

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

Modelo predictivo de mortalidad en pacientes con cáncer transicional de vejiga tratados con cistectomía radical

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Gema del Pozo Jiménez

Directores

Felipe Herranz Amo
Carlos Hernández Fernández

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD EN
PACIENTES CON CÁNCER TRANSICIONAL DE VEJIGA
TRATADOS CON CISTECTOMÍA RADICAL**

TESIS DOCTORAL

D^a. Gema del Pozo Jiménez

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Programa de Doctorado en
Ciencias Biomédicas**

Departamento de Cirugía



**MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD EN
PACIENTES CON CANCER TRANSICIONAL DE VEJIGA
TRATADOS CON CISTECTOMIA RADICAL**

Autor

D^a. Gema del Pozo Jiménez

Directores

Dr. D. Felipe Herranz Amo

Dr. D. Carlos Hernández Fernández

Madrid, 2017

A mis padres, grandes ejemplos de trabajo y constancia.

“La medicina es la ciencia de la incertidumbre y el arte de la probabilidad”.

(William Osler)

AGRADECIMIENTOS:

Si a alguien debo agradecer esta tesis es sin duda al Dr. Felipe Herranz, gran profesional y mejor persona, ejemplo de dedicación constante y desinteresada hacia los residentes. Gracias por ser como eres, por haberme enseñado todo lo que sabes, por haberte ilusionado conmigo y por estimularme a embarcarme en esta bonita aventura que no habría llegado a su fin sin tu ayuda. Sólo espero estar a la altura de tu confianza y poder reflejar en mi un atisbo de un gran urólogo y persona.

Al Dr. Carlos Hernández, jefe del Servicio de Urología del Hospital Gregorio Marañón, por su dedicación y profesionalidad en la dirección del servicio de urología donde me he formado como especialista. Por ser un privilegio formarme en su centro. Le agradezco la confianza depositada en mí y su ayuda ofrecida en todo momento.

Al Dr. Monzó y Dr. Díez-Cordero, por su esfuerzo y tesón a la hora de iniciar la base de datos sobre la que hemos trabajado, queriendo reflejar la experiencia y trabajo de un gran servicio, sin la cual no se podría haber llegado a todas las conclusiones de esta tesis.

A los adjuntos del servicio de Urología del Hospital Universitario Gregorio Marañón, porque lo que soy como especialista se lo debo a ellos, por sus enseñanzas y apoyo incansable durante cinco años inolvidables de mi vida. Os estaré siempre muy agradecida por ello y por llevarme una gran amistad de todos vosotros, dentro y fuera del mundo de la Urología.

A los tutores durante mi residencia. Debo agradecer al Dr. Enrique Lledó que haya creído en mí desde fases muy iniciales de mi formación, por enseñarme que el esfuerzo y la constancia son dos cualidades importantes

para este trabajo y para la vida, por ofrecerme su ayuda y su dedicación en momentos decisivos para mi. Así mismo, a la Dra. Elena Rodríguez, por su tenacidad, constancia y ejemplo de trabajo incansable, por luchar por mi en todo momento.

A mis compañeros residentes del servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por formar parte de cinco años apasionantes de mi vida, por su ayuda constante en los momentos difíciles, por su amistad compartiendo una bonita especialidad.

A todo el personal de enfermería de quirófano (Lourdes, Pilar, Marisa, Nieves), de Litotricia y de la planta del Servicio de Urología del Hospital Gregorio Marañón, gracias por el cariño que me habéis dado gratuitamente.

Al Dr. Joaquín Carballido, jefe del Servicio de Urología del Hospital Universitario Puerta de Hierro, por apostar por mi al terminar la residencia y querer que forme parte de su equipo en una fase tan inicial de mi experiencia profesional. Le agradezco la confianza depositada en mi, esperando estar a la altura del privilegio que se me concede.

Al Dr. Ignacio Castellón por su apoyo y cariño constante durante mis primeros pasos como adjunta, sin dejarme caer en los momentos más difíciles. Le agradezco la inmensa ayuda prestada en estos inicios tan importantes para mi. De la misma manera, al Dr. Gabriel Reina y al Dr. Javier Sáenz, por ser ejemplos de humildad y trabajo, así como al resto de adjuntos y residentes del Hospital Universitario Puerta de Hierro, por haberme acogido y ayudado a integrarme en esta nueva etapa de mi vida.

A mis amigos de mi época universitaria, por mantener nuestra amistad a pesar que cada uno ha seguido caminos diferentes, por seguir preservando la misma ilusión cuando nos reunimos.

A Juan Antonio, mi hermano, por tenerte, por ser un apoyo constante en mi vida, por enseñarme a querer y compartir y no dejar de recordarme que la familia es lo más importante en esta vida, a pesar de no dedicarle todo el tiempo que se merece.

A Juan Antonio y Rosario, mis padres, por ser ejemplos de humildad, de sencillez, de honradez, de constancia y esfuerzo; ejemplos sin duda, a los que aspiro parecerme algún día. Por haberme dado todo lo que tenían para que pudiera tener una educación. Por ser mi apoyo continuo en momentos buenos y malos, por aconsejarme, por darme la vida, porque les debo todo lo que soy.

ABREVIATURAS

ADC: Adenocarcinoma

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

ANN: Artificial Neuronal Network

ASA: American Society of Anesthesiologist (Sociedad Americana de Anestesiología)

BCG: Bacillus Calmett-Guérain.

BCRC: Bladder Research Consortium (Consortio de Investigación del Cáncer Vesical).

BTA: Bladder Tumor Antigen (Antígeno asociado a tumor vesical)

CE: Carcinoma escamoso o epidermoide

CIS: Carcinoma in situ

CLB: Cistoscopia con luz blanca

CP: Adenocarcinoma de próstata

CR: Cistectomía radical

CRA: Cistectomía radical abierta

CRL: Cistectomía radical laparoscópica

CRR: Cistectomía radical robótica

cT: estadio local clínico tras RTUv

CU: Carcinoma de uraco

CUETO: Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico

CV: Cáncer de vejiga

DU: Derivación urinaria

EAU: European Association of Urology (Sociedad Europea de Urología).

ECE: Extensión extracapsular

EE.UU.: Estados Unidos

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
(Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer)

FISH: Fluorescent in situ hybridization (Hibridación fluorescente in situ).

FR: Factores de riesgo

GC: Gemcitabina, cisplatino

GSTM1: S-glutationtransferasa Mu1

HR: Hazard Ratio.

IBCNC: International Bladder Cancer Nomogram Consortium (Consortio
Internacional de Investigación sobre el Cáncer Vesical)

ICC: índice de comorbilidad de Charlson

ILV: Infiltración linfovascular

IMC: Índice de masa corporal

ISUP: International Society of Urological Pathology (Sociedad Internacional de
Patología Urológica).

LNPB: linfadenectomía pélvica bilateral

MCE: Mortalidad cáncer específica

MG: Mortalidad global

MIR: Médico interno residente

MRI: Magnetic resonance imaging (Imagen por Resonancia Magnética)

MVAC: metotrexato, vinblastina, adriamicina, cisplatino

NAC: Quimioterapia neoadyuvante.

NAT2: N-acetiltransferasa tipo 2.

NBI: Narrow-Band Imaging (Imágenes de banda estrecha)

NFM: neurofuzzy model

NSQIP: National Surgical Quality Improvement Program (Programa Nacional de Mejora de la Calidad Quirúrgica).

NUPBPM: Neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno

NUR: Nefroureterectomía

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds Ratio

PCR: Proteína C Reactiva

PDD: Photodynamic diagnosis (Cistoscopia con fluorescencia o diagnóstico fotodinámico)

PET: Positron Emission Tomography (Tomografía por emisión de positrones)

pG: grado patológico tras CR

pT: estadio local patológico tras CR

pN: estadio ganglionar tras CR.

QT: Quimioterapia

QTAdy: Quimioterapia adyuvante

RD: Recurrencia a distancia

REA: Unidad de reanimación postoperatoria

RL: Recurrencia local

ROC: Receiver Operating Characteristic

RT: Radioterapia

RTUv: Resección transuretral de vejiga

Re-RTUv: Segunda resección transuretral de vejiga.

RR: Riesgo relativo

RU: Recurrencia uretral

SC: Supervivencia condicional

SG: Supervivencia global

SCE: Supervivencia cáncer específica

SEER: National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results
(Vigilancia, epidemiología y resultados finales del Instituto Nacional del Cáncer)

SLR: Supervivencia libre de recurrencia o recidiva.

ST: Segundos tumores

TAC: Tomografía computarizada

TI: Tasas de incidencia

TIEE: Tasas de incidencia estandarizadas por edad

TM: Tasas de mortalidad

TMEE: Tasas de mortalidad estandarizadas por edad.

TTUS: Tumor del tracto urinario superior

TUV: tumor urotelial vesical

TV: Tumor vesical

TVMI: Tumor vesical musculoinfiltrante

TVNMI: Tumor vesical no musculoinfiltrante o superficial

UE: Unión Europea

UIV: Urografía intravenosa

UPO: Uropatía obstructiva

URO-TAC: Tomografía computarizada con urografía

URS: Ureterorenoscopia

INDICE:

1. Resumen	Página 1
2. Introducción:	Página 11
2.1. Epidemiología del tumor urotelial vesical	Página 12
2.1.1. Incidencia, prevalencia y mortalidad.	Página 12
2.1.2. Factores de riesgo	Página 15
2.1.2. a) Factores genéticos	Página 15
2.1.2. b) Factores ambientales	Página 16
2.2. Anatomía patológica	Página 18
2.2.1. Subtipos histológicos del tumor vesical	Página 19
2.2.2. Parámetros anatomopatológicos a tener en cuenta tras cistectomía radical.	Página 20
2.2.3. Marcadores inmunohistoquímicos para la estadificación del tumor vesical.	Página 21
2.3. Estadificación y sistemas de clasificación	Página 21
2.4. Evaluación del screening en el cáncer vesical	Página 22
2.5. Evaluación diagnóstica del tumor vesical	Página 23
2.5.1. Diagnóstico primario.	Página 23
2.5.1. a) Síntomas y exploración física	Página 23
2.5.1. b) Citologías urinarias	Página 24
2.5.1. c) Pruebas de imagen	Página 24
2.5.1. d) Exploración endoscópica	Página 24
2.5.1. e) Resección transuretral de vejiga	Página 26
2.5.1. f) Segunda resección transuretral	Página 26
2.5.2. Diagnóstico y estadificación del TVMI.	Página 27

2.6. Modalidades e indicaciones de tratamiento radical en el CV.	Página 28
2.6.1. Tratamiento fallido en el TVNMI de alto grado.	Página 28
2.6.2. Quimioterapia neoadyuvante	Página 29
2.6.3. Cistectomía radical y derivación urinaria	Página 31
2.6.3. a) Indicaciones de CR	Página 31
2.6.3. b) Tiempo de CR	Página 32
2.6.3. c) Técnica y extensión de la CR	Página 32
2.6.3. d) Tipos de abordaje en CR	Página 34
2.6.3. e) Derivación urinaria	Página 35
2.6.3. f) Complicaciones tras CR	Página 37
2.6.3. g) Seguimiento tras CR.	Página 38
2.6.4. Quimioterapia adyuvante (QTAdy)	Página 41
2.7. Resultados oncológicos tras CR y factores pronósticos de mortalidad cáncer específicos.	Página 42
2.8. Nomogramas de supervivencia tras CR.	Página 43
3. Hipótesis y objetivos:	Página 45
3.1. Hipótesis	Página 46
3.2. Objetivos	Página 47
3.2.1. Objetivo principal	Página 47
3.2.2. Objetivos secundarios	Página 47
4. Material y métodos:	Página 49
4.1. Ámbito y periodo del estudio.	Página 50
4.2. Obtención de los datos.	Página 50

4.3. Población del estudio	Página 50
4.4. Indicaciones para la cistectomía	Página 50
4.5. Técnica de la cistectomía	Página 51
4.6. Estudio anatomopatológico y clasificación.	Página 52
4.7. Tratamiento adyuvante	Página 52
4.8. Seguimiento	Página 52
4.9. Descripción de las variables estudiadas:	Página 53
4.9.1. Variables demográficas.	Página 53
4.9.2. Variables clínicas.	Página 53
4.9.3. Características clínicas del tumor	Página 55
4.9.4. Variables en relación con la cirugía.	Página 55
4.9.5. Complicaciones postquirúrgicas	Página 56
4.9.6. Variables anatomo-patológicas.	Página 56
4.9.7. Seguimiento y evolución.	Página 56
4.10. Confidencialidad de los datos.	Página 57
4.11. Análisis estadístico	Página 57
5. Resultados:	Página 61
5.1. ANÁLISIS DE LA SERIE.	Página 62
5.1.1. Distribución por edad y sexo	Página 62
5.1.2. Patologías asociadas en el momento del diagnóstico.	Página 62
5.1.3. Estadificación clínica.	Página 63
5.1.4. Tratamiento quirúrgico realizado.	Página 64
5.1.5. Estadificación patológica.	Página 68
5.1.6. Relación de las variables clínicas y	Página 70

patológicas con el periodo de realización de la cistectomía	
5.1.7. Evolución postoperatoria.	Página 72
5.1.8. Seguimiento.	Página 75
5.2. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA. KAPLAN- MEIR.	Página 78
5.2.1. Supervivencia global.	Página 78
5.2.1.1. Relación entre la edad y la SG	Página 80
5.2.1.2. Relación entre el sexo y la SG	Página 81
5.2.1.3. Relación entre el ICC y la SG	Página 82
5.2.1.4. Relación entre la clasificación ASA y la SG	Página 83
5.2.1.5. Relación entre la hidronefrosis y la SG	Página 84
5.2.1.6. Relación entre el tiempo entre la RTUv y la CR y la SG.	Página 85
5.2.2. Supervivencia cáncer específica.	Página 86
5.2.2.1. Relación entre la edad y la SCE	Página 88
5.2.2.2. Relación entre el sexo y la SCE	Página 89
5.2.2.3. Relación entre el ICC y la SCE	Página 90
5.2.2.4. Relación entre el ASA y la SCE	Página 91
5.2.2.5. Relación entre la hidronefrosis y la SCE	Página 92
5.2.2.6. Relación entre el tiempo entre la RTUv y la CR y la SCE.	Página 93
5.2.2.7. Relación entre el grado citológico de la	Página 94

CR y la SCE.	
5.2.2.8. Relación entre el pT de la CR y la SCE	Página 95
5.2.2.9. Relación entre el pN de la CR y la SCE	Página 96
5.2.2.10. Relación entre la administración de QTAdy y la SCE.	Página 97
5.3. IDENTIFICACIÓN DE LAS VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA MORTALIDAD GLOBAL Y CÁNCER ESPECÍFICA EN EL GLOBAL – REGRESIÓN DE COX.	Página 99
5.3.1. Identificación de las variables que influyen en la MG.	Página 99
5.3.2. Identificación de las variables que influyen en la MCE.	Página 102
5.4. CÁLCULO DEL MODELO PREDICTIVO.	Página 105
5.4.1. Cálculo modelo predictivo de mortalidad en el 1º año.	Página 105
5.4.2. Cálculo modelo predictivo de mortalidad en el 3º año.	Página 109
5.4.3. Cálculo modelo predictivo de mortalidad en el 5º año.	Página 112
5.4.4. Comparación de los 3 modelos predictivos.	Página 116
5.5. UTILIDAD Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS	Página 118

6. Discusión:	Página 121
6.1. Características clínicas	Página 122
6.1.1. Edad y sexo	Página 122
6.1.2. Patología asociada en el momento del diagnóstico	Página 124
6.1.3. Estadificación clínica.	Página 126
6.2. Características patológicas	Página 127
6.2.1. Estadio local patológico (pT)	Página 127
6.2.2. Estadio linfático (pN).	Página 130
6.2.3. Adenocarcinoma de próstata incidental	Página 133
6.3. Relación entre las características clínicas y patológicas.	Página 135
6.4. Relación entre el tiempo desde la RTUv y la CR.	Página 140
6.5. Evaluación de la técnica quirúrgica con el tiempo: cistectomía abierta y laparoscópica.	Página 144
6.6. Complicaciones postoperatorias y a largo plazo tras CR.	Página 147
6.6.1. Mortalidad perioperatoria.	Página 149
6.6.2. Complicaciones postoperatorias precoces.	Página 150
6.6.3. Tiempo de REA y de hospitalización.	Página 152
6.6.4. Complicaciones a largo plazo.	Página 153
6.7. Aparición de segundos tumores durante el seguimiento tras CR.	Página 156
6.8. Relaciones entre las características clínicas y patológicas con la supervivencia.	Página 161

6.8.1. Supervivencia global y cáncer-específica.	Página 161
6.8.2. Relación entre la edad y la supervivencia global y cáncer-específica.	Página 166
6.8.3. Relación entre el sexo y la supervivencia global y cáncer-específica.	Página 169
6.8.4. Relación entre la comorbilidad (ICC y ASA) y la supervivencia global y SCE.	Página 174
6.8.5. Relación entre la hidronefrosis y la supervivencia global y cáncer-específica.	Página 177
6.8.6. Relación entre el grado citológico de la CR y la supervivencia cáncer-específica.	Página 182
6.8.7. Relación entre el estadio local patológico de la CR y la supervivencia cáncer-específica.	Página 185
6.8.8. Relación entre el estadio patológico de los ganglios linfáticos (pN) de la CR y la supervivencia cáncer-específica.	Página 190
6.8.9. Relación entre la administración de la quimioterapia y la SCE	Página 194
6.8.10. Identificación de las variables que influyen en la mortalidad global y cáncer específica. Otras variables importantes a tener en cuenta en otros estudios.	Página 203
6.9. Nomogramas y modelos predictivos de supervivencia y mortalidad tras cistectomía	Página 207

radical.	
6.9.1. Definición, objetivo y tipos de nomogramas.	Página 207
6.9.2. Nomogramas de supervivencia y de recurrencia tras cistectomía radical descritos en la literatura.	Página 209
6.9.3. Validaciones externas de los nomogramas existentes.	Página 228
6.9.4. Limitaciones de los nomogramas.	Página 231
6.9.5. Nomogramas de supervivencia tras cistectomía radical con marcadores moleculares y genéticos descritos en la literatura.	Página 234
6.10. Limitaciones del trabajo	Página 240
7. Conclusiones:	Página 243
8. Bibliografía:	Página 245

ÍNDICE DE TABLAS

Nº Tabla	Leyenda	Nº Página
I	FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS AL CV	17
II	PARÁMETROS ANATOMOPATOLÓGICOS A TENER EN CUENTA TRAS CISTECTOMÍA RADICAL	20
III	MARCADORES NO INVASIVOS DEL TUMOR VESICAL	23
IV	INDICACIONES DE RE-RTU VESICAL	27
V	INDICACION DE CISTECTOMÍA RADICAL EN TUMORES REFRACTARIOS O QUE PROGRESAN A BCG	29
VI	BENEFICIOS Y DESVENTAJAS DE LA NAC	30
VII	CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS Y RELATIVAS DE DU ORTOTÓPICA	37
VIII	BENEFICIOS E INCONVENIENTES DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE	41
IX	RELACIÓN ENTRE EDAD Y SEXO	62
X	DISTRIBUCIÓN DE LA CLASIFICACIÓN ASA	62
XI	RELACIÓN ENTRE EL ASA Y EL SEXO	63
XII	ESTADIO CLÍNICO OBTENIDO EN LA RTU _v	63
XIII	COMPARACIÓN ENTRE EL ESTADIO CLÍNICO LOCAL (cT), GANGLIONAR (cN) Y A DISTANCIA (cM).	64
XIV	DIFERENCIAS EN EL TIEMPO DE DURACIÓN (EN HORAS) DE LA CR EN FUNCIÓN DE LA VÍA DE ABORDAJE	65
XV	DIFERENCIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA (EN DÍAS) DE LA CR EN FUNCIÓN DE LA VÍA DE ABORDAJE	66
XVI	ESTADIO PATOLÓGICO LOCAL	68
XVII	RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO LOCAL CLÍNICO Y PATOLÓGICO	68
XVIII	GRADO CITOLÓGICO DE LA PIEZA DE CR	69
XIX	RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE LA RTU _v (rG) Y EL DE LA CISTECTOMÍA (pG).	69
XX	RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO PATOLÓGICO (pT) Y LA AFECTACIÓN GANGLIONAR (pN+)	70
XXI	RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS CON EL	71

	PERIODO DE REALIZACIÓN DE LA CR.	
XXII	COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES TRAS CR.	72
XXIII	CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES SEGÚN CLAVIENDINDO	73
XXIV	COMPLICACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO	76
XXV	SEGUNDOS TUMORES MÁS FRECUENTES DURANTE EL SEGUIMIENTO	76
XXVI	SITUACIÓN DE LOS PACIENTES AL FINAL DEL SEGUIMIENTO	77
XXVII	SUPERVIVENCIA GLOBAL POR AÑOS DE SEGUIMIENTO	78
XXVIII	SCE POR AÑOS DE SEGUIMIENTO	86
XXIX	ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MG.	99
XXX	ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MG	101
XXXI	ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE.	102
XXXII	ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE.	104
XXXIII	ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE EN EL PRIMER AÑO TRAS CR.	106
XXXIV	ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE EN EL PRIMER AÑO TRAS CR	107
XXXV	ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE A LOS 3 AÑOS DE LA CR.	109
XXXVI	ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE A LOS 3 AÑOS DE LA CR.	110
XXXVII	ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE A LOS 5 AÑOS DE LA CR.	113
XXXVIII	ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS 5 AÑOS DE LA CR.	114
XXXIX	COMPARACIÓN DE LOS TRES MODELOS PREDICTIVOS (estadio pT y pN)	117
XL	COMPARACIÓN DE LOS TRES MODELOS PREDICTIVOS (calibración y discriminación)	117
XLI	DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO. REVISIÓN DE LA LITERATURA.	124
XLII	DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL ESTADIO PATOLÓGICO TUMORAL. REVISIÓN DE LA	130

	LITERATURA	
XLIII	AFECTACIÓN GANGLIONAR Y TRATAMIENTOS PREOPERATORIOS. REVISIÓN DE LA LITERATURA.	131
XLIV	RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO PATOLÓGICO Y LA AFECTACIÓN GANGLIONAR. REVISIÓN DE LA LITERATURA	133
XLV	DATOS DE TUMOR DE PRÓSTATA INCIDENTAL EN PIEZAS DE CR. REVISIÓN DE LA LITERATURA.	134
XLVI	REVISIÓN DE LA LITERATURA SOBRE LA DISCREPANCIA EN LA ESTADIFICACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA	136
XLVII	CRITERIOS PARA EVALUACIÓN DE UN ARTÍCULO SOBRE MORBILIDAD QUIRÚRGICA	149
XLVIII	SUPERVIVENCIA GLOBAL TRAS CR. REVISIÓN DE LA LITERATURA.	162
XLIX	SUPERVIVENCIA CÁNCER-ESPECÍFICA TRAS CR. REVISIÓN DE LA LITERATURA.	166
L	SCE A 5 AÑOS EN PACIENTES pN0 FRENTE A PACIENTES pN+. REVISIÓN DE LA LITERATURA.	191
LI	VARIABLES PRONÓSTICAS QUE INFLUYEN EN LA SG. REVISIÓN DE LA LITERATURA.	204
LII	VARIABLES PRONÓSTICAS QUE INFLUYEN EN LA SCE. REVISIÓN DE LA LITERATURA.	204
LIII	ÍNDICES DE CONCORDANCIA DE AMBOS NOMOGRAMAS PARA CADA SERIE ²⁴⁶	220
LIV	MODELO PREDICTIVO SPARC ²⁵⁰ .	221
LV	HERRAMIENTAS POSTOPERATORIAS DE PREDICCIÓN DE RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA TRAS CISTECTOMÍA RADICAL.	226 y 227
LVI	CAPACIDADES PREDICTIVAS DE LOS NOMOGRAMAS DEL BCRC VERSUS EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN TNM PARA LA PREDICCIÓN DE MG, MCE Y RECURRENCIA DENTRO DE UNA COHORTE EXTERNA (N=2404) ²⁵⁴	229
LVII	HERRAMIENTAS POSTOPERATORIAS DE PREDICCIÓN DE RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA TRAS CISTECTOMÍA RADICAL QUE INCLUYEN MARCADORES MOLECULARES Y GENÉTICOS ²³⁷ .	239

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Nº Gráfico	Legenda	Nº Página
1	Variación internacional en las TIEE del CV para todas las edades (<i>GLOBOCAN 2012</i>) ^{1,5} .	13
2	Variación internacional en las TMEE del CV para todas las edades (<i>GLOBOCAN 2012</i>) ^{1,5} .	14
3	Comparación entre la clasificación histológica de la OMS de 1973 y 2004.	18
4	Clasificación TNM de 2009 del TV.	21
5	Diferentes extensiones de la LNPN	34
6	Distribución de cistectomías por quinquenios de tiempo	64
7	Distribución de tipo de cirujano de la CR (staff vs MIR) por quinquenios de tiempo y en función de si CRL.	67
8	Distribución de las diferentes DU por quinquenios de tiempo	67
9	Evolución de la gravedad de las complicaciones postoperatorias por quinquenios de tiempo	74
10	Evolución por quinquenios del tiempo de estancia en REA y en hospitalización (días).	74
11	Distribución de la mortalidad postoperatoria por quinquenios	75
12	Supervivencia global (Kaplan-Meier)	79
13	Relación entre la edad y la SG (Kaplan-Meier).	80
14	Relación entre el sexo y la SG (Kaplan-Meier).	81
15	Relación entre el ICC y la SG (Kaplan-Meier).	82
16	Relación entre el ASA y la SG (Kaplan-Meier).	83
17	Relación entre la hidronefrosis previa y la SG (Kaplan-Meier).	84
18	Relación entre el momento de la realización de la CR y la SG (Kaplan-Meier).	85
19	Supervivencia cáncer específica (Kaplan-Meier).	87
20	SCE en función de la edad (Kaplan-Meier).	88
21	SCE en función del sexo (Kaplan-Meier).	89
22	SCE en función del ICC (Kaplan-Meier).	90
23	SCE en función del ASA (Kaplan-Meier).	91
24	SCE según la existencia o no de hidronefrosis previa (Kaplan-Meier).	92
25	SCE según el momento de realización de la CR (Kaplan-Meier).	93
26	SCE en función del grado citológico de la CR (Kaplan-Meier).	94
27	SCE en función del estadio local patológico (Kaplan-Meier).	95
28	SCE en función del estadio patológico de los ganglios linfáticos (pN) (Kaplan-Meier).	96
29	SCE en función de la administración de QTAdy (Kaplan-Meier).	97

30	SCE en función de la administración de QTAdy exclusivamente en los pacientes con estadio \geq pT3 o pN+ (Kaplan-Meier).	98
31	Curva ROC del modelo predictivo de MCE en el 1º año.	108
32	Curva ROC del modelo predictivo de MCE a los años de la CR.	112
3	Curva ROC del modelo predictivo de MCE a los 5 años de a CR.	116
34	Aplicabilidad del modelo predictivo de mortalidad al 1º año tras CR en cinco casos clínicos tras introducirlos en una hoja de Excel.	119
35	Aplicabilidad del modelo predictivo de mortalidad al 3º año tras CR en cinco casos clínicos tras introducirlos en una hoja de Excel.	119
36	Aplicabilidad del modelo predictivo de mortalidad al 5º año tras CR en cinco casos clínicos tras introducirlos en una hoja de Excel.	119
37	Supervivencia libre de aparición de ST por cada tumor primario ¹⁸⁷ .	157
38	Lugares de aparición de ST según <i>Donin et al</i> ¹⁸⁷ .	159
39	Porcentaje y total del número de muertes por localización tumoral: tumor primario vs segundo tumor ¹⁸⁷ .	160
40	SCE de los pacientes tratados con CR, estratificada por edad ¹¹⁷ .	168
41	Curvas de Kaplan-Meier de SCE (B) y SG (C) según sexo (azul-varones, rojo-mujeres) ¹⁹³ .	172
42	Curva de Kaplan-Meier de SCE según sexo (azul-varones, verde-mujeres) ²⁰⁴ .	173
43	Curva de Kaplan-Meier de SG según sexo (azul-varones, verde-mujeres) ²⁰⁴ .	174
44	Curvas de SG (Kaplan-Meier) según riesgo anestésico ¹⁰⁹ .	176
45	Curvas de SCE y SG estratificadas por el Índice de Charlson ¹²⁷ .	176
46	Curva de SG en pacientes con o sin hidronefrosis ¹⁰⁹ .	180
47	SG según el estado de la hidronefrosis ⁹³ .	181
48	SG de pacientes con hidronefrosis preoperatoria y pT0-3aN0, márgenes negativos vs $>$ pT3b o N+ o márgenes positivos ⁹³ .	182
49	SCE según grado citológico ⁹² .	184
50	SCE tras CR estratificado por estadio tumoral patológico (Shariat et al. ⁹²).	185
51	SCE tras CR estratificado por estadio tumoral patológico (Stein et al. ¹⁰⁸).	186
52	SCE y SG en pacientes con estadio patológico \leq pT2 (B) y \geq pT3 (C) ¹⁹⁵ .	187
53	SCE a 5 años de pacientes con estadio tumoral pT2 (subclasificación pT2a y pT2b) ¹¹⁷ .	189

54	SCE a 5 años de pacientes con estadio tumoral pT3 (subclasificación pT3a y pT3b) ¹¹⁷ .	189
55	SCE tras CR según el número de ganglios extirpados en pacientes N+ ¹²⁸ .	192
56	SCE tras CR según el número de ganglios extirpados tanto en pacientes N+ como N- ¹²⁸ .	192
57	Supervivencia global (A) y supervivencia libre de progresión (B) tras CR estratificado por la administración de QTAdy inmediata o diferida ⁹⁰ .	196
58	Curvas Kaplan-Meier de SG según afectación ganglionar en pacientes que recibieron QTAdy inmediata o diferida ⁹⁰ .	198
59	Probabilidad inversa tras ajuste de análisis de Kaplan Meier de SG en pacientes que recibieron QTAdy vs observación tras CR ²³³ .	201
60	Probabilidad inversa ajustada por incidencias acumulativas de MCE en pacientes que recibieron QTAdy u observación tras CR ²³³ .	201
61	Curva de Kaplan- Meier de SCE tras CR ²⁴¹ .	210
62	Nomograma de SCE basado en el modelo multivariante reducido ²⁴¹	211
63	Gráfico de calibración de SCE ²⁴¹ .	211
64	Nomograma de SG basado en el modelo multivariante reducido ²⁴¹ .	212
65	Comparación de la distribución de las predicciones de SCE a 5 años del nomograma con las predicciones de cada grupo de riesgo por estadios de la AJCC ²⁴¹ .	213
66	Nomograma postoperatorio para predecir riesgo de recidiva a 5 años después de la CR ²⁴³ .	214
67	Curva de calibración del nomograma final de SLR a 5 años ²⁴³ .	214
68	Predicciones de probabilidad condicional de SCE a los 5 años después de CR ²⁴⁴ .	217
69	Nomograma de SCE tras CR ²⁴⁴ .	217
70	Curva de Kaplan-Meier que estima la SCE en la serie interna ²⁴⁶ .	218
71	Nomograma para la predicción de SCE ²⁴⁶ .	219
72	SCE tras CR según grupo de riesgo SPARC ²⁵⁰ .	222
73	Curvas de Kaplan-Meier de SCE tras CR en pacientes con plaquetas normales ($\leq 450 \times 10^9 / L$, línea roja) y elevadas ($> 450 \times 10^9 / L$, línea azul) (Gráfico izquierdo) ²⁵² y con niveles de PCR normales (PCR $\leq 0,5$, línea azul) y elevados (PCR $> 0,5$, línea roja) (Gráfico derecho) ²⁵¹ .	223
74	SCE por categorías de puntuación en el modelo pronóstico final (TNR-C) ²⁵¹ .	224
75	SCE por categorías de puntuación en el modelo pronóstico final ²⁵² .	224

76	Gráficos de calibración que muestran la correlación entre las probabilidades predichas y observadas para MCE para el nomograma BCRC (B) y para el sistema de estadificación TNM (E) ²⁵⁴ .	229
77	Gráfico de calibración de los resultados predichos de SCE calculados por el nomograma ²⁵⁵ .	231
78	Probabilidad de SCE del CV estratificada de acuerdo con el número de biomarcadores alterados ²⁵⁹ .	235
79	Nomograma postoperatorio que predice la SCE en 1, 2 y 5 años en pacientes con carcinoma urotelial pTa-3N0M0 tras CR ²⁵⁹ .	236
80	Gráfico de calibración del nomograma postoperatorio que predice SCE tras CR ²⁵⁹ .	236

1- RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El tumor de vejiga (TV) es el noveno tumor más frecuente y la catorceava causa de mortalidad con 165.084 muertes en 2012 (GLOBOCAN). La cistectomía radical (CR) con linfadenectomía pélvica es tratamiento de elección en pacientes con tumor vesical músculoinfiltrante (TVMI).

Los principales factores pronósticos de supervivencia tras CR que se repiten en la literatura son el estadio patológico local (pT) y la afectación ganglionar (pN).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS: Los modelos predictivos se basan en variables pronósticas para cuantificar el riesgo, de forma individualizada, de desarrollar enfermedad, presentar recidiva o morir a causa de la enfermedad.

El objetivo principal de esta tesis es elaborar un modelo predictivo de mortalidad a los 1, 3, y 5 años basándonos en variables clínicas pre-cirugía y patológicas post-cirugía en pacientes con tumor urotelial vesical (TUV) tratados con CR.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un análisis retrospectivo de 517 pacientes diagnosticados de TUV y tratados con CR entre 1986 y 2009 en el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón(Madrid). De cada uno de los pacientes se recogieron variables demográficas, clínicas, quirúrgicas y patológicas así como las complicaciones acontecidas y la evolución, introduciéndose en una base de datos creada con el programa SPSS y procediéndose a anonimizar la misma tras concluir la recogida.

Las indicaciones de CR fueron: TVMI (\geq cT2) en la resección transuretral vesical (RTUv), TV no músculoinfiltrante (cTa-T1) incontrolable endoscópicamente, CIS (cTis) resistente a BCG y persistencia o recurrencia de los TVMI tratados con radioterapia. La cistectomía abierta fue la técnica estándar hasta el año 2006 que se introdujo la técnica laparoscópica. La clasificación anatomopatológica utilizada fue el TNM de la UICC (7ª edición) del año 2009.

Se realizó un análisis descriptivo, así como las pruebas de Chi cuadrado y ANOVA para evaluar asociación entre variables categóricas y continuas, respectivamente. El cálculo de supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier y el test de long-rank se empleó para evaluar las diferencias entre distintas variables.

Para el cálculo del modelo predictivo de mortalidad se hizo un corte transversal a los 1, 3 y 5 años, teniendo 3 cohortes para el estudio. Se realizó un análisis univariante y multivariante mediante regresión logística para identificar las variables predictoras independientes. Se calculó la probabilidad individual de mortalidad cáncer específica (MCE) a los 1, 3 y 5 años según la ecuación general (función logística). La calibración se obtuvo mediante el método de Hosmer-Lemeshow y la discriminación con la elaboración de una curva ROC, determinando el área bajo la misma. Todos los cálculos se han realizado con el paquete estadístico IBM® SPSS® statistics v-21.

RESULTADOS: El 91% de los pacientes fueron varones con mediana de edad de 66 años. Tras una mediana de tiempo de demora entre la RTUv y la CR de 2 meses, se realizó un abordaje abierto en el 89,6% de los pacientes, con linfadenectomía en todos los casos, excepto en el 7,6% donde la CR fue

paliativa. La derivación urinaria más realizada fue la externa transileal (Bricker) hasta en el 81,5%.

En cuanto al estadio patológico local el pT3 fue el más frecuente (32,6%), objetivándose afectación ganglionar en el 23,8% de los pacientes. La exactitud y la infraestadificación de la RTUv fue del 29,6 y 52% respectivamente.

El 55,1% de la serie presentó complicaciones postoperatorias, con un 21,7% de complicaciones mayores y una mortalidad perioperatoria del 4,3%.

Tras una mediana de seguimiento de 35 meses, 170 pacientes estaban vivos (34,7%) y 311 habían fallecido por cualquier causa (63,5%), siendo el TV la causa de muerte en 225 pacientes (45%). La mediana de supervivencia de la serie fue de 43 meses.

Mortalidad global (MG): En el análisis univariante objetivamos que la edad($p=0,000$), el índice de Charlson($p=0,005$), el ASA($p=0,000$), la existencia de hidronefrosis($p=0,000$), el pT($p=0,000$) y pN($p=0,000$) se relacionaron con la MG, así como se halló cierta tendencia con la transfusión postoperatoria($p=0,09$). En el análisis multivariante la edad($p=0,004$), el ASA($p=0,000$), la existencia de hidronefrosis($p=0,01$), el pT($p=0,000$) y el pN($p=0,003$) se comportaron como variables predictoras independientes de MG.

MCE: En el análisis univariante objetivamos que la existencia de hidronefrosis($p=0,000$), el grado citológico($p=0,03$), el estadio pT($p=0,000$) y pN($p=0,000$), se relacionan con la MCE, así como se halló cierta tendencia de la transfusión postoperatoria($p=0,05$). En el análisis multivariante se

identificaron como variables predictoras independientes de MCE el pT(p=0,000) y pN(p=0,002).

El estadio pT y pN se identificaron como variables pronósticas independientes de MCE al 1º, 3º y 5º años.

Se construyeron 3 modelos predictivos (1º, 3º y 5º años). La capacidad predictiva de los 3 modelos fue del 70,8%(IC95% 65-77%,p=0,000) para el 1º año, del 73,9%(IC95% 69,2-78,6%,p=0,000) para el 3º año y del 73,2%(IC95% 68,5-77,9%, p=0,000) para el 5º año.

CONCLUSIONES: Se identificaron como variables pronosticas independientes de MCE el estadio pT y pN. El modelo predictivo permite estimar el riesgo de mortalidad a los 1, 3 y 5 años con fiabilidad del 70,8, 73,9 y 73,2% respectivamente. Los modelos predictivos se han implementado en una hoja de cálculo de Excel, lo que permitirá su aplicabilidad de manera rápida y fácil en la práctica clínica habitual.

Palabras claves: Tumor vesical – Cistectomía - Factores pronósticos – Mortalidad global y cáncer específica – Modelo predictivo.

SUMMARY

INTRODUCTION: Bladder cancer (BC) is the ninth most frequent tumour and the 14th cause of mortality with 165,084 deaths in 2012 (GLOBOCAN). Radical cystectomy (RC) with pelvic lymphadenectomy is the treatment of choice in patients with muscle invasive bladder cancer (MIBC).

The main prognostic factors for survival after RC that appear in the literature are local pathological stage (pT) and nodal involvement (pN).

HYPOTHESIS AND OBJECTIVES: Predictive models quantify the individualized risk of developing disease, presenting relapse or dying from the disease based on prognostic variables.

The main objective of this doctoral thesis is to elaborate a predictive model of mortality at 1, 3, and 5 years in patients with bladder transitional cell carcinoma treated with RC based on preoperative clinical and postoperative pathological variables.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective analysis of 517 patients diagnosed with BC and treated with RC between 1986 and 2009 was performed at the Urology Department of the Gregorio Marañón Hospital (Madrid). Demographic, clinical, surgical and pathological variables, as well as the complications and evolution were collected from each of the patients, entering a database created with the SPSS program and proceeding to anonymize them after collection.

The RC indications were: MIBC (\geq cT2) in transurethral resection of bladder tumor (TURBT), endoscopically uncontrollable non-muscle invasive BC

(cTa-T1), BCG-resistant CIS (cTis) and persistence or recurrence of MIBC treated with radiotherapy. Open cystectomy was the standard technique until the year 2006 when the laparoscopic technique was introduced. The pathological classification used was the 2009 UICC TNM (7th edition).

A descriptive analysis was carried out, as well as Chi square and ANOVA tests to evaluate association between categorical and continuous variables, respectively. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method and the long-rank test was used to evaluate the differences between different variables.

For the calculation of the predictive model of mortality, a cross-section was made at 1, 3 and 5 years, with 3 cohorts for the study. A univariate and multivariate analysis was performed using logistic regression to identify independent predictors. The individual probability of cancer specific mortality (CSM) was calculated at 1, 3 and 5 years according to the general equation (logistic function). The calibration was obtained by the Hosmer-Lemeshow method and the discrimination with the elaboration of a ROC curve, determining the area under the curve. All calculations were performed using the statistical package IBM® SPSS® statistics v-21.

RESULTS: 91% of the patients were males with a median age of 66 years. After a median time of delay of 2 months between TURBT and RC, open approach was performed in 89.6% of patients, with lymphadenectomy in all cases, except in 7.6% where RC was palliative. The most commonly performed urinary diversion was the transileal external (Bricker) up to 81.5%.

As for the local pathological stage, pT3 was the most frequent (32.6%),

with lymph node involvement in 23.8% of the patients. The accuracy and understaging of TURB were 29.6 and 52%, respectively.

55.1% of the series had postoperative complications, with 21.7% major complications and a perioperative mortality of 4.3%. After a median follow-up of 35 months, 170 patients were alive (34.7%) and 311 had died from any cause (63.5%), being BT the cause of death in 225 patients (45%). The median survival of the study was 43 months.

Global mortality (GM): In the univariate analysis, we found that age ($p = 0.000$), Charlson index ($p = 0.005$), ASA ($p = 0.000$), hydronephrosis ($p = 0.000$), pT ($p=0,000$) and pN ($p = 0.000$) were related to GM. There was also a tendency for postoperative transfusion ($p = 0.09$). In multivariate analysis, age ($p = 0.004$), ASA ($p = 0.000$), hydronephrosis ($p = 0.01$), pT ($p = 0.000$) and pN ($p = 0.003$) were independent predictor variables of GM.

CSM: In the univariate analysis, we found that the existence of hydronephrosis ($p = 0.000$), cytological grade ($p = 0.03$), pT ($p = 0.000$) and pN ($p = 0.000$) were related to CSM. There was also a tendency for postoperative transfusion ($p = 0.05$). In the multivariate analysis, pT ($p = 0.000$) and pN ($p = 0.002$) were identified as independent predictors of CSM.

The pT and pN stage were identified as independent prognostic variables of CSM at 1, 3 and 5 years.

Three predictive models were constructed (1st, 3rd and 5th years). The predictive capacity of the 3 models was 70.8% (CI 95% 65-77%, $p = 0.000$) for the 1st year, 73.9% (CI95% 69.2-78.6%, $p = 0.000$) for the third year and 73.2%

(CI% 68.5-77.9%, $p = 0.000$) for the 5th year.

CONCLUSIONS: The pT and pN stage were identified as independent predictors of CSM. The predictive model enables us to estimate mortality risks at 1, 3 and 5 years with a predictive capacity of 70.8%, 73.9% and 73.2%, respectively. Predictive models have been implemented in an Excel spreadsheet, which will allow quick and easy applicability in regular clinical practice.

Key words: Bladder cancer - Cystectomy - Prognostic factors - Global and cancer specific mortality- Predictive model.

2 – INTRODUCCIÓN.

2- INTRODUCCIÓN

2.1 Epidemiología del tumor urotelial vesical (TUV)

2.1.1. Incidencia, prevalencia y mortalidad.

El tumor de vejiga (TV) es el noveno tumor más frecuente y la catorceava causa de mortalidad con 430.000 casos nuevos y 165.084 muertes en 2012 en todo el mundo (datos GLOBOCAN)¹.

Las tasas de incidencia (TI) estandarizadas por edad (TIEE) (por 100.000 personas-año) son tres veces más altas en varones que en mujeres para incidencia (9,0 vs 2,2) y mortalidad (3,2 vs 0,9)^{1,2}, por lo que el cáncer de vejiga (CV) ocupa el séptimo y decimoséptimo lugar en incidencia en varones y mujeres en el mundo³.

Las TI y tasa de mortalidad (TM) varían en los diferentes países debido a la exposición a diferentes factores de riesgo y a la disponibilidad o no de técnicas diagnósticas y terapéuticas, aunque estas diferencias también se pueden corresponder a la heterogeneidad en cuanto a la metodología y calidad en la recogida de datos de los diferentes trabajos⁴.

Las TI más altas por 100.000 personas-año se dieron en los varones de Israel (29,7) y en las mujeres de Islandia (7,8)^{1,2}. Sin embargo, las TI más elevadas en ambos sexos se encontraron en la mayor parte de Europa, Oceanía, América y África del Norte, mientras que las tasas más bajas se localizaron en África Subsahariana, América del Sur y Asia Central (Gráfico1)^{1,5}.

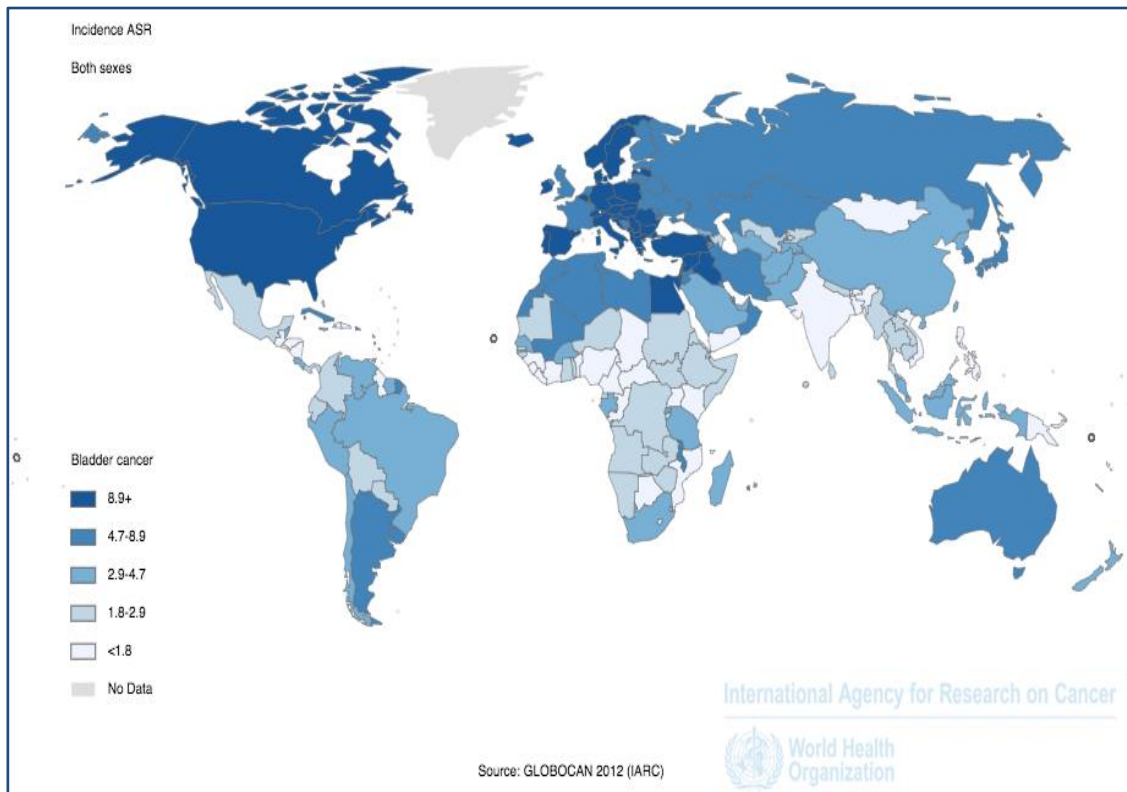


Gráfico 1: Variación internacional en las TIEE del CV para todas las edades (GLOBOCAN 2012)^{1,5}.

En la Unión Europea (UE), la TIEE es de 27 para varones y 6 para mujeres, describiéndose la más alta en Bélgica y la más baja en Reino Unido. Si nos centramos en el sur de Europa, las TI en ambos sexos se han incrementado en Croacia, Eslovenia y España (1991-2000), permaneciendo estables en Italia^{1,2}.

En cuanto a las TM por 100.000 personas-año en 2012 fueron más elevadas en los varones de Turquía (12,8) y en las mujeres de Mali (4,4), objetivándose elevadas TM en varones a nivel global en el sureste y parte central de Europa, oeste asiático y África del Norte; y en mujeres en los países europeos del este, noreste africano y oeste asiático (Gráfico 2)^{1,5}. Las TM más bajas se encontraron en la mayor parte de África, América, Asia y Oceanía.

En la UE, la tasa de mortalidad estandarizada por edad (TMEE) fue de 8 para hombres y 3 para mujeres respectivamente en 2012¹. Grecia e Italia son los dos únicos países del sur de Europa donde ha disminuido la TM por CV en ambos sexos^{1,2}.

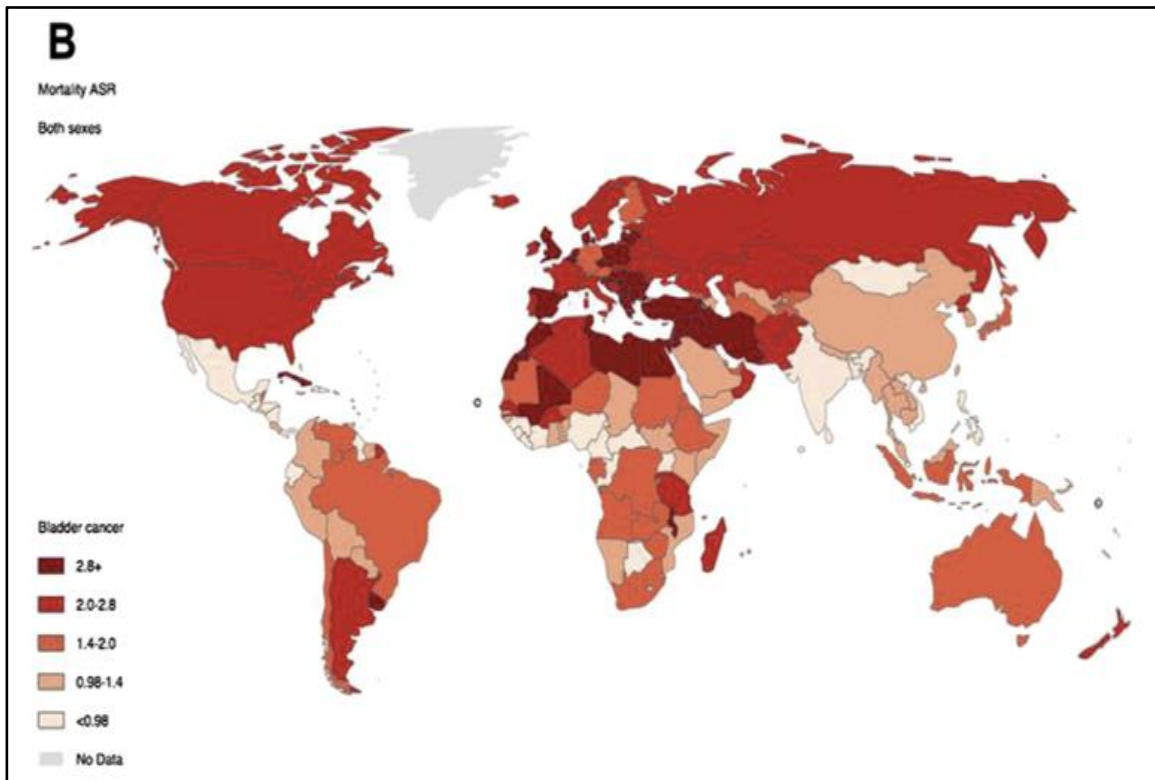


Gráfico 2. Variación internacional en las TMEE del CV para todas las edades (GLOBOCAN 2012)^{1,5}.

Es bien conocido que el tabaco es el factor de riesgo (FR) más importante para el desarrollo de TV en la mayor parte del mundo, con un riesgo atribuible en Europa de aproximadamente el 50%³. Por eso, en general podemos decir que las altas TI las encontramos en países desarrollados, mientras que las altas TM se suelen observar en los países con bajo-medio nivel socioeconómico². Se ha objetivado un descenso más pronunciado en las TI y TM en el Norte de América y noroeste Europeo debido a una disminución en la prevalencia de fumadores en estas regiones. Sin embargo, existen pocos

estudios que propongan la reducción en la exposición ocupacional como factor que contribuya a la caída en las TI⁶.

2.1.2 Factores de riesgo.

Los FR se pueden diferenciar en genéticos y ambientales. Cada FR tiene un impacto diferente en la incidencia y fisiopatología del TV, lo que se denomina *riesgo atribuible* o *fracción etiológica*³. Conocer estos FR es de importancia a la hora de hacer prevención primaria que parece lo más efectivo para reducir la mortalidad cáncer-específica (MCE), aunque la prevención secundaria (screening) se debate en poblaciones de alto riesgo⁷.

a) Factores genéticos.

La historia familiar es un conocido FR de TV, duplicando el riesgo en familiares de primer grado de afectos de TV³. Pina et al⁸. objetivó un incremento del riesgo en hijos (OR 1.35) y en hijas (OR 2.29).

No obstante, la mayoría de estudios se centran en la búsqueda de alteraciones en diferentes vías genéticas que predispongan a la susceptibilidad a otros FR. La N-acetiltransferasa tipo 2 (NAT2) y la S-glutationtransferasa Mu1 (GSTM1) son dos genes que se han estudiado ampliamente⁹. Recientemente, en un estudio japonés se ha demostrado que los genotipos que son acetiladores lentos del NAT2 están asociados a un mayor riesgo de TV (OR=3.41, IC95%=1.68-6.87), sobre todo en grandes fumadores (OR=8.57)¹⁰. En un estudio español se objetivó que la delección de una o dos copias del gen GSTM1 aumentaba en 1.2 o 1.9 veces el riesgo de CV respectivamente¹¹.

Los defectos en estos dos genes se han visto asociados por igual al TV superficial (TVNMI) e infiltrante (TVMI)³. Sin embargo, Kiemeny et al¹². mostraron recientemente los datos de un estudio que muestra una variante en

el cromosoma 4p16.3, oncogen que a menudo se encuentra mutado en los TVNMI.

En general, se han descrito ocho variantes de secuencia genómica que están relacionadas con el TV: 8q24.21, 3q28, 8q24.3, 4p16.3, 22q13.1, 19q12, 2q37.1, and 5p15.33³. Además, se ha descrito una posible asociación con el gen (SLC14A) que codifica la familia de transportadores de solutos 14, transportador de urea implicado en la concentración de la orina³.

b) Factores ambientales⁵.

Hay varios factores ambientales asociados al TV, con diferente grado de evidencia descrita (Tabla 1)⁵. A continuación describimos el tabaquismo como FR de riesgo más importante para el CV.

- **Tabaquismo:** El consumo de tabaco constituye el principal FR asociado a la incidencia y agresividad biológica del CV. Se estima que un 20% de adultos en Estados Unidos (EEUU) y Europa son fumadores activos³. Hasta ahora el tabaco se asociaba al 50-60% de los CV en hombres y al 20-30% en las mujeres, debido en parte a las diferencias tradicionales de su consumo y a los largos periodos de latencia de la carcinogénesis vesical (\geq 30 años). Actualmente, los riesgos son similares en ambos sexos, asociándose al 50% de los CV, pues su consumo ya lleva décadas de igualdad en los países occidentales^{3,13}. El estudio de cohortes más reciente documentado en Estados Unidos muestra un incremento de riesgo de CV en fumadores activos de (HR) 4.06 (IC 95%, 3.66-4.50) y en exfumadores del (HR) 2.22 (IC 95%, 2.03-2.44), comparado con los que nunca han sido fumadores^{3,5}.

TABLA I: FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS AL CV.

<i>Evidencia establecida</i>	<i>Evidencia sugerida</i>	<i>Evidencia no concluyente</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 45 años⁵ • Sexo masculino^{14,15} • Tabaquismo • Exposición ocupacional (aminas aromáticas e hidrocarburos policíclicos): 2º FR más importante con riesgo 1.2-1.4¹⁶. • Arsénico y cromo hexavalente en agua¹⁷ • Medicaciones: fenacetina, ciclofosfamida¹⁷ • Radiación ionizante^{3,17} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalación de tabaco • Baja ingesta hídrica^{18,19} • Bajo consumo de frutas y vegetales • Bajos niveles de vitamina D • Subproductos de la cloración del agua. • Infecciones bacterianas del tracto urinario (cistitis crónicas, Schistosoma haematobium)²⁰ • Cateterismos permanentes • Medicaciones: bajo consumo AINES, pioglitazona³ • Neoplasia previa^{17,21} 	<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de café, alcohol, té¹⁷. • Uso de tintes de pelo • Elevado consumo de carnes rojas, grasas animales, colesterol, pescados. • Papilomavirus, poliomavirus^{17,20} • Litiasis urinarias • Estasis vesical y PH urinario ácido²² • Síndrome metabólico • Medicaciones: paracetamol, aspirina, metformina, isoniacida, fenobarbital

El riesgo se incrementa también con la intensidad del consumo (número de cigarrillos por día), con los años de exposición, la profundidad de la inhalación y el tipo de tabaco (los fumadores de tabaco negro tienen riesgo superior a los del tabaco rubio). No se encuentran diferencias entre hombres y mujeres cuando se analizan dosis equivalentes de intensidad, duración, profundidad de inhalación y variedad de tabaco consumida²³.

La exposición al humo ambiental de tabaco también ha sido asociada a mayor riesgo de CV³. La cesación tabáquica se asocia con un 30-60% de reducción del riesgo de CV en la mayoría de estudios²⁴. Lammers et al²⁵. han utilizado el status tabáquico junto con la multiplicidad tumoral y las recidivas previas para predecir la supervivencia libre de recurrencia (SLR) en pacientes con TVNMI. Así mismo, Boström et al²⁶. han objetivado que los fumadores tienen una peor SLR tras cistectomía radical (CR) y Yafi et al²⁷. han encontrado

el tabaquismo como factor pronóstico independiente de supervivencia cáncer específica (SCE) y global (SG).

2.2. Anatomía Patológica.

Es de gran importancia tener presente la histología y anatomía de la vejiga en el diagnóstico y estadificación del TV²⁸. En general el TVNMI puede ser plano, papilar (exofítico) o invertido (endofítico) dependiendo de su patrón de crecimiento relacionado con la superficie de la mucosa urotelial. Los tres patrones se pueden objetivar concomitantemente en un mismo tumor²⁹.

En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) propusieron la nueva clasificación de los tumores uroteliales no invasores (clasificación de la OMS/ISUP de 1998), que fue publicada por la OMS en 2004. Esta clasificación diferencia entre las neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno (NUPBPM) y tumor urotelial vesical (TUV) de bajo y alto grado. Las NUPBPM aunque conllevan un riesgo insignificante de progresión, no son completamente benignas y siguen presentando tendencia a recaer. Se ha eliminado el grado intermedio (grado 2), que suscitó controversia en la clasificación de la OMS de 1973 (Gráfico 3)³⁰.

Graduación de la OMS de 1973

Papiloma urotelial

Grado 1: bien diferenciado

Grado 2: moderadamente diferenciado

Grado 3: mal diferenciado

Graduación de la OMS de 2004

Papiloma urotelial

Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno (NUPBPM)

Carcinoma urotelial papilar de bajo grado

Carcinoma urotelial papilar de alto grado

Gráfico 3: Comparación entre la clasificación histológica de la OMS de 1973 y 2004.

Se recomienda utilizar la clasificación de la OMS de 2004, ya que ello se traduciría en un diagnóstico uniforme de los tumores, que se clasifican mejor según el riesgo potencial. Sin embargo, hasta que no se haya validado dicha clasificación en más estudios clínicos, hay que graduar los tumores mediante las clasificaciones de la OMS de 1973 y 2004. Si existiera heterogeneidad en el grado de la lesión, la OMS 2004 recomienda basar la clasificación en el tumor de más alto grado²⁸.

En el TVMI por lo general no suele haber ningún caso de NUPBPM y de carcinoma de bajo grado. Todos los casos suelen ser carcinomas de alto grado (grado II y III). Por esta razón, no se puede obtener más información pronóstica por esta clasificación. Sin embargo, algunos subtipos morfológicos son importantes factores pronósticos para ayudar con la decisión terapéutica³¹.

2.2.1. Subtipos histológicos del TV.

a) **Variantes del carcinoma urotelial:** Porcentajes en la muestra de las variantes *micropapilar*³², *anidada*³³ y *sarcomatoide* confieren un peor pronóstico, ya que con frecuencia se presentan como TVMI.²⁸

b) **Carcinoma vesical epidermoide o escamoso (CE):** Comprende aproximadamente el 5% de todos los CV en el mundo occidental. La SLR a los 5 años después de la CR oscila entre el 43% al 57%, debido a su presentación en etapas avanzadas de la enfermedad y con afectación ganglionar frecuente en el momento de la CR (hasta un 24%)³⁴. Además presenta una respuesta muy limitada al tratamiento con quimioterapia (QT) y con radioterapia (RT)²⁸.

c) **Adenocarcinoma (ADC):** Muestra diferenciación glandular con características entéricas, mucinosas o de células en anillo de sello. Tiene mal pronóstico con supervivencias a los 5 años del 11 al 55%, aunque varía según

su morfología (64% para la morfología mixta, 55% para los mucinosos y 27% para los que presentan células en anillo de sello)³⁵.

d) **Carcinoma de uraco (CU):** Se origina en los vestigios epiteliales del remanente uracal. Se ha objetivado un pronóstico desfavorable en las diferentes series descritas con supervivencias a los 5 años del 61%²⁸. Existen varios criterios para su diagnóstico diferencial, como los descritos por Wheeler and Hill³⁶:

- Tumor en la cúpula vesical que se extiende al espacio de Retzius, ombligo o pared abdominal anterior.
- Ausencia de cistitis quística o glandular.
- Participación predominante de la capa muscular en lugar de la submucosa, con epitelio vesical intacto o ulcerado.

e) **Tumor neuroendocrino vesical:** Es un grupo de tumores que comprenden el carcinoma de células pequeñas y el carcinoma neuroendocrino de células grandes. Ambos suelen presentarse como tumores de alto grado y suelen presentarse en estadios avanzados de la enfermedad, siendo no infrecuente metastásico en el momento del diagnóstico³⁷.

2.2.2. Parámetros anatomopatológicos a tener en cuenta tras CR.

Tras la CR es muy importante que dispongamos de los siguientes parámetros anatomopatológicos que se reflejan en la Tabla II³¹.

TABLA II: PARÁMETROS ANATOMOPATOLÓGICOS A TENER EN CUENTA TRAS CR.
❖ Profundidad de la invasión (pT2 vs pT3a, pT3b o pT4).
❖ Márgenes (prostático, ureteral, uretral, de grasa peritoneal y cúpula uterina y vaginal).
❖ Subtipo histológico.
❖ Representación linfática (más de nueve ganglios).
❖ Invasión vascular de la pared vesical.
❖ Patrón de invasión muscular.

2.2.3. Marcadores inmunohistoquímicos para la estadificación del TV.

La identificación de células de TVMI puede ser un reto, especialmente cuando el número de células invasoras es pequeño, en presencia de artefactos o gran inflamación. En estos casos la inmunotinción con anticuerpos anticitoqueratina (AE1 / AE3/ 8 y 18) puede facilitar este diagnóstico de invasión²⁸.

2.3. Estadificación y sistemas de clasificación.

La clasificación TNM (tumor, adenopatías y metástasis) es el método más utilizado para clasificar el grado de diseminación de los tumores. Se recomienda utilizar la clasificación TNM de 2002/2009 (sexta y séptima edición) (Gráfico 4). La última edición que entró en vigor desde 2010 no ha presentado modificaciones significativas con respecto a la edición anterior de 2002³¹.

T – Tumor primario	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Ausencia de datos de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : “tumor plano”
T1	El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial
T2	El tumor invade el músculo
T2a	El tumor invade el músculo superficial (mitad interna)
T2b	El tumor invade el músculo profundo (mitad externa)
T3	El tumor invade el tejido perivesical
T3a	Microscópicamente
T3b	Macroscópicamente (masa extravesical)
T4	El tumor invade cualquiera de las estructuras siguientes: próstata, útero, vagina, pared de la pelvis, pared abdominal
T4a	El tumor invade la próstata, el útero o la vagina
T4b	El tumor invade la pared de la pelvis o la pared abdominal
N – Ganglios linfáticos	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático en la pelvis verdadera (hipogástricos, obturadores, ilíacos externos o presacros)
N2	Metástasis en varios ganglios linfáticos en la pelvis verdadera (hipogástricos, obturadores, ilíacos externos o presacros)
N3	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos ilíacos comunes
M – Metástasis a distancia	
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Gráfico 4: Clasificación TNM de 2009 del TV.

2.4. Evaluación del screening en el cáncer vesical.

La mayoría de los pacientes (70%) presentan TVNMI (Ta,T1 o carcinoma in situ/CIS) al diagnóstico. Sin embargo, 3 de cada 10 pacientes presentan un TVMI (T2-4). Además un 50-70% de los TVNMI recurren y aproximadamente un 10-20% de los mismos progresan a enfermedad infiltrante³⁸. Sin embargo, el TV tiene una proporción relativamente baja de mortalidad en comparación con la incidencia, por lo que las recomendaciones actuales no apoyan el cribado de rutina del CV debido a la evidencia insuficiente y a los efectos del sobrediagnóstico y sobretratamiento³⁹. Sin embargo, los resultados de los estudios existentes sugieren que la detección de TV puede ser importante en las poblaciones de alto riesgo⁴⁰. Por ejemplo, Vickers et al⁴¹., crearon una puntuación de riesgo con el fin de identificar las personas que están en mayor riesgo de desarrollar TV. Los investigadores mostraron que el equilibrio entre el número de pacientes a los que se hacía screening y los tumores de alto grado/invasivos que se evitaban era más óptimo cuando el cribado se restringía a la población de alto riesgo en lugar de toda la población (57 vs 38 por 100.000).

La prueba de screening ideal sería aquella que fuera poco invasiva y barata y además mantuviera una buena sensibilidad y especificidad. En el TV se han sugerido la tira reactiva junto con varios marcadores moleculares⁴². No obstante, la prevalencia de CV en pacientes con hematuria macroscópica es del 13-35% y entre el 5-10% de los que presentan hematuria microscópica⁴⁰.

La citología de orina en combinación con la cistoscopia es superior que ésta última sola en la identificación de lesiones de alto grado y carcinoma in situ (CIS). No obstante, impulsado por la baja sensibilidad de la citología, en

los últimos años se han investigado varios marcadores urinarios en la detección del CV (Tabla III)^{43,44}.

TABLA III: MARCADORES NO INVASIVOS DEL TUMOR VESICAL			
	<i>Marcador</i>	<i>Sensibilidad (%)</i>	<i>Especificidad (%)</i>
Citología de orina	Células tumorales desprendidas en la orina	7-17 para bajo grado 53-90 para alto grado	90-98
NMP-22	Proteína nuclear que participa en la apoptosis.	44-50 para TVNMI 90 para TVMI	87
BTA (antígeno asociado a TV) Stat y BTA TRAK	Detecta la membrana basal urotelial	50-80	50-75
Immunocyst	Anticuerpos monoclonales con inmunofluorescencia-3	50-74	62-73
UroVysion	FISH con sondas para Cr 3,7,17,9p21	68-86	40-93
Microsatélites	Análisis de microsatélites	58-92%	73-100

Sin embargo, la citología es superior en cuanto a especificidad comparado con el resto de marcadores estudiados (por encima del 98%) y representa una importante herramienta de vigilancia⁴⁰.

