidencia que apoya la disección linfática extensa. Propósitos, intenciones comunes y esperanzadoras en el manejo del cáncer vesical.

## 6.2. Discusión del Estudio en $\geq$ de 75 años

### 6.2.1. Discusión del estudio descriptivo

La importancia del tumor vesical en pacientes mayores radica por un lado, en el incremento de la esperanza de vida, la población de edad avanzada aumenta progresivamente en los países desarrollados. En el caso concreto de nuestra comunidad autónoma, Aragón, ocupa los primeros lugares a nivel nacional en índice de envejecimiento de la población<sup>12</sup>. Y por otro lado, la incidencia del cáncer vesical aumenta con la edad.

En nuestra comunidad aragonesa la población mayor de 75 años representa un porcentaje elevado y en progresivo aumento, lo que conlleva un aumento en el diagnóstico del tumor vesical en personas mayores. Este grupo de pacientes plantea importantes dificultades en la decisión clínica diaria y en la elección del tratamiento más adecuado para ellos, pero todavía hoy sigue siendo la cistectomía en pacientes añosos un tema controvertido porque el tumor conlleva una alta morbilidad y alteración de la calidad de vida de los pacientes. Donde la abstención de tratamiento no tiene cabida, como puede ocurrir en el cáncer de próstata.

El “gold standar” en el tratamiento del tumor vesical infiltrante sigue siendo la cistectomía radical. Por tanto debemos considerar la ampliación de la indicación en este grupo de pacientes en aumento, que sufren un TVMI o un tumor vesical recurrente. Porque las tasas de morbimortalidad van descendiendo a lo largo de los años y el tumor vesical por su evolución y comportamiento requiere siempre de actuación.

Lo que conlleva a que la cistectomía sea un tratamiento en crecimiento como así lo demuestra nuestro propio estudio, con un aumento significativo del número de cistectomías, de un 2% en la década de los 80 hasta un 19% de las realizadas en los últimos años estudiados tienen  $\geq$  75 años. Por lo que creemos conveniente un capítulo especial para el estudio de este subgrupo de pacientes.

Pero resulta difícil definir los criterios para considerar un paciente añoso. En nuestro caso, hemos establecido el punto de corte en los 75 años para delimitar la ancianidad, basándonos en las tendencias de los últimos trabajos publicados<sup>138</sup>.

Otras series como March<sup>221</sup>, establecen el punto de corte en los 70 años según las definiciones de los períodos de vida que hace la gerontología. Otros autores como Donat<sup>217</sup> limitan el punto de corte en los 80 años.

Fairey et al<sup>218</sup> defienden una selección de los pacientes candidatos a cistectomía basada en la comorbilidad más que en la edad propiamente dicha, tomando como criterio fundamental el status psicológico y no la edad cronológica. Defendiendo el riesgo mayor de muerte debido al cáncer y no la operación en sí<sup>218</sup>.

Según concluye una revisión<sup>219</sup> de 2009, liderada por Froehner, la edad por si sola no contraindica la cistectomía radical ni ciertos tipos de derivación urinaria.

### **Variables pre-cistectomía**

Ya vimos en el apartado de resultados como en el estudio de las variables pre-cistectomía, sólo el sexo, la comorbilidad (y el hábito tabáquico rozando el límite de significación) son variables con diferencias estadísticamente significativas en los pacientes  $\geq$  de 75 años, por lo que merecen una mención especial.

- *Sexo*

En el caso de pacientes  $\geq$  de 75 años, existe un porcentaje mayor de mujeres (19%) frente al 9% del grupo de menor edad. Resultando estas diferencias estadísticamente significativas. Aunque es interesante destacar en la pirámide poblacional de Aragón a partir de los 60 años, la cifra de mujeres supera la de hombres, hasta duplicarla a partir de los 85 años. (26.013 mujeres vs. 13.059 varones mayores de 85 años), hecho que puede justificar esta diferencia significativa entre ambos grupos.

Otros autores como March<sup>221</sup>, encuentran mayor proporción de mujeres en el grupo de mayor edad sin ser estadísticamente significativa.

- *Comorbilidad*

Los pacientes  $\geq$  de 75 años presentan lógicamente en nuestra serie una mayor comorbilidad estadísticamente significativa, 58% de los casos frente al 40% del grupo de menor edad.

Si observamos la distribución de los tipos de comorbilidad parece ser homogénea, con la única salvedad, que prevalece la cardiovascular, hecho que se expresa en la literatura científica y en la práctica clínica. En contraste, March<sup>221</sup> no encuentra diferencias, pero él mismo atribuye estas diferencias no significativas entre los subgrupos de edad a la cantidad de la muestra (57 pacientes).

Salvo en estas dos variables descritas, sexo y comorbilidad, junto al hábito tabáquico los resultados de las otras variables pre-cistectomía estudiadas (Tabla 12) son homogéneos en estos pacientes  $\geq$  de 75 años comparados con el resto de pacientes sometidos a cistectomía.

### **Variables peri-cistectomía.**

En el apartado de resultados (Tabla 101) vimos como las variables, linfadenectomía, tipo de derivación, reimplante ureteral y estadio patológico mantienen diferencias estadísticamente significativas en los pacientes  $\geq$  de 75 años.

- *Estadio patológico.*

Desde el punto de vista del estadio patológico, ambos grupos ( $\geq$  y  $<$  de 75 años) son homogéneos, sin diferencias en cuanto a órgano-confinación patológica ( $p = NS$ ). Pero sí existen diferencias en el estudio de estadio por estadio, entre ambos grupos, que radican en que en pacientes  $\geq$  de 75 años existe mayor porcentaje de pT2 (32% vs 19%) y menor porcentaje de pT0 (3% vs 20%).

En cuanto a la extensión, el 50% de los tumores vesicales invaden la grasa perivesical o más (pT3-pT4), ocurriendo en ambos grupos de edad. En contraste con el grupo de Collado y Solsona<sup>138</sup> que presentan un alto porcentaje de pacientes mayores de 75 años con tumor no órgano-confinado (80,4%), significativamente superior al grupo control, de menor edad (58,2%). Dato que atribuyen al retraso en la decisión final de realizar

## DISCUSIÓN

una cirugía radical. Pero por otro lado la mayoría de series, al igual que nosotros, no encuentran diferencias significativas entre ambos grupos ni en la órgano-confinación ni en la afectación ganglionar con respecto al grupo más joven<sup>142,143,221</sup>.

- *Derivaciones urinarias*

Existe una clara tendencia a la realización de derivaciones externas en pacientes añosos, siendo estadísticamente significativa la diferencia, realizándose mayor proporción de Bricker y ureterostomías cutáneas y menores derivaciones continentes, al igual que la mayoría de las series<sup>138,221</sup>.

Por tanto, comprobamos también con las variables “peri-cistectomía” que estamos ante un grupo homogéneo respecto al resto de pacientes sometidos a cistectomía. Puesto que no existen diferencias salvo en la realización de LFD (tendencia a menor realización en  $\geq 75$  años), tipo de derivación (más derivaciones externas), reimplante ureteral (más Wallace II), y determinados aspectos del estadio patológico (más pT2 y menos pT0).

### **Variables Post-cistectomía**

Dentro de las variables postcistectomía destacaremos:

- *Seguimiento*

En el subgrupo de pacientes  $\geq 75$  años la mediana de seguimiento fue de 17,5 meses. En una muestra de 64 pacientes, consideramos un período de seguimiento insuficiente, mediana 17,5 meses (IQR 46,5) y debido a que el 60% de cistectomías se han llevado a cabo en los últimos 7 años del estudio, posiblemente explicaría que ninguna variable conserve significación estadística en el estudio multivariante. Sin embargo, series como la de Bolenz<sup>220</sup> presentan una mediana de seguimiento de 14,7 meses (rango 0.3-111,5), y obtienen en el estudio multivariante que la puntuación en el índice de Karnofsky, la comorbilidad y el estadio patológico son factores predictores de una disminución en la supervivencia global.

- *Complicaciones Perioperatorias Mayores, Menores y Tardías*

Existen diferencias significativas ( $p=0,01$ ) en lo que a complicaciones mayores perioperatorias se refiere, apareciendo en un 23% de los  $\geq$  de 75 años, frente al 12% de los más jóvenes. Aunque el hallazgo más común en la literatura es que las cifras de morbilidad perioperatoria sean similares en ambos grupos<sup>138,139,217,224</sup>.

Si observamos la Tabla 113 y analizamos individualmente todos los tipos de complicaciones, ninguna diferencia resulta significativa. En el límite de dicha significación estaría el TEP (trombo embolismo pulmonar). Dato que deberemos tener en cuenta, en el postoperatorio de estos pacientes. Debiendo ser insistentes en la profilaxis de la TVP (trombosis venosa periférica) con el tratamiento con HBPM (heparinas de bajo peso molecular) y la movilización precoz del paciente. En el grupo de Collado<sup>138</sup> presentan una mortalidad perioperatoria del 5% atribuida a fallo cardiaco y también al TEP.

Estas diferencias podrían explicarse por la existencia de varias complicaciones en el mismo paciente. En el caso de siete pacientes hay más de una complicación, dato que podría alterar los resultados.

Aunque curiosamente autores como March<sup>221</sup> et al, del grupo del Hospital Clínico de Valencia, presentan varias similitudes con nuestra serie. En el grupo de mayor edad también presentan diferencias significativas en las complicaciones mayores con respecto al grupo más joven (43,9% frente a un 23,6%,  $p < 0,05$ ) diferencias comparables a nuestros resultados, 23% en el grupo de mayor edad y 12% en el grupo más joven. Respecto a las complicaciones menores, ambos grupos, encontramos diferencias, pero no significativas. En el caso de las tardías, con un resultado significativo a favor de los pacientes añosos, pero teniendo en cuenta que el tiempo de seguimiento en estos pacientes es menor.

En su caso presentan una mortalidad perioperatoria de 3,6% en el grupo de menor edad frente al 8,8% en los  $\geq$  de 75 años, frente a nuestro 5% en el grupo más joven y el 16% del grupo de mayor edad.

