

Supervivencia global en pacientes con carcinoma de vejiga músculo invasivo tratados con quimioterapia

Overall survival of patients with muscle-invasive bladder cancer treated with chemotherapy

Irlis Sánchez Rojas^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7082-4422>

Iraida Caballero Aguirrechu¹ <https://orcid.org/0000-0002-1044-6052>

Juana Rafaela Adriana Torricos Laura¹ <https://orcid.org/0000-0003-4460-2866>

Jorge Luis Soriano-Lorenzo¹ <https://orcid.org/0000-0003-2211-5696>

Leandro Ángel Calzada Piquera² <https://orcid.org/0000-0003-2878-3417>

¹Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Servicio de Urología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: irlys@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La supervivencia de pacientes con carcinoma musculo-infiltrante de vejiga continúa siendo baja a pesar de los tratamientos incorporados en las últimas dos décadas.

Objetivo: Evaluar la supervivencia global según características clínicas, histopatológicas y tratamiento.

Métodos: Se realizó estudio retrospectivo y observacional en 240 pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga músculo invasivo, atendidos en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" entre 2015 y 2019. Se evaluó la supervivencia global por el método de Kaplan-Meier. Para la comparación de las curvas se empleó la prueba de Log Rank y Breslow, con nivel de significación de 0,05 e intervalo de confianza de 95 %.

Resultados: La edad media fue 66,3 años (\pm 9,5). Predominaron los pacientes mayores de 65 años, sexo masculino, color blanco de piel, *Eastern Cooperative Oncology Group-2* al diagnóstico, consumo tabáquico, enfermedades cardiovasculares asociadas y niveles de hemoglobina y creatinina en límites normales. El síntoma de presentación más frecuente fue la hematuria. La mediana de supervivencia global fue 27,13 meses (IC 95 %: 24,3; 30,0). La supervivencia global fue mayor en pacientes con *Eastern Cooperative Oncology Group 0-1*, niveles normales de hemoglobina y creatinina al diagnóstico, tumores clasificados como T2, ganglios negativos, sin invasión linfovascular y que estén en estadios localizados ($p < 0,05$). Los pacientes que alcanzaron al menos estabilización de enfermedad tuvieron 1,8 veces más posibilidades de sobrevivir que aquellos que progresaron ($p = 0,001$).

Conclusiones: Los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivos tratados con quimioterapia obtienen una supervivencia ligeramente inferior a lo reportado internacionalmente.

Palabras clave: cáncer de vejiga; tratamiento; quimioterapia; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Survival of patients with muscle-invasive bladder cancer continues to be low despite the treatments incorporated in the last two decades.

Objective: Evaluate overall survival according to clinical and histopathological characteristics and treatment.

Methods: An observational retrospective study was conducted of 240 patients diagnosed with muscle-invasive bladder cancer treated at Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital from 2015 to 2019. Overall survival was evaluated with the Kaplan-Meier method. Curves were compared using Log Rank and Breslow's tests with a significance level of 0.05 and a confidence interval of 95%.

Results: Mean age was 66.3 years (\pm 9.5). A predominance was found of patients aged over 65 years, male sex, white skin color, Eastern Cooperative Oncology Group 2 at diagnosis, tobacco consumption, associated cardiovascular disease, and hemoglobin and creatinine levels within normal limits. The most common presentation symptom was hematuria. Mean overall survival was 27.13 months (CI

95%: 24.3; 30.0). Overall survival was greater in patients with Eastern Cooperative Oncology Group 0-1, normal hemoglobin and creatinine levels at diagnosis, tumors classified as T2, negative ganglia, without lymphovascular invasion and at localized stages ($p < 0.05$). Patients achieving at least disease stabilization had 1.8 times more survival possibilities than those who progressed ($p = 0.001$).

Conclusions: Patients with muscle-invasive bladder cancer treated with chemotherapy achieve slightly lower survival than reported internationally.

Key words: bladder cancer, treatment, chemotherapy, survival

Recibido: 24/06/2021

Aceptado: 16/07/2021

Introducción

El cáncer de vejiga es el tumor maligno más frecuente del tracto urinario y es responsable del 2 % de muertes por cáncer en países industrializados. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el carcinoma de vejiga urinaria representa la séptima localización más común de cáncer, siendo el carcinoma urotelial, el tipo histológico más común, representa alrededor del 90 % de casos en países industrializados y el 80 % en otras partes del mundo. Aunque solamente, veinte por ciento de pacientes con carcinoma urotelial de vejiga urinaria se presentan al diagnóstico en etapa avanzada, la mayoría de estos con cáncer superficial o localmente avanzado recidivan o desarrollan metástasis.⁽¹⁾

Las tasas de incidencia más elevadas de esta enfermedad se encuentran en Europa Occidental y Estados Unidos, aunque a nivel mundial se ha reportado un aumento progresivo de incidencia y mortalidad por esta causa. En el año 2020 se reportaron 573 278 nuevos casos y 212 536 muertes por cáncer de vejiga.^(2,3) En Cuba, se diagnosticaron 1245 nuevos casos de cáncer de vejiga en 2016, y al cierre de 2019, representó la sexta causa de muerte por cáncer en hombres y la décima en mujeres.^(4,5)

El cáncer de vejiga puede dividirse en tres categorías con diferente pronóstico y tratamiento: tumores superficiales, infiltrantes y lesiones metastásicas. En la primera categoría, el objetivo de tratamiento es reducir riesgo de recidiva y progresión a estadios más avanzados; en los tumores infiltrantes, además de la recidiva local, sería disminuir riesgo de diseminación a distancia; y, en el último grupo, el objetivo es prolongar supervivencia manteniendo calidad de vida del paciente.⁽⁶⁾

El carcinoma urotelial de vejiga es un tumor quimiosensible (aunque con corta duración de respuesta), y numerosos agentes con diferentes mecanismos de acción han demostrado actividad antitumoral frente a esta neoplasia.⁽⁶⁾ Este hecho, unido a que el 50 % de pacientes con cáncer musculo-infiltrante desarrollan metástasis después de la cistectomía, constituye la base del uso de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, combinada o no con radioterapia.⁽⁷⁾

Los pacientes con carcinoma musculo-infiltrante de vejiga tienen una supervivencia a cinco años entre 20 y 50 %. Cuando los ganglios regionales se encuentran afectados, la supervivencia (SV) a 5 años es entre 0 y 10 %. En los últimos años, la mejor comprensión de la biología de este tumor, el enfoque multidisciplinario de los equipos de trabajo encargados de tratar este tipo de tumores, el desarrollo de nuevas investigaciones clínicas y el empleo de nuevas terapias biológicas, son la clave para la obtención futura de mejores resultados en la supervivencia.^(6,7,8)

Debido a la frecuencia de este tipo de tumor y las elevadas cifras de mortalidad que presenta, consideramos necesario la realización de este estudio con el objetivo de Evaluar la supervivencia global según características clínicas, histopatológicas y tratamiento.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de corte longitudinal en adultos con diagnóstico de carcinoma de vejiga músculo invasivo atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital Clínico Quirúrgico Universitario

“Hermanos Ameijeiras” (HHA) durante el periodo comprendido entre enero 2015 hasta diciembre de 2019.

Todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma urotelial de vejiga músculo invasivo (n = 280).

La muestra quedó conformada por todos los pacientes con cáncer urotelial de vejiga músculo invasivo, tratados con quimioterapia en el período antes descrito con tratamiento y seguimiento, que cumplieron todos los criterios de inclusión y de exclusión (n = 240).

Criterios de inclusión: Todos los pacientes adultos mayores de 19 años, con confirmación histológica, y que hayan sido tratadas con quimioterapia.

Criterios de exclusión: Se excluyeron las pacientes con resultados de histología incompleta, y/o datos de historia clínica insuficientes (n = 17); quince, por manejo oncológico previo en otra institución, y ocho por falta de seguimiento.

La recolección de la información se realizó a partir de la revisión de las historias clínicas y de planillas de tratamientos realizados en el sistema ambulatorio del hospital de día, archivadas en el Servicio de Oncología Clínica del HHA. Además, se obtuvieron datos de las historias clínicas de ingresos y del sistema de información hospitalaria Galen Clínicas para agilizar la búsqueda de los datos clínicos con la mayor exactitud posible.

Características de los pacientes:

- Edad: ≤ 65 años y >65 años.
- Color de la piel: blanca, y no blanca.
- Sexo: masculino y femenino.
- Consumo tabáquico: sí y no.
- Escala funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): 0-1 y 2-3.
- Hemoglobina al diagnóstico: ≤ 110 g/L y > 110 g/L.
- Creatinina al diagnóstico: \leq LSN y $>$ LSN (límite superior normal).

Características del tumor:

- Permeación vascular y linfática: Presente (sí), Ausente (No).

- Tamaño tumoral: T2, T3, y T4.
- Estado ganglionar: Negativos y Positivos.
- Carcinoma in situ concomitante: Presente (sí), Ausente (No).
- Estadios clínicos: II-III y IV.

Características del tratamiento:

- Cirugía (Cistectomía Radical, Parcial o re-RTU): Sí o No.
- Radioterapia (RT): Sí o No.
- Estrategia de tratamiento: cirugía más quimioterapia adyuvante, quimioterapia neoadyuvante más cirugía, o quimioterapia neoadyuvante + Cirugía ± RT.
- Intención de tratamiento con quimioterapia: adyuvante y neoadyuvante.
- Tipo de quimioterapia: basado en Platino o sin Platino.
- Tipo de esquema de quimioterapia.

Procesamiento y análisis de la información

Para cumplimentar los objetivos propuestos se procesó la información en una base de datos, se usó el paquete estadístico SPSS versión 20.0. Se emplearon medidas de resumen para las variables cualitativas, frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes. Para estimar el tiempo de supervivencia se utilizó el método Kaplan-Meier y para comparar las curvas de supervivencia se utilizó generalmente el test de Log-Rank, mientras que el test de Breslow se usó cuando las curvas se entrecruzaron. Se utilizó un nivel de significación $\alpha=0,05$. Los resultados se presentaron en tablas estadísticas y gráficos.

Aspectos éticos

El estudio contó con la aprobación del Consejo Científico del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, y del Comité de Ética para la Investigación Clínica, quienes revisaron la calidad del proyecto y el adecuado cumplimiento de los procedimientos éticos. La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos, y se condujo

de acuerdo con las normas éticas imperantes en el Sistema Nacional de Salud, del cual se beneficia toda la sociedad. Todos los datos de carácter personal fueron manejados de forma confidencial. Los procedimientos terapéuticos aplicados a los pacientes fueron explicados inicialmente, o cuando hubo que realizar algún cambio en el tratamiento, y están contemplados en el consentimiento informado asistencial, que fueron firmados por todas las pacientes incluidas en el estudio. De ahí que no fuera necesario solicitar un consentimiento informado a los pacientes específicamente para esta investigación.

Resultados

En la figura 1, se muestra la curva de SV global de la serie de pacientes estudiada. Se obtuvo una mediana de supervivencia global (SG) de 27,13 meses (IC 95 %: 24,3; 30,0). La edad media fue 66,3 años ($\pm 9,5$).

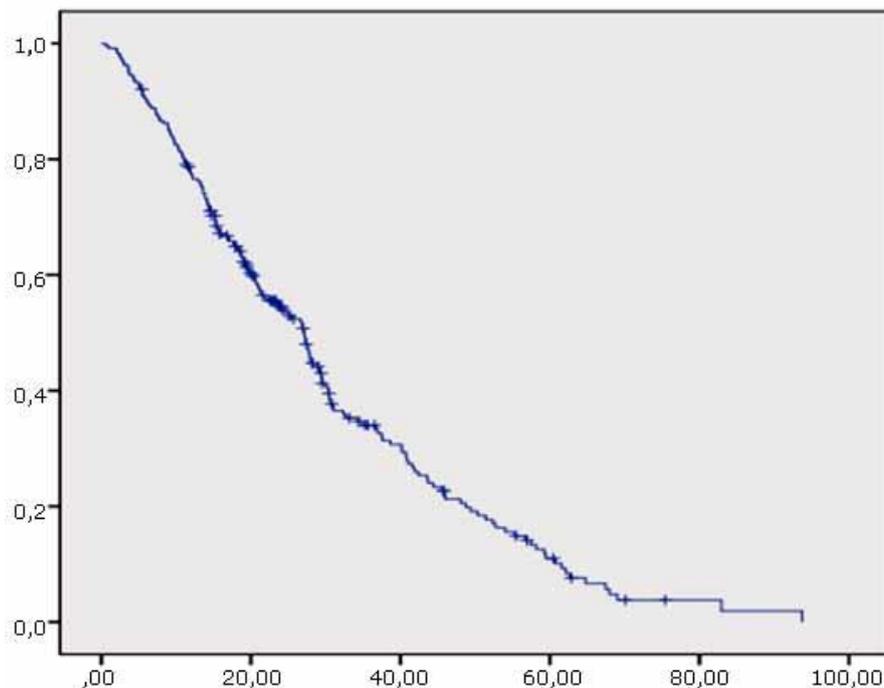


Fig. 1- Supervivencia global de la serie.