2.5. Evaluación diagnóstica del tumor vesical.

2.5.1. Diagnóstico primario.

a) Síntomas y exploración física: El síntoma más común de presentación es la hematuria macroscópica monosintomática (80-90%)⁴⁰. A veces se asocia sintomatología miccional irritativa (CIS).

En cuanto a la exploración física la palpación bimanual rectal y vaginal se debe llevar a cabo antes y después de la resección transuretral de vejiga (RTUv), para evaluar si existe una masa palpable o si el tumor se fija a la pared pélvica. No obstante, existe discrepancia entre el examen bimanual y el estadio

pT después de la CR (11% sobreestadificación clínica y 31% subestadificación clínica)³¹.

b) Citologías urinarias: Tiene alta sensibilidad en tumores de alto grado o CIS, indicando la presencia de un tumor urotelial en cualquier parte del tracto urinario. Aunque tiene alta especificidad, una citología negativa no excluye tumor⁴⁵. En casos de citología sospechosa sería razonable repetir la determinación (Grado de Recomendación: 3)

c) Pruebas de imagen: La ecografía transabdominal es una herramienta en el diagnóstico inicial de los pacientes con hematuria (Grado de Recomendación C). Sin embargo, no puede excluir la presencia de tumor urotelial en el tracto superior (TTUS) y no puede sustituir a la tomografía computarizada con urografía (Uro-TAC). La urografía intravenosa (UIV) puede ser una alternativa si la TAC no está disponible, pero sobre todo en los TVMI, el Uro-TAC da más información que la IUV (afectación adenopática y local). La necesidad de Uro-TAC en un paciente diagnosticado de TV es cuestionada debido a la baja incidencia de TTUS (1,8%), pero aumenta a 7,5% en los tumores localizados en el trigono y durante el seguimiento en aquellos con tumores múltiples y de alto riesgo (Grado de Recomendación B)^{30,31}.

d) Exploración endoscópica del tracto urinario inferior: La pieza clave del diagnóstico y manejo del TV es la cistoscopia. No obstante, si un TV se ha objetivado claramente en un estudio de imagen previa, la cistoscopia no sería necesaria³¹.

El gold estándar sigue siendo la cistoscopia con luz blanca (CLB) a pesar de sus limitaciones, aunque se han desarrollado nuevos métodos ópticos diagnósticos para mejorar la seguridad de la CLB.

1. Cistoscopia con luz blanca: Se debe dar una descripción cuidadosa, incluyendo la localización, tamaño, número y apariencia (papilar o sólido) de los tumores, de hecho, se recomienda el uso de un diagrama vesical³¹. Su sensibilidad y especificidad oscila del 62% al 84% y del 43% al 98%, respectivamente⁴⁰. Su sensibilidad es menor para pequeños tumores y para CIS y es limitada su capacidad para estimar el grado tumoral y para diferenciar entre lesiones inflamatorias secundarias a terapia intravesical y el CIS⁴⁶.

2. Cistoscopia con fluorescencia o diagnóstico fotodinámico (PDD): Se basa en la administración intravesical de agentes fotosensibilizantes (ácido 5-aminolevulínico o ácido hexaminolevulínico) que hacen que las células anormales o de proliferación rápida den fluorescencia bajo una determinada longitud de onda. Múltiples estudios han demostrado que el PDD mejora la tasa de detección de TV, objetivando tasas con CLB sola del 73% a 96% versus 90% a 96% para CLB más PDD y esta diferencia es mayor para el CIS⁴⁷. Sin embargo, la tasa de detección de falsos positivos de PDD es mayor. Además, se ha demostrado una reducción de TV residual después de PDD⁴⁸, y se ha investigado el papel del PDD en pacientes con citología de orina positiva y CLB negativa, objetivando TV en el 32% de los mismos⁴⁹.

No obstante, actualmente no hay evidencia del uso del PDD en el diagnóstico de TVMI. Se podría recomendar si un tumor T1 de alto grado está presente, para encontrar CIS asociado y que éste nos modificara el tratamiento³¹.

3. Narrow-Band Imaging (NBI): Se usa una fuente de luz para limitar el ancho de banda entre 415 nm (luz azul) y 540 nm (luz verde). Este ancho de banda es fuertemente absorbida por la hemoglobina, realzando la superficie

capilar⁴⁰. Presenta una sensibilidad y especificidad de 94,3% y 84,7%, respectivamente, frente a 84,8% y 87% para CLB⁵⁰.

e) Resección transuretral de vejiga: Es el gold estándar para el diagnóstico y resección de todos los tumores visibles para estadificación y gradación del TV, con lo que en muchas ocasiones es potencialmente el único tratamiento requerido. Se ha confirmado que la ausencia de músculo detrusor en la muestra está asociado a mayor riesgo de enfermedad residual, de recurrencia temprana y de subestadificación tumoral⁵¹.

La estrategia de la resección depende del tamaño de la lesión. Los tumores pequeños (<1 cm de diámetro) pueden ser resecados en bloque. Los tumores más grandes se resecan por separado, incluyendo la parte exofítica del tumor, la base tumoral con el músculo detrusor y los bordes de resección³⁰. No obstante, tumores pequeños y papilares en pacientes con antecedentes de TaG1 se pueden fulgurar^{30,52}.

Además se biopsiarán zonas de urotelio sospechosas. Las biopsias randomizadas se realizarán en búsqueda de CIS, cuando la probabilidad sea alta (tumores de alto riesgo y citologías positivas). En los pacientes con tumores de bajo riesgo la probabilidad de CIS es muy baja (<2%). Se tomará biopsia de uretra prostática en pacientes con tumor en trigono o cuello vesical, presencia de CIS, múltiples tumores o citologías positivas en ausencia de TV. De hecho, Palou et al⁵³. ha descrito porcentajes de CIS en uretra prostática de hasta el 11.7% en pacientes con tumor de alto grado (T1G3).

f) Segunda resección transuretral de vejiga (Re-RTUv): Se objetiva enfermedad residual en el 33-55% de los pacientes con un tumor T1 y del 41.4% en tumores TaG3 en la primera RTUv³⁰. La probabilidad de presentar un

TVMI en la segunda resección es del 4-25% en lo que son T1 y aumenta a 45% si no hay muscular en la resección inicial. Se ha demostrado que una segunda RTUv puede aumentar la SLR, mejorar los resultados después del tratamiento con BCG y proporcionar información pronóstica^{30,54}. Las Indicaciones de una segunda resección a las 2-6 semanas se describen en la Tabla IV³⁰.

TABLA IV: INDICACIONES DE RE-RTU VESICAL	
•	Primera RTUv incompleta.
•	Ausencia de fibras musculares del detrusor en la muestra, a excepción de tumores TaG1 y CIS.
•	Todos los tumores T1
•	Todos los tumores G3, excepto CIS.

2.5.2. Diagnóstico y estadificación del TVMI.

Es necesaria una correcta estadificación del tumor para determinar el pronóstico y proporcionar información para ayudar a la selección del tratamiento definitivo. De hecho, según la versión más reciente de las directrices del National Comprehensive Cancer Network's sobre el CV, si la apariencia cistoscópica del tumor es sólido o de alto grado, se recomienda realizar una TAC o MRI abdominopélvica antes de la RTUv⁴⁰.

a) Estadificación local: Tanto la TAC y la MRI pueden ser utilizados para la evaluación de la invasión local, pero no son capaces de diagnosticar con precisión la invasión microscópica de la grasa perivesical (T2 frente T3a)⁵⁵. Las ventajas de la TAC incluyen una alta resolución espacial, menor tiempo de adquisición y menor susceptibilidad a los factores del paciente. Sin embargo, la MRI tiene una resolución mayor de tejidos blandos en comparación con la TAC, pero tiene peor resolución espacial. La precisión de la MRI en la estadificación varía de 73% a 96%. Estos valores fueron 10 a 33% superiores a los obtenidos con la TAC⁵⁶.

b) Evaluación de la afectación linfática: En general, la TAC y la MRI son similares en la detección linfática⁵⁷. La única diferencia que se ha objetivado entre las mismas es que la MRI permite detectar un número mayor de ganglios y suelen ser más pequeños (1-5 mm)⁴⁰. La tomografía por emisión de positrones (PET) parece ser superior en comparación con la TAC o MRI⁵⁸, aunque actualmente no hay evidencia que apoye el uso rutinario del PET en la estadificación ganglionar³¹.

c) Evaluación de metástasis a distancia: La TAC y la MRI son de elección para detectar metástasis en pulmón e hígado, respectivamente. Las lesiones óseas y cerebrales son raras en el momento de presentación de un TVMI, con lo que la gammagrafía ósea y una imagen cerebral no se ha indicado de manera rutinaria, a no ser que el paciente tenga síntomas. La MRI es más sensible y específica para el diagnóstico de las metástasis óseas que la gammagrafía ósea³¹.

2.6. Modalidades e indicaciones de tratamiento radical en el CV.

2.6.1. Tratamiento fallido en el TVNMI de alto grado.

Las tasas de recurrencia y progresión del TVNMI están asociadas con varios factores (número de tumores, diámetro tumoral, tasa de recurrencia, estadio y grado tumoral o CIS asociado) como se describen en la calculadoras de riesgo de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC). Según la misma, el riesgo de progresión de los tumores de alto riesgo después de 5 años oscila entre 6 a 45%⁵⁹. Sin embargo, existen otras calculadoras de riesgo, como la del Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO), donde se objetivan tasas de progresión

menores debido a la incorporación de la terapia con BCG^{30,31}. Además existe el riesgo de subestadificación en tumores Ta y T1 del 35 a 62%. Una segunda resección identifica el 24-49% de los tumores T2 que han sido diagnosticados inicialmente como TVNMI. La progresión a TVMI disminuye significativamente la SCE³¹, objetivando una tasa después de la progresión de TVNMI a TVMI del 35%, que es significativamente peor que en los pacientes con TVMI sin antecedentes de TVNMI. Esto refleja la necesidad de recomendar un tratamiento radical temprano en el caso de fallo de la terapia intravesical o TVNMI con alto riesgo de progresión: **tumor T1, G3, CIS o tumores TaG1G2 múltiples, recurrente y grandes (> 3 cm)**⁶⁰.

La CR también se recomienda en pacientes con tumores refractarios o que progresan a BCG (Tabla V)^{30,31,60}.

TABLA V: INDICACIÓN DE CR EN TUMORES REFRACTARIOS O QUE PROGRESAN A BCG.

• Detección de un TVMI durante el seguimiento.

• Tumor refractario a BCG:

1. Si aparece un tumor de alto grado durante la terapia con BCG.
2. En el seguimiento de un CIS (sin tumor papilar concomitante), si permanece presente a los 3 y 6 meses (en los pacientes con CIS presente a los 3 meses, un ciclo adicional de BCG puede lograr una respuesta completa en >50% de los casos³⁰).
3. En el seguimiento de un tumor de alto grado, una recidiva papilar no músculo invasiva precoz a los tres meses (un ciclo adicional con BCG se asocia con mayor riesgo de progresión).

• Recurrencia de alto grado después de BCG (después de finalizar el mantenimiento con BCG, a pesar de una respuesta inicial).

• Pacientes con tumor de alto grado e intolerancia a BCG.

2.6.2. Quimioterapia neoadyuvante

El tratamiento estándar para pacientes con TVMI es la CR, aunque proporciona únicamente una supervivencia a los 5 años de alrededor del 50%. Por ello, para mejorar estos resultados se ha propuesto utilizar la quimioterapia

neoadyuvante (NAC). A pesar de las numerosas ventajas que ofrece (Tabla VI), se ha producido una lenta adopción de la NAC por la comunidad urológica.

TABLA VI: BENEFICIOS Y DESVENTAJAS DE LA NAC	
<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
<ul style="list-style-type: none"> • La QT en estado precoz de la enfermedad (carga micrometastásica baja). 	<ul style="list-style-type: none"> • La CR diferida podría comprometer el resultado de tumores no quimiosensibles, aunque no hay estudios que indiquen un efecto negativo de la NAC.
<ul style="list-style-type: none"> • Una buena respuesta a la QT NAC puede revelar estadios patológicos favorables (pT0, pN0 y márgenes quirúrgicos negativos). 	<ul style="list-style-type: none"> • La estadificación clínica tiene una seguridad del 70%, con posibilidad de sobrediagnóstico y por tanto, producir un tratamiento excesivo con NAC³¹.
<ul style="list-style-type: none"> • Quimiosensibilidad in vivo. 	
<ul style="list-style-type: none"> • No parece afectar a la morbilidad ni mortalidad de la CR^{61,62}. 	

El nivel 1 de evidencia indica que la NAC mejora la supervivencia de los pacientes con TVMI, en comparación con solo CR y así lo demuestran tres metanálisis. En uno de los más recientes publicado en 2005, con 3.005 pacientes, se objetivó una mejora absoluta del 5% en la supervivencia a los 5 años⁶³.

Sólo la QT en combinación con cisplatino dio como resultado un beneficio terapéutico significativo. Debido a los resultados iniciales del SWOG-8710⁶⁴, se estableció el MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina, cisplatino) como el régimen más eficaz, con tasas de respuesta completa (pT0) de hasta el 38%. Sin embargo, debido a las preocupaciones con respecto a la toxicidad de este régimen y en base a las equivalencias encontradas a largo plazo en la SG y SLR de los pacientes metastásicos que reciben MVAC o gemcitabina y cisplatino (GC), ha hecho que éste último régimen se haya utilizado cada vez más en la configuración de NAC. En el 2015 se han publicado dos estudios multicéntricos, el de Zargar et al⁶⁵. y el de Gaslyk et

al⁶⁶., donde no se objetivan diferencias entre \geq de 3 ciclos de MVAC o GC, con porcentajes de respuesta patológica completa comparables.

Se ha definido como respondedores patológicos a NAC a aquellos pacientes con un pTis, pTa o pT1 residual en la pieza de CR, ya que demuestran una SCE comparable a los pacientes pT0. Los no respondedores (enfermedad \geq pT2) tienen SCE peores que la de los pacientes que son sólo sometidos a CR sin NAC, con lo que es preciso identificar a aquellos pacientes que no se pueden beneficiar de una NAC. Actualmente, no hay herramientas disponibles que permitan esta selección. Hay algunos estudios que han elaborado modelos predictivos basados en la edad y en estadio clínico, estratificando tres grupos de respuesta⁶⁷. No obstante, el futuro va dirigido a incorporar en esos modelos predictivos, marcadores genéticos, moleculares e histopatológicos aplicables a la biopsia vesical⁶⁸.

Sí que se ha podido objetivar que inicialmente la NAC debe ir dirigida a pacientes cT2-T4aN0M0. En un estudio de Gandhi et al⁶⁷., se ha observado que la afectación ganglionar se asocia a peor evolución en no respondedores a NAC que en los que no recibieron NAC previo a CR, con SCE a 5 años del 49 y 78% respectivamente.

2.6.3. Cistectomía radical y derivación urinaria.

a) Indicaciones para CR: La CR abierta (CRA) con linfadenectomía pélvica bilateral (LNPB) es el tratamiento de elección con un excelente control locorregional en los pacientes con TVMI localizado (cT2N0M0) o localmente avanzado (cT3a-T4a, N0-NX, M0). También puede ser un tratamiento inicial para pacientes con TVNMI de alto riesgo y recurrentes, TVNMI (Tis, Ta-1G3)

refractarios a instilaciones con BCG o pacientes con enfermedad papilar extensa que no puede ser controlada con RTUv o terapia intravesical^{31,69}.

b) Tiempo de CR: Según un estudio poblacional estadounidense de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), se ha llegado a la conclusión de que un retraso de más de 12 semanas tiene un impacto negativo en la SCE⁷⁰.

No obstante, existen variantes histológicas que nos harían cambiar la actitud inicial. Las variantes anidada y micropapilar, así como el carcinosarcoma tienen peor pronóstico, con lo que la CR se debe considerar en el momento del diagnóstico, independientemente del estadio tumoral. Sin embargo, el carcinoma urotelial de células pequeñas y el ADC deben ser tratados con NAC antes de la cirugía⁶⁹.

c) Técnica y extensión de la CR: En los hombres, incluye la extirpación de la vejiga, próstata, vesículas seminales, los uréteres distales y los ganglios linfáticos regionales³¹. En las mujeres la CR incluye una exenteración pélvica anterior (vejiga, uretra, vagina adyacente, útero, uréteres distales y los ganglios linfáticos regionales).

Son importantes los márgenes ureterales positivos, ya que presentan un mayor riesgo de recurrencia del tracto superior. El análisis de la muestra congelada de los uréteres y la uretra tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de márgenes quirúrgicos⁷¹.

La LNPB es parte integral de la CR. En un estudio reciente se objetivó que el cruce del drenaje linfático era muy común, con lo que si se realizaba una linfadenectomía pélvica unilateral se perdía hasta el 40% de las adenopatías positivas⁷². La extensión de la disección ganglionar y la experiencia individual

de cada cirujano influye significativamente en la morbilidad perioperatoria y en la supervivencia tras la CR.

La extensión de la linfadenectomía no se ha establecido hasta la fecha. La **LNPB estándar (nivel 1)** se define como la extirpación de las adenopatías alrededor de la íliaca común, con el uréter como borde medial, así como de iliaca externa, iliaca interna, obturador y presacros de manera bilateral (un tercio de los ganglios positivos se sitúan alrededor de la arteria íliaca común). La **LNPB ampliada o extendida (nivel 2)** incluye todos los ganglios linfáticos en la región de la bifurcación aórtica y vasos ilíacos presacros y comunes medial al cruce de los uréteres. Los bordes laterales son el nervio genitofemoral, caudalmente la vena íliaca circunfleja, el ligamento lacunar y el ganglio linfático de Cloquet, así como la zona descrita para la linfadenectomía estándar. Una **LNPB súperextendida (nivel 3)** se amplia cranealmente al nivel de la arteria mesentérica inferior^{31,69} (Gráfico 5).

Aunque no existen datos sobre el número mínimo de ganglios que se debe obtener, parece que al menos 10 ganglios linfáticos son suficientes para evaluar el estado linfático⁷³. Según diferentes estudios, la LNPB extendida estaría asociada con una mejoría en la SLR a 5 años⁶⁹.

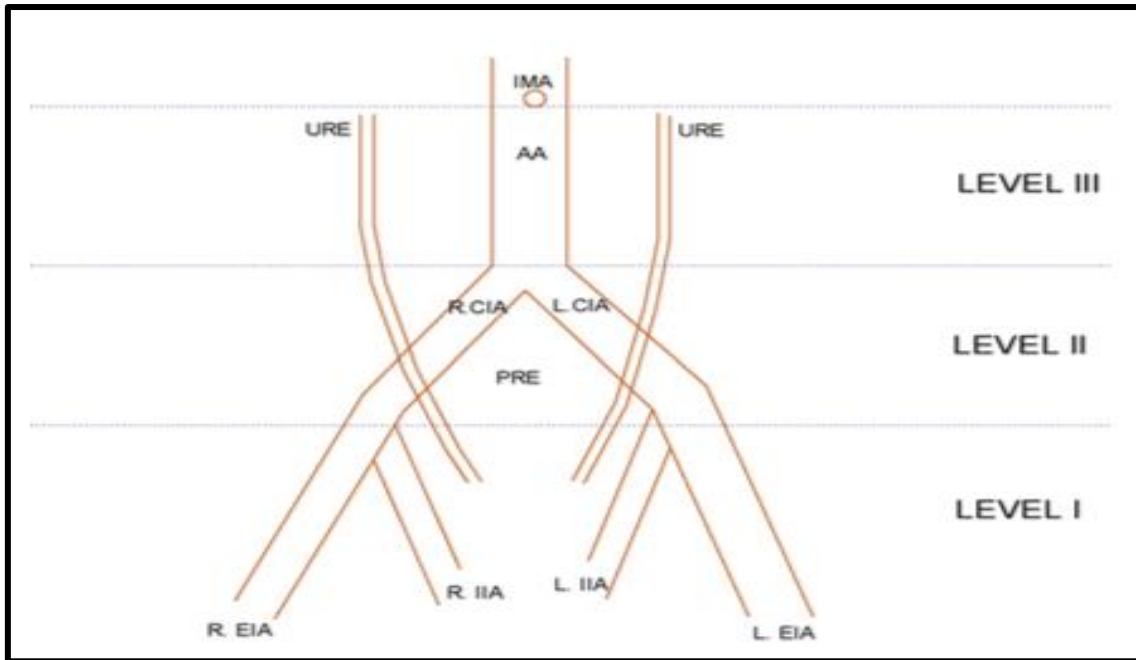


Gráfico 5: Diferentes extensiones de la LNPB. (IMA: Arteria mesentérica inferior; AA: Aorta abdominal; RCIA y LCIA: Arteria iliaca común derecha e izquierda; R. EIA y R. IIA: Arteria iliaca externa e interna derecha; L. EIA y L. IIA: Arteria iliaca externa e interna izquierda)

d) Tipos de abordaje en CR: Actualmente la CRA se considera el abordaje de elección para el tratamiento del TVMI. No obstante, la CR laparoscópica (CRL) y la robótica (CRR) son técnicas mínimamente invasivas con morbimortalidad y resultados oncológicos similares al procedimiento abierto. En general en los diferentes estudios comparativos como el de Aboumarzouk⁷⁴, donde se realizó una revisión sistémica según las directrices de Cochrane y PRISMA⁷⁵, se han objetivado en la CRL un tiempo quirúrgico más largo, aunque con menos pérdida de sangre, menor tiempo para iniciar la tolerancia, menos necesidad de analgesia y una menor estancia hospitalaria. No se han objetivado diferencias entre la CRL y la CRA en cuanto a rendimiento de la LNPB, principales complicaciones y resultados oncológicos. Sin embargo, la principal limitación de estos estudios es que se incluyen pequeñas cohortes de pacientes, con lo

que se necesitan más estudios aleatorizados que comparen dichas técnicas para equiparlas a la cirugía abierta.

e) Derivación urinaria (DU): Desde un punto de vista anatómico existen tres alternativas como DU tras la CR:

- *Derivación abdominal:* ureterostomía cutánea, conducto ileal o colónico, diversos tipos de bolsas continentes abocadas al abdomen (derivaciones cutáneas continentes).
- *Derivación uretral:* que incluye varias formas de bolsas gastrointestinales unidas a la uretra (derivación ortotópica o neovejiga).
- *Derivación rectosigmoidea.*

En la Reunión Internacional sobre el Cáncer de Vejiga de la European Association of Urology (EAU) de 2012⁷⁶, concluían que las derivaciones rectosigmoideas no desempeñan ningún papel en EE.UU, aunque tienen cierto valor en pacientes pediátricos y el mundo en desarrollo; las derivaciones cutáneas tienen un papel secundario y que las DU más realizadas son el conducto ileal (42,2%) y las neovejigas (18-38%). Varios estudios han comparado ciertos aspectos de la calidad de vida (función sexual, continencia urinaria e imagen corporal), en cohortes de pacientes con diferentes tipos de DU. Cualquiera de ellas tiene sus problemas específicos. Continúan discutiéndose los criterios para la selección del procedimiento más adecuado para cada paciente, así como los resultados y las complicaciones asociadas con las opciones disponibles de DU.

En los centros con gran volumen la derivación ortotópica se ha convertido en la DU de elección. El íleon terminal es el segmento gastrointestinal más utilizado para realizar la neovejiga³¹, que debe ser un

reservorio de baja presión con una capacidad adecuada y debe vaciar hasta su finalización. Se consigue mediante la detubulización del fragmento intestinal y dándole una forma esférica⁷⁶.

Si la recurrencia pélvica se desarrolla, por lo general no tiene un impacto significativo en la función del reservorio ortotópico. La recidiva uretral en estos pacientes parece rara y suele producirse en los tres primeros años⁷⁷.

Si nos planteamos una DU ortotópica o sospechamos afectación uretral es obligada la toma de biopsia en el momento de la RTUv. Estas biopsias se deben tomar desde el cuello vesical hasta el verumontanum a ambos lados en el hombre y en los límites inferiores del cuello vesical para las mujeres. También se podrían tomar biopsias congeladas durante la CR, aunque la probabilidad de falsos negativos es de hasta el 50%⁷⁸. El carcinoma urotelial presente en la uretra, en los conductos o estroma prostático es la principal indicación de uretrectomía y por lo tanto excluye la realización de neovejiga. No obstante, si la uretra prostática distal está libre de cáncer, podría indicarse una DU ortotópica^{31,76}.

En general, se requieren tres requisitos para realizar una DU ortotópica: una función renal adecuada, un intestino sano y un esfínter uretral funcional. Las contraindicaciones para una DU ortotópica son similares para hombres y mujeres (Tabla VII)⁷⁶.

Los resultados oncológicos después de una sustitución vesical ortotópica o con conducto ileal son similares en términos de recurrencia local o metástasis a distancia.

TABLA VII: CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS DU ORTOTÓPICA
• Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina estimado < 35-40) o hepática.
• Tumor con invasión en cara anterior vaginal
• Biopsias uretrales positivas
• No disponibilidad de intestino sano
• Esperanza de vida limitada
• Enfermedades neurológicas o psiquiátricas debilitantes.
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
• Incontinencia de esfuerzo significativa
• Estenosis uretral compleja
• Comorbilidades severas que requieren un tiempo quirúrgico corto.
• Radioterapia pélvica previa.
• Enfermedad localmente avanzada (estadio T4)
• TVMI extenso en cuello vesical en la RTUv

f) Complicaciones tras CR: Cuando se describen las complicaciones quirúrgicas de la CR, independientemente del medio de abordaje, se requiere un sistema de clasificación estandarizado y reproducible de las mismas. El más utilizado es la clasificación de Clavien. La mortalidad se debe informar tanto para el postoperatorio de 30 y 90 días. Las complicaciones tempranas se definen como aquellas que ocurren dentro de los primeros 90 días después de la cirugía y las tardías las que ocurren a partir de entonces⁶⁹. En diferentes estudios se ha objetivado una mortalidad perioperatoria de aproximadamente el 1,2-3% a los 30 días y 2,3 a 5,7% en 90 días^{31,79}. En cuanto a las complicaciones tempranas se han descrito en torno al 58% de los pacientes y la morbilidad tardía dependerá del tipo de DU, aunque suelen oscilar en torno el 40,8%⁷⁶.

Se describen como FR de complicaciones la edad avanzada, el sexo femenino, la cirugía abdominal previa, la enfermedad extravesical y la RT previa⁶⁹. Las complicaciones quirúrgicas pueden surgir de la cistectomía, la linfadenectomía, la anastomosis intestinal o la DU. El íleo paralítico es común

durante el postoperatorio, mientras que la obstrucción del intestino delgado o fístula intestinal ocurre en el 8,7% de los pacientes⁸⁰.

En los conductos ileales hasta un 48% de los pacientes desarrollan complicaciones tempranas, incluyendo infecciones del tracto urinario, pielonefritis, fístulas urinarias y estenosis ureteroileales. A largo plazo se han descrito problemas del estoma hasta un 24% de los casos. En cuanto a la DU ortotópica caben destacar las complicaciones a largo plazo como la incontinencia diurna (10.8%) y nocturna (20-30%), la estenosis ureterointestinal (3-18%) y los trastornos metabólicos³¹.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que las complicaciones médicas constituyen una gran proporción de la morbilidad después de la CR. Se incluyen complicaciones tromboembólicas, cardíacas, pulmonares, infecciosas, metabólicas y renales. Las tasas de trombosis venosa profunda y de tromboembolismo pulmonar son del 5% por lo que siempre se debe dejar profilaxis en forma de heparina de bajo peso molecular, así como fomentar la deambulación precoz⁶⁹.

g) Seguimiento tras CR: Los protocolos de seguimiento se basan normalmente en los patrones de recurrencia que se han objetivado en las series retrospectivas, puesto que los ensayos prospectivos descritos son insuficientes hasta el momento.

- Recurrencia local (RL): En los tejidos blandos en el área quirúrgica o en la zona de la LNPB. La afectación ganglionar por encima de la bifurcación aórtica se debe considerar recurrencia metastática. Existe una probabilidad de RL del 5-15%, sobre todo durante los primeros 24 meses. Sin embargo, la recurrencia tardía puede ocurrir hasta 5 años después de la cirugía. El estadio patológico y

la afectación ganglionar son factores predictivos de RL, así como los márgenes positivos, la extensión de la LNPN y la QT perioperatoria. Los pacientes con RL tienen mal pronóstico, con supervivencia de 4-8 meses incluso con tratamiento (QT, la cirugía local o la RT)³¹.

- Recurrencia a distancia (RD): Ocurre hasta en el 50%. Es más frecuente en pT3/4 y en pacientes con N+. Los lugares típicos de RD son los ganglios linfáticos, pulmones, hígado y hueso. Casi el 90% de la RD aparece en los 3 primeros años después de CR, sobre todo en los primeros 2 años. La mediana de supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica tratados con QT es de 9-26 meses³¹.

Más del 50% de las metástasis se diagnostican después de la aparición de los síntomas. Hay que considerar la posibilidad de una mayor supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica mínima sometidos a tratamiento multimodal, incluyendo metastasectomía³¹.

- Recurrencia como TTUS: Según diferentes series, los tumores uroteliales secundarios representan el 20% de todas las recidivas después de CR para TVMI⁸¹. Según un estudio retrospectivo de Volkmer et al.⁸², donde se analizaron 1420 CR, se han descrito cinco FR para la recidiva como TTUS (CIS vesical o ureteral, tumor multifocal, tumor uretral, margen positivo en el uréter distal en la CR y sexo masculino) con un riesgo del 0,8% de recidiva a 15 años de la CR si sólo tenían un FR, mientras que el riesgo aumentaba a 13,5% si tenían tres o cuatro FR.

Aproximadamente el 75% de las recidivas como TTUS se detectan cuando son sintomáticas, siendo en este caso la tasa de supervivencia significativamente menor que los pacientes con recurrencia asintomática⁸³. En

el seguimiento para la detección de TTUS, se pueden utilizar las citologías urinarias y el URO-TAC, aunque el intervalo óptimo para el seguimiento, aún no está estandarizado⁶⁹.

La ureterorenoscopia (URS) con biopsia es el método de elección para el diagnóstico histológico de una recidiva como TTUS⁶⁹. La nefroureterectomía (NUR) es el tratamiento estándar para los pacientes con recurrencia invasiva del tracto superior y logra mejorar la supervivencia⁸³. En cuanto a la linfadenectomía regional en pacientes sometidos a NUR es de limitado valor diagnóstico y terapéutico^{31,69}.

- Recurrencia uretral (RU): El riesgo de RU es baja y se suele producir después de un tiempo medio de 14-24 meses en el 3,7 a 8,1% de los hombres sometidos a CR, con mayor riesgo en aquéllos con afectación prostática⁸⁴, o aquellos con CR por TVNMI o historia de TVNMI recurrente³¹. En las mujeres la tasa de RU es del 0,8%-4,3% y es mayor cuando existe afectación del cuello vesical o de la vagina⁸⁵. Además se ha objetivado que el riesgo de RU después de una derivación ortotópica (0,9%-4%) es menor que tras una derivación no ortotópica (6,4%-11,1%)^{31,86}.

La uretoscopia con biopsia es el método de elección para el diagnóstico de la RU^{69,84}. Si la RU es no invasiva, una estrategia de conservación uretral es la resección transuretral⁸⁷. En casos de CIS uretral, el uso de BCG intrauretral semanal durante 6 semanas ha mostrado tasas de remisión completa del 80%. Para la RU invasiva la uretrectomía es la técnica de elección, proporcionando supervivencia a largo plazo^{31,69}. No se ha encontrado que la uretrectomía concurrente con la CR en varones ni mujeres otorgara ningún beneficio de supervivencia respecto a la uretrectomía de rescate^{69,87}.

En general, tras la CR se recomienda un seguimiento más estrecho en aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada o afectación ganglionar. Podría realizarse un TAC cada 4 meses durante el primer año tras la CR, cada 6 meses hasta el tercer año y anual a partir de entonces³¹. Además de la vigilancia oncológica, los pacientes sometidos a DU requieren un seguimiento funcional. Las complicaciones relacionadas con la DU se detectan en el 45 % de los pacientes durante los primeros 5 años del seguimiento⁸⁸.

2.6.4. Quimioterapia adyuvante (QTAdy).

Actualmente, la QTAdy tras CR para los pacientes con enfermedad pT3/4 y/o N+ y M0 sigue siendo objeto de debate (Tabla VIII)³¹.

TABLA VIII: BENEFICIOS DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE
<ul style="list-style-type: none"> • No se retrasa el tratamiento quirúrgico definitivo. • Aplicamos la QTAdy tras una estadificación patológica, con lo que evitamos el tratamiento de pacientes con escaso riesgo de micrometástasis.
INCONVENIENTES DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE
<ul style="list-style-type: none"> • Retraso o intolerancia a la QTAdy, debido a la morbilidad postoperatoria⁸⁹. • La valoración de la quimiosensibilidad del tumor “in vivo” no es posible con lo que el sobretreatmento de pacientes es un problema que no se puede evitar.

A partir de la evidencia actual, no está claro si la QTAdy inmediata o la QT en el momento de la recidiva es superior o no, o si los dos enfoques son equivalentes en cuanto a SG⁹⁰. Se han objetivado buenos resultados en cuanto a SLR con regímenes de combinación con cisplatino, sobre todo en pacientes con afectación ganglionar única y buen estado funcional³¹. No obstante, según la publicación de los metaanálisis más recientes como el de Leow et al⁹¹.; se ha fortalecido el papel de la QTAdy para el CV, aunque aún con bajo nivel de evidencia.

2.7. Resultados oncológicos tras CR y factores pronósticos de mortalidad cáncer específicos (MCE).

De acuerdo con una base de datos multi-institucional de 888 pacientes sometidos a CR por TV, la SLR a los 5 años fue del 58% y la SCE fue del 66%⁹². Esto coincide con los resultados obtenidos tras la validación externa de ciertos normogramas de MCE, con una SCE del 62%³¹. En un estudio tras CR únicamente, la SLR a los 5 años fue del 76% en pacientes con tumores pT1, 74% para pT2, 52% para pT3, y 36% para pT4³¹.

Sin embargo, la SLR a los 5 años en pacientes con ganglios positivos que se sometieron a CR fue menor 34-43%. Se han descrito los siguientes parámetros clínicos y patológicos como determinantes de supervivencia en pacientes N+: número y tamaño de ganglios linfáticos positivos, extensión extracapsular de los mismos, número de ganglios linfáticos recuperados, diámetro de los agregados linfáticos metastásicos y la extensión anatómica de la linfadenectomía⁶⁹.

Además de la afectación ganglionar, se han descrito otros factores pronósticos para la SCE como el tamaño tumoral, los márgenes quirúrgicos, la clasificación TNM, la presencia de CIS y la invasión linfovascular (ILV). Sin embargo, entre todos esos factores destacan el estadio patológico local y la afectación adenopática, que se repiten en otras series como FR independientes para MCE. Además en algunos otros trabajos como el de Champan et al⁹³. y el de Millar et al.⁹⁴ se describe la hidronefrosis y el grado citológico respectivamente, como variables independientes de MCE en pacientes con CV tratados con CR.

No obstante, el pronóstico del tumor en el momento del tratamiento quirúrgico proporciona una visión estática del riesgo sin información del seguimiento postoperatorio, sin tener en cuenta el impacto cambiante con el tiempo de los factores pronósticos conocidos. Actualmente se aboga por hablar de la supervivencia condicional (SC), que mide la probabilidad de que un paciente sobreviva un número adicional de años, dado que ya ha sobrevivido durante un cierto tiempo. Pocos estudios han investigado la relevancia de la SC en neoplasias urológicas, pero destacan la mejoría de la SCE después de los primeros 2 años de la cirugía⁹⁵.

2.8. Nomogramas de supervivencia tras CR.

Los nomogramas postoperatorios tras CR se desarrollan para predecir la recurrencia, la SCE y la SG del CV tras la cirugía, proporcionando estimaciones de riesgo individualizadas para facilitarnos decisiones terapéuticas, como la aplicabilidad de QTAdy tras la misma. Sin embargo, su uso extendido no está recomendado con los datos de los que disponemos hasta el momento⁹⁶.

En 2006 se publicaron dos modelos predictivos, el del Consorcio de Investigación del Cáncer Vesical (BCRC) y el del Consorcio Internacional de Investigación sobre el Cáncer Vesical (IBCNC), ambos disponibles en Internet. El primero se basa en 731 pacientes tratados en tres centros de América del Norte, mientras que el nomograma IBCNC se basa en más de 9000 pacientes tratados en 12 centros internacionales en todo el mundo^{69,96}. Actualmente, sólo un pequeño número de series pequeñas han validado externamente estos

datos, con una mejora de aproximadamente el 4% en la exactitud predictiva de ambos nomogramas^{69,97}.

Sin embargo, algunas limitaciones han de tenerse en cuenta. En el nomograma IBCNC, se incluyeron un número considerable de pacientes con carcinomas de células escamosas, cuyos parámetros clínicos y patológicos primarios no fueron publicados, por lo que la aplicabilidad del nomograma es difícil. A este respecto, el nomograma BCRC proporciona datos detallados de los pacientes, pero el número de pacientes es relativamente baja^{69,96}.

Parece que la inclusión de biomarcadores, la validación en grandes cohortes de pacientes y la adquisición de datos prospectivos, podrían hacer que se refinaran estos nomogramas para su uso más ampliado⁹⁶.

3 – HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

3- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis.

Un modelo predictivo es una representación matemática de un aspecto de la realidad que permite predecir comportamientos futuros basándose en el conocimiento actual.

Los modelos predictivos en la práctica clínica se basan en unas variables pronósticas (clínicas, patológicas, etc.) para cuantificar el riesgo, de forma individualizada, de desarrollar una enfermedad, presentar una recidiva o morir a causa de la enfermedad.

El interés creciente por la medicina individualizada ha reforzado la utilidad de los modelos predictivos para la toma de decisiones en la práctica clínica.

En la práctica clínica la predicción está íntimamente relacionada con la identificación de factores de riesgo, pronósticos o predictores. La elaboración de un modelo predictivo se basa en una metodología que pasa por las siguientes fases: construcción del modelo estadístico, estudio de su capacidad discriminativa y su calibración, estudio de su validez tanto interna como externa y su adaptabilidad e impacto en la práctica clínica.

Por lo tanto, la hipótesis de investigación sería la elaboración de un modelo predictivo de mortalidad por causa tumoral con nuestros pacientes lo cual podría proporcionarnos una herramienta clínica muy útil para predecir de forma individual la probabilidad de recidiva en el tiempo. Además podría cambiar la práctica clínica en nuestros pacientes, sobre todo en el diseño de un esquema de seguimiento y en la valoración de tratamiento adyuvante.

3.2. Objetivos.

3.2.1. Objetivo principal:

Elaborar un modelo predictivo de mortalidad a los 1, 3, y 5 años basándonos en las variables clínicas pre-cirugía y patológicas post-cirugía en los pacientes con TUV tratados con CR.

3.2.2. Objetivos secundarios:

1. Evaluar las complicaciones post-quirúrgicas de la serie.
2. Evaluar la supervivencia global y cáncer específica.
3. Identificación de las variables predictoras que influyen en la MG y MCE en el global de la serie.
4. Implementación de los modelos predictivos generados a los 1, 3, y 5 años en una hoja de cálculo de Excel que nos sea útil para estimar la probabilidad de recidiva en la práctica clínica diaria.

4 – MATERIAL Y MÉTODOS.

4 - MATERIAL Y MÉTODOS:

4.1. Ámbito y periodo de estudio.

Para la realización de esta Tesis Doctoral se ha realizado un análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de CV y tratados con CR en el periodo de tiempo 1986-2009, en el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

4.2. Obtención de los datos.

Se han revisado las historias clínicas de los pacientes para efectuar la recogida de datos. Se han introducido los datos obtenidos en una base de datos creada para ello con el programa SPSS. La última actualización de los pacientes se ha realizado durante el año 2014.

4.3. Población del estudio.

En el periodo de estudio se realizaron 548 CR por CV. De la base de datos general de cistectomías se han extraído 517 pacientes con diagnóstico histológico de TUV.

4.4. Indicaciones para la cistectomía.

Se indicó la cistectomía en los pacientes con TVMI (cT2 o superior) en la RTUv, en el TVNMI (cTa-T1) incontrolable endoscópicamente, en el carcinoma “in situ” (cTis) resistente a BCG y en la persistencia o recurrencia de los TVMI tratados con radioterapia radical.

4.5. Técnica de la cistectomía:

En los hombres se realizó una cistoprostatovesiculectomía, incluyéndose el uraco y el peritoneo visceral de la cúpula y cara posterior de la vejiga. En las mujeres se realizó una exenteración pelviana anterior (cistectomía, histerectomía y anexectomía bilateral) incluyéndose el uraco, el peritoneo visceral de la cúpula y cara posterior de la vejiga y los 2/3 de la cara anterior de la vagina, excepto cuando se realizó una sustitución vesical como DU o la paciente solicitó la conservación vaginal.

En ambos sexos se realizó una linfadenectomía loco-regional, excepto cuando la indicación de la cistectomía fue paliativa. La extensión de la linfadenectomía dependió del urólogo que realizó la cistectomía. Se consideró LNPB estándar aquella que incluía los ganglios linfáticos perivesicales, obturadores, hipogástricos e ilíacos externos y LNPB ampliada la que además de los ganglios anteriores incluyó los ganglios de la íliaca común y los presacros⁹⁸

La uretrectomía en el mismo acto quirúrgico se realizó cuando existía carcinoma "in situ" difuso o en la uretra prostática y/o afectación tumoral del cuello vesical o de la próstata.

En la cirugía abierta la cistectomía se realizó de la forma convencional⁹⁹. La técnica de CRA está consolidada en nuestro servicio realizándola tanto los staff como los MIR. En la Tesis Doctoral del Dr. Monzó¹⁰⁰ (ex-MIR de nuestro servicio) la proporción de cistectomías realizadas por los MIR fue del 36% (cistectomías realizadas entre 1986-2005).

La CRL se introdujo en nuestro servicio en el año 2006 y desde entonces se ha consolidado hasta suponer en el año 2014 prácticamente el 100% de las CR realizadas por TV.

4.6. Estudio anatomopatológico y clasificación:

El espécimen quirúrgico fue analizado en el servicio de Anatomía Patológica según el protocolo al uso.

Para el estudio los pacientes fueron reclasificados según la clasificación TNM de la UICC (7ª edición) del año 2009¹⁰¹.

4.7. Tratamiento adyuvante.

La QTAdy se administró a los pacientes con un estadio patológico local pT3 o mayor y/o pN+. Se administró una poliquimioterapia basada en el platino. Hasta el año 1999 se utilizó MVAC, a partir del año 2000 se introdujo progresivamente la combinación de cisplatino + gemcitabina. En los pacientes con insuficiencia renal crónica o contraindicación a cisplatino se utilizó carboplatino.

4.8. Seguimiento.

Los pacientes fueron seguidos en la consulta externa al mes del alta, a los 3 meses y cada 6 meses hasta el 5º año, posteriormente se les realizó un seguimiento anual.

En cada visita se le realizó exploración física y analítica hemática. La periodicidad en la realización de pruebas de imagen orientadas a detectar de forma precoz la recurrencia y la repercusión de la DU sobre el funcionalismo

renal, variaron durante el periodo de estudio según las recomendaciones de la literatura.

4.9. Descripción de las variables estudiadas.

De cada uno de los pacientes incluidos en la serie se recogieron las siguientes variables para su estudio.

4.9.1. Variables demográficas.

- Edad en años (fecha de cirugía – fecha de nacimiento)
- Sexo (hombre/mujer).

4.9.2. Variables clínicas.

- Enfermedades asociadas. Para facilitar su manejo estadístico se clasificaron según la clasificación pronóstica de Charlson¹⁰² y posteriormente se calculó el Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) mediante la suma de la puntuación¹⁰³:
 - Infarto de miocardio – 1 punto.
 - Insuficiencia cardíaca – 1 punto.
 - Enfermedad arterial periférica – 1 punto.
 - Enfermedad cerebrovascular sin o con mínimas secuelas – 1 punto.
 - Deterioro cognitivo – 1 punto.
 - Enfermedad respiratoria crónica – 1 punto.
 - Enfermedad del tejido conectivo – 1 punto.
 - Úlcera gastroduodenal – 1 punto.
 - Hepatopatía crónica leve – 1 punto.
 - Diabetes sin complicaciones – 1 punto.
 - Hemiplejía – 2 puntos.
 - Insuficiencia renal crónica moderada-severa (incluyen pacientes en hemodiálisis o creatinina > 3 mgr/dl) – 2 puntos.
 - Diabetes con lesión de órganos diana – 2 puntos.

- Tumor o neoplasia sólida sin metástasis – 2 puntos.
- Leucemias – 2 puntos.
- Linfoma – 2 puntos.
- Hepatopatía crónica moderada/severa con hipertensión portal – 3 puntos.
- Tumor o neoplasia sólida con metástasis – 6 puntos.
- HIV definido no incluye portadores asintomáticos – 6 puntos.

Según el índice de comorbilidad podemos clasificar a los pacientes en:

- Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos.
 - Comorbilidad baja: 2 puntos.
 - Comorbilidad alta: ≥ 3 puntos.
- Los paciente fueron clasificados preoperatoriamente según el sistema de clasificación de la American Society of Anesthesiologist (ASA) en:
 - ASA I – Paciente sano.
 - ASA II – Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
 - ASA III - Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas, insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc
 - ASA IV - Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardiaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.

- ASA V - Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.
- Existencia de:
 - Radioterapia pélvica previa.
 - Quimioterapia previa.
 - Hidronefrosis previa.

4.9.3. Características clínicas del tumor.

A todos los pacientes se les realizó una RTU de la neoformación vesical con el objetivo de filiar histológicamente el tumor, el grado histológico y el grado de la infiltración local de la pared (cT). Como estudio de extensión tumoral se les realizó un TAC.

Se recogieron las siguientes variables:

- Variedad histológica.
- Grado citológico.
- Estadio local (cT)
- Existencia de afectación ganglionar en la TAC (cN)
- Existencia de metástasis a distancia en la TAC (cM)
- Estadificación clínica según la clasificación de la TNM de la UICC del año 2009.

4.9.4. Variables en relación con la cirugía

- Fecha de cirugía.
- Tipo de cistectomía: abierta o laparoscópica.
- Tipo de cirujano: staff o residentes (MIR)
- Duración de la cistectomía.
- Transfusión intraoperatoria y número de unidades.

- Realización o no de linfadenectomía.
- Tipo de derivación urinaria realizada.
- Existencia de cirugía asociada por otra patología.

4.9.5. Complicaciones postquirúrgicas.

Las complicaciones postquirúrgicas se agruparon según la clasificación de Clavien-Dindo¹⁰⁴:

- Grado I – Cualquier desviación del postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, tratamiento quirúrgico o endoscópico o radiología intervencionista.
- Grado II – Complicación que requiere tratamiento con fármacos, transfusión hemática o nutrición parenteral.
- Grado III – Complicación que requiere tratamiento quirúrgico, endoscópico o intervencionismo radiológico.
- Grado IV – Complicación que requiere ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.
- Grado V – Exitus

4.9.6. Variables anatómo-patológicas.

- Grado citológico (G1, G2 y G3)
- Estadio patológico (pT).
- Existencia o no de afectación tumoral ganglionar linfática (pN).
- Estadificación patológica (TNM-UICC 2009).

4.9.7. Seguimiento y evolución.

- Situación en el momento de la última revisión.
 - Vivo sin enfermedad.
 - Vivo con enfermedad (recidiva).
 - Muerto por cáncer vesical.
 - Muerto por 2º tumor.

- Muerto por otras causas.
- Seguimiento de la serie (fecha revisión-fecha de cirugía).
- Supervivencia global (fecha de cirugía – fecha de última revisión o fecha de exitus).
- Supervivencia cáncer específica en los pacientes que fallecieron a casusa del tumor (fecha de cirugía – fecha del exitus debido al tumor de vejiga).

4.10. Confidencialidad de los datos.

Después de realizada la última actualización y la depuración de los datos se procedió a la anonimización de la base de datos, para cumplir con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE, núm 298, de 14 de diciembre de 1999).

4.11. Análisis estadístico.

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables analizadas mediante los estadísticos habituales para las variables cuantitativas (media, desviación estándar, mediana, etc.) y cualitativas (frecuencias absolutas y porcentajes).

Para el contraste de variables cualitativas se ha utilizado el test de la Chi cuadrado y para las variables numéricas el test de Anova.

El método de Kaplan-Meier se ha utilizado para el cálculo de la supervivencia. Para evaluar la existencia de diferencias significativas entre las distintas categorías de las variables se ha utilizado el test de long-rank.

Para el cálculo del modelo predictivo de mortalidad se ha procedido a realizar un corte transversal en la base de datos a los 1, 3 y 5 años. Por lo tanto, la base de datos la hemos convertido en un estudio de 3 cohortes. De tal forma que solo se evalúan los pacientes que han fallecido a los 1, 3 o 5 años y los que permanecen vivos y que tienen un seguimiento superior a los 1, 3 o 5 años. Los pacientes que fallecieron después del año en el corte transversal de al año, a los 3 años y a los 5 años se contabilizaron como que no han tenido recidiva.

Se realizó un análisis univariante y multivariante mediante regresión logística binaria para identificar primero las variables predictoras y posteriormente las variables predictoras independientes. Las variables significativas y las que presentaron una tendencia a la significación ($p \leq 0,1$) se incluyeron en el análisis multivariante.

Se calculó la probabilidad individual de MCE a los 1, 3 y 5 años según la ecuación general (función logística)^{105,106}:

$$P(Y = 1) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha - \beta_1 X_1 - \beta_2 X_2 - \beta_3 X_3 - \dots - \beta_k X_k)}$$

Dónde:

- **Y** es la variable dependiente (mortalidad si).
- **X1, X2, X3, ..., Xk** son las variables independientes identificadas.
- **$\alpha, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_k$** son los parámetros del modelo.
- **exp** es la función exponencial simplificada. Corresponde a elevar el número **e** a la potencia contenida dentro del paréntesis. El número **e** es la constante de Euler base de los logaritmos neperianos cuyo valor en milésimas es de 2,718.

En los modelos predictivos la validación se realiza mediante la *calibración* y la *discriminación*. La calibración (grado en la que la probabilidad predicha coincide con la observada) se calculó mediante la prueba de *Hosmer-Lemeshow*. La discriminación (grado en el que el modelo distingue entre los individuos en los que ocurre el evento y en los que no).

El test de Hosmer-Lemeshow, consiste en establecer los deciles de riesgo o probabilidad predicha por el modelo de presentar el evento, y en cada una de las categorías se comparan los valores observados y los predichos, tanto para los que tiene el resultado explorado como para los que no lo tienen. Si el test de la Chi cuadrado no muestra significación estadística indicará que existe una elevada coincidencia entre observados y esperados y, por lo tanto, existirá un “*buen ajuste*” del modelo.

La capacidad de discriminación de un modelo predictivo se realiza calculando la sensibilidad, especificidad y la exactitud global, así como con la construcción de una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) del modelo y calculando el área bajo la curva. De esta forma un área bajo la curva de 0,50 equivale a una capacidad de discriminación nula, cuando llega al 0,70 la capacidad de discriminación es aceptable, si es de 0,80 se considera buena y, perfecta cuando llega a 1¹⁰⁷.

La significación estadística se consideró cuando existió una $p < 0,05$. Cuando la p era mayor de 0,05 y menor o igual a 0,1 se consideró que existía una tendencia a la significación estadística.

Todos los cálculos se han realizado con el paquete estadístico IBM® SPSS® statistics v-21.

5 – RESULTADOS.

5- RESULTADOS

5.1. ANÁLISIS DE LA SERIE.

Se analizan 517 pacientes con TUV tratados con CR.

5.1.1. Distribución por edad y sexo.

La edad media fue de $64,9 \pm 9,2$ (31-89) con una mediana de 66 años. Hasta un 29,6% presentaron una edad >70 años.

El 91,1% (471 casos) fueron varones y el 8,9% (46 casos) mujeres. Al comparar ambas variables observamos que no existen diferencias en la edad en función del sexo (tabla IX).

TABLA IX: RELACIÓN ENTRE EDAD Y SEXO.					
Sexo	Media	D. Típica	Mediana	Min-Máx.	p
Varón	64,9	9,2	66	31-89	0,25
Mujer	66,6	9,9	69	37-85	

5.1.2. Patologías asociadas en el momento del diagnóstico.

Según el ICC el 65, 14,9 y 8,7% de los pacientes tenían una comorbilidad baja (ICC=0-1), intermedia (ICC=2) y alta (3 o más puntos), respectivamente. El 10,1% de los varones y el 7,3% de las mujeres tenían una comorbilidad elevada (ICC \geq 3 puntos) (p=0,41).

El 60,1% de los pacientes fueron clasificados como ASA II según la clasificación de riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (tabla X).

TABLA X: DISTRIBUCIÓN DE LA CLASIFICACIÓN ASA				
ASA	I	II	III	IV
Serie	103(19,9%)	311(60,1%)	100(19,4%)	3(0,6%)

No se observaron diferencias significativas al comparar la clasificación ASA según el sexo (tabla XI).

TABLA XI: RELACIÓN ENTRE EL ASA Y EL SEXO					
Sexo	I	II	III	IV	p
Varón	20%	59,4%	20%	0,5%	0,36
Mujer	18,2%	65,9%	13,6%	2,5%	

El 29,4% de los paciente tenían hidronefrosis por obstrucción de uno (67,8%) o de ambos orificios ureterales (27,6%), procediendo a la derivación urinaria únicamente en el 27%. Se había administrado QT y RT preoperatoria al 2,1 y 7,4% de los pacientes, que inicialmente habían rechazado cirugía por diferentes motivos y que posteriormente se rescataron con CR, pero no son considerados como neoadyuvancia.

5.1.3. Estadificación clínica.

Después de la realización de la RTUv el 89,7% de los casos presentaron un alto grado (G3) citológico. El 87% de los pacientes fueron clasificados como TVMI (\geq cT2) (Tabla XII).

TABLA XII: ESTADIO CLÍNICO OBTENIDO EN LA RTUv	
Estadio Local	N(%)
cTx	5(1%)
cTis	2(0,4%)
cTa	1(0,2%)
cT1	59(11,4%)
cT2	419(81%)
cT3	11(2,1%)
cT4	20(3,9%)

Después del estudio de extensión tumoral el 94% de los pacientes fue clasificado como cN(-) y el 96,3% como cM(-). En la tabla XIII se relaciona el estadio (cT) con los hallazgos sobre cN y cM en la TC.

TABLA XIII: COMPARACIÓN ENTRE EL ESTADIO CLÍNICO LOCAL (cT), GANGLIONAR (cN) Y A DISTANCIA (cM).				
Estadio Clínico	cN0,cM0	cN+,cM0	cN0M+	cN+M+
cTx	5(100%)	---	---	---
cTis	2(100%)	---	---	---
cTa	---	1(100%)	---	---
cT1	52(91,2%)	3(5,3%)	2(3,5%)	---
cT2	382(93,6%)	23(5,6%)	2(0,5%)	1(0,2%)
cT3	10(90,9%)	1(9,1%)	---	---
cT4	18(94,7%)	1(5,3%)	---	---

5.1.4. Tratamiento quirúrgico realizado.

En el periodo de 24 años que abarca la serie de este estudio, prácticamente la mitad (49,7%) de los pacientes fueron intervenidos en los últimos 10 años (periodo entre 2001 y 2009). La distribución de cistectomías por quinquenios se detalla en el Gráfico 6.

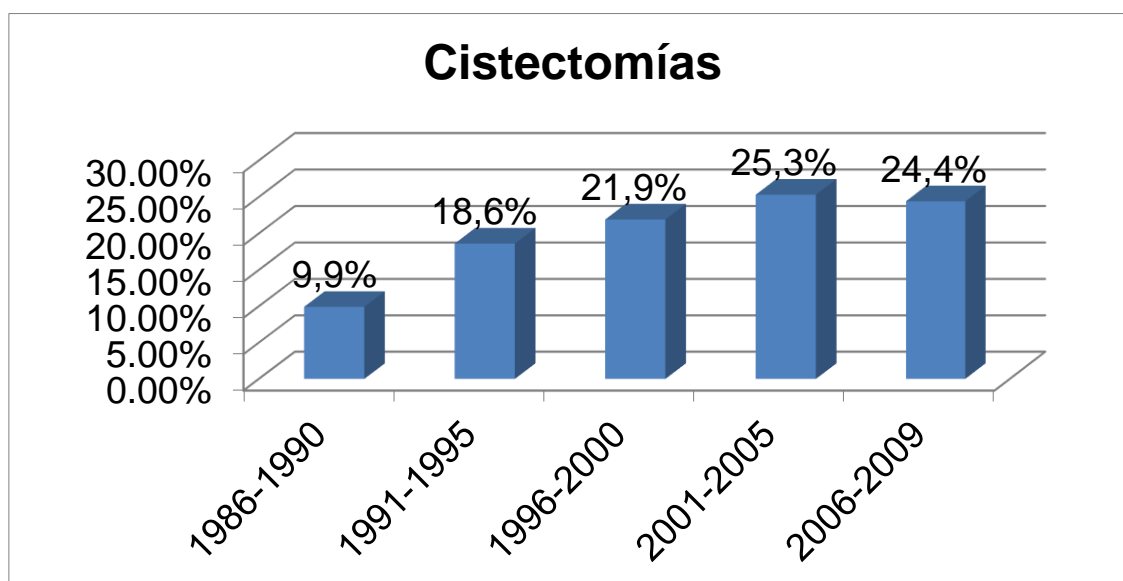


Gráfico 6: Distribución de las cistectomías por quinquenios de tiempo.

La media de tiempo que transcurrió entre la realización de la RTUv y la CR fue de $2,9 \pm 4,3$ (0-60), con una mediana de 2 meses.

En 393 (94,2%) de los pacientes la cistectomía se realizó con un tiempo de demora desde la RTUv de menos de 3 meses. La demora en el resto de los pacientes fue debido a varias causas: rechazo de entrada a la CR, intento de conservación vesical con RT con o sin QT, etc.

En 463 (89,6%) pacientes la vía de abordaje para la realización de la cistectomía fue abierta, mientras que en los otros 54 (10,4%) el acceso fue laparoscópico. No encontramos sesgos de edad ($p=0,06$), sexo ($p=0,73$) y estadificación clínica local ($p=0,29$) entre las dos vías de abordaje, aunque sí se objetivan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la clasificación de ASA ($p=0,04$) y el ICC ($p=0,001$), con puntuaciones más favorables en los casos de CRL.

La duración media de la cistectomía fue de $5,01 \pm 1,23$ (2,33-9,75), con una mediana de 4,91 horas. La diferencia de duración entre ambas vías de abordajes se detalla en la Tabla XIV.

TABLA XIV: DIFERENCIAS EN EL TIEMPO DE DURACIÓN (EN HORAS) DE LA CR EN FUNCIÓN DE LA VÍA DE ABORDAJE					
Tiempo qx	Media	D. Típica	Mediana	Min-Máx.	p
Abierta	4,85	1,14	4,75	2,33-9,50	<0,001
Laparoscópica	6,02	1,31	6,08	3,25-9,75	

El 51,8% de los pacientes recibió reposición hemática en el transcurso de la CR. Se transfundió al 55,4% de los pacientes con CRA frente al 28,8% en de los pacientes con CRL, con una mediana de dos y un concentrado de hematíes, respectivamente ($p < 0,0001$). Sin embargo, no existieron diferencias en cuanto a la transfusión postoperatoria entre ambas técnicas ($p = 0,619$).

Así mismo, objetivamos una tasa de complicaciones postoperatorias del 54,8 y del 58,5% entre el abordaje abierto y laparoscópico respectivamente, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,609$), aunque sí que las encontramos en cuanto a la estancia hospitalaria, como podemos objetivar en la Tabla XV.

TABLA XV: DIFERENCIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA (EN DÍAS) DE LA CR EN FUNCIÓN DE LA VÍA DE ABORDAJE

Tiempo de ingreso	Media	D. Típica	Mediana	Min-Máx.	p
Abierta	23,94	22,29	16	3-228	0,005
Laparoscópica	15,32	8,44	13	5-48	

Se realizó LNPNB en todos los casos excepto al 7,6% en los cuales la CR fue exclusivamente paliativa.

El 70,2% de las CR fue realizada por un miembro del staff y el otro 29,8% lo fue por un MIR. En la cirugía abierta el 33,2% fue realizada por un MIR, mientras que en la CRL fue realizada por un MIR sólo en el 2% de los casos. En el Gráfico 7 se puede objetivar la distribución de tipo de cirujano (staff o MIR) por quinquenios de tiempo y en función del tipo de abordaje de la CR.

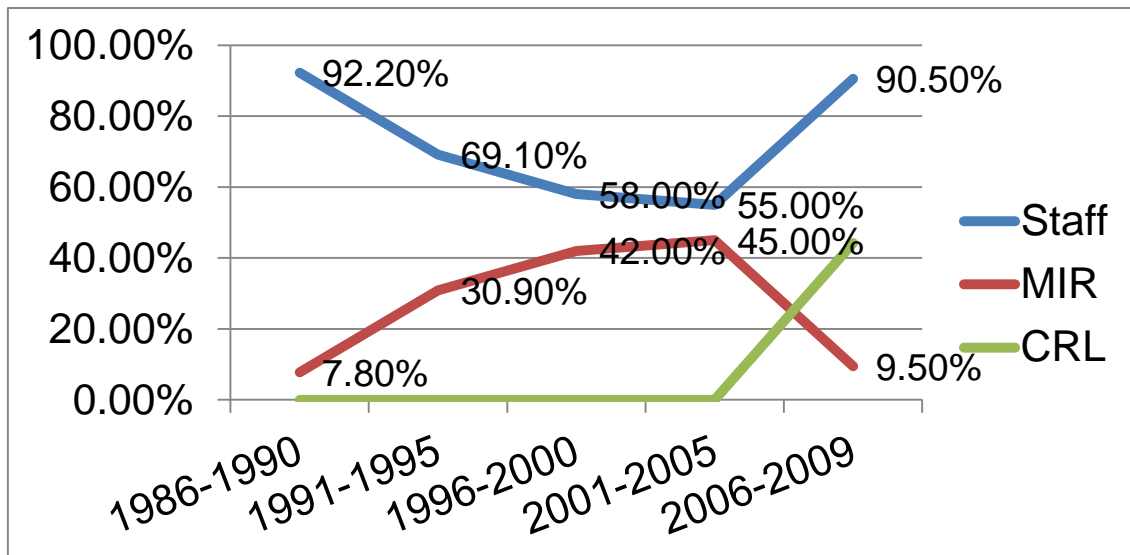


Gráfico 7: Distribución de tipo de cirujano de la CR (staff vs MIR) por quinquenios de tiempo y en función de si CRL.

Al 85% de los pacientes se les realizó una derivación urinaria transintestinal y al 15% restante una derivación cutánea. La derivación intestinal más realizada fue la externa transileal (Bricker) en un 81,5%. Se realizó derivaciones continentes en el 18,5%. En el Gráfico 8 se puede objetivar la evolución en la realización de la DU en el transcurso del tiempo por quinquenios, permaneciendo muy similar a lo largo de todo el periodo de estudio.

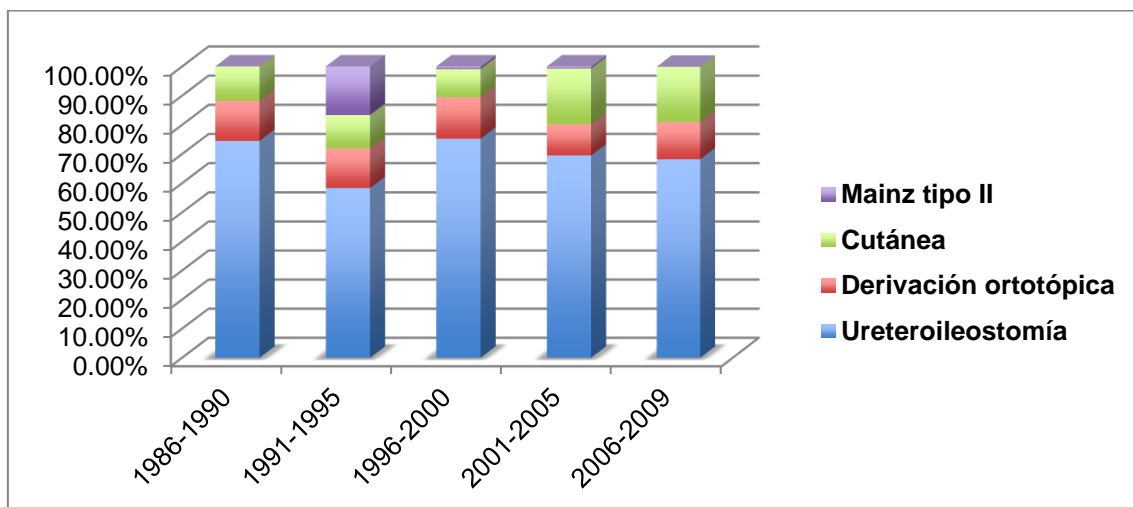


Gráfico 8: Distribución de las diferentes DU por quinquenios de tiempo.

Al 9,1% de los pacientes se les realizó una cirugía asociada en el mismo acto de la cistectomía. Las cirugías asociadas más frecuentes fueron la uretrectomía (4,6%) y la NUR (1,9%).

El 89,6% de los pacientes estuvieron menos de un día en la unidad de reanimación postoperatoria (REA).

5.1.5. Estadificación patológica.

El estadio patológico local más frecuente fue pT3 en 169 (32,6%) casos, seguidos de pT2 en 128 (24,7%). En 34 (6,6%) pacientes no existía tumor en la pieza de cistectomía (Tabla XVI).

TABLA XVI: ESTADIO PATOLÓGICO LOCAL	
Estadio Patológico (pT)	N(%)
pT0	34(6,6%)
pTis	8(1,5%)
pTa	7(1,4%)
pT1	61(11,8)
pT2	128(24,7%)
pT3	169(32,6%)
pT4	110(21,4%)

En la Tabla XVII se detalla la relación existente entre el estadio clínico (cT) y el estadio patológico (pT):

TABLA XVII: RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO LOCAL CLÍNICO Y PATOLÓGICO					
	pT0	pTis-Ta-T1	pT2	pT3	pT4
cTx	---	1(20%)	1(20%)	2(40%)	1(20%)
cTis-Ta-T1	3(4,8%)	26(41,9%)	15(24,2%)	7(11,3%)	11(17,7%)
cT2	30(7,2%)	47(11,5%)	107(25,7%)	154(36,9%)	79(18,9%)
cT3	1(9,1%)	---	3(27,3%)	4(36,4%)	3(27,3%)
cT4	---	2(10%)	1(5%)	1(5%)	16(80%)

De la tabla anterior se deduce que la exactitud en la estadificación local de la RTUv es solo del 29,6% y la infraestadificación fue del 52%. Si se hubiera realizado una Re-RTUv (no contemplada en las guías clínicas de la EAU en el periodo del estudio) se hubieran podido identificar 110 pacientes sin tumor (T0) o con TVNMI y se les hubiera podido ofertar protocolos de conservación vesical.

Si hacemos un análisis de los subgrupos con CR precoz (≤ 3 meses) y demorada (> 3 meses), no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supraestadificación patológica entre los dos grupos ($p=0,14$), objetivando una estadificación patológica mayor que la clínica en el 51,8 y 53,3% de los pacientes con CR precoz y demorada respectivamente.

En 455 (88%) pacientes el grado citológico fue alto (G3) (Tabla XVIII).