En la literatura las tasas de mortalidad perioperatoria varían según los autores del 2,8 al 11%<sup>222,223</sup>, siendo las causas más frecuentes el fallo cardíaco, TEP o la sepsis<sup>217,224</sup>. Contrasta con nuestro elevado porcentaje de muerte perioperatoria, 16% de los pacientes  $\geq$  de 75 años, y con diferencias estadísticamente significativas, respecto al grupo de menor edad (mortalidad perioperatoria 5%), cuando la mayoría de autores no encuentran diferencias significativas en las cifras de mortalidad perioperatoria entre pacientes seniles y jóvenes, como es el caso de Solsona<sup>138</sup> o Wood<sup>225</sup> o el mismo grupo de March<sup>221</sup>. Aunque datos recientes demuestran un riesgo de 3 y 5 veces mayor de muerte en los pacientes septuagenarios y octogenarios respectivamente<sup>226</sup>.

En la revisión de Froehner<sup>219</sup> et al, demuestran una relación estadísticamente significativa entre muerte perioperatoria y volumen de cistectomías por hospital. En nuestro estudio hemos encontrado el TEP como mayor causa de mortalidad, rozando los límites de la significación, por ello recomendamos una movilización precoz y una dosis ajustada de HBPM en estos pacientes. Pero las cifras de mortalidad perioperatoria resultan llamativas, lo que nos ha llevado a analizar la mortalidad por años. Los datos aunque resultan muy dispares desde 0% en algún año hasta cerca del 25%, van correlacionados con un aumento progresivo en la mediana de edad de los pacientes  $\geq$  de 75 años (Figura 76).

## 6.2.2. Discusión del estudio del modelo predictivo.

### 6.2.2.1. Estudio de la SLP

Con la mediana de seguimiento de nuestra serie de 17,5 meses (IQR 46,5), no hay más progresión en los pacientes  $\geq$ 75 años, ni tampoco diferencias en el tipo de progresión. En el grupo de March<sup>221</sup> encuentran diferencias en la SLP, pero no resultan estadísticamente significativas. Igualmente el grupo de Collado y Solsona<sup>138</sup> muestra unas curvas de progresión y SLP similares en ambos grupos, a pesar de que en su estudio los pacientes  $\geq$  de 75 años contaban con una mayor proporción de tumores no órgano-confinados.

De todas las variables estudiadas en la totalidad de pacientes de la serie (N= 563, ver Tabla 11) Sólo el estatus ganglionar (pN0 vs. pN+) conserva significación estadística en la SLP, que no se conserva en el estudio multivariante cruzando pN con otras variables con significación univariante en los cálculos con todos los pacientes (Antecedente de

## DISCUSIÓN

TVS, Órgano-confinación, Grado, Cis acompañante). La posible explicación radicaría en el período de seguimiento en estos pacientes es significativamente menor (17,5 vs 37,8 meses en pacientes  $\geq$  y  $<$  de 75 años, respectivamente), como lo demuestra la significación de 0,01 en la prueba no paramétrica comparando ambas medianas de seguimiento (datos no mostrados).

### 6.2.2.2. Estudio de la SCE

En cuanto a la supervivencia cáncer específica, obtuvimos una media de 141 meses (106,35-176,09) en el grupo de pacientes  $\geq$  75 años frente a los 169 meses del grupo más joven, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Por tanto, se mantiene la homogeneidad en este grupo de pacientes  $\geq$  de 75 años, en lo que a SLP y SCE se refiere. Hemos visto que aunque poseen mayor número de complicaciones mayores (especialmente tromboembólicas) y mayor prevalencia del evento “mortalidad periperatoria”, ni progresan más ni fallecen más por el carcinoma urotelial.

Idénticas conclusiones obtienen otros autores, como March<sup>221</sup>, con una media en el tiempo de seguimiento de  $27,9 \pm 24,12$  meses (1,12-93,14), presentan una mediana de SCE de 86,9 meses (24,81-149,12) para los más jóvenes frente a la del grupo  $\geq$ 70 años, con una mediana de 64,3 (15,05 -133,15) meses, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ). De la misma manera Collado<sup>138</sup>, concluye su estudio sin diferencias estadísticamente significativas en la SCE.

En el resto del estudio no hemos hecho mención a la supervivencia global, sólo la SCE, pero si lo hemos creído conveniente en este subgrupo, como un dato más en la comparación con otra series. En los pacientes  $\geq$ 75 años de nuestra estudio, la mediana de SG es de 52,8 meses (IC 95% 29,3-76,3) a partir de la fecha de la cistectomía (media= 78,6 meses IC 95% 49,5-107,8). Farnham et al<sup>227</sup> tienen una supervivencia global para los pacientes órgano-confinados ( $\leq$ PT2b) de 31 meses y una supervivencia de 18 meses para los no órgano-confinados ( $\geq$ pT3). Estas diferencias que presentan justifican la realización de la cistectomía sin demora, aunque se trate de un paciente añoso.

En la Tabla 141 mostramos un resumen de las referencias más destacadas en estudios de series de pacientes  $\geq$  de 75 años.

Tabla 141. Distintos estudios en pacientes añosos cistectomizados.

Referencia	Análisis	Período	Seguimiento Mediana- meses	Nº pacientes	Conclusiones
<b>Collado</b> <sup>138</sup>	Univariante	1980- 2004	22(1-144)	39	No diferencias en mortalidad, complicaciones, SLP, SCE
<b>Bolenz</b> <sup>220</sup>	Multivariante	1998- 2008	14,7(0,3- 11,59)	81	Índice de KPS, comorbilidad y estadio tumoral factores pronósticos en SG
<b>March</b> <sup>221</sup>	Multivariante	7 años	27,9(1,12- 93,14)	57	No diferencias en, muerte perioperatoria, SLP, SCE. Edad y cardiopatía factores independientes en la aparición de complicaciones perioperatorias mayores
<b>Donat</b> <sup>217</sup>	Univariante	1995- 2005	-	117	No diferencias en complicaciones mayores ni menores ni en SCE.
<b>Weizer</b> <sup>229</sup>	Multivariante	1995- 2004	41	114	Índice de KPS factor pronóstico independiente en la SG
<b>HUMS</b>	Multivariante	1975- 2007	17,5(1,3- 216,1)	64	No diferencias en SLP, ni SCE

Gregg et al<sup>228</sup>, expresan las deficiencias del estado nutricional como un potente predictor de la mortalidad perioperatoria y supervivencia global. Demuestran como es necesario un índice del estatus nutricional preoperatorio con medida de la pérdida de peso preoperatoria, el índice de masa muscular y las cifras de albúmina en sangre. Weizer<sup>148, 229</sup> et al, concluyen que la mayoría de pacientes añosos son capaces de soportar una cistectomía radical. Al igual que Gregg<sup>228</sup> considera importante la variable, pérdida de peso preoperatoria, junto con el índice de Karnofsky (KPS). Pero sólo el Status performans se comporta como variable independiente en el estudio multivariante, el paciente con un índice de Karnofsky de 80 o menos, tiene 1,8 veces más riesgo de muerte que una puntuación de 90 o más en dicho índice.

Son muy pocos los trabajos que hacen referencia a la prevalencia de desnutrición en la enfermedad neoplásica<sup>230, 231</sup>, a pesar de que se presenta con gran frecuencia. Los



## DISCUSIÓN

primeros estudios son el del grupo americano ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)<sup>232</sup> donde se evaluaron retrospectivamente la pérdida de peso en más de 3.000 pacientes oncológicos.

De acuerdo con dichos autores creemos necesario la realización de un estudio nutricional por parte del servicio de Endocrinología previo a la cistectomía en el paciente añoso. Un excelente manejo preoperatorio y el conocimiento del estado nutricional permitirán instaurar un tratamiento previo para afrontar la cirugía en mejores condiciones y así contribuir a la prevención de la morbimortalidad de estos pacientes.

### 6.3. Discusión del coste económico

El cáncer de vejiga es el más caro de los tumores urológicos. En EEUU, donde todo tiene su evaluación en dólares, cada tumor de este tipo pasa una factura de casi 100.000 dólares, superior a la que tienen los cánceres de pulmón, próstata, mama o colon<sup>233</sup>. Tanto dinero se debe a que esta enfermedad es insidiosa, provoca constantes recidivas y obliga a múltiples actuaciones terapéuticas que generan costes muy elevados. Pocos son los datos económicos publicados sobre gasto por proceso urológico, en EEUU muestran cifras aproximadas de 20.000\$ para la cistectomía, 5.000\$ para la RTU de Tm vesical y 300\$ para la cistoscopia<sup>55</sup>. Estos datos pueden servirnos para hacernos una aproximación del coste de dicho tumor, pero no son comparables al coste en España. Dentro nuestro país difiere las cifras según la comunidad, motivado por la dificultad que conlleva calcular el gasto personal, material, etc., variable también según el nivel hospitalario, dificultando una facturación óptima del proceso.

La cistectomía a simple vista puede parecer una técnica con gran coste, pero gracias a los avances técnicos con una disminución en tiempos quirúrgicos, transfusiones y complicaciones, han disminuido también su gasto. Pero comparada con la opción conservadora de la embolización vemos que no resulta tan cara.

En nuestro estudio hemos comparado dos opciones de tratamiento en los pacientes  $\geq$  de 75 años, una de ellas más conservadora la embolización de Arterias Hipogástricas con el "gold standard" del tratamiento del TVMI, la cistectomía radical. Uno de los problemas en este tipo de tumor es que la abstención terapéutica no tiene lugar, como puede ocurrir en el Carcinoma de próstata, porque su elevada morbilidad requiere siempre de actuación.

Con todas las dificultades que conlleva calcular el coste económico por procesos, médicos o quirúrgicos, hemos intentado aproximarnos al coste de ambos procesos según los datos publicados en el BOA<sup>161</sup>. Destacando que en la propia publicación oficial hace referencia a los cambios que pueden sufrir dichas cifras al ser para centro ajenos (" las modalidades de prestación sanitaria, los servicios incluidos, así como las tarifas máximas por las que pueden ser concertados, señalándose en la misma la posibilidad de ser modificado por la supresión de prestaciones, modificación o ampliación de servicios y la inclusión de nuevas exigencias técnico asistenciales, así como la revisión de las correspondientes tarifas.")<sup>161</sup>.

El coste medio por paciente que conlleva en nuestro estudio el optar por la embolización es de 5880,72 € y la opción de la cistectomía supone un coste medio por paciente de 6668,21 € (Tabla 134 y Tabla 135).

Dado que el grupo de  $\geq$  de 75 años, son pacientes de similares características, de órgano-confinación patológica, SLP y SCE que aquellos menores de 75 años y desde el punto de vista económico, la cistectomía no resulta una opción cara y sí resolutive, la indicación de cistectomía debería quedar marcada por estado ECOG del paciente, sin ser la edad un límite en su indicación. Debiendo conocer el paciente y familiares que existe más riesgo de complicaciones y mortalidad postoperatoria que el grupo de menos de 75 años.