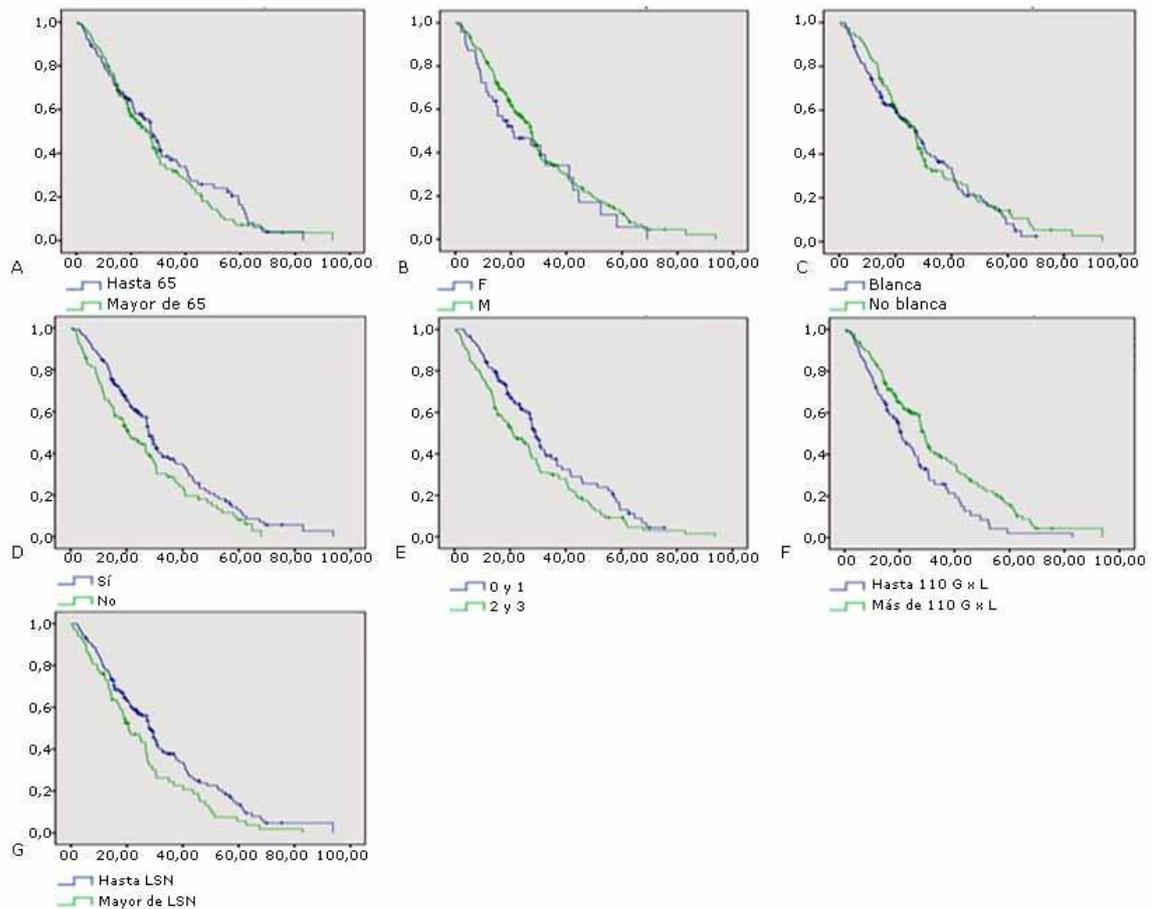
Predominaron los pacientes mayores de 65 años, sexo masculino, y color de piel blanca. El síntoma de presentación más frecuente fue la hematuria (70,8 %), y el 54,5 % de los pacientes presentaron enfermedades cardiovasculares asociadas,

siendo la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, las más frecuentes en este grupo. La mayoría de los pacientes presentaron un ECOG-2 al diagnóstico (40,8 %), consumo tabáquico, y niveles de hemoglobina y creatinina en límites normales. (Tabla 1, y Fig. 2). Las variables que mostraron tener una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) sobre la SG fueron la presencia de tabaquismo, la escala ECOG, y los niveles de hemoglobina y creatinina al diagnóstico.

Tabla 1- Supervivencia global según variables relacionadas con el paciente (n =240)

Característica	n	Mediana de SG (meses)	(IC 95 %)	p
<i>Edad</i>				
≤ 65 años	103	27,33	(22,5 ; 32,1)	0,394
> 65 años	137	26,7	(21,6 ; 31,8)	
<i>Sexo</i>				
Masculino	193	27,3	(24,4 ; 30,2)	0,149*
Femenino	47	20,6	(7,7; 38,5)	
<i>Color de la Piel</i>				
Blanca	119	27,6	(21,0 ; 34,3)	0,485*
No Blanca	121	27,1	(22,5 ; 31,8)	
<i>Hábito Tabáquico</i>				
No	91	20,5	(15,0 ; 26,0)	0,025
Sí	149	27,9	(26,1 ; 29,8)	
<i>Escala ECOG</i>				
0-1	121	29,0	(26,5 ; 31,6)	0,014
2-3	119	21,1	(14,9 ; 27,3)	
<i>Hemoglobina al diagnóstico</i>				
≤ 110 g/L	86	20,6	(16,4 ; 24,8)	0,002
> 110 g/L	154	29,0	(26,9 ; 31,2)	
<i>Creatinina al diagnóstico</i>				
≤ LSN	173	27,9	(24,8 ; 31,1)	0,023
> LSN	87	20,6	(14,2 ; 27,0)	

Leyenda: SG: supervivencia global; IC: intervalo de confianza; *: índice de Breslow; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; LSN: límite superior normal.



Leyenda: F: femenino; M: masculino; LSN: límite superior normal.

Fig. 2- Supervivencia global según características de pacientes. A). Edad. B). Género. C). Color de la piel. D). Hábito Tabáquico. E). Estado general según clasificación ECOG. F). Hemoglobina al diagnóstico. G). Creatinina al diagnóstico.

En la tabla 2 se muestra las características de la enfermedad, que incluyen los aspectos histopatológicos de pacientes estudiados, donde más de la mitad presentaron enfermedad localmente avanzada o metastásica, y tumores con invasión de tejido perivesical (cT3). Al examen histopatológico, el 30,8 % de pacientes presentaron tumores con invasión linfovascular, y solo 25,8 % tuvieron carcinoma *in situ* concomitante. Se obtuvo una mayor SG en pacientes clasificados como T2 (Fig. 3), con ganglios negativos, sin invasión linfovascular y que presenten estadios localizados o localmente avanzados ($p < 0,05$).