TABLA XVIII: GRADO CITOLÓGICO DE LA PIEZA DE CR	
Grado citológico	N(%)
G0	34(6,6%)
G2	28(5,4%)
G3	455(88%)

En la tabla XIX se detalla la relación existente entre el grado citológico de la RTUv (rG) y el grado citológico obtenido en la pieza de cistectomía (pG):

TABLA XIX: RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE LA RTUv (rG) Y EL DE LA CISTECTOMÍA (pG).			
	pG0	pG2	pG3
rG2	9(17%)	20(37,7%)	24(45,3%)
rG3	25(5,4%)	8(1,7%)	429(92,9%)

La infragradación en la CR cuando el patólogo nos dio un G2 en la RTUv fue del 54.5% y la exactitud cuándo nos dio un G3 en la RTU fue del 92,9%.

En 123 (23,8%) pacientes existía afectación de los ganglios linfáticos resecaados en la linfadenectomía. Se observó una relación entre la afectación ganglionar y los estadios patológicos más avanzados (Tabla XX). Hay que destacar que en el 11,8% de los pacientes sin tumor en la vejiga (pT0) existió afectación tumoral linfática y que el 23,5% fallecería por CV.

TABLA XX: RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO PATOLÓGICO (pT) Y LA AFECTACIÓN GANGLIONAR (pN+)

	pT0	pTa-1-is	pT2	pT3	pT4
pN+	4(11,8%)	6(8,8%)	10(7,9%)	58(34,5%)	45(41,7%)

El 25,8 y 74,2% de los pacientes con hidronefrosis presentaron enfermedad localizada y enfermedad extravesical, respectivamente ($p < 0,0001$), así como N+ en el 30,46% frente al 21,1% en los que no había UPO ($p = 0,004$).

En 164 pacientes varones (31,7%) se diagnosticó en el examen patológico de la pieza un adenocarcinoma de próstata no sospechado. En 89 (54,3%) pacientes se gradó como Gleason 6, Gleason 7(3+4) en 52 casos (31,7%), Gleason 7(4+3) en 9 (5,5%) y Gleason ≥ 8 en 14 (8,5%) pacientes.

5.1.6. Relación de las variables clínicas y patológicas con el periodo de realización de la cistectomía.

En los dos últimos periodos (2000-2005 y 2006-2009) existió un aumento significativo en la edad ($p < 0,001$) de los pacientes intervenidos. No se observaron diferencias en el sexo ($p = 0,87$) y el pG ($p = 0,73$). Tampoco se objetivaron diferencias significativas en el tiempo medio transcurrido entre la RTUv y la CR entre los diferentes periodos. Existieron diferencias significativas en la serie ($p = 0,005$) entre los estadios patológicos, objetivándose un aumento del estadio pT4 y del pTis/Ta/pT1, con estabilización de los pT2-pT3 y

disminución de los pT0. Así mismo se refleja un aumento significativo de la afectación ganglionar ($p > 0,001$). Sin embargo, no se reflejó a lo largo del tiempo diferencias en cuanto a la infraestadificación clínica con RTUv. Además, se observó un aumento en la utilización de la QTAdy de forma global ($p < 0,001$) (Tabla XXI).

Tabla XXI. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS CON EL PERIODO DE REALIZACIÓN DE LA CR						
	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2009	P
Edad	62,4 ± 6,1 (43-78)	62,4 ± 9,6 (31-79)	62,2 ± 8,9 (41-89)	66,5 ± 9,5 (43-85)	67,52 ± 9,6 (43-85)	<0,001
Sexo:						0,87
• Varón	46 (90,2%)	90(93,8%)	103(91,2)	119(90,8)	113(89,7)	
• Mujer	5(9,8%)	6(6,3%)	10(8,8%)	12(9,2)	13(10,3%)	
ICC:						<0,001
• 0-1	26 (51%)	82 (85,4%)	88(77,9%)	96(73,3%)	65(51,6%)	
• 2	24 (47,1%)	10(10,4%)	15(13,3%)	30(22,9%)	22(17,5%)	
• ≥3	1 (2%)	4(4,2%)	10(8,9%)	5(3,8%)	34(27%)	
Tº entre RTUv y CR (meses)	2,71 ± 3,8 (0-20)	3,34 ± 5,3 (0-39)	2,20 ± 2 (0-15)	3,45 ± 6,3 (0-60)	2,66 ± 1,5 (0-9)	0,085
Estado patológico:						0,005
• pT0	5(9,8%)	9(9,4%)	8(7,1%)	6(4,6%)	6(4,8%)	
• pTa/Tis/T1	7(13,4%)	11(11,5%)	13(11,5%)	17(13%)	28(22,2%)	
• pT2	15(29,4%)	35(36,5%)	28(24,8%)	25(19,1%)	26(20,6%)	
• pT3	21(41,2%)	28(29,2%)	36(31,9%)	44(33,6%)	39(31%)	
• pT4	3(5,9%)	13 (13,5%)	28(24,8%)	39(29,8%)	27(21,4%)	
Infraestadificación clínica	25 (49,01%)	38 (39,58%)	60 (53,09%)	83 (64,34%)	68 (53,96%)	0,654
Grado patológico:						0,727
• G1	5 (9,8%)	9(9,4%)	8(7,1%)	6(4,6%)	6(4,8%)	
• G2	4 (7,8%)	6(6,3%)	6(5,3%)	5(3,8%)	7(5,6%)	
• G3	42(82,4%)	81(84,4%)	99(87,6%)	120(91,6)	113(89,7)	
Afectación ganglionar:						<0,001
• N0	34(66,7%)	76(79,2%)	83(73,5%)	77(58,8%)	81(64,3%)	
• N+	12(23,5%)	15(15,6%)	25(22,1%)	32(24,4%)	39(31%)	
• Nx	5 (9,8%)	5(5,2%)	4(3,5%)	22(16,8%)	6(4,8%)	
QTAdy	5(9,8%)	28(29,2%)	52(46%)	58(44,3%)	55(43,7%)	<0,001

5.1.7. Evolución postoperatoria.

El 55,1% (285 casos) de los pacientes presentaron complicaciones postoperatorias de cualquier gravedad.

Las complicaciones más frecuentes fueron la infección de la herida quirúrgica (18,5%), la evisceración (15,7%) y el íleo adinámico (7,4%). En la Tabla XXII se muestra el resto de las complicaciones.

TABLA XXII: COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES TRAS CR	
Complicaciones	N(%)
Obstrucción intestinal	2,4%
Íleo adinámico	7,4%
Infección herida	18,5%
Sepsis urinaria	6,4%
Uropatía obstructiva	0,4%
Sepsis abdominal	1,8%
Evisceración	15,7%
Fístula urinaria	4,8%
Fístula intestinal	6,4%
Absceso pélvico	4,8%
Sepsis por catéter venoso central	4,6%

El 11,2% de los pacientes tuvo otras complicaciones generalmente de tipo médico (cardíacas, respiratorias, digestivas, cerebrales, etc.) de forma aislada o asociada a las complicaciones ya descritas.

Al agrupar las complicaciones según la clasificación de Clavien–Dindo, observamos que el grado II fue la complicación más frecuente en 150 (29%) pacientes (Tabla XXIII).

TABLA XXIII: CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES SEGÚN CLAVIEN-DINDO

Clasificación de Clavien - Dindo	N(%)
Grado I	2(0,4%)
Grado II	149(29%)
Grado IIIa	17(3,3%)
Grado IIIb	91(17,6%)
Grado IVa	3(0,6%)
Grado IVb	1(0,2%)
Grado V	22(4,3%)

Cada paciente con complicaciones tuvo una media de complicaciones de $1,43 \pm 1,1$ con una mediana de 1 complicación.

En el Gráfico 9 podemos objetivar la evolución por quinquenios de la gravedad de las complicaciones postoperatorias.

El 42,5% (121) de los pacientes con complicaciones precisaron al menos una nueva intervención quirúrgica. En 24 pacientes fue necesaria más de una reintervención.

En esta serie, 203 (39,3%) y 175 pacientes (33,8%) precisaron de reposición hemática en el intra y postoperatorio respectivamente, con una media de número de concentrados utilizados por paciente de $1,64 \pm 2,015$ (0-14) con mediana de 2 concentrados en el intraoperatorio y de $1,20 \pm 1,73$ (0-11) con mediana de 2 en el postoperatorio.

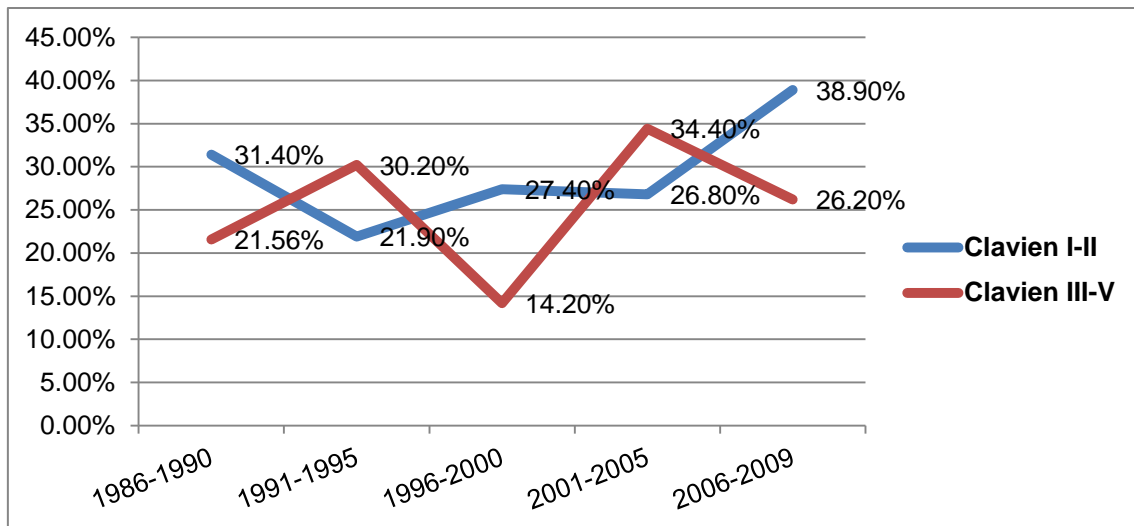


Gráfico 9: Evolución de la gravedad de las complicaciones postoperatorias por quinquenios de tiempo.

La estancia media en REA y en hospitalización fue de $1,37 \pm 3,851$ (0-53) con mediana de 1 día y de $23 \pm 21,4$ (3-228) con una mediana de 15 días. En el Gráfico 10 se puede objetivar la evolución de ambas estancias medias por quinquenios de tiempo.

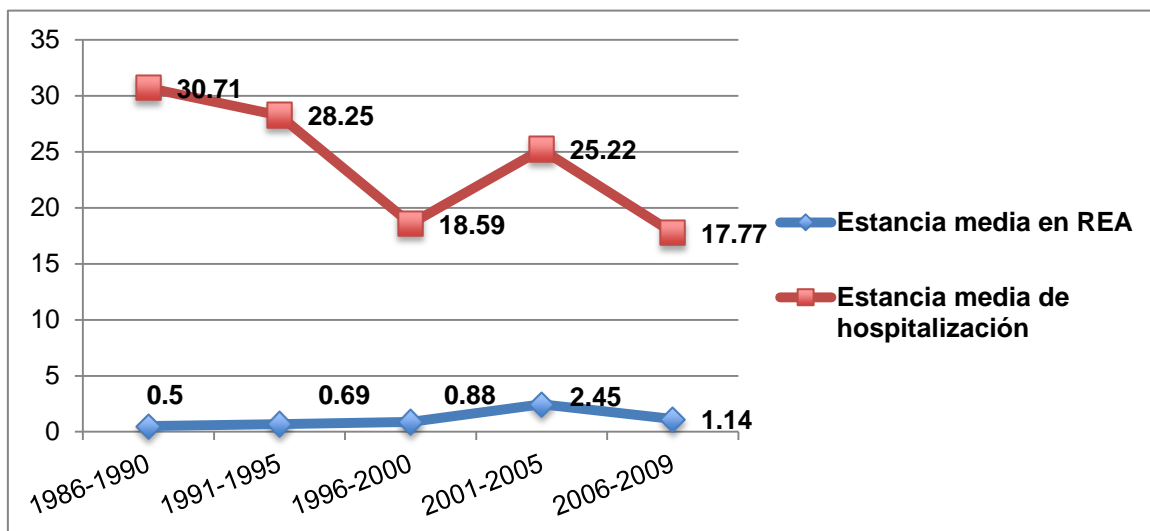


Gráfico 10: Evolución por quinquenios del tiempo de estancia en REA y en hospitalización (días).

De los 517 pacientes de la serie, 22 (4,3%) fallecieron en el postoperatorio por complicaciones. La mortalidad perioperatoria por quinquenios se puede objetivar en el Gráfico 11.

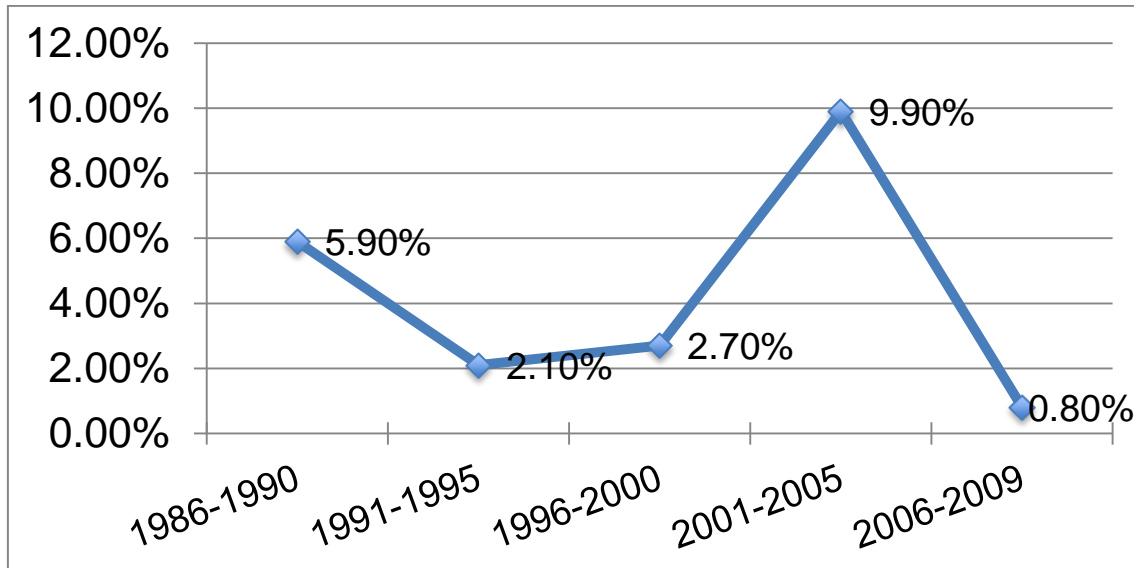


Gráfico 11: Distribución de la mortalidad postoperatoria por quinquenios de tiempo.

5.1.8. Seguimiento.

El tiempo de seguimiento de la serie fue $60,4 \pm 62,6$ (1-292) con una mediana de 35 meses.

El 54,7% (283 pacientes) fueron pT3-4 o pN+. Estos pacientes fueron valorados por el servicio de Oncología Médica para su tratamiento con QTAdy. Finalmente 198 (38,3%) pacientes fueron tratados con QTAdy, el resto de los pacientes rechazaron el tratamiento o no fueron considerados adecuados para recibirlo.

El 40,2% (208 pacientes) presentaron al menos una complicación derivada de la técnica quirúrgica durante su seguimiento. La complicación más frecuente fue la estenosis de la anastomosis uretero-ileal (13,7%) (Tabla XXIV).

TABLA XXIV: COMPLICACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO	
Complicaciones en seguimiento	N(%)
Estenosis uretero-ileal	71(13,7%)
Litiasis renal	22(4,3%)
Eventración pared abdominal	37(7,2%)
Hernia paraestomal	32(6,2%)
Obstrucción intestinal	39(7,5%)
Anulación renal	8(1,5%)

En 126 (24,3%) pacientes fue necesaria al menos una intervención quirúrgica para el tratamiento de las complicaciones. La cirugía más frecuente fue la reparación de la eventración postquirúrgica y de la hernia paraestomal.

El 16,5% (81 pacientes) desarrollaron un segundo tumor (ST) durante el seguimiento, de los cuáles cuatro presentaron dos tumores en distintos órganos y de diferente histología (85 ST). El más frecuente fue el carcinoma de pulmón comprendiendo el 37,6% de los casos (Tabla XXV).

TABLA XXV: SEGUNDOS TUMORES MÁS FRECUENTES DURANTE EL SEGUIMIENTO	
Segundos tumores	N(%)
Pulmón	32(37,6%)
Colo-rectal	10(11,8%)
Urotelio superior	10(11,8%)
Hematológicos/ piel/ renal/ uretra	4 cada grupo (4,7%)
ORL	3 (3,5%)
Otros	14(16,5%)

De los 517 pacientes de la serie, 22(4,3%) fallecieron en el postoperatorio por complicaciones y 5 (1%) no realizaron ninguna revisión después de la cistectomía. Por lo tanto, el seguimiento se realizó sobre 490 (94,7%) pacientes.

Al final de seguimiento 311 (63,5%) pacientes habían fallecido por distintas causas. La situación de los pacientes en el momento de la última revisión fue la siguiente (Tabla XXVI).

TABLA XXVI: SITUACIÓN DE LOS PACIENTES AL FINAL DEL SEGUIMIENTO	
Situación en última revisión	N(%)
Vivos libre de tumor	170(34,7%)
Vivos con recidiva	9(1,8%)
Muerto por Cáncer de vejiga	225(45%)
Muertos por otras causas:	86(17,6%)
• Por otro tumor	36(7,4%)
• Por otras causas	50(10,2%)

5.2. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA. KAPLAN-MEIER.

5.2.1. Supervivencia global.

Al final del seguimiento del estudio 311 (63,5%) pacientes habían fallecido por cualquier causa. La mediana de supervivencia de la serie fue de 43 (IC95%: 31,3-54,6) meses.

La estimación de la supervivencia por años de seguimiento se detalla en la Tabla XXVII.

TABLA XXVII: SUPERVIVENCIA GLOBAL POR AÑOS DE SEGUIMIENTO			
Año de seguimiento	Supervivencia	Eventos	En Riesgo
1º	79,1%	101	376
2º	61,2%	185	279
3º	53,5%	219	237
4º	47,3%	246	204
5º	45%	256	188
8º	38,1%	282	112
10º	34,3%	292	75
15º	26,7%	304	27
20º	22%	308	14

La curva de SG se puede observar en el Gráfico 12.

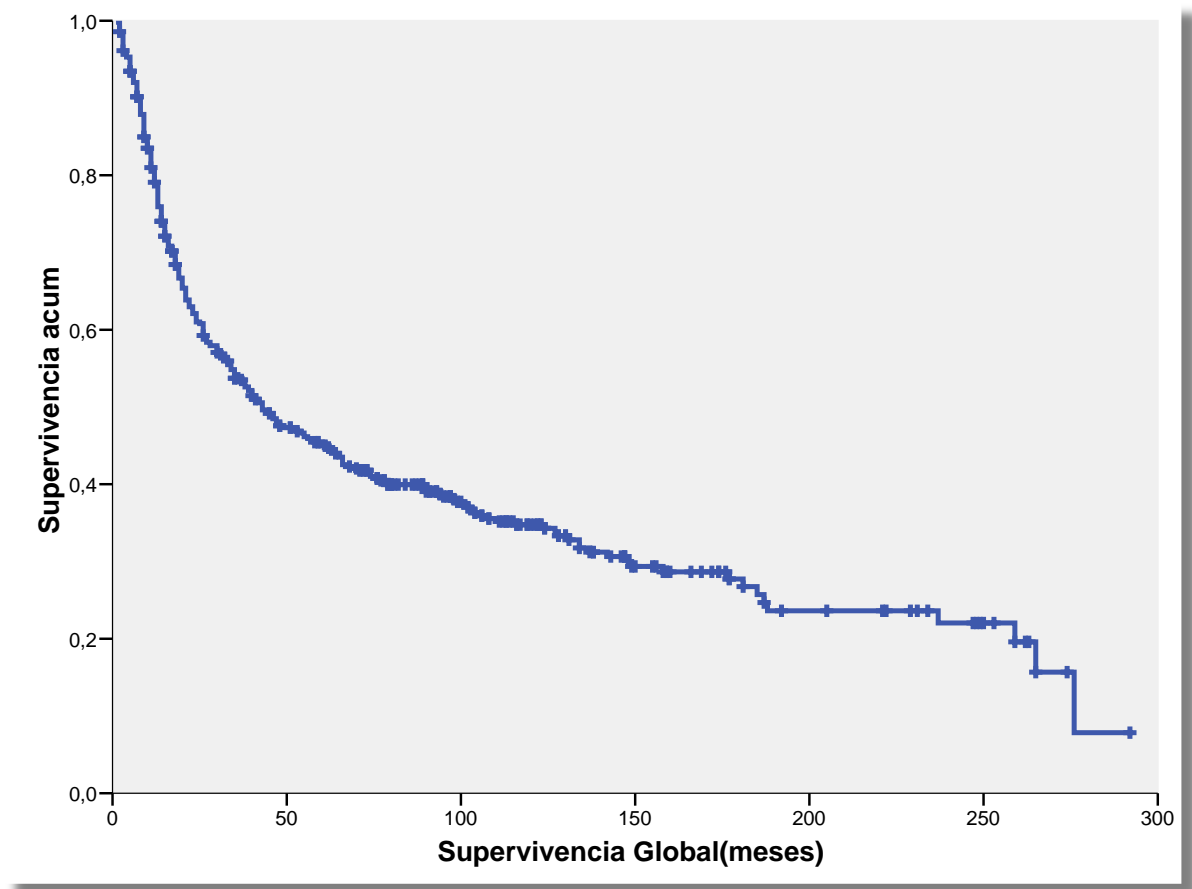


Gráfico 12: Supervivencia global (Kaplan-Meier).

5.2.1.1. Relación entre la edad y la supervivencia global.

La supervivencia media para todos los rangos de edad fue de 102,6 meses (IC95%: 91,3-113) con una mediana de supervivencia de 43 meses (IC95%: 31,2-54,7). Si estratificamos por grupos de edad encontramos medianas de 111 (IC95%: 48,7-173,3), 47 (IC95%: 31,7-62,3), 23 (IC95%: 16,36-29,6) y 27 (IC95%: 12,3-41,6) para el grupo con 51-60, 61-70, 71-80 y >80 años, respectivamente. Existe una relación estadísticamente significativa ($p=0,000$) entre la edad y la SG como se puede observar en el Gráfico 13.

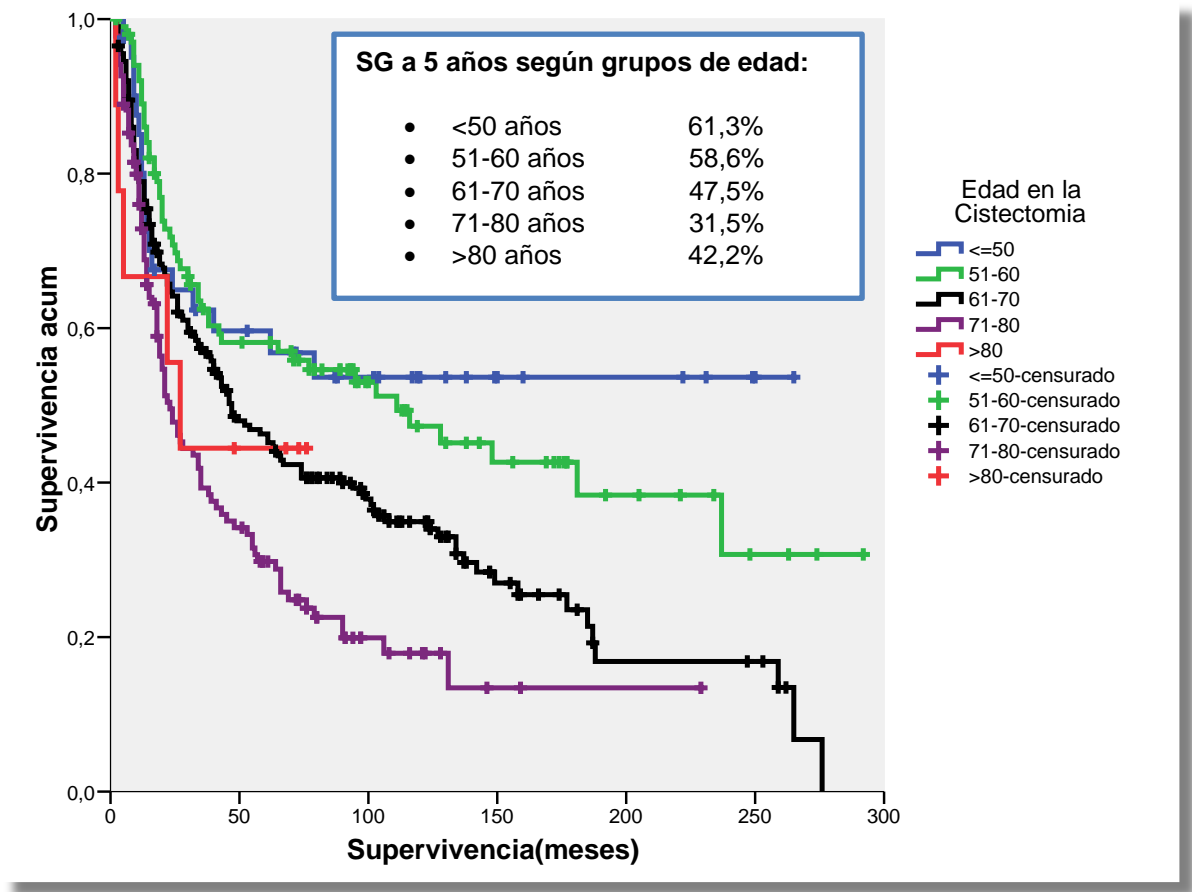


Gráfico 13: Relación entre la edad y la SG (Kaplan-Meier).

5.2.1.2. Relación entre el sexo y la supervivencia global.

La media de SG en los hombres fue de 103,6 meses (IC95%: 91,64-115,5) con una mediana de 45 meses (IC95%, 32-58) y para las mujeres de 86 meses (IC95%: 53,9-117,9) con una mediana de 27 meses (IC95%: 6,7-47,3). No se ha observado una relación estadísticamente significativa ($p=0,33$) entre el sexo y la SG, como se puede observar en el Gráfico 14.

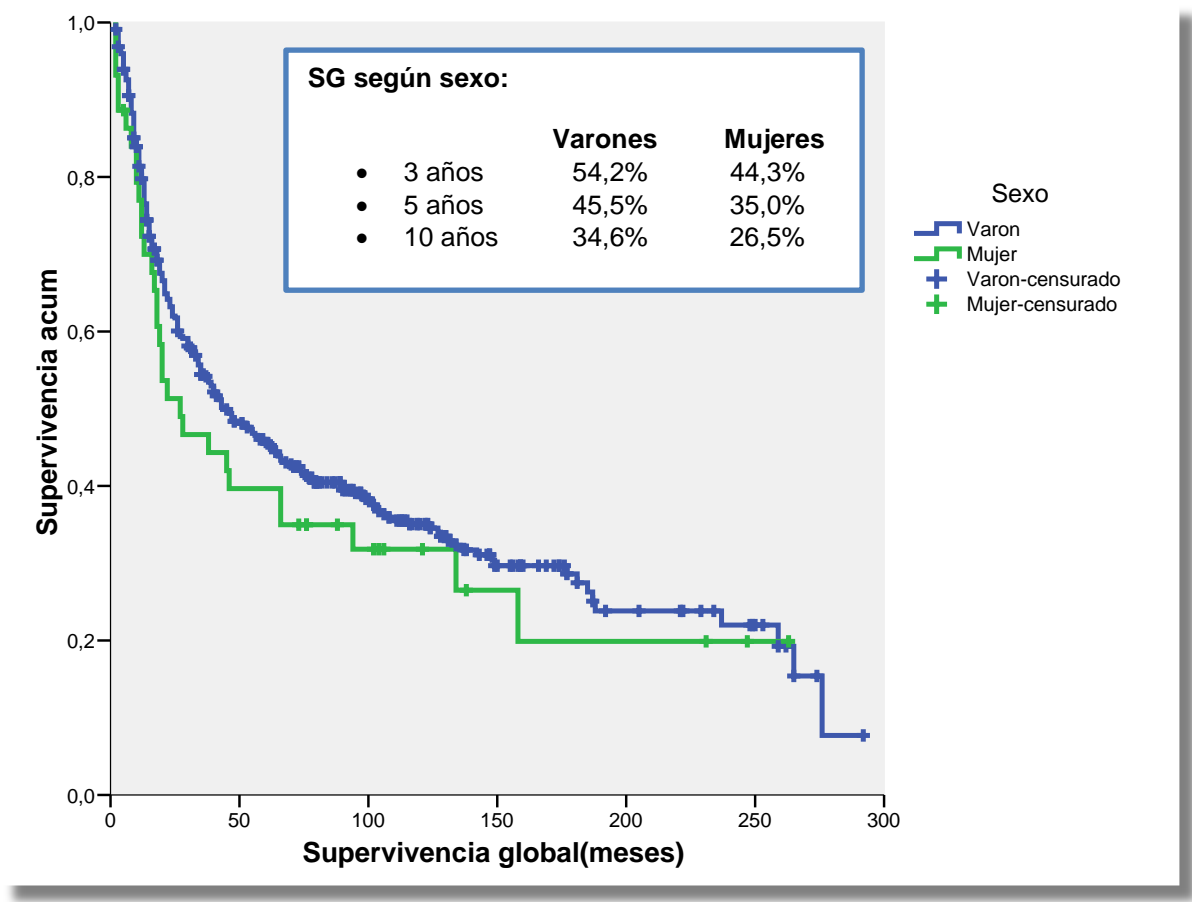


Gráfico 14: Relación entre el sexo y la SG (Kaplan-Meier).

5.2.1.3. Relación entre el Índice de comorbilidad de Charlson y la supervivencia global.

Obtuvimos un media de SG para todos los grupos de la clasificación de Charlson de 105,44 (IC95%:93,38-117,5) con mediana de 46 meses (IC95%:31,9-60,1). Si estratificamos por grupos según el ICC, las medianas de SG fueron de 74 meses (IC95%:38,1-93,9) para los pacientes sin comorbilidad, de 61 meses (IC95%: 31,6-80,2) para los Charlson 1, de 34 meses (IC95%: 14,5-53,5) para los Charlson 2 y de 26 meses (IC95%: 14,4-37,6) para los Charlson ≥ 3 . En la curva de supervivencia objetivamos una relación estadísticamente significativa ($p=0,000$) entre el IIC y la SG, como se puede observar en el Gráfico 15.

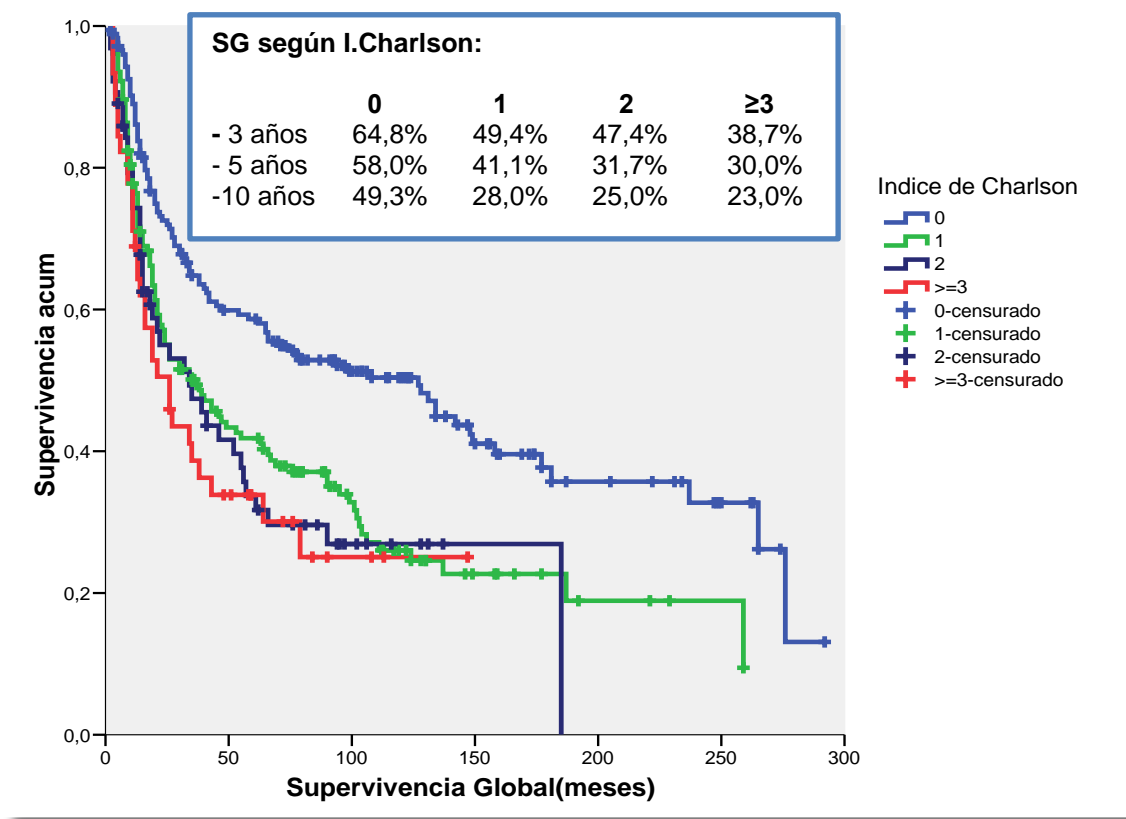


Gráfico 15: Relación entre el ICC y la SG (Kaplan-Meier).

5.2.1.4. Relación entre la clasificación ASA y la supervivencia global.

Encontramos una relación estadísticamente significativa ($p=0,000$) entre la clasificación ASA y la SG como se puede observar en el Gráfico 16. Las medias de SG para los pacientes pertenecientes a los diferentes grupos fue de 154,9 (IC95%:125,7-184,1) con mediana de 181 meses para los ASA I, de 98,7 (IC95%: 84,4-113,1) con mediana de 46 meses para los ASA II, de 64,16 (IC95%: 48,3-80,1) con mediana de 26 meses para los ASA III y de 4 (IC95%: 2,9-5,1) con mediana de 4 meses para los ASA IV.

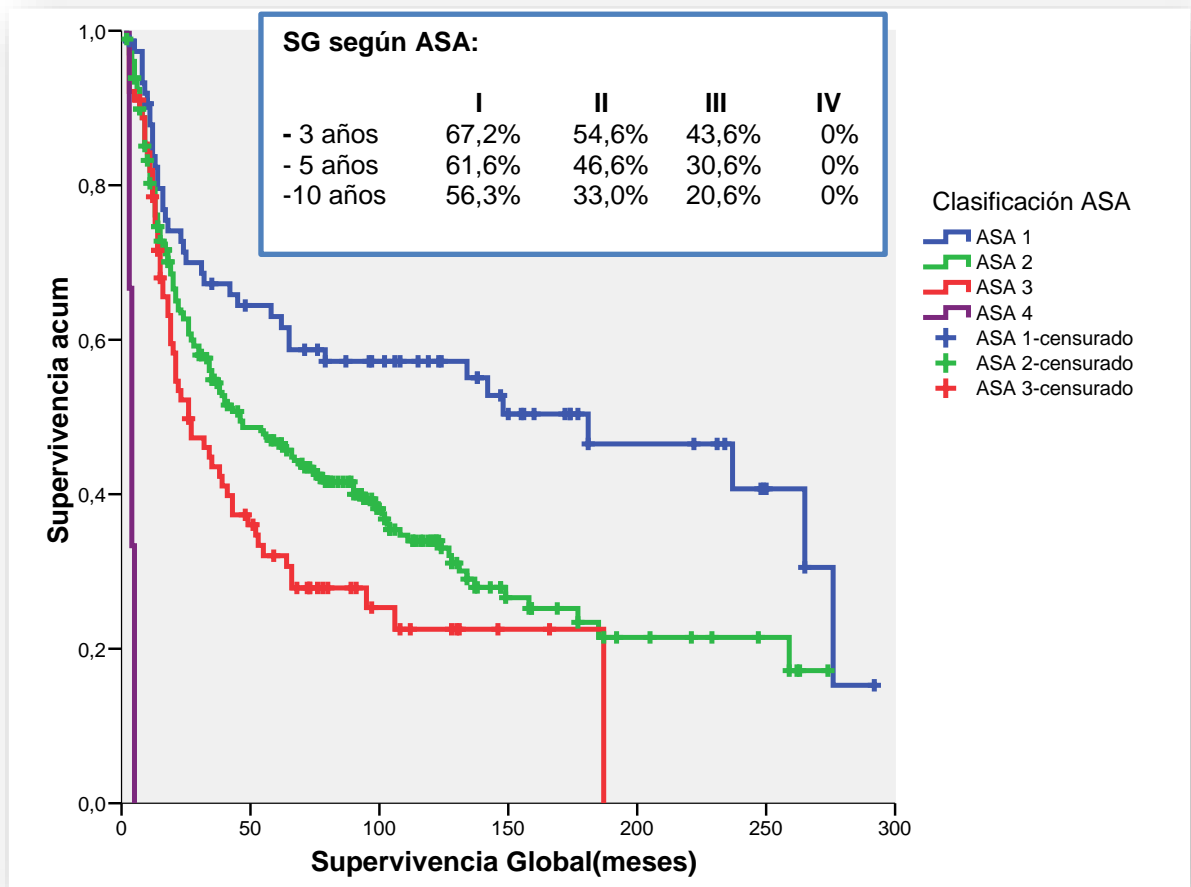


Gráfico 16: Relación entre la clasificación ASA y la SG (Kaplan-Meier).

5.2.1.5. Relación entre la hidronefrosis previa y la supervivencia global.

Los pacientes con hidronefrosis tuvieron una media de SG de 64 meses (IC95%:47,8-80,3) con una mediana de 22 meses (IC95%:16,4-27,6), significativamente menor que los pacientes sin hidronefrosis que fue de 116,6 meses (IC95%:102,7-130,5) con mediana de 61 meses (IC95%:37-85). Por lo tanto, existe una relación estadísticamente significativa ($p=0,000$) entre la existencia de hidronefrosis y la SG, como se puede observar en el Gráfico 17. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la SG según la hidronefrosis fuera unilateral o bilateral ($p=0,329$).

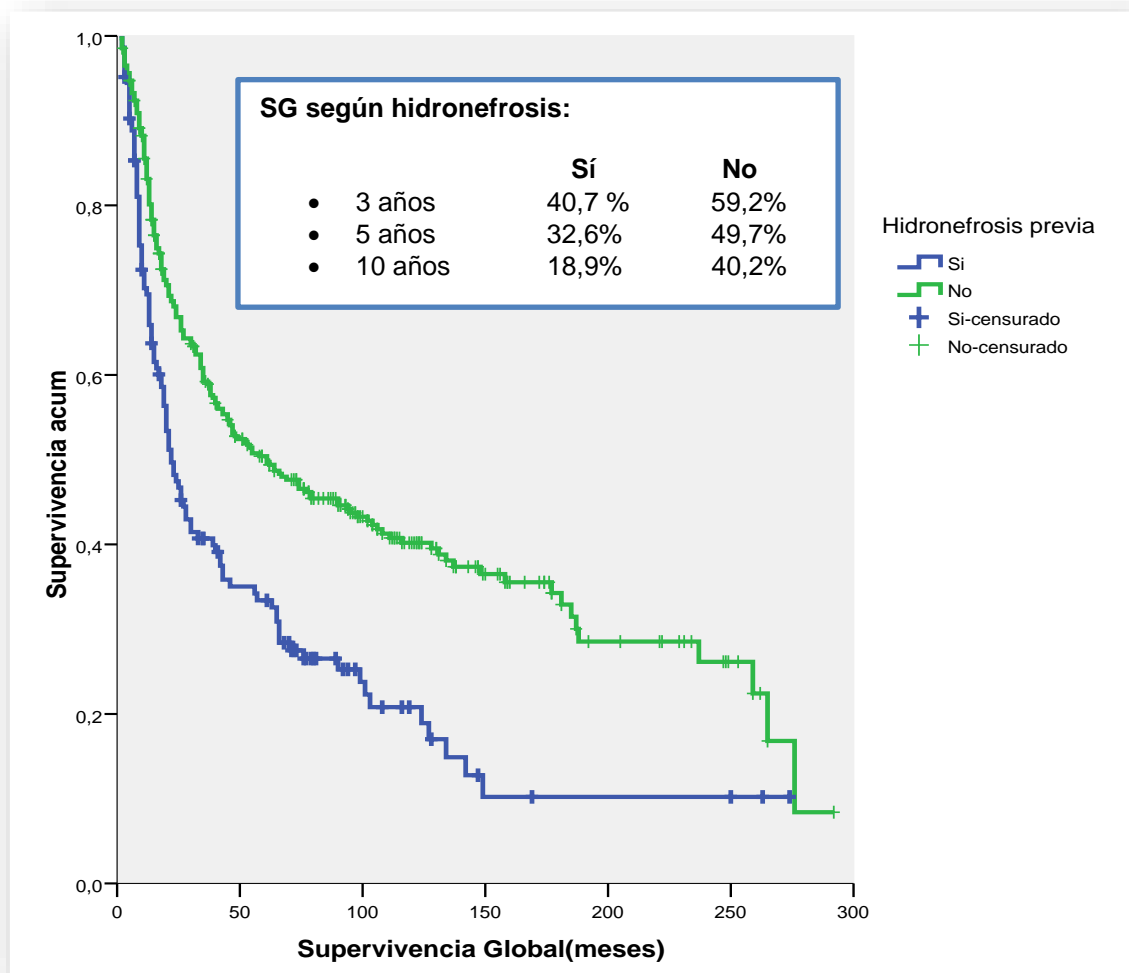


Gráfico 17: Relación entre la hidronefrosis previa y la SG (Kaplan-Meier).

5.2.2.6. Relación entre el tiempo entre la RTUv y la cistectomía y la supervivencia global.

La media de SG de los pacientes con CR \leq 3 meses desde la RTUv fue de 108,51 (IC95%:95,036-121,98) con mediana de 43 meses respecto a los pacientes a los que se demoraba $>$ de 3 meses la CR con una media de SG de 91,52 (IC95%:68,53-114,52) con mediana de 49 meses. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes a los que se hizo la CR en \leq 3 meses desde la RTUv o a los que se demoraba $>$ 3 meses ($p=0,548$). (Gráfico 18)

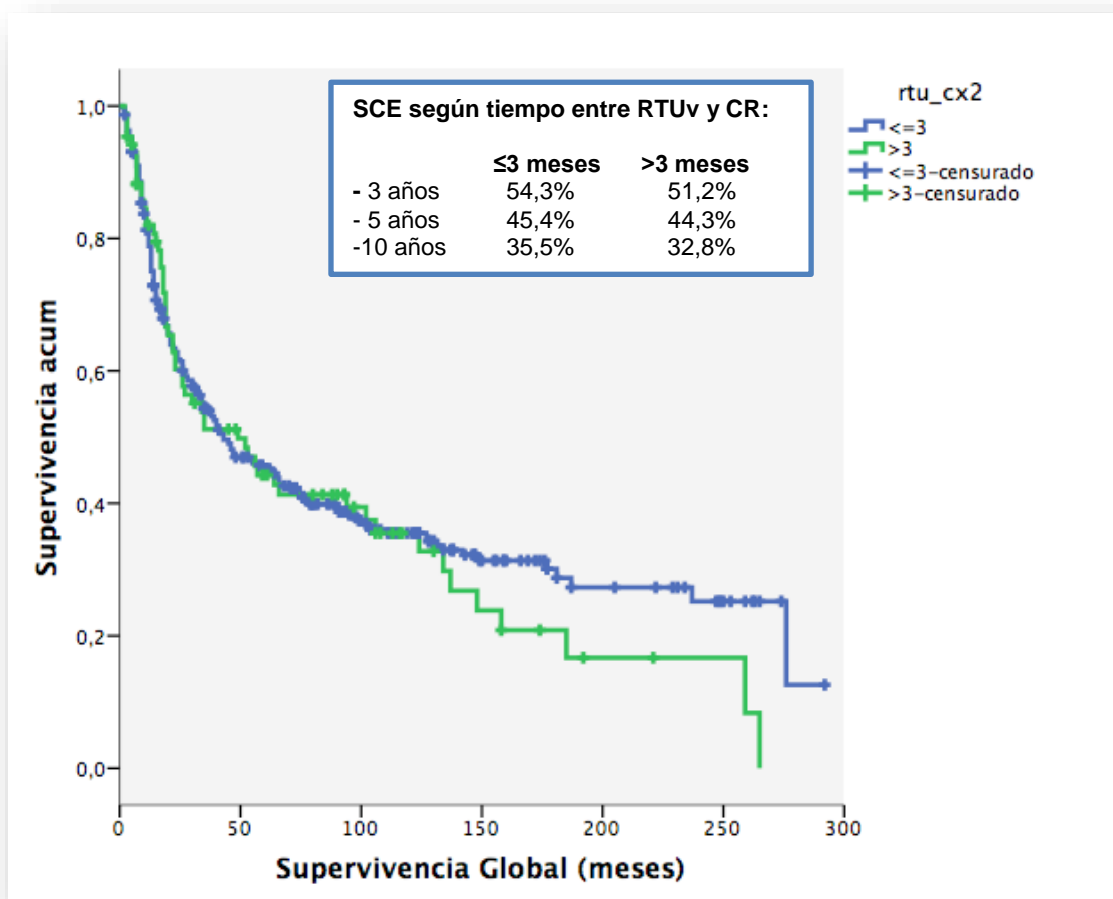


Gráfico 18: Relación entre el momento de la realización de la CR y la SG (Kaplan-Meier).

5.2.2. Supervivencia cáncer específica.

Al final del seguimiento de la serie 225 (43,5%) pacientes habían fallecido por CV.

La estimación de la supervivencia por años de seguimiento se detalla en la tabla XXVIII.

TABLA XXVIII: SCE POR AÑOS DE SEGUIMIENTO			
Año de seguimiento	Supervivencia	Eventos	En Riesgo
1º	82,9%	81	380
2º	66,4%	153	281
3º	59,9%	180	237
4º	54,7%	200	257
5º	52,5%	208	188
8º	48,7%	220	122
10º	46,6%	224	73
15º	45,9%	225	26
20º	45,9%	225	14

La curva de supervivencia cáncer específica se detalla en el Gráfico 19.

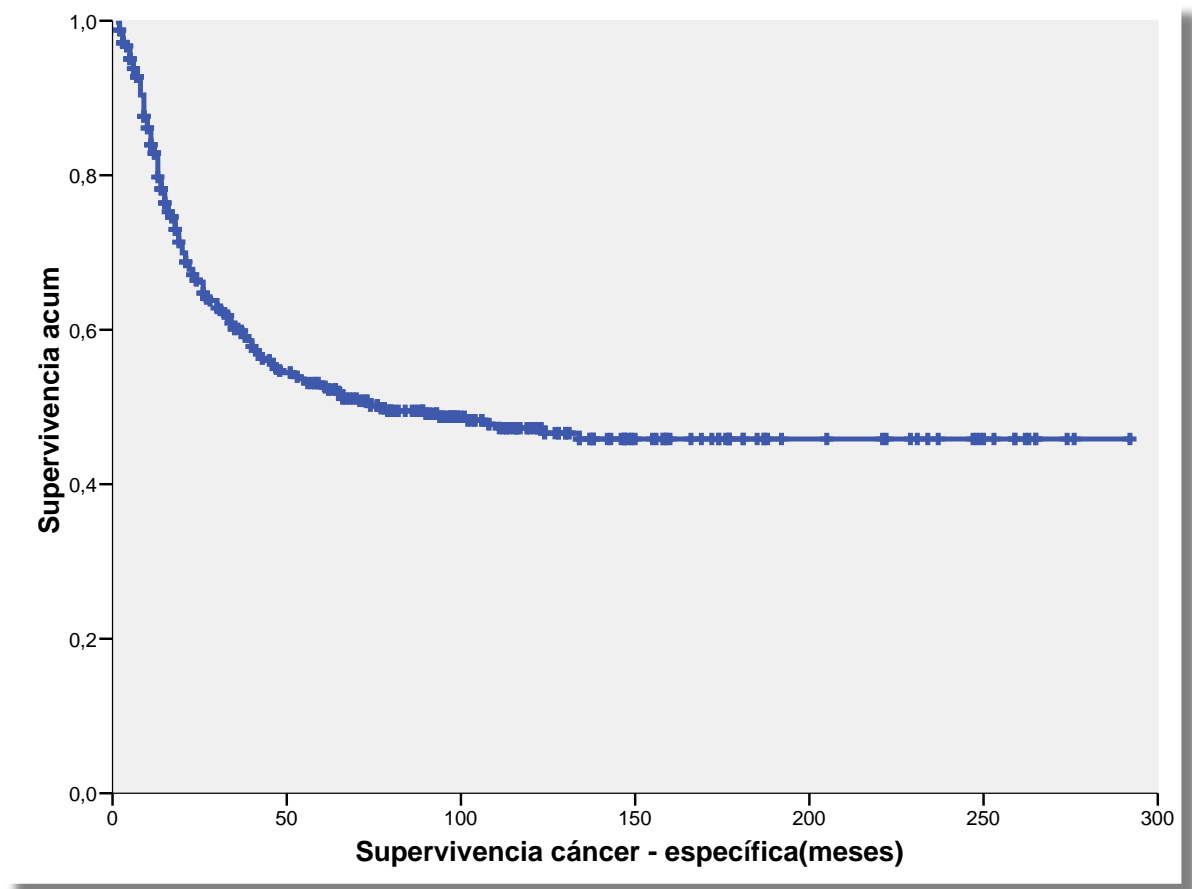


Gráfico 19: Supervivencia cáncer específica (Kaplan-Meier).

5.2.2.1. Relación entre la edad y la supervivencia cáncer específica.

La supervivencia media para todos los rangos de edad fue de 150 meses (IC95%: 136,7-163,1) con una mediana de supervivencia de 77 meses. Si estratificamos la variable edad por decenios y la comparamos con la SCE no se han observado diferencias significativas ($p=0,11$) como se observa en el Gráfico 20.

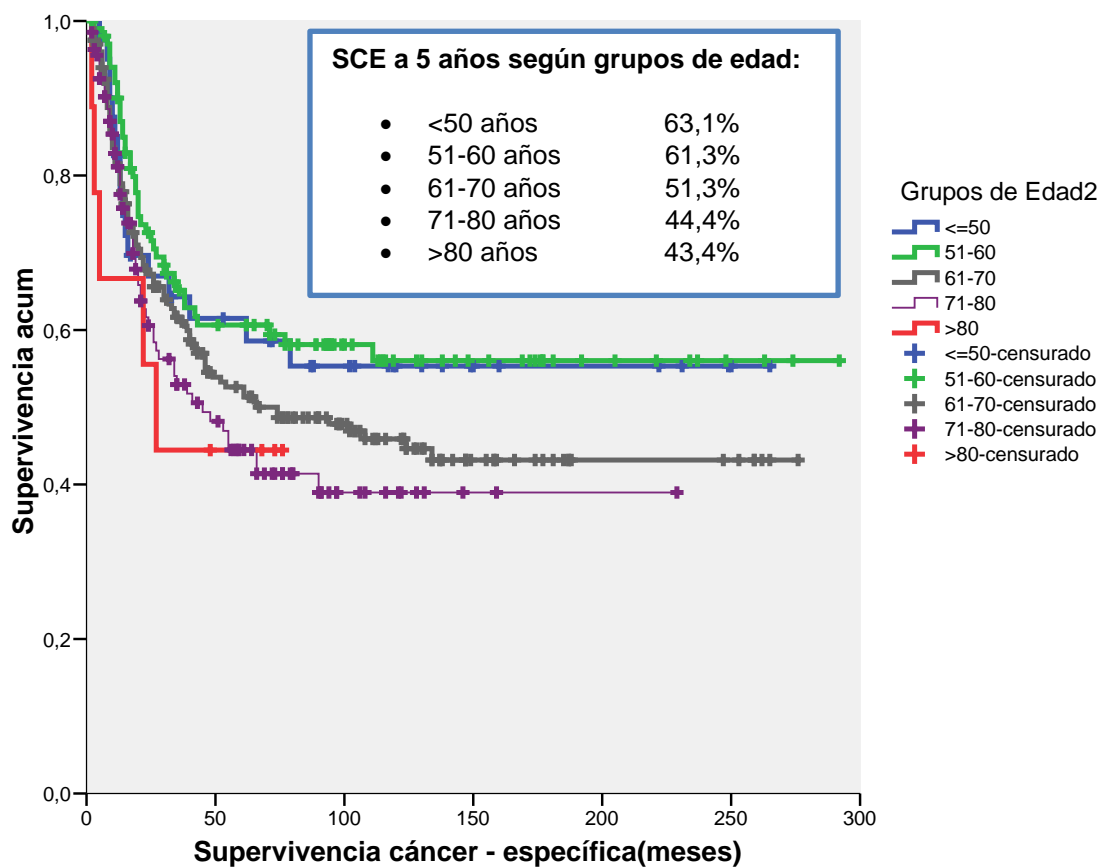


Gráfico 20: SCE en función de la edad (Kaplan-Meier).

5.2.2.2. Relación entre el sexo y la supervivencia cáncer específica.

La media global de SCE sin estratificar el sexo es de 149,62 meses (IC95%: 136,4-162,8) con mediana de 77 meses. Si estratificamos por sexo, objetivamos una mediana de SCE de 90 y de 45 meses para varones y mujeres respectivamente. No se ha observado relación estadísticamente significativa ($p=0,22$) entre el sexo de los pacientes y la SCE como se puede observar en el Gráfico 21.

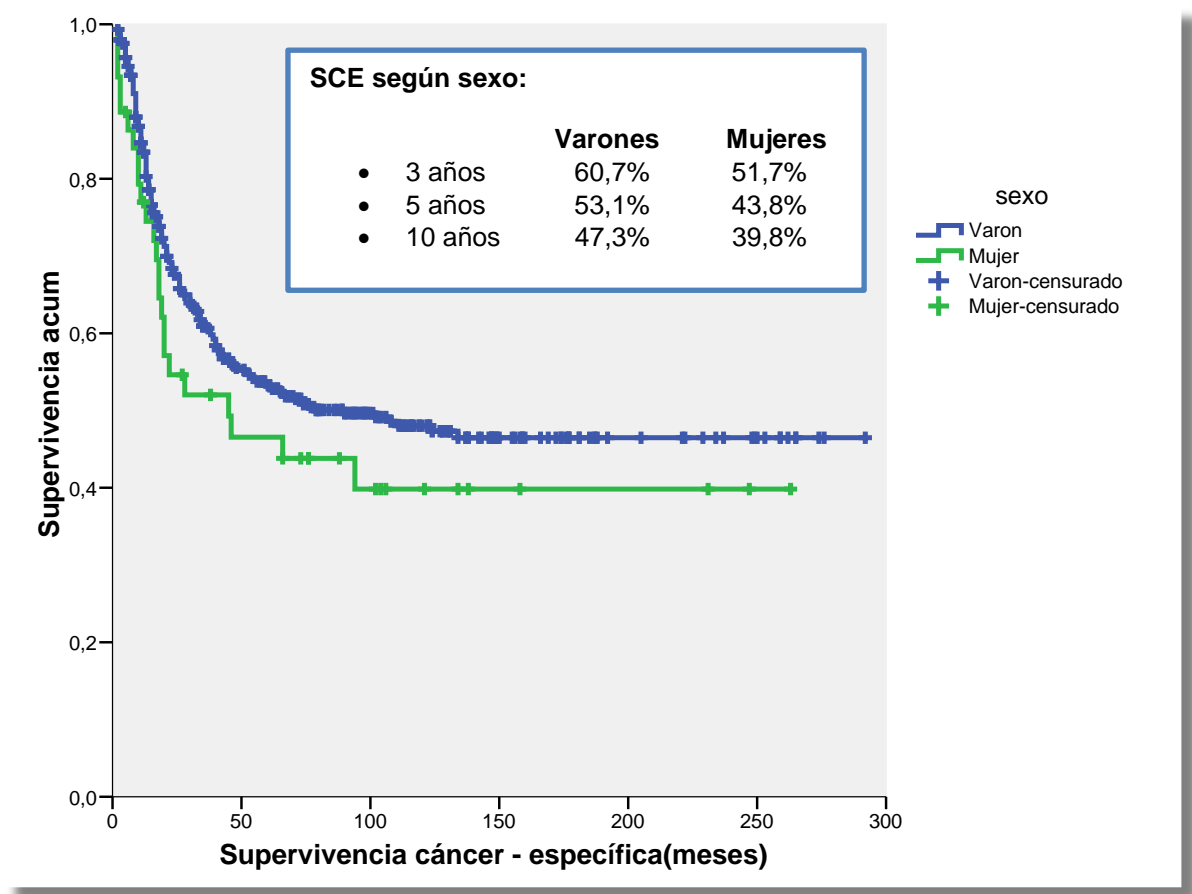


Gráfico 21: SCE en función del sexo (Kaplan-Meier).

5.2.2.3. Relación entre el Índice de Charlson y la supervivencia cáncer específica.

Obtuvimos un media de SCE para todos los grupos de la clasificación de Charlson de 153,7 (IC95%:139,7-167,7) con mediana de 102 meses. Si estratificamos por grupos según el ICC, las medias de SCE fueron de 168,3 (IC95%:145,3-184,3) con mediana de 140 meses para los pacientes sin comorbilidad, de 159,9 (IC95%: 144,2-175,6) con mediana de 134 meses para los Charlson 1, de 85,3 (IC95%: 62,9-107,7) con mediana de 46 meses para los Charlson 2 y de 81,8 meses (IC95%: 61-102,6) para los Charlson ≥ 3 . Existe una relación estadísticamente significativa ($p=0,02$) entre el ICC y la SCE, como se puede observar en el Gráfico 22.

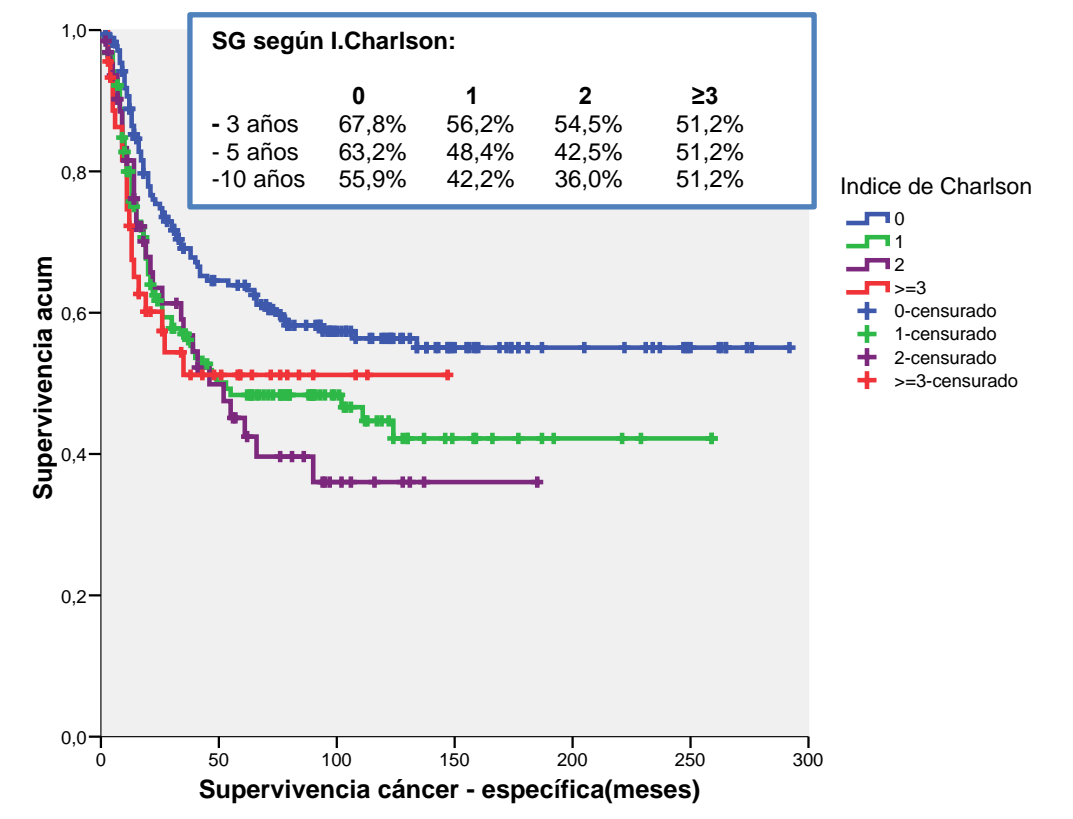


Gráfico 22: SCE en función del índice de comorbilidad de Charlson (Kaplan-Meier).

5.2.2.4. Relación entre el riesgo anestésico (ASA) y la supervivencia cáncer específica.

La SCE de los pacientes de la serie se vio influenciada en función del riesgo anestésico. Las medias de SCE para los pacientes pertenecientes a los diferentes grupos fue de 183,7 meses (IC95%:153-214,3) para los ASA I, de 141,13 meses (IC95%: 124,62-157,64) para los ASA II, de 92,82 meses (IC95%: 73,5-112,13) para los ASA III y de 4,33 meses (IC95%: 2,8-5,8) para los ASA IV. En la curva de supervivencia objetivamos que existe una relación estadísticamente significativa ($p=0,000$) entre el índice ASA y la SCE, como se puede observar en el Gráfico 23.

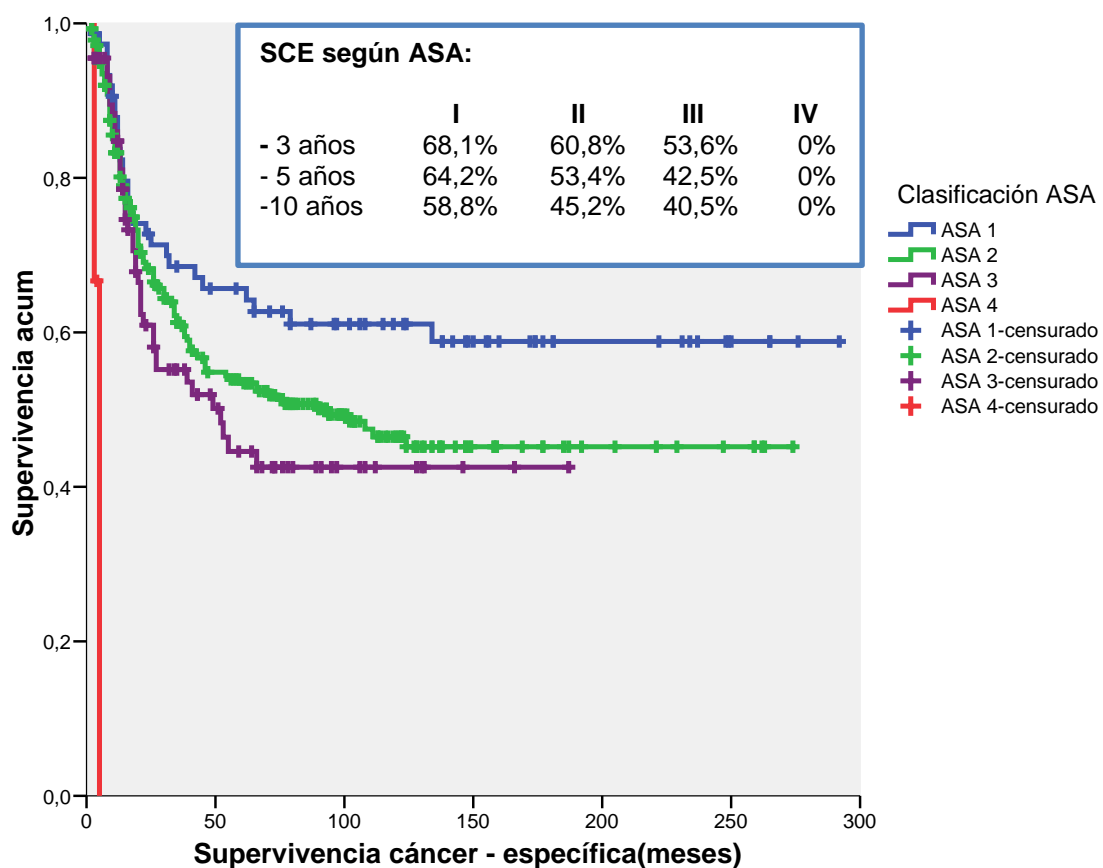


Gráfico 23: SCE en función del ASA (Kaplan-Meier).

5.2.2.5. Relación entre la hidronefrosis previa y la supervivencia cáncer específica.

Los pacientes con hidronefrosis tuvieron una media de SCE de 104,6 meses (IC95%:80,4-128,7) con una mediana de 30 meses (IC95%: 15,2-44,8), que es menor que la de los pacientes sin hidronefrosis que fue de 149,2 meses (IC95%: 148,5-179,3). Por tanto, se observa que existe una relación estadísticamente significativa ($p=0,000$) entre la existencia de hidronefrosis previa a la CR y la SCE, como se refleja en el Gráfico 24. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la supervivencia según la hidronefrosis fuera unilateral o bilateral ($p=0,261$).

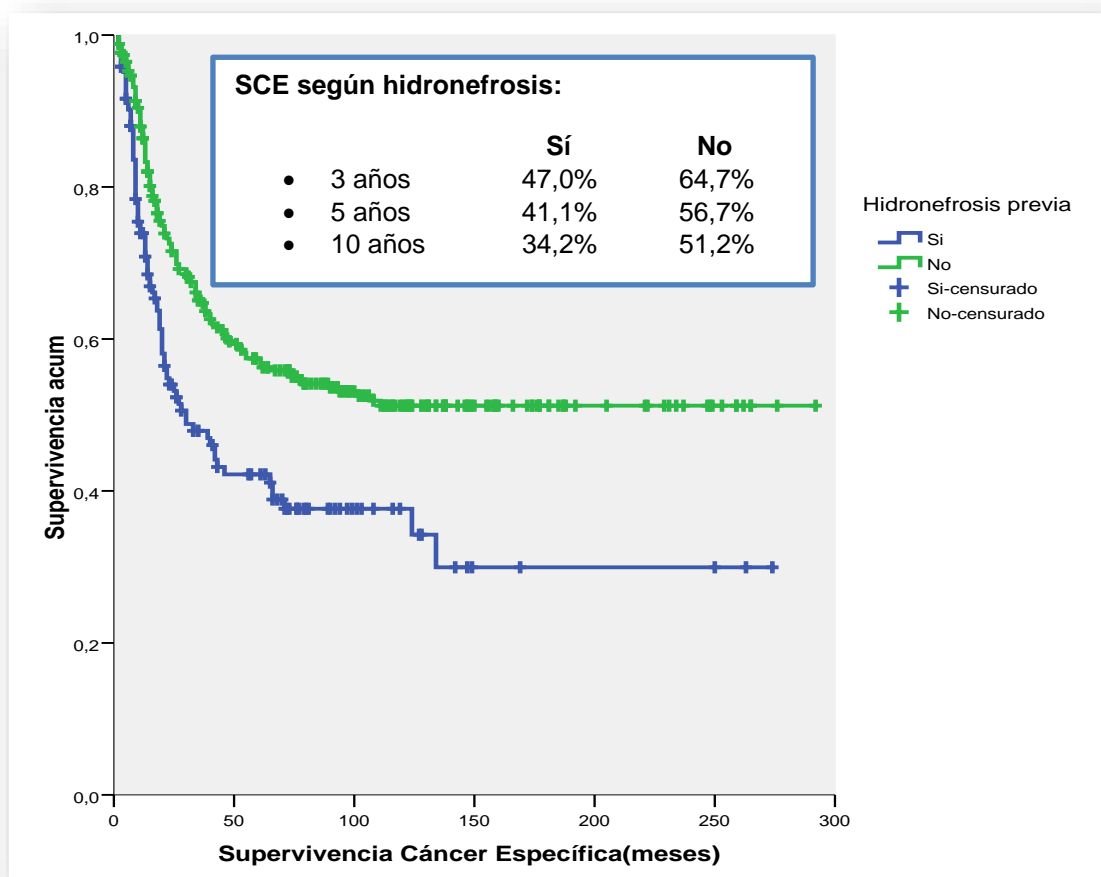


Gráfico 24: SCE según la existencia o no de hidronefrosis previa (Kaplan-Meier).