## DISCUSIÓN

Creemos conveniente recomendar la realización de un estudio nutricional previo a la cirugía en estos pacientes y aplicar una pauta de HBPM de 40mg como profilaxis del TEP, al considerarlo una complicación mayor frecuente en nuestro medio en este grupo de pacientes.

## 7. CONCLUSIONES

Las conclusiones a las que hemos llegado tras el estudio de los pacientes con cáncer vesical sometidos a cistectomía en el Sector Sanitario Zaragoza II de la Comunidad de Aragón son las siguientes:

1. No se ha observado un aumento significativo del porcentaje de tumores patológicamente organoconfinados en los pacientes cistectomizados a lo largo de los 30 años del estudio.
2. No se han observado diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia cáncer específica en los pacientes cistectomizados por cáncer vesical a lo largo de las cuatro épocas estudiadas.
3. La mortalidad perioperatoria tras cistectomía radical ha sufrido un descenso significativo de un 22% a un 5% desde los años 70 a la década del 2000.
4. En las cistectomías radicales realizadas por tumor vesical superficial se observa una infraestadificación del 33%, que llega a ser de un 59% en el estadio clínico T1G3.
5. La no órganoconfinación y la afectación ganglionar en la pieza de cistectomía radical son los factores que conservan valor pronóstico independiente de supervivencia cáncer-específica y de supervivencia libre de progresión en el estudio multivariante.
6. Los pacientes con estadio tumoral no órgano-confinado presentan 2,9 veces mayor riesgo de progresión y un mayor riesgo de muerte por su cáncer vesical con una OR de 2,4, frente a los tumores organoconfinados.
7. Los pacientes con afectación ganglionar presentan 2,3 veces mayor riesgo de progresión y un mayor riesgo de muerte por su cáncer vesical con una OR de 2,3, frente a los pacientes que no la presentan.
8. De manera retrospectiva, hemos identificado 4 grupos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio y alto) con valor pronóstico independiente de supervivencia libre de progresión y de supervivencia cáncer específica tras cistectomía radical.
9. Los pacientes de alto riesgo postcistectomía tienen un riesgo de 9,7 veces más de progresar y de 10,1 veces más de morir que los de muy bajo riesgo.
10. El 84% de los pacientes de riesgo intermedio y alto progresan en los dos primeros años post-cistectomía.
11. El 63% y 76% de los pacientes de riesgo intermedio y alto, respectivamente, fallecen en los dos primeros años post-cistectomía.

## CONCLUSIONES

12. No existen diferencias estadísticamente significativas en la órgano-confinación patológica ni en la afectación ganglionar en la pieza de cistectomía entre los pacientes de edad igual o superior a 75 años y los menores de 75 años.
13. Con un seguimiento medio de 17,5 meses, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión ni en la cáncer específica entre los pacientes de edad igual o superior a 75 años y los menores de 75 años sometidos a cistectomía radical.

## **8. ANEXOS**



## 8.1. Índice Figuras

Figura 1. Incidencia cáncer varones España 2008.....	11
Figura 2. Tasa mortalidad en España por cáncer vesical.....	13
Figura 3. Pirámide población Aragón 1991-2008. ....	15
Figura 4. Sector II Zaragoza (municipios).....	16
Figura 5. Sector II Zaragoza (Capital).....	16
Figura 6. Pirámide poblacional del Sector II 2009.....	17
Figura 7. N° Cistectomías por Décadas. ....	52
Figura 8. Mediana edad cistectomía por décadas. ....	55
Figura 9. Edad en Cistectomía.....	55
Figura 10. N° unidades transfundidas.....	58
Figura 11. Tipo Derivación Urinaria. ....	58
Figura 12. Reimplantación Ureteral .....	59
Figura 13. Órgano-Confinación Patológica.....	60
Figura 14. Distribución pT por décadas .....	60
Figura 15. Grado tumoral .....	61
Figura 16. pN 2002 agrupado.....	61
Figura 17. Estudio histológico de las cistectomías por TVS.....	62
Figura 18. Infraestadificación según estadio clínico. ....	63
Figura 19. Infraestadificación por décadas.....	64
Figura 20. Evolución de infraestadificación en los TVS sometidos a cistectomía sin haber progresado aún a infiltrantes.....	64
Figura 21. Infraestadificación según el tipo de TVS en la última década. ....	65
Figura 22. Indicación de cistectomía en T1G3, n° pacientes.....	65
Figura 23. Mediana estancia hospitalaria por décadas. ....	67
Figura 24. Complicaciones perioperatorias mayores .....	69
Figura 25. Complicaciones mayores por décadas .....	69
Figura 26. Complicaciones perioperatorias menores .....	70
Figura 27. Complicaciones menores por décadas .....	71
Figura 28. Complicaciones tardías .....	72
Figura 29. Complicaciones tardías .....	72
Figura 30. Tipos de progresión y % de presentación .....	74
Figura 31. SLP en n=563 .....	74
Figura 32. SLP en pacientes con progresión .....	75
Figura 33. SLP según tipos de progresión.....	76
Figura 34. Progresión vs cistectomías por décadas. ....	76
Figura 35. SLP antecedentes de TVS. ....	78
Figura 36. SLP según tipo de tumor.....	78
Figura 37. SLP en T1G3 cistectomizados .....	79
Figura 38. SLP. Factor: cistectomía por.....	80
Figura 39. SLP órgano-confinación patológica.....	80
Figura 40. SLP pN (TNM 2002). ....	81
Figura 41. SLP grado agrupado.....	82
Figura 42. SLP afectación uréteres terminales. ....	82
Figura 43. SLP QT adyuvante. ....	83
Figura 44. Función LML para modelos 1 – 2 (SLP). ....	85
Figura 45. Función LML para modelos 1 – 2 (SLP). ....	85



## Índice Figuras

Figura 46. SCE. ....	86
Figura 47. SCE por décadas. ....	87
Figura 48. SCE antecedentes TVS. ....	88
Figura 49. SCE según tipo de tumor.....	89
Figura 50. SCE en T1G3 cistectomizados.....	89
Figura 51. SCE. T1G3 vs resto cistectomías.....	90
Figura 52. SCE órgano-confinación patológica. ....	91
Figura 53. SCE. Factor: pN.....	91
Figura 54. SCE Grado tumoral. ....	92
Figura 55. SCE QT adyuvante.....	92
Figura 56. Función LML para modelos 1 - 2. ....	94
Figura 57. Función LML para modelos 1 - 2. ....	94
Figura 58. SLP según grupos de riesgo. ....	96
Figura 59. SLP por grupos de riesgo. 2 primeros años de seguimiento.....	96
Figura 60. SCE según grupos de riesgo.....	98
Figura 61. SCE por grupos de riesgo. 2 primeros años de seguimiento.....	99
Figura 62. Cistectomías por edad. ( $\geq$ y $<$ de 75 años).....	102
Figura 63. Comorbilidad en los dos grupos de edad.....	104
Figura 64. Tipos Comorbilidad en los dos grupos.....	104
Figura 65. Linfadenectomía en $<$ y $>$ 75 años. ....	106
Figura 66. Tipo de derivación en ambos grupos.....	107
Figura 67. Tipo de derivaciones en pacientes $\geq$ 75 años.....	107
Figura 68. Reimplante ureteral según grupo de edad.....	108
Figura 69. Órgano-confinación según grupos de edad.....	108
Figura 70. Estadio patológico según grupos de edad.....	109
Figura 71. Mediana estancia hospitalaria en ambos grupos.....	110
Figura 72. Complicaciones mayores por grupos de edad.....	111
Figura 73. Mortalidad perioperatoria en ambos grupos de edad.....	111
Figura 74. Mortalidad perioperatoria por décadas.....	112
Figura 75. Mediana de edad por décadas.....	112
Figura 76. Medianas de edad en la última década.....	113
Figura 77. Complicaciones menores por grupos de edad.....	114
Figura 78. Complicaciones tardías en ambos grupos.....	115
Figura 79. SLP en pacientes $\geq$ 75 años.....	116
Figura 80. Tipo de progresión vs edad.....	116
Figura 81. SLP. Afectación ganglionar en ambos grupos de edad.....	117
Figura 82. SCE en ambos grupos de edad.....	118
Figura 83. Pacientes cistectomizados $\geq$ 75 años.....	120
Figura 84. Pacientes Embolizados.....	120
Figura 85. Mediana de estancia embolizados vs cistectomizados.....	121
Figura 86. N° veces por hematuria previa a embolización.....	122
Figura 87. N° de embolizaciones.....	123
Figura 88. N° de RTU posteriores a la embolización.....	123
Figura 89. N° veces urgencias por hematuria.....	124
Figura 90. S. Global, embolizados vs cistectomizados.....	124
Figura 91. Recomendaciones de la Guía NCCN 2011.....	133

## 8.2. Índice Tablas

Tabla 1. Principales Datos Demográficos de Aragón.....	14
Tabla 2. Estructura De La Población Por Edad Y Sexo. Año 2009 .....	14
Tabla 3. Población sectores sanitarios de Aragón. Distribución por sexo (2006).....	17
Tabla 4. Complicaciones perioperatorias mayores y menores. ....	30
Tabla 5. Clasificación de Clavien.....	32
Tabla 6. Clasificación TNM 2002 .....	46
Tabla 7. Relación entre la clasificación OMS 1973 y 2004 .....	47
Tabla 8. Datos económicos.....	50
Tabla 9. N° Cistectomías por década.....	52
Tabla 10. Seguimiento.....	52
Tabla 11. Variables estudiadas .....	53
Tabla 12. Variables Pre-Cistectomía.....	54
Tabla 13. Edad en la fecha de la cistectomía. Todos los pacientes .....	55
Tabla 14. Edad en cistectomías por décadas .....	55
Tabla 15. Antecedentes de TVS .....	56
Tabla 16. Variables peri-cistectomía.....	57
Tabla 17. N° unidades trasfundidas .....	57
Tabla 18. Unidades transfundidas .....	58
Tabla 19. Tipo derivación urinaria según décadas.....	58
Tabla 20. Tipo derivación por décadas vs fecha cistectomía .....	58
Tabla 21. Número y tipos de derivaciones por décadas .....	59
Tabla 22. Reimplante ureteral por décadas .....	59
Tabla 23. Órgano-confinación patológica por décadas.....	60
Tabla 24. pT2002 vs fecha cistectomía por décadas .....	61
Tabla 25. Grado tumoral por décadas.....	61
Tabla 26. Afectación ganglionar por décadas .....	61
Tabla 27. Cistectomía por TVS, infraestadificación.....	62
Tabla 28. Infraestadificación en los diferentes TVS .....	63
Tabla 29. Infraestadificación por décadas .....	64
Tabla 30. Infraestadificación en la última década .....	65
Tabla 31. Órgano-confinación en los T1G3 cistectomizados.....	66
Tabla 32. T1G3 vs. Órgano-confinación patológica .....	66
Tabla 33. Estancia hospitalaria. Mediana.....	67
Tabla 34. Estancia hospitalaria por décadas.....	67
Tabla 35. Seguimiento. Mediana.....	67
Tabla 36. Complicaciones perioperatorias mayores. N=563.....	68
Tabla 37. Complicaciones perioperatorias menores. N= 563.....	70
Tabla 38. Complicaciones tardías. N=563 .....	71
Tabla 39. Fenómeno de la progresión .....	74
Tabla 40. Media SLP de toda la serie.....	74
Tabla 41. Tabla supervivencia (SLP) .....	75
Tabla 42. Mediana SLP en pacientes con progresión.....	75
Tabla 43. SLP. Factor: Tipo de progresión.....	76
Tabla 44. Fenómeno de la progresión por décadas .....	76
Tabla 45. Variables no influyentes en SLP .....	77
Tabla 46. Variables influyentes en la SLP .....	77