Tabla 2- Supervivencia global según variables histopatológicas (n = 240)

Característica	n	Mediana de SG (meses)	(IC 95 %)	p
<i>Tumor (cT)</i>				
T2	92	29,5	(26,4 ; 32,7)	0,019*
T3	123	23,7	(17,8 ; 29,6)	
T4	25	26,9	(19,2 ; 34,6)	
<i>Ganglios (cN)</i>				
Negativos	86	41,9	(34,0 ; 49,8)	0,001
Positivos	154	20,5	(17,7 ; 23,3)	
<i>Invasión Linfo-Vascular</i>				
Sí	74	21,5	(15,9 ; 27,0)	0,001
No	166	29,0	(25,9 ; 32,1)	
<i>Carcinoma in situ concomitante</i>				
Sí	62	26,9	(20,2 ; 33,6)	0,897*
No	178	27,1	(22,4 ; 31,9)	
<i>Etapa clínica</i>				
II-III	143	31,0	(25,0 ; 37,0)	0,001
IV	97	13,9	(11,2 ; 16,6)	

Leyenda: SG: supervivencia global; IC: intervalo de confianza; *: índice de Breslow.

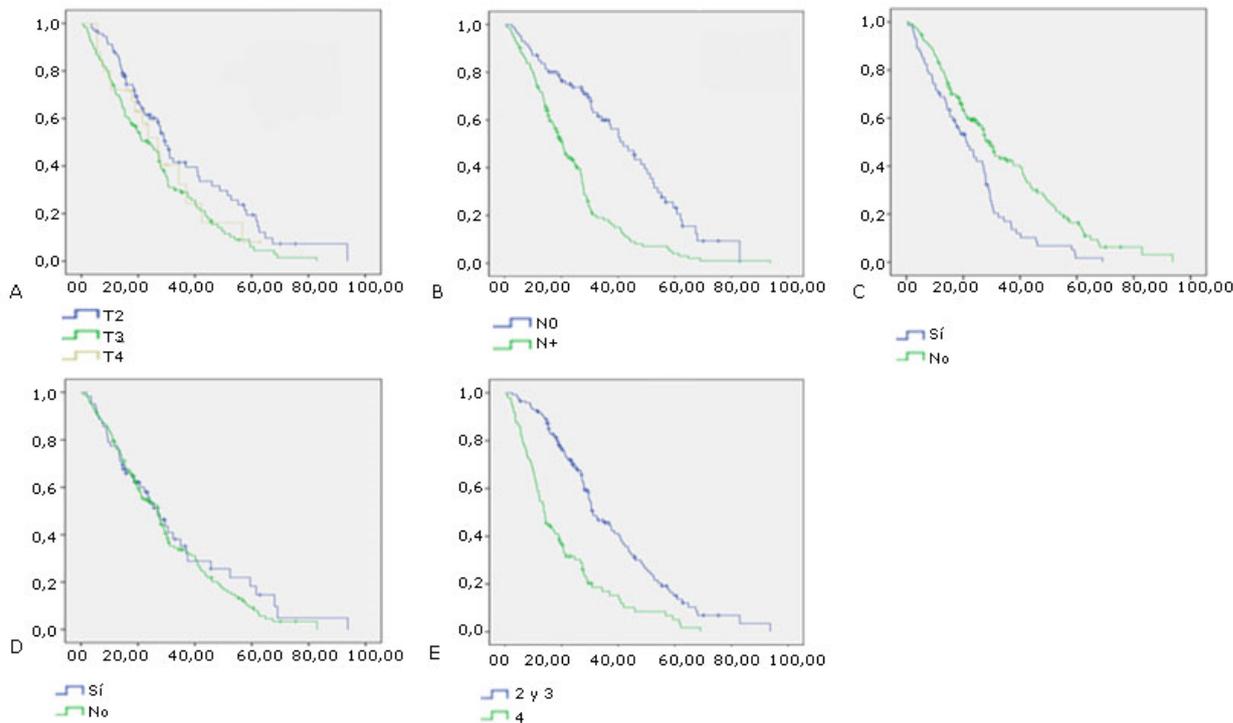


Fig. 3- Supervivencia global según características histopatológicas. A). Tumor. B). Estado ganglionar. C). Permeación vascular y linfática. D). Carcinoma in situ concomitante. E). Etapa clínica.

De los pacientes con enfermedad metastásica (n = 97), más de la mitad presentaron metástasis única (59,7 %), siendo el peritoneo, el sitio más afectado (41,2 %), seguido de hueso (28,9 %), hígado (14,4 %), pulmón (10,3 %), y otros (5,2 %). Solo un 8,8 % de pacientes presentaron antecedente de carcinoma vesical no músculo infiltrante (CVNMI).

La tabla 3 resume las especificaciones del tratamiento recibido por los pacientes estudiados. El 71,7 % fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante, y predominó la terapia basada en Cisplatino, fundamentalmente, los esquemas tipo MVAC. El 44,6 % de los pacientes recibieron tratamiento con radiaciones ionizantes. De acuerdo a la estrategia de tratamiento empleada, se obtuvo una mejor supervivencia en pacientes tratados con cirugía (Cistectomía parcial o Radical ampliada) más QT adyuvante (40,7 meses IC 95 %: 34,3-47,2; p = 0,001).

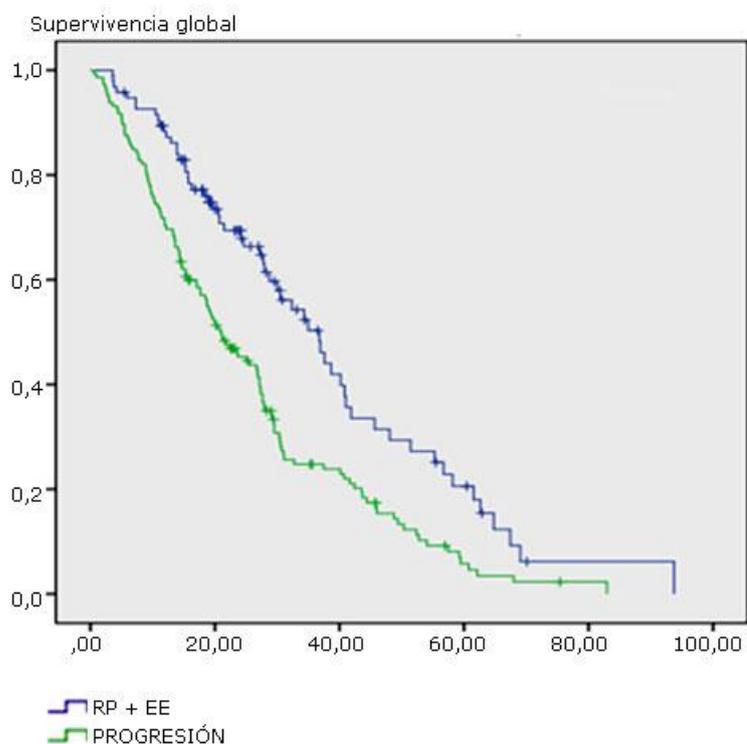
Tabla 3- Supervivencia global según variables relacionadas con el tratamiento (n = 240)