5.2.2.6. Relación entre el tiempo entre la RTUv y la cistectomía y la supervivencia cáncer específica.

La media de SCE de los pacientes con CR \leq 3 meses desde la RTUv fue de 153,02 (IC95%:138,27-167,76) con mediana de 74 meses respecto a los pacientes a los que se demoraba $>$ de 3 meses la CR con una media de SCE de 133,88 (IC95%:104,4-163,35) con mediana de 102 meses. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes a los que se hizo la CR en \leq 3 meses desde la RTUv o a los que se demoraba $>$ 3 meses ($p=0,817$). (Gráfico 25)

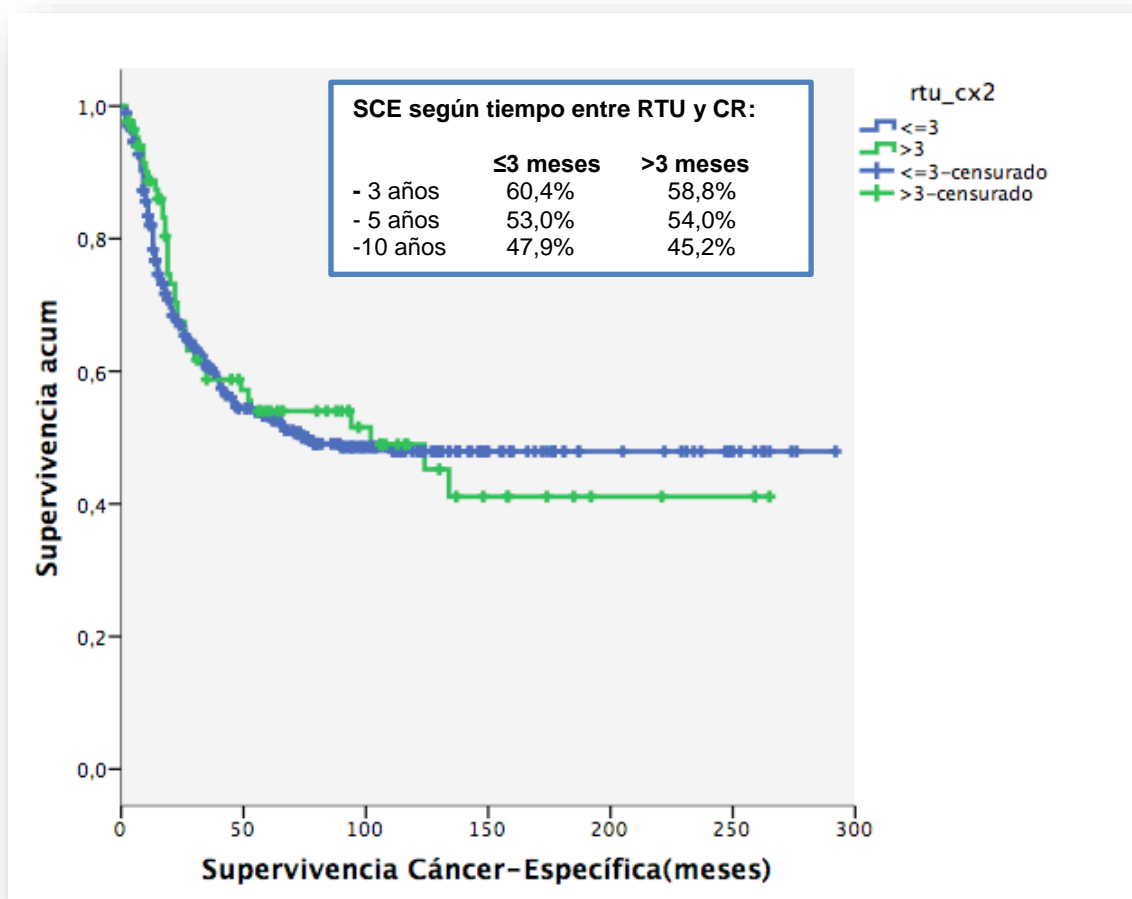


Gráfico 25: SCE según el momento de la realización de la CR (Kaplan-Meier).

5.2.2.7. Relación entre el grado citológico de la cistectomía y la supervivencia cáncer específica.

La SCE a los 5 años de los pacientes con G0 fue del 76,6%, del 73,1% en los G2 y del 49,4% en los G3; con una media de supervivencia de 140,4 (IC95%:126,4-154,5) con una mediana de 55 meses para el pG de peor pronóstico. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre G0-G2 y G3 ($p=0,02$) (Gráfico 26).

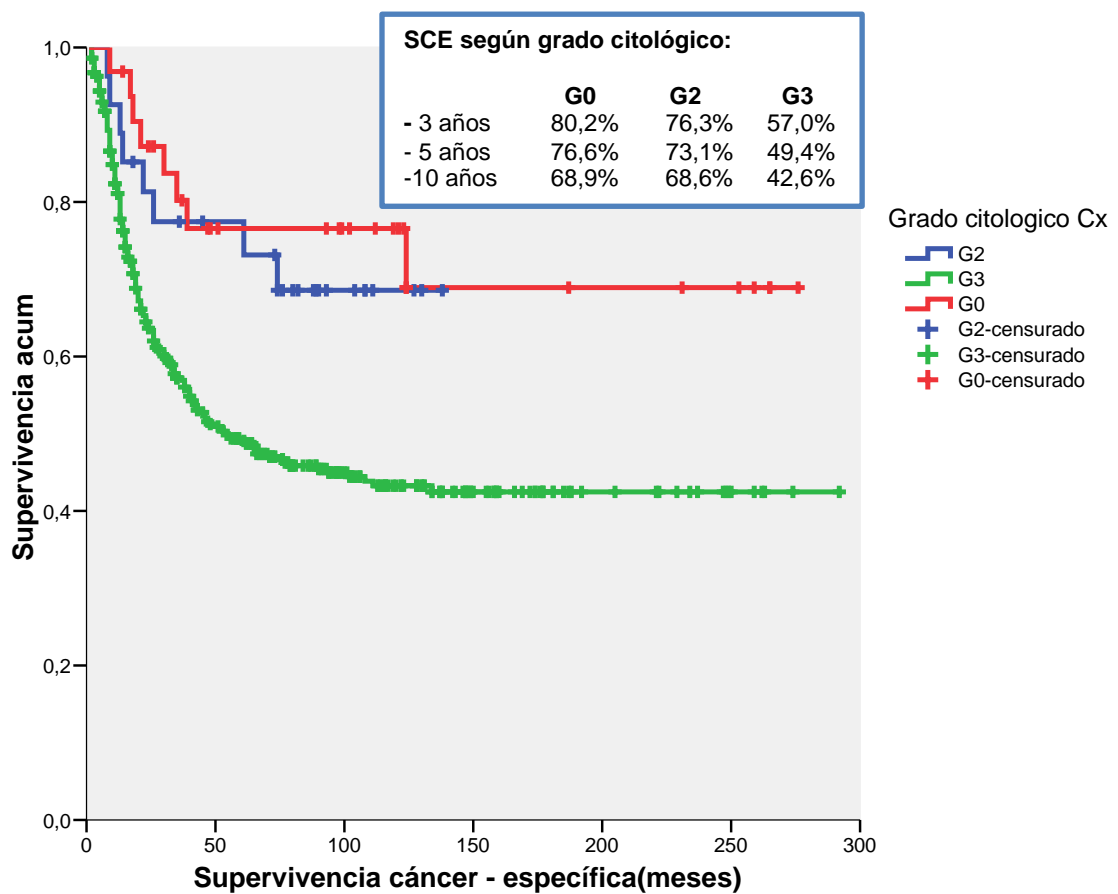


Gráfico 26: SCE en función del grado citológico de la CR (Kaplan-Meier).

5.2.2.8. Relación entre el estadio local patológico de la cistectomía y la supervivencia cáncer específica.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,000$) en la SCE según el estadio pT (Gráfico 27). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre el estadio pT0 y el pTa-1-is ($p=0,999$).

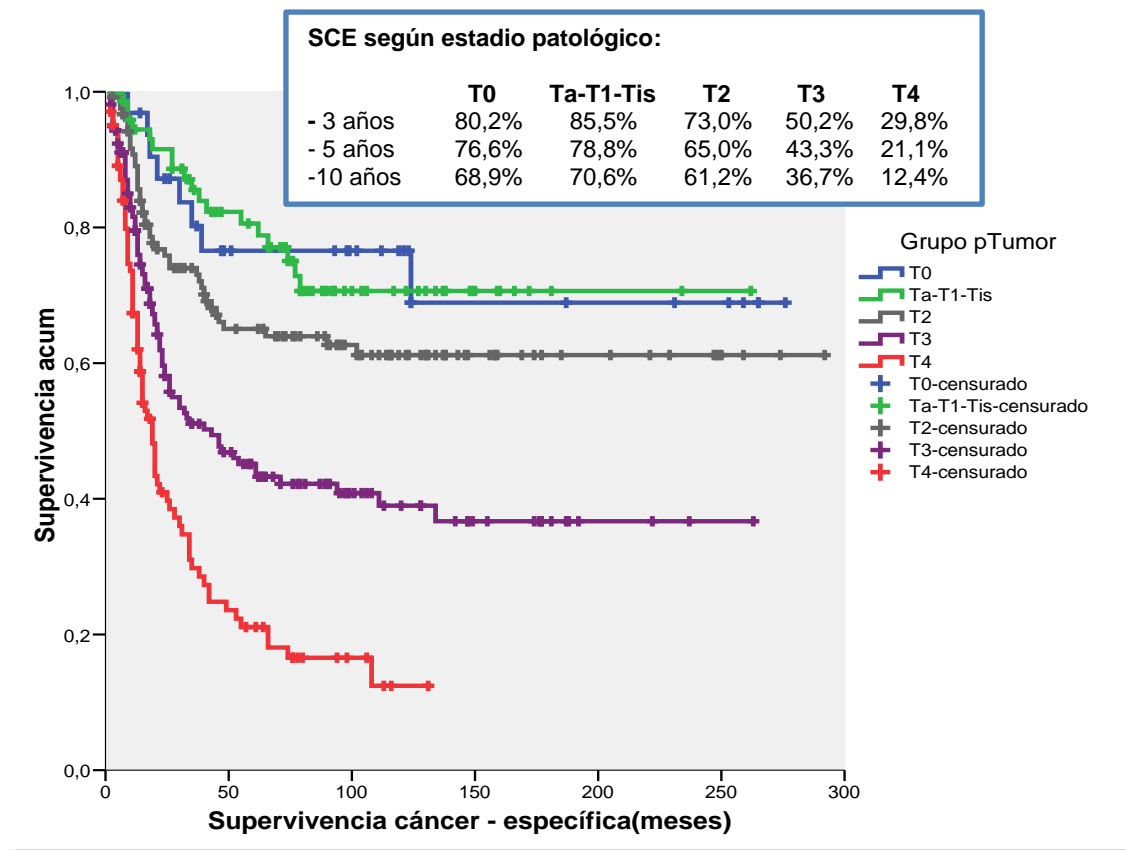


Gráfico 27: SCE en función del estadio local patológico (Kaplan-Meier).

5.2.2.9. Relación entre el estadio patológico de los ganglios linfáticos (pN) de la cistectomía y la supervivencia cáncer específica.

La SCE a los 5 años para los pacientes con pN0 fue del 62,6%, del 25,2% para los pN+ y del 46,1% en los pacientes en los que no se realizó la linfadenectomía (pNx), obteniéndose una mediana de supervivencia de 20 meses para aquellos pacientes con afectación ganglionar. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) en la SCE entre la presencia o no de afectación linfática, como se puede apreciar en el Gráfico 28.

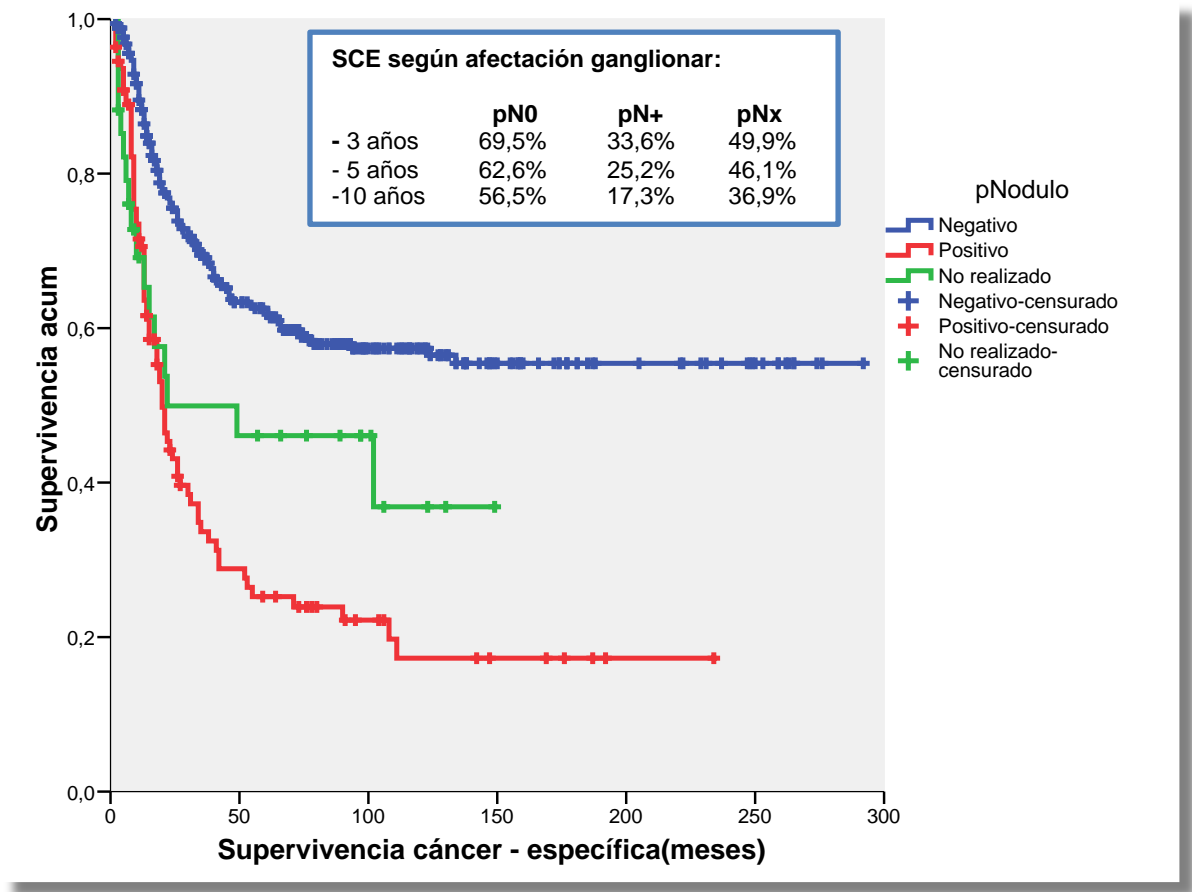


Gráfico 28: SCE en función del estadio patológico de los ganglios linfáticos (pN) (Kaplan-Meier).

5.2.2.10. Relación entre la administración de la quimioterapia y la supervivencia cáncer específica.

En el conjunto de la serie los pacientes que no recibieron QTAdy (los de mejor pronóstico) tuvieron una supervivencia mucho mayor de forma significativa ($p=0,000$), como se observa en el Gráfico 29.

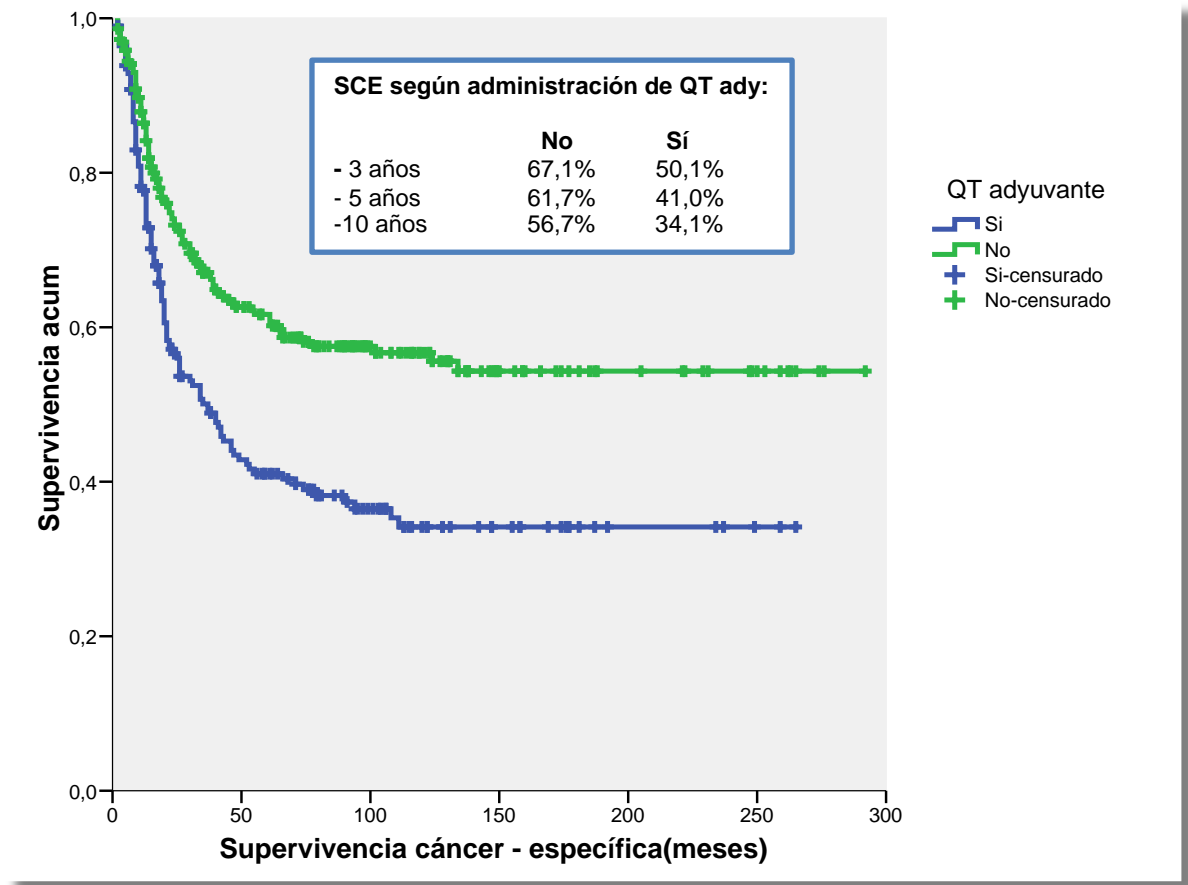


Gráfico 29: SCE en función de la administración de QTAdy (Kaplan-Meier).

Si únicamente analizamos los 275 pacientes con criterios de QTAdy ($\geq pT3$ y/o $pN+$), observamos que se le administró quimioterapia a 169 (61,5%) mientras que a los 106 (38,5%) restantes no se les administró por distintas causas (contraindicación médica, negativa paciente, etc.). Al analizar la realización entre SCE y la administración de QTAdy, se observa que no existen diferencias significativas ($p=0,52$) como podemos comprobar en el gráfico 30.

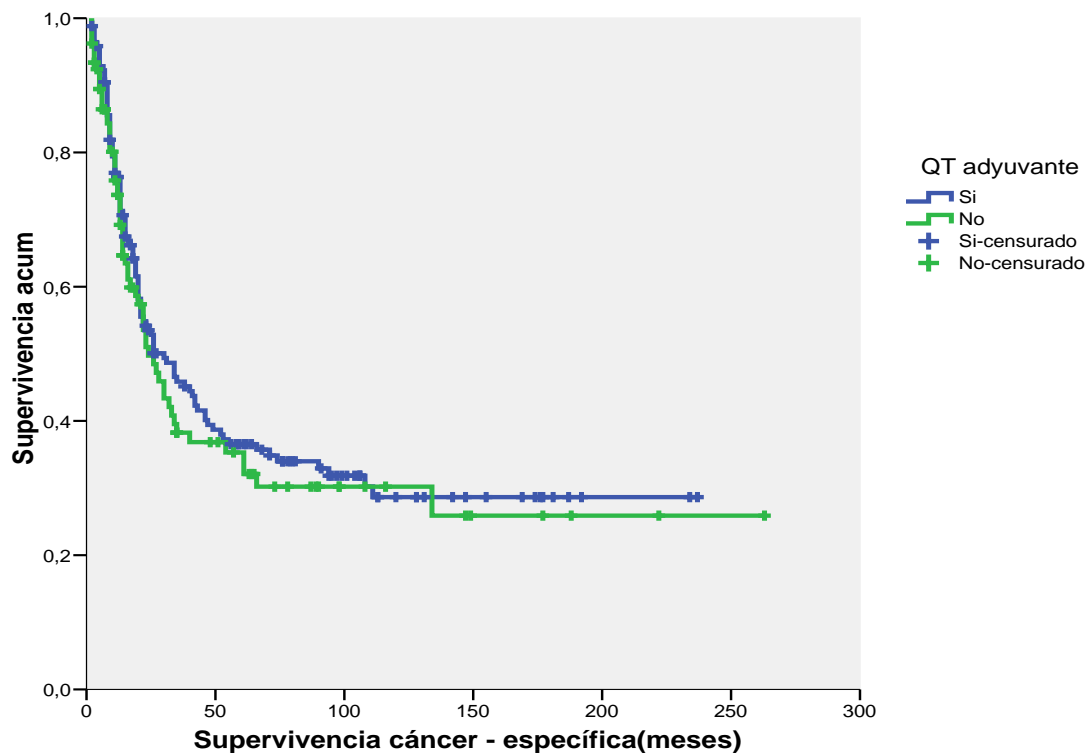


Gráfico 30: SCE en función de la administración de QTAdy exclusivamente en los pacientes con estadio $\geq pT3$ o $pN+$ (Kaplan-Meier).

A 64 pacientes con $pT3-4, pN0$ se les administró QTAdy y a 77 no, sin existir diferencias significativas en la SCE ($p=0,43$). A 80 pacientes con $pT3-4, pN+$ se les administró quimioterapia adyuvante y a 15 no, observándose una diferencia significativa en la SCE ($p=0,02$).

A 92 pacientes $pT0-4, pN+$ se les administró QTAdy y a 18 no, observándose una diferencia significativa en SCE ($p=0,005$).

Para poder evaluar la efectividad de la quimioterapia adyuvante sería necesario la realización de un análisis multivariante, donde se tuviera en cuenta el efecto producido por las variables de confusión y las variables modificadoras del efecto (interacciones). Este tipo de análisis no se ha realizado porque no es el objetivo principal del estudio.

5.3. IDENTIFICACIÓN DE LAS VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA MORTALIDAD GLOBAL Y CÁNCER ESPECÍFICA – REGRESIÓN DE COX.

Debido a que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los estadios pT0 y pTa-1-is ($p=0,999$) los hemos agrupado en un único estadio – pT0-is.

5.3.1. Identificación de las variables que influyen en la mortalidad global.

En el análisis univariante la edad ($p=0,000$), el ICC ($p=0,005$), el ASA ($p=0,000$), la existencia de hidronefrosis ($p=0,000$), el estadio pT ($p=0,000$) y estadio pN ($p=0,000$) se relacionaron con la MG. La existencia de transfusión postoperatoria presentó una tendencia muy importante a la significación ($p=0,09$) como se puede observar en la Tabla XXIX.

TABLA XXIX: ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MORTALIDAD GLOBAL			
Variable	HR	IC95%	p
Edad (años):			0,000
• < 50	1(Referencia)		
• 51-60	1,12	0,66-1,92	0,66
• 61-70	1,74	1,06-2,85	0,02
• 71-80	2,61	1,57-4,34	0,000
• >80	1,95	0,72-5,26	0,18
Sexo:			0,33
• Varón	1(Referencia)		
• Mujer	1,20	0,82-1,74	
Índice de Charlson:			0,005
• 0-1	1(Referencia)		
• 2	1,49	1,07-2,09	0,01
• ≥ 3	1,64	1,12-2,41	0,01

Riesgo Anestésico (ASA):			0,000
• ASA I	1(Referencia)		
• ASA II	1,76	1,23-2,52	0,002
• ASA III	2,38	1,57-3,61	0,000
Hidronefrosis:			0,000
• No	1(Referencia)		
• Si	1,76	1,39-2,23	
Tiempo entre RTUv-CR:			0,55
• ≤ 3 meses	1(Referencia)		
• > 3 meses	1,09	0,81-1,45	
Transfusión intraoperatoria:			0,71
• No	1(Referencia)		
• Si	1,05	0.80-1,37	
Transfusión postoperatoria:			0,09
• No	1(Referencia)		
• Si	1,24	0,96-1,61	
Grado de la Cistectomía:			0,003
• G0	1(Referencia)		
• G2	1,39	0,66-2,90	0,37
• G3	2,23	1,32-3,77	0,003
Estadio pT:			0,000
• pT0-is	1(Referencia)		
• pT2	1,16	0,80-1,70	0,41
• pT3	2,39	1,71-3,34	0,000
• pT4	4,22	2,96-6,03	0,000
Estadio pN:			0,000
• pN0	1(Referencia)		
• pN+	2,25	1,74-2,90	0,000
• pNx	1,82	1,18-2,81	0,007
Complicaciones postoperatorias:			0,36
• No	1(Referencia)		
• Si	1,11	0,88-1,39	

En el análisis multivariante se han incluido las variables con significación estadística y las que presentaron una tendencia a la significación. En dicho análisis se han identificado como variables predictoras independientes de MG la edad ($p=0,004$), el ASA ($p=0,000$), la existencia de hidronefrosis ($p=0,01$), el estadio pT ($p=0,000$) y el estadio pN ($p=0,003$), como se puede observar en la Tabla XXX.

TABLA XXX: ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MORTALIDAD GLOBAL			
Variable	HR	IC95%	p
Edad (años):			0,004
• < 50	1(Referencia)		
• 51-60	0,63	0,33-1,20	0,16
• 61-70	1,01	0,57-1,81	0,95
• 71-80	1,36	0,73-2,53	0,32
• >80	0,36	0,10-1,30	0,12
Índice de Charlson:			0,38
• 0-1	1(Referencia)		
• 2	0,80	0,52-1,22	0,30
• ≥ 3	1,18	0,75-1,86	0,47
Riesgo Anestésico (ASA):			0,000
• ASA I	1(Referencia)		
• ASA II	1,45	0,93-2,24	0,09
• ASA III	1,64	0,96-2,81	0,06
• ASA IV	35,55	7,57-166,92	0,000
Hidronefrosis:			0,01
• No	1(Referencia)		
• Si	1,45	1,07-1,96	
Transfusión postoperatoria:			0,17
• No	1(Referencia)		
• Si	1,21	0,92-1,60	

Grado de la Cistectomía:			0,94
• G0	1(Referencia)		
• G2	1,15	0,47-2,82	0,75
• G3	1,12	0,55-2,31	0,74
Estadio pT:			0,000
• pT0-is	1(Referencia)		
• pT2	1,05	0,62-1,74	0,86
• pT3	1,86	1,16-2,98	0,01
• pT4	2,86	1,74-4,71	0,000
Estadio pN:			0,004
• pN0	1(Referencia)		
• pN+	1,74	1,25-2,41	0,001
• pNx	1,40	0,79-2,48	0,24

5.3.2. Identificación de las variables que influyen en la mortalidad cáncer-específica.

En el análisis univariante la clasificación la existencia de hidronefrosis ($p=0,000$), el grado citológico de la cistectomía ($p=0,03$), el estadio pT ($p=0,000$) y el estadio pN ($p=0,000$) se relacionaron con la MCE. La existencia de transfusión postoperatoria presentó una tendencia muy importante a la significación ($p=0,05$) como se puede observar en la tabla XXXI.

TABLA XXXI: ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE.

Variable	HR	IC95%	p
Edad (años):			0,12
• < 50	1(Referencia)		
• 51-60	0,91	0,52-1,61	
• 61-70	1,25	0,75-2,10	
• 71-80	1,49	0,87-2,56	
• >80	1,72	0,63-4,68	

Sexo:			0,22
• Varón	1(Referencia)		
• Mujer	1,30	0,85-1,98	
Índice de Charlson:			0,15
• 0-1	1(Referencia)		
• 2	1,40	0,95-2,06	0,09
• ≥ 3	1,32	0,82-2,10	0,25
Hidronefrosis:			0,000
• No	1(Referencia)		
• Si	1,70	1,29-2,24	
Tiempo entre RTUv-CR:			0,81
• ≤ 3 meses	1(Referencia)		
• > 3 meses	0,95	0,67-1,36	
Transfusión intraoperatoria:			0,46
• No	1(Referencia)		
• Si	0,88	0,64-1,21	
Transfusión postoperatoria:			0,05
• No	1(Referencia)		
• Si	1,35	0,99-1,84	
Estadio pT			0,000
• pT0-is	1(Referencia)		
• pT2	1,58	0,97-2,58	0,06
• pT3	3,12	2,00-4,85	0,000
• pT4	5,93	3,78-9,30	0,000
Estadio pN:			0,000
• pN0	1(Referencia)		
• pN+	2,81	2,11-3,74	0,000
• pNx	1,94	1,71-3,22	0,01
Grado Cistectomía:			0,03
• G0	1(Referencia)		
• G2	1,24	0,46-3,31	0,66
• G3	2,69	1,32-5,45	0,006

En el análisis multivariante se han incluido las variables con significación estadística y las que presentan una tendencia a la significación. En dicho análisis se han identificado como variables predictoras independientes de MCE el estadio pT ($p=0,000$) y el estadio pN ($p=0,002$). La transfusión postoperatoria presenta una importante tendencia a la significación ($p=0,07$), como se puede observar en la tabla XXXII.

TABLA XXXII: ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE.			
Variable	HR	IC95%	p
Hidronefrosis:			0,17
• No	1(Referencia)		
• Si	1,26	0,90-1,75	
Transfusión postoperatoria:			0,07
• No	1(Referencia)		
• Si	1,32	0,97-1,80	
Grado de la Cistectomía:			0,91
• G0	1(Referencia)		
• G2	0,78	0,25-2,46	0,67
• G3	0,89	0,36-2,20	0,87
Estadio pT:			0,000
• pT0-is	1(Referencia)		
• pT2	1,32	0,71-2,46	0,37
• pT3	2,30	1,29-4,11	0,005
• pT4	4,06	2,25-7,30	0,000
Estadio pN:			0,002
• pN0	1(Referencia)		
• pN+	1,87	1,30-2,67	0,001
• pNx	1,72	0,91-3,25	0,09

5.4. CÁLCULO DEL MODELO PREDICTIVO:

Se ha realizado un corte transversal en la base de datos a los 1, 3 y 5 años, convirtiendo la base de datos original en 3 bases de datos independientes y pudiéndose manejar como tres estudios de cohortes. En cada una de las bases de datos se incluyen respectivamente los pacientes que:

- Constan como fallecidos en el 1º, entre el 1º y el 3º o entre el 3º y el 5º años.
- Los pacientes que sobreviven con un seguimiento superior a los 1, 3 o 5 años.
- Los pacientes que fallecieron después del 1º, 3º y 5º se computan como vivos en las bases de datos del 1º, 3º y 5º años.

5.4.1. Cálculo modelo predictivo de mortalidad en el 1º año.

De la base de datos para el cálculo del modelo predictivo se retiraron los 22 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato y 19 pacientes que se habían perdido de seguimiento durante el 1º año. Por lo tanto, quedaron para el estudio 476 pacientes válidos. Los pacientes que fallecieron a partir de los 12 meses se consideraron como vivos.

Durante el 1º año de seguimiento fallecieron 101 (21,2%) pacientes, el 80,2% (81 casos) la causa de fallecimiento fue debido a la progresión del CV. Por lo tanto, la MG durante el 1º año fue del 21,2% y la MCE del 17%.

En el análisis univariante se han identificado las siguientes variables relacionadas con la MCE: la existencia de hidronefrosis al diagnóstico ($p=0,001$), el grado citológico ($p=0,01$), el estadio pT ($p=0,000$) y el estadio pN ($p=0,000$) (Tabla XXXIII).

TABLA XXXIII: ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE EN EL PRIMER AÑO TRAS CR			
Variable	OR	IC95%	p
Hidronefrosis:			0,001
• No	1(Referencia)		
• Si	2,23	1,36-3,66	
Tiempo RTUv-CR:			0,15
• ≤ 3 meses	1(Referencia)		
• > 3 meses	0,58	0,27-1,22	
Transfusión intraoperatoria:			0,98
• No	1(Referencia)		
• Si	1,00	0,56-1,80	
Transfusión postoperatoria:			0,69
• No	1(Referencia)		
• Si	1,12	0,63-1,97	
Grado citológico:			0,01
• G0	1(Referencia)		
• G2	2,48	0,21-28,95	0,46
• G3	9,55	1,28-70,88	0,02
Estadio pT:			0,000
• pT0	1(Referencia)		
• pTa-1-is	1,85	0,19-17,25	0,58
• pT2	3,76	0,47-29,93	0,21
• pT3	7,75	1,01-59,00	0,04
• pT4	15,03	1,96-115,08	0,009
Estadio pN:			0,000
• pN0	1(Referencia)		
• pN	3,10	1,82-5,30	0,000
• pNx	3,62	1,59-8,26	0,002
Complicaciones postoperatorias:			0,78
• No	1(Referencia)		
• Si	1,069	0,66-1,72	

En el análisis multivariante se incluyeron las variables con significación estadística. La existencia de hidronefrosis ($p=0,11$) y el grado citológico de la cistectomía ($p=0,81$) no se relacionaron con la MCE. El estadio pT ($p=0,002$) y el estadio pN ($p=0,009$) se identificaron como variables predictoras independientes de MCE en el 1º año de seguimiento (Tabla XXXIV).

TABLA XXXIV: ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE EN EL PRIMER AÑO TRAS CR

Variable	B	OR	IC95%	p
Estadio pT:				0,002
• pT0-is		1(Referencia)		
• pT2	0,946	2,57	0,88-7,55	0,08
• pT3	1,359	3,89	1,43-10,61	0,008
• pT4	1,911	6,76	2,42-18,83	0,000
Estadio pN:				0,009
• pN0		1(Referencia)		
• pN+	0,712	2,03	1,13-3,64	0,01
• pNx	1,140	3,12	1,28-7,61	0,01
Constante	-3,109	0,045		0,000

El modelo de regresión logística permite tener en cuenta el efecto de varias variables en la probabilidad de fallecimiento. Dicha probabilidad puede ser estimada mediante la siguiente fórmula:

$$\text{exp} = -3,109 + 0,946(\text{pT}=\text{pT2}) + 1,359(\text{pT}=\text{pT3}) + 1,911(\text{pT}=\text{pT4}) + 0,712(\text{pN}+) + 1,140(\text{pNx}).$$

La probabilidad de que un paciente fallezca por causa tumoral en el 1º año de seguimiento se calculará con la siguiente fórmula:

$$P(R = Si) = \frac{1}{1 + e^{-(\text{exp})}}$$

La validación de los modelos predictivos se realiza mediante la *calibración* y la *discriminación*.

La **calibración** (grado en la que la probabilidad predicha coincide con la observada) se calcula con la prueba de *Hosmer-Lemeshow*. El test de la Chi cuadrado fue de 6,99 ($p=0,32$), por lo tanto al no existir significación estadística nos indica que existe una elevada coincidencia entre los resultados observados y los esperados y, por lo tanto, “*un buen ajuste*” del modelo.

La **capacidad de discriminación** es el grado en el que el modelo distingue entre los individuos en los que ocurre el evento y en los que no, y se realiza calculando la sensibilidad (99,5%%), especificidad (8,8%) y la exactitud global (82,9%), así como con la construcción de una curva ROC del modelo y calculando el área bajo la curva (Gráfico 31).

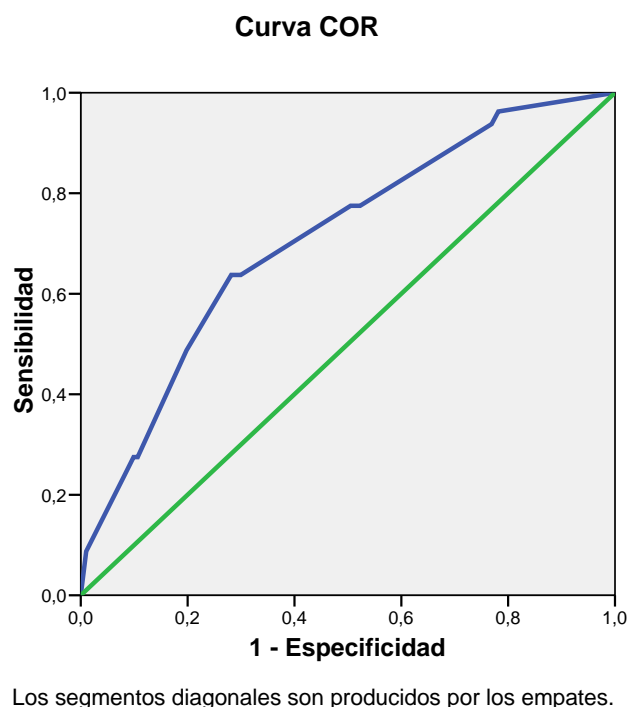


Gráfico 31: Curva ROC del modelo predictivo de MCE en el 1º año.

El modelo presenta una capacidad predictiva del 70,8% (área bajo la curva ROC) con un intervalo de confianza del 65-77% y una significación estadística ($p=0,000$).

5.4.2 . Cálculo modelo predictivo de mortalidad en el 3º año.

De la base de datos para el cálculo del modelo predictivo se retiraron los 22 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato y 38 pacientes con un seguimiento inferior a 3 años. Por lo tanto, quedaron para el estudio 457 pacientes válidos. Los pacientes que fallecieron a partir de los 3 años se consideraron como vivos.

Durante los 3 primeros años de seguimiento fallecieron 218 (47,7%) pacientes, el 39,2% del total (179 casos) la causa de fallecimiento fue debido a la progresión del CV . Por lo tanto, la MG en los 3 primeros años de seguimiento fue del 47,7% y la MCE del 39,2%.

En el análisis univariante se han identificado las siguientes variables relacionadas con la MCE : la existencia de hidronefrosis al diagnóstico ($p=0,001$), el grado citológico ($p=0,01$), el estadio pT ($p=0,000$) y el estadio pN ($p=0,000$), como se puede observar en la Tabla XXXV.

TABLA XXXV: ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE A LOS 3 AÑOS DE LA CR.			
Variable	OR	IC95%	p
Hidronefrosis:			0,001
• No	1(Referencia)		
• Si	1,99	1,32-3,01	
Transfusión postoperatoria:			0,32
• No	1(Referencia)		

• Si	1,24	0,80-1,91	
Grado citológico:			0,01
• G0	1(Referencia)		
• G2	1,19	0,33-4,24	0,78
• G3	3,01	1,20-7,50	0,01
Estadio pT:			0,000
• pT0-is	1(Referencia)		
• pT2	1,83	0,03-3,60	0,08
• pT3	4,53	2,42-8,46	0,000
• pT4	10,71	5,39-21,26	0,000
Estadio pN:			0,000
• pN0	1(Referencia)		
• pN+	4,07	2,55-6,51	0,000
• pNx	2,17	1,03-4,57	0,04

En el análisis multivariante se incluyeron las variables con significación estadística. La hidronefrosis ($p=0,43$) y el grado citológico en la CR ($p=0,79$) no se relacionaron con la MCE. Se identificaron como variables predictoras de MCE a los 3 años el estadio pT ($p=0,000$) y el estadio pN ($p=0,01$), como se puede observar en la Tabla XXXVI.

TABLA XXXVI: ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE A LOS 3 AÑOS DE LA CR.

Variable	B	OR	IC95%	p
Estadio pT:				0,000
• pT0-is		1(Referencia)		
• pT2	0,714	2,04	0,89-4,64	0,08
• pT3	1,325	3,76	1,71-8,25	0,001
• pT4	2,057	7,82	3,34-18,26	0,000
Estadio pN:				0,01
• pN0		1(Referencia)		
• pN+	0,935	2,54	1,52-4,25	0,000

• pNx	0,596	1,81	0,77-4,26	0,17
Constante	-1,525		0,218	0,001

El modelo de regresión logística permite tener en cuenta el efecto de varias variables en la probabilidad de fallecimiento. Dicha probabilidad puede ser estimada mediante la siguiente fórmula:

$$\text{exp} = -1,525 + 0,714(\text{pT}=\text{pT2}) + 1,325(\text{pT}=\text{pT3}) + 2,057(\text{pT}=\text{pT4}) + 0,935(\text{pN+}) + 0,596(\text{pNx}).$$

La probabilidad de que un paciente fallezca por causa tumoral en los tres primeros años de seguimiento se calculará con la siguiente fórmula:

$$P(R = Si) = \frac{1}{1 + e^{-(\text{exp})}}$$

La validación de los modelos predictivos se realiza mediante la *calibración* y la *discriminación*.

La **calibración** (grado en la que la probabilidad predicha coincide con la observada) se calcula con la prueba de *Hosmer-Lemeshow*. El test de la Chi cuadrado fue de 3,56 (p=0,82), por lo tanto al no existir significación estadística nos indica que existe una elevada coincidencia entre los resultados observados y los esperados y, por lo tanto, “*un buen ajuste*” del modelo.

La **capacidad de discriminación** del modelo predictivo se realizó calculando la sensibilidad (81%), especificidad (57,4%) y la exactitud global (71,8%), así como con la construcción de una curva ROC del modelo y calculando el área bajo la curva (Gráfico 32).

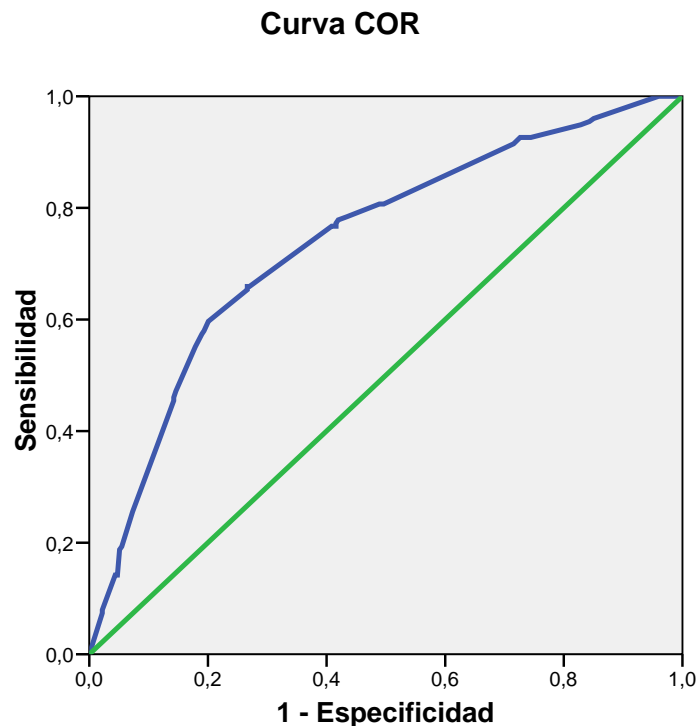


Gráfico 32: Curva ROC del modelo predictivo de MCE a los 3 años de la CR.

El modelo presenta una capacidad predictiva del 73,9% (área bajo la curva ROC) con un intervalo de confianza del 69,2-78,6% y una significación estadística ($p=0,000$).

5.4.3. Cálculo modelo predictivo de mortalidad en el 5º año.

De la base de datos para el cálculo del modelo predictivo se retiraron los 25 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato y 47 pacientes con un seguimiento inferior a 5 años. Por lo tanto, quedaron para el estudio 445 pacientes válidos. Los pacientes que fallecieron a partir de los 5 años se consideraron como vivos.

Durante los 5 primeros años de seguimiento fallecieron 254 (57,1%) pacientes, el 81,1% (206 casos) la causa de fallecimiento fue debido a la progresión del CV. Por lo tanto, la MG durante los 5 primeros años de seguimiento fue del 57,1% y la MCE del 46,3%.

En el análisis univariante se han identificado las siguientes variables relacionadas con la MCE: la existencia de hidronefrosis al diagnóstico ($p=0,009$), el grado citológico ($p=0,002$), el estadio pT ($p=0,000$) y el estadio pN ($p=0,000$). (Tabla XXXVII).

TABLA XXXVII: ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE A LOS 5 AÑOS DE LA CR.			
Variable	OR	IC95%	p
Hidronefrosis:			0,009
• No	1(Referencia)		
• Si	1,73	1,15-2,61	
Transfusión postoperatoria:			0,11
• No	1(Referencia)		
• Si	1,41	0,92-2,16	
Grado citológico:			0,002
• G0	1(Referencia)		
• G2	0,94	0,27-3,28	0,92
• G3	3,09	1,29-7,41	0,01
Estadio pT:			0,000
• pT0-is	1(Referencia)		
• pT2	2,03	1,08-3,80	0,02
• pT3	4,19	2,31-7,57	0,000
• pT4	11,09	5,64-21,81	0,000
Estadio pN:			0,000
• pN0	1(Referencia)		
• pN+	4,17	2,56-6,80	0,000
• pNx	1,79	0,85-3,76	0,12

En el análisis multivariante se incluyeron las variables con significación estadística y las que presentaron una tendencia a la significación estadística.

La hidronefrosis ($p=0,91$) y el grado citológico en la cistectomía ($p=0,61$) no se relacionaron con la mortalidad cáncer específica. Se identificaron como variables predictoras de mortalidad cáncer específica a los 5 años el estadio pT ($p=0,000$) y el estadio pN ($p=0,01$), como se puede observar en la tabla XXXVIII.

TABLA XXXVIII: ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MCE A LOS 5 AÑOS DE LA CR.

Variable	B	OR	IC95%	p
Estadio pT:				0,000
• pT0-is		1(Referencia)		
• pT2	0,725	2,06	1,09-3,91	0,02
• pT3	1,164	3,20	1,73-5,90	0,000
• pT4	2,062	7,86	3,91-15,80	0,000
Estadio pN:				0,01
• pN0		1(Referencia)		
• pN+	1,002	2,72	1,60-4,63	0,000
• pNx	0,449	1,56	0,67-3,65	0,29
Constante	-1,415		0,243	0,000

El modelo de regresión logística permite tener en cuenta el efecto de varias variables en la probabilidad de fallecimiento. Dicha probabilidad puede ser estimada mediante la siguiente fórmula:

$$\text{exp} = -1,415 + 0,725(\text{pT}=\text{pT2}) + 1,164(\text{pT}=\text{pT3}) + 2,062(\text{pT}=\text{pT4}) + 1,002(\text{pN}+) + 0,449(\text{pNx}).$$

La probabilidad de que un paciente fallezca por causa tumoral en los cinco primeros años de seguimiento se calculará con la siguiente fórmula:

$$P(R = Si) = \frac{1}{1 + e^{-(exp)}}$$

La validación de los modelos predictivos se realiza mediante la *calibración* y la *discriminación*.

La **calibración** (grado en la que la probabilidad predicha coincide con la observada) se calcula con la prueba de *Hosmer-Lemeshow*. El test de la Chi cuadrado fue de 2,19 (p=0,90), por lo tanto al no existir significación estadística nos indica que existe una elevada coincidencia entre los resultados observados y los esperados y, por lo tanto, “*un buen ajuste*” del modelo.

La **capacidad de discriminación** de un modelo predictivo se realizó calculando la sensibilidad (80,9%), especificidad (56,2%) y la exactitud global (69,4%), así como con la construcción de una curva ROC del modelo y calculando el área bajo la curva (Gráfico 33).

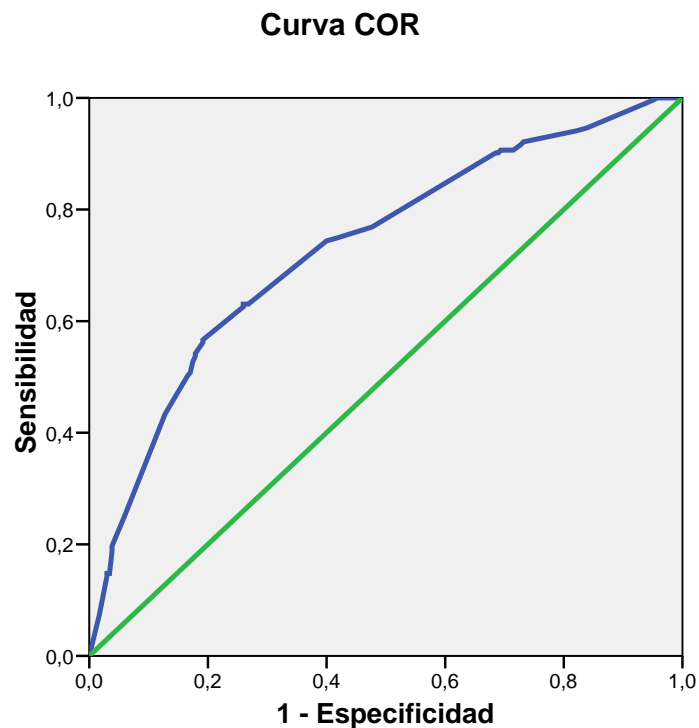


Gráfico 33: Curva ROC del modelo predictivo de MCE a los 5 años de la CR.

El modelo presenta una capacidad predictiva del 73,2% (área bajo la curva ROC) con un intervalo de confianza del 68,5-77,9% y una significación estadística ($p=0,000$).

5.4.4. Comparación de los 3 modelos predictivos.

Al comparar los 3 modelos predictivos podemos observar que el “peso” (OR) de la variable estadio pT se modifica levemente con el paso del tiempo. Los estadios pT2 y pT3 disminuyen levemente su “peso” con el paso del tiempo, mientras que el estadio pT4 aumenta discretamente su “peso”. En la variable estadio pN sucede algo similar, el estadio pN+ aumenta

progresivamente su “peso” con el tiempo, mientras que estadio pNx disminuye perdiendo la significación estadística en los dos últimos modelos, como se observa en la Tabla XXXIX.

TABLA XXXIX: COMPARACIÓN DE LOS TRES MODELOS PREDICTIVOS (estadio pT y pN)						
	M. P. 1º año		M. P. 3º año		M. P. 5º año	
Variable	OR	p	OR	p	OR	p
Estadio pT:						
• pT0-is	Ref.		Ref.		Ref.	
• pT2	2,57	0,08	2,04	0,08	2,06	0,02
• pT3	3,89	0,008	3,76	0,001	3,20	0,000
• pT4	6,76	0,000	7,82	0,000	7,86	0,000
Estadio pN:						
• pN0	Ref.		Ref.		Ref.	
• pN+	2,03	0,01	2,54	0,000	2,72	0,000
• pNx	3,12	0,01	1,81	0,14	1,56	0,29

La calibración y discriminación de los 3 modelos predictivos mejora ligeramente con el paso del tiempo (Tabla XL).

TABLA XL: COMPARACIÓN DE LOS TRES MODELOS PREDICTIVOS (calibración y discriminación)			
	M. P. 1º año	M. P. 3º año	M. P. 5º año
Calibración	$X^2=6,99(p=0,32)$	$X^2=3,56(p=0,82)$	$X^2=2,19(p=0,90)$
Discriminación:			
• Sensibilidad	99,5%	81%	80,9%
• Especificidad	8,8%	57,4%	56,2%
• Exactitud	82,9%	71,8%	69,4%
• ABC ROC	70,8%(65-77)	73,9%(69,2-78,6)	73,2%(68,5-77,9)

5.5. UTILIDAD Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS:

Las fórmulas generadas en los modelos predictivos al 1º, 2º y 3º años se han implementado en una hoja de Excel. De esta forma se ha generado una herramienta pronóstica de fácil uso en la práctica clínica diaria.

Para la demostración de su sencillez en la práctica clínica habitual, se han diseñado 5 casos clínicos para su introducción en la hoja de Excel y la obtención de sus probabilidades estimadas de mortalidad después de cistectomía.

- Caso nº 1 – Paciente con TVMI en un estadio pT2 pN0.
 - Probabilidad estimada de mortalidad a 1, 3 y 5 años fue del 10,31%, 31,34% y 33,18% respectivamente.
- Caso nº 2 – Paciente con TVMI en un estadio pT3 pN0.
 - Probabilidad estimada de mortalidad a 1, 3 y 5 años fue del 14,80%, 45,01% y 43,51% respectivamente.
- Caso nº 3 – Paciente con TVNMI en un estadio pT2 pN+.
 - Probabilidad estimada de mortalidad a 1, 3 y 5 años fue del 18,98%, 53,76% y 57,49% respectivamente.
- Caso nº 4 – Paciente con TVNMI en un estadio pT3 pN+.
 - Probabilidad estimada de mortalidad a 1, 3 y 5 años fue del 26,15%, 67,59% y 67,72% respectivamente.
- Caso nº 5 – Paciente con TVNMI en un estadio pT3 pNx.
 - Probabilidad estimada de mortalidad a 1, 3 y 5 años fue del 35,20%, 59,77% y 54,68% respectivamente.

La simpleza del diseño de la hoja de cálculo de Excel y sus resultados se pueden observar en los Gráficos 34, 35 y 36, extraídos del programa Excel.

G19								fx =1/(1+EXP(-1*(-3,109 + 0,946*B3 + 1,359*C3 + 1,911*D3 + 0,712*E3 + 1,14*F3)))	
A	B	C	D	E	F	G	H		
MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD AL 1º AÑO DESPUÉS DE LA CISTECTOMÍA									
2	CASO	pT2	pT3	pT4	pN+	pNx	PROBABILIDAD MORTALIDAD		
3	1	1	0	0	0	0	0,103122656		
4	2	0	1	0	0	0	0,148047198		
5	3	1	0	0	1	0	0,189847713		
6	4	0	1	0	1	0	0,26153608		
7	5	0	1	0	0	1	0,352059198		

Gráfico 34: Aplicabilidad del modelo predictivo de mortalidad al 1º año tras CR en cinco casos clínicos tras introducirlos en una hoja de Excel .

G21								fx =1/(1+EXP(-1*(-1,525 + 0,741*B3 + 1,325*C3 + 2,057*D3 + 0,935*E3 + 0,596*F3)))	
A	B	C	D	E	F	G	H		
MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD AL 3º AÑO DESPUÉS DE LA CISTECTOMÍA									
2	CASO	pT2	pT3	pT4	pN+	pNx	PROBABILIDAD MORTALIDAD		
3	1	1	0	0	0	0	0,313458435		
4	2	0	1	0	0	0	0,450166003		
5	3	1	0	0	1	0	0,537678435		
6	4	0	1	0	1	0	0,675901528		
7	5	0	1	0	0	1	0,597726239		

Gráfico 35: Aplicabilidad del modelo predictivo de mortalidad al 3º año tras CR en cinco casos clínicos tras introducirlos en una hoja de Excel

G30								fx =1/(1+EXP(-1*(-1,425 + 0,725*B3 + 1,164*C3 + 2,062*D3 + 1,002*E3 + 0,449*F3)))	
A	B	C	D	E	F	G	H		
MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD AL 5º AÑO DESPUÉS DE LA CISTECTOMÍA									
2	CASO	pT2	pT3	pT4	pN+	pNx	PROBABILIDAD MORTALIDAD		
3	1	1	0	0	0	0	0,331812228		
4	2	0	1	0	0	0	0,435117902		
5	3	1	0	0	1	0	0,57493136		
6	4	0	1	0	1	0	0,67721449		
7	5	0	1	0	0	1	0,546862057		

Gráfico 36: Aplicabilidad del modelo predictivo de mortalidad al 5º año tras CR en cinco casos clínicos tras introducirlos en una hoja de Excel

Además se podría implementar en dispositivos móviles (app) como teléfonos inteligentes y tabletas.

6 – DISCUSIÓN

6-DISCUSIÓN

6.1. Características clínicas.

6.1.1. Edad y sexo.

El TV es una enfermedad con mayor incidencia en personas de más de 50 años de edad, siendo rara en menores de 40 años⁵. Su máxima presentación es entre la sexta y séptima década de la vida y la edad media al diagnóstico es de aproximadamente 67 años según datos de Globocan de 2012¹. En este estudio, la edad media fue de $64,9 \pm 9,2$ (31-89) con una mediana de 66 años y resulta muy similar a las edades de la mayoría de las diferentes series publicadas hasta la fecha (Tabla XLI)^{80,92,108-124}. En cuanto al género, el 91,1% (471 casos) fueron varones y el 8,9% (46 casos) mujeres. Si comparamos edad y sexo, objetivamos que en nuestra serie no existen diferencias en la edad en función del sexo ($p=0,25$), con una edad media de $64,9 \pm 9,2$ (31-89) con mediana de 66 años para varones y de $66,6 \pm 9,9$ (37-85) con mediana de 69 años para mujeres. Sin embargo, como ya hemos comentado sí que podemos observar una tendencia estadísticamente significativa de aumento de la edad media de los pacientes intervenidos según avanza el periodo de estudio (Tabla XXI. Resultados).

En cuanto a la distribución por sexo, presenta una clara preferencia por el género masculino, teniendo aproximadamente una distribución de 8-9 a 1 con respecto a la mujer (Tabla XLI)^{80,92,108-124}. De hecho, ya Fajkovic et al¹²⁵., reportó que las mujeres tenían una incidencia hasta cuatro veces más baja que la de los varones. Posiblemente, esta desigualdad en la distribución se deba a que históricamente las mujeres presentaban prevalencias más bajas de tabaquismo y menos exposición ocupacional a sustancias cancerígenas que

los varones³, aunque diferencias en el metabolismo hepático relacionado con el género y el diferente efecto de los andrógenos y los estrógenos sobre la carcinogénesis de la vejiga pueden contribuir también a estas diferencias⁵. Freedman et al¹³., describen que el tabaco es responsable de entre 50% a 65% de los casos de TV en los hombres y del 20% al 35% en mujeres, aunque esto está cambiando. En la mayoría de los países occidentales, la prevalencia de tabaquismo entre los hombres en la década de 1950 fue mucho mayor que entre las mujeres. Esta prevalencia entre los hombres se redujo drásticamente en la segunda mitad del siglo anterior, mientras que las mujeres comenzaron a fumar más en los años 1970 y 1980. Actualmente, la prevalencia del consumo de tabaco es más o menos similar en ambos sexos, mientras que la incidencia del TV está disminuyendo en los hombres y aumentando en las mujeres, reflejando un largo período de latencia para el TV³.

Este cambio de incidencia también la podemos objetivar en nuestro estudio, aunque no tengamos una significación estadística entre sexo y periodo de la CR (Tabla XXI, Resultados), pero sí existe una tendencia de aumento de TV en mujeres, observando en el segundo quinquenio un porcentaje varón/mujer de 93,8%/6,3% respecto al último de 89,7%/10,3%.

Tabla XLI: DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO. REVISIÓN DE LA LITERATURA.					
<i>Estudios</i>	<i>Periodo de CR</i>	<i>N</i>	<i>Edad media (años)</i>	<i>Distribución por sexo (%)</i>	
				<i>Varón</i>	<i>Mujer</i>
Stein ¹⁰⁸	1971-1997	1054	66 (22-93)	80	20
Segura Martín ¹⁰⁹	1976-1998	166	65,7 (36-86)	87,3	12,7
Svatek ¹¹⁰	1979-2008	3393	66,2 (23-94)	79,7	20,3
Cheng ¹¹¹	1980-1984	218	64 (41-78)	83	17
Bassi ¹¹²	1982-1994	369	63 (23-82)	92	8
Shariat ⁹²	1984-2003	888	66,2 (33-89)	81	19
Hara ¹¹³	1985-2000	154	66 (42-84)	85	15
Madersbacher ¹¹⁴	1985-2000	507	66 (35-89)	78,9	21,1
Hautmann ¹¹⁵	1986-2003	788	65 (23-91)	82,7	17,3
Turker ¹¹¹⁶	1986-2008	602	67 (32-88)	78	22
Nuestra serie	1986-2009	517	64,9 (31-89)	91,1	8,9
Dalbagni ¹¹⁷	1990-1993	300	67 (35-91)	78,3	21,7
Nishiyama ¹¹⁸	1990-2000	1131	65,9 (31-89)	79,8	20,2
Takahashi ¹¹⁹	1991-1995	518	65,4 (33-87)	77,2	22,8
Antunes ¹²⁰	1993-2005	113	65,9 (42-90)	85,8	14,2
Novotny ¹²¹	1993-2005	516	66,3 (31-89)	80	20
Shabsigh ⁸⁰	1995-2005	1142	68 (31-90)	75	25
Konety ¹²²	1998-2002	6577	68,5 (45-85)	83,2	16,8
Bruins ¹²³	2006-2010	1782	-	74,4	25,6
Poletajew ¹²⁴	2008-2012	575	66 (43-90)	81,8	18,2

6.1.2. Patología asociada en el momento del diagnóstico.

No encontramos prácticamente estudios donde se haga referencia a la comorbilidad de los pacientes que van a ser sometidos a CR a la hora de evaluar factores pronósticos de SCE y SG, y los que encontramos no utilizan sistemas de clasificación categorizados para facilitar los análisis estadísticos y ayudarnos a conocer la población de estudio. Por ejemplo, en el artículo de Leliveld et al¹²⁶. donde se analizan 548 CR, se agrupa la comorbilidad preoperatoria en ninguna, una o dos o más patologías con 31,2, 35,4 y 33,4% de los pacientes respectivamente en cada grupo, sin tener en cuenta que no todas las patologías tienen el mismo peso en la comorbilidad del paciente. En un estudio español de Segura Martín et al¹⁰⁹; únicamente reflejaron si los pacientes presentaban algún tipo de patología crónica, objetivándose hasta en

el 65,7% de sus pacientes, siendo las más frecuentes las del aparato circulatorio (38,5%), respiratorio (21,0%) y endocrino-metabólicas (19,8%).

Nosotros para ello hemos utilizado el ICC y la clasificación de riesgo anestésico (ASA), encontrando que el 65, 14,9 y 8,7% de los pacientes tenían una comorbilidad baja (I.Charlson =0-1), intermedia (I.Charlson =2) y alta (I. Charlson \geq 3 puntos), respectivamente. Encontramos el estudio de Patel et al¹²⁷. en 2015, donde también se utiliza el ICC para clasificar comorbilidad, pero utiliza 0, 1 y \geq 2 como grupos de riesgo para el análisis, obteniendo 64,7, 15,3 y 20% de pacientes en cada grupo, respectivamente. Así mismo, en el estudio de Shabsigh et al⁸⁰. se reporta un 30% de pacientes con Charlson \geq 2. Si agrupamos nuestros pacientes con comorbilidad intermedia y alta (I.Charlson \geq 2) encontramos un 23,6% de los pacientes, objetivando que nuestra población de estudio fue similar en cuanto a comorbilidad a la de Patel et al¹²⁷. con 804 pacientes y algo menor que la de Shabsigh et al⁸⁰., donde también se ha informado de una mayor número de complicaciones postoperatorias.

En cuanto a la clasificación ASA, el 60,1% de nuestros pacientes fueron clasificados como ASA II, obteniendo los mayores riesgos anestésicos, ASA III y IV en el 19,4 y 0,6% de la serie (Tabla X. Resultados). Encontramos varios estudios que utilizan este tipo de clasificación para hablar de comorbilidad prequirúrgica, como el de Segura Martín et al¹⁰⁹., donde el ASA fue I en 15 pacientes (9,4%), II en 77 (48,1%), III en 50 (31,3%) y IV en 18 (11,3%); objetivando que aunque el ASA II también era el grupo más frecuente, encontramos hasta un 42,6% de pacientes con alto riesgo quirúrgico, en comparación con el 20% de nuestra serie, aunque se asemeja a la de Shabsigh et al⁸⁰., donde se reportan un 40% de pacientes ASA III-IV.

No se objetivaron diferencias significativas al comparar el ICC y el ASA según el sexo ($p=0,41$ y $p=0,36$ respectivamente), pero sí el Charlson con el periodo de cirugía (Tabla XXI. Resultados), observando una tendencia de aumento del Charlson ≥ 3 , explicado por la mayor esperanza de vida de los pacientes a lo largo del tiempo, que conlleva por tanto, más comorbilidad de los mismos.

6.1.3. Estadificación clínica.

Después de la realización de la RTUv, el 87% de nuestros pacientes fueron clasificados como TVMI ($\geq cT2$) de alto grado (G3) citológico (89,7%) (Tabla XII. Resultados). Estos resultados son equiparables en cuanto a grado citológico en el estudio de Turker¹¹⁶ o Shariat et al⁹²., con el 91 y 90% de tumores de alto grado, aunque se reportan únicamente tasas de TVMI de un 51 y 63%, respectivamente en cada estudio. Esto indica que sus series de 602 y 888 pacientes presentan un mayor número de pacientes cuya indicación de CR son TVNMI refractarios al tratamiento con BCG/QT intravesical o que son irresecables endoscópicamente (49 y 37% respectivamente en cada trabajo), a diferencia de nuestro estudio donde obtenemos un porcentaje del 13% (67 pacientes), estando más cercanos al trabajo de Dalbagni et al¹¹⁷., donde se reportan el 25,4%. Tal vez, la explicación para dicha diferencia, esté en la menor agresividad existente en nuestro entorno a la hora hacer la indicación de la CR en aquellos pacientes con TVNMI, manejando a los mismos mediante varias RTUv y QT/inmunoterapia intravesical durante más tiempo.

Sin embargo, en otras series como la de Takahashi et al¹¹⁹., sólo se reportan pacientes cuya indicación de CR fue el TVMI, con una distribución del 52,3, 34,4 y 13,3% respectivamente para cT2, cT3 y cT4 del total de 518

pacientes analizados, objetivándose un mayor número de pacientes con tumor extravesical o localmente avanzado (cT3/cT4) que en nuestra serie (2,1 y 3,9% respectivamente) (Tabla XII. Resultados). No obstante, otra serie japonesa describen en su serie de 1131 pacientes, tasas de cT3 similares a la de Takahashi et al¹¹⁹., con un mayor número de pacientes cT3 (35,3%) que de cT2 (30,7%), de alto grado únicamente en el 67,6% de los casos, así como un 27,6% de pacientes con TVNMI¹¹⁸.

Después del estudio de extensión tumoral, el 94% de los pacientes fue clasificado como cN(-) y el 96,3% como cM(-). No obstante, cabe destacar que en dos y tres pacientes de los cT1 y cT2 respectivamente, se identificaron metástasis y afectación linfática (Tabla XIII. Resultados), lo que significa que o bien hemos incurrido en un infraestadiaje clínico con la RTUv o que nuestra indicación de CR se ha realizado en algún caso de manera paliativa.

