

# Utilidad de nomogramas de recurrencia y progresión para cáncer de vejiga en pacientes mexicanos

Shuck-Bello CE,<sup>1</sup> Leos-Acosta CA,<sup>1</sup> Camarena-Reynoso HR,<sup>1</sup> Vázquez-Ortega LS,<sup>1</sup> Cantellano-Orozco M,<sup>1</sup> Parraguirre S,<sup>2</sup> Mata-Miranda P,<sup>3</sup> Morales-Montor JG,<sup>1</sup> Pacheco-Gabher C,<sup>1</sup> Calderón-Ferro F.<sup>1</sup>



## ■ RESUMEN

**Introducción:** Los factores pronóstico en pacientes con cáncer superficial de vejiga han sido un tema de controversia y motivo de varias publicaciones a lo largo de los años. Actualmente, la cistoscopia y las citologías urinarias representan el *gold standard* para la vigilancia del carcinoma de células transicionales. Sin embargo, la cistoscopia representa un estudio de alto costo, molestias para el enfermo y la posibilidad de complicaciones tales como infección o trauma.

**Material y métodos:** Revisamos los expedientes de todos los pacientes con cáncer superficial de vejiga de entre enero de 1990 a enero de 2007. El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

**Resultados:** Se analizaron 70 pacientes con diagnóstico de cáncer superficial de vejiga, de los cuales 60 cumplieron con criterios de inclusión: 44 (73%) hombres y 16 (26.6%) mujeres, con rangos de edad de entre 19 a 91 años, media de 59.2.

La mayor recurrencia al año se presentó en pacientes con grupo de riesgo intermedio (77.7%), con puntuación de 5-9 (66.6%). A 5 años recurrieron los pacientes de

## ■ ABSTRACT

**Introduction:** Superficial bladder cancer prognosis factors have been a controversial topic and the subject matter of various medical articles over the years. Currently cystoscopy and urinary cytology are the gold standard for transitional cell carcinoma surveillance. However, cystoscopy is an expensive study, is uncomfortable for the patient and can be the cause of infection or trauma.

**Materials and Methods:** A retrospective review of case records of all patients presenting superficial bladder cancer from January 1990 to January 2007 was carried out. Statistical analysis was calculated by measures of central tendency and dispersion: range, mean, median, mode, standard deviation, proportion or percentage.

**Results:** Seventy patients diagnosed with superficial bladder cancer were analyzed. Sixty of them, 44 men (73%) and 16 women (26.6%), met the inclusion criteria and ranged in age from 19 to 91 years (mean age 59.2 years. Highest recurrence at one year presented in the intermediate risk group (77.7%) with a score of 5-9 points. Disease progression for the high risk group was 85.7%, presenting at 2 to 14 months. After 14 months there was no recurrence. The most important recurrence factors were tumor size and number.

1 División de Urología. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". México, D.F. 2 División de Anatomía Patológica. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". México, D.F. 3 Departamento de Investigación Biomédica. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". México, D.F.

Correspondencia: Dr. Shuck Bello Carlos E. División de Urología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, C.P. 14080, Delegación Tlalpan. México, D.F. Teléfono: 01 (55) 4000 3044.

riesgo intermedio con puntuación de 5-9 (75%). La progresión para el grupo de alto riesgo fue de 85.7%, presentándose entre los 2 a 14 meses. Después de 14 meses no hubo recurrencias. Los factores más importantes para recurrencia fueron el tamaño y el número de tumores.

**Conclusiones:** Los nomogramas para predecir recurrencia y progresión son herramientas útiles en nuestra población, aunque deben tomarse sólo como guías. Es necesario un mayor número de pacientes y seguimiento.

**Palabras clave:** neoplasias de la vejiga urinaria, nomogramas, urotelio, recurrencia, progresión, México.

**Conclusions:** *Nomograms for predicting recurrence and progression are useful tools in the Mexican population, though they should be used merely as guides. It is necessary to evaluate a greater number of patients and a longer follow-up.*

**Key words:** *urinary bladder neoplasms, nomograms, urothelium, recurrence, progression, Mexico.*

## ■ INTRODUCCIÓN

Los factores pronóstico en pacientes con cáncer superficial de vejiga han sido un tema de controversia y motivo de varias publicaciones a lo largo de los años. De acuerdo con las características tumorales posteriores a la resección transuretral, 70% de los pacientes presentan tumores superficiales (Ta, T1) al momento del diagnóstico, con una recurrencia al año de entre 15 a 70% y progresión a 5 años de entre 7 a 40%.<sup>1,2</sup>

Aunque ha sido un tema ampliamente analizado, existe gran diferencia en las variables estudiadas, qué importancia tiene cada una de ellas y qué correlación poseen con otros factores.<sup>3</sup>

Actualmente, la cistoscopia y la citología urinaria representan el estándar de oro para la vigilancia del carcinoma de células transicionales. Sin embargo, la cistoscopia representa un estudio de alto costo, molestias para el enfermo y la posibilidad de complicaciones tales como infección o trauma; ésta se complementa con las citologías urinarias que cuentan con una sensibilidad alta para tumores de alto grado, con la desventaja de baja sensibilidad en tumores de bajo grado.<sup>1,4</sup>