Característica	n	Mediana de SG (meses)	(IC 95 %)	p
<i>Cirugía</i>				
Sí	80	27,1	(21,5 ; 32,7)	0,847*
No	160	27,1	(22,0 ; 32,3)	
<i>Margen Quirúrgico Comprometido</i>				
Negativos	62	25,1	(16,9 ; 33,4)	0,918*
Positivos	16	27,1	(21,4 ; 32,9)	
<i>Radioterapia</i>				
No	133	27,1	(22,9 ; 31,4)	0,904*
Sí	107	27,1	(20,8 ; 33,4)	
<i>Estrategia de Tratamiento Combinada</i>				
Cirugía más QT adyuvante	91	40,7	(34,3 ; 47,2)	0,001
QT neoadyuvante más cirugía	16	27,9	(25,6 ; 30,2)	
QT neoadyuvante + Cirugía ± RTP	133	17,7	(13,7 ; 21,6)	
<i>Intención de tratamiento con Quimioterapia</i>				
Adyuvante	74	27,1	(21,9 ; 32,4)	0,968*
Neoadyuvante	166	27,2	(22,2 ; 32,2)	
<i>Esquemas de Quimioterapia Utilizados</i>				
MVAC DD	54	27,1	(17,2 ; 37,1)	0,001
MVAC Modificado	62	21,1	(13,6 ; 28,6)	

Cisplatino + Gemcitabina	51	29,2	(12,5 ; 45,2)	
Carboplatino + Gemcitabina	40	30,0	(19,2 ; 40,8)	
MVC	26	30,4	(14,2 ; 46,6)	
MTX + vinblastina	7	11,3	(8,6 ; 13,9)	
Respuesta a tratamiento				
RP + EE	95	36,8	(29,6 ; 43,9)	0,001
Progresión	145	21,0	(16,2 ; 25,8)	

Leyenda: SV: supervivencia global; IC: intervalo de confianza; *: índice de Breslow; re-RTU o RTU: resección transuretral; CC: cirugía conservadora; QT: quimioterapia; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; MTX: methotrexate; MVC: cisplatino, methotrexate, y vinblastina; MVAC: cisplatino, doxorubicina, methotrexate, y vinblastina. MVAC DD: dosis densa.

Se obtuvo mayor supervivencia en pacientes tratados con esquemas de Platino (CMV y MVAC DD, GP) en relación a los esquemas con carboplatino o methotrexate con vinblastina ($p = 0,001$). Los pacientes en los que se logró una respuesta parcial o estabilización de la enfermedad mostraron una supervivencia significativamente mayor con respecto a aquellos que mostraron progresión de la enfermedad (36,8 vs. 21,0 meses; $p = 0,001$) (Fig. 4).



Leyenda: RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable.

Fig. 4- Supervivencia global según tipo de respuesta a tratamiento (agrupado).

Discusión

En la serie se obtuvo una edad promedio al diagnóstico de 66,3 años. La mayoría de los pacientes presentaron 65 años y más (61,3 %), y existió un predominio del sexo masculino. Estos resultados se corresponden con lo reportado clásicamente en la literatura, donde la mayoría de los pacientes pertenecen al sexo masculino y son diagnosticados en edades avanzadas.^(9,10,11)

En la serie de pacientes, la hematuria macroscópica fue el signo más comúnmente observado al diagnóstico de la enfermedad, el cual es la manifestación clínica más frecuente en pacientes con tumores vesicales.⁽⁷⁾ La mayoría de los pacientes estudiados presentaron comorbilidades asociadas, siendo las cardiovasculares, las más frecuentes. Esto ha sido reportado en otros estudios y está relacionado con edad avanzada del paciente al diagnóstico, y fuerte asociación al tabaquismo que se describe en la fisiopatogenia de esta enfermedad, lo cual hace más probable la presencia de comorbilidades cardiovasculares y respiratorias. La interacción de estos dos factores (edad avanzada y comorbilidades asociadas), es uno de los elementos que más influyen tanto en la planificación del tratamiento oncológico del paciente, como en la respuesta a tratamiento y supervivencia.^(6,7,8) En el estudio no se observó diferencia significativa entre edad del paciente y supervivencia global ($p = 0,394$). En contraste con lo anterior, *Soo* y otros, en un análisis retrospectivo que incluyó 528 pacientes con diagnóstico de cáncer vesical, encuentra que en pacientes de edad avanzada fue más frecuente la presencia de comorbilidades, y tanto la edad avanzada (HR: 3,83; IC 95 %: 2,77-5,30) como la presencia de comorbilidades (HR: 1,87; IC 95 %: 1,40-2,51) fueron factores predictivos independientes relacionados con mala supervivencia global, tanto en pacientes con tumores superficiales, como invasivos.⁽¹²⁾ La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio presentaron al diagnóstico ECOG-2 (40,8 %), lo cual se relacionó con el estadio avanzado de la enfermedad al diagnóstico.

Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la SG según el estadio tumoral (T2: 29,5 meses, T3: 23,7 meses, T4: 26,9 meses; $p = ,019$). Este resultado concuerda con lo reportado por *Monzo* y otros, en un estudio retrospectivo realizado en 333 pacientes con carcinoma transicional de vejiga tratados con cistectomía radical (HR: 4,66 IC 95 %:1,49-14,5; $p = 0,008$).⁽¹³⁾ Con

respecto a la afectación ganglionar, el análisis de SG mostró diferencia estadísticamente significativa de acuerdo con la presencia de afectación ganglionar (20,5 meses vs 41,9 meses; $p = 0,001$). Similares resultados han sido reportados en numerosos estudios, donde la afectación linfática ha estado asociada con malos resultados terapéuticos y un estimado de SG a 5 años de 20-35 %.^(14,15,16) En el estudio antes mencionado llevado a cabo por *Monzo* y otros, la afectación linfática mostró una asociación significativa con menor supervivencia cáncer-específica (HR: 2,81; IC 95 %: 1,91-4,12; $p < 0,001$).⁽¹³⁾ Del Pozo y otros, en un estudio retrospectivo ($n = 517$) de pacientes tratados con cistectomía radical con el objetivo de identificar las variables clínicas y patológicas que presentan influencia en mortalidad global y mortalidad cáncer-específica muestra igualmente que tanto la presencia de afectación ganglionar ($p = 0,003$) y estadio tumoral ($p = 0,001$) fueron predictores independientes de ambos indicadores de mortalidad.⁽¹⁴⁾