6.2. Características patológicas.

6.2.1. Estadio local patológico (pT)

Cabe decir antes de discutir los resultados de este apartado, que las series sobre CR en cuando a resultado patológicos son muy heterogéneas a la hora de agrupar los estadios patológicos de los TVNMI, con datos globales en muchos estudios como el de Segura Martín et al¹⁰⁹., el de Takahashi et al¹¹⁹. o el de Bruins et al¹²³; otros agrupan los pT0/pTa/Tis por similar pronóstico y por su escaso tamaño muestral como Stein et al¹⁰⁸., Turker et al¹¹⁶. y Cheng et al¹¹¹.; sin embargo, otros trabajos separan el pT0 para evaluar la eficacia de terapias neoadyuvantes en la CR. No obstante, la gran mayoría de la literatura encontrada describe cada uno de los tipos de TVNMI por separado, aunque se

agrupen posteriormente para el análisis estadístico como en nuestro caso que unificamos pT0/pTis/pTa/pT1. Así mismo, cabe destacar que lo mismo pasa con la clasificación del TVMI, agrupándose los estadios patológicos en órgano-confinados (pT2) y diferenciándolos de los no órgano-confinados o extravesicales (pT3/pT4), realizando la descripción de los resultados de esta forma, como es el ejemplo de Herr et al¹²⁸.

Empezando por los pT0, en nuestro trabajo observamos 34 pacientes (6,6%) sin tumor en la pieza de cistectomía (Tabla XVI. Resultados). Según la revisión de la literatura (Tabla XLII)^{92,108-117,119-121,123,129} encontramos porcentajes en torno a 0-18% de pT0, pero cabe diferenciar aquellos estudios donde se analizan pacientes que han recibido previamente NAC o RT preoperatoria (Tabla XLIII)^{92,113,117,119,121,128,129}. De hecho, objetivamos las tasas más altas de pT0 (10,7 y 18,3%) en los estudios de Dalbagni y Novotny et al^{117,121}., cuyos pacientes recibieron NAC en el 21,7 y 4,3% respectivamente, aunque en el de Shariat et al.⁹² con un 5% de NAC no se objetivaron pT0. Así mismo, en nuestro caso no alcanzamos tasas tan altas de pT0 y son similares a series sin NAC o RT preoperatoria. Esta diversidad de resultados también es debida a que no se conocen las características de los tumores primarios en los diferentes estudios, tumores más pequeños o en poblaciones con un diagnóstico más precoz se puede conseguir un pT0 con una buena RTUv, respecto aquellas poblaciones con un diagnóstico más tardío o tumores más grandes.

En nuestra serie objetivamos el 11,8% con estadio pT1, que es ligeramente inferior a la descrita en otras series citadas en la Tabla XLII^{92,108-117,119-121,123,129}, cuyos valores están alrededor del 15-20%. La explicación para

ello es la misma que para la baja tasa de indicación de CR para TVMNI en nuestra serie, ya que tenemos una mayor inclinación en hacer un manejo más conservador con RTUv y QT/inmunoterapia intravesical durante más tiempo.

Por este motivo, el estadio local más frecuente en nuestro trabajo fue el pT3 en 169 (32,6%) casos, seguidos del pT2 en 128 (24,7%) (Tabla XVI. Resultados). Estos porcentajes son muy similares a los descritos en otras series, variando la proporción entre uno y otro artículo en torno al 20-40% en cada uno de los estadios. Sin embargo, sí que observamos en nuestro trabajo una proporción de pacientes con estadio pT4 (21,4%) superior a la media de la literatura (entre 10-15%) (Tabla XLII)^{92,108-117,119-121,123,129}. De hecho es la más alta después del reporte del 31,1% de pT4 del Complejo Hospitalario Universitario del Hospital de Albacete¹⁰⁹, el otro estudio español descrito en la Tabla XLII. Esto puede deberse a que en nuestro servicio, en los pacientes localmente avanzados, indicamos la CR como tratamiento paliativo. Pero también pudiera justificarlo que en España los pacientes acuden al Urólogo más tardíamente, con lo que el diagnóstico se retrasa y llegan a cirugía más proporción de pacientes pT4 que en el resto de Europa y EEUU.

Siguiendo con el análisis por quinquenios, se objetivan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,005$) entre los estadios patológicos, objetivándose un aumento del estadio pT4 (5,9% y 21,4% respecto el primer y último quinquenio) y del pTa/Tis/pT1 (13,4% al 22,2% respecto el principio y final de periodo), con estabilización de los pT2-pT3 y disminución de los pT0 (Tabla XXI. Resultados). Esto significa que posiblemente nuestras indicaciones de CR han cambiado, siendo más precoces en las indicaciones del TVNMI y realizando CR paliativas o sintomáticas en pacientes con presentaciones

tumorales avanzadas y agresivas, ya sea por la demora en el diagnóstico o por el comportamiento biológico más agresivo del TV de la población afectada.

TABLA XLII: DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL ESTADIO PATOLÓGICO TUMORAL. REVISIÓN DE LA LITERATURA							
<i>Estudios</i>	<i>pT0 (%)</i>	<i>pTis (%)</i>	<i>pTa (%)</i>	<i>pT1 (%)</i>	<i>pT2 (%)</i>	<i>pT3 (%)</i>	<i>pT4 (%)</i>
Stein ¹⁰⁸	20,2			19,7	10,91	36,14	12,9
Segura Martín ¹⁰⁹	31					37,9	31,1
Svatek ¹¹⁰	5,7	9	2,2	14,1	23,8	31,9	13,3
Cheng ¹¹¹	8			20	33	26	14
Bassi ¹¹²	4,3	12,5	13,2		18,2	38,5	13,3
Shariat ⁹²	0	6	2	14	35	31	12
Hara ¹¹³	19				33	35	13
Madersbacher ¹¹⁴	0	3		15	30	36	16
Hautmann ¹¹⁵	0	5		21	41	23	10
Turker ¹¹⁶	22			16	22	29	11
Nuestra serie	6,6	1,5	1,4	11,8	24,7	32,6	21,4
Dalbagni ¹¹⁷	10,7	12	2,7	6,3	19	36,7	12,7
Takahashi ¹¹⁹	23				30,2	29,4	17,4
Antunes ¹²⁰	11,5	8	0	15,7	26,4	31	8
Novotny ¹²¹	18,3	13,4	1,3	10,6	21,9	26,4	12,8
Bruins ¹²³	5,2				42,6	41,3	10,9
Corradi ¹²⁹	3	0	0	6	43	31	16

6.2.2. Estadio linfático (pN).

Por otra parte, el 23,8% de nuestros pacientes tenían metástasis ganglionares en el momento de la cirugía y dicha incidencia es muy similar a las descritas en otras publicaciones (Tabla XLIII)^{92,108-121,123,128,129}, que varían desde el 13% hasta el 34,2% según el autor. Se describen las tasas más bajas en dos estudios donde se analizan también pacientes con NAC o RT previa a cirugía, con el 13 y 16,6% de afectación ganglionar en los artículos de Dalbagni y Takahashi et al^{117,119}. Esto tiene importantes connotaciones para el cirujano, ya que deberá realizar una minuciosa LNPB para intentar identificar la mayor cantidad de pacientes con afectación ganglionar, siendo esto un importante

factor pronóstico para supervivencia como hablaremos posteriormente. Nuestra serie identificó un porcentaje razonable de pacientes con enfermedad ganglionar, pero no hemos realizado ningún análisis sobre la relación entre la amplitud de la disección linfática y el porcentaje de ganglios positivos porque no era el objetivo de este trabajo y porque la gran mayoría de las LNPNB realizadas han sido de tipo estándar, con algún caso de limitada (iliobturatriz) y el 3,7% sin LNPNB por ser CR paliativas. Sin embargo, algunos estudios como el de Herr et al¹²⁸., donde encontramos también una afectación linfática del 21%, se recogen el número de ganglios disecados y el tipo de LNPNB realizada (ninguna/limitada/estándar), para analizar posteriormente datos de SG y SCE.

TABLA XLIII. AFECTACIÓN GANGLIONAR Y TRATAMIENTOS PREOPERATORIOS. REVISIÓN DE LA LITERATURA.				
<i>Estudios</i>	<i>NAC o RT preoperatoria (%)</i>	<i>pNx (%)</i>	<i>pN0 (%)</i>	<i>pN+ (%)</i>
Stein¹⁰⁸	4,5NAC	0	76,6	23,4
Segura Martín¹⁰⁹	No	13,6	52,2	34,2
Svatek¹¹⁰	No	1,8	72,2	26
Cheng¹¹¹	No	0	85	15
Bassi¹¹²	No	0	79	21
Shariat⁹²	5 NAC	0	77	23
Hara¹¹³	34,4 NAC/5,8 RT	0	79,2	20,8
Madersbacher¹¹⁴	No	0	76	24
Hautmann¹¹⁵	No	0	82	18
Turker¹¹⁶	No	0	80	20
Nuestra serie	2,1NAC/7,4 RT	3,7	72,5	23,8
Dalbagni¹¹⁷	21,7 NAC/ 6,3 RT	18	69	13
Nishiyama¹¹⁸	No	10,4	73,6	16
Takahashi¹¹⁹	22,8 NAC	10,2	73,2	16,6
Antunes¹²⁰	No	38	46,3	15,7
Novotny¹²¹	4,3 NAC/0,8 RT	0	77,3	22,7
Bruins¹²³	No	12,2	70	17,8
Herr¹²⁸	50 NAC	9	70	21
Corradi¹²⁹	1,5 NAC	0	78	22

Lo que sí que hemos podido objetivar, es que a medida que se incrementa el estadio patológico se aumenta la afectación ganglionar y concuerda con lo objetivado en otros estudios, como se describe en la Tabla XLIV^{92,108,111,113-115,118,119}. Por eso, debido a que hay un aumento de pT4 a lo largo del tiempo de estudio, se ve reflejado en un aumento significativo de la afectación ganglionar ($p > 0,001$) (Tabla XXI. Resultados). Además, también encontramos llamativo en nuestros resultados que en 4 pacientes (11,8%) sin tumor en la vejiga (pT0) existió afectación linfática, incluso mayor que la descrita para los estadios pTa/pTis/pT1 que oscilan entre el 1-10% en la literatura, aunque uno de esos pacientes ya era cN+. Esto es posible que se deba a la propia biología del tumor y que realmente estos pT0 fueran previamente variantes uroteliales más agresivas con mayor capacidad de metástasis, aunque no lo podemos ratificar, ya que en este trabajo no se recogen los subtipos histológicos de peor pronóstico, ya que al ser una serie histórica, no se remitía este tipo de información en los informes anatomopatológicos más antiguos.

TABLA XLIV: RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO PATOLÓGICO Y LA AFECTACIÓN GANGLIONAR. REVISIÓN DE LA LITERATURA.						
<i>Estudios</i>	<i>pN+</i> (N/%)	<i>pT0</i> (N/%)	<i>pTa/pT1/ pTis</i> (N/%)	<i>pT2</i> (N/%)	<i>pT3</i> (N/%)	<i>pT4</i> (N/%)
Stein¹⁰⁸	246 (23,4)	5 (2,3)	14 (6,7)	21 (18,3)	148 (38,8)	58 (42,3)
Cheng¹¹¹	32 (15)	0	2 (3,3)	11 (15,5)	11 (19,6)	8 (26,7)
Shariat⁹²	198 (23)	0	8 (6)	45 (14)	91 (35)	54 (52)
Hara¹¹³	32 (20,8)	0	1 (3,3)	8 (15,7)	14 (26,4)	9 (45)
Madersbacher¹¹⁴	124 (24)	0	2 (2,1)	26 (17,2)	64 (34,8)	32 (41)
Hautmann¹¹⁵	142 (18)	0	2 (1)	31 (9,6)	73 (41)	36 (44)
Nuestra serie	123 (23,8)	4 (11,8)	6 (8,8)	10 (7,9)	58 (34,5)	45 (41,7)
Nishiyama¹¹⁸	162 (16)	54 (7,5)		108 (37)		
Takahashi¹¹⁹	86 (16,6)	1 (3)	6 (7)	20 (8,5)	25 (28,6)	34 (32,5)

6.2.3. Adenocarcinoma de próstata incidental.

Por último, decir que en nuestro trabajo observamos adenocarcinoma de próstata (CP) incidental en pieza de CR en el 31,7% de la serie (164 pacientes varones). Estos resultados son similares a los encontrados en el estudio de Damiano et al¹³⁰., donde se describen tasas globales de CP concomitante hasta en el 28,5% de los pacientes sometidos a CR, aunque son mayores que las descritas en Hautmann et al¹¹⁵., con 23,4% de CP incidental. No obstante, estas frecuencias son extremadamente variables como se puede objetivar en la siguiente Tabla XLV³⁰, oscilando entre un 4-60%. Esta variabilidad puede explicarse por varios factores, incluyendo las técnicas de análisis patológicas. Utilizando la técnica de Stanford (láminas cada 3 mm desde la base hasta el vértice de la glándula), se objetivan mayores tasas de CP incidental, como en los estudios de Ruffion y Abbas et al^{131,132}., con un 51 y 45% de incidencia de

CP a diferencia del 27% de aquellos trabajos como el de Moutzouris et al¹³³., donde utilizan secciones de 5 mm.

TABLA XLV: DATOS DE TUMOR DE PRÓSTATA INCIDENTAL EN PIEZAS DE CR. REVISIÓN DE LA LITERATURA.				
<i>Autores</i>	<i>Nº cistectomías</i>	<i>Tipo muestra</i>	<i>Sección (mm)</i>	<i>CP (%)</i>
Ruffion¹³¹	100	Total	2,5	51(51)
Delongchamps	141	Total	4	20 (14.2)
Abbas¹³²	40	Parcial	2-3	18 (45)
Conrad	133	Total	3	58 (43.6)
Revelo	121	Total	2-3, 5	50 (41)
Yang	49	Total	3	16 (33)
Cindolo	127	Parcial	3	14 (12.6)
Moutzouris¹³³	59	Total	5	16 (27)
Montironi	132	Total	5	55 (42)
Lee	248	Total	5	10 (4)
Prange	89	Total	4	41 (49)
Abdelhady	204	Total	-	58 (28)
Ward	129	Parcial	-	30 (23)
Aydin	14	-	-	2 (14)
Pritchett¹³⁴	165	-	-	45 (27)
Winkler	97	Parcial	2	58 (60)
Total	2218	-	-	632 (28,5)

Aunque no es objeto de nuestro estudio y no lo hemos analizado, al revisar la literatura, parece que el CP incidental no parece aumentar el riesgo de progresión del TV, aunque algunas series como la de Pritchett et al¹³⁴. informaron de peor supervivencia en pacientes con ambos tipos de cáncer en comparación con aquellos con TV por sí solo. Sin embargo, no se pueden sacar conclusiones firmes sobre la supervivencia de los pacientes con ambos tipos de cáncer debido a la cantidad limitada de datos, el diseño retrospectivo de las series publicadas sobre este tema y sus períodos de seguimiento cortos.

6.3. Relación entre las características clínicas y patológicas.

A parte de la afectación ganglionar, el pT es el factor pronóstico más importante para estimar la supervivencia de pacientes sometidos a CR por CV. Las tasas de SG a diez años para pacientes con tumor limitado a vejiga y ganglios negativos es de aproximadamente el 56% en comparación con el 27% de pacientes que presentan afectación extravesical (pT3-pT4) y ganglios negativos^{92,108}. Por ello, la estadificación clínica es fundamental en la predicción del resultado y en la planificación del tratamiento de los pacientes con CV (estrategias de conservación vesical frente a CR, NAC o RT). Se basa en la exploración física con el tacto bimanual bajo anestesia, en la bioquímica hepática y renal, en las pruebas de imagen (Rx tórax, TAC, MRI) y en el examen patológico de la RTUv¹³⁵.

A pesar del perfeccionamiento de las técnicas de imagen y de las pruebas inmunohistoquímicas, la discordancia entre la estadificación clínica y patológica es bastante común, describiéndose en la literatura tasas de exactitud entre el 20 al 80%^{116,135}. Marshall sería el primero en evaluar esta discrepancia en 1952¹¹⁰. Desde entonces, sólo se han objetivado mejoras modestas en la estadificación a lo largo de la literatura revisada con tasas de supraestadificación en la CR > al 25% (Tabla XLVI)^{116,135-144}. De hecho, Svatek et al¹¹⁰. en una de las series más grandes de la literatura, ha publicado recientemente una infraestadificación clínica en su cohorte de hasta el 50%. Los datos reflejados en nuestro estudio coinciden con los objetivados en la literatura, ya que encontramos una exactitud en la estadificación local de la RTUv de sólo el 29,6% y una infraestadificación de hasta el 52% (Tabla XVII. Resultados).

TABLA XLVI: REVISIÓN DE LA LITERATURA SOBRE LA DISCREPANCIA EN LA ESTADIFICACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA.

<i>Estudios</i>	<i>Periodo tiempo CR</i>	<i>Nº</i>	<i>Estadio clínico</i>	<i>Infraestadificación en CR (%)</i>	<i>Exactitud (%)</i>	<i>Sobreestadificación en CR(%)</i>
Amling ¹³⁶	1969-1999	220	Ta-T1	49 (22,3%)	97 (44,1%)	74 (33,6%)
Freeman ¹³⁷	1971-1989	182	Ta-T1	-	-	47 (26%)
Pagano ¹³⁸	1979-1987	261	Tis-T4	80(31%)	116 (44%)	65 (25%)
Soloway ¹³⁹	1979-1981	127	<T2, Tis y T2	-	-	55 (43,3%)
Cheng ¹⁴⁰	1980-1984	105	Ta-T2	4 (4,8%)	21 (20%)	80 (76,2%)
Shariat ¹³⁵	1984-2003	778	Ta-T4	172 (22,1%)	277 (35,6%)	329 (43,3%)
Bianco ¹⁴¹	1990-2000	66	T1	5 (7,6%)	44 (66,7%)	17 (25,7%) (incluidos 6 pacientes N+)
Dutta ¹⁴²	1995-1999	78	Ta-T1	26 (33,3%)	21 (26,9%)	31 (40%)
Ficarra ¹⁴³	1995-2001	156	Ta-T4	3 (2%)	69 (44,2%)	84 (53,8%)
Hollenbeck ¹⁴⁴	1997-1998	78	Ta-T2	21 (26,9%)	19 (24,4%)	38 (48,7%)
Svatek ¹¹⁰	1979-2008	3393	Ta-T4	621 (18,3%)	1089 (32,1%)	1683 (49,6%)
Turker ¹¹⁶	1986-2008	602	Ta-T4	66 (11%)	296 (49%)	192 (32%)
Nuestra serie	1986-2009	517	Ta-T4	95 (18,4%)	153 (29,6%)	269 (52%)

Para los pacientes con TVNMI, la infraestadificación clínica es resultado de una muestra insuficiente. Una segunda RTUv, 2-6 semanas después de la resección inicial, puede identificar tumor residual en el 26 a 83% de pacientes y se han objetivado discrepancias en la estadificación en el 9-49% de los pacientes a los que se repite una RTUv¹⁴⁵. Esto es especialmente importante para los pacientes cT1, porque hasta el 33% de ellos van a tener un TVMI en la segunda RTUv como reflejan las guías europeas³¹. En el estudio de Svatek et al¹¹⁰. que analizan 3393 pacientes, se objetivó una supraestadificación en la CR a TVMI en el 44% de pacientes con cTVNMI, incluyendo un 50% de pacientes con cT1. Así mismo, si comparamos con nuestra serie, obtenemos una infraestadificación clínica del 53,2% en los TVNMI. Estos resultados son mayores a los que obtiene Turker et al¹¹⁶., estudio más cercano al nuestro por tamaño muestral, donde se objetiva una tasa de supraestadificación de los cTVNMI a pTVMI del 15%, el 87% cT1. Esto seguramente será porque los

pacientes de nuestro estudio o los de Svatek et al, tenían una enfermedad refractaria a BCG o alguna otra características de alto riesgo como el tamaño tumoral, la multifocalidad o la ILV en la muestra de RTUv. Además en algunos de estos casos se haría una RTUv limitada en previsión de la indicación de CR.¹¹⁰

Sin embargo, la infraestadificación en los pacientes con cT2 no es por falta de muestra. Predecir la afectación de la grasa perivesical (pT3) es difícil por RTUv y nos podríamos ayudar al palpar una masa en el tacto bimanual tras la resección. No obstante, somos incapaces de identificar si existe invasión microscópica de la grasa (pT3a) y la ausencia de una masa palpable en el tacto bimanual no excluye un pT3b¹¹⁰. Herr en 1992 ya reconoció esta limitación de la estadificación clínica y propuso el uso de un cT2 / cT3a para caracterizar los TVMI no palpables y diferenciarlos de los TVMI palpables (cT≥3b)¹⁴⁶. Más tarde, en 2004, Mehrsai et al¹⁴⁷. analizaron la palpación bimanual, el tamaño del tumor, la presencia de hidronefrosis, los hallazgos en el TAC (profundidad de la infiltración, afectación ganglionar) y hallazgos en la RTUv con el diagnóstico anatomopatológico. Encontraron que la palpación bimanual y el tamaño tumoral puede estimar la afectación extravesical con una especificidad del 82 y 41% y una sensibilidad del 46% y 93% respectivamente. De los pacientes con hidronefrosis el 93% tenían afectación de la capa muscular. La sensibilidad de la TAC para detectar la afectación ganglionar y de la grasa perivesical fue del 46% y la especificidad del 70%. No pudieron obtener resultados de la RTUv porque a 11 pacientes de su serie les faltaba muestra de tejido muscular.

Por tanto, hay varias razones para tener una supraestadificación en la CR: la resección incompleta de un tumor, diversidad en el uso de técnicas de imagen, diferencias en los análisis anatomopatológicos (especificar los diferentes subtipos histológicos, detectar la ILV...) y la variación en el intervalo de tiempo desde la RTUv hasta la CR, el cuál podría permitir una progresión de enfermedad¹³⁵. Por ello, parece que las mayores tasas de infraestadificación en la RTUv se objetivan en los cT2, en comparación con otros estadios clínicos. Así se refleja en el estudio de Turker et al¹¹⁶. con tasas de infraestadificación en la RTUv del 40% y la mayoría de estos pacientes (hasta un 80%) eran \leq cT2, cN0 que eran supraestadificados en la CR a \geq pT3 o pN+. También en el trabajo de McLaughlin et al¹⁴⁸. se objetivó una sobreestadificación en el 54% de los pacientes, con dicho error más acentuado en los pacientes con estadio cT2-cT3 (62% y 100% respectivamente). A un 7% de los pacientes con estadio cT2 no se les completó la cistectomía por pelvis congelada. Justamente el grupo de pacientes al que más frecuentemente nos enfrentamos y donde creemos que la cirugía ofrece mejores resultados. Si analizamos por estadios clínicos nuestros 517 pacientes, encontramos una infraestadificación por RTUv del 55,8 y 27,3% para estadios cT2 y cT3 respectivamente.

Una de las implicaciones más importantes de la estadificación incorrecta se puede observar cuando no se detecta invasión muscular. Aunque la NAC ha demostrado mejorar las tasas de supervivencia en pacientes con enfermedad cT2-4, en estos pacientes que se infraestadifican se pierde una oportunidad para mejorar la SCE⁶⁴. Esto se podría mejorar realizando una segunda RTUv, una maniobra reciente que no se contemplaba en las guías clínicas en el periodo de nuestro estudio y que pudiera haber mejorado nuestros resultados

de estadificación. De la misma manera, nos permitiría identificar aquéllos pacientes pT0 o con TVNMI (21,3% en nuestra serie) a los que se podría ofertar protocolos de conservación vesical. No obstante, debemos ser cautos con estas conclusiones, ya que objetivamos que hasta un 11,8% de los pacientes pT0 iban a presentar ganglios linfáticos positivos.

Podríamos pensar que estas tasas de infraestadificación clínica con el paso del tiempo hubieran mejorado, pero no ha sido así en los últimos 25 años, de hecho, se ha objetivado en la literatura un aumento gradual de la misma y esto pueda explicarse en parte a la mejora de la evaluación patológica o a la migración del estadio patológico debido a la tendencia de recomendar directamente CR en pacientes con enfermedad de alto riesgo y bajo estadio clínico (Tabla XLVI) ^{116,135-144}. En esta tendencia también se puede cuestionar la utilidad de modalidades como la MRI que se ha propuesto como medio para mejorar la exactitud en la estadificación clínica ^{110,116}. A diferencia de lo objetivado en la literatura, en nuestro estudio podemos ver que las tasas de infraestadificación clínica por quinquenios se ha mantenido más o menos constante, aunque sí que es verdad que ha aumentado en los tres últimos (Tabla XXI. Resultados).

La infraestadificación clínica se ha considerado por algunos estudios como factor de mal pronóstico independiente del estadio patológico final. De hecho, Hollenbeck et al ¹⁴⁴. propusieron utilizar una escala para identificar a los candidatos para QTAdy. Sin embargo en el estudio de Svatek et al ¹¹⁰., no hubo diferencias en cuanto a los resultados dentro de cada estadio patológico independientemente de si presentaron o no discrepancia en la estadificación. Esos resultados están de acuerdo con las observaciones que hizo Shariat et

al¹³⁵., que tampoco objetivaron que la discorrelación en la estadificación se comportara como factor pronóstico dentro de un estadio patológico dado.

6.4. Relación entre el tiempo desde la RTUv y la CR.

La CR se considera el tratamiento estándar de los pacientes con TVMI. La naturaleza agresiva de la enfermedad requiere un tratamiento precoz, pero esto puede ser un reto por varias razones: evaluación médica completa preoperatoria, listas de espera quirúrgica, derivación a otro hospital por centralización del tratamiento del CV, indecisión del paciente a someterse a una cirugía mayor o incluso solicitar una segunda opinión; además, la NAC se está utilizando cada vez más en el TVMI¹²³.

La EAU recomienda realizar la CR dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico de TVMI, ya que un retraso por encima de ese tiempo parece aumentar el riesgo de progresión y de MCE³¹. Sin embargo, esta recomendación se basa principalmente en datos de centros de referencia con una cohorte de pacientes seleccionados que quizás no reflejen la población general¹⁴⁹⁻¹⁵². En este trabajo la media de tiempo que transcurrió entre la realización de la RTUv y la CR fue de $2,9 \pm 4,3$ (0-60) meses, con una mediana de 2 meses. Por tanto, existe una buena correlación con las recomendaciones de la EAU, realizándose en 393 de los pacientes (94,2%) una CR precoz, con una demora \leq de 3 meses desde la RTUv. Si lo analizamos a lo largo del periodo del estudio, no objetivamos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,085$), objetivando una media de 2,71 meses al inicio del estudio y de 2,66 al final (Tabla XXI. Resultados).

Si comparamos nuestros resultados con los objetivados en otras series canadienses¹⁵³, polacas¹²⁴ y holandesas¹²³, quizás presentamos un discreto mayor tiempo de demora, con medianas objetivadas de 1,93, 1,86 y 1,6 meses respectivamente.

Hay varios factores que pueden contribuir al retraso de la CR como se ha comentado previamente. En el estudio de Bruins et al¹²³., la edad avanzada se asoció con CR retardada (>3 meses), reflejando una mayor tasa de comorbilidad que requiere una evaluación médica preoperatoria exhaustiva. La comorbilidad ha sido previamente asociada con el retraso de la CR, de hecho, Lee et al¹⁴⁹. informó que es la segunda causa más importante de demora después de los problemas de lista de espera quirúrgica. Además, en un estudio retrospectivo de 2134 CR realizadas en Québec entre 2000 y 2009, se observó que los retrasos más largos se asociaron con el sexo masculino (OR 1,26; IC del 95%: 1,03 a 1,55), con someterse a cirugía en un hospital con alto volumen de CR (10-25 por año) (OR 1.30, IC 95%: 1,03 a 1,61) y que la realice un cirujano con un alto número de casos anuales de CR (OR 1,61; IC del 95% 1.15 a 2.25)¹⁵³. Nuestros resultados corroboran los hallazgos previos en que quizás el mayor retraso que presentamos sea porque nuestro centro es un hospital de alto volumen en CR y mayor lista de espera que otros estudios donde se incluyen en el análisis datos de hospitales universitarios y regionales.

Por otra parte, Hautmann et al.¹⁵⁴, encontraron que aquéllos a los que se les practicaba una DU ortotópica (135 pacientes) tenían un menor número de RTUv (promedio de 2,1 resecciones frente a 4,1 resecciones) y menor tiempo de intervalo entre la RTUv y la CR (promedio de 4,1 frente a 15,4 meses) frente a los que se sometieron a DU heterotópicas. La SCE a los 5 años fue

significativamente mayor en el primer grupo (76% frente a 28%). Después de estratificar según el estadio tumoral, la supervivencia a 5 años se mantuvo significativamente mejor en el grupo con DU ortotópica. El intervalo entre la RTUv y la CR solo resultó significativo en estadios avanzados de la enfermedad. Un sesgo posible en esta serie puede ser la selección de casos con mejor pronóstico para DU ortotópica.

Numerosos estudios de centros de referencia terciarios han investigado el efecto del tiempo desde el diagnóstico de TVMI hasta CR en la estadificación y la supervivencia. Sánchez-Ortiz et al¹⁵¹. fue uno de los primeros estudios en los que se objetivó una mayor tasa de supraestadificación patológica y una menor SG en aquellos pacientes en los que se retrasaba la CR > 12 semanas. Más tarde, otros estudios han utilizado un punto de corte similar (12 semanas / 3 meses / 90 días). En 3 artículos^{149,150,152}, se objetivó que la supraestadificación patológica y la tasa de enfermedad ganglionar era equivalente para los pacientes con CR precoz en ≤ 3 meses y aquéllos en los que se demoraba más de dicho tiempo. Sin embargo, Chang et al¹⁵⁵. demostraron tasas de enfermedad extravesical más altas cuando se demoraba > de 3 meses la CR. No obstante, en nuestros datos comentados previamente, no encontramos mayor tasa de supraestadificación patológica entre los dos grupos ($p=0,14$), objetivando una estadificación patológica mayor que la RTUv en el 51,8 y 53,3% de los pacientes con CR precoz y demorada respectivamente.

Por otra parte, el efecto de la CR diferida en la supervivencia ha sido ampliamente estudiado. Lee et al¹⁴⁹. y Nielsen et al¹⁵⁶. no objetivaron asociación entre el tiempo prolongado hasta la realización de la CR y la

supervivencia. Sin embargo, otros estudios como el de Fahmy et al¹⁵⁷., sí que lo han hecho, aunque hay que señalar que la mayoría de los mismos eran series de un solo centro con pequeñas cohortes de pacientes y retrasos excesivos en la realización de la cirugía. Por eso, el efecto de la CR diferida se debe evaluar mejor en una cohorte de población no seleccionada con un mayor tamaño muestral. En este sentido existen tres estudios que cumplen estas características. Mahmud et al¹⁵⁸., en una cohorte de pacientes de la provincia de Quebec en Canadá, no encontraron asociación entre el tiempo desde el diagnóstico del TVMI y la CR (como variable continua) y la SG. Si estratificaban en dos grupos, un retraso de > 12 semanas en la realización de la CR se asoció independientemente con una menor SG (HR= 1,7; IC del 95%: 1,2-2,4). Gore et al¹⁵⁹. analizaron los datos de 441 pacientes incluidos en la base de datos estadounidense SEER-Medicare y llegaron a la conclusión de que tanto la SCE como la SG era mayor en los pacientes con CR precoz (< 12 semanas). Por el contrario, nuestros datos como en el artículo de Bruins et al¹²³. que analizan una cohorte de 1782 pacientes, no reflejan lo objetivado en los dos estudios previos, ya que no encontramos diferencias estadísticamente significativas de SG ($p=0,548$) y SCE ($p=0,817$) entre los grupos de CR precoz o diferida (Gráficos 17 y 24. Resultados).

Existen datos limitados sobre el efecto del tiempo desde el diagnóstico de TVMI a CR en pacientes sometidos a NAC. Alva et al¹⁶⁰., tras analizar datos de 153 pacientes, objetivaron una mediana de tiempo desde el inicio de la NAC a CR de 112 días y no encontró compromiso de la SG. En el estudio de Bruins et al¹²³., la mediana de tiempo desde el diagnóstico de TVMI hasta CR fue de 133 días y encontró una mayor tasa de supraestadificación patológica en los

pacientes con CR \leq 3 meses. Este hallazgo es probablemente por falta de respuesta o efectos secundarios a la NAC, aunque los datos sobre el número de ciclos recibidos por cada paciente no estaba disponible. No se objetivaron efectos en la SG si la CR se demoraba $>$ de 3 meses. En general, la corriente de datos disponibles sugieren que a pesar de que la NAC produce un retraso en la realización de la CR, los resultados oncológicos no se ven comprometidos.

Estos hallazgos sugieren que la recomendación actual de 3 meses no debe aplicarse en pacientes sometidos a NAC y que en los pacientes no tratados con NAC, podría servir como una guía razonable en lugar de un punto fijo en el tiempo dentro del cuál se debe realizar la CR. Además, todos estos estudios referidos, como el nuestro, tienen la limitación de ser retrospectivos y, por lo tanto, pueden existir muchos sesgos entre los pacientes intervenidos antes o después de 3 meses, aunque no sería ético realizar un estudio prospectivo para aumentar la calidad de la evidencia científica en este caso.

6.5. Evaluación de la técnica quirúrgica con el tiempo: cistectomía abierta y laparoscópica.

En un intento de minimizar la pérdida de sangre intraoperatoria y las complicaciones perioperatorias, se está abogando por el uso de la cirugía laparoscópica mínimamente invasiva en el tratamiento del CV, realizándose la primera CRL en 1992 por Parra et al., y reportándose en 1995 por Sánchez de Badajoz et al¹⁶¹. Esta tecnología parece tener una tasa de complicaciones más pequeña y resultados oncológicos muy similares a la CRA. El retraso en la adopción de la CRL ha sido su dificultad técnica y sólo cuando se ha

presentado cierta solidez en la realización de la prostatectomía radical laparoscópica, se ha comenzado con la CRL, publicándose la primera serie importante de CR en 2004¹⁶².

Podríamos pensar que los cirujanos de CRL tienden a seleccionar a los pacientes más jóvenes, con índice de masa corporal (IMC) y comorbilidades más favorables, así como estadios no localmente avanzados para facilitar la cirugía. Sin embargo, el metaanálisis publicado por Tang et al¹⁶³., donde se analizan 16 estudios con un total de 1165 casos, no se encuentran diferencias en cuanto a la edad, la proporción de varones, IMC, antecedentes de cirugía previa o estadificación clínica tumoral, aunque la CRL sí que presentaba un ASA más favorable ($p=0,001$). Si tenemos en cuenta nuestro estudio, no encontramos diferencias tampoco de sesgos entre las dos técnicas en sexo, edad y estadificación local del tumor, pero sí que objetivamos diferencias en el ICC ($p=0,001$) y en el ASA ($p=0,04$), con pacientes más favorables en la técnica laparoscópica, teniendo en cuenta que en esta serie presentamos los primeros casos de CRL de nuestro hospital.

Aboumarzouk et al¹⁶⁴. en 2012 ya encontró que aunque la CRA tiene un tiempo quirúrgico más corto que la CRL (294 ± 27 vs $266,55\pm 56,53$ minutos, $p<0,0001$, respectivamente), conlleva una mayor pérdida de sangre y mayor transfusión sanguínea ($41,25\%$ vs $14,7\%$, $p<0,0001$, respectivamente); coincidiendo con nuestro trabajo, donde encontramos un tiempo quirúrgico de $291\pm 68,4$ y $361,2\pm 78,6$ minutos para CRA y CRL respectivamente, $p<0,001$; y una tasa de transfusión del $55,4\%$ y $28,8\%$ para ambas técnicas, $p>0,0001$. Así mismo, Huang et al¹⁶⁵., describieron que el grupo de CRA tenían significativamente más pérdida de sangre que el grupo de CRL (1.100 vs 321

ml; $p < 0,001$). Mientras Haber et al¹⁶⁶., también encontraron diferencias significativas con mayor pérdida de sangre en la CRA (801 ± 684 ml frente a 363 ± 259 , $p = 0,0004$), así como un mayor tiempo quirúrgico en la CRL ($6,3 \pm 0,26$ vs $5,3 \pm 0,28$ h, $p = 0,01$).

Aunque en este estudio no lo hemos evaluado, muchos estudios también contemplan la necesidad de analgésicos narcóticos para CRL y CRA, objetivando menos necesidad de los mismos en la CRL, con una recuperación de la función intestinal y de la deambulación más rápida y por tanto, una tolerancia más precoz en la técnica laparoscópica. De hecho Huang et al¹⁶⁵., informaron que el grupo de CRL tarda menos tiempo en iniciar tolerancia oral que el grupo de CRA (2,4 vs 4,5 días, $p < 0,001$). Así mismo, Porpiglia et al¹⁶². y Basillote et al¹⁶⁷., encontraron una diferencia significativa en el inicio de la ingesta oral y en la menor necesidad de opiodes en la CRL.

Además, Guillotreau et al¹⁶⁸., reportaron una menor tasa de complicaciones postoperatorias en la CRL, coincidiendo con los resultados del metaanálisis de Tang et al¹⁶³., describiendo que los pacientes con CRL experimentaron significativamente menos complicaciones en general. Una posible explicación es el menor ASA y la menor tasa de transfusión que presentaban estos pacientes. No obstante, se objetivaron estas diferencias en las complicaciones menores (infección de herida, sepsis sistémica, infección pulmonar, íleo paralítico...), pero no en las complicaciones mayores (fístulas intestinales, urinarias...). Sin embargo, en nuestro trabajo no objetivamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de complicaciones ($p=0,609$), aunque no estratificamos por el tipo de complicación.

No ocurre así con el tiempo de hospitalización donde sí que obtenemos diferencias estadísticamente significativas entre las dos técnicas, con menor tiempo de ingreso en la CRL ($15,32 \pm 8,44$ vs $23,94 \pm 22,29$ días, $p=0,005$). De la misma manera, Gregori et al¹⁶⁹. encontraron los mismos resultados, informando de que los costes de la CRL eran significativamente menores que la CRA, y que esto era debido principalmente a la corta duración de la hospitalización.

Por lo tanto, hasta el momento, lo que se reporta en la literatura, es que la CRL es al menos tan segura y eficaz como la CRA, con la única desventaja del tiempo operatorio. No obstante, lo que es crucial para que la CRL siga teniendo aceptación es que tenga resultados oncológicos similares a los de la CRA. Aunque en este trabajo no evaluamos la supervivencia según la técnica quirúrgica porque no es el objetivo del estudio, encontramos que el período de seguimiento oncológico más largo en la literatura fue reportado por Haber y Gill¹⁷⁰ en 50 pacientes, con SG y SCE a 5 años tras CRL del 63 y 86%, respectivamente, y SLR del 76%. Sus resultados sugieren tasas de supervivencia comparables con la CRA. Hasta esa fecha, todos los estudios que comparaban ambas técnicas tenían una media de 3 años de seguimiento, con un periodo postoperatorio oncológico relativamente corto, aunque no encontraron ninguna diferencia en la supervivencia oncológica entre los dos grupos. Posteriormente, Aboumarzouk et al¹⁶⁴., representaría con un seguimiento a 5 años, el estudio con un periodo de seguimiento más largo, sin encontrar diferencias de supervivencia entre los dos grupos.

6.6. Complicaciones postoperatorias y a largo plazo tras CR.

La CR es el tratamiento de elección para los pacientes con TVMI. Aunque la técnica quirúrgica de este procedimiento ha mejorado, incluso

introduciendo abordajes mínimamente invasivos, sigue siendo un procedimiento con una morbilidad significativa y unas complicaciones potencialmente mortales. Aunque la morbilidad de la CR es claramente menor que en décadas anteriores, debido a las mejoras en los cuidados anestésicos y postoperatorios, su tasa varía entre el 20-57% en el período postoperatorio temprano (durante la hospitalización o dentro de los 90 días tras la cirugía)¹²². Por lo tanto, lo que representa el impacto de la morbilidad quirúrgica en la evolución del paciente es esencial para planificar el tratamiento, evaluar nuevas técnicas quirúrgicas y para educar al paciente postquirúrgico.

Si evaluamos la literatura oncológica urológica sobre morbilidad, en la mayoría de las series no se ha empleado un sistema de clasificación o de categorización de las complicaciones. Esto conlleva la dificultad de comparar los datos y conduce a subestimar la morbilidad para el procedimiento¹⁷¹. Además, la incidencia de complicaciones perioperatorias a menudo ha sido utilizada como medida indirecta de competencia quirúrgica o de calidad de atención institucional⁸⁰. Recientemente, el Programa Nacional de Mejora de Calidad Quirúrgica (NSQIP), está siendo utilizado por algunos para evaluar los procedimientos urológicos incluyendo la CR. Este sistema tiene limitaciones, como la falta de variables específicas del procedimiento y la falta de un sistema de clasificación de la gravedad de las complicaciones (Clavien-Dindo)^{104,172}. En 2002, Martin et al¹⁷³. establecieron una lista de 10 criterios (muchos incorporados ya por el programa NSQIP) que deberían de ser incluidos cuando se informa sobre complicaciones postquirúrgicas con el fin de proporcionar una imagen más completa de la morbilidad quirúrgica. Creemos que en este estudio seguimos todos los criterios avalados por Martin et al¹⁷³.

TABLA XLVII: CRITERIOS PARA EVALUACIÓN DE UN ARTÍCULO SOBRE MORBILIDAD QUIRÚRGICA

1. Definición de la recogida de datos (indicar si es prospectivo o retrospectivo)
2. Indicación del tiempo de seguimiento (si las complicaciones son precoces o tardías).
3. Indicación de si se incluyen o no los datos de complicaciones para pacientes externos.
4. Definición de las complicaciones (el artículo define al menos una complicación con los criterios de inclusión específicos).
5. Tasa de mortalidad postoperatoria y sus causas
6. Tasa de morbilidad (número de pacientes y del total de complicaciones).
7. Complicaciones específicas del procedimiento
8. Grado de severidad de las complicaciones (Clavien, aunque también aquéllas definidas como “mayores” y “menores”).
9. Tiempo de hospitalización
10. Evaluar la estratificación de riesgo de los pacientes (ICC, puntuación ASA).

6.6.1. Mortalidad perioperatoria.

La tasa de mortalidad perioperatoria tras CR oscila entre el 0,3% y el 4,5%¹²¹. En nuestra serie, se observó una tasa de mortalidad precoz del 4,3%, que es muy similar a la reportada por Ghoneim et al¹⁷⁴. del 4% en 1026 casos. Asimismo, Stein et al¹⁰⁸. observó un 3% de muertes postquirúrgicas en 1054 pacientes o del 2% en la serie actualizada con 1359 pacientes de Quek et al¹⁷⁵. Sin embargo, Chang et al¹⁷¹. informó de la mortalidad más baja con una sola muerte en 304 pacientes (0,3%), aunque la de Novotny et al¹²¹. también describió una mortalidad perioperatoria del 0,8% en 516 pacientes. Aunque estas series se asemejan más en tamaño muestral a la nuestra, la recogida de datos es más actual a partir de 1995 hasta 2005, siendo nuestra serie más histórica y abarcando un mayor periodo de tiempo donde ha evolucionado nuestra técnica quirúrgica y cuidados postoperatorios. Por tanto, la tasa de mortalidad en nuestro estudio se muestra dentro del rango descrito en la literatura, aunque si analizamos la evolución por quinquenios (Gráfico 11. Resultados) existe un despunte en el los primeros años y entre 2001-2005. Sin embargo, encontramos una sola muerte en los últimos 5 años, coincidiendo con la introducción de la CRL realizada por cirujanos que ya tenían previamente

experiencia laparoscópica, aunque no hemos analizado si la técnica quirúrgica ha influido en nuestra tasa de mortalidad perioperatoria.

6.6.2. Complicaciones postoperatorias precoces.

La tasa de complicaciones postoperatorias precoces de cualquier gravedad de los pacientes de nuestra serie fue del 55,1% (285 casos), dentro del rango establecido por la literatura, siendo las más frecuentes la infección de la herida quirúrgica (18,5%) , la evisceración (15,7%) y el íleo paralítico (7,4%) (Tabla XXII. Resultados). En la serie de Stein et al¹⁰⁸., el 28% de los pacientes presentaban complicaciones tempranas. Malavaud et al¹⁷⁶. informaron de un 25,5% de complicaciones en su serie (septicemia: 3,7%, dehiscencia de la herida: 3,7%, íleo prolongado: 2,5%, enterocolitis: 1,2%, embolia pulmonar: 1,2%, peritonitis: 0,6%). En estas series se reflejan una menor tasa de complicaciones que la nuestra, sin embargo, en una serie reciente de 1142 pacientes de Shabsigh et al⁸⁰. se reporta una tasa de complicaciones precoces de hasta el 64%. Esta disparidad en la tasa de complicaciones entre diferentes series puede estar relacionado con la variabilidad en la experiencia quirúrgica, la técnica y el tipo de institución, así como a las discrepancias en las comorbilidades entre poblaciones de pacientes y la diversidad en la metodología de recogida y transmisión de datos. Por ello, se deben cumplir cada uno de los 10 criterios de información, porque la falta de cada uno de ellos puede afectar en la tasa de complicaciones. Especialmente importante es recoger siempre la duración del seguimiento y los datos de visitas en urgencia, tasas de reintervención o readmisiones. Esto es de relevancia sobre todo en las DU continentales, donde hay complicaciones que no se producen hasta las 2-6 semanas después de la cirugía, tras retirar la sonda vesical¹⁷⁵.

Algunos artículos como el de Chang et al¹⁷¹. diferencian entre complicaciones “mayores” y “menores” reportando tasas de las primeras de un 4,9% (septicemia: 0,7%, insuficiencia respiratoria: 0,7%, embolia pulmonar: 0,7%, infarto de miocardio: 0,3%) y de las segundas del 30,9% (siendo el íleo paralítico la más común en el 17,8%). A diferencia de Chang et al¹⁷¹., en nuestro trabajo hemos clasificado las complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo, objetivando que la mayoría de ellas (29%) fueron Clavien tipo II. Si agrupamos las complicaciones mayores (Clavien \geq 3), obtenemos una tasa de complicaciones del 26%. Si comparamos la evolución por gravedad de estas complicaciones a lo largo de los diferentes quinquenios, podemos observar que han aumentado progresivamente nuestras complicaciones Clavien I-II, manteniéndose estables las Clavien \geq 3, con un mayor pico de complicaciones mayores entre 2001-2005 (Gráfico 9. Resultados).

Nuestra tasa de reintervenciones en los pacientes con complicaciones fue del 42,5% (23,40% en la serie total), siendo en 24 pacientes necesaria más de una intervención. Estos datos son mayores que las tasas descritas por Novotny¹²¹ y Malavaud¹⁷⁶ et al. (6,2 y 8,7% respectivamente) y de la literatura en general que oscilan entre 2,3% y 17%¹⁷¹.

Las complicaciones médicas se dieron en nuestro estudio hasta en el 11,2% de los casos, de forma aislada o asociado a complicaciones quirúrgicas, siendo las más frecuentes las neumonías (29,31%) y los embolismos pulmonares (20,88%). En el estudio de Novotny et al¹²¹. se reporta un 18,3% de complicaciones médicas, mayor que en el nuestro, pero incluyen el íleo paralítico como complicación médica, en vez de quirúrgica.

En nuestra serie, 203 (39,3%) y 175 pacientes (33,8%) precisaron de reposición hemática en el perioperatorio, que es menor en relación a la publicada en otros artículos como el de Novotny et al¹²¹., donde se describen tasas de transfusión intra y postquirúrgicas del 63,8% y del 59,1% respectivamente, con una pérdida de sangre promedio por encima de 1.200 ml, que es comparable a la reportada por otros artículos (560-3000 ml)¹⁷⁷, aunque este dato no lo recogemos en nuestro estudio. En cuanto a la media de número de concentrados utilizados por paciente fue de 1,64+/-2,015 (0-14) con mediana de 2 concentrados en el intraoperatorio y de 1,20 +/-1,73 (0-11) con mediana de 2 en el postoperatorio. En otras series, las necesidades medias de transfusión oscilan entre 2,4 y 3 unidades por paciente¹⁷⁸. Sin embargo, Soulié et al¹⁷⁷., informan de tasas de transfusión del 42%, más cercanas a las nuestras y más bajas a las descritas en la literatura.

6.6.3. Tiempo de REA y de hospitalización.

Si analizamos la estancia en REA, encontramos una estancia media de 1,37 días±3,851 (0-53) con mediana de 1 día y que ha permanecido más o menos estable en todo el periodo del estudio (Gráfico 10. Resultados), con un discreto aumento debido a la mejora del manejo y cuidado postoperatorio de los anestesiistas que manejan estas unidades, por lo que en general los cirujanos tienen preferencia de que el paciente pase al menos 24 horas monotorizado en la REA antes de pasar a planta. En cuanto a la estancia media de hospitalización después de la CR en la literatura oscila entre 7 y 34 días^{121,171,176-178}. Parece que existe una gran diferencia en la estancia media para procedimientos quirúrgicos entre los hospitales europeos y americanos, siendo más corta en éstos últimos que en los europeos¹⁷⁸. Esto puede deberse

en parte a factores culturales y sociales, pero también depende en gran medida de los aspectos financieros de sus respectivos sistemas de salud¹⁷⁷. La estancia hospitalaria postoperatoria media de nuestros pacientes fue de $23 \pm 21,4$ (3-228) con mediana de 15 días, que está dentro del rango descrito en la literatura. Si realizamos un análisis durante el periodo del estudio, encontramos que existe una disminución progresiva de la estancia postoperatoria, aunque con un despunte en los años 2001-2005, periodo donde se ha objetivado una mayor tasa de complicaciones Clavien ≥ 3 y de mortalidad postoperatoria (Gráfico 10. Resultados). En cuanto a la disminución de la estancia postoperatoria se debe seguramente a las mejoras en el cuidado postoperatorio, pero también a las presiones en la asistencia sanitaria por disminuir el tiempo de hospitalización para reducir gastos.

6.6.4. Complicaciones a largo plazo.

El reingreso hospitalario a la largo plazo tras CR es un problema que muchas veces pasa desapercibido. A pesar de que existen muchos estudios que describen morbilidad postoperatoria tras CR, son pocos los que abordan con detalle la readmisión hospitalaria y si lo hacen sólo tienen en cuenta los tres primeros meses tras la cirugía. No obstante, hay una gran morbilidad a largo plazo que no queda reflejada¹⁷⁹. De hecho, en este trabajo encontramos que hasta un 40,2% de los pacientes van a presentar al menos una complicación derivada de la técnica quirúrgica durante el seguimiento, siendo necesario hasta en 24,3% una intervención quirúrgica para resolverla. Sin embargo, no definimos la tasa de reingreso precoz tras CR.

En el estudio de Harraz et al¹⁷⁹. donde se analizan 1000 CRA se reporta una tasa de readmisión hospitalaria de 8,6% en los primeros 3 primeros meses

y un 11% a partir de entonces, encontrando como FR del reingreso la DU ortotópica, así como el haber presentado complicaciones graves durante el postoperatorio inmediato. Hautmann et al¹⁸⁰., tras analizar 1000 CR con neovejiga ileal describió una tasa de complicaciones tardías del 40,8%, muy similar a la encontrada en nuestro estudio, aunque hay que decir, que nuestra tasa de complicaciones tardías es en el conjunto de todos los pacientes con diferentes DU y que el objetivo de este trabajo no es buscar FR de complicaciones postoperatorias y por tanto no analizamos si la DU es uno de ellos.

Según diferentes artículos encontramos que la complicación tardía más frecuente es la estenosis de la unión ureterovesical, siendo la principal causa de hidronefrosis y por tanto de pérdida de función renal^{179,180}. Nosotros estamos de acuerdo en estos hallazgos y encontramos una tasa del 13,7%, mientras que Hautmann et al¹⁸⁰., describen una incidencia variable en 10 años del 20 al 7%, según técnica de reimplante ureteroileal, con mejoría si realizan la técnica refluente de Wallace en vez de la antirrefluente de Le Duc. En nuestro caso las técnicas realizadas han sido indistintamente Wallace o Nesbit, según preferencia del cirujano. Sin embargo, otros grupos no han objetivado estas diferencias y reportan tasas del 2-10% a nivel general¹⁸¹.

La hernia incisional es una complicación frecuente tanto en cirugía abierta como laparoscópica. En nuestra serie objetivamos un 7,2% de eventraciones, coincidiendo con lo que se describe en la literatura en torno al 2-10%^{181,182}.

Hay que tener en cuenta que el cultivo de orina positivo es un hallazgo común en pacientes con CR, ya presenten neovejiga o ureteroileostomía¹⁸⁰.

En la serie de Madera et al¹⁸³., la tasa de bacteriuria fue del 78%, mientras que la tasa de sepsis urinaria fue sólo del 8%. Del mismo modo, Hautmann et al¹⁸⁰., sólo reportaron una incidencia tardía del 5%. Tasas más altas las reportan Harraz et al¹⁷⁹., representando la pielonefritis el 12,4% de los primeros reingresos hospitalarios y el 7,7% de los reingresos por segunda vez; así como Stimson et al¹⁸⁴., con tasas oscilantes entre 7,5 y 12,2%. Este riesgo es favorecido por un mal vaciamiento de las neovejigas o un estasis permanente por asas ileales largas.

Otra de la principales causas de complicaciones tardías es la obstrucción intestinal que puede ser debida a la estenosis de la anastomosis ileoileal, hernias paraestomales, adherencias intraperitoneales postquirúrgicas, carcinomatosis peritoneal o alteraciones por RT. La literatura muestra una tasa del 0,8 a 11%¹⁸⁵, siendo compatible con la descrita en nuestra serie del 7,5%, que es mayor que la descrita por Hautmann et al¹⁸⁰., donde se reporta sólo el 3,4%, pero menor que la reflejada en el artículo de Harraz et al¹⁷⁹., donde se objetiva hasta en el 11,9% como causa de reingreso.

Otras causas de reingreso por complicaciones tardías son los trastornos metabólicos como la acidosis metabólica muy frecuente en fases iniciales tras la CR, la perforación de neovejiga descrita en un porcentaje muy pequeño de casos y la formación de litiasis¹⁸⁰.

6.7. Aparición de segundos tumores durante el seguimiento tras CR.

Los sobrevivientes de un tumor pueden ser especialmente susceptibles a desarrollar ST primarios debido a una variedad de factores: genéticos, exposiciones a FR comunes y efectos tardíos de la QT y la RT¹⁸⁶. Además, dada la mayor duración de la supervivencia del cáncer en general, aumenta el porcentaje de supervivientes en riesgo, objetivando un ST en aproximadamente uno de cada 12 supervivientes de tumores comunes¹⁸⁷.

En la actualidad está bien establecido que los sobrevivientes de TV tienen un mayor riesgo de desarrollar un ST en comparación con la población general, con frecuencia aquellos tumores en relación con el tabaco, como el tumor de pulmón, de la cabeza o cuello¹⁸⁸.

Según un estudio de Donin et al¹⁸⁷., que utiliza datos de la SEER, se ha objetivado que el tumor de pulmón es el ST que más frecuentemente se diagnostica, representando el 18% de todas las segundas neoplasias, seguido del tumor colorrectal (12%), del cáncer de próstata (12%) y del TV (8%). La alta incidencia del cáncer de pulmón secundario en la población oncológica superviviente, probablemente se deba a varios factores, entre los que se encuentran la exposición al humo de tabaco y el tratamiento previo con QT y RT, que han demostrado estar asociados con un aumento de riesgo para el cáncer de pulmón.

Por otra parte, en diferentes estudios se ha reportado que los supervivientes de TV han demostrado la incidencia más alta de ST malignos, con tasas de incidencia del 19% y 34% a los 10 y 20 años respectivamente del diagnóstico. Después del TV, los supervivientes de tumores primarios a los que se les diagnostica más frecuente ST son los del cáncer renal, pulmonar,

próstático y colo-rectal; como se puede objetivar en el Gráfico 37¹⁸⁷. No obstante, no hemos encontrado muchas series que reporten estos datos tras la realización de CR, aunque la de Muller et al¹⁸⁶., se recogen sobrevivientes de TV (enfermedad $\geq T1$), objetivándose un riesgo del 60% de ST en comparación con la población general sin cáncer. Además, Muller et al¹⁸⁶. con TVMI se obtuvo una TIE de 1.60 para todos los ST, respecto a los dos estudios poblacionales previos, donde se objetivaron tasas de 1.17 y 1.13 para datos de la SEER¹⁸⁸ y de un registro alemán¹⁸⁹, respectivamente. Dado que los pacientes con TVNMI se incluyeron en estos dos estudios, se debe tener precaución cuando se comparan estos resultados con los obtenidos en la cohorte de Muller et al¹⁸⁶ o la nuestra. De hecho, no se puede excluir que los pacientes con TVNMI puedan haber presentado una menor exposición cancerígena y que se trataron menos con CR que los pacientes diagnosticados con un TVMI, lo que puede que haya contribuido a un menor riesgo general de ST.

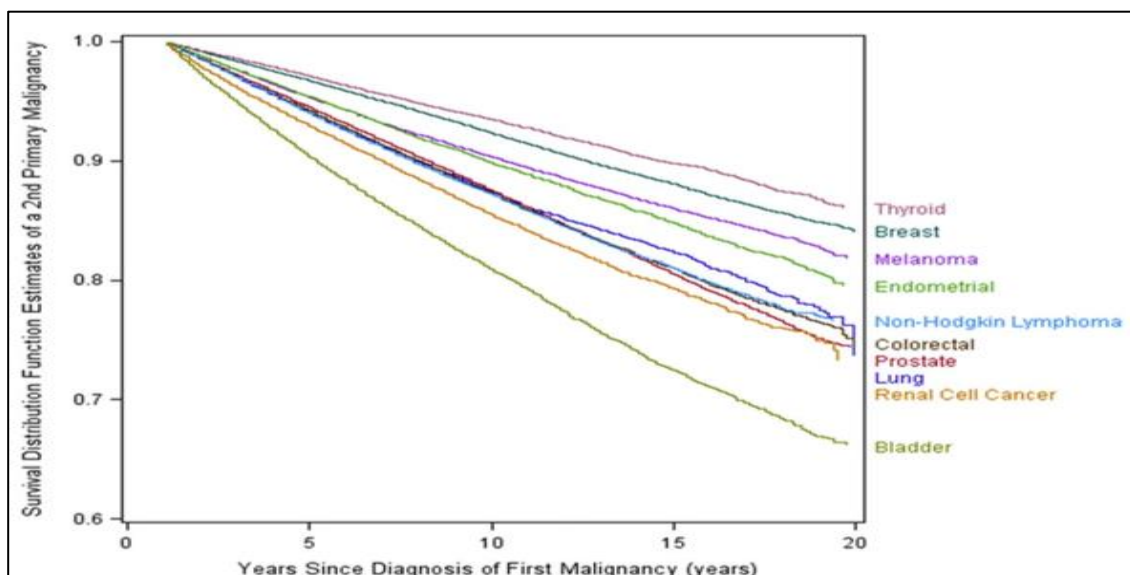


Gráfico 37: Supervivencia libre de aparición de ST por cada tumor primario¹⁸⁷.

En nuestro estudio, 81 pacientes (16,5%) desarrollaron un ST durante el seguimiento, de los cuáles cuatro presentaron dos tumores en distintos órganos y de diferente histología (85 ST). Este porcentaje es ligeramente mayor al de otras series como la de Hautman et al¹¹⁵., donde se reportan tasas de un 10% (79 de 788 pacientes). En nuestro caso, el ST más frecuente fue el carcinoma de pulmón (37,6%), seguido del colo-rectal y de urotelio superior (11,8%) (Tabla XXV. Resultados). Estos resultados son consistentes con estudios previos^{186,187}, donde se informa de un mayor riesgo de cáncer de pulmón en sobrevivientes de TV, con porcentajes descritos de hasta el 25%. Esto se explica porque tanto el TV como el cáncer de pulmón presentan los índices más altos de mutaciones somáticas que cualquier otro tumor maligno y ambos están fuertemente vinculados a la exposición del humo de tabaco.

Si comparamos la aparición de ST entre nuestra serie y la de Donin et al. (Gráfico 38)¹⁸⁷, podemos objetivar que en nuestro estudio encontramos en segundo lugar al cáncer colo-rectal con el mismo porcentaje que el tumor de urotelio superior y posteriormente al tumor renal, a los hematológicos y a los uretrales. Sin embargo, en la de Donin et al¹⁸⁷., encontramos en segundo lugar al tumor de próstata, seguido del cáncer colo-rectal, el renal y la mama. Esta distribución de los ST en una y otra serie se puede explicar en mayor medida a que son pacientes que están sometidos a un mayor número de revisiones clínicas que la población habitual debido a su tumor primario, con lo que diagnosticaremos un mayor número de tumores uroteliales y renales; además están sometidos a las pruebas de screening habituales, con lo que el diagnóstico de tumores de próstata, colo-rectales y de mama será más frecuente¹⁹⁰.

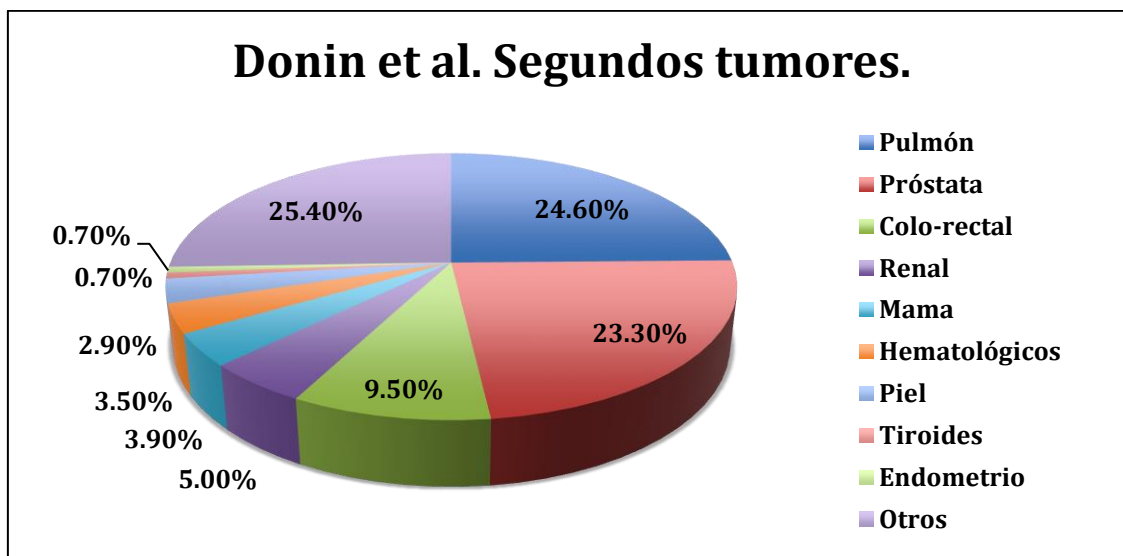


Gráfico 38: Lugares de aparición de ST según Donin et al¹⁸⁷.

Sin embargo, en el estudio de Muller et al¹⁸⁶., también encontramos el tumor de próstata en segundo lugar como ST más diagnosticado, sobre todo durante el primer año de seguimiento (44,5%), aunque creen que este hallazgo puede estar relacionado con el tratamiento quirúrgico del TVMI, ya que se ha descrito que hasta el 28,5% de los pacientes sometidos a CR presentan cáncer de próstata concomitante¹³⁰.

Es importante señalar que normalmente se observa una alta tasa de mortalidad asociada con las segundas neoplasias desarrolladas en el seguimiento oncológico, incluso superior a la de los pacientes diagnosticados de un solo tumor. Esto se debe seguramente, a que el cáncer de pulmón, que es conocido por ser particularmente letal, representa el mayor porcentaje de ST. Además, los pacientes con una segunda neoplasia maligna que recibieron QT previa para su primer tumor pueden no responder a una segunda línea de tratamiento sistémico. Por último, en algunas series, se ha observado que los pacientes con ST eran mayores que los pacientes con tumor único, con lo que

es posible que no toleren tratamientos más agresivos¹⁸⁶. En la serie de Donin et al¹⁸⁷. con 2.166.163 pacientes, se reportó que en pacientes con dos tumores, el 13% fallecía de su tumor primario mientras que el 55% fallecía de un ST y que la mayoría de los que morían por ST era por cáncer de pulmón (56,7%). De hecho, hasta 17.223 pacientes fallecieron por tumor de pulmón secundario, que es más que el número de casos de melanoma, TV, cáncer de tiroides, riñón o endometrio. Si nos fijamos en el TV, el porcentaje de muertes por tumor secundario en el global de las muertes por ST fue del 12,6% y el 11% de las muertes por tumor primario (Grafico 39). Si sólo tenemos en cuenta las muertes que acontecieron en pacientes con TV (14.058), objetivamos que el 12% se debió a segundo tumor y el 88% al propio TV. Si comparamos con nuestra serie donde tenemos un total de 311 pacientes fallecidos al final del seguimiento (63,5%), encontramos que el 72,4% se debió al TV y el 11,6% a ST, que es un porcentaje muy similar al que reporta Donin et al¹⁸⁷.

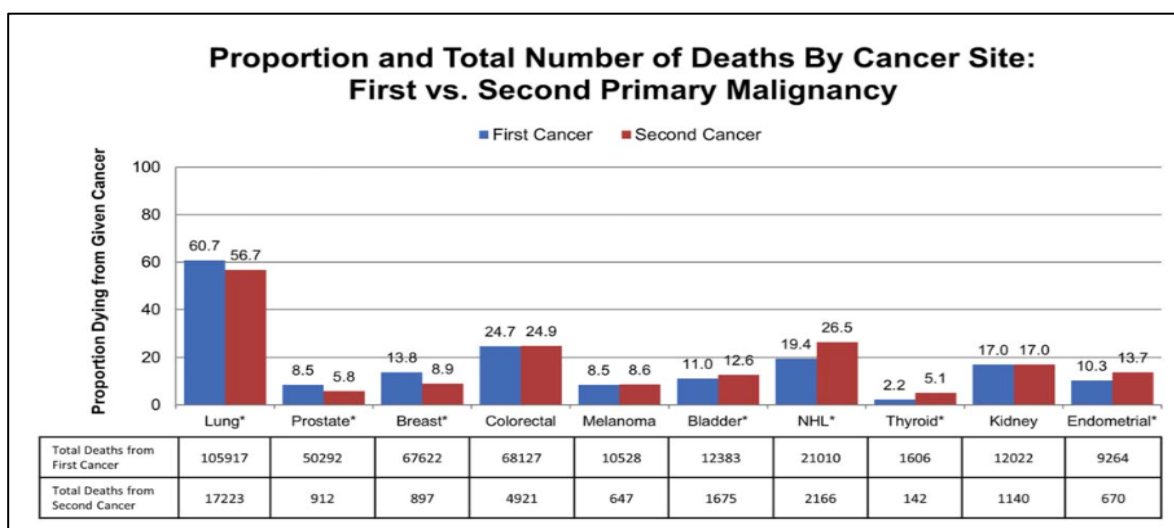


Gráfico 39: Porcentaje y total del número de muertes por localización tumoral: tumor primario vs segundo tumor.¹⁸⁷

6.8. Relaciones entre las características clínicas y patológicas con la supervivencia.

6.8.1. Supervivencia global y cáncer-específica.

Los primeros resultados de la CR indicaron que aproximadamente el 50% de los pacientes con TVMI se curaban y que la mayoría posteriormente morían de enfermedad metastásica dentro de los 3-4 años siguientes al diagnóstico. Se creía que esto era debido a que en el momento de la CR, la mitad de los pacientes presentan metástasis a distancia no visibles (micrometástasis). Durante los años 1960 y 1970, se probaron varios regímenes de RT preoperatoria, pero no pudieron demostrar ningún beneficio adicional. Desde principios de 1980, se han propuesto diversos protocolos de QT en monoterapia o en combinación para el tratamiento adyuvante de pacientes considerados de alto riesgo de desarrollar metástasis en base a los hallazgos patológicos en el momento de la CR¹⁰⁸.