## Índice Tablas

Tabla 47. SLP. Factor: Antecedentes de TVS.....	78
Tabla 48. SLP. Factor antecedente de TVS.....	78
Tabla 49. SLP. Tipo de TVMI según diagnóstico.....	78
Tabla 50. SLP. Factor cistectomía en T1G3.....	79
Tabla 51. SLP. Factor: cistectomía en T1G3 vs resto cistectomías.....	79
Tabla 52. SLP. Factor: T1G3 vs resto cistectomías.....	80
Tabla 53. Tabla eventos SLP. Órgano-confinación patológica.....	80
Tabla 54. SLP. Factor órgano-confinación.....	80
Tabla 55. Tabla de eventos. SLP. pN.....	81
Tabla 56. SLP. Factor: pN.....	81
Tabla 57. SLP. Grado tumoral.....	81
Tabla 58. SLP: Factor Grado (G3 vs. G1-2).....	82
Tabla 59. Tabla eventos. SLP. Uréteres terminales.....	82
Tabla 60. SLP. Factor: uréteres terminales.....	82
Tabla 61. SLP. Factor: QT adyuvante.....	83
Tabla 62. SLP. Factor: QT adyuvante.....	83
Tabla 63. Modelo predictivo SLP.....	84
Tabla 64. Media. SCE.....	86
Tabla 65. SCE. Tabla de supervivencia.....	86
Tabla 66. SCE por décadas.....	87
Tabla 67. Variables no significativas en SCE.....	87
Tabla 68. Variables con significación estadística.....	88
Tabla 69. SCE. Tabla de eventos. Antecedentes de TVS.....	88
Tabla 70. SCE. Factor: antecedentes de TVS.....	88
Tabla 71. SCE según tipo de TVMI.....	89
Tabla 72. SCE. Factor T1G3 cistectomizados.....	89
Tabla 73. SCE. Tabla de eventos. T1G3 vs resto cistectomías.....	90
Tabla 74. SCE. Factor: cistectomía por T1G3 vs resto cistectomías.....	90
Tabla 75. SCE. Tabla de eventos. Órgano-confinación patológica.....	90
Tabla 76. SCE. Factor: órgano-confinación.....	91
Tabla 77. SCE. Tabla de eventos. pN.....	91
Tabla 78. SCE. Factor: pN (TNM 2002).....	91
Tabla 79. SCE. Tabla de eventos. Grado tumoral.....	92
Tabla 80. SCE. Factor: grado tumoral.....	92
Tabla 81. SCE. Tabla de eventos. QT adyuvante.....	92
Tabla 82. SCE. Factor: QT adyuvante.....	92
Tabla 83. Modelo predictivo SCE.....	93
Tabla 84. Grupos de riesgo.....	95
Tabla 85. SLP. Factor: grupos de riesgo.....	96
Tabla 86. Grupos de riesgo SLP. Tabla de eventos.....	96
Tabla 87. Tabla de supervivencia (SLP) según "Grupos de riesgo".....	97
Tabla 88. Subvariables que conservan significación estadística independiente.....	97
Tabla 89. SCE. Grupos de riesgo.....	98
Tabla 90. SCE. Factor: grupos de riesgo.....	98
Tabla 91. SCE. Tabla de eventos. "Grupos de riesgo".....	99
Tabla 92. Tabla de supervivencia (SCE) según grupos de riesgo.....	99
Tabla 93. Análisis multivariante SCE.....	100
Tabla 94. Indicación de cistectomía en pacientes $\geq 75$ años.....	101
Tabla 95. Cistectomías por edad.....	101
Tabla 96. Edad en cistectomía por décadas.....	102

Tabla 97. Variables Pre-cistectomía. Pacientes $\geq$ de 75 años (N= 64).....	103
Tabla 98. Variables pre-cistectomía con diferencias estadísticamente significativas ...	103
Tabla 99. Comorbilidad vs edad en cistectomía.....	104
Tabla 100. Variables Peri-cistectomía $\geq$ 75 años .....	105
Tabla 101. Variables peri-cistectomía con diferencias significativas .....	105
Tabla 102. Linfadenectomía vs cistectomía por edad .....	106
Tabla 103. Tipo derivación vs cistectomía por edad.....	107
Tabla 104. Reimplante ureteral vs cistectomía por edad.....	108
Tabla 105. Órgano-confinación vs cistectomía por edad. ....	109
Tabla 106. Estadio pT vs cistectomía por edad.....	109
Tabla 107. Estancia hospitalaria. Pacientes $\geq$ 75 años. ....	110
Tabla 108. Estancia hospitalaria vs cistectomía por edad. ....	110
Tabla 109. Seguimiento pacientes $\geq$ 75 años .....	110
Tabla 110. Complicaciones mayores vs cistectomía por edad .....	111
Tabla 111. Mortalidad perioperatoria vs cistectomía por edad .....	111
Tabla 112. Mortalidad perioperatoria vs fecha cistectomía .....	112
Tabla 113. Complicaciones mayores en ambos grupos de edad. ....	113
Tabla 114. Complicaciones menores vs cistectomías por edad.....	114
Tabla 115. Complicaciones perioperatorias menores en pacientes $\geq$ 75 años.....	114
Tabla 116. Complicaciones tardías vs cistectomía por edad .....	115
Tabla 117. Complicaciones tardías en pacientes $\geq$ 75 años. ....	115
Tabla 118. SLP en pacientes $\geq$ 75 años .....	116
Tabla 119. Tipo de progresión vs edad .....	116
Tabla 120. SLP. Factor afectación ganglionar .....	117
Tabla 121. SCE. Factor: cistectomía por edad .....	118
Tabla 122. Variables estudiadas en pacientes sometidos a embolización.....	119
Tabla 123. Distribución de pacientes embolizados vs cistectomizados.....	120
Tabla 124. N° RTU previas en ambos grupos. ....	120
Tabla 125 . Medianas de edad en ambos grupos. ....	121
Tabla 126. Estancia hospitalaria embolizados vs cistectomizados.....	121
Tabla 127. Mediana N° urgencias pre-embolización.....	122
Tabla 128. Mediana n° de embolizaciones. ....	123
Tabla 129. N° RTU posteriores a la embolización. ....	123
Tabla 130. N° urgencias por hematuria .....	124
Tabla 131. SG. Factor: embolizados vs cistectomizados. ....	124
Tabla 132. SG. Embolizados vs cistectomizados.....	125
Tabla 133. Datos económicos.....	126
Tabla 134. Cálculo del coste económico/paciente en embolización. ....	127
Tabla 135. Cálculo del coste económico/paciente en cistectomía.....	127
Tabla 136. Grupos de riesgo en T1G3.....	133
Tabla 137. Mortalidad y morbilidad en diferentes series. ....	135
Tabla 138. Estudio de SLP en diferentes series.....	137
Tabla 139. Recomendaciones de seguimiento:.....	140
Tabla 140. Estudio de SCE por diferentes series.....	141
Tabla 141. Distintos estudios en pacientes añosos cistectomizados. ....	151