En el 30,8 % de las muestras analizadas en la investigación se evidenció invasión linfovascular. Similar proporción es reportada en diversas series.^(17,18) Aquellos pacientes que en sus muestras no se observó invasión linfovascular presentaron mayor SG con respecto al grupo con ausencia de la misma (29 meses versus 21,5 meses; $p = 0,001$). Esto concuerda con otros estudios que han demostrado que la presencia de invasión linfovascular es un factor pronóstico en pacientes con tumores vesicales infiltrantes.⁽¹⁷⁾ En una revisión sistemática llevada a cabo por *Kim* y otros, que incluyó más de 12,000 cistectomías, el 34,6 % presentaron invasión linfovascular, lo cual se asociaba con estadio patológico y grado tumoral más avanzado. Ambos factores influyen en la respuesta terapéutica de pacientes y la supervivencia obtenida. A pesar de la heterogeneidad de los estudios incluidos en este análisis, los autores concluyen que existe una asociación estadísticamente significativa entre presencia de invasión linfovascular y la supervivencia libre de enfermedad (HR: 1,61; IC 95 %: 1,26-2,06), y SG (HR: 1,67 IC 95 %: 1,38-2,01).⁽¹⁹⁾ En el estudio, se encontró que aquellos pacientes con cifras de hemoglobina ≤ 110 g/L presentaron una SG significativamente menor ($p = 0,002$). Estos resultados contrastan con los de *Schubert* y otros, donde la anemia se asoció a peor SG ($p < 0,05$).⁽²⁰⁾ En 2015, se publicó el primer estudio de meta-análisis que investigó la

relación entre transfusión de sangre peri-operatoria y la evolución de pacientes sometidos a cistectomía radical. En tres de los estudios incluidos en este meta-análisis se demostró un incremento significativo de recurrencia de la enfermedad en pacientes sometidos a transfusión (HR: 1,14; IC 95 %: 1,03-1,27), lo cual llevó a la conclusión que la transfusión de concentrado de hematíes peri-operatoria es un factor predictivo independiente de recidiva en pacientes sometidos a cistectomía radical.⁽²¹⁾ De igual forma, *Ferrán-Carpintero* y otros, en un estudio retrospectivo que incluyó 176 pacientes tratados con cistectomía radical, encuentran que los pacientes anémicos presentan una menor SG (105 vs 34 meses; $p = 0,001$) y menor supervivencia libre de recurrencia (85 vs 57 meses; $p = 0,002$).⁽²²⁾

Con respecto a los niveles de creatinina al momento del diagnóstico, se observó que el 27,9 % de los pacientes presentaron niveles elevados, lo cual guarda relación con la hidronefrosis secundaria a afectación tumoral y/o ganglionar. En el análisis de supervivencia se encuentra que los pacientes con cifras elevadas de creatinina presentaron una SG significativamente menor que aquellos con cifras normales (20,6 vs 27,9 meses; $p = 0,023$). Este resultado contrasta con lo reportado en la literatura donde señalan que la elevación de niveles de creatinina secundario a hidronefrosis constituye un factor pronóstico en pacientes con cáncer vesical, ya que se asocia a tumores avanzados con menor supervivencia libre de enfermedad y global.^(23,24)

Con respecto al tratamiento, la mayoría de pacientes fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante (55,4 %). Esta estrategia de tratamiento se estandariza para todos los pacientes a partir de los T2, con el objetivo de tratar las micro-metástasis que condicionarán la posible recurrencia a largo plazo, permitir mejor resección del tumor con mayor garantía de obtener márgenes negativos, y disminuir la microvascularización y el tamaño del tumor. Los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico al diagnóstico, seguido de quimioterapia adyuvante mostraron mejor supervivencia que aquellos que recibieron tratamiento neo adyuvante ($p = 0,001$). Esto se explica porque la enfermedad se encontraba en etapa localizada lo que permitió realizar un adecuado control local con cirugía. En el grupo de pacientes tratados con

quimioterapia neo adyuvante, solamente en 16 pacientes fue posible realizar la cistectomía radical ampliada posteriormente, los cuales presentaron mayor supervivencia que aquellos a los que no pudo realizarse (27,9 vs. 17,7 meses; $p = 0,001$).

La indicación de quimioterapia adyuvante se determina por los hallazgos patológicos de la cirugía. Leow y otros, en una meta-análisis realizada en el año 2013, incluyeron un total de 945 pacientes de nueve ensayos clínicos con el objetivo de evaluar el beneficio de la quimioterapia adyuvante con esquemas basados en cisplatino en términos de SG y supervivencia libre de enfermedad. Este estudio muestra que la quimioterapia adyuvante aporta un beneficio en cuanto a SG (HR: 0,77; IC 95 %: 0,59-0,99; $p = 0,049$) con una disminución de 25 % de riesgo de muerte. En términos de supervivencia libre de progresión, también se observó un beneficio significativo (HR: 0,66; IC 95 %: 0,48-0,92; $p = 0,014$) con disminución de riesgo de recurrencia en 34 %, y este es mayor en pacientes con ganglios positivos ($p = 0,010$), aunque este beneficio no se obtiene en términos de SG.⁽²⁵⁾ Uno de los problemas más frecuentemente encontrados en diversos estudios que emplean quimioterapia adyuvante es la adherencia al tratamiento, donde se reportan tasas de adherencia de 52 a 74 %. La razón principal para la baja adherencia es la edad avanzada de los pacientes con presencia de comorbilidades asociadas, y de ahí su impacto en la cirugía.^(26,27) La más reciente actualización de las guías NCCN y ESMO, recomiendan tratamiento adyuvante con esquemas basados en cisplatino (MVAC, GC o MVC) en pacientes que luego de recibir tratamiento quirúrgico, presenten alto riesgo de recidiva o enfermedad micro-metastásica (compromiso ganglionar, tumor \geq pT2, e invasión linfovascular).^(28,29)