A pesar de las mejoras en los cuidados perioperatorios, técnicas quirúrgicas, protocolos de QTAdy y NAC más efectivos y con menos efectos secundarios, el aumento de la SG y SCE ha sido pequeño, con tasas descritas en la literatura en torno al 40-60% a los 5 años de la CR, respectivamente¹⁹¹, aunque es muy heterogénea con series donde se incluyen o no el uso de NAC/RT preoperatoria y QTAdy o cuya indicación de CR no es sólo el TUV, que puede hacer variar la supervivencia. En nuestra serie tras finalizar el tiempo de seguimiento (media de 60,4 meses), 311 (63,5%) pacientes fallecieron por cualquier causa, con una mediana de supervivencia de 43 meses, obteniendo una SG a los 5 años del 45% y del 34,3% a los 10 años, que está dentro de los datos reportados por la literatura (Tabla

XLVIII)^{95,108,109,111,112,114,115,117-119,126-128,139,192-195}. En nuestra serie la MG estimada (Kaplan-Meier) a los 3 años fue del 46,5% y a los 5 años del 55%, de lo que se infiere que el período de mayor riesgo de muerte para los pacientes sometidos a cirugía está dentro de los primeros 5 años y con especial énfasis en los primeros 3 años. (Tabla XXVII. Resultados). Así se demuestra también en el artículo de Madersbacher et al¹¹⁴, falleciendo en los tres primeros años el 40% de los 507 pacientes de su serie.

TABLA XLVIII: SUPERVIVENCIA GLOBAL TRAS CR. REVISIÓN DE LA LITERATURA.					
	QT/RT (%)		Mediana tiempo seguimiento (meses)	5 años (%)	10 años (%)
	NAC	Ady			
Frazier^{*192}	29,4RT	-	-	48	33
Stein¹⁰⁸	4,5NAC	20QT	122,4	66	43
Mitra¹⁹³	5,2NAC	20QT	12,2	52	-
Segura Martín¹⁰⁹	-	-	37,5	35,2	25,84
Soloway¹³⁹	9,2NAC/5 RT	10QT	-	53	45
Ploussard⁹⁵	2,9NAC	20,7QT	32	57,5	-
Cheng¹¹¹	-	18,8QT/ 13,8RT	60	53	41
Sonpavde¹⁹⁴	-	31QT	63	47	-
Bassi¹¹²	-	-	48,5	54,2	-
Madersbacher¹¹⁴	-	8,5QT	31	59	37
Hautmann¹¹⁵	-	-	35	57,7	44,9
Nuestra serie^{**}	2,1NAC/7,4 RT	38,3QT	35	45	34,3
Herr¹²⁸	50 NAC	-	106,8	54	-
Dalbagni¹¹⁷	21,7 QT/ 6,3 RT	-	65	45	-
Nishiyama^{*118}	-	-	45,6	68	-
Takahashi¹¹⁹	22,8 NAC	25,5QT	52,8	58	48
Suk¹⁹⁵	-	24,2QT	15	67,4	-
Leliveld¹²⁶	-	-	-	44,1	-
Patel¹²⁷	-	-	62,5	53,2	-

**Incluye un 7,9% de pacientes con TV distinto al de células transicionales. Frazier también incluye un porcentaje diferente de células transicionales, analizando ADC y CE de vejiga, pero no indica porcentaje.*

***Los porcentajes de QT y RT preoperatoria realmente son pacientes que inicialmente rechazaron cirugía por diferentes motivos y se aplicaron otras terapias no considerándose neoadyuvantes y finalmente se rescataron con cirugía.*

Además, algunos autores refieren que la SLR en estos tres primeros años tiene alta correlación con la SG a los 5 años. Sonpavde et al.¹⁹⁴ reportan una SLR a los 2 y 3 años y una SG a los 5 años del 63, 57 y 47% respectivamente, objetivándose una fuerte correlación entre la SLR a los 2 y 3 años con la SG a los 5 años después de CR. De la misma manera, un estudio más actual en 2015 de Kim et al.¹⁹⁵ describen tasas algo mayores de SLR a los 2 y 3 años y SG a 5 años, siendo del 76, 71 y 67,4% respectivamente, pero también con alta correlación entre las mismas. Esta correlación era constante e independientemente del pT y de la QTAdy.

Una vez superado este límite de tiempo, parece que la probabilidad de supervivencia es mayor. Esto es lo que se denomina SC, que mide la probabilidad de que un paciente con cáncer sobrevivirá un número adicional de años, dado que el paciente ya ha sobrevivido durante un cierto número de años. Esto puede aportar información pronóstica e individualizada pudiendo ser útil en la monitorización del paciente. Aunque nosotros no hemos evaluado la SC, hay autores como Ploussard⁹⁵ que sí lo han hecho, describiendo en su trabajo tasas de SG y SCE a los 5 años del 57,5 y 67,7% respectivamente. Teniendo en cuenta supervivencia a 1, 2, 3, 5 y 10 años, las tasas de SG condicional mejoraron en +5,6 (60,7%), +8.4 (65.8%), +7.6 (70.8%), +3,0 (72,9%) y +1,9% (74,3%), respectivamente.

Si nos centramos ahora en la SCE, en nuestro trabajo encontramos que hasta un 43,5% de los pacientes habían fallecido por TV al finalizar el seguimiento, calculando unas tasas de SCE a los 3, 5 y 10 años del 59,9, 52,5 y 46,6% respectivamente, comparables a los datos reportados en la literatura que oscilan en torno al 50-70% a los 5 años (Tabla

XLIX)^{92,95,111,115,117,126,127,192,193,195}, aunque hay pocos estudios poblacionales sobre SCE. Además, las principales instituciones académicas, han informado en muchas ocasiones los resultados de SCE basados en el pT, lo que ha hecho dificultosas las comparaciones entre estudios. El BCRC, que incluía 21 instituciones académicas internacionales, informaron de una SCE a los 5 años después de la CR en 2012 de aproximadamente el 60% para todos los estadios patológicos¹⁹⁶. Este mismo grupo ha reportado en 2014 tasas de SCE a los 5 años del 68%⁹⁵. Además, entre los diferentes estudios sobre registros poblacionales que se han encontrado en la literatura se encuentran el estudio del Registro de Cáncer de Ontario¹²⁷, del Registro de Cáncer de Eindhoven¹⁹⁷ o del norte holandés¹²⁶ con SCE a 5 años del 33, 48 y 54% respectivamente. Así mismo, un estudio sobre los datos de la SEER de EE.UU. ha reportado una SCE del 64% a los 5 años tras CR¹⁹⁵.

En nuestra serie, de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento de TV, el 80% lo hicieron en los tres primeros años y el 92,4% en los 5 años post-CR, es decir, presentamos una MCE del 40,1% a los tres años (Tabla XXVIII. Resultados). Estos datos son superiores a los descritos en el trabajo de Soloway¹³⁹, Shariat⁹² y Ploussard et al⁹⁵., donde se obtuvieron una MCE del 20% a los 2 años en el primero o del 30,1 y 29,2% respectivamente a los tres años en los dos últimos; sin embargo, Mitra et al¹⁹³., también describe una MCE del 40% a los tres años.

No obstante, en nuestro trabajo objetivamos porcentajes de SCE ligeramente menores que en otras series, a pesar de tener tasas más altas de QTAdy (38,3%), quizás porque el criterio de indicación de la misma de los oncólogos ha ido cambiando con el tiempo, con inclusión de pacientes \geq pT2N0

al inicio del periodo, sin otorgar un aumento de SCE en estos casos. Además otro factor pronóstico a tener en cuenta es el estadio patológico, objetivando en nuestro estudio una de las tasas más altas de estadios con afectación extravesical, 32,6 y 21,4% de pacientes con pT3 y pT4 respectivamente. Así mismo, Dalbagni et al¹¹⁷. presenta porcentajes muy similares a nosotros, reportándose una SCE a 5 años del 56,8%, de las más bajas junto a Leliveld et al¹²⁶. en cuyo estudio se observan una de las mayores tasas de pT4 (25,7%).

Sin embargo, sí que objetivamos las mayores SCE en los artículos de Shariat⁹² Ploussard⁹⁵ y Cheng et al¹¹¹., con tasas de QTAdy en torno al 20-25% de los pacientes, menores que las nuestras, pero con estadios patológicos más favorables. De la misma forma, en la serie de Hautman et al¹¹⁵., se describen tasas de SCE de hasta 68,3% a los 5 años, sin tener influencia de NAC o QTAdy, pero presentan los menores porcentajes de afectación extravesical (23% pT3 y 10% pT4). Más tarde se explicarán tanto el estadio patológico como la QTAdy como factores pronósticos de SCE.

Además, no objetivamos grandes diferencias en cuanto a SCE entre las series que han aportado NAC/RT preoperatoria y las que no. De hecho, algunos trabajos como el de Shariat et al⁹². no encuentran la NAC como factor pronóstico de SCE ($p=0,07$) y SG, aunque Dalbagni et al¹¹⁷., si lo reportan en su trabajo.

TABLA XLIX: SUPERVIVENCIA CÁNCER-ESPECÍFICA TRAS CR. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

	QT/RT (%)		pT3/ pT4 (%)	Mediana tiempo seguimiento	5 años (%)	10 años (%)
	NAC	Ady				
Frazier ¹⁹²	29,4RT	-	28,1/17,1	-	59	46
Mitra ¹⁹³	5,2NAC	20QT	35/6	12,2	62	-
Ploussard ⁹⁵	2,9NAC	20,7QT	32/11,2	32	67,7	-
Cheng ¹¹¹	-	18,8QT/ 13,8RT	26/14	60	72	67
Shariat ⁹²	5 NAC	26QT/5RT	31/12	39	65,7	58,6
Hautman ¹¹⁵	-	-	23/10	35	68,3	61,7
Nuestra serie**	2,1 QT /7,4 RT	38,3QT	32,6/21,4	35	52,5	46,6
Dalbagni ¹¹⁷	21,7 NAC/ 6,3 RT	-	36,7/12,7	65	56,8	-
Kim ¹⁹⁵	3NAC	7,3QT/ 16RT	28,9/7,9	117	63,9	-
Leliveld ¹²⁶	-	-	27,9/25,7	-	54,6	-
Patel ¹²⁷	-	-	-	62,5	59,6	-

**Incluye un porcentaje diferente de TUV, analizando ADC y CE de vejiga, pero no indica porcentaje.*

***Los porcentajes de QT y RT preoperatoria realmente son pacientes que inicialmente rechazaron cirugía por diferentes motivos y se aplicaron otras terapias no considerándose neoadyuvantes y finalmente se rescataron con cirugía.*

6.8.2. Relación entre la edad y la supervivencia global y cáncer-específica.

Aunque se ha sugerido que la CR supone un beneficio de supervivencia para pacientes añosos seleccionados, generalmente no se les ofrece por el alto riesgo de morbilidad y mortalidad postoperatoria, ofreciéndose otras alternativas más conservadoras como la RT¹⁹⁸. Sin embargo, el estudio de Groossens-Laan et al¹⁹⁷., muestra que la CR se asocia con una mejor SCE, independientemente de la edad. Sin embargo, el aumento de la edad y la comorbilidad grave fueron predictores independientes para abstenerse de realizar la CR, con lo que hace pensar que la misma puede estar siendo infrutilizada en los ancianos y pacientes con alta comorbilidad, a pesar de ser la mejor opción de tratamiento para el TVMI en todos los grupos de pacientes.

Según los resultados de este trabajo, objetivamos que la edad avanzada es un factor pronóstico independiente de MG ($p=0,0001$), pero no de MCE ($p=0,11$), encontrando una mediana de SG y SCE para todos los grupos de edad, de 43 y 77 meses respectivamente. En nuestra serie hasta un 29,6% de los pacientes eran mayores de 70 años, lo cuáles presentan SG y SCE menores que las de los pacientes ≤ 70 años. De hecho, si estratificamos por decenios de edad, encontramos tasas menores de SG/SCE a los 5 años de 31,5/44,4% y 42,2/43,4% para los grupos de edad de 71-80 y >80 años respectivamente; que la de los grupos <50 , 51-60, 61-70 años, con tasas de SG/SCE del 61,3/63,1%, 58,6/61,3% y 47,5/51,3% respectivamente. (Gráficos 13 y 20. Resultados). Así mismo, la edad fue una variable estadísticamente significativa en el análisis multivariante de MG ($p=0,004$), pero no se obtuvo significación en el análisis univariante de la MCE ($p=0,12$) (Tablas XXX y XXXI. Resultados).

Al comparar nuestra serie con la literatura, en cuanto a la relación de edad con la SCE, nuestro trabajo se asemeja a otros como el de Hara¹¹³ o el de Antunes et al¹²⁰, donde en el análisis multivariante no se objetiva la edad como FR de SCE (HR 1,019 IC95%: 0,979-1,060, $p=0,36$ y RR 1,03 IC95%: 0,57-1,87, $p=0,910$, respectivamente). Así mismo, Dalbagni et al¹¹⁷, que estratifica también la edad por decenios, encontraron la edad como FR de SG en el análisis univariante ($p=0,01$), no siendo así en el multivariante ni para SG ni para SCE, encontrando una tasa de SCE a 5 años para <60 , 60-70 y >70 años del 60,1, 59,9 y 51,6% respectivamente (Gráfico 40).

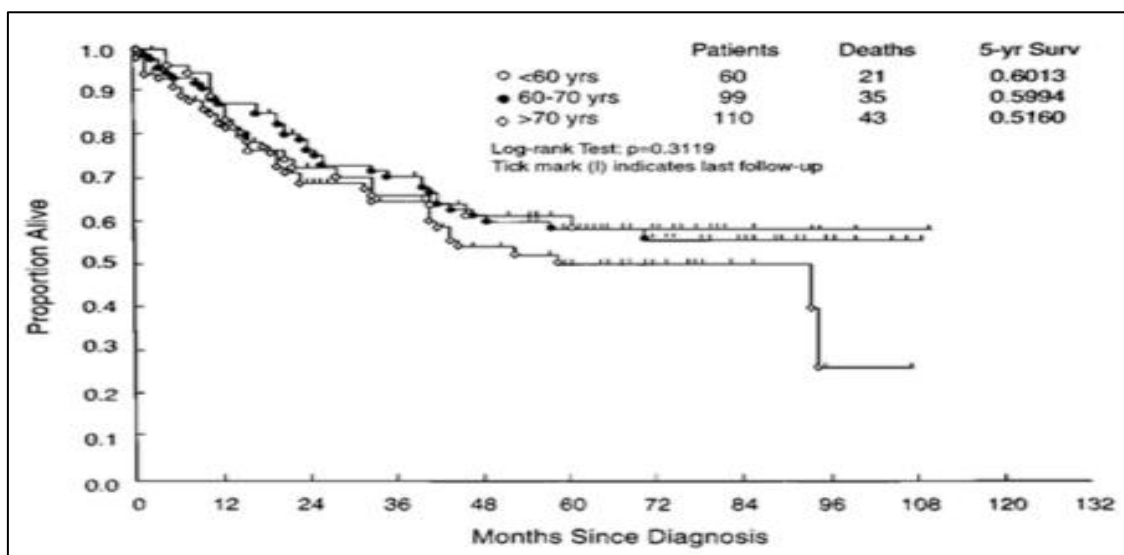


Gráfico 40: SCE de los pacientes tratados con CR, estratificada por edad¹¹⁷).

Por otra parte, Cheng et al¹¹¹ describieron nuestros mismos hallazgos, observaron la edad como factor pronóstico de SG ($p<0,001$), pero no de SCE ($p=0,19$), con tasas de SG a los 10 años del 59% para <61 años, 44% para pacientes entre 61-67 años y 25% para ≥ 68 años. Por el contrario, Leliveld et al¹²⁶, objetivaron esta asociación tanto en la SG ($p<0,001$) como en la SCE ($p=0,004$), con un riesgo de 4,6 y 3,5 veces de MG y MCE en el grupo de pacientes con edad ≥ 75 años.

De la misma manera, Frazier¹⁹² y Shariat et al⁹², reportaron la edad como FR de SCE. Este último, observó esta asociación tanto en el análisis multivariante preoperatorio (RR 1,007 IC 95% 1,004-1,031, $p=0,013$) como el postoperatorio (RR 1,016 IC95% 1,001-1,032, $p=0,041$).

A diferencia de la SCE, son varios los estudios que reportan la edad como factor pronóstico independiente de SG, encontrando en el de Martín Segura¹⁰⁹ y en el de Herr et al¹²⁸, una probabilidad de supervivencia mayor en enfermos con edad ≤ 65 años en comparación con los que superaban esta edad ($p=0,026$ y $p=0,005$ respectivamente). A los 60 meses de la cirugía la

supervivencia en los pacientes ≤ 65 años fue del 45,2 y 61%, respectivamente para los dos estudios, por un 26,4 y 42% en los mayores de esta edad. Nishiyama et al¹¹⁸, hizo esta misma observación, pero en pacientes < 70 años ($p=0,001$). Sin embargo, Bassi et al¹¹², no objetivó que los pacientes ≥ 70 años presentaran una peor SG que los menores de esas edad ($p=0,43$).

6.8.3. Relación entre el sexo y la supervivencia global y cáncer-específica.

Aunque la tasa de mortalidad del TV se ha mantenido sin cambios durante los últimos 35 años, el número de casos diagnosticados cada año casi se ha duplicado. Aunque los hombres tienen de 3 a 4 veces más probabilidades de desarrollar un TV, parece que son menos propensos a morir por la enfermedad. Sin embargo, el TV en las mujeres parece diagnosticarse en etapas más avanzadas con tumores más agresivos, siendo descrito en la literatura que el sexo femenino es un factor que confiere mal pronóstico tras la CR¹⁵. No obstante, estudios recientes han contradicho esta afirmación, ya que encontraron resultados de supervivencia tras CR comparables entre ambos géneros. De hecho, en nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias en cuanto a SG y SCE entre hombres y mujeres ($p=0,33$ y $p=0,22$ respectivamente), con medianas de SG y SCE de 45 y 90 meses para varones y de 27 y 45 meses para mujeres. Encontramos tasas de SG y SCE a 5 años de 45,5 y 53,1% para varones y de 35 y 43,8% para mujeres, respectivamente (Gráficos 14 y 21).

Estas diferencias entre estudios pueden explicarse por la heterogeneidad de las poblaciones de estudio, cohortes pequeñas, diferencias regionales y falta de homogeneidad de datos¹⁹⁹. Las comparaciones generales

utilizando datos del SEER indican que los varones tienen una mayor supervivencia relativa a 5 años que las mujeres (79,6% vs. 72%, respectivamente)¹⁹³. Estos resultados están en línea con estudios anteriores que mostraron peores resultados en pacientes de sexo femenino en comparación con los hombres tanto en TVNMI como en TVMI²⁰⁰. Sin embargo, Kluth et al²⁰¹., con 6497 hombres y 1605 mujeres, no encontró que el sexo femenino se asociara con mayor tasa de recurrencia en el análisis multivariable ($p=0,3$), pero sí con un mayor riesgo de MCE ($p=0,004$), pero con menor riesgo de mortalidad por otras causas respecto a los varones, encontrando tasas de MG y MCE a los 5 años de 12 y 24% para varones y del 10 y 28% para mujeres respectivamente. Es decir, las mujeres no experimentaban mayor recurrencia de enfermedad, pero si lo hacían, tenían más probabilidades de morir por TV. Esto podría ser explicado por la propia biología del tumor en las mujeres, con un comportamiento más agresivo. Así mismo, el estudio retrospectivo de Mungan et al²⁰²., que analizó >20000 pacientes con TV recogiendo datos del Registro de Cáncer de los Países Bajos entre 1989 y 1994, informó que las mujeres tenían más probabilidades de presentar TV en etapas más avanzadas confiriendo mayor MCE que los hombres. Harada et al²⁰³., también describiría diferencias significativas en la SLR entre hombres y mujeres tanto en el análisis univariante como en el multivariante (79,7% frente a 59,3% respectivamente, $p=0,032$), resultando ser un FR independiente junto con el pT y la pN.

Se cree que las diferencias hormonales podrían explicar la discrepancia entre la diferente biología tumoral entre géneros. Parece que en el urotelio normal de las mujeres se ha encontrado una mayor expresión de receptores de

estrógenos en el trigono vesical y en cuello en comparación con los hombres⁶. Shen et al. informó de que la expresión de los receptores estrogénicos en el TV se asociaba con mayor grado patológico²⁰¹. Otros estudios poblacionales han reportado que otra explicación para ello es el que el retraso diagnóstico en mujeres es importante, ya que muchas macrohematurias iniciales se tratan como infecciones del tracto urinario, por lo que se retrasa el tratamiento primario²⁰⁴.

Por otra parte, parece que las diferencias en la distribución por estadios patológicos entre los dos géneros explicarían parte de la desproporcionada MCE en mujeres. Sin embargo, tanto Kluth²⁰¹ como Mungan et al²⁰²., han demostrado que incluso tras ajustar por estadio patológico, las mujeres presentaban un peor pronóstico tras CR. En un estudio multicéntrico alemán de 2483 pacientes publicado en 2012, se objetivó que el sexo femenino tuvo un mayor riesgo de MCE en comparación con sus homólogos masculinos de manera independiente al estadio patológico²⁰⁰.

Sin embargo, a diferencia del resto de estudios donde siempre hay mayor proporción de varones que de mujeres, Mitra et al¹⁹³., ha realizado un trabajo de casos y controles para balancear los grupos y hacerlos comparativos, con 414 pacientes en cada rama. Los hallazgos de esta serie sugieren que aunque las mujeres presentan enfermedad en estadio superior, su comportamiento clínico no es significativamente diferente de los varones que tenían TV con características demográficas y clínico-patológicas similares. De hecho en el análisis emparejado no se objetivaron diferencias en la SCE ni SG entre casos femeninos y los controles masculinos ($p=0.34$ y 0.71 , respectivamente) (Gráfico 41), pero cuando no se emparejaban por parámetros

clinicopatológicos y demográficos, se observó que las mujeres tenían peores tasas de SCE y SG que los hombres ($p=0,001$ y $0,006$, respectivamente).

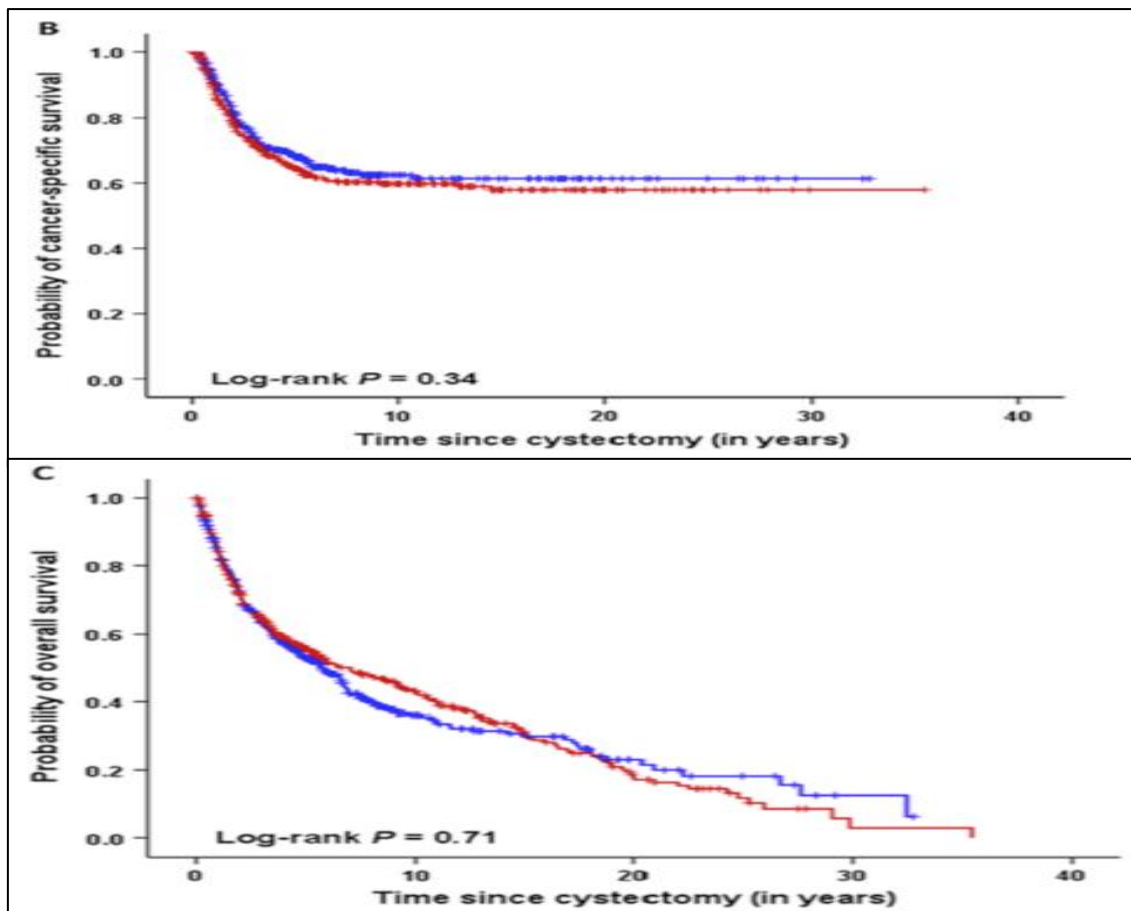


Gráfico 41: Curvas de Kaplan-Meier de SCE (B) y SG (C) según sexo (azul-varones, rojo-mujeres)¹⁹³.

Resultados similares al de Mitra et al¹⁹³. se han descrito en otros estudios, aunque no son trabajos balanceados. En algunos de ellos, como el de Patel et al.¹²⁷, se obtuvo peor SG y SCE en mujeres frente a hombres, pero sólo en el análisis univariante. En otros muchos estudios descritos en la literatura no se ha encontrado que el sexo sea un factor pronóstico independiente de SG y SCE tras CR tanto en el análisis univariante como en el multivariante, al igual que en la serie que presentamos^{109,111-113,117,118,120,126-128,139}.

En los últimos años, se han publicado dos artículos que muestran la heterogeneidad de resultados de la literatura hasta ahora. Soave et al¹⁹⁹, publicado en 2015 y analizando 517 pacientes, no revelaron diferencias significativas entre ambos géneros, confirmando que el estadio pT, la afectación linfática, la presencia de ILV y los márgenes quirúrgicos positivos se comportarían como principales factores pronósticos de SCE. Sin embargo, en un trabajo del francés Dabi, publicado en 2016 con 701 pacientes, se ha descrito que el sexo femenino está asociado a una mayor riesgo de recurrencia tumoral (RR=1,73) y MCE (RR=2,50), independientemente de otros factores pronósticos como el estadio y el grado tumoral, la presencia de márgenes quirúrgicos positivos y la afectación linfática. Han reportado tasas de SCE a 5 años del 80 y 63% para hombres y mujeres respectivamente ($p=0,001$) (Gráfico 42), aunque no han encontrado significación para la SG ($p=0,98$) (Gráfico 43)²⁰⁴.

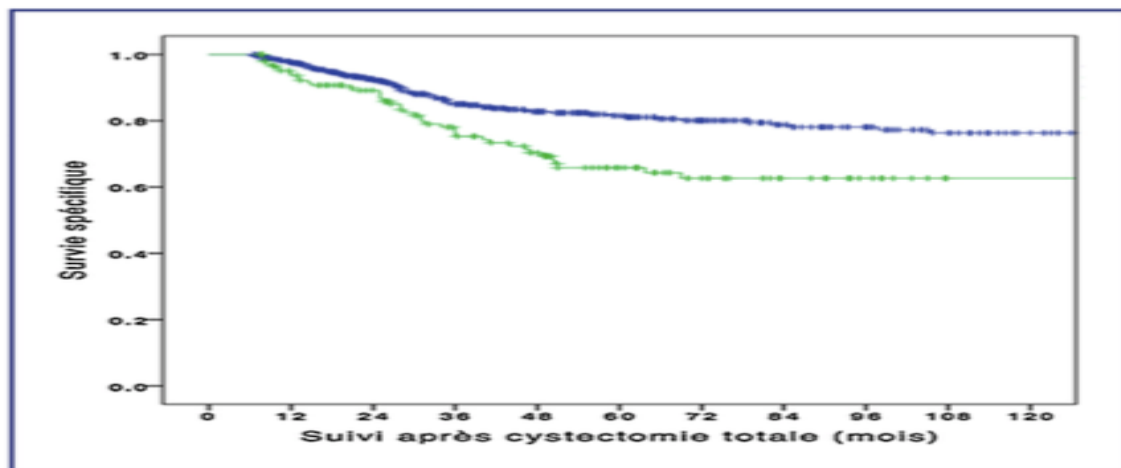


Gráfico 42: Curva de Kaplan- Meier de SCE según sexo ((azul-varones, verde-mujeres)²⁰⁴.

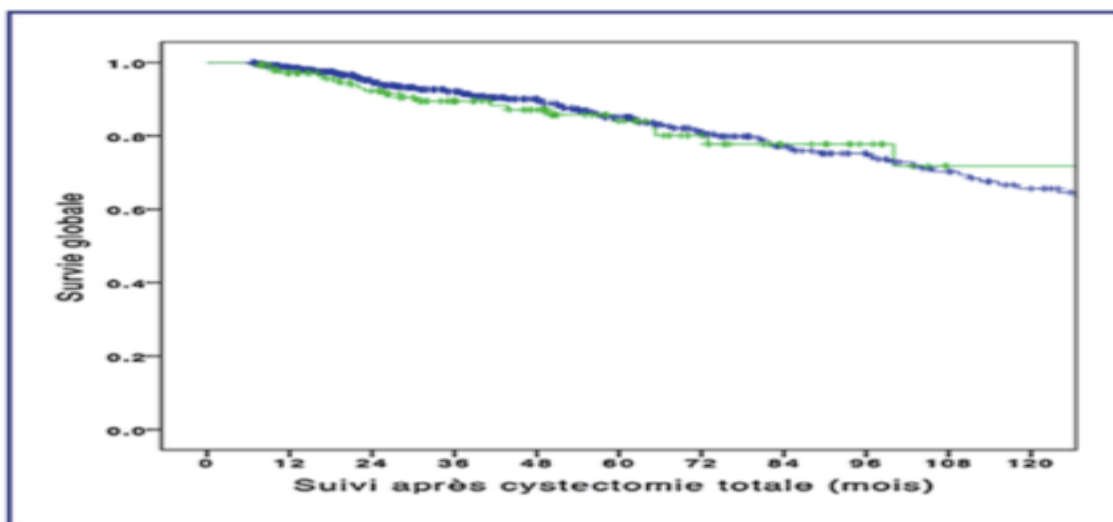


Gráfico 43: Curva de Kaplan-Meier de SG según sexo (azul-varones, verde-mujeres)²⁰⁴.

6.8.4. Relación entre la comorbilidad (ICC y ASA) y la supervivencia global y cáncer-específica

Debido a la edad avanzada y al perfil de comorbilidad frecuente de los pacientes con CV, los urólogos debemos encontrar un equilibrio entre los beneficios del tratamiento con los riesgos de la CR²⁰⁵. Se ha observado en algunos artículos publicados que la comorbilidad es un factor predictivo de supervivencia para varios tumores, incluido el CV^{206,207}. Esto coincide con lo objetivado en nuestro trabajo, donde objetivamos una relación estadísticamente significativa ($p=0,000$) entre el ICC y el ASA con la SG, y entre el ICC ($p=0,02$) y el ASA ($p=0,000$) con la SCE. En este caso hemos utilizado dos índices para medir la comorbilidad, el ICC y el ASA. Según el primero, podemos encontrar tasas de SG y SCE a 5 años de 30 y 51,2% para los pacientes con mayor comorbilidad (puntuaciones ≥ 3) (Gráficos 15 y 22). Si lo evaluamos con el ASA, encontramos tasas de SG y SCE a 5 años del 30,6 y 42,5% para los ASA III, respecto a los ASA IV donde no se encuentran supervivientes (Gráficos 16 y

23). En el análisis multivariante de SG (Ver tabla XXX. Resultados), el ICC no resultó significativo como FR independiente para la MG ($p=0,38$), pero sí lo fue el ASA ($p=0,000$). Sin embargo, en el análisis univariante de SCE (Tabla XXXI. Resultados), ninguno de los dos índices de comorbilidad se comportaron como factores pronósticos independientes de SCE.

Estos hallazgos se asemejan a los hallados en el estudio de Segura Martín et al¹⁰⁹, donde se observaron que aunque la probabilidad de SG fue mayor en pacientes sin enfermedades crónicas asociadas en relación con los que sí la presentaban, estas diferencias no llegaron a alcanzar niveles de significación estadística, a diferencia del estudio de Leliveld et al¹²⁶, donde los pacientes con más de 2 patologías tenían un riesgo 1,6 y 1,7 veces mayor de MG y MCE ($p=0,02$ y $p=0,013$, respectivamente). En cambio, en el trabajo de Segura Martín et al¹⁰⁹, el riesgo anestésico sí que influyó progresivamente en una menor probabilidad de SG, de modo que a los 5 años los ASA I presentaron una supervivencia del 58,5%, los ASA II del 32,4%, los ASA III del 43,8% y los ASA IV del 5,5% ($p<0,0005$) (Gráfico 44). Sin embargo, Louis-Johnsun et al²⁰⁸, en el análisis multivariante no encontraron asociación entre puntuación ASA, la SLR y la SG.

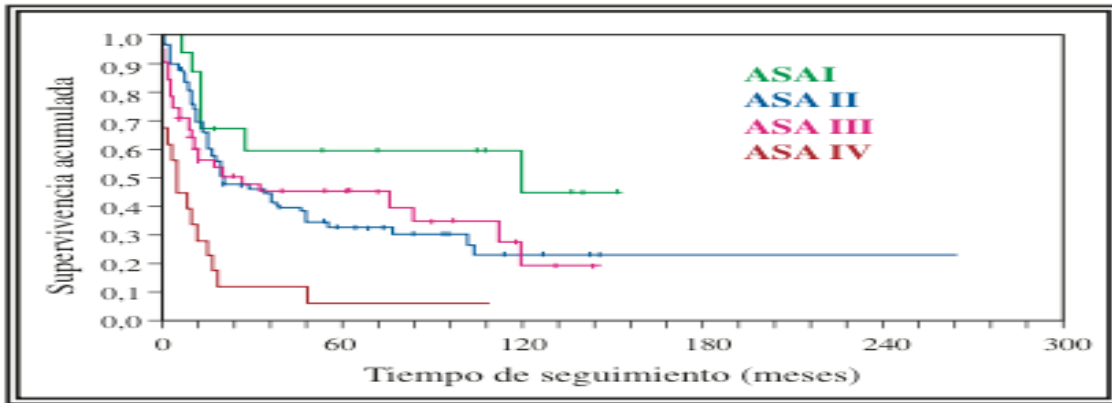


Gráfico 44: Curvas de SG (Kaplan-Meier) según riesgo anestésico¹⁰⁹

Si nos centramos ahora en el IIC, encontramos varios artículos como el de Grossens-Laan et al¹⁹⁷ y Koppie et al²⁰⁷, con 779 y 1121 pacientes respectivamente, donde sí se han reportado asociación pronóstica entre la comorbilidad medida según este índice y la SG. Así mismo, se reportan en el estudio de Sun et al²⁰⁹, con 4991 pacientes recogidos del SEER, tasas de SCE a 5 años del 70,7, 67 y 61% para los pacientes con un IIC de 0, 1 y ≥ 2 , respectivamente. Patel et al¹²⁷, encontrarían asociación entre el IIC y la SG ($p < 0,001$), pero no con la SCE, aunque se observó una tendencia a la significación ($p = 0,059$) (Gráfico 45).

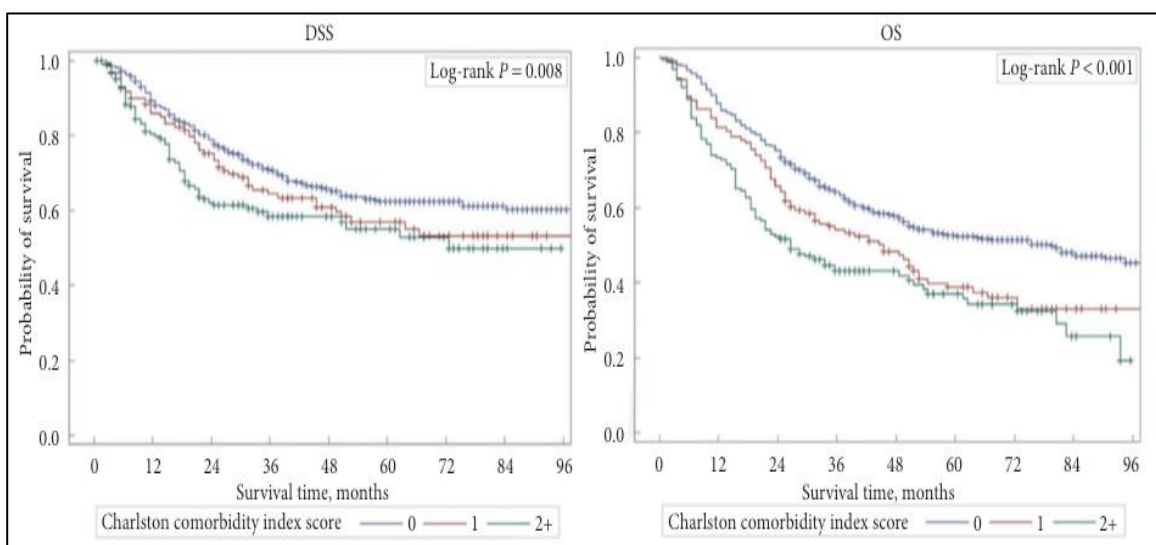


Gráfico 45: Curvas de SCE y SG estratificadas por el Índice de Charlson¹²⁷.

Sin embargo, el índice de comorbilidad óptimo para su uso entre los pacientes con CV sigue sin determinarse a partir de los estudios realizados hasta la fecha. De hecho, no se ha realizado ningún estudio prospectivo comparativo entre diferentes puntuaciones de comorbilidad en pacientes con CV²⁰⁷. Un estudio de Boorjian et al²⁰⁵., publicado en 2013, donde se analizaron 891 pacientes observó, tras comparar varios índices que miden comorbilidad (ASA, Charlson, ECOG y Elixhauser), que la puntuación ASA tuvo el mayor valor predictivo relativo de mortalidad a 90 días después de la CR. Por otra parte, mientras que diversas medidas de comorbilidad han mejorado significativamente la predicción de SG a los 5 años de la CR, se reportó que el ICC fue el único índice asociado estadísticamente significativo con la MCE por TV a los 5 años²⁰⁵.

Quizás la comorbilidad como factor pronóstico de supervivencia, se puede explicar porque en los pacientes con alta comorbilidad, ésta puede ser causa directa de muerte o de aumento de complicaciones^{205,206}. De hecho, para el TV un aumento de la comorbilidad se ha asociado con una disección más limitada de los ganglios linfáticos en la CR, una estancia postoperatoria más larga, una tasa de reingresos más alta después de la cirugía y una disminución en la administración de QTAdy²⁰⁷.

6.8.5. Relación entre la hidronefrosis y la supervivencia global y cáncer-específica.

Múltiples estudios han confirmado que la hidronefrosis se asocia con una etapa avanzada del TV, con participación de la capa muscular hasta en el 70%-90% de los casos¹⁴⁷. Se ha analizado la importancia de la hidronefrosis

preoperatoria en los resultados oncológicos tras CR, con hallazgos hasta ahora contradictorios^{112,210-212}. Además, aunque la UPO asociada con el TVMI ha sido considerada como un factor de mal pronóstico, muchas de estas consideraciones se han hecho sobre series de tratamiento con RT¹¹².

En nuestra serie, encontramos que la hidronefrosis se comporta como factor pronóstico de SG y SCE ($p=0,000$ para ambas), con peores supervivencias que aquellos que no la presentan en el momento de la CR, encontrando una mediana de SG y SCE global de 43 y 77 meses respectivamente. En este trabajo, hasta el 29,4% de los paciente tenían hidronefrosis, ya fuera unilateral o bilateral, objetivándose tasas de SG y SCE a los 5 años del 32,6 y 41,1% respectivamente; frente a tasas de 49,7 y 56,7% en aquellos pacientes que no presentaban dilatación ureteral (Gráficos 17 y 24. Resultados). Sin embargo, no hubo diferencias si se analizaba separadamente la hidronefrosis unilateral frente a bilateral ni en SG ni SCE ($p=0,329$ y $p=0,261$). La hidronefrosis se comportó como variable estadísticamente significativa en el análisis multivariante de MG ($p=0,01$), pero no se obtuvo significación en el de MCE ($p=0,17$) (Tabla XXX y XXXII. Resultados).

En tres estudios, se ha analizado únicamente el valor predictivo de la hidronefrosis preoperatoria. El artículo de Liebovitch et al²¹⁰., es el primer trabajo donde se hace mención a la hidronefrosis como factor pronóstico de supervivencia tras CR, con una serie de 122 pacientes, donde se objetivó en el análisis multivariante que la hidronefrosis no sólo estaba asociada al aumento del estadio patológico y de la afectación ganglionar, sino también a la disminución de la SG de pacientes pT3 o pT4. Sin embargo, Haleblan et al²¹¹. en su trabajo de 415 pacientes, encontró que la hidronefrosis era un indicador

de aumento de estadio patológico, pero si se estratificaba por estadios, no predijo una disminución de la supervivencia. Bartsch et al²¹³., en su serie 788 pacientes, confirmó la hidronefrosis como predictor de incremento de pT y de pN, encontrándolo en el análisis multivariante como factor independiente de SLR, siendo ésta del 69,3% para los que no presentaron UPO frente al 42,3% del los que sí lo hicieron ($p < 0,001$).

Sin embargo, sería mejor analizar la hidronefrosis preoperatoria junto con otras variables pronósticas en pacientes con TV, como hacemos en nuestro trabajo, ya que obtenemos esta variable como factor pronóstico de SG y SCE, pero al incluir la misma junto con otras variables, sólo conseguimos demostrarlo para SG en el análisis multivariante. De la misma manera le sucede a Scrimger et al²¹⁴. que tras analizar 184 pacientes tras CR por TVMI, encontró la hidronefrosis como un predictor independiente de SG en el análisis multivariante ($p = 0,019$). Así mismo, Segura Martín et al¹⁰⁹, encontraron la misma relación entre la disminución de la SG y la presencia de hidronefrosis ($p = 0,023$), pero además con la presencia de niveles elevados de creatinina ($p = 0,048$), con una tasa de SG a 5 años del 25,3 y 27% en los pacientes con hidronefrosis y niveles altos de creatinina respectivamente, frente al 38,6 y 41,2% de los pacientes sin UPO y creatinina normal, respectivamente (Gráfico 46).

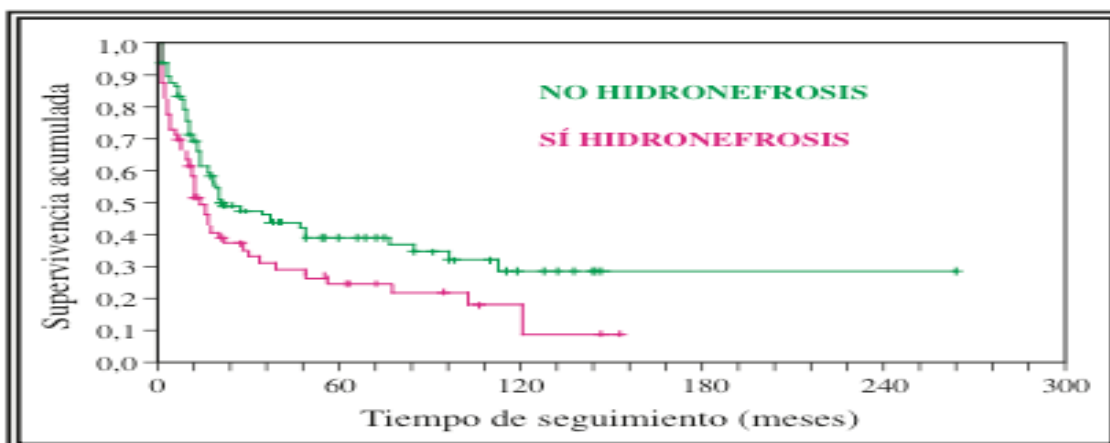


Gráfico 46: Curva de SG en pacientes con o sin hidronefrosis¹⁰⁹.

Si nos centramos en SCE, a diferencia de nuestro trabajo donde no objetivamos relación con la hidronefrosis en el análisis multivariante, el artículo de Mitra et al¹⁹³, sí que observa esta asociación tanto para SCE ($p=0,014$) y SG ($p=0,043$), pero sin existir diferencias entre sexos ($p=0,54$), encontrando tasas de SCE y SG a 5 años del 51 y 44% para los pacientes con hidronefrosis respectivamente, y del 65 y 55% para aquellos pacientes sin ella; tasas algo más altas que en nuestro trabajo.

Sin embargo, en los estudios de Bassi et al¹¹² y Frazier et al¹⁹², la hidronefrosis presentó significación estadística en la análisis univariante, pero no en el multivariante para SG ($p=0,49$ y $p>0,05$ respectivamente). Yang et al²¹², reportaría lo mismo que los autores previos, pero no para SCE ($p=0,91$), aunque sí que objetivaría significación estadística para los niveles de creatinina ($p<0,001$), describiendo que los niveles de Cr entre 1,5-3 y >3 tienen 3,1 y 6,3 veces más riesgo de MCE que los niveles de Cr $<1,5$.

Además, parece que no hay diferencias en cuanto a supervivencia entre que la hidronefrosis sea uni o bilateral, como hemos objetivado en nuestro

estudio tanto para SG o SCE, o en el de Bassi et al¹¹²., donde se ha descrito una SG a 5 años del 48 y 56% para pacientes con hidronefrosis unilateral y bilateral respectivamente, sin significación estadística. Sin embargo, Haleblian et al²¹¹., reporta que la hidronefrosis bilateral empeora el pronóstico. Prueba de ello lo observamos en el estudio de Chapman et al⁹³, donde analizaron 308 pacientes estratificando la variable hidronefrosis en tres grupos, reportando diferencias estadísticamente significativas entre la media de SG de los pacientes sin hidronefrosis (46,3 meses, IC95%: 23.0-69,5), de los que presentan hidronefrosis unilateral (18,6 meses, IC95%: 8,2- 28,9, $p=0,004$) o bilateral (13,4 meses, IC95%: 0-26,8, $p = 0,001$) (Gráfico 47).

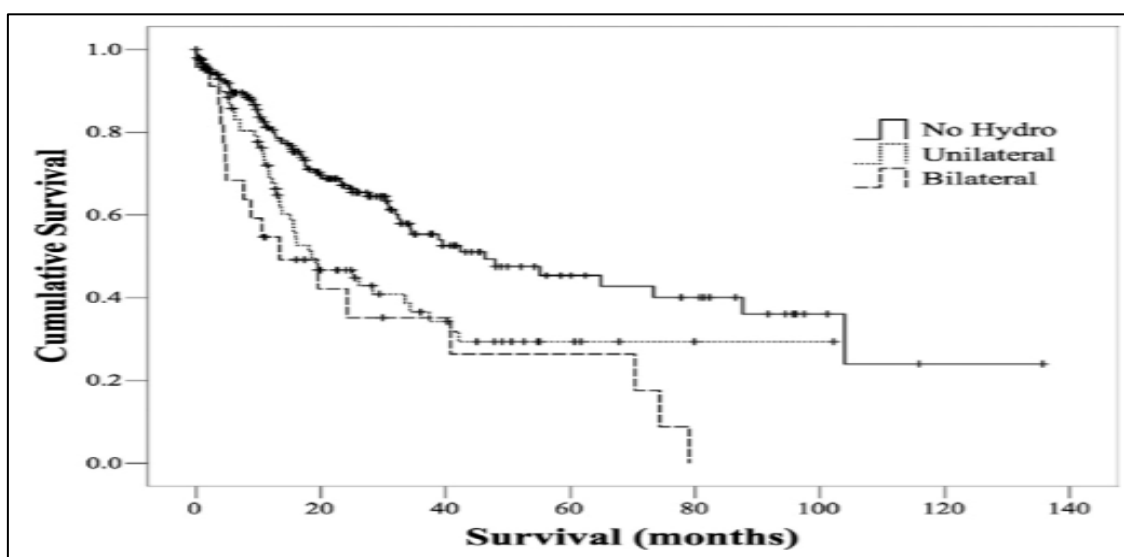


Gráfico 47: SG según el estado de la hidronefrosis⁹³.

Como hemos dicho previamente, la hidronefrosis preoperatoria predice una etapa avanzada del estadio patológico. Bartsch et al²¹³, observaron en los pacientes con hidronefrosis un porcentaje significativamente mayor de enfermedad extravesical (27,8% frente a 17,3%, $p<0,001$) y mayor afectación ganglionar (34,6% frente a 14,8%, $p<0,001$). Así mismo, Chapman et al⁹³, encontraron que la hidronefrosis preoperatoria no confería peor pronóstico en

los pacientes con pT0-3a,N0, con margen quirúrgico negativo tras la CR, pero sí en aquellos cuyo tumor estaba más avanzado o presentaba márgenes quirúrgicos positivos, pero con escasa significación estadística para predecir la afectación ganglionar (Gráfico 48).

En nuestra serie, de los pacientes con hidronefrosis, el 25,8% tuvieron enfermedad localizada (T0-T2) frente al 74,2% presentaron enfermedad extravesical (T3-T4) ($p < 0,0001$). La afectación ganglionar fue del 30,46% en los pacientes con hidronefrosis frente al 21,1% en los que no la tenían ($p = 0,004$). Por lo tanto, la presencia de hidronefrosis puede considerarse como un factor predictor de enfermedad avanzada, coincidiendo con otros artículos publicados.

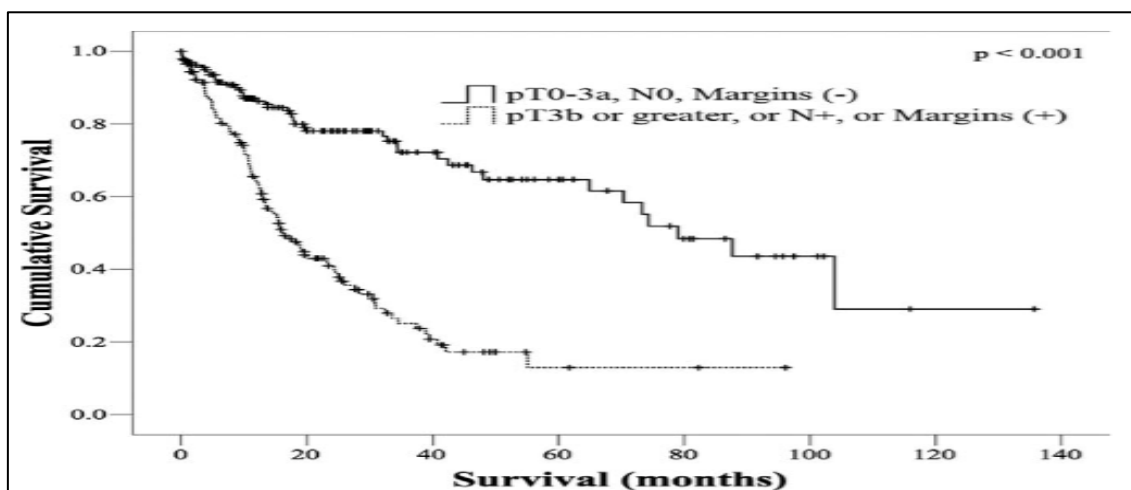


Gráfico 48: SG de pacientes con hidronefrosis preoperatoria y pT0-3aN0, márgenes negativos vs >pT3b o N+ o márgenes positivos⁹³.

6.8.6. Relación entre el grado citológico de la CR y la supervivencia cáncer-específica.

Los resultados de nuestra serie demuestran que a medida que la célula tumoral se torna más indiferenciada, disminuye la SCE de los pacientes, encontrando una SCE a los 5 años del 73,1% en los G2 y del 49,4% en los G3, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,02$) (Gráfico 26.

Resultados). Además, en el análisis univariante el grado de diferenciación G3 resultó significativo para predecir MCE ($p=0,03$) (Tabla XXXI. Resultados), aunque no se objetivó de esta manera en el multivariante ($p=0,91$) (Tabla XXXII. Resultados).

Mientras que el grado tumoral es uno de los determinantes más importantes de la recurrencia y progresión tumoral después de la RTU del tumor y/o inmunoterapia intravesical, se ha limitado el poder predictivo después de CR. Muchos estudios indican claramente una fuerte correlación entre el grado y estadio tumoral, pero muy pocos han identificado el grado del tumor como un predictor independiente de SCE del CV después de CR, en gran parte porque la mayoría de los pacientes sometidos a CR tienen enfermedad de alto grado¹⁹¹.

De esta manera, al igual que nuestro estudio, Shariat et al⁹² y Hara et al¹¹³, objetivaron que el grado citológico se comportaba como factor pronóstico de SCE tras CR en el análisis univariante, pero no se concluía así en el análisis multivariante ($p=0,07$; $p=0,79$) (Gráfico 49). Sin embargo, Bassi et al¹¹² y Antunes et al¹²⁰ no observaron diferencias estadísticamente significativas ya en el análisis univariante ($p=0,22$ y $p=0,093$).

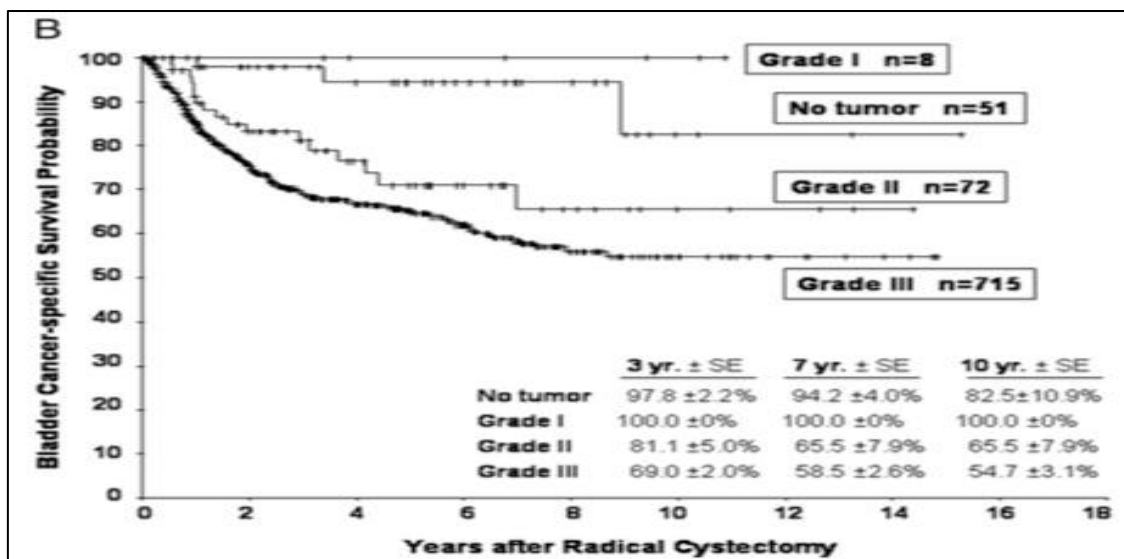


Gráfico 49: SCE según grado citológico⁹²

Por otra parte, Millar et al⁹⁴, sí que reportaron que el grado G3 es un FR independiente asociado a peor SCE ($p < 0,0001$), con un riesgo relativo de 1,81 (IC95%:1.33–2.47) de muerte por CV. Estos resultados son similares a los hallados en los estudios de Cheng et al¹¹¹, Nishiyama et al¹¹⁸ y Frazier et al¹⁹² donde se obtuvieron resultados estadísticamente significativos que determinan al grado tumoral como FR independiente de SCE.

Observando los resultados desiguales en la literatura sobre el impacto del grado citológico en la supervivencia de estos pacientes, es probable que, estas series no sean comparables por la variabilidad inter-observador (patólogo) y puede que los resultados de cada una de ellas solo sean de utilidad intra-estudio. Además, no existe un sistema de clasificación uniforme aceptado para el CV y en 2004 se ha publicado la clasificación de consenso ISUP de la OMS de los TUV, con lo que se ha cambiado el sistema de clasificación, aunque hasta que no se haya validado la misma en más estudios clínicos, habría que graduar los tumores mediante las clasificaciones de la OMS de 1973 y 2004¹⁹¹.

6.8.7. Relación entre el estadio local patológico de la CR y la supervivencia cáncer-específica.

El estadio pT se ha establecido claramente como uno de los predictores más importantes de SCE después de CR para el CV¹⁹¹. Los estudios de Shariat et al⁹² y Stein et al¹⁰⁸, han descrito tasas de SCE a 5 años en pacientes con tumor superficial (pT0-pT1) del 80-90 %, en los que invade el músculo (pT2) del 50-70% y en los que presentan enfermedad extravesical del 30-45 y 20-35%, dependiendo de si el tumor se extiende a la grasa perivesical (pT3) o a órganos adyacentes (pT4), respectivamente (Gráficos 50 y 51). Estos datos son comparables a los que se reflejan en nuestro trabajo donde encontramos una SCE a los 5 años de los pacientes con pT0 fue del 76,6%, del 78,8% en los pTa-T1-Tis, del 65% en los pT2, del 43,3% en los pT3 y del 21,1% en los pT4. Además estas diferencias son estadísticamente significativa ($p=0,000$) (Gráfico 27. Resultados). Así mismo, objetivamos que el aumento del pT de la CR resultó significativo para predecir MCE ($p=0,000$) en el análisis multivariante (Tabla XXXII, Resultados).

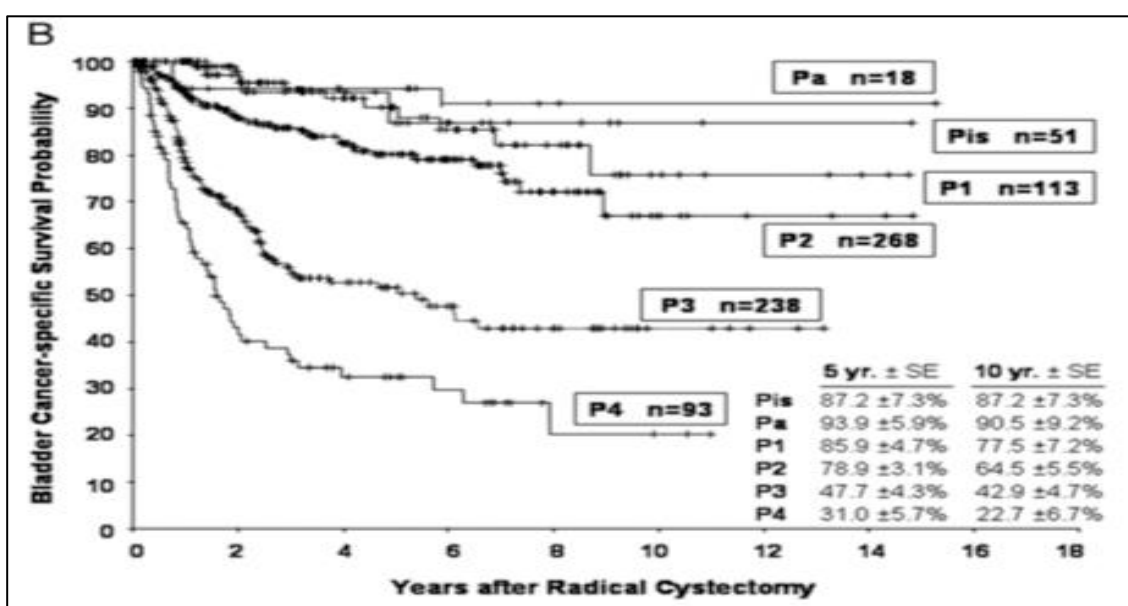


Gráfico 50: SCE tras CR estratificado por estadio tumoral patológico (Shariat et al.⁹²).

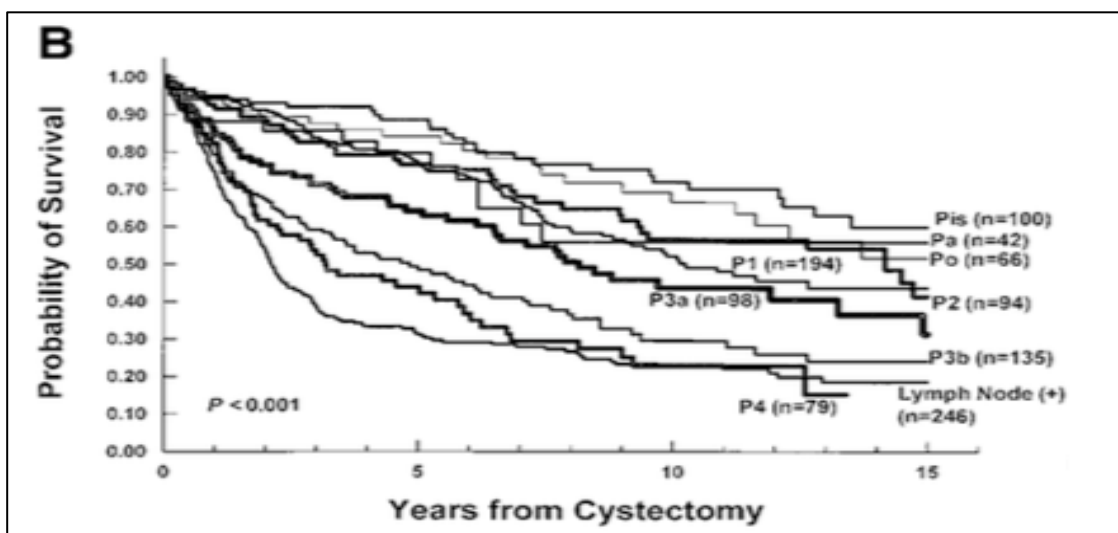


Gráfico 51: SCE tras CR estratificado por estadio tumoral patológico (Stein et al.¹⁰⁸).

Numerosas publicaciones coinciden en que el estadio patológico (pT y pN) es el factor pronóstico más importantes de SCE en los pacientes con TVMI tras CR, siendo claramente mejor la SCE en pacientes con enfermedad órgano-confinada y ausencia de afectación linfática^{94,109,117-120,127,139,192,195,203}. Por ello, para sistematizar la información y facilitar su análisis práctico, así como ayuda a decidir tratamientos complementarios en función de los resultados, se suelen dividir a los pacientes en diferentes grupos: a) pacientes con enfermedad localizada sin afectación ganglionar (39,7% de nuestros pacientes); b) pacientes con enfermedad localmente avanzada sin afectación ganglionar (28,2%); c) pacientes con afectación ganglionar independientemente del estadio (23,8%) y; d) pacientes con cualquier estadio sin información de la afectación ganglionar (7,5%). De esta manera, encontramos el estudio de Nishiyama et al¹¹⁸, donde se objetiva que la diferencia de SCE entre los tumores órgano-confinados (\leq pT2b) y los tumores extravesicales (\geq pT3) es notable, con una tasa del 70% de SCE a los 5 años en los primeros y del 50% en los segundos. Así mismo, en el artículo de Kim Suk et al¹⁹⁵, se puede ver

esta diferenciación entre los dos grupos, con tasas de SCE muy similares al artículo previo (Gráfico 52).

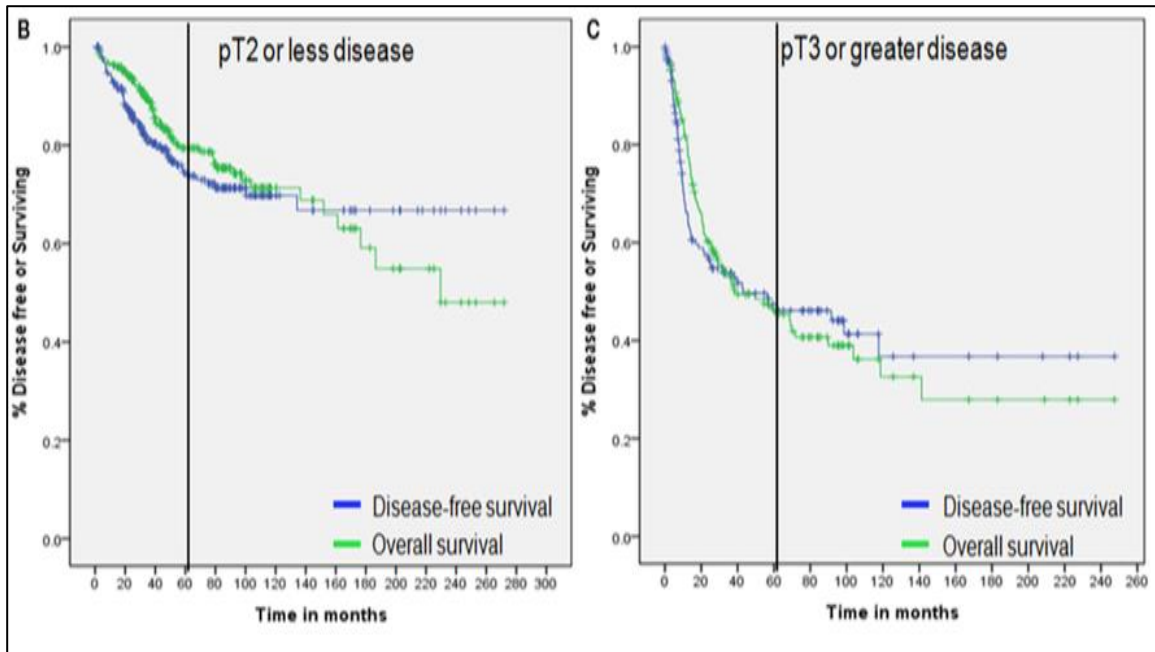


Gráfico 52: SCE y SG en pacientes con estadio patológico $\leq pT2$ (B) y $\geq pT3$ (C)¹⁹⁵.

Según Bassi et al¹¹², los siguientes grupos de pacientes (pT0, Ta, T1, Tis), (pT2, T3a) y (pT3b, T4) tenían tasas de SCE similares. Además, reporta que los pacientes sin tumor residual en la pieza de CR (pT0), tienen mejor SCE que aquellos con tumor residual, aunque los resultados de Thrasher no lo apoyan y reporta que los pT0 no confieren mejor supervivencia sobre los pacientes con estadio patológico similar al estadio clínico (en pacientes con tumores $\leq pT2$)²¹⁵. De hecho, en nuestro trabajo no objetivamos diferencias de supervivencia entre este estadio y los estadios superficiales (pTa-1-is) y el pT2 ($p=0,173$), aunque no es así entre los grupos (pT3-pT4) que constituyen la enfermedad extravesical ($p=0,000$).