## 9. BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Monzó JI, Herranz F, Diez JM, Cabello R, Silmi A, Hernández C. Factores pronósticos en la supervivencia de los pacientes con carcinoma transicional de vejiga tratados con cistectomía radical. *Actas Urol Esp.* 2009;33:249-57.
- <sup>2</sup> Asociación Española contra el Cáncer. <http://www.todocancer.com>
- <sup>3</sup> Globocan 2008. International Agency for research on Cancer. Acceso enero de 2011. Disponible en [www.globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr)
- <sup>4</sup> Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L and Thomas DB (eds) (2003). *Cancer incidence in five continents, Vol VIII*, IARC Scientific Publications No. 155, Lyon, UARC.
- <sup>5</sup> American Cancer Society. <http://www.cancer.org>.
- <sup>6</sup> Ferlay J. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007;18:581-92
- <sup>7</sup> Serrano P. Estudio del cáncer de vejiga en el área sanitaria II de la provincia de Zaragoza: Datos epidemiológicos, anatomoclínicos y modelo predictivo de evolución clínica durante el periodo 1994-2003 [Tesis Doctoral ]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2007.
- <sup>8</sup> Estado de salud de la población aragonesa, sus determinantes y las actuaciones del departamento de salud y consumo 2010. <http://www.aragon.es/estáticos/gobiernoaragón/temas>.
- <sup>9</sup> Gil Sanz MJ. Proyecto Técnico de Gestión de la Sección de Urología. Servicio de Urología. Hospital Universitario Miguel Servet. 2008.
- <sup>10</sup> Centro Nacional de Epidemiología. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Mortalidad por Cáncer en España. Consultado 2011. Disponible en: <http://cne.isciii.es>
- <sup>11</sup> World Health Organization. <http://www.who.int>
- <sup>12</sup> Instituto Nacional de Estadística. En <http://www.ine.es>.
- <sup>13</sup> Instituto Aragonés de Estadística. Disponible en: <http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Organismos/InstitutoAragonesEstadistica>.
- <sup>14</sup> Memoria del HUMS del año 2006. <http://intraservet/opencms/intranet/inicio.jsp>
- <sup>15</sup> Thompson IM, Peek M, Rodríguez FR. The impact of cigarette smoking on stage, grade and number of recurrences of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1987;137:401-3.
- <sup>16</sup> Aurbach O, Garfinkel L, Histologic changes in the urinary bladder in relation to cigarette smoking and use of artificial sweeteners. *Cancer.* 1989;64:983-7.
- <sup>17</sup> Castela JE, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS, et al. Gender and smoking related bladder cancer risk. *J Nat Cancer Inst.* 2001;93:538-45.
- <sup>18</sup> Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C. Alcohol drinking and bladder cancer. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:637-41.
- <sup>19</sup> Van Dijk B, van Houwelingen KP, Witjes JA, Schalken JA, Kiemeny LALM:Alcohol Dehydrogenase Type 3 (ADH3) and the Risk of Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2001;40:509-14
- <sup>20</sup> Pelucchi C, La Vecchia C. Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18:62-8.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>21</sup> Lu CM, Lan SH, Lee YH, Huang JK, Huang CH, Hsieh CC. Tea consumption: fluid intake and bladder cancer risk in Southern Taiwan. *Urology*. 1999;54:823-8.
- <sup>22</sup> Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, Van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review *World J Urol*. 2004;21:392-401.
- <sup>23</sup> Zeegers MP, Goldbohm R A and Van den Brandt P A. Are retinol, vitamin C, vitamin E, folate and carotenoids intake associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer*. 2001;85:977-83.
- <sup>24</sup> Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon, N., Villers, A., Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2009;104:1436-40.
- <sup>25</sup> Shinka T, Miyai M, Sawada Y, Inagaki T, Okawa T. Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *Int J Urol*. 1995;2:243-8.
- <sup>26</sup> Puntoni R, Ceppi M, Reggiardo G, Merlo F. Occupational exposure to carbon black and risk of bladder cancer. *Lancet*. 2001;35:562.
- <sup>27</sup> Valberg PA, Long CM, Sax SN. Integrating studies on carcinogenic risk of carbon black: epidemiology, animal exposures, and mechanism of action. *J Occup Environ Med*. 2006;48:1291-307.
- <sup>28</sup> Andrew AS, Schned AR, Heaney JA, Karagas MR. Bladder cancer risk and personal hair dye use. *Int J Cancer*. 2004;109:581-6.
- <sup>29</sup> Takkouche B, Etmnan M, Montes-Martínez A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2005;293:2516-25.
- <sup>30</sup> Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W. Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83:501-6.
- <sup>31</sup> Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1996;124:477-84.
- <sup>32</sup> Pereira JG, Ibarluzea JG, Álvarez JA, Marana M, Gallego JA, Larrinaga J, Bernuy C. Esquistosomiasis genitourinaria mixta. *Actas Urol Esp*. 1997;21:272-7.
- <sup>33</sup> Bedwani R, Renganathan E, El Kwhsky F, Braga C, Abu Seif HH, Abul Azm T, Zaki A, Franceschi S, Boffetta P, La Vecchia C. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer*. 1998;77:1186-9.
- <sup>34</sup> Aben KKH, Kiemeny LALM. Epidemiology of Bladder Cancer. *Eur Urol*. 1999;36:660-72.
- <sup>35</sup> Portillo JA, Correias MA, Gutierrez JL. Aspectos etiológicos del cáncer de la vejiga urinaria. En: Angulo J, Berenguer A, editores. *Cáncer de vejiga*. Madrid: Luzan S.A.; 2004. p. 21-6.
- <sup>36</sup> Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, Tiguert R, Civantos F. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol*. 2001;165:47-50.
- <sup>37</sup> Cárdenas-Turanzas M, Cooksley C, Pettaway CA, Sabichi A, Grossman HB, Elting L. Comparative outcomes of bladder cancer. *Obstet Gynecol*. 2006;108:169-75.
- <sup>38</sup> McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol*. 2006;163:236-44.
- <sup>39</sup> American College of Surgeons. Cancer Programs: National Cancer Data Base. Disponible en: <http://www.facs.org/cancer/ncdb/index.html>.

- <sup>40</sup> Hashibe M, Gao T, Li G, Dalbagni G, Zhang ZF. Comparison of bladder cancer survival among Japanese, Chinese, Filipino, Hawaiian and Caucasian populations in the United States. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2003;4:267-73.
- <sup>41</sup> Collado Serra A, Rubio Briones J, Ricos Torrent J.L. Generalidades sobre los tumores vesicales. En: Jiménez Cruz JF, Rioja Sanz LA, editores. *Tratado de Urología.* 2ª ed. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 1851-81.
- <sup>42</sup> Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol.* 2005;174:107-10
- <sup>43</sup> Boorjian S, Cowan JE, Konety BR, DuChane J, Tewari A, Carroll PR, et al. Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *J Urol.* 2007;177:883-7.
- <sup>44</sup> McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol.* 2006;163:236-44.
- <sup>45</sup> Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res.* 1988; 48:3853-5.
- <sup>46</sup> Messing EM, Young TB, Hunt VB. Hematuria home screening : Repeat testing results. *J Urol.* 1995;154:57-61
- <sup>47</sup> Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol.* 1992;148:788-90.
- <sup>48</sup> Hemstreet GP, III, Yin S, Ma Z, Bonner RB, Bi W, Jian Y, et al. Biomarker Risk Assessment and Bladder Cancer Detection in a Cohort Exposed to Benzidine. *JNCI.* 2001;93:427-36.
- <sup>49</sup> Whelan P. Argumentos a favor de un programa de screening del cáncer vesical. En: Angulo J, Berenguer A, editores. *Cáncer de vejiga.* Madrid: Luzan 5,S.A.; 2004. p. 31-4.
- <sup>50</sup> Chou R, Dana T. Screening adults for bladder cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2010;153:461-8.
- <sup>51</sup> Herr HW: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999;162:74-6.
- <sup>52</sup> Thrasher JB, Robertson JE, Paulson DF: Does a stage pT0 cystectomy specimen confer a survival advantage in patients with minimally invasive bladder cancer? *J Urol.* 1998;81:686-91.
- <sup>53</sup> Stenzl A, Cowan N.C, De Santis M, Kuczyk M, Merseburger A.S, Ribal MJ, et al. Guidelines on Bladder Cancer 2010: Muscle-invasive and Metastatic. In <http://www.uroweb.org/nc/guidelines/archive/>
- <sup>54</sup> Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3rd, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology.* 2005;66:35-63.
- <sup>55</sup> Lotan Y, Roehrborn CG. Cost-effectiveness of a modified care protocol substituting bladder tumor markers for cystoscopy for the followup of patients with transitional cell carcinoma of the bladder: a decision analytical approach. *J Urol.* 2002;167:75-9.
- <sup>56</sup> Pérez A, Paz J, Larrinaga JR, Nagore D, Quintano R, Algorta J, Fernández D, Solsona E, Unda m. Utilidad clínica de un nuevo test no invasivo para el diagnóstico de cáncer de vejiga urotelial. Póster LXXV Congreso Nacional Urología, Bilbao, 2010.



## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>57</sup> Spencer J, Lindsell D, MastoraKou I. Ultrasonography in the investigation of adults with haematuria. *BMJ*. 1990;301:1074-6.
- <sup>58</sup> Herr HW: Routine CT scan in cystectomy patients: Does it change management? *Urology*. 1996;47:324-5.
- <sup>59</sup> Kellet MJ, Husband JE, Fry IK: Computed tomography as an adjunct to bimanual examination for staging bladder tumors. *Br J Urol*.1980;52:101-6.
- <sup>60</sup> Jager GJ Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ: Pelvis adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167:1503-7
- <sup>61</sup> Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB, Carroll PR, Hricak H. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1-and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology*. 1994;193:239-45.
- <sup>62</sup> Heicappell RM, Müller Mattheis V, Reinhardt M, Vosberg H, Gerharz CD, Müller-Gärtner H, et al. Staging of pelvis lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2.deoxy-D-glucose. *Eur Urol*. 1999;36:582-7.
- <sup>63</sup> Swinnen G, Makes A, Pottel H, Vanneste A, Billiet I, Lesage K, Werbrouck P: FDG-PET/CT for the Preoperative Lymph Node Staging of Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2010;57:641-7.
- <sup>64</sup> Apolo A, Riches J, Schöer H, Akin O, Trout A, Milowsky M, et al. Clinical Value of Fluorine-18 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Bladder Cancer. *JCO*. 2010;28:3973-8.
- <sup>65</sup> Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*. 2003;169:1706-8.
- <sup>66</sup> Sylvester RJ, Van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66:90-107.
- <sup>67</sup> Babjuk, M, Oosterlinck, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, Rouprêt M. Guidelines on Bladder Cancer 2010: TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder cancer. In: <http://www.uroweb.org/nc/guidelines/archive>
- <sup>68</sup> Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J Urol*. 1997;158:62-5.
- <sup>69</sup> Stockle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R . Radical cystectomy-often too late?. *Eur Urol*. 1987;13:361-7.
- <sup>70</sup> Schlegel PN, Walsh PC. Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. *J Urol*. 1987;138:1402-6.
- <sup>71</sup> Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR, Marshall FF, Mostwin JL, Brendler CB: Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup. *J Urol*. 1996;155:490-4.
- <sup>72</sup> Coutts AG, Grigor KM, Fowler JW. Urethral dysplasia and bladder cancer in cystectomy specimens. *Br J Urol*. 1985;57:535-41.
- <sup>73</sup> Wood DP Jr, Montie Je, Pontes JE, Levin HS. Identification of transicional cell carcinoma of the prostate in bladder cancer patients: A prospective study. *J Urol*. 1989;142:83-5.