El empleo de la quimioterapia neo adyuvante con esquemas basados en platino seguido de tratamiento para control local como la cistectomía, constituye el pilar fundamental de tratamiento del carcinoma urotelial invasivo en etapas avanzadas. Diversos hechos justifican el uso de quimioterapia neoadyuvante en cáncer vesical: 1) el carcinoma urotelial es altamente quimiosensible, 2) existen datos de curabilidad con quimioterapia en pacientes con cáncer de vejiga no resecable, principalmente casos de afectación ganglionar, y 3) la quimioterapia

ha hecho posible la reseccabilidad en pacientes con cáncer de vejiga inicialmente irresecables. El empleo de la estrategia neoadyuvante constituye un examen de quimiosensibilidad “*in vivo*”, siendo la respuesta a quimioterapia, un factor pronóstico de supervivencia cuando se compara al tratamiento de control locoregional solamente.^(30,31) El estudio SWOG que incluyó 307 pacientes, demuestra una reducción de 33 % en riesgo de muerte para pacientes tratados con esquema MVAC seguido de cistectomía en comparación con aquellos que reciben cistectomía solamente.⁽³²⁾ De igual forma, el estudio BA06-30894, que incluyó 976 pacientes, muestra una reducción estadísticamente significativa de 16 % en riesgo de muerte para pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante con esquema CMV seguido de cistectomía o radioterapia, así como un incremento de 6 % en supervivencia a 10 años.⁽³³⁾

Estudios más recientes han incorporado la combinación de gemcitabina-cisplatino (GC), el cual ha mostrado también resultados favorables en cuanto a prolongación de supervivencia cuando se compara con la terapia local solamente, y además presenta un perfil de toxicidad más favorable. Actualmente los esquemas GC y MVAC son los más empleados en quimioterapia neoadyuvante del carcinoma vesical. Desde el año 2007, diversos estudios han comparado los resultados clínicos de esquema GC vs MVAC, sin embargo, el número limitado de pacientes estudiados constituye una barrera para establecer conclusiones sobre la mayor efectividad de uno sobre otro.^(33,34) Yin y otros, en un meta-análisis que incluyó 3285 pacientes provenientes de 15 ensayos clínicos, comparan el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante vs terapia local (cistectomía), y además realizó una comparación de resultados clínicos de esquemas MVAC frente a GC. El empleo de quimioterapia neoadyuvante con esquemas que incluyen cisplatino tiene un beneficio estadísticamente significativo en SG (HR: 0,87; IC 95 %: 0,79-0,96; $p = 0,004$). Sin embargo, cuando se analiza el uso de cisplatino en monoterapia, este beneficio no se observa (HR: 1,10 IC 95 %: 0,84-1,44; $p = 0,48$). El análisis de subgrupos de pacientes tratados con esquemas más actuales (GC, MVC o MVAC) están igualmente asociados a beneficio significativo en supervivencia (HR: 0,82 IC 95 %: 0,74-0,91; $p < 0,001$) y a incremento de 8 % en supervivencia a 5 años. Con respecto a la comparación de eficacia entre los esquemas GC y MVAC; se analizan

1734 pacientes de doce estudios (1067 tratados con GC y 667 tratados con MVAC). Se obtiene respuesta patológica completa en 25,7 % de tratados con GC y 24,3 % de tratados con MVAC, no mostrándose diferencias significativas en cuanto a respuesta patológica completa entre ambos esquemas (OR: 1,17; IC 95 %: 0,92-1,50; $p = 0,37$). En términos de SG, el esquema GC está por debajo del esquema MVAC, sin diferencia significativa (HR: 1,31; IC 95 %: 0,99-1,74; $p = 0,84$). Estos resultados brindan evidencia de que a pesar de no existir diferencias en cuanto a respuesta patológica completa, se obtienen mejores resultados de supervivencia para pacientes tratados con esquema MVAC como terapia neo adyuvante en comparación a los tratados con GC.⁽³⁵⁾

En la investigación se empleó radioterapia en 107 pacientes (44,6 %), y no se observaron diferencias en términos de SG ($p = 0,847$). Debido a altas tasas de recurrencia luego de cistectomía en pacientes con enfermedad avanzada (pT3-T4) ha surgido el interés por el empleo de radioterapia adyuvante para mejorar estos resultados. No obstante, la disponibilidad de datos sobre su uso es limitada, y es necesario llevar a cabo mayor número de investigaciones para confirmar sus beneficios. *Zaghloul* y otros, en un estudio llevado a cabo en 236 pacientes encuentran un beneficio en supervivencia libre de enfermedad y control local cuando se emplea radioterapia adyuvante en comparación a cirugía sola.⁽³⁶⁾ En un ensayo fase II más reciente, se compara la quimioterapia adyuvante secuencial y radiación con quimioterapia adyuvante solamente. Este estudio incluyó 120 pacientes con enfermedad localmente avanzada que presentaban al menos uno de las siguientes características de riesgo: >pT3a, grado 3 o compromiso ganglionar. Este estudio demostró un significativo control local de la quimioradioterapia en comparación a quimioterapia sola (control local a 3 años: 96% frente a 69 %; $p < 0,01$).⁽³⁷⁾ Una revisión sistemática llevada a cabo en 2019 concluye que no existe beneficio claro de radioterapia adyuvante luego de cirugía radical, aunque la combinación de radioterapia adyuvante con quimioterapia puede ser considerada en pacientes con enfermedad localmente avanzada.⁽³⁸⁾

En resumen, en la serie predominaron los pacientes del sexo masculino, con edades por encima de 65 años, y con enfermedad localmente avanzada al diagnóstico. La estrategia de tratamiento más empleada fue la combinada

(quimioterapia neo adyuvante + cirugía ± radioterapia) y los esquemas más empleados fueron aquellos basados en platino/methotrexate. La mayoría de los pacientes presentaron pobre respuesta al tratamiento, y los mejores resultados de supervivencia se obtuvieron en aquellos pacientes que fueron tratados con estrategia combinada de cirugía y quimioterapia adyuvante.

Los resultados obtenidos, aunque de carácter retrospectivo, abren nuevas perspectivas de proyectos prospectivos de utilización de esquemas de quimioterapia en combinación con terapias biológicas con el objetivo de mejorar la respuesta al tratamiento, supervivencia y calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. DOI: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laverssane M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimate of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>
3. International Agency Research in Cancer. Globocan 2020: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. 2020 [acceso 19/05/2021]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
4. Galán Y, Iglesias Y, Kindelan G, Planas S, Fernandez LM. Incidencia de cáncer en Cuba en el 2016. Rev Cub Oncol. 2020 [acceso 19/05/2021];18(3):e_46. Disponible en: <http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/46/36>
5. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana; MINSAP. 2020 [acceso 19/05/2021]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-salud-cuba/>
6. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, Mshs MD. Bladder cancer: a review. JAMA. 2020;324(19):1980-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.17598>.