Por otra parte, Palapattu et al²¹⁶, obtuvieron un 7% de pT0 en su serie, con una SCE a 5 y 10 años del 95% y 85% respectivamente, pero un 5% de estos pacientes murieron por CV. Además observaron que dentro de los dos primeros años tras CR podría esperarse al menos un 10% de recurrencia y un 5% de fallecimientos por este tumor, a pesar de la buena supervivencia del grupo. Así mismo, Kassouf et al²¹⁷, también comunicaron una muy buena supervivencia en pacientes pT0, pero de los 120 pacientes (11%) de su serie que presentaron este estadio, 9 (7,5%) murieron por CV con un seguimiento medio de 43 meses. En nuestra serie objetivamos una menor MCE por TV en el estadio pT0, con 8 pacientes fallecidos (1,6% del total de la serie) de los 34 pacientes pT0 de nuestra serie, con una SCE a los 5 años en este estadio del 76,6%.

La actualización de la clasificación del TNM en 2002, dividió los tumores pT2 en dos categorías: el TVMI que invade <50% de la capa muscular propia (pT2a) y aquel que invade > 50% de la profundidad de la muscularis propia (pT2b). Aunque en este trabajo no hemos realizado el análisis de supervivencia de acuerdo a estas subcategorías debido a que en los informes más antiguos de Anatomía Patológica no se reportaba esta subclasificación, varios estudios han comparado los resultados pronósticos entre los tumores pT2a-pT2b sin encontrar diferencias entre ambas categorías¹¹¹, aunque Volkmer et al²¹⁸, sí que obtuvieron diferencias entre estas dos categorías con una SCE a 5 años del 95,7-100% y 70%, respectivamente ($p=0,004$). Del mismo modo, en varios artículos recientes, no se ha informado de diferencias pronósticas en la subdivisión de los tumores pT3 en pT3a (invasión microscópica de la grasa) y pT3b (masa extravesical)¹⁹¹. Por ejemplo, Dalbagni et al¹¹⁷, confirma estos

datos reportando tasas de SCE a los 5 años del 62,6 y 58,2% para las categorías pT2a y pT2b, respectivamente y del 22,6 y 27,6% para las categorías pT3a y pT3b, respectivamente (Gráfico 53 y 54).

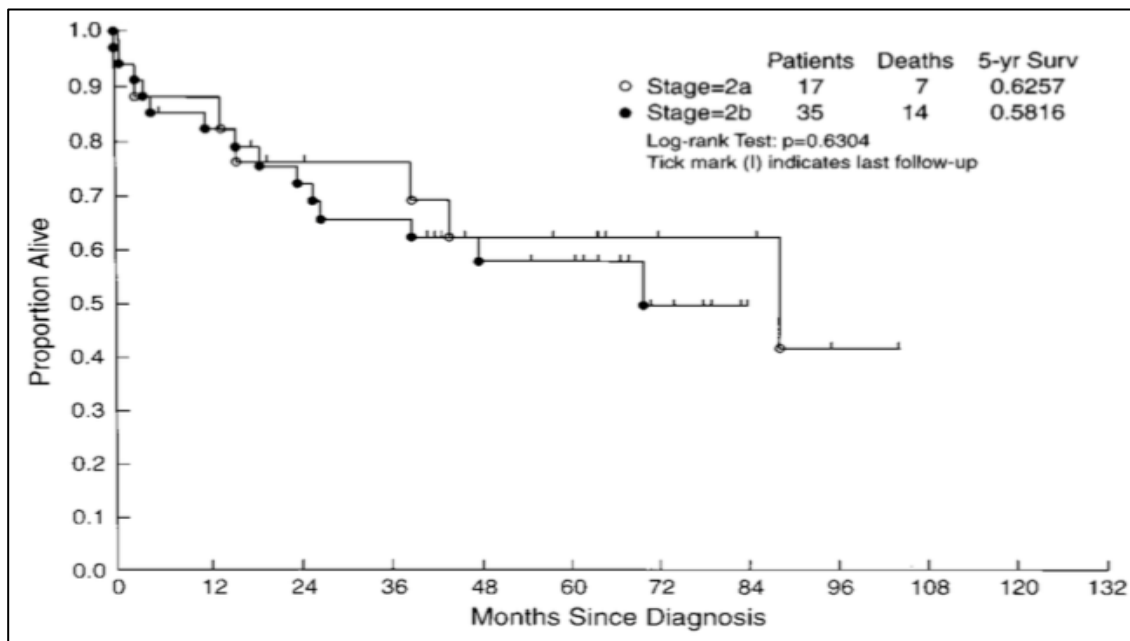


Gráfico 53: SCE a 5 años de pacientes con estadio tumoral pT2 (subclasificación pT2a y pT2b)¹¹⁷.

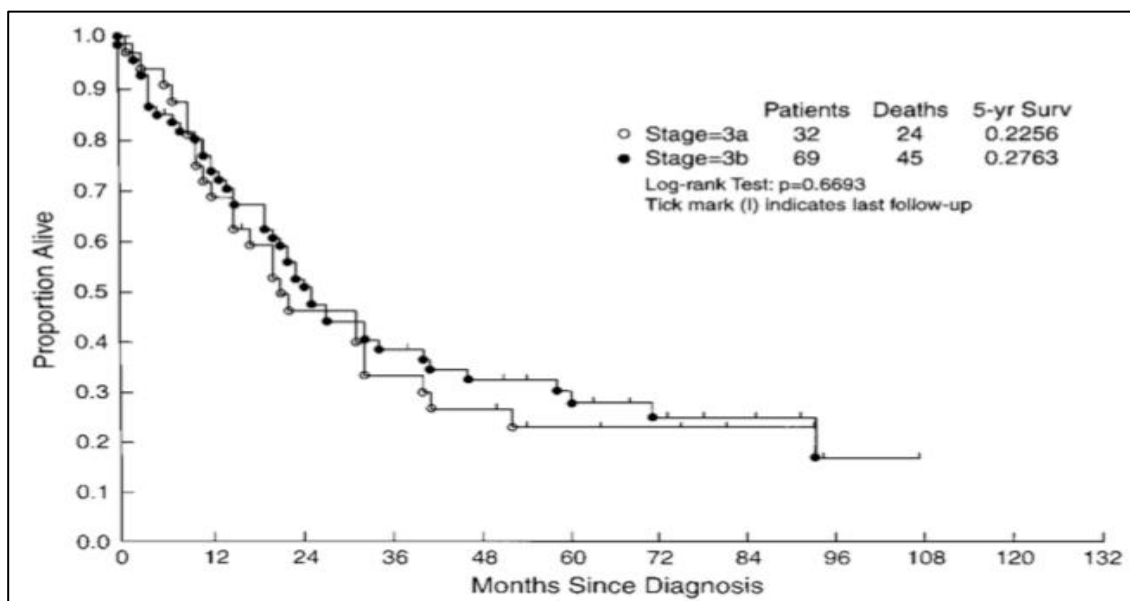


Gráfico 54: SCE a 5 años de pacientes con estadio tumoral pT3 (subclasificación pT3a y pT3b)¹¹⁷.

6.8.8. Relación entre el estadio patológico de los ganglios linfáticos (pN) de la CR y la supervivencia cáncer-específica.

Las metástasis ganglionares se dan entre el 20-25% de los pacientes que se someten a una LNPB durante la CR por TVMI y están asociadas con un mayor riesgo de recidiva local y progresión de la enfermedad²¹⁹. De hecho, diferentes series de pacientes con TVMI tratados con CR y LNPB han demostrado que hasta un 70-80% de los pacientes con recurrencia de la enfermedad eran previamente pN+, en comparación con el 30% de los pacientes con pN- y enfermedad extravesical^{92,220}. Además, según avanza el estadio patológico local, se objetiva mayor afectación ganglionar, con porcentajes de afectación linfática de hasta el 7,9% en los pacientes pT2 y del 34,5-41,7% en los pacientes con enfermedad extravesical en nuestra serie. Por ello, se recomienda hacer la CR lo antes posible, para evitar la progresión del estadio patológico y de la posible afectación ganglionar y con ello el empeoramiento pronóstico de la enfermedad.

Por tanto, la afectación linfática es un factor pronóstico independiente de SCE, describiéndose en la literatura una tasa de SCE del 15-35% a 5 años de la cirugía¹⁹¹, que coincide con la tasa del 25,2% que obtenemos en este trabajo (Tabla L)^{92,108,111,113,118-120,128,139}. Además, encontramos que en el análisis multivariante la afectación ganglionar se comporta con factor pronóstico independiente de MCE ($p=0,002$) (Tabla XXXII, Resultados). Por este motivo, la LNPB tiene un papel importante en la estadificación de la enfermedad y en la identificación de los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento adyuvante. Así mismo, pacientes con afectación linfática limitada, ganglios pequeños con baja carga tumoral y sin perforación de la cápsula presentan

mejor pronóstico y la LNPB puede ser curativa²²⁰. De hecho, en 1982, Skinner informó que la LNPB puede curar hasta un tercio de los pacientes con metástasis linfáticas²²¹.

TABLA L: SCE A 5 AÑOS EN PACIENTES pN0 FRENTE A PACIENTES pN+. REVISIÓN DE LA LITERATURA.		
	pN0(%)	pN+(%)
Nishiyama¹¹⁸	75,5	35,1
Hara¹¹³	76,5	22,7
Stein¹⁰⁸	69	31
Shariat⁹²	73,5	31,3
Herr¹²⁸	60	22
Antunes¹²⁰	54,5	20,3
Frazier¹⁹²	64,3	21,2
Cheng¹¹¹	78	28
Takahashi¹¹⁹	64	30
Soloway¹³⁹	65	18
Nuestra serie	62,6	25,2

Sin embargo, en la literatura encontramos el estudio de Dalbagni et al¹¹⁷, donde la afectación ganglionar en el estudio multivariante no se presenta como factor pronóstico de SCE (RR=1,64 (IC95%: 0,897-3,011), p=0,1080).

Hasta ahora, la evidencia reciente sugiere que el número de ganglios positivos afecta a la supervivencia en pacientes con afectación linfática. De hecho, aunque nosotros no hemos evaluado este parámetro, creemos que tiene mucho interés analizarlo. En una de las series donde se ha evaluado un gran número de CR en un solo centro, se reportó que la SLR a los 10 años para los pacientes con < 8 ganglios linfáticos positivos fue significativamente mayor que los que tienen ≥ 8 ganglios linfáticos positivos (40% vs 10%, respectivamente)¹⁰⁸. Además, también se ha objetivado que el número de ganglios linfáticos extirpados afectaba a la supervivencia no sólo de pacientes con pN+, sino también de los pN0¹⁹¹. Así mismo, Herr et al¹²⁸. analizaron los

datos de 322 pacientes con TVMI sometidos a CR y LNPB, encontrando mejoras de SCE en los pacientes con afectación metastásica con ≥ 10 ganglios extirpados (Gráfico 55), aunque también se objetivó una ventaja en pacientes con pN-, concluyendo que la extirpación de ≥ 10 ganglios en uno y otro grupo conllevaría supervivencias a 5 años del 69 y 34% respectivamente, mientras que la extirpación de menos de <10 ganglios suponía supervivencias de 52 y 9% respectivamente (Gráfico 56).

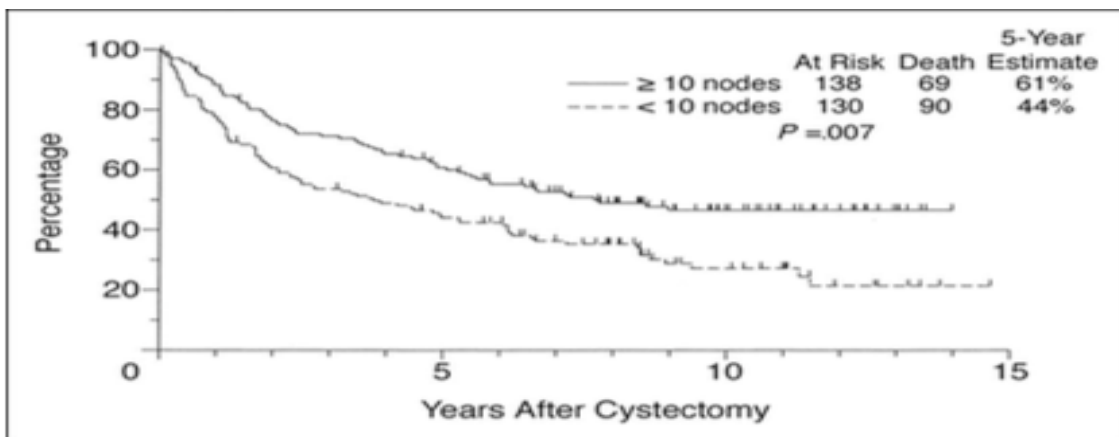


Gráfico 55: SCE tras CR según el número de ganglios extirpados en pacientes $N+$ ¹²⁸

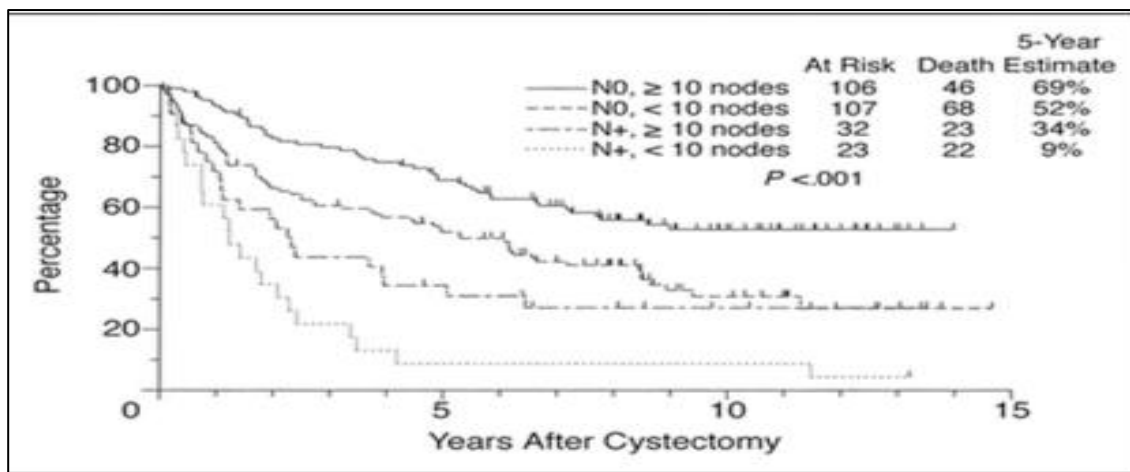


Gráfico 16: SCE tras CR según el número de ganglios extirpados tanto en pacientes $N+$ como $N-$ ¹²⁸.

Sin embargo, May et al²²² estudiaron los registros de 1291 pacientes y de acuerdo con Leissner et al²²³, observaron que extirpar ≥ 16 ganglios se asocia con una mejora de la SCE. En general se ha sugerido que al menos se deben obtener de 15-20 ganglios linfáticos para obtener algún beneficio oncológico^{108,191}.

Por otra parte, el número de ganglios obtenidos depende de la rigurosidad, la calidad y extensión de la linfadenectomía. Bochner et al²²⁴ evaluaron de manera prospectiva casos de CR para determinar qué factores pueden contribuir a la variabilidad en el número de ganglios reportados y sólo encontraron la extensión de la LNPB como factor que influenciaba en el mismo. Hasta la fecha, las normas de extensión de la linfadenectomía en la CR no se han validado. La noción de que cuando se disecan un mayor número de ganglios linfáticos se reduce al mínimo el riesgo de dejar micrometástasis en el retroperitoneo se ha apoyado en varios estudios, con una disminución de la recidiva local y mejoría de la SCE²¹⁹. De hecho, en la serie de Herr et al¹²⁸, la SCE a 5 años para los pacientes sometidos a LNPB estándar o extendida fue del 46 y 60%, respectivamente, con un 33% en aquellos donde no se realizó LNPB.

Otro concepto introducido actualmente y que tiene relevancia oncológica es la densidad de ganglios linfáticos, considerándose el número de ganglios linfáticos positivos para el número total de ganglios extirpados. Algunos artículos han sugerido una importancia pronóstica de este concepto, mientras que en otros estudios no parece tener un valor añadido sobre la información obtenida a partir de estadio ganglionar solo^{191,220}. Tanto en el estudio de Stein et al¹⁰⁸ como de Herr et al¹²⁸, se observó que los casos con una proporción de

un 20% o más de pN+ después de la LNPB tenían peor pronóstico en comparación con los casos con una proporción de menos de un 20%.

Por último, otro factor actual que se está estudiando y que nosotros no hemos podido analizar es la extensión extracapsular (ECE) de las metástasis linfáticas, reportándose como el factor pronóstico más importante en los pacientes pN+²²⁰.

En los pacientes en los que no existió información sobre la afectación ganglionar observamos que la supervivencia fue pobre. En este grupo se incluyeron las cistectomías cuyo único objetivo fue el tratamiento paliativo y, por lo tanto, no estaba justificada la disección ganglionar para no aumentar la morbilidad. Es probable que la mayoría de estos pacientes tuvieran afectación a este nivel.

6.8.9. Relación entre la administración de la quimioterapia y la supervivencia cáncer-específica.

Se han realizado muchos esfuerzos para mejorar los resultados oncológicos de la CR para los pacientes con TVMI mediante un manejo multimodal, incluyendo la administración de quimioterapia perioperatoria. A pesar de que existe un nivel 1 de evidencia científica que soporta el beneficio de NAC, el papel de la QTAdy para los pacientes con TVMI localmente avanzado (pT3/pT4) y/o ganglios positivos (pN+) sigue siendo controvertido²²⁵. En 2005 se publicó un metaanálisis donde se analizaron 500 pacientes de seis ensayos, aleatorizándose a recibir o no QTAdy tras CR, reportándose un 25% de reducción del riesgo relativo de muerte, aunque el poder del estudio fue bastante limitado²²⁶. Así mismo en 2014, Leow et al⁹¹, demostraba tras analizar

nueve ensayos aleatorizados un beneficio de SG con la QTAdy basada en cisplatino.

Sin embargo, en 2015 se acaban de publicar los resultados del estudio prospectivo aleatorizado de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC 30994), que compara la QTAdy con cisplatino inmediata vs la QT diferida tras CR. El problema de este estudio fue que se tuvo que concluir tras el reclutamiento de 284 pacientes de los 660 previstos inicialmente. A pesar de que no mostró una mejoría significativa en la SG, la SLR fue mayor con la QTAdy inmediata frente a la diferida (HR 0,54, IC del 95%: 0,4 a 0,73, $p < 0,0001$), con una tasa de SLR a 5 años del 47,6 y 31,8% con QTAdy inmediata y diferida, respectivamente. Por otra parte, la duración de la supervivencia después de la progresión fue mayor en el grupo de tratamiento diferido, con una supervivencia media de 2,31 años después del inicio del tratamiento en comparación con 1,11 años en el grupo de QTAdy inmediata. Estos resultados pueden explicarse por el hecho de que los pacientes que reciben QTAdy son peores candidatos para recibir QT adicional en el momento de la recaída (Gráfico 57)⁹⁰.

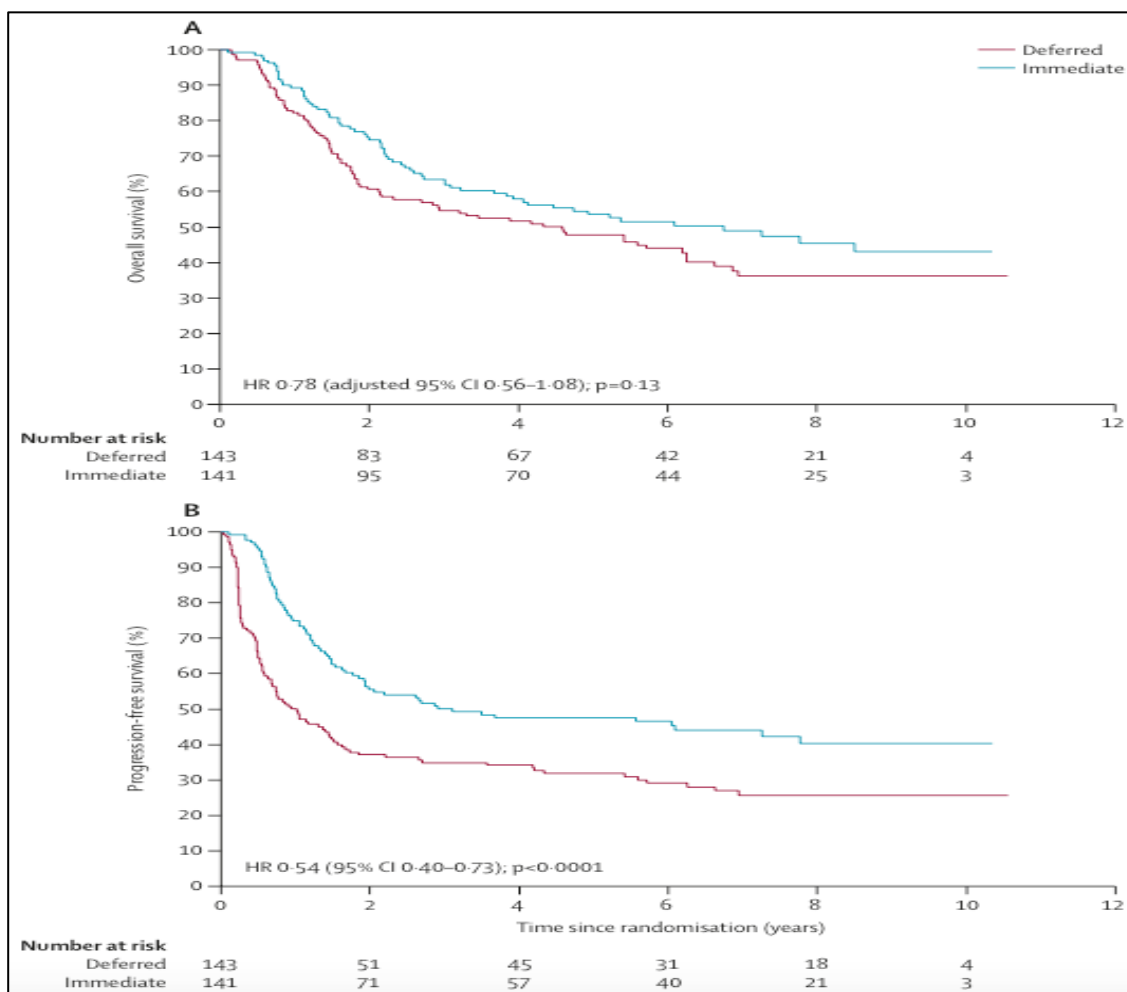


Gráfico 57: Supervivencia global (A) y supervivencia libre de progresión (B) tras CR estratificado por la administración de QTAdy inmediata o diferida⁹⁰.

Además, en los últimos años, a parte del trabajo de Stenberg et al⁹⁰, se han descrito otros dos ensayos aleatorizados de fase III para comparar QTAdy vs observación tras CR^{227,228}. Ninguno de estos estudios alcanzó el número previsto de pacientes calculados en el tamaño muestral, por lo que no hay ninguna conclusión definitiva que se pueda extraer. Sólo el estudio del Grupo Español de Oncología Genitourinaria mostró una gran ventaja en la SG del grupo con QTAdy en comparación con la observación²²⁷. Es probable que algunos pacientes puedan beneficiarse de la QTAdy, pero todavía no se sabe qué pacientes son los mejores candidatos. En el trabajo de la EORTC, se

observó una ligera ventaja en la SG para los pacientes pN0, pero este análisis de subgrupos se limita a un pequeño número de pacientes (Gráfico 58)⁹⁰. En el ensayo italiano, no se observaron diferencias entre los pacientes con o sin afectación ganglionar²²⁸. En el estudio retrospectivo no aleatorizado de Boström et al²²⁹, publicado a principios de 2016, donde se incluyeron 581 pacientes pertenecientes a la universidad de Toronto y de Turku, se reportó que los pacientes con enfermedad \geq pT3 y/o N + presentaban una mejor supervivencia en la cohorte de Toronto y que la QTAdy fue la principal razón de ello, dando lugar a una reducción significativa del riesgo relativo del 40% de muertes relacionadas con TVMI. Estos resultados están de acuerdo con los encontrados en el trabajo multicéntrico de Svatek et al²³⁰, donde se objetivó que la QTAdy mejoró la supervivencia en los pacientes de más alto riesgo (\geq pT3 y pN+).

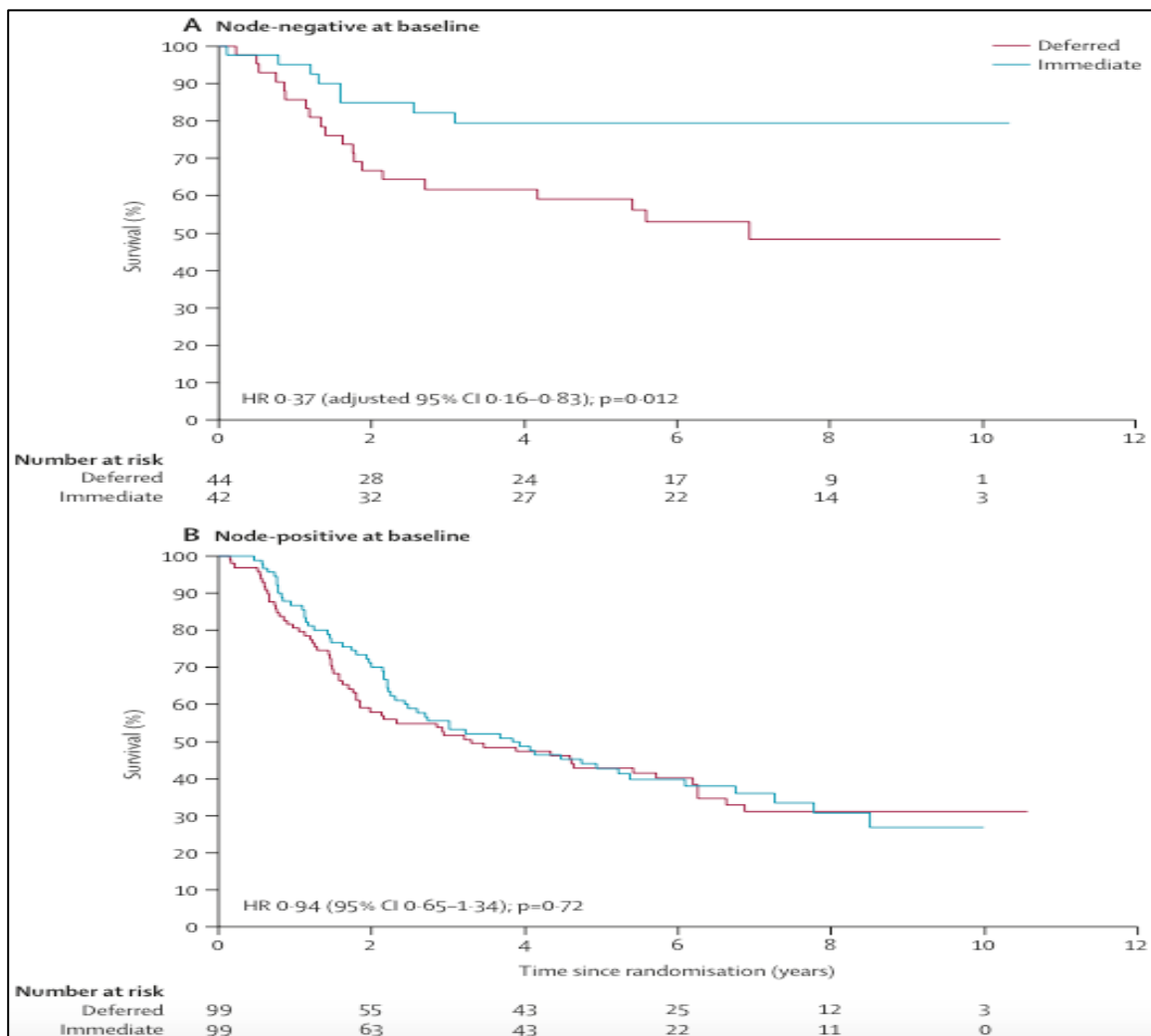


Gráfico 58: Curvas Kaplan-Meier de SG según afectación ganglionar en pacientes que recibieron QTAdy inmediata o diferida⁹⁰.

En nuestro estudio, encontramos que los pacientes que no recibieron QTAdy presentaron una tasa de SCE a 5 años del 61,7%, respecto a los que sí la recibieron que fue del 41%. Por tanto, la QTAdy confiere peor supervivencia a priori, ya que se utiliza en los pacientes con peor pronóstico. Sin embargo, si analizamos únicamente los pacientes con indicación de QTAdy según las guías clínicas europeas (pT3-pT4 y/oN+), no objetivamos diferencias estadísticamente significativas de SCE utilizando la QTAdy (p=0,52) (Gráfico 30. Resultados), con lo que encontraríamos resultados similares a Stenberg⁹⁰ o Cognetti et al²²⁸. No obstante, estratificando los pacientes por estadios

patológicos o afectación ganglionar objetivamos un aumento de SCE únicamente en los pacientes con pN+, similar al estudio de Svatek et al²³⁰; y a diferencia del estudio de la EORTC⁹⁰ y de Böstrom et al²²⁹. A pesar de estos hallazgos, debemos ser cuidadosos en nuestras conclusiones, ya que para poder evaluar de manera correcta la efectividad de la QTAdy sería necesario la realización de un análisis multivariante, dónde tuviéramos en cuenta variables de confusión y modificadoras del efecto (interacciones).

Además, en la literatura existen varios trabajos observacionales que se han realizado para rellenar el vacío de los estudios prospectivos. Galsky et al²³¹, realizaron el estudio retrospectivo más grande sobre TVMI, comparando la QTAdy vs la observación tras CR. Se alimentó la polémica al objetivar que la QTAdy se asoció con un beneficio significativo de SG en pacientes con tumores pT3/T4. No obstante, sus resultados podrían estar limitados por un sesgo de selección, ya que el beneficio para la QTAdy se podría justificar por una mejor situación basal de los pacientes incluidos en el brazo de intervención, con una disminución del riesgo de muerte por otras causas. Además, no se especificó si los pacientes, sobre todo en el grupo de observación, habían recibido algún tipo de QT en la progresión de la enfermedad, como se puede objetivar en el estudio de la EORTC⁹⁰.

Para hacer frente a esta limitación, Froehner et al²³², realizaron un análisis de riesgos competitivos utilizando datos de una sola institución, reportaron una disminución del riesgo de MG y MCE sin diferencias en términos de mortalidad por otras causas, entre los individuos que habían recibido QTAdy u observación, evitándose así el sesgo de selección. Además, se confirmó que el perfil de toxicidad de la QT basada en cisplatino era

aceptable, ya que no se observó ningún incremento del riesgo de eventos cardiovasculares letales.

Otro punto a clarificar es qué régimen de QT se debe usar y cuántos ciclos se deben dar. En el estudio de Galsky et al²³¹, los pacientes recibieron quimioterapia multiagente, pero los fármacos específicos no fueron identificados. La combinación de GC es la pauta más utilizada en el tratamiento adyuvante, pero sólo el estudio de Paz-Ares et al²²⁷, mostró una ventaja de supervivencia utilizando un régimen de CG más taxol. El ensayo italiano utiliza CG²²⁸; en el ensayo EORTC⁹⁰, la quimioterapia podría ser una de las tres opciones diferentes (MVAC, MVAC a altas dosis o CG). Por otra parte, debe tenerse en cuenta que un alto porcentaje de pacientes no puede recibir todos los ciclos previstos a causa de la toxicidad. Los cuatro ciclos previstos de QTAdy se administraron en el 62 y 72% de los pacientes en el trabajo italiano²²⁸ y en el de la EORTC⁹⁰, respectivamente. Además, en éste último, el 51% de los pacientes experimentaron reducciones de la dosis. En nuestro caso, al ser una serie histórica, el tipo de QTAdy ha ido cambiando con el tiempo, utilizando MVAC hasta el año 1999 y posteriormente GC, excepto en los casos de insuficiencia renal crónica o contraindicación a cisplatino en los que se utilizó carboplatino. Por otra parte, puesto que la valoración de la eficacia de la QTAdy en este estudio no era nuestro objetivo principal, no hemos recogido los ciclos a los que ha participado cada paciente, incluyendo en nuestra serie para el análisis de supervivencia todos aquellos pacientes que concluían al menos un ciclo de QTAdy.

Actualmente, cabe destacar el estudio multicéntrico y prospectivo de Vetterlein et al²³³, donde se informa de un beneficio tanto en SG como SCE de

los pacientes pT3/pT4 y/o pN+ con QTAdy inmediata tras CR frente a la observación. Se obtuvo una tasas de SG del 62,1 y 40,9% para el grupo con QTAdy y observación, respectivamente (Gráfico 59); y de SCE del 67,1 y 51,3% para ambos grupos, respectivamente (Gráfico 60). Además, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por otras causas entre los diferentes grupos de tratamiento, indicando que el uso de QTAdy no está asociada con efectos adversos no relacionados con el cáncer.

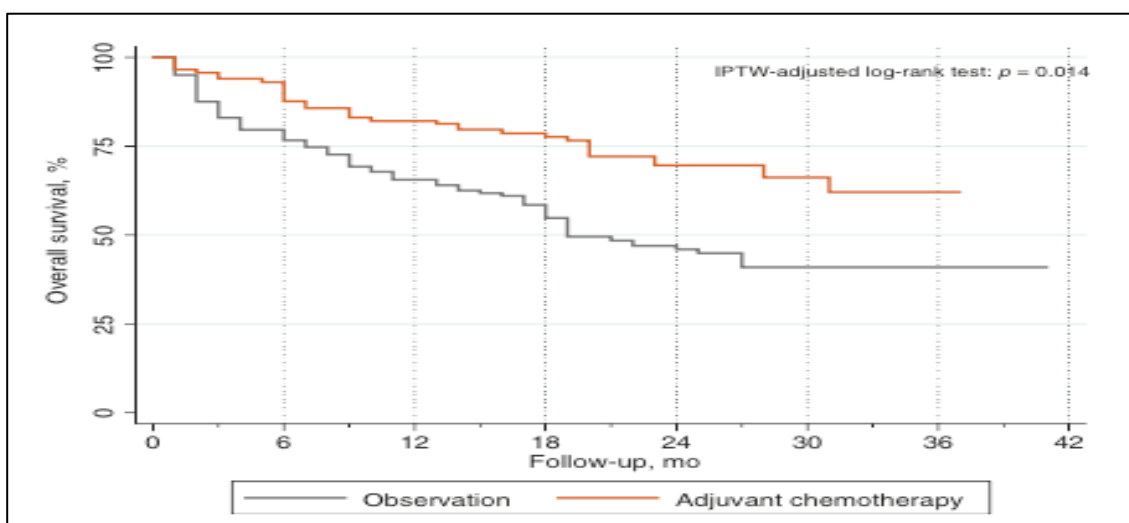


Gráfico 59: Probabilidad inversa tras ajuste de análisis de Kaplan Meier de SG en pacientes que recibieron QTAdy vs observación tras CR²³³.

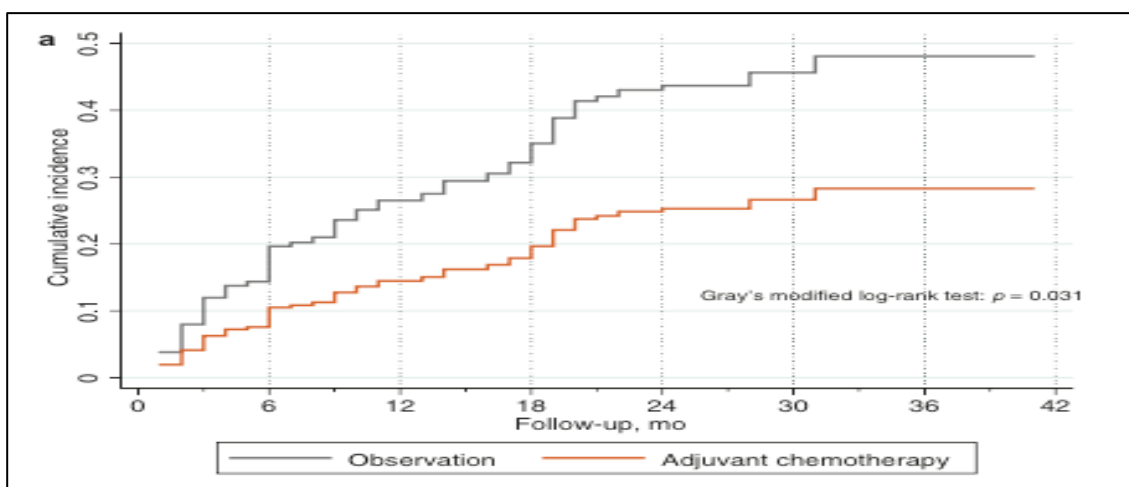


Gráfico 60: Probabilidad inversa ajustada por incidencias acumulativas de MCE en pacientes que recibieron QTAdy u observación tras CR²³³.

De todo lo comentado, podemos concluir que la QTAdy basada en cisplatino es apoyada por un actual y amplio análisis de cohortes (LE: 2A), varios ensayos clínicos randomizados relativamente pequeños (LE: 1B) y los resultados de un metaanálisis y un análisis compuesto de varios ensayos aleatorizados (LE: 1A). En general, se da una recomendación B para el uso de la QTAdy basada en cisplatino en los pacientes con pT3/4 y/o afectación linfática tras la CR, que no han recibido NAC y estén en buena condición física²²⁵. No obstante, no hay ningún estudio que haya determinado la indicación definitiva sobre la QTAdy. De hecho, en nuestro caso sólo sería útil en los casos de afectación ganglionar, determinación que iría en contra de las recomendaciones actuales de las guías clínicas europeas y sin duda harían falta más estudios randomizados para tener una mayor solidez.

En la tesis realizada por el Dr. Arranz, oncólogo del Hospital Universitario Gregorio Marañón, donde realiza un estudio de cohortes retrospectivo con una serie de pacientes muy similar a la utilizada en nuestra tesis, recogida desde 1987-2013, observó que la administración de la QTady se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de recaída después de CR, aunque el beneficio se encontró solo en pacientes con tumores con extensión extravesical o afectación ganglionar (HR: 0,56 y HR: 0,39, respectivamente). La QTAdy también se asoció de forma estadísticamente significativa con una reducción del riesgo de muerte relacionada con tumor (HR 0,57) y del riesgo de muerte por cualquier causa (HR 0,57), sin observar diferencias en el efecto observado en función del esquema de quimioterapia utilizado²³⁴. Estas conclusiones irían a favor de las recomendaciones de las guías clínicas europeas.

No obstante, creemos que el esfuerzo debe ir dirigido a la búsqueda de factores pronósticos de respuesta de la NAC, infrautilizada hasta el momento, siendo el único tratamiento apoyado con estudios de fase III y meta-análisis. Además, parece que el futuro va dirigido al uso de la inmunoterapia y nuevos fármacos en el manejo del TVMI.

6.8.10. Identificación de las variables que influyen en la mortalidad global y cáncer específica. Otras variables importantes a tener en cuenta en otros estudios.

Cada una de las variables analizadas en la regresión Cox las hemos discutidos anteriormente. Hemos objetivado tanto la edad, el riesgo anestésico (ASA), la existencia de hidronefrosis, el estadio pT y pN como variables pronósticas independientes de MG (Tabla XXX.Resultados). Así mismo, encontramos el estadio pT y pN como variables pronósticas independientes de SCE, con una tendencia a la significación de la transfusión postoperatoria (Tabla XXXII. Resultados).

En las Tablas LI y LII podemos comparar con otros autores las variables independientes relacionadas con la SG y SCE, respectivamente^{92,94,109,111-113,115,117,118,120,127,128,192,208}. Podemos observar que el estadio pT y el pN son las variables que se repiten en todas las series y con resultados muy similares a los obtenidos en nuestro trabajo.

TABLA LI: VARIABLES PRONÓSTICAS QUE INFLUYEN EN LA SG. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

	<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>UPO</i>	<i>cT</i>	<i>pT</i>	<i>Grado</i>	<i>Cis</i>	<i>Márg qx</i>	<i>ILV</i>	<i>pN</i>	<i>Tamaño</i>	<i>NAC/QAdy</i>
Hautmann ¹¹⁵	si	-	-	-	si	si	si	-	-	si	-	-
Cheng ¹¹¹	si	no	-	-	si	si	si	si	-	si	si	-
Nishiyama ¹¹⁸	si	no	-	si	si	si	-	-	-	si	-	-
Louis-Johnsun ²⁰⁸	no	no	no	-	si	no	-	-	-	si	-	-
Bassi ¹¹²	no	no	no	-	si	no	-	-	no	si	-	-
Dalbagni ¹¹⁷	si	no	-	-	si	-	-	-	-	no	-	si/-
Herr ¹²⁸	si	no	-	-	si	-	-	si	-	si	-	-
Patel ¹²⁷	si	no	-	-	si	-	-	-	-	no	-	-
Segura-Martin ¹⁰⁹	no	no	si	-	si	no	-	-	-	si	-	-
Nuestra serie	si	no	si	-	si	no	-	-	-	si	-	-/si

TABLA LII: VARIABLES PRONÓSTICAS QUE INFLUYEN EN LA SCE. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

	<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>UPO</i>	<i>cT</i>	<i>pT</i>	<i>Grado</i>	<i>Cis</i>	<i>Márg qx</i>	<i>ILV</i>	<i>pN</i>	<i>Tamaño tumoral</i>	<i>NAC/QAdy</i>
Frazier ¹⁹²	si	no	-	-	si	si	si	si	-	si	-	-
Cheng ¹¹¹	no	no	-	-	si	si	no	si	-	si	si	-
Millar ⁹⁴	no	no	no	-	si	si	no	-	-	si	no	-
Dalbagni ¹¹⁷	no	no	-	-	si	-	-	-	-	no	-	si/no
Shariat ⁹²	si	no	-	si	si	no	si	-	si	si	-	no/no
Patel ¹²⁷	si	no	-	-	si	-	-	-	-	si	-	-
Hara ¹¹³	no	no	-	-	si	no	-	-	no	si	-	-
Antunes ¹²⁰	no	no	-	-	si	no	no	-	-	si	-	-
Nuestra serie	no	no	no	-	si	no	-	-	-	si	-	-/si

En cualquier otro estudio sobre factores pronósticos de supervivencia tras CR en el TVMI se deberían tener en cuenta también las siguientes 4 variables:

- **Tamaño tumoral:** Hay varios estudios que identifican el tamaño tumoral como predictor independiente de SCE¹⁹¹. En el estudio de Cheng et al¹¹¹., la SCE a 10 años fue del 94% para los pacientes con tumores pT2 ≤ 3 cm y sólo el 68% para tumores pT2 de > 3 cm (P <0,001).

- **Invasión linfovascular:** La ILV se ha identificado como un factor pronóstico independiente de SCE en muchos tumores sólidos. Se ha objetivado en el 30-50% de las piezas tras CR y se correlaciona con características patológicas adversas²³⁵. Se ha confirmado su mal pronóstico incluso en pacientes sin afectación ganglionar. Esta es una distinción importante, ya que pacientes con ganglios negativos pero con ILV, tendrían un mayor riesgo de recurrencia y podrían ser candidatos a QTAdy²³⁶. A pesar de esta evidencia, no se han estandarizado los criterios patológicos para la identificación de la ILV y no existen estudios prospectivos que la evalúen¹⁹¹.
- **Subtipo histológico:** El subtipo histológico más común es el tumor de células transicionales en más del 90% de los casos. El impacto de los subtipos no uroteliales no se ha definido claramente debido a la rareza de estos tumores en los países occidentales. Algunos estudios reportan que no existen diferencias en SCE si se compara la histología de células escamosas y el transicional, pero que por el contrario, los subtipos no escamosos (adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, carcinosarcoma...), confieren peor pronóstico¹⁹¹.
- **Márgenes quirúrgicos:** Un margen quirúrgico positivo después de la CR es un fuerte predictor de recidiva local y de MCE. Se ha descrito hasta un 2-10% de márgenes positivos tras CR y se relaciona con el estadio tumoral, la RT pélvica previa, la extensión de la LPNB y la experiencia del cirujano¹⁹¹. El ensayo del Southwest Oncology Group mostró un 100% de recidiva local y 0% de SCE a 5 años en 25 pacientes con un margen quirúrgico positivo después de CR¹²⁸.

En nuestro caso, todos los casos de CV eran de células transicionales, excluyendo aquellas CR por tumores vesicales no uroteliales, aunque en la revisión bibliográfica nos hemos encontrado con estudios de análisis de supervivencia tras CR donde se incluyen otras estirpes. En cuanto al tamaño, la ILV y el margen quirúrgico eran parámetros que no se recogieron en el inicio de la serie, pero sí en los últimos años, con lo que no los hemos incorporado al resto de variables analizadas, por no disponer de estos datos en todos los pacientes.

Por último, cabe destacar que los esfuerzos actualmente están dirigidos a la búsqueda de moléculas relacionadas con el ciclo celular, la apoptosis, la angiogénesis y a la modulación de la matriz extracelular, ya que han mostrado información pronóstica importante sobre la SCE tras CR. Sin embargo, los avances en este aspecto aunque son alentadores, se deben interpretar con precaución y aún no se ha encontrado un marcador molecular definitivo que se pueda utilizar en la práctica clínica habitual¹⁹¹.

6.9. Nomogramas y modelos predictivos de supervivencia y mortalidad tras cistectomía radical.

6.9.1. Definición, objetivo y tipos de nomogramas.

El CV es una enfermedad heterogénea con alta prevalencia y tasas de recurrencia³¹. La evaluación pronóstica es esencial para la toma de decisiones sobre el tratamiento, el asesoramiento del paciente y la inclusión en ensayos clínicos. Puesto que la predicción de resultados en base únicamente a la experiencia de un médico por sí solo puede estar influenciada subjetivamente, en general, estas decisiones se suelen basar en categorías de riesgo²³⁷. De hecho, la estadificación tumoral representa la herramienta predictiva más simple, ya que el sistema TNM ha sido validado y se utiliza para predecir el riesgo de recurrencia de la enfermedad en pacientes tratados con CR, realizando tratamientos más agresivos en los pacientes con estadios más avanzados²³⁸. No obstante, los sistemas actuales han demostrado ser menos precisos que aquellos modelos predictivos que incorporan variables clínicas. Además, los sistemas de estadificación no pueden incorporar fácilmente información novedosa sobre marcadores moleculares²³⁷.

Por eso, se requiere de herramientas predictivas que integren todas estas variables para cada paciente de manera individualizada para permitir personalizar la medicina. Esta herramienta se llama nomograma y es una representación gráfica de una fórmula o algoritmo matemático (que pueden ser basados en cualquier tipo de función, tales como los modelos de regresión logística o regresión de Cox) que incorpora varios predictores, contemplados como variables continuas o categóricas, para predecir un objetivo final^{191,239}. Mediante la incorporación de todos los factores predictivos relevantes de

manera individualizada de cada paciente, los nomogramas proporcionan predicciones más precisas que los modelos basados en la agrupación de riesgos.

Aunque en los últimos años se han publicado varios trabajos al respecto, incluidas estratificaciones por grupos de riesgo o las redes artificiales (artificial neural network o ANN), los nomogramas que incluyen parámetros clínicos y patológicos pre y postoperatorios en CV son las herramientas más precisas^{96,191}. No obstante, actualmente la gran mayoría de decisiones clínicas para el CV todavía se hacen sin ayuda de las herramientas predictivas descritas. Una posible explicación para la baja tasa de adopción de estas herramientas es que no han demostrado mejorar la decisión clínica, debido a una baja validación externa de dichos modelos. Otra explicación es que estas herramientas se han integrado muy poco en la historia clínica electrónica para que estén a disposición del médico en el momento de la atención del paciente²³⁷.

Se han descrito tanto modelos predictivos preoperatorios como postoperatorios. Los primeros tienen como objetivo la predicción de enfermedad avanzada y permitir una mejor selección de pacientes que se beneficiarían de la NAC¹⁹¹. No obstante, es bien conocida la inexactitud del sistema de estadificación clínica previo a CR. Con este fin, Karakiewicz et al²⁴⁰, desarrollaron un nomograma preoperatorio a partir de una cohorte multicéntrica de 731 pacientes con datos clínicos y patológicos de estadificación. Como variables utilizó la edad, el estadio y grado de la RTUv y la presencia de CIS, con capacidad de predecir un estadio patológico avanzado del 75,7% (vs 71,4% con el estadio por RTUv sólo) y 63,1% en la predicción de metástasis

linfáticas (vs 61,0% utilizando el estadio por RTUv por sí sola). Aunque se objetivó mayor capacidad predictiva con el uso de varias variables en vez de una sola, los nomogramas previos a CR sólo proporcionaron un modesto aumento en la precisión. Sin lugar a dudas, la incorporación de marcadores pronósticos patológicos como la ILV, además de marcadores moleculares, mejorará la exactitud de predicción de estos nomogramas¹⁹¹.

Debido a estas limitaciones de los nomogramas preoperatorios y debido a que nuestra serie abarca datos desde 1986, momento en que el que no estaban disponibles aún los marcadores moleculares ni las técnicas anatomopatológicas para la detección de ILV, abogamos por la elaboración de un nomograma postoperatorio que nos predijera qué pacientes tenían un alto riesgo de mortalidad tras CR y así seleccionarlos de manera precoz para recibir QTAdy tras la CR.

6.9.2. Nomogramas de supervivencia y de recurrencia tras cistectomía radical descritos en la literatura.

Varios nomogramas postoperatorios se han desarrollado para predecir la historia natural de los pacientes tratados con CR . En 2006, el BCRC utilizó una cohorte multiinstitucional de 731 pacientes tratados con CR y LNPN para determinar la SLR, la MCE y la MG a los 2, 5 y 8 años tras la cirugía. Para abordar cada uno de los tres resultados, se desarrollaron tres nomogramas independientes y se validaron internamente^{241,242}. Las probabilidades de SCE fueron 77.0, 67.3 y 58.7% a los 2, 5 y 8 años tras la CR (Gráfico 61)²⁴¹, siendo mayor que la encontrada en nuestra serie donde objetivamos una MCE a los 5 años del 46,3% o SCE del 53,7%.

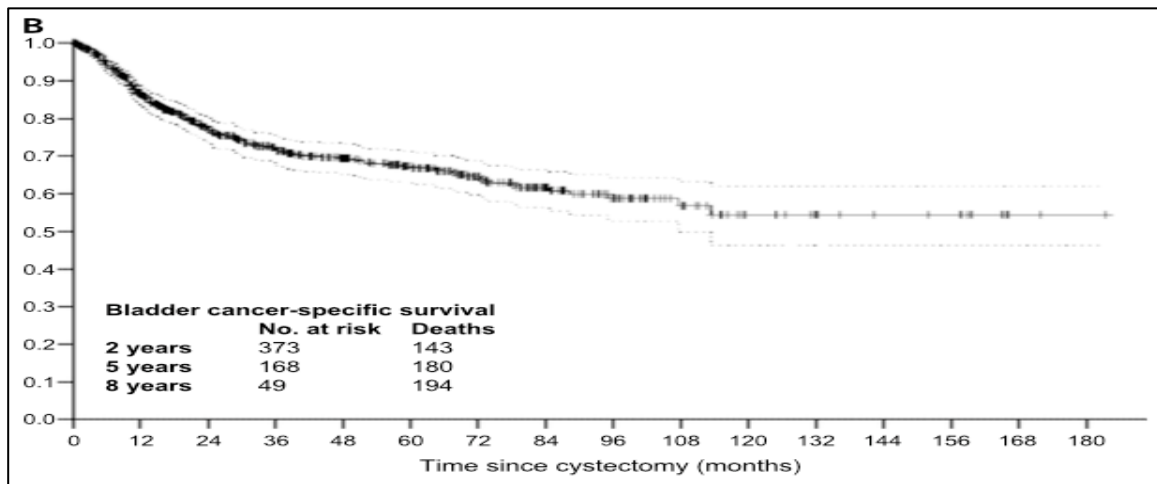


Gráfico 61: Curva de Kaplan- Meier de SCE tras CR²⁴¹.

En el análisis univariante el grado patológico, pT, pN, ILV, NAC, QTAdy y la RTAdy se asociaron significativamente con la SCE del CV tras CR, sin embargo, en el análisis multivariable todas ellas menos el grado tumoral patológico y la QTAdy permanecieron significativamente asociados con la SCE. La capacidad predictiva basada en el nomograma de cada predictor individual reveló que el pT tenía el índice de concordancia más alto (0.754), seguido por el ILV (0.676) y el pN (0.666). La eliminación de las variables hacia atrás del modelo multivariante produjo un modelo de SCE reducido con una precisión de 0,791, similar a la que encontramos en nuestro modelo a 3 y 5 años (0,73), que incluía pT, pN, ILV, NAC y RTAdy (Gráfico 62 y 63), mientras que el nuestro sólo comprendía los dos primeros. La exactitud del modelo reducido fue mayor que la de cada variable individual y la del grupo de riesgo basado en la estadificación del AJCC ($P < 0,001$)²⁴¹.

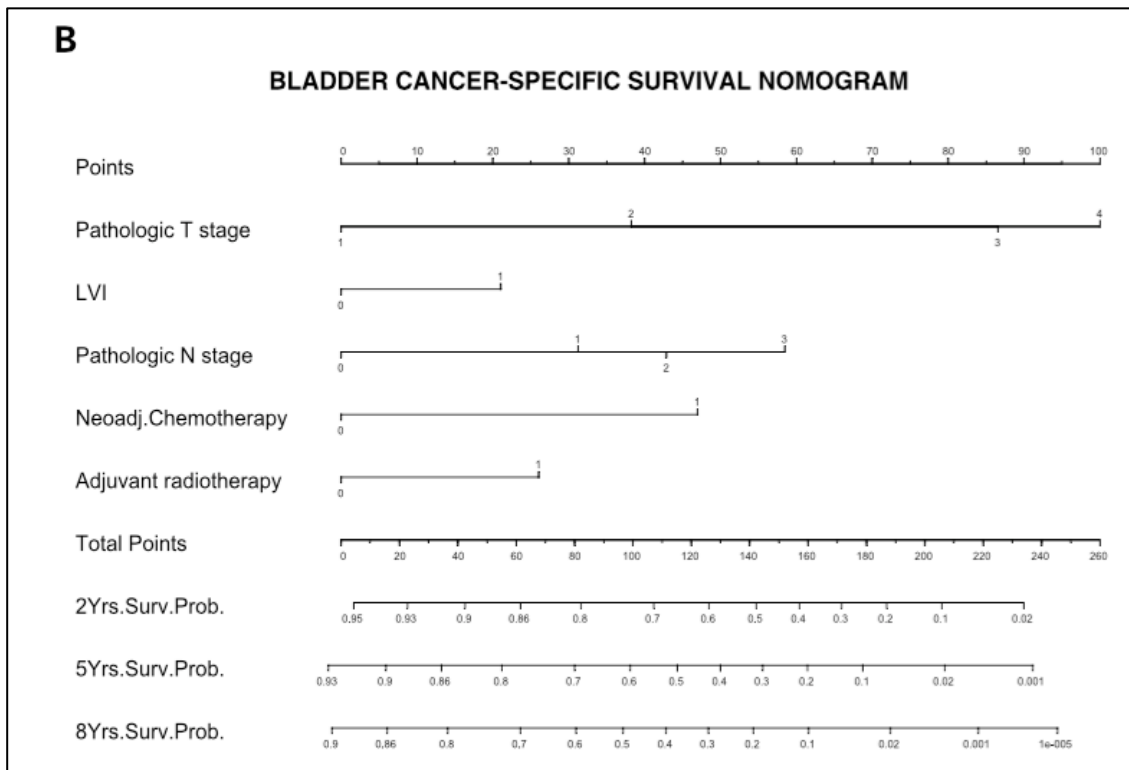


Gráfico 62: Nomograma de SCE basado en el modelo multivariante reducido²⁴¹. Instrucciones para el uso del nomograma: localizar los valores del paciente en cada eje. Dibujar una línea vertical al eje " Punto " para determinar cuántos puntos se atribuyen para cada valor de la variable. Se suman todos los puntos para todas las variables. Localizar la suma en la línea de "Puntos Totales". Dibujar una línea vertical hacia 2Yrs.Surv.Prob., 5Yrs.Surv.Prob., y 8Yrs.Surv.Prob. para determinar respectivamente las probabilidades de supervivencia a 2, 5 y 8 años.

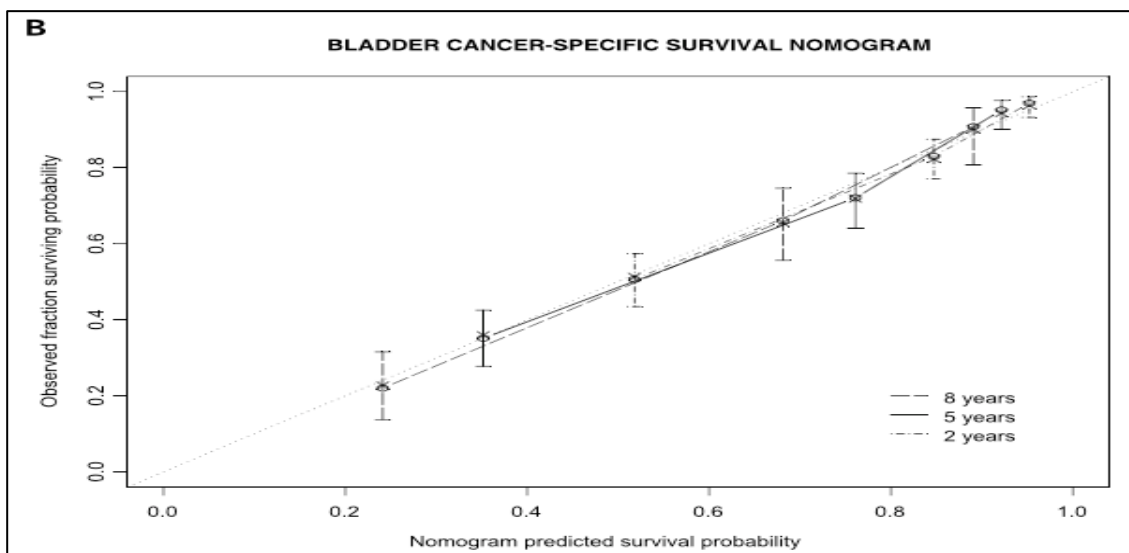


Gráfico 63: Gráfico de calibración de SCE²⁴¹. Se comparan las predicciones del nomograma con las fracciones observadas que sobreviven. La línea diagonal simula un nomograma ideal. La línea que contiene las barras de error (IC del 95%) representa el rendimiento del nomograma aplicado a las fracciones observadas de supervivencia.

Así mismo, el nomograma de SG y de SLR mostró una precisión del 73 y del 78% respectivamente e incluyó variables como la edad, pT,pN, ILV, NAC, QTAdy y RTAdy en el primero (Gráfico 64) y el pT,pN, el grado tumoral patológico, ILV , CIS, NAC, RTAdy y QTAdy en el segundo^{241,242}.

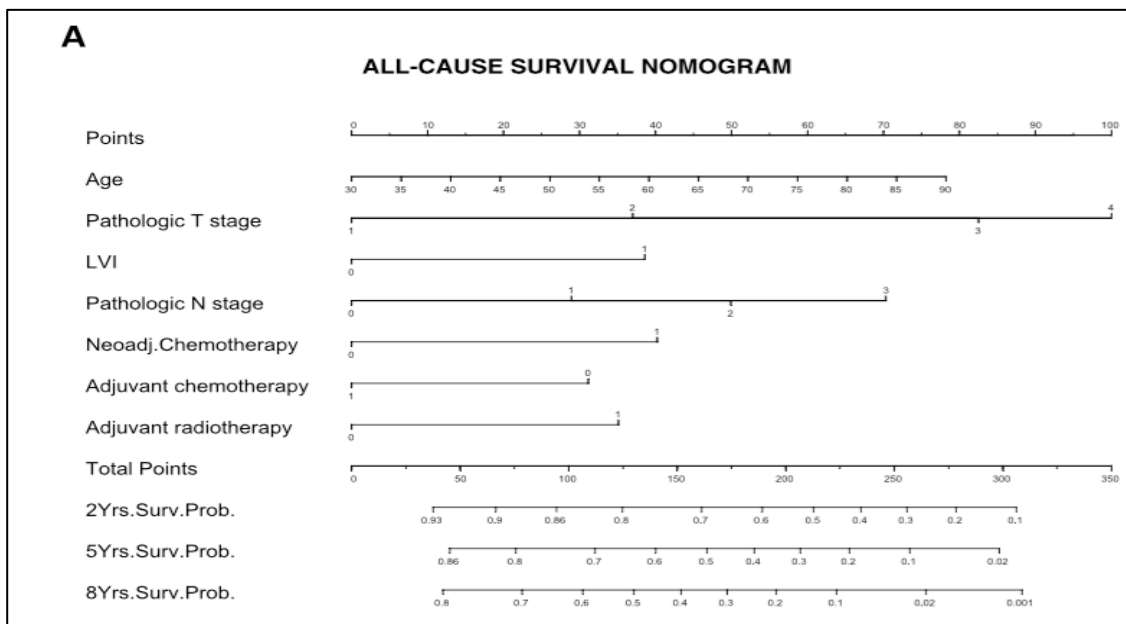


Gráfico 64: Nomograma de SG basado en el modelo multivariante reducido²⁴¹.

Además, los tres nomogramas superaron la capacidad predictiva de la estadificación por grupos de riesgo del AJCC (Gráfico 65). El hallazgo de que los nomogramas discriminaron con mayor precisión sugiere además que los nomogramas pueden resolver la heterogeneidad de la predicción del resultado dentro de cada grupo de riesgo de estadificación de AJCC. Además, las predicciones del nomograma se adaptan al riesgo individual de cada individuo, que es más relevante para el paciente que las probabilidades de grupo. Para algunos pacientes, el cambio en el pronóstico será clínicamente significativo. Una predicción precisa puede ayudar en el asesoramiento individual del paciente y en la programación de seguimiento. También puede desempeñar un papel en el diseño de futuros ensayos y la identificación de subconjuntos de

pacientes dentro de los estadios de la AJCC que pueden tener diferentes respuestas al tratamiento y establecer así nuevas estrategias de tratamiento adyuvante^{96,241,242}.

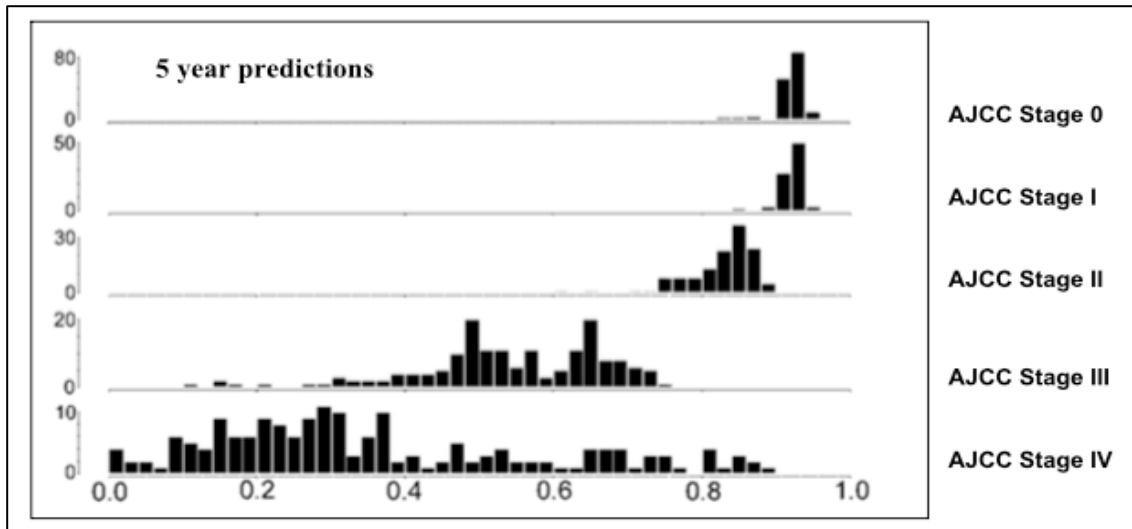


Gráfico 65: Comparación de la distribución de las predicciones de SCE a 5 años del nomograma con las predicciones de cada grupo de riesgo por estadios de la AJCC²⁴¹. Ejes X: agrupaciones por estadios de la AJCC. Ejes Y: nomograma probabilidad de supervivencia.

En el mismo año, el IBCNC publicó un nomograma postoperatorio que predecía el riesgo de recurrencia a 5 años después de CR. El conjunto de datos desarrollado para este estudio incluyó más de 9000 pacientes de 12 centros diferentes (incluidos los centros BCRC). La edad, el sexo, el grado patológico, el pT, el pN, el tipo histológico y el tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía fueron variables incluidas en el nomograma (Gráfico 66). La capacidad predictiva del nomograma fue del 75% (Gráfico 67) y fue estadísticamente superior a la estadificación TNM (68%) o a los modelos estándar de agrupación patológica (62%)^{237,243}. Sin embargo, fue un 3% peor que el del BCRC, publicado por Karakiewicz et al²⁴², en el mismo año (75% vs 78%).

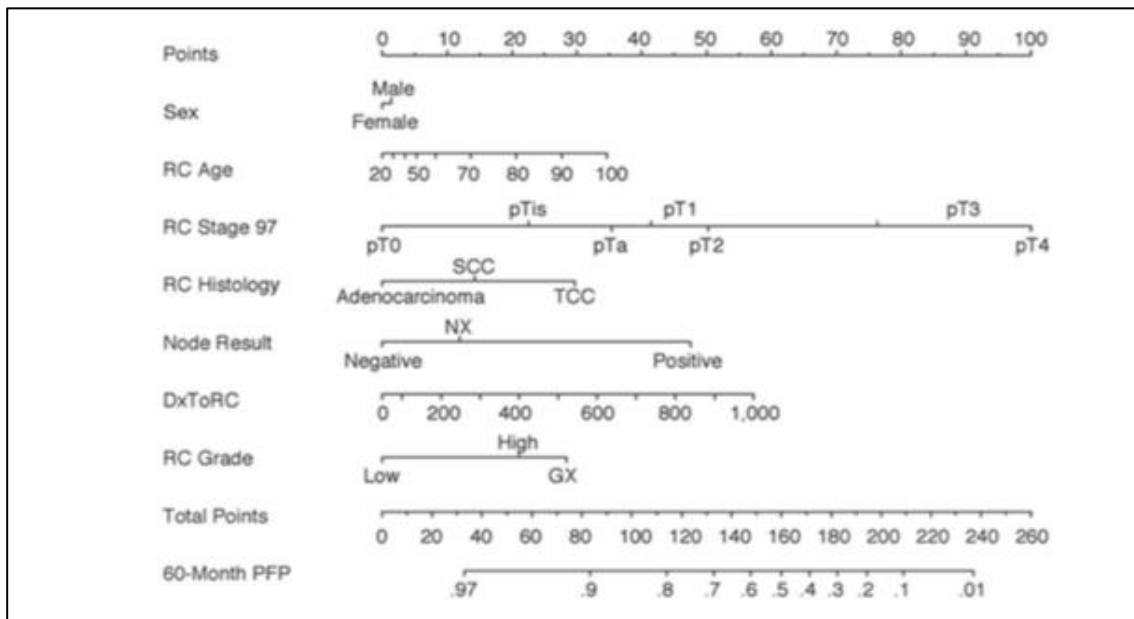


Gráfico 66: Nomograma postoperatorio para predecir riesgo de recidiva a 5 años después de la CR²⁴³. TCC: carcinoma de células transicionales; SCC: carcinoma de células escamosas; GX: grado desconocido; DxToRC: tiempo desde el diagnóstico a la CR.