- <sup>74</sup> Haderman SW, Soloway MS. Urethral recurrence following radical cystectomy. *J Urol*. 1990;144:666-9.
- <sup>75</sup> Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Skinner DG. Management of the patient with bladder cancer. Urethral recurrence. *Urol Clin North Am*. 1994;2:645-51.
- <sup>76</sup> Gil Sanz M<sup>a</sup>J, Rioja Sanz LA. Carcinoma vesical infiltrante. Terapéutica y actitud ante la uretra. En: Villavicencio H, Solsona E, Editores. Estrategia actual para el futuro de la Uro-Oncología. Madrid: Acción Médica; 1997. p: 245-54.
- <sup>77</sup> De Paepe ME, Andre R, Mahadevia P. Urethral involvement in female patients with bladder cancer. A study of 22 cystectomy specimens. *Cancer*. 1990;65:1237-41.
- <sup>78</sup> Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grosfeld GP, Ginsberg DA, Cote RJ, et al: Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: Risk factors for orthotopic diversion in women. *Urology*. 1998;51:951-5.
- <sup>79</sup> Schoenberg MP, Carter HB, Epstein JI: Urethral frozen section analysis during cystectomy: A reassessment. *J Urol*. 1996;155:1218-20.
- <sup>80</sup> Jonson DE, Braceen RB: Salvage cystectomy after radiation failure in patients with bladder carcinoma. *South Med J*. 1977;70:1279-81.
- <sup>81</sup> Nieuwenhuijzen JA, Meinhardt W, Horenblas S. Clinical Outcomes After Sexuality Preserving Cystectomy And Neobladder (Prostate Sparing Cystectomy) In 44 Patients. *J Urol*. 2005;173:1314-7.
- <sup>82</sup> Zippe CD, Raina R, Massanyi EZ, Agarwal A, Jones JS, Ulchaker J, et al. Sexual function after male radical cystectomy in a sexually active population. *Urology*. 2004;64: 682-5.
- <sup>83</sup> Spitz A, Stein JP; Lieskowsky G, Skinner DG. Orthotopic urinary diversion with preservation of erectile and ejaculatory function in men requiring radical cystectomy for non urothelial malignancy: A new technique. *J Urol*. 1999;161:1761-4.
- <sup>84</sup> Saad M, Abdel-Rahim M, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Concomitant pathology in the prostate in cystoprostatectomy specimens: a prospective study and review. *BJU Int*. 2008;102:1544-50.
- <sup>85</sup> Monzó JI, Herranz F, Cabello R, Hernández C. Utilidad de la linfadenectomía en el cáncer de vejiga. Revisión de la literatura. *Actas Urol Esp*. 2007;31:1-6.
- <sup>86</sup> Vieweg J, Gschwent JE, Herr HW, Fair WR. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J Urol*. 1999;161:449-54.
- <sup>87</sup> Smith JA Jr: Regional lymph node metastases from bladder cancer. *J Urol*. 1981;126:591-3
- <sup>88</sup> Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thuröff JW, Franzaring L, Fisch M, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol*. 2004;171:139-44.
- <sup>89</sup> Stein JP; Skinner DG: lymphadenectomy in high-grade bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2005;32:187-97.
- <sup>90</sup> Bochner BH, Cho D, Herr HW, Donat M, Kattan MW, Dalbagni G: Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: Evaluation of node count variability and node mapping. *J Urol*. 2004;172:1286-90.
- <sup>91</sup> Buscarini M, Josephson DY, Stein JP: lymphadenectomy in bladder cancer: a review. *Urol Int*. 2007; 79:191-9.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>92</sup> Quek ML, Sanderson KM, Daneshmand S, Stein JP. The importance of an extended lymphadenectomy in the management of high-grade invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004;4:1007-16.
- <sup>93</sup> Stein JP. Lymphadenectomy in bladder cancer: how high is "high enough. *Urol Oncol.* 2006;24:349-55.
- <sup>94</sup> Roth B, Burkhard B. The Role of Lymphadenectomy in Radical Cystectomy. *Eur Urol.* 2010;9:19-24.
- <sup>95</sup> Lowrance WT, Rumohr JA, Chang SS, Clark P.E, Smith JA, Cookson MS. Contemporary Open Radical Cystectomy: Analysis of Perioperative Outcomes. *J Urol.* 2008;179:1313-8.
- <sup>96</sup> Novara G, De Marco V, Aragona M, Boscolo-Berto S, Cavalleri S, Artibani W, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol.* 2009;182:914-21.
- <sup>97</sup> Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, Heberling U, Litz RJ, Oehlschlaeger S, et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol.* 2007;51: 397-402.
- <sup>98</sup> Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, Forman DF, Weston PMT, Harrison SCW. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *Eur Urol.* 2003;43:246-57.
- <sup>99</sup> Isbarn H, Jeldres C, Zini L, Perrotte P, Baillargeon-Gagne S, Capitanio U, et al. A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer. *J Urol.* 2009;182:70-7.
- <sup>100</sup> Elting LS, Pettaway C, Bekele BN, Grossman HB, Cooksley C, Avritscher EB, et al. Correlation between annual volume of cystectomy, professional staffing, and outcomes: a statewide, population-based study. *Cancer.* 2005;104:975-84.
- <sup>101</sup> Bostrom PJ, Kossi J, Laato M, Nurmi M. Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU Int.* 2009;103:191-6.
- <sup>102</sup> Iborra I, Solsona E, Casanova J. Tratamiento de los tumores vesicales infiltrantes. En: Jimenez Cruz J.F, Rioja Sanz LA, editores. *Tratado de Urología.* 2º ed. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 1909-42.
- <sup>103</sup> Liedberg F. Early complications and Morbidity of Radical Cystectomy. *Eur Urol.* 2010;9:25-30.
- <sup>104</sup> Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol.* 2009;55:164-76.
- <sup>105</sup> Senarriaga N, Rábade A, Loizaga A, Lacasa I, Arciniega JM, Unda M. ¿Podemos predecir el íleo postoperatorio tras cistectomía radical? *Actas Urol Esp.* 2010;34:630-3.
- <sup>106</sup> Henningsohn I, Wijkström H, Steven K, Pedersen J, Ahlstrand C, Aus G, et al. Relative importance of sources of symptom-induced distress in urinary bladder cancer survivors. *Eur Urol.* 2003;43:651-62.
- <sup>107</sup> Palapattu GS, Haisfield-Wolfe ME, Walker JM, Brintzenhofeszoc K, Trock B, Zabora J, et al. Assesment of perioperative psychological distress in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol.* 2004;172:1814-7.
- <sup>108</sup> Hautman RE, Miller K, Steiner U, Wenderoth U. The Ileal Neobladder: 6 Years Of Experience With More Than 200 Patients. *J Urol.* 1993;150:40-5.
- <sup>109</sup> Yuji Tsuji, Nakamura, Aryoshi A. Upper urinary tract involvement after cystectomy and ileal conduit diversion for primary bladder carcinoma. *Eur Urol.* 1996;29:216-20.
- <sup>110</sup> Matveev BP, Gotsadze DT, Pirtskhalaishvili GG: The causes of mortality following cystectomy for bladder tumor. *Urol Nefrol.* 1993;9:20-2.

- <sup>111</sup> Rosario DJ, Anderson JB: The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. *BJU Int.* 2000;85:427-30.
- <sup>112</sup> Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205.
- <sup>113</sup> Calvo FA, Aristu J, Azinovic I, Martínez R, Santos M, Ortiz de Urbia D, Berian JM. Radioterapia intraoperatoria con electrones acelerados en carcinoma de vejiga: fundamentos y resultados. *Arch Esp Urol.* 1999;52:649-54.
- <sup>114</sup> Calvo FA, Aristu J, Abuchaibe O, Rebollo J, Fernández Hidalgo O, Zudaire J, Berian JM, Azinovic I. Intraoperative and external preoperative radiotherapy in invasive bladder cancer: effect of neoadjuvant chemotherapy in tumor downstaging. *Am J Clin Oncol.* 1993;16:61-6.
- <sup>115</sup> Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation in muscle invasive bladder cancer: Results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 1998;18:1931-4.
- <sup>116</sup> Skinner DG, Tift JP, Kaufmann JJ. Highdose, short course preoperative irradiation an immediate single stage cystectomy with pelvis node dissection in the management of bladder cancer. *J Urol.* 1982;127:671-74.
- <sup>117</sup> Cole CJ, Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, Swanson DA, von Eschebach AC. Local control of muscle-invasive bladder cancer preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:332-40.
- <sup>118</sup> Huncharek M, Muscat J, geschwind JF. Planned preoperative radiation in muscle-invasive bladder cancer: Results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 1998;18:1931-4.
- <sup>119</sup> López Torrecilla J, Tormo A, García Miragall, Rodríguez I, Solsona E, Petschen I. Radioterapia preoperatoria, convencional o acelerada, en cáncer vesical invasor. Objetivos y modalidades de irradiación. Resultados y complicaciones. *Arc Esp Urol.* 1999;52:586-94.
- <sup>120</sup> Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. Does neoadjuvant cisplatin based chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and metaanalysis. *Lancet.* 2003;361:1927-34.
- <sup>121</sup> Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. Actualización de las Guías Clínicas de la Asociación Europea de Urología sobre el carcinoma vesical músculo-invasivo y metastásico. *Actas Urol Esp.* 2010;34:51-62
- <sup>122</sup> Martínez Piñeiro JA, González M, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portilo JA, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. A prospective randomized phase III study. *J Urol.* 1995;153:964-73.
- <sup>123</sup> Grossman H, Natale R, Tangen C, Speights VO, Vogelzang N, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared to cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:859-66.
- <sup>124</sup> Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder. A systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2004;171:561-9.
- <sup>125</sup> Internacional Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine for muscle-invasive bladder cancer. A randomized controlled trial. *Lancet.* 1999;354:533-40.
- <sup>126</sup> DeVere White RW, Katz MH, Steinberg GD. The case for neoadjuvant chemotherapy and cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2009;181:994-7.
- <sup>127</sup> Sánchez Salas R, Duque G, Watson J, Rocha E, Barret E, Cathelineau X, et al. La integración de la cirugía y el tratamiento quimioterápico en el cáncer de vejiga infiltrante. *Actas Urol Esp.* 2009;33:1062-68.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>128</sup> Freiha F, Torti FM.; A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 1996;155:495-9.
- <sup>129</sup> Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Rossmann M, Gertenbach U, et al. Adjuvant poly chemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: Long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol*. 1995;153:47-52.
- <sup>130</sup> Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol*. 2002;41:440-8.
- <sup>131</sup> Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, Dunn RL, Underwood W 3rd, Montie JE, et al. Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older. *Urology*. 2004;64:292-7.
- <sup>132</sup> Schoenberg M. Manejo del cancer de vejiga invasor y metastásico. En: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editores. *Campbell's Urology*. 8ª edición. Buenos Aires. Panamericana; 2004. p.3067-83.
- <sup>133</sup> Skinner DG: Management of invasive bladder cancer: A meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J Urol*. 1984;131:1069-72.
- <sup>134</sup> Hellenthal NJ, Ramírez ML, Evans CP, de Vere White RW, Koppie TM. Trends in pelvic lymphadenectomy at the time of radical cystectomy: 1988 to 2004. *J Urol*. 2009;181:2490-5.
- <sup>135</sup> Gschwend JE; Retz M, Kueber H, Autenrieth M. Indications and Oncologic Outcome of Radical Cystectomy for urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2010;9:10-8.
- <sup>136</sup> Solsona E, Climent MA, Iborra I, Collado A, Rubio J, Ricós JV, et al. Bladder preservation in select patients with muscle invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy. *Eur Urol*. 2009;55:911-9.
- <sup>137</sup> Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-Briones J, Casanova J, Calatrava A. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2010;184:475-80.
- <sup>138</sup> Collado A., Solsona E., Rubio J., Casanova J., Iborra I., Ricós J.V. ¿Está justificada la cistectomía radical en pacientes mayores de 75 años? *Actas Urol Esp*. 2009;33:288-96.
- <sup>139</sup> Chang SS, Alberts G, Cookson MS, Smith JA Jr. Radical cystectomy is safe in elderly patients at high risk. *J Urol*. 2001;166:938-41
- <sup>140</sup> Messing EM. Urothelial tumors of the urinary tract. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Editors. *Campbell's Urology*. 8 ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 2732-84.
- <sup>141</sup> Herranz F, Verdú F, Monzó JI. El carcinoma vesical infiltrante localmente avanzado (T3-T4). En: Ángulo J, Berenguer A, editores. *Cáncer de vejiga. Historia natural. Biología. Terapéutica*. Madrid: Luzán; 2004. p. 228-38.
- <sup>142</sup> Game X, Soulie M, Seguin P, Vazzoler N, Tollon C, Pontonnier F, et al. Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. *Eur Urol*. 2001;39:525-9.
- <sup>143</sup> Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, Skinner EC, Thangathurai D, Mikhail MS, et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer*. 1998;83:141-7.
- <sup>144</sup> Keats AS. The ASA classification of physical status a recapitulation. *Anesthesiology*. 1978;49:233-6.