Típicamente se divide a los pacientes en grupos de bueno, intermedio y mal pronóstico de acuerdo con lo cual y especialmente posterior a la resección transuretral de vejiga (RTUV) se decidirá su tratamiento. Sin embargo, de manera preoperatoria el establecimiento del riesgo de recurrencia y progresión de pacientes con tumores superficiales es difícil, ya que en la mayoría de los casos se establece el riesgo para ambos factores, con los mismos parámetros a pesar de que estas dos situaciones son completamente diferentes.<sup>5,7</sup>

Para evitar esta situación, se han propuesto nomogramas los cuales nos permiten dividir y calcular la probabilidad de cierto evento en un periodo determinado; por ejemplo, cuáles pacientes presentarán recurrencia o progresión, de acuerdo con parámetros homogéneos y no sólo por la experiencia de cada cirujano.

Aunque actualmente se han utilizado los marcadores tumorales para predecir cuáles pacientes presentarán recurrencia estableciendo un riesgo, no es algo que se use de manera rutinaria en la práctica clínica.

En un estudio de 2596 enfermos realizado por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés), fueron publicados criterios de división de pacientes en grupos de riesgo con los cuales es posible predecir recurrencia y progresión en 1 y 5 años. Esto ayuda al urólogo en la decisión de tratamiento adyuvante, ya sea terapia intravesical o la realización de cistectomía temprana, además de, en algunos casos, disminuir la frecuencia de estudios de seguimiento. Hasta este momento no existe en la literatura mexicana un estudio que evalúe qué utilidad tienen estos nomogramas en nuestra población, por lo que el objetivo de este estudio fue analizar la utilidad de los nomogramas, de la EORTC, de recurrencia y progresión de cáncer de vejiga en pacientes mexicanos.<sup>2,3,5</sup>

## ■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma urotelial superficial (Ta, T1) atendidos en el servicio de urología del 1 de enero de 1990 al 1 de enero del 2007 en el Hospital General "Dr.

Manuel Gea González", institución de segundo nivel de atención localizada en México, Distrito Federal. Los criterios de inclusión fueron: de uno u otro sexo, cualquier edad, diagnóstico de cáncer urotelial superficial de vejiga confirmado por histopatología y expediente completo. Los criterios de exclusión: expediente incompleto. Se calcularon puntuaciones de recurrencia y progresión analizando: número de tumores, diámetro del tumor, recurrencia previa, grado de T, carcinoma *in situ* asociado, grado tumoral. Con las variables antes mencionadas se hicieron grupos de riesgo para recurrencia y progresión a 1 y 5 años. Para esto, se utilizaron los nomogramas de la EORTC para cáncer de vejiga. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

## ■ RESULTADOS

Se analizaron 70 pacientes con diagnóstico de cáncer superficial de vejiga, de los cuales 60 cumplieron con criterios de inclusión: 44 (73%) hombres y 16 (26.6%) mujeres, con rangos de edad de entre 19 a 91 años, media de 59.2. Al agruparlos de acuerdo con riesgo de recurrencia al año, 6 (10%) fueron de bajo riesgo, 46 (76.6%) de riesgo intermedio y 8 (13.3%) de alto riesgo. Según la puntuación, los resultados muestran 6 con 0, 16 con 1-4, 30 con 5-9 y 8 con 10-17 puntos. Al año recurrrieron 18 (28.3%) casos. Fueron de bajo riesgo 1 caso (5.5%), de intermedio 14 (77.7%) y de alto riesgo 3 (16.6%). A 5 años recurrieron 8 (13.3%) pacientes. Al analizarse por puntuación no hubo ningún caso con valor 0, de 1-4 se presentó un solo caso (12.5%), con valor de 5-9 se presentaron 6 (75%) casos y un solo caso también de 10-17 (12.5%). Respecto a la progresión tumoral encontramos 6 casos (10%), presentándose entre 2 y 14 meses. Posterior a 14 meses no tuvimos casos de progresión.

## ■ DISCUSIÓN

De acuerdo con nuestros resultados encontramos que los datos más importantes para recurrencia fueron el tamaño y el número de tumores, lo cual es consistente con la literatura mundial; a diferencia de lo publicado no encontramos diferencias en cuanto a recurrencia en pacientes con casos previos.

La progresión estuvo influenciada también por el número de tumores sin diferencia en otros rubros. Según grupos de riesgo, el mayor número de recurrencias se presentó en pacientes de riesgo intermedio, muy probablemente debido al mayor número de pacientes, así como en el grupo de puntuación de 5-9. El mismo fenómeno se observó en las recurrencias a 5 años de hasta 75% en enfermos con puntuación de 5-9 y riesgo intermedio.