7. Martinez Rodriguez RH, Buisan Rueda O, Ibarz L. Bladder cancer: present and future. Med Clin (Barc). 2017;149(10):449-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.009>
8. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(5):404-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21631>
9. Daneshmand S, Nazemi A. Neoadjuvant chemotherapy in variant histology bladder cancer: current evidence. Eur Urol Focus. 2020;6(4):639-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2020.04.011>
10. Viswambaram P, Hayne D. Gender discrepancies in bladder cancer: potential explanations. Exp Rev Anticancer Therap. 2020;20(10):841-49. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737140.2020.1813029>
11. Magers MJ, Lopez Beltran A, Montironi R, Williamson RS, Kaimakliotis HZ, Cheng L, et al. Staging of bladder cancer. Histopathology. 2019;74(1):112-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/his/13734>
12. Soo M, Chang IH. Significance of age and comorbidity as prognostic indicators for patients with bladder cancer. Asian J Androl. 2010;12(6):766-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/aja.2010.29>
13. Monzo JI, Herranz F, Diex JM, Cabello R, Silmi A, Hernandez C, et al. Factores pronósticos en la supervivencia de los pacientes con carcinoma transicional de vejiga tratados con cistectomía radical. Act Urol Esp. 2009;33(3):249-57. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract^pid=S0210-48061009000300007
14. Del Pozo Jiménez G, Herranz Amo F, Diez JM, Mozo Gardiner J, Lledo García E, Subirá Ríos D, et al. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con tumor urotelial de vejiga tratados con cistectomía radical. Arch Esp Urol. 2019;72(5):451-62. Disponible en: https://aurologia.com/article_detail.php?aid=9d807570c0999b30e432448986122737fca1530b
15. Mir MC, Marchioni M, Zargar H, Zargar-Shoshtari K, Fairey AS, Mertens LS, et al. Nomogram predicting bladder cancer-specific mortality after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: results

- of an International Consortium. *Eur Urol Focus*. 2020:S2405-4569(20)30208-X. DOI: 10.1016/j.euf.2020.07.002.
16. Cha EK, Stakianos JP, Sukhu R, Yee AM, Sjoberg DD, Bocher BH, et al. Poor prognosis of bladder cancer patients with occult lymph node metastases treated with neoadjuvant chemotherapy. *BJU Int*. 2018;122:627-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.07.002>.
17. Hernández-Fernández C, Herranz-Amo F, Moralejo-Garate M, Subirá-Ríos D, Velasco-Cano J, Barbas-Mernandos G, et al. Cáncer vesical infiltrante: factores pronósticos, seguimiento y tratamiento de las recidivas. *Actas Urol Esp*. 2016;41(6):352-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.07.006>
18. Youssef RF, Lotan Y. Predictor of outcome of non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. *Sci World J*. 2011;11(2):369-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2011.28>
19. Kim H, Kim M, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical cystectomy on patients with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e89259. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089259>
20. Schubert T, Todenhöfer T, Mischinger J, Schwentner C, Renninger M, Stenzl A, et al. The prognostic role of pre-cystectomy hemoglobin levels in patients with invasive bladder cancer. *World J Urol*. 2016;34(3):829-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-015-1693-2>
21. Wang YL, Jiang B, Yin FF, Shi HQ, Xu XD, Zheng SS, et al. Perioperative blood transfusion promotes worse outcomes of bladder cancer after radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0130122. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0130122>
22. Ferrán Carpintero A, Domínguez García A, Muñoz Rodríguez J, Barquero López M, Prera A, Bonfill T, et al. Impact of anemia on the survival of patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Actas Urol Esp*. 2020;44(7):489-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2020.04.005>
23. Zhu Z, Zhao J, Li Y, Pang C, Zhu Z, Zhang X, et al. Prognostic value of preoperative hydronephrosis in patients with bladder cancer undergoing radical

- cystectomy: a meta-analysis. PloS One. 2019;14(9):e0222223. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222223>
24. Zhang L, Wu B, Zha Z, Qu W, Zhao H, Yuan J, et al. Clinicopathological factors in bladder cancer for cancer-specific survival outcomes following radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2019;19(1):716. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5924-6>
25. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol. 2014;66(1):42-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.033>
26. Achkar T, Parikh RA. Adjuvant therapy in muscle-invasive bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma. Urol Clin N Am. 2018;45(2):257-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2017.12.010>
27. Kim DK, Lee JY, Jung JH, Hah YS, Cho KS. Role of adjuvant cisplatin-based chemotherapy after radical cystectomy in locally advanced muscle-invasive bladder cancer: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Investig Clin Urol. 2019;60(1):64-74. DOI: <https://doi.org/10.4111/icu.2019.60.2.64>
28. Horwich A, Babjuk M, Bellmunt J, Brunis HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer - an international collaborative multi-stakeholder effort: under auspices of EAU and ESMO Guidelines Committees. Ann Oncol. 2019;30(Suppl2):1697-1727. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz296>
29. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Version 2. 2021 [acceso 19/05/2021]. Disponible en: www.nccn.org
30. Daneshmand S, Nazemi A. Neoadjuvant chemotherapy in variant histology bladder cancer: current evidence. Eur Urol Focus. 2020;6(4):639-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.04.011>
31. Jain RK, Sonpavde G. Neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2020;20(7):603-14. DOI: <https://doi.org/10.1018/14737140.2020.1784011>

32. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *New Engl J Med*. 2003;349(9):859-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022148>
33. International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2171-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.32.3139>
34. Ge P, Wang L, Lu M, Mao L, Li W, Wen R, et al. Oncological outcome of primary and secondary muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scient Rep*. 2018;8(14):7543. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-26002-6>
35. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systemic review and two-step meta-analysis. *Oncologist*. 2016;21(1):1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0440>
36. Zaghloul MS, Awwad HK, Akoush HH, Omar S, Soliman O. Al Attar. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(3):511-7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90005-3](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(92)90005-3)
37. Zaghloul MS, Christodouleas JP, Smith A, Abdallah A, William H, Khaled HM, et al. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy. *JAMA Surgery*. 2018;153(1):e174591. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2017.4591>
38. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Karakiewicz PI, Seebacher V, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review. *Urol Oncol*. 2019;37(10):659-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.05.021>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Irlis Sánchez Rojas: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Iraida Caballero Aguirrechu: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Juana Rafaela Adriana Torricos Laura: Análisis formal, metodología, redacción, borrador original, revisión y edición.

Jorge Luis Soriano-Lorenzo: Análisis formal, metodología, redacción, borrador original, revisión y edición.

Leandro Ángel Calzada Piquera: Análisis formal, metodología, redacción, borrador original, revisión y edición.