- <sup>145</sup> Wolters U, Wolf T, Stutzer H, Schroder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth.* 1996;77:217-22.
- <sup>146</sup> Farnham SB, Cookson MS, Alberts G, Smith JA Jr, Chang SS. Benefit of radical cystectomy in the elderly patient with significant co-morbidities. *Urol Oncol.* 2004;22:178-81.
- <sup>147</sup> Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol.* 2003;169:105-9.
- <sup>148</sup> Weizer AZ, Palella GV, Montgomery JS. Managing muscle-invasive bladder cancer in the elderly. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10:903-15.
- <sup>149</sup> Bastide C, Droupy S, Ravaud A, Depuydt-Baillon MG, Guillotreau J. Management in muscle-invasive bladder cancer in elderly. *Prog Urol.* 2010;20:557-60.
- <sup>150</sup> Skinner DG, Kaufman JJ: Complications of radical cystectomy for carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1980;123:640.
- <sup>151</sup> Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, Laskin B, Hauser R. The health economics of bladder cancer. *Pharmacoeconomics.* 2003;21:1315–30.
- <sup>152</sup> UICC Internacional Union Against Cancer. TNM Classification of malignant tumors. 6ª.ed. New York; Wiley-Liss Inc; 2002.
- <sup>153</sup> Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. Histologic typing of urinary bladder tumors. En Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H editors en *International Classification of tumors.* Ginebra Suiza 1973.
- <sup>154</sup> Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:1435-48.
- <sup>155</sup> Sauter G, Algaba F, Amin MB, Busch C, Chevillet J, Gasser T, et al. Noninvasive urothelial neoplasias; WHO classification of noninvasive papillary urothelial tumors. En *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs.* Eble JN, Epstein JI, Sesterhenn I (eds): Lyon, IARCC 2004
- <sup>156</sup> Richter J, Jiang F, Gorog JP, Sartorius G, Egenter C, Gasser TC, et al. Marked genetic differences between stage pTa and stage pT1 papillary bladder cancer detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Res.* 1997;57:2860-4.
- <sup>157</sup> Álvarez Kindelán J, Campos Hernández J.P, López Beltrán A. Requena Tapia M.J. Clasificación de la OMS 2004 para los tumores vesicales: resumen y comentarios. *Actas Urol Esp.* 2007;31:978-88
- <sup>158</sup> Schoenberg ML, Gonzalzo MD: “Management of Invasive and Metastatic Bladder Cancer”. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Wein AJ, editors. “Campbell-Walsh Urology e-dition”. Chap 77. Ninth Edition. Philadelphia : Ed Saunders; 2007.  
<http://www.campbellsurology.com/content/default.cfm>
- <sup>159</sup> Introducción a la Estadística. En: Curso a distancia “Técnicas estadísticas básicas. Aplicado a las Ciencias de la Salud”. Instituto de Formación en Biomedicina. Fundación de Ciencias de la Salud. [//www.fcs.es](http://www.fcs.es). Copyright GlaxoSmithKline S.A.
- <sup>160</sup> Doménech JM, Sarriá A. “Modelos de regresión con datos de supervivencia: modelo de riesgos proporcionales de Cox”. En: *Análisis Multivariante en Ciencias de la Salud. Modelos de Regresión.* Unidad Didáctica 16. Ed. SIGNO, Barcelona. 1997.
- <sup>161</sup> Orden de 21 de enero de 2010, de la Consejera de Salud y Consumo, por la que se modifica el anexo I de la Orden de 27 de abril de 2007. BOA. de 12 de febrero de 2010.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>162</sup> Suárez MA, Carceller E, Espílez R, Gil P, Borque A, Gil MJ, et al. Reimplantación abol-eneim en sustituciones vesicales. Estudio prospectivo 1998-2006. Resultados morfológicos renales. *Actas Urol Esp.* 2008; 6:139.
- <sup>163</sup> Suárez MA, Carceller E, Espílez R, Gil P, Borque A, Gil MJ, et al. Reimplantación ureteral en sustituciones vesicales ortotópicas. Póster XXV Reunión del Grupo de Urología Oncológica, Albacete, 2008.
- <sup>164</sup> Espílez R, Gil P, Sancho C, Mallén E, Serrano P, Roncalés A, Liédana JM, Gil Sanz MJ, Borque A, Allepuz C, Rioja LA. Sustituciones vesicales: reimplantación abol-eneim. Libro de resúmenes de la XXII Reunión Nacional del grupo de Urología Oncológica, p 68, Abril 2005
- <sup>165</sup> Romero FJ, Bernal M. Evolución en el carcinoma vesical en el área III de Zaragoza en los últimos 30 años. Póster XXVII Reunión del Grupo de Urología Oncológica, Sevilla, 2010.
- <sup>166</sup> Monzó JI, Herranz F, Cabello R, Díez I, López J, Tabares R, et al. Respuesta a la quimioterapia adyuvante post-cistectomía en pacientes con tumor de vejiga infiltrante: análisis de 397 casos. *Arch. Esp. Urol.* 2009;62:275-82
- <sup>167</sup> Kogevinas M, Mannetje A, Cordier S, Ranft U, González CA, Vineis P, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control.* 2003; 14:907-14.
- <sup>168</sup> García JM, Pérez JM, De Cabo M, Samblás R, Rubio MJ, Álvarez G, et al. Características epidemiológicas de las neoplasias vesicales en la provincia de cuenca en los últimos 17 años. *Actas Urol Esp.* 2004;28:497-505.
- <sup>169</sup> Sánchez D, Rosell D, Fernández JM; López J, Arocena J, Jiménez S, De Álava E, Robles JE, Zudaire JJ, Berrián JM. Valor pronóstico de la p53, ki67 y la proteína Rb en los tumores vesicales infiltrantes. *Actas Urol Esp.* 2002;71:284-9.
- <sup>170</sup> Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1054 patients. *J Clin Oncol.* 2001;19:666-75.
- <sup>171</sup> Gupta A, Lotan Y, Bastian PJ, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Raj GV, et al. Outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial cell bladder carcinoma treated with radical cystectomy. *Urology.* 2008;71:302-7.
- <sup>172</sup> Huguet J, Crego M, Sabate S, Salvador J, Palou J, Villavicencio H. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumor who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol.* 2005;48:53-9.
- <sup>173</sup> Trias I, Orsola A, Español I, Vidal N, Raventos CX, Bucar S. Carcinoma urotelial de vejiga estadio T1: subestadaje, patrones morfológicos de invasión y su significado pronóstico. *Actas Urol Esp.* 2007;31:1002-8.
- <sup>174</sup> Frischie HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol.* 2010;57:300-9.
- <sup>175</sup> Huguet J, Gaya JM, Sabaté S, Palou J, Villavicencio H. Cistectomía radical en tumours vesicales no músculo-infiltrantes que fracasan al tratamiento con bacilo de Calmatte-Guérin. *Actas Urol Esp.* 2010;34:63-70.
- <sup>176</sup> Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH; Vickers AJ, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2007;177:1783-6.
- <sup>177</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM). Bladder Cancer. Version 2.2011. NCCN. org. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf)

- <sup>178</sup> Divrik T, Yildirim Ü, Eroglu A, Zorlu F, Özen H. In a second transurethral resection necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer? *J Urol*. 2006;175:1258-61.
- <sup>179</sup> Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus calmette-guerin therapy. *J Urol*. 2005;174:2134-7.
- <sup>180</sup> Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, Thalmann G, Kassouf W, Karnat A, Zlotta A. An updated critical analysis of the treatment for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol*. 2010;57:60-70.
- <sup>181</sup> Ojea A, Núñez A, Alonso A, Rodríguez B, Benavente J, Barros JM, Nogueira JL. Valor de la segunda resección transurethral en la evaluación y en el tratamiento de los pacientes con tumor de vejiga. *Actas Urol Esp*. 2001;25:182-6.
- <sup>182</sup> Millán-Rodríguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol*. 2000;164:680-4
- <sup>183</sup> Pham HT, Soloway MS. High risk superficial bladder cancer: intravesical therapy for T1 G3 transitional carcinoma of the urinary bladder. *Semin Urol Oncol*. 1997;153:147-53
- <sup>184</sup> Singh PB, Kumar A, Das SK, Pandey AK, Sharma GK, Samir HB, et al. Management of superficial bladder carcinoma: time to rethink the treatment strategies in the era of orthotopic neo-bladder. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21:881-5.
- <sup>185</sup> Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with high-risk superficial bladder cancer. *BJU Int*. 2004;94:1258-62.
- <sup>186</sup> Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monrós JL, Collado A, Casanova J, Almenar S. The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumors. *J Urol*. 1995;154:1710-3.
- <sup>187</sup> Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, Gust K, Finter F, Hautmann RE. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer-who is at risk? *J Urol*. 2009;182:2632-7.
- <sup>188</sup> Lee CT, Duna RL, Chen BT, Joshi DP, Sheffield J and Montie JE: Impact of body mass index on radical cystectomy. *J Urol*. 2004;172:1281-5.
- <sup>189</sup> Hautmann RE, De Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R and Paiss T: the ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol*. 1999;161:427-8.
- <sup>190</sup> Frazier HA; Robertson JE; Paulson DF. Complications of cystectomy. *J Urol*. 1992;148:1401-5
- <sup>191</sup> Stimson C.J, Chang SS, Barocas DA, Humphrey JE, Patel SG, Clark PE, et al. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *J Urol*. 2010;184:1296-300.
- <sup>192</sup> Rosario DJ, Becker M, Anderson JB. The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. *BJU Int*. 2000;85:427-30.
- <sup>193</sup> Glantz GN. Cystectomy and urinary diversion. *J Urol*. 1966;96:714.
- <sup>194</sup> Valdivia P, Gil MJ, Gil P, Liédana JM, Roncalés A, Rioja LA: Hassan Abol-Enein reimplantation. Analysis of our experience. Poster XVI Congreso Europeo de Urología, Ginebra, 2000.
- <sup>195</sup> Rioja C, Trivez MA, Blas M, Valdivia P, Borque A, Rodríguez L, Rioja LA: Long-term results of endourological management of ureteral stenosis. Póster XVI Congreso Europeo de Urología, Ginebra, 2000.



## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>196</sup> Rincón A, Rosell D, Zudaire J.J, Rioja J, Barba J, Tolosa E, et al. Respuesta y supervivencia libre de progresión en tumores vesicales en estadios T2-T4 tratados con tratamiento trimodal de conservación vesical. *Actas Urol Esp.* 2010;34:775-80.
- <sup>197</sup> Umbreit EC, Crispen PL, Shimko MS, Farmer SA, Blute ML, Frank I. Multifactorial, site- specific recurrence model after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *Cancer.* 2010;15:3399-406.
- <sup>198</sup> Kauffman EC, Ng CK, Lee MM, Otto BJ, Wang GJ, Scherr DS. Early oncological outcomes for bladder urothelial carcinoma patients treated with robotic-assisted radical cystectomy. *BJU Int.* 2010;107:628-35.
- <sup>199</sup> Sonpavde G, Khan M, Svatek R, Lee R, Novara G, Tilki D, et al. Prognostic risk stratification of pathological stage T2N0 bladder cancer after radical cystectomy. *BJU Int* 2010;19:1-6
- <sup>200</sup> El-Mekresh M, Akl A, Mosbah A, Abdel-Latif M, Abol-Eneim H, Ghoneim MA. Prediction of survival after radical cystectomy for invasive bladder carcinoma: risk group stratification, nomograms or artificial neural network? *J Urol.* 2009;182:466-72
- <sup>201</sup> Rincón A, Zudaire, Romero, Barba J, Tolosa E, Brugarolas X, et al. Respuesta y supervivencia libre de progresión en tumores vesicales en estadios T2-T4 tratados con tratamiento trimodal de conservación vesical. Póster LXXIV Congreso Nacional Urología, Valencia, 2009.
- <sup>202</sup> Mallén E, Gil P, Gil MJ, Sancho C, Pascual D, Rioja LA. Tumores de vejiga pT0 tras cistectomía radical: análisis de nuestra serie. *Actas Urol Esp.* 2006;30:763-71.
- <sup>203</sup> Berrino F, Gatta G, Chessa E, Valente F, Capocaccia R. The EURO CARE II study. *Eur J Cancer.* 1998;34:2139-53.
- <sup>204</sup> Lughezzani G, Sun M, Shariat SF, Budäus L, Thuret R, Jeldres C, et al. A population based competing risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer.* 2011;117:103-9.
- <sup>205</sup> Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the bladder cancer research consortium. *J Urol.* 2006;176:2414-22.
- <sup>206</sup> Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio J, Casanova Lalmemar S. Risk groups in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: statistical and clinical model improving homogeneity. *J Urol.* 2005;174:1226-30
- <sup>207</sup> Bassi P, Ferrante G, Piazza N, Spinandin R, Carando R, Pappagallo G, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patients cohort. *J Urol.* 1999;161:1494-7.
- <sup>208</sup> Frazier HA, Robertson, JE, Dodge RK, Paulson DF, 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.* 1993;71: 3993-4001.
- <sup>209</sup> Herranz F, Verdú F, Díez JM, Bielsa A, García J, Subirá D, et al. Diferencias en la supervivencia de los pacientes con cáncer de vejiga según la profundidad de la infiltración muscular. *Actas Urol Esp.* 2001;25:110-4.
- <sup>210</sup> Segura M, Salinas AS, Lorenzo JG, Hernández I, Giménez JM, Virseda JA. Supervivencia en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma vesical. *Ach Esp Urol.* 2001;25:737-45.
- <sup>211</sup> Boudreaux KJ, Chang SS, Lowrance WT, Rumohr JA, Barocas DA, Cookson MS, et al. A comparison of American Joint Committee on cancer pathologic stage T3a versus T3b urothelial cancer: analysis of patient outcomes. *J Urol.* 2008;179:546.

- <sup>212</sup> Palou J, Algaba F, Vera I, Rodríguez O, Villavicencio H, Sánchez-Carbayo M. protein expression patterns of Ezrin are predictors of progression in T1G3 bladder tumors treated with nonmaintenance bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol.* 2009;56:829-36.
- <sup>213</sup> Ramos D, Abba M, López-Guerrero JA, Rubio J, Solsona E, Almenar S, et al. Low levels of WWOX protein immunoeexpression correlate with tumour grade and a less favourable outcome in patients with urinary bladder tumors. *Histopathology.* 2008;52:831-39.
- <sup>214</sup> Rioja J, Bandrés E, Rosell D, Rincón A, Zudaire J, Gil MJ, Rioja LA, Garcia J, Berian JM. Expresion del receptor de esteroides y xenobioticos (SXR) y del gen de multirresistencia drogas (MDR1) y de los polimorfismos de las enzimas GSTs, SULTs y CYP en tumores vesicales profundos, análisis de su expresión y correlación con otros factores pronósticos. *Actas Esp Urol.* 2007;31:1106-17.
- <sup>215</sup> Rioja J, Bandrés E, Rosell D, Rincón A, López I, Zudaire J, García J, et al. Association of steroid and xenobiotic receptor (SXR) and multidrug resistance 1 (MDR1) gene expression with survival among patients with invasive bladder carcinoma. *BJU Int.* 2010 Sep 14. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09653.x.
- <sup>216</sup> Dhar N, Klein E, Reuther A, Thalmann G, Madersbacher S, Studer U. Re: Outcome After Radical Cystectomy with Limited or Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *J Urol.* 2008;179:873-8.
- <sup>217</sup> Donat SM, Siegrist T, Cronin A, Savage C, Milowsky MI, Herr HW. Radical cystectomy in octogenarians- Does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol.* 2010;183:2171-7.
- <sup>218</sup> Fairey A, Chetner M, Metcalfed J, Moore R, Todd G, Rourke K, et al. Associations among age, comorbidity and clinical outcomes after radical cystectomy: result from the Alberta urology institute radical cystectomy database. *J Urol.* 2008;180:128-34
- <sup>219</sup> Froehner M, Brausi MA, Herr HW, Muto G., Studer Urs E. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol.* 2009;56:443-54.
- <sup>220</sup> Bolenz C, Ho R, Nuss GR, Ortiz N, Raj GV, Sagalowsky AI, Lotan Y. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. *BJU Int.* 2010;106:1324-9.
- <sup>221</sup> March JA, Martinez JM, Pastor F, Günthner Stefan FJ, rodríguez R, Chuan P. Cistectomía radical como tratamiento del cáncer vesical infiltrante en el paciente de edad avanzada. *Actas Urol Esp.* 2008;32:696-704
- <sup>222</sup> Navon JD, Weinberg AC, Ahlering TE. Continent urinary diversion using a Modified Indiana Pouch in elderly patients. *Am Surg.* 1994;60:786-8.
- <sup>223</sup> Mendiola FP, Zorn Kc, Gofrit ON, Mikhail AA, Orvieto MA, Msezane LP, et al. Cistectomy in the ninth decade: operative results and long term survival outcomes. *Can J Urol.* 2007;14:3628-34.
- <sup>224</sup> Peyromaure M, Guerin F, Debre B, Zerbib M. Surgical management of infiltrating bladder cancer in elderly patients. *Eur Urol.* 2004;45:147-53.
- <sup>225</sup> Wood DP Jr., Montie JE, Maatman TJ, Beck GJ. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder in the elderly patient. *J Urol.* 1987;138:46-8.
- <sup>226</sup> Liberman D , Lughezzani G, Sun M, Alasker A, Thure R, Abdollah F, et al. Perioperative Mortality Is Significantly Greater in Septuagenarian and Octogenarian Patients Treated With Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Urology.* 2011;77:660-6.
- <sup>227</sup> Farnham SB, Cookson MS, Alberts G, Smith JA Jr, Chang SS. Benefit of radical cystectomy in the elderly patient with significant co-morbidities. *Urol Oncol.* 2004;22:178-81.
- <sup>228</sup> Gregg Jr, Cookson MS, Phillips S, Salem S, Chang SS, Clark PE. Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol.* 2010;11:90-6

## BIBLIOGRAFÍA

---

<sup>229</sup> Weizer AZ, Joshi D, Daignault S, Kinnaman M, Hussain M, Montie JE, et al. Performance status is a predictor of overall survival of elderly patients with muscle invasive bladder. *J Urol*. 2007;177:1287-93.

<sup>230</sup> García-Luna PP, Parejo J, Pereira JL. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp*. 2006;21:10-6.

<sup>231</sup> Antón A, Martínez J, Ruiz De Lobera A. Importancia de la caquexia en oncología. En: Guía anorexia-caquexia. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y Prarfarma Almikral Prodes-Farma 2005:15-27.

<sup>232</sup> De Wys WG, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology group. *Am J Med*. 1980;69:491-7.

<sup>233</sup> Botteman MF, Pashos CL, Redael A, Redaelli A, Laskin B, Hauser R. The Health Economics of Bladder Cancer: A Comprehensive Review of the Published Literatura. *Pharmacoeconomycs*. 2003;21:1315-30.