La progresión se presentó entre los 2 y 14 meses, especialmente en pacientes con riesgo alto y un valor entre los 14 a 23 puntos; posiblemente esto también se deba al número de pacientes en estos grupos, lo cual es consistente con la literatura mundial.<sup>2,3</sup>

Estos mismos hallazgos se presentaron en diferentes estudios, identificándolos como factores importantes para la recurrencia y progresión del cáncer urotelial. Al separar los factores de riesgo para recurrencia y progresión, podemos decidir entre tratamiento intravesical o realización de cistectomía temprana, sobre todo en pacientes con riesgo alto, tanto para progresión como para recurrencia, en los que la enfermedad avanzará a pesar del tratamiento intravesical. El pronóstico de pacientes con tumores T1G3 ha sido sujeto de varias publicaciones; como varios autores sugieren, el manejo de estos enfermos muchas veces debe individualizarse, ya que el riesgo de progresión depende de las características del paciente, especialmente la asociación con carcinoma *in situ*, que aunque en nuestro estudio no fue un factor independiente para progresión, está reportada una probabilidad de 29% a 74% al año. En estos pacientes, debe considerarse seriamente la posibilidad de cistectomía temprana.<sup>8-11</sup>

En varias publicaciones además, se hace diferencia respecto al pronóstico, de acuerdo con el grado de invasión de los tumores superficiales, especialmente si hay o no invasión a la *muscularis mucosae* o más allá de ésta.<sup>12</sup> En nuestro estudio no fue analizado este aspecto, pero puede evaluarse en estudios posteriores, así como la invasión al cuello de vejiga o trigono. Otras herramientas son el uso de marcadores moleculares como en NMP22, el cual aunado a las citologías urinarias puede predecir hasta 84% de las recurrencias, así como establecer la agresividad biológica del tumor hasta en 86.9%; sin embargo, esto representa un alto costo, por lo que no es accesible en muchas de nuestras instituciones.<sup>2,9,13</sup>

Consideramos que una de las principales aplicaciones de nuestro estudio es en los pacientes con una puntuación baja para recurrencia y progresión, en los que la vigilancia con cistoscopia puede realizarse a intervalos más prolongados, siempre y cuando el paciente esté informado y se cuente con su consentimiento.<sup>2</sup>

Aunque los nomogramas tienen limitaciones, consideramos que constituyen una herramienta importante que nos sugiere la conducta a seguir en esta patología y debemos tomarlos como guía sobre el seguimiento de los pacientes con tumores superficiales de vejiga. Nos ayudan, además, a tener más elementos para decidir cuáles pacientes se beneficiarán de una cistectomía temprana. Con los datos obtenidos podemos decir que los nomogramas son una herramienta útil en el cáncer urotelial y deben utilizarse como una guía de seguimiento

y manejo individualizando los casos. Creemos también que es necesario un mayor número de pacientes, así como un mayor seguimiento que muestre resultados más firmes en cuanto al uso de esta herramienta.

## ■ CONCLUSIONES

El uso de nomogramas para predecir recurrencia y progresión de cáncer de vejiga es útil en la evaluación de los pacientes con cáncer de próstata que nos permite guiar nuestra conducta terapéutica y de seguimiento. Deben utilizarse sólo como guía y no como indicaciones absolutas de tratamiento. Es importante analizar cada caso en particular para poder tomar una decisión adecuada en cuanto a seguimiento y tratamientos adyuvantes. Como está reportado en la literatura mundial, los factores más importantes a evaluar son tamaño del tumor y número de tumores. Es necesario evaluar la profundidad de la invasión a la *muscularis mucosae* en tumores superficiales, así como al trígono y cuello vesical.

Los marcadores moleculares representan auxiliares importantes que pueden jugar un papel vital en el futuro del tratamiento de esta enfermedad; sin embargo, representan un costo elevado para los enfermos de nuestro medio, por lo que deberán buscarse otras opciones para poder utilizarlos.

Es necesario el estudio de un mayor número de casos y con mayor tiempo de seguimiento que permita evaluar adecuadamente la utilidad de los nomogramas y su aplicación en nuestra población.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dalesio O, Schulman CC, Sylvester R et al. Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Urol* 1983;129(4):730-3.
- Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2 596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49:466-77.
- Shariat SF, Zippel C, Lüdecke G, Boman H, et al. Nomograms including nuclear matrix protein 22 for prediction of disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or CIS transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2005;173(5):1518-25.
- Parmar MKB, Freedman LS, Hargrave TB et al. Prognostic factors for recurrence and follow-up policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol* 1989;142(2 pt 1):284-8.
- Herr HW, Badalament RA, Amato DA et al. Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* 1989;141(1):22-9.
- Kiemeney LÂLM, Witjes JA, Heijbroek RP et al. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol* 1993;150:60-4.
- Kurth KH, Denis L, Bouffoux Ch et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. *Eur J Cancer* 1995;31(11):1840-6.
- Allard P, Bernard P, Fradet Y, Tétu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol* 1998;81(5):692-8.
- Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;163(1):73-8.
- Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):680-4.
- Solsona E, Iborra I, Dumont R et al. The 3 month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):685-9.
- Kaasinen E, Rintala E, Hellström P et al. Finn Bladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002;42(2):167-74.
- Kwak C, Hyeon Ku J, Park JY et al. Initial tumor stage and grade as a predictive factor for recurrence in patients with stage T1 grade 3 bladder cancer. *J Urol* 2004;171(1):149-52.