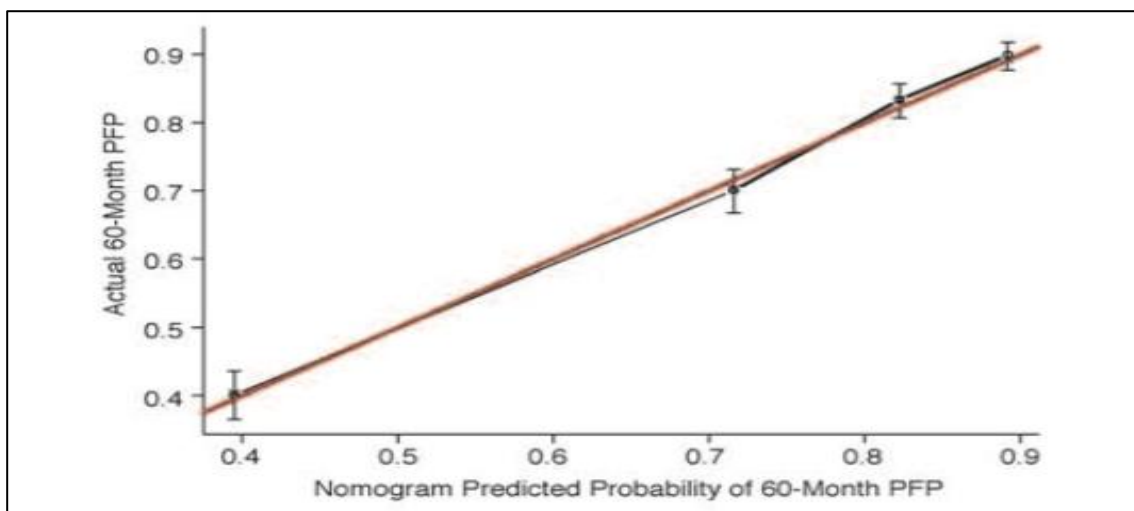


Gráfico 67: Curva de calibración del nomograma final de SLR a 5 años²⁴³.

Aunque la comparación entre los dos nomogramas previos no es totalmente adecuada porque el objetivo de cada uno es diferente (BCRC aborda tanto SCE, SG y recurrencia, mientras que el IBCNC sólo predice la recurrencia del CV tras CR), los puntos finales son importantes en la toma de decisiones clínicas y se tendrían en cuenta igualmente. Si comparamos además estos dos nomogramas con el modelo predictivo realizado en este

trabajo, observamos que el nomograma de recurrencia del IBCNC es más generalizable que el del BCRC o nuestro modelo predictivo y puede aplicarse a pacientes con variantes histológicas distintas del tumor urotelial (la mayoría de pacientes se recogieron de la Universidad de Mansoura en Egipto, donde el CE es más frecuente). Por el contrario, el nomograma BCRC o nuestro modelo predictivo son más adecuados para pacientes de Estados Unidos o de la población española respectivamente, y pueden aplicarse exclusivamente a pacientes con tumor urotelial. A pesar de estas limitaciones, el nomograma BCRC ofrece una ventaja de precisión del 3 y 6% (79% vs 75% vs 73%) en comparación con el nomograma IBCNC y nuestro trabajo respectivamente⁹⁶. Esto puede deberse a una mayor homogeneidad de la población en el estudio BCRC y a que incluyen pacientes con QT/RT preoperatoria y QTAdy como en nuestro estudio (5,2/4,7 y 25,6% vs 2,1/7,4 y 34,5%), pero que quedan excluidos en la serie de Bochner et al²⁴³.

Además, el estudio de BCRC ofrece tres nomogramas que predicen la SG, SCE y SLR a 2, 5 y 8 años, mientras que el nomograma IBCNC proporciona sólo una predicción a 5 años⁹⁶. El nomograma BCRC y nosotros elegimos la supervivencia a 5 años, ya que el 92 y 91,5% de las muertes específicas por CV respectivamente, habían ocurrido en ese momento del estudio. Además, se puso un punto de corte a 2 años en el nomograma de Shariat et al²⁴¹, para permitir una mejor identificación de las recurrencias precoces del CV, que representan el tipo más agresivo de recurrencias, ocurriendo el 73% de las muertes específicas en este período de tiempo. Nuestro modelo predictivo de SCE al año de la cirugía también presenta esta

ventaja, aunque su capacidad predictiva disminuye al 71%, ocurriendo sólo un 36% de las muertes específicas por TV en este periodo.

En cuanto al tiempo de seguimiento, nuestra mediana de seguimiento fue de 35 meses, similar a la mediana de 30 y 24,9 meses de las cohortes del BCRC y del IBCNC^{241,243}. Es comprensible que con un seguimiento más largo se podría esperar que los eventos adicionales podrían contribuir a disminuir la sobreestimación de los nomogramas, y así justificar en parte que nuestro modelo presente una capacidad predictiva algo menor que el BCRC. No obstante, como se ha comentado previamente, la mayoría de los resultados oncológicos después de CR se desarrollan en los dos primeros años.

Por otro lado, en ninguno de los modelos descritos ni en el presentado en esta tesis, se reflejan variables quirúrgicas importantes como los márgenes quirúrgicos, la extensión de la LNPN y la densidad de los ganglios linfáticos, que pueden aumentar la capacidad predictiva de los nomogramas. Sin embargo, los tres modelos incorporan variables fácilmente obtenibles, el cálculo es simple y podría ser manejado por calculadoras disponibles en dispositivos móviles⁹⁶.

Además, normalmente las herramientas de predicción que no se ajustan para el tiempo de SLR pueden conducir a la subestimación del control del cáncer porque la supervivencia mejora con el aumento del tiempo hasta la recurrencia de la enfermedad⁹⁵. Sólo algunos estudios han ajustado los riesgos competitivos e investigado la relevancia de la supervivencia condicional en las herramientas de predicción²⁴⁴ (Gráfico 68). Es el caso de Xylinas et al²⁴⁴, los cuales en 2012, desarrollaron nomogramas de riesgo competitivo que predicen la SLR y la SCE de 2145 pacientes pT1-3N0 que no habían recibido NAC. En

el análisis multivariable se encontró que el pT más alto (pT3) y la presencia de ILV y de márgenes quirúrgicos en la pieza de CR se presentaron como variables independientes de MCE (Gráfico 69). Se reportó una capacidad predictiva de SCE a los 2, 5 y 7 años del 0.693, 0.664 y 0.655, respectivamente.

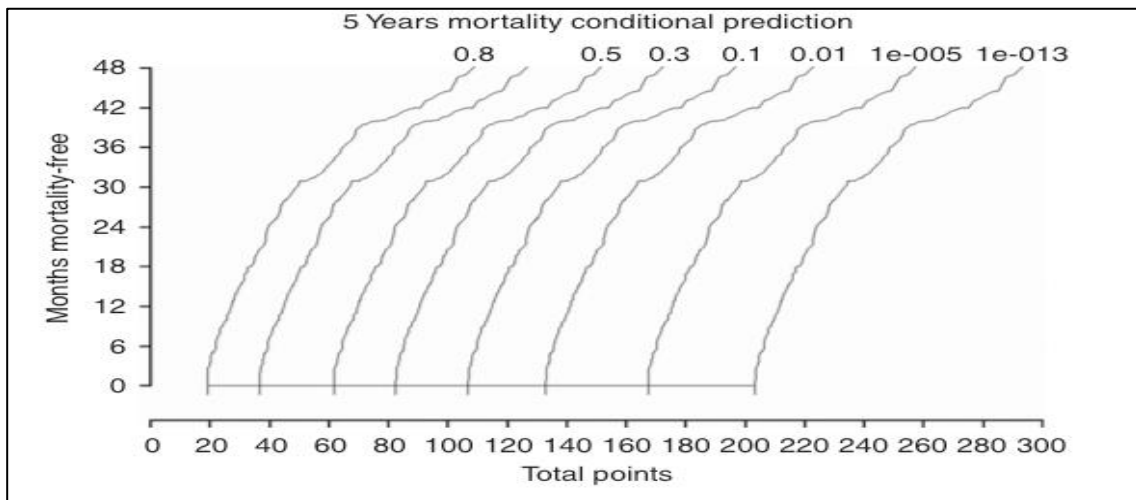


Gráfico 68: Predicciones de probabilidad condicional de SCE a los 5 años después de CR²⁴⁴.

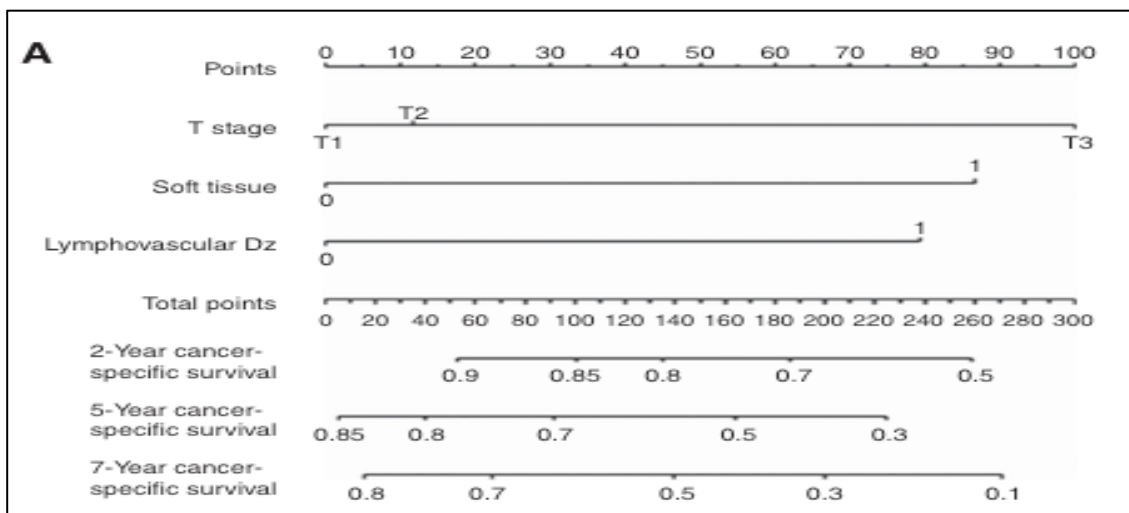


Gráfico 69: Nomograma de SCE tras CR²⁴⁴.

Por el contrario, Rink et al²⁴⁵, desarrollaron dos nomogramas que predecían la SLR y la SCE en 381 pacientes con pN+ de una cohorte multiinstitucional de 4335 pacientes tratados con CR y LNPB sin QT/RT preoperatoria. Se incluyó el sexo, el pT, margen quirúrgico, densidad de ganglios y QTAdy, mostrando el modelo una AUC de 0.63 y 0.66 para SLR y SCE a 2 años, respectivamente.

Por otro lado, cabe destacar el trabajo publicado por Simone et al²⁴⁶ en 2014, uno de los primeros nomogramas realizados con variables recogidas de manera prospectiva. Se incluyeron 818 pacientes, tras excluir aquellos con tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes. La validación externa se realizó en 3173 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de siete centros en todo el mundo. La tasa de SCE a 5 años fue del 64,9%, mayor que la reportada en nuestro trabajo (53,7%) (Gráfico 70).

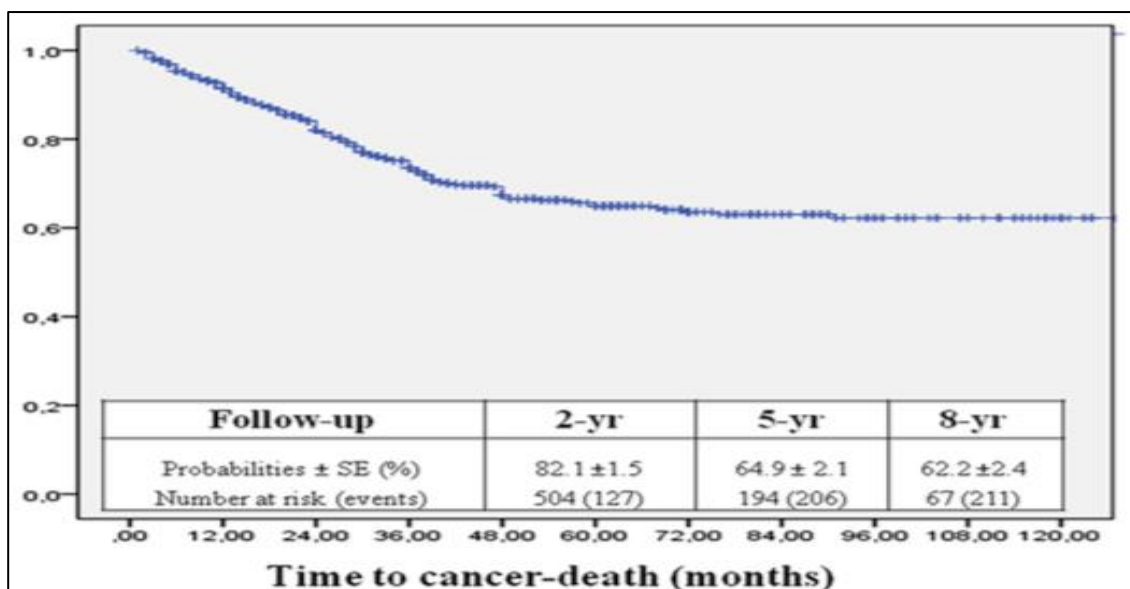


Gráfico 70: Curva de Kaplan–Meier que estima la SCE en la serie interna²⁴⁶.

En el análisis multivariante se identificaron como factores pronósticos independientes de SLR y SCE la edad, el pT, la densidad linfática y la extensión de la linfadenectomía, que se incluyeron en los nomogramas identificándose capacidades predictivas de SCE a 2, 5 y 8 años del 0,83, 0,80, 0,79, respectivamente (Gráfico 71), iguales a los datos del BCRC y mayores que los nuestros. Probablemente, la diferencia más significativa entre este nomograma y los disponibles previamente, es el empleo de la densidad ganglionar y de la extensión de la linfadenectomía en lugar del pN. Sin embargo, dada la falta de diferencia entre las disecciones extendidas versus superextendidas, los pacientes no se estratificaron más.

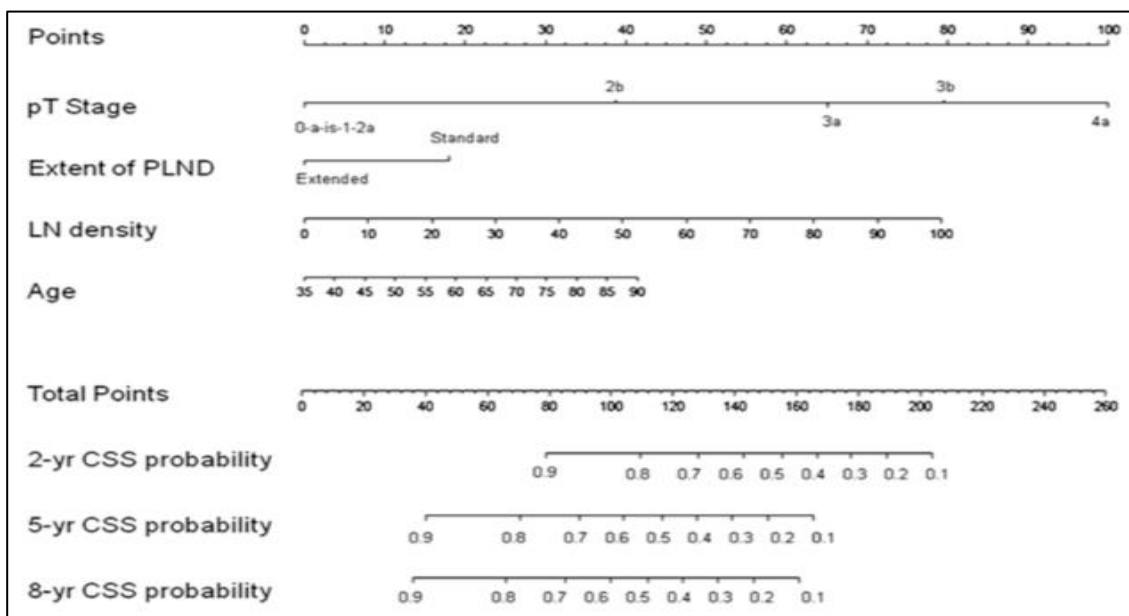


Gráfico 71: Nomograma para la predicción de SCE²⁴⁶.

En la serie externa, las capacidades predictivas para SCE y SLR a 2,5 y 8 años para cada una de las cohortes mundiales se reflejan en la Tabla LIII.

TABLA LIII: ÍNDICES DE CONCORDANCIA DE AMBOS NOMOGRAMAS PARA CADA SERIE²⁴⁶

	<i>SCE (años)</i>		<i>SLR (años)</i>	
Interna	2	0.83	2	0.81
	5	0.80	5	0.80
	8	0.79	8	0.79
Europea	2	0.85	2	0.83
	5	0.85	5	0.82
	8	0.83	8	0.82
Africana	2	0.80	2	0.74
	5	0.72	5	0.73
	8	0.70	8	0.72
Americana	2	0.79	2	0.76
	5	0.76	5	0.74
	8	0.73	8	0.71

Como alternativa al modelo basado en nomogramas se han aplicado otros enfoques estadísticos, como las redes artificiales o artificial neural network (ANN). Aunque no superaron la capacidad predictiva de los nomogramas, las ANN pueden mejorar y convertirse en una herramienta a considerar en la estratificación del riesgo en los próximos años^{96,191}. Ejemplos de las mismas, han sido desarrolladas por Bassi et al²⁴⁷, cuyos autores han utilizado como variables el género, edad, pT, pN, grado patológico, ILV, presencia de adenocarcinoma prostático concomitante y antecedentes de TTUS para predecir la SG a los 5 años tras la CR. Utilizaron para ello una cohorte de 369 pacientes de una sola institución, con una capacidad pronóstica de este modelo del 76% (basada en 12 variables) y fue sólo ligeramente superior al modelo de regresión logística (75%) que se basó en sólo dos variables estadísticamente significativas (pT y grado patológico). Desafortunadamente, la comparación de la exactitud de ambos modelos se realizó sobre la misma población, lo que impide la validez de dicha comparación.

Así mismo, Catto et al²⁴⁸ desarrollaron un modelo neurofuzzy (NFM), para predecir la SLR después de CR en 609 pacientes con pN que no recibieron NAC o QTAdy. El clasificador NFM demostró una alta predicción de la recurrencia de la enfermedad (c-índice 0,92), con una mediana de seguimiento de 73 meses. El predictor NFM identificó el momento de la recurrencia de la enfermedad con un error medio de 8,15 meses.

Por otra parte, en la literatura encontramos varios artículos que desarrollan modelos predictivos como estratificaciones de riesgo. Aunque Solsona et al²⁴⁹, en 2005 ya estableció un score de riesgo, Eisenberg et al²⁵⁰ en 2013, reportó el SPARC (Predicción de Supervivencia tras CR) score. En este trabajo el ICC, el ECOG, el pT, el pN, la multifocalidad, la ILV, la hidronefrosis preoperatoria, el fumar concomitantemente y el recibir QTAdy se asociaron como variables independientes de riesgo de MCE. Los coeficientes β derivados de la regresión de Cox del modelo se utilizaron para hacer un sistema de puntuación (Tabla LIV).

TABLA LIV: MODELO PREDICTIVO SPARC²⁵⁰.	
<i>Variables</i>	<i>Nº puntos</i>
ICC:	
• 0-2	0
• ≥ 3	3.5
Status según ECOG:	
• 0-1	0
• ≥ 2	4
Hidronefrosis preoperatoria:	
• Ausente	0
• Presente	1
Estado de tabaquismo:	
• Exfumador o nunca fumador	0
• Fumador activo	1.5
pT:	
• $\leq pT1$	0
• pT2	3.5
• pT3a	6
• pT3b	7.5
• pT4	9.5

pN: <ul style="list-style-type: none"> • pN0 • pNx o pN+ 	<p>0</p> <p>2.5</p>
ILV: <ul style="list-style-type: none"> • Ausente • Presente 	<p>0</p> <p>1.5</p>
QTAdy <ul style="list-style-type: none"> • Recibida • No recibida 	<p>0</p> <p>2</p>

Se usaron las puntuaciones acumulativas de estas variables para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo y estimar los resultados de SCE a los 2, 5, 8 y 10 años, reportándose tasas a los 5 años del 95, 80, 60, 38 y 23% desde el grupo de menos riesgo hasta el de mayor riesgo, respectivamente ($p < 0,0001$) (Gráfico 72). El índice de concordancia de este modelo fue 0,75.

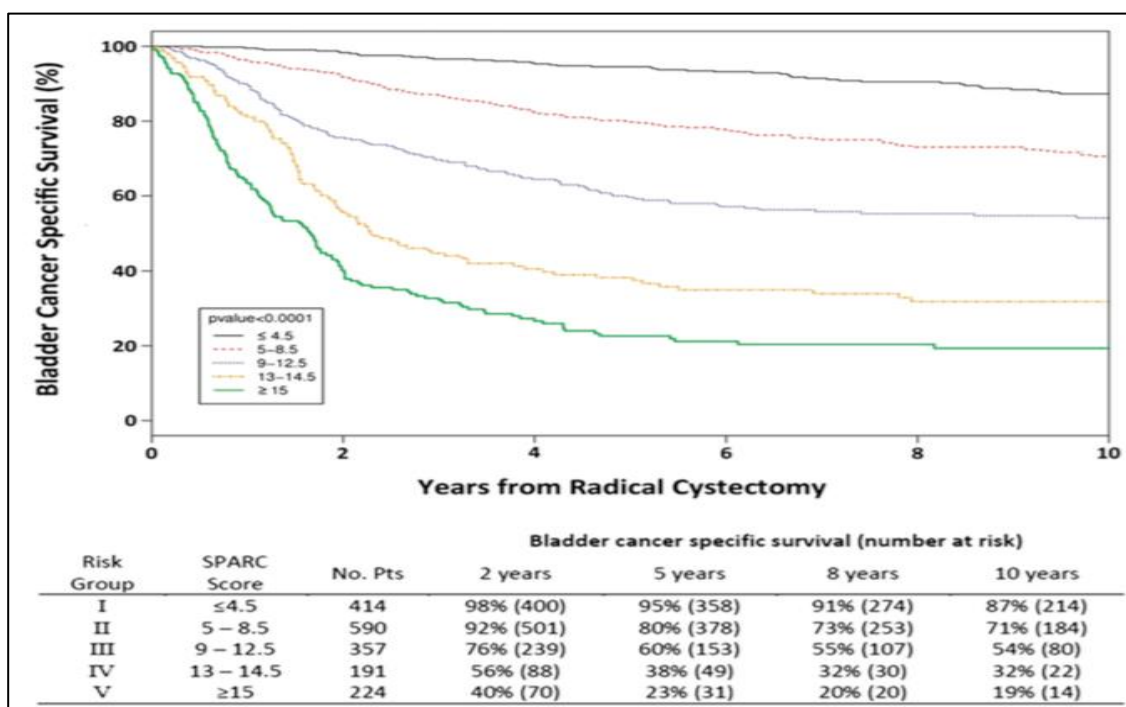


Gráfico 72: SCE tras CR según grupo de riesgo SPARC²⁵⁰.

Otros ejemplos de estratificación por riesgos son dos trabajos publicados en 2011 y 2012 en el British Journal of Urology International, donde además de

los clásicos FR clínicos y patológicos, se intenta valorar la asociación de ciertos cambios hematológicos (trombocitosis) e inflamatorios (niveles de proteína C reactiva, PCR) en la SCE tras CR (Gráfico 73)^{251,252}. Gakis et al²⁵¹, encontraron como factores pronósticos de MCE el incremento de la PCR, el pT, el aumento de la densidad de los ganglios $\geq 0,09$ y los márgenes quirúrgicos positivos. Sin embargo, en el de Todenhöfer et al²⁵², se objetivaron también el pT y los márgenes quirúrgicos, pero también la trombocitosis. En ambos casos se desarrolló un modelo de puntuación para predecir los resultados de SCE tras CR en el TVMI utilizando los coeficientes de regresión del modelo multivariante final.

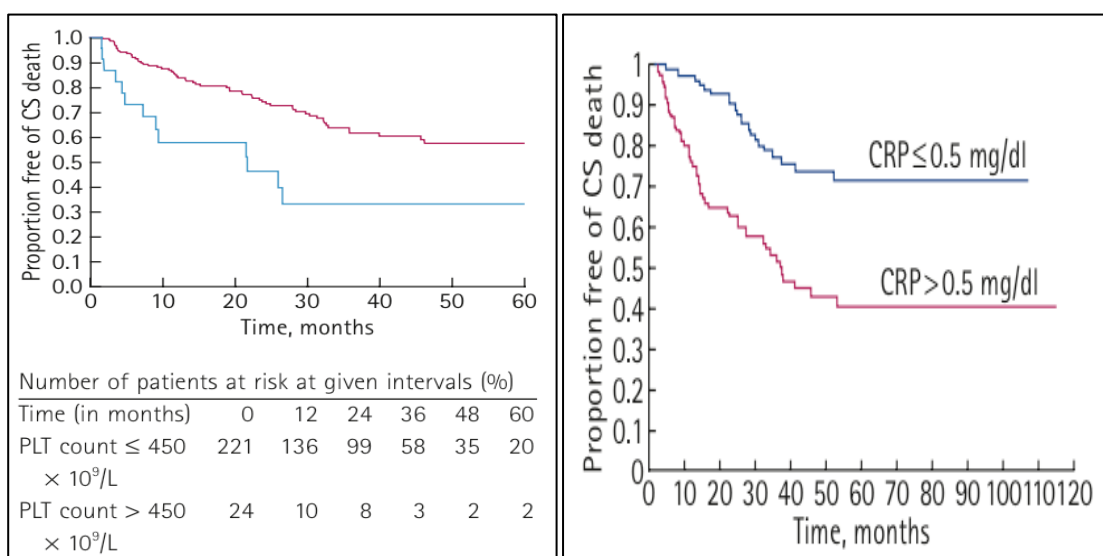


Gráfico 73: Curvas de Kaplan-Meier de SCE tras CR en pacientes con plaquetas normales ($\leq 450 \times 10^9 / L$, línea roja) y elevadas ($> 450 \times 10^9 / L$, línea azul) (Gráfico izquierdo)²⁵² y con niveles de PCR normales ($PCR \leq 0,5$, línea azul) y elevados ($PCR > 0,5$, línea roja) (Gráfico derecho)²⁵¹.

Gakis et al²⁵¹, reportaron tasas de SCE a 3-5 años en pacientes con puntaje entre 0-2 (bajo riesgo), 3-6 (riesgo intermedio) y 7-10 (alto riesgo) de 80,5-78,1, 44,9-42,8 y 7,1/0%, respectivamente ($p < 0,001$) (Gráfico 74). La inclusión de los niveles de PCR, aumentó la capacidad predictiva del modelo

en un 4,9% con un índice c-index de 0,788 ($p = 0,01$), al que se denominó TNR-C.

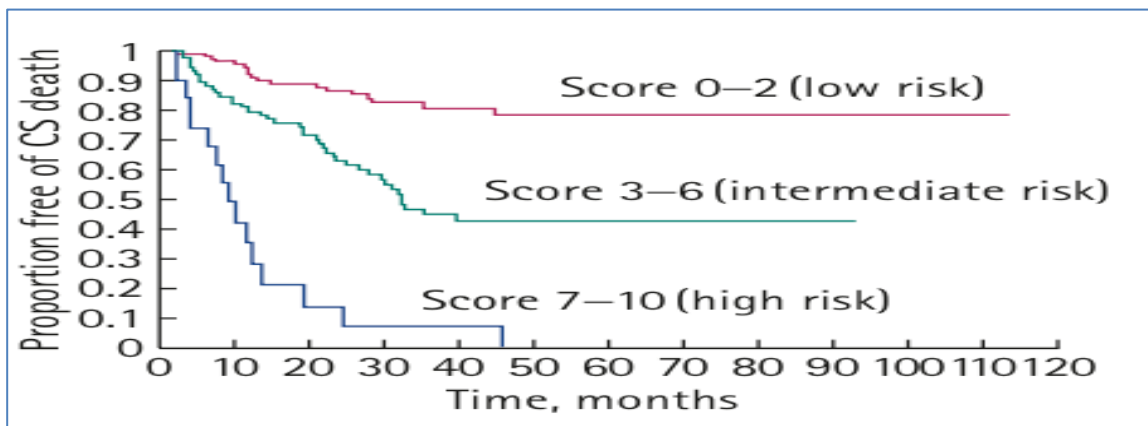


Gráfico 74: SCE por categorías de puntuación en el modelo pronóstico final (TNR-C)²⁵¹.

Así mismo, Todenhöfer et al²⁵², describieron tasas de SCE a de 3-5 años en los pacientes con puntaje 0 (bajo riesgo), 1-2 (riesgo intermedio) y 3-5 (alto riesgo) del 81-78,1, 54,8-51,9 y 8,2-0%, respectivamente ($p < 0,001$) (Gráfico 75). La consideración del recuento de plaquetas preoperatorio en el modelo final aumentó su capacidad predictiva en un 1,8% con un índice de concordancia de 0,745 ($p = 0,040$).

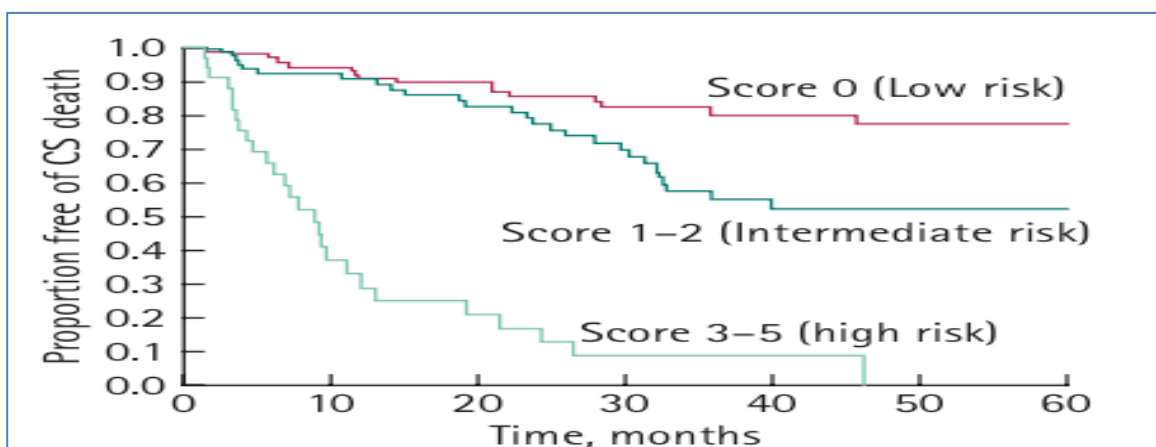


Gráfico 75: SCE por categorías de puntuación en el modelo pronóstico final²⁵².

A continuación reflejamos en la Tabla LV, a modo de resumen, las diferentes herramientas postoperatorias de predicción de recurrencia y supervivencia tras CR que se encuentran en la literatura²³⁷.

TABLA LV: HERRAMIENTAS POSTOPERATORIAS DE PREDICCIÓN DE RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA TRAS CISTECTOMÍA RADICAL²³⁷

<i>Estudio</i>	<i>Forma de predicción</i>	<i>Población pacientes</i>	<i>Resultado</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Variables empleadas</i>	<i>Capacidad predictiva</i>	<i>Tipo de validación</i>
Shariat et al²⁴¹	Nomograma probabilidad	CR	SLR, SG y SCE a los 2,5 y 8 años	731	Edad, pT, pN, ILV, grado patológico, RT y QTAdy, NAC	73% SG 79% SCE	Interna y externa
Bochner et al²⁴³	Nomograma probabilidad	CR	SLR a 5 años	9064	Edad, sexo, pT,pN,grado patológico, histología, tiempo desde el diagnóstico hasta la CR	75%	Interna y externa
Karakiewicz et al²⁴²	Nomograma probabilidad	CR	SLR a 2, 5 y 8 años	731	Edad, pT,pN, grado patológico, ILV, Cis, RT y QTAdy, NAC	78%	Interna y externa
Xylinas et al²⁴⁴	Nomograma probabilidad	CR, pT1-3N0	SLR y SCE a los 2,5 y 7 años	2145	pT, márgenes quirúrgicos, ILV.	67,65 y 64% para SLR a 2,5 y 7 años 69,66 y 66% para SCE a 2,5 y 7 años	Interna y externa
Rink et al²⁴⁵	Nomograma probabilidad	CR con pN1	SLR y SCE a 2 años	381	Sexo, pT, márgenes quirúrgicos, densidad de ganglios linfáticos, QTAdy	63% (SLR) 66% (SCE)	Interna
Ishioka et al	Nomograma probabilidad	CR	SG a 6 meses y 1 año	223	Edad, ECOG, presencia de metástasis viscerales, nivel de Hb y de PCR.	79% (6 meses) 77% (1 año)	Interna
Simone et al²⁴⁶	Nomograma probabilidad	CR	SLR y SCE a 2,5 y 8 años	818	Edad, pT, densidad linfática, extensión de la linfadenectomía	81,80 y 79 a 2,5 y 8 años (SLR) 83,80 y 79 a 2,5 y 8 años (SCE)	Interna y externa
Nuestra serie	Modelo predictivo	CR	SCE a 1,3 y 5 años	476	pT,pN	70,8, 73,9 y 73,2% a 1,3 y 5 años	Interna
Solsona et al²⁴⁹	Score de riesgo	CR	SCE	298	pT, pN, invasión de estroma prostatico	AUC: 77%	Interna
Eisenberg et al²⁵⁰	Estratificación de riesgo	CR	SCE a 5 años	2403	pT, pN, multifocalidad, ILV, Índice de Charlson, ECOG, hidronefrosis, fumador, QTAdy	75%	Interna
Gakis et al²⁵¹	Estratificación de riesgo	CR	SCE a 3 y 5 años	246	pT, pN, densidad linfática, márgenes quirúrgicos, nivel PCR.	79%	Interna

TABLA LV: HERRAMIENTAS POSTOPERATORIAS DE PREDICCIÓN DE RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA TRAS CISTECTOMÍA RADICAL²³⁷

<i>Estudio</i>	<i>Forma de predicción</i>	<i>Población de pacientes</i>	<i>Resultado</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>VARIABLES EMPLEADAS</i>	<i>Capacidad predictiva</i>	<i>Tipo validación</i>
Sejima et al.	Estratificación de riesgo	CR	SCE	249	Nivel Hb y PCR, pT, pN, márgenes quirúrgicos	-	Interna
Todenhöfer et al²⁵²	Estratificación de riesgo	CR	SCE a 3 y 5 años	258	pT, márgenes quirúrgicos, trombocitosis	75%	Interna
Gondo et al	Estratificación de riesgo	CR	SCE	194	pT, ILV, márgenes quirúrgicos	-	Interna
Koga et al	Estratificación de riesgo	cT2-4aN0M0 tratados inicialmente con QT/RT y CR o parcial	SCE a 5 años	170	pT, pN, ILV, número de ganglios	-	Interna
Bassi et al²⁴⁷	Red artificial (ANN)	CR	SG a 5 años	369	Edad, sexo, pT, pN, grado patológico, ILV, tumor de próstata concomitante, antecedentes de tumor de urotelio superior	76%	Interna
Buchner et al	ANN	CR	SLR, SCE y SG	2111	Edad, sexo, pT, pN, grado patológico, Cis, ILV.	74%(SLR) 76%(SCE) 69%(SG)	Interna
Catto et al²⁴⁸	NFM	CR	SLR a 2 y 5 años	609	Sexo, pT, grado patológico, Cis, ILV, QTAdy, márgenes quirúrgicos	c-index: 0,92	Interna

6.9.3. Validaciones externas de los nomogramas existentes.

Para obtener una aceptación generalizada en la comunidad científica, los nomogramas requieren una evaluación adicional en diferentes cohortes de pacientes. Tal validación externa es esencial, ya que una herramienta de predicción sólo es útil si es a la vez precisa y generalmente aplicable a otras series diferentes a la basada en el nomograma²⁴⁶.

En 2009, Zaak et al²⁵³, publicó la primera evaluación externa de los nomogramas IBCNC y BCRC. Tal validación externa es crítica, ya que los datos utilizados en estos dos modelos son datos multicéntricos de centros de alto volumen en los EE.UU. y se evalúan con una cohorte externa de 246 pacientes de dos centros de volumen bajo e intermedio en Europa. Los autores hallaron que ambos nomogramas proporcionaron una predicción exacta de la recurrencia y supervivencia de los pacientes que se sometieron a CR en esos centros (BCRC: 78% de SG, 85% de SCE y 84% de recurrencia a 5 años; IBCNC: 86% de recurrencia). Así mismo, se objetivaron en el estudio mejores resultados que el sistema de estadificación TNM.

Posteriormente en 2012, Nuhn et al²⁵⁴, incluyeron pacientes de 8 centros europeos y las predicciones de mortalidad fueron validadas en 2404 pacientes y las de recurrencia en 2.243 pacientes. El estudio demostró que la aplicación de los nomogramas BCRC a los pacientes europeos era factible, ya que la capacidad predictiva para SG, SCE y SLR utilizando la estadificación basada en AJCC/TNM fueron del 66,9, 70,1 y 72,4%, respectivamente, y fueron superadas por las estimaciones realizadas con el BCRC para los mismos objetivos como se puede objetivar en la Tabla LVI.

TABLA LVI: CAPACIDADES PREDICTIVAS DE LOS NOMOGRAMAS DEL BCRC VERSUS EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN TNM PARA LA PREDICCIÓN DE MG, MCE Y RECURRENCIA DENTRO DE UNA COHORTE EXTERNA (N=2404)²⁵⁴

Objetivos	Discriminación (95% de IC)		p
	Nomogramas BCRC	Sistema de estadificación AJCC/TNM	
Mortalidad global	70.1 (67.9-72.3)	66.9 (64.7-69.1)	<0.001
Mortalidad Cáncer-específica	74.1 (71.9-76.3)	70.1 (67.9-72.3)	<0.001
Recurrencia	76.4 (74.2-78.6)	72.4 (70.2-74.6)	<0.001

Los gráficos de calibración demuestran una correlación adecuada y sólo una leve subestimación entre las probabilidades predichas y observadas en los tres objetivos evaluados tanto para los nomogramas BCRC como para el sistema de estadificación AJCC / TNM (Gráfico 76). No obstante, se debe destacar que ninguno de los grupos de estudio incluyó pacientes que recibieron NAC.

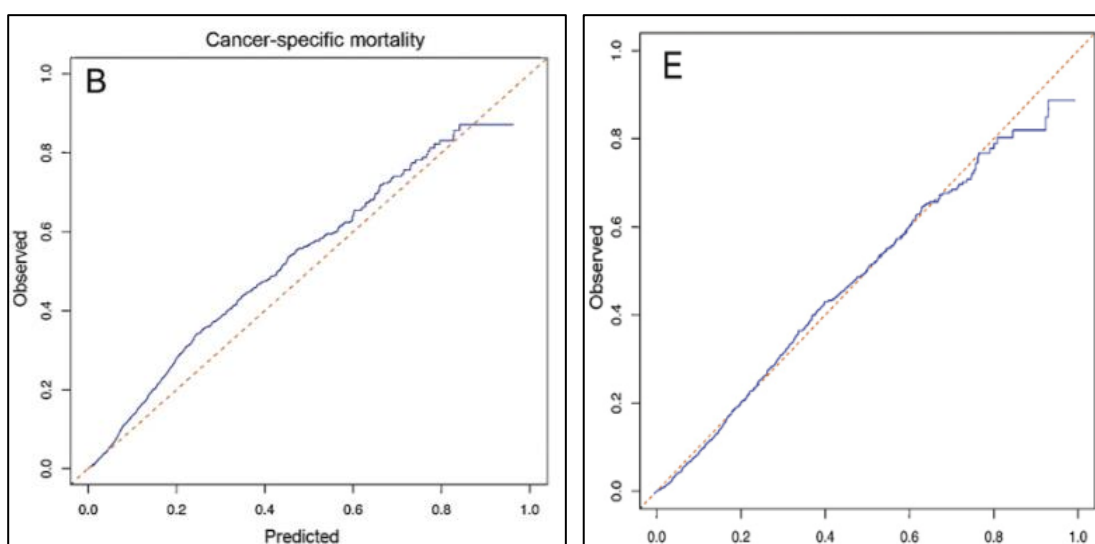


Gráfico 76: Gráficos de calibración que muestran la correlación entre las probabilidades predichas y observadas para MCE para el nomograma BCRC (B) y para el sistema de estadificación TNM (E)²⁵⁴.

Más tarde, Brooks et al²⁵⁵, realizaría una validación externa más rigurosa de los tres nomogramas publicados previamente, utilizando una cohorte prospectiva de 174 pacientes. Además, sería la primera validación en una cohorte estadounidense que había recibido NAC y QTAdy. Los valores bajo la curva ROC a los 2, 5 y 8 años para la SLR, SCE y SG oscilaron entre 0,776 y 0,849.

Las gráficas de calibración revelaron sobreestimación de los resultados para todos los objetivos finales en los tres nomogramas, debiéndose posiblemente a varias causas (Gráfico 77). Puesto que los modelos originales se obtuvieron usando datos de CR recogidos entre 1984 y 2003 y el presente estudio entre 2003 y 2009, cabe esperar que las mejoras en la detección y tratamiento del CV, puedan ocasionar que las predicciones en el nomograma puedan estar sobreestimando la recurrencia del CV, la MCE y la MG, en una serie más contemporánea. Además, las prácticas de terapia perioperatoria han evolucionado significativamente, mientras que la RT preoperatoria ha sido abandonada en gran parte debido a la falta de eficacia, ha ganado protagonismo la NAC, con tasas en la serie de Brooks et al²⁵⁵, del 9,2% respecto al 5,2% de la serie de BCRC²⁴¹. Sin embargo, en el nomograma de Bochner et al²⁴³, se excluyeron del análisis los pacientes que habían recibido RT/NAC o QTAdy, con lo que la inclusión de estas variables también aumentó la precisión predictiva global del nomograma de Brooks et al²⁵⁵.

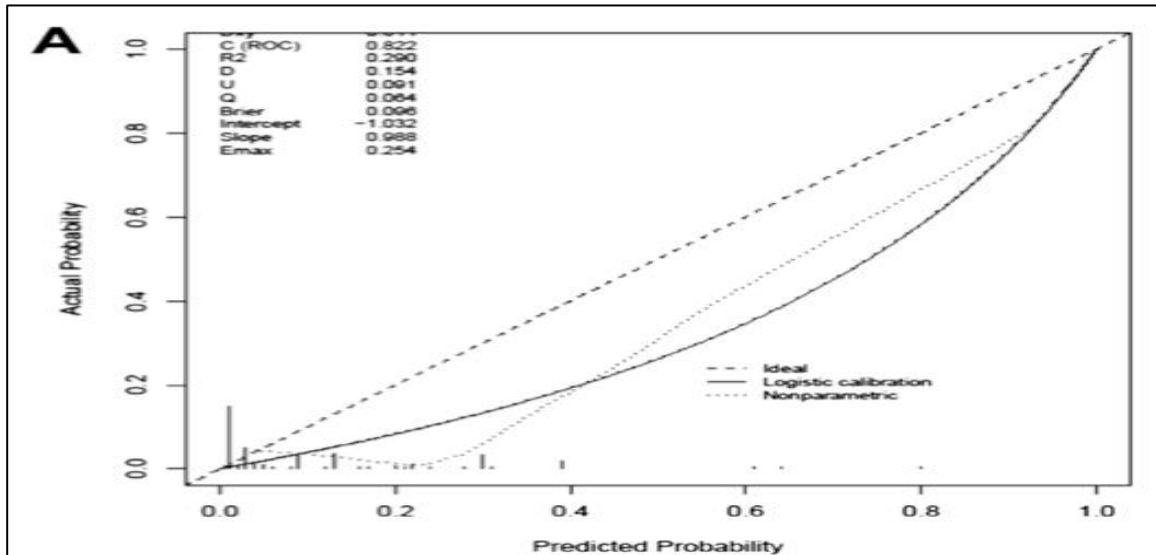


Gráfico 77: Gráfico de calibración de los resultados predichos de SCE calculados por el nomograma²⁵⁵.

Aunque tras una validación externa los nomogramas pueden apoyarse sobre una base sólida, todavía existen limitaciones y se deben considerar otras mejoras como diversos enfoques quimioterapéuticos neoadyuvantes y adyuvantes y la inclusión de variables moleculares que se van a comentar más adelante²⁵⁴.

6.9.4. Limitaciones de los nomogramas.

Hay que señalar varias limitaciones de los enfoques de los nomogramas para la estratificación del riesgo del paciente. En primer lugar, todas las herramientas predictivas actualmente disponibles en el CV no son perfectamente exactas. Debido a la dificultad de la recolección uniforme de datos, inherente a los esfuerzos de las colaboraciones multiinstitucionales, ciertos parámetros quirúrgicos importantes, como el momento de la cistectomía, los márgenes quirúrgicos, la extensión de la linfadenectomía y la densidad de los ganglios no se reflejan en los modelos predictivos disponibles actualmente. Así mismo, sería también necesario mejorar la definición del

estado de los síntomas. Por ello, una recogida de datos más sistemática podría ayudar a mejorar la precisión de los nomogramas^{96,191}.

Además, todos los nomogramas disponibles se realizaron y son aplicables a centros de excelencia para la cirugía de la vejiga. Su aplicabilidad en el resto de los Centros Hospitalarios debe considerarse con cautela y requiere una validación adicional^{96,191}.

Por otra parte, los modelos que existen hasta ahora como el BCRC o el IBCNC, aunque proporcionan una alta discriminación y una buena calibración para la recidiva y supervivencia de la enfermedad, en realidad no ayudan a los clínicos a comprender si el uso de una predicción mejoraría las decisiones clínicas para un paciente en la práctica diaria. Por lo tanto, actuamos cuando un paciente lo consideramos con un riesgo suficientemente alto para que los beneficios de la intervención en términos de reducción del riesgo (por ejemplo, la QTAdy) superan los daños en términos de toxicidad y coste²³⁷. Por ello, Vickers y Elkin desarrollaron un método estadístico para evaluar modelos de predicción conocidos como análisis de la curva de decisión²³⁷. De hecho, para evaluar el beneficio clínico del nomograma de IBCNC, Vickers et al²⁵⁶ realizaron un análisis de decisión en 4462 pacientes de la cohorte inicial con los datos completos disponibles. Los autores estaban especialmente interesados en evaluar si un paciente debe recibir QTAdy. Para ello, se comparó el número de pacientes elegibles para la QT basándose en criterios de estadificación patológica (pT3 / 4 / N +) y en tres niveles de corte diferentes calculados por el nomograma (10%, 25% y 70% de riesgo de recurrencia a 5 años). Se objetivó que para un fármaco con un riesgo relativo de 0,80, con el cual se trataría a 20 pacientes para prevenir una recidiva de la enfermedad, el

uso del umbral del 25% daría como resultado 60 tratamientos quimioterápicos menos por cada 1000 pacientes, sin ningún aumento de las tasas de recurrencia de la enfermedad.

Otro problema es que desafortunadamente, no hay estudios prospectivos aleatorizados disponibles para demostrar claramente que el uso de los nomogramas mejora la atención al paciente. Sin embargo, mientras los ensayos aleatorios no puedan utilizarse para dictar la toma de decisiones clínicas, como es el caso del cáncer de testículo o el de mama, los nomogramas representan la mejor opción para la toma de decisiones²⁴¹.

En definitiva, el nomograma ideal debe combinar alta discriminación, facilidad de uso y eficacia comprobada en cohortes de validación externa, ya que es la única forma de evaluar la exactitud pronóstica del modelo y es el paso previo a que se integre en la práctica clínica. Sin embargo, actualmente muy pocos nomogramas han sido validados externamente²⁵³. Además, como se ha comentado previamente, se requieren nomogramas a su vez sencillos. Por ejemplo, los modelos que requieren características patológicas que no se registran de forma rutinaria o información molecular que no es accesible a la mayoría de los clínicos, no se implementarán en la práctica clínica. Sin embargo, un modelo sencillo es más fácil de entender, pero podría proporcionar información incorrecta. Por lo tanto, el nivel de complejidad de un modelo es un tema importante, pero no puede limitar los esfuerzos hacia una capacidad predictiva más alta²⁵⁴. Además deben implementarse en sistemas sencillos para su uso en dispositivos móviles u ordenadores, como hemos realizado en este trabajo, con el empleo de hojas de Excel.

Por todo ello, se necesitan más nomogramas, así como mejoras en los existentes, con conjuntos de datos más amplios, mejores métodos de recopilación de los mismos y procedimientos de análisis más sofisticados para mejorar la fiabilidad de los nomogramas y su validación externa. Así mismo, parece que el futuro y todos los trabajos más recientes se dirigen a encontrar nuevos marcadores moleculares y genéticos que se incorporen en estos nomogramas para aumentar su capacidad predictiva, ya que parece que los factores clínicos y patológicos parecen tener una capacidad pronóstica limitada¹⁹¹.

6.9.5. Nomogramas de supervivencia tras cistectomía radical con marcadores moleculares y genéticos descritos en la literatura.

La exactitud limitada de los modelos predictivos actuales está parcialmente relacionada con el comportamiento biológico heterogéneo de tumores con las mismas características clínicas o patológicas. La integración de nuevos biomarcadores, test genéticos o datos derivados de pruebas de imagen que se asocian con el comportamiento biológico del CV puede ayudar a mejorar la capacidad predictiva de los nomogramas¹⁹¹.

A pesar de numerosos informes que han descrito novedosos biomarcadores, sólo unos pocos estudios han demostrado un aumento significativo de la capacidad predictiva cuando se han incluido algunos de estos marcadores a los predictores previamente establecidos (Tabla LVII). Uno de ellos, el de Shariat et al²⁵⁷, publicado en 2008 demostró en 191 pacientes pTa-3N0M0 tras CR que la adición de un panel de cinco biomarcadores reguladores del ciclo celular bien establecidos (p53, pRB, p21, p27 y ciclina E1) mejoró la capacidad predictiva de los nomogramas de riesgo competitivos para la

predicción de SLR y SCE en estos pacientes, por un margen clínicamente significativo de aproximadamente el 10%. Las alteraciones en los reguladores del ciclo celular fueron comunes con el 82% de los pacientes que presentaban al menos un biomarcador alterado, el 20% exhibía tres biomarcadores alterados y el 16% exhibía cuatro o cinco. Los pacientes con tres o más biomarcadores alterados tuvieron un riesgo de 4 a 10 veces mayor de recurrencia del CV y de MCE tras CR (Gráfico 78). En el análisis multivariante a parte del número de biomarcadores alterados, el pT y la ILV se asociaron independientemente con la MCE del CV (Gráfico 79).

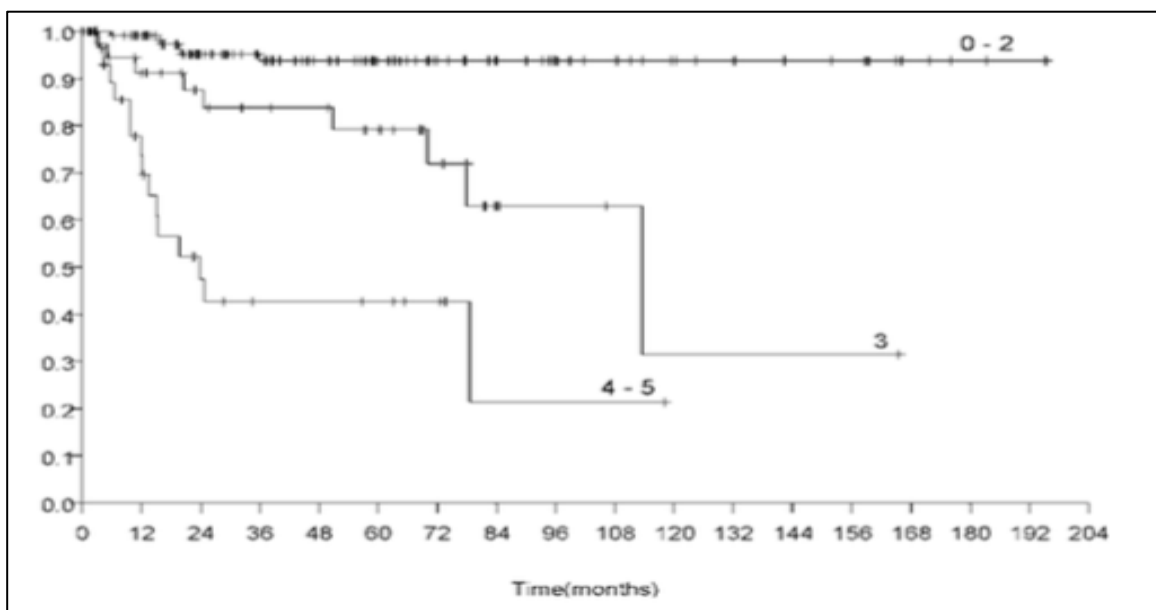


Gráfico 78: Probabilidad de SCE del CV estratificada de acuerdo con el número de biomarcadores alterados²⁵⁷.

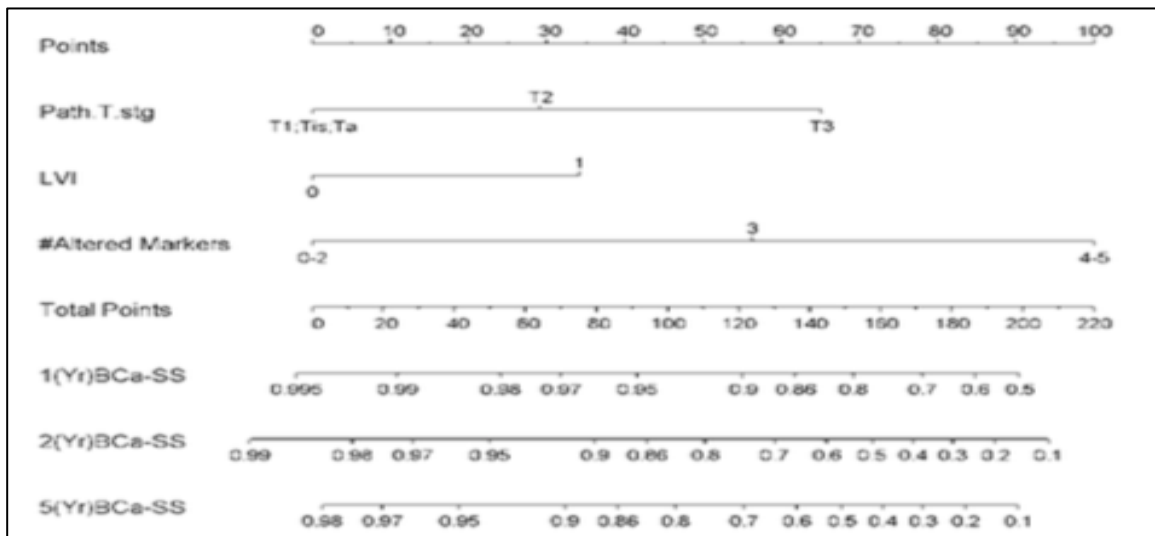


Gráfico 79: Nomograma postoperatorio que predice la SCE en 1, 2 y 5 años en pacientes con carcinoma urotelial pTa-3NOM0 tras CR²⁵⁷.

La capacidad predictiva del modelo multivariante de Shariat et al²⁵⁷, sin el número de biomarcadores alterado fue del 78,3%, más similar a nuestros datos sin marcadores moleculares. Sin embargo, la adición del número de biomarcadores alterados aumentó la capacidad predictiva del modelo final al 86,4%, existiendo una diferencia del 8,1% (IC del 95%: 7,6-8,8%, $p < 0,001$) (Gráfico 80).

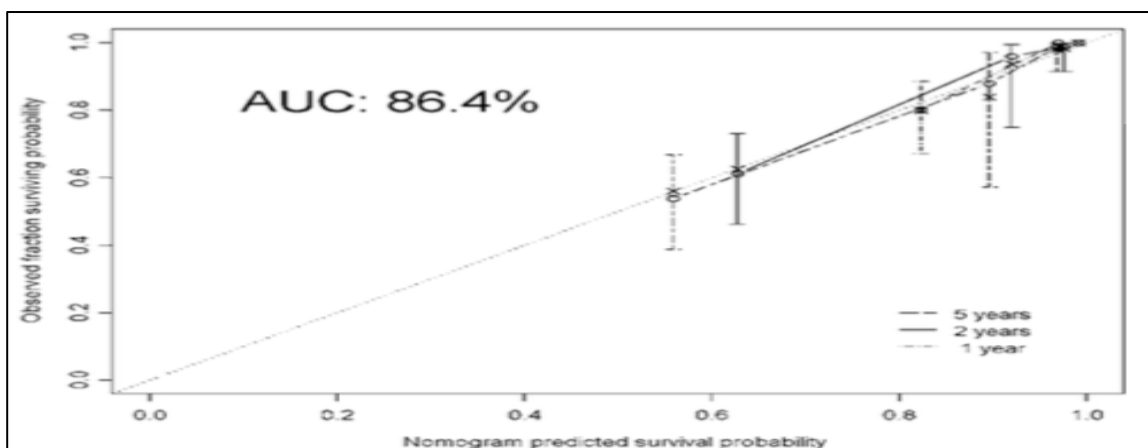


Gráfico 80: Gráfico de calibración del nomograma postoperatorio que predice SCE tras CR²⁵⁷.

Dos estudios más pequeños añadieron biomarcadores a las características clínico-patológicas estándar utilizando las herramientas de

predicción ANN y NFM^{258,259}. Actualmente, Wang et al²⁶⁰. describieron un estudio de 588 pacientes tras CR, en el que la adición de cuatro marcadores combinados de ciclo celular (p53, p21, pRB y p27) y el tabaquismo aumentaron significativamente la discriminación de un modelo clínico-patológico basal sobre recurrencia de enfermedad (c-index 0,783) y MCE (c-index: 0,786) para los fumadores anteriores y los actuales versus los nunca fumadores, respectivamente.

En cuanto a los estudios con marcadores genéticos son muy escasos, pero caben destacar dos artículos. Mitra et al²⁶¹, desarrollaron en 58 pacientes Ta-T4 tratados con CR, un panel de expresión de cuatro genes asociados con la recurrencia de la enfermedad y la SCE. La cohorte del estudio se dividió en dos grupos: pacientes con expresiones desfavorables (altas) de tres o más genes (n = 35) y expresión favorable (normal o baja) de dos o menos genes (n = 21). En consecuencia, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a SLR y SCE a 5 años. El criterio de información Akaike se utilizó para evaluar la capacidad discriminadora de este panel de 4 genes y no mostró inferioridad en comparación con un modelo de 8 y 11 genes. El modelo de cuatro genes fue validado externamente en tumores primarios de 91 pacientes con CV. No obstante, el estudio está limitado por su pequeño tamaño de muestra y por lo tanto requiere validación en una cohorte prospectiva más grande.

Por otra parte, Riester et al²⁶² evaluaron los datos de microarrays de 93 pacientes tratados con CR en un solo centro para determinar los perfiles de expresión génica. Los autores desarrollaron un panel de expresión génica de 19 genes que fue validado en datos de expresión génica a partir de seis

conjuntos de datos de microarrays independientes. Este panel se asoció independientemente con la SG y mejoró la precisión del nomograma IBCNC, aunque sólo consiguió un c-index de 0,66. Sin embargo, este estudio está limitado ya que se usa la misma cohorte de datos para el desarrollo y la validación.

Estos nomogramas que incluyen marcadores moleculares y genéticos a parte de los ya conocidos clínico-patológicos podrían servir de base para asesorar a los pacientes sobre su riesgo de recurrencia de la enfermedad después de la cirugía y para diseñar ensayos clínicos que propongan estrategias de tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo²³⁷.

TABLA LVII: HERRAMIENTAS POSTOPERATORIAS DE PREDICCIÓN DE RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA TRAS CISTECTOMÍA RADICAL QUE INCLUYEN MARCADORES MOLECULARES²³⁷.

<i>Estudio</i>	<i>Forma de predicción</i>	<i>Población pacientes</i>	<i>Resultado</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Variables empleadas</i>	<i>Capacidad predictiva</i>	<i>Tipo de validación</i>
Shariat et al ²⁵⁷ .	Nomograma probabilidad	CR	SLR y SCE a 2, 5 y 8 años	191	Edad, sexo, pT, grado patológico, ILV, Cis p53, p21, pRB, p27, ciclina E1,	83% (SLR) 87% (SCE)	Interna
Shariat et al.	Nomograma probabilidad	pT3-4N0 o cualquier pT,pN+	SLR y SCE.	692	Edad, sexo, pT, ILV, número de ganglios obtenidos, pN, Cis, QTAdy, p53, p21, pRB, p27	63-69% (SLR) 63-70% (SCE)	Interna
Shariat et al.	Nomograma probabilidad	CR	SLR y SCE	272	Edad, sexo, pT, grado patológico, número de ganglios obtenidos, ILV, Cis, p53, p27, p21, pRB.	79% (SLR) 81% (SCE)	Interna y externa
Wang et al ²⁶⁰ .	Panel de biomarcadores	CR	SLR y SCE	588	Estado de fumar, p53,p21,pRB, p27	78,3% (SLR) 78,6% (SCE)	Interna
Lotan et al.	Panel de biomarcadores	CR	SLR y SCE	216	pT, pN, márgenes quirúrgicos, ILV, QTAdy, p53, p21, p27, ki-67, ciclina E.	82% (SLR) 80% (SCE)	Interna
Shariat et al.	Estratificación de riesgo	pT1 tras CR	SLR y SCE	80	Grado patológico, pN, ILV, p53, pRB, p27, ki-67, survivina	64% (SLR) 78% (SCE)	Interna

TABLA LVII: HERRAMIENTAS POSTOPERATORIAS DE PREDICCIÓN DE RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA TRAS CISTECTOMÍA RADICAL QUE INCLUYEN MARCADORES GENÉTICOS²³⁷.

Mitra et al ²⁶¹ .	Modelo de expresión de genes	CR	SLR y SG a 5 años	58	Panel de 4 genes: JUN, MAP2K6, STAT3 y ICAM1	Criterio de información de Akaike	Interna y externa
Riester et al ²⁶² .	Modelo de expresión de genes con nomograma probabilidad	CR	SG	93	Marcadores genéticos múltiples: fibronectina 1, NNMT, POSTN, SMAD6. Además variables empleadas en el nomograma IBCNC: Edad, sexo, pT,pN,grado patológico, histología, tiempo desde el diagnóstico hasta la CR	C-index: 0,66	Interna y externa
Kim et al.	Análisis de redes genéticas	TVMI	Progresión de enfermedad	128	Expresión de 4 genes: IL1B, S100A8, S100A9, EGFR	-	Interna y externa

6.10. Limitaciones del trabajo:

Este trabajo de investigación clínica presenta las siguientes limitaciones:

1. Se trata de una serie histórica retrospectiva que comprende 24 años de estudio, lo que conlleva todas las limitaciones de los estudios retrospectivos, incluido el sesgo de selección, ya que tuvimos que excluir del análisis a todos los pacientes para los que no pudimos obtener información completa (desconocemos el estado de los pacientes que no acudieron a revisión o la causa de muerte de aquellos pacientes que fallecieron fuera de nuestro centro).
2. Al tratarse de una serie de un solo centro, el número de pacientes es inferior al de algunos de los estudios más potentes publicados en la literatura.
3. La variabilidad entre los cirujanos y el número considerable de cistectomías realizadas por los médicos internos residentes durante la época en la que se ha realizado la cistectomía abierta.
4. Las piezas quirúrgicas no han sido evaluadas por el mismo patólogo, aunque todos ellos estaban especializados en patología genitourinaria, estando presente la variabilidad interobservador. Así mismo, no existió correlación entre los patólogos que habían revisado la anatomía de la RTUv para la estadificación clínica y los que analizaban la pieza de CR.
5. Durante la recogida de datos, no todas las variables estaban reflejadas en todas las historias clínicas ni en los informes anatomopatológicos, con lo que no hemos podido incluir en el análisis ciertas variables que se comportan como factores pronósticos de supervivencia en otras publicaciones. Ejemplo de ello es el hábito tabáquico, el número de

- ganglios obtenidos en la linfadenectomía, tipo de linfadenectomía, presencia de márgenes quirúrgicos, ILV, tamaño tumoral...
6. Al tratarse de una serie histórica, este estudio puede no representar patrones de práctica actuales. Las técnicas quirúrgicas, así como la indicación y el tipo de quimioterapia han ido cambiando en el periodo de estudio. Por ejemplo, la NAC no es utilizada en nuestra serie en comparación con las recomendaciones actuales.
 7. La exactitud de nuestro nomograma realizado no es perfecta. Sólo incluimos dos variables que son el pT y el pN a la hora de predecir resultados de SCE, aunque se hayan identificado otras variables también implicadas. Esto es debido probablemente a la falta de observaciones en nuestro estudio.
 8. Nuestro nomograma no puede aplicarse a pacientes tratados con modalidades de tratamiento distintas de la CR, como cistectomía parcial o de rescate, tras fallo en la conservación vesical. Así mismo, tampoco es aplicable a pacientes con histología diferente del tumor urotelial.
 9. El haber realizado el nomograma con datos de una sola institución está sujeto a sesgos por similitudes en términos de diagnóstico y preferencias de tratamiento, por ello, es necesaria una validación externa con otras cohortes de pacientes para hacerlo generalizable a otras poblaciones.

7 – CONCLUSIONES.

El análisis crítico de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación clínica, permite formular las siguientes conclusiones a los objetivos planteados:

1. El estadio patológico pT y pN se comportaron como variables predictoras independientes de mortalidad cáncer específica al 1^o, 3^o y 5^o años.
2. Los modelos predictivos desarrollados a 1, 3 y 5 años nos permitieron estimar el riesgo de mortalidad cáncer específica con una fiabilidad aceptable (mayor del 70%).
3. La quimioterapia adyuvante no aumentó la supervivencia en los estadios localmente avanzados (pT3-4pN0), pero sí en los pacientes con afectación tumoral ganglionar (pN+).
4. Los modelos predictivos obtenidos se han implementado en una hoja de cálculo de Excel para facilitar su aplicación en la práctica clínica habitual.

8 – BIBLIOGRAFÍA.

-
- ¹ Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2013. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed October 13, 2015.
- ² Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International Variations in Bladder Cancer Incidence and Mortality. *Eur Urol*. 2014; 66(1): 59-73.
- ³ Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63(2):234-41.
- ⁴ Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C, Levi M. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol*. 2011;60(1):1-15.
- ⁵ Malats N, Real F. Epidemiology of Bladder Cancer. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2015; 29(2): 177-189.
- ⁶ Ferlay J, Randi G, Bosetti C, Levi F, Negri E, Boyle P et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int*. 2008; 101(1):11–9.
- ⁷ Zlotta AR, Roumeguere T, Kuk C, Alkhateeb S, Rorive S, Lemy A et al. Select screening in a specific high-risk population of patients suggests a stage migration toward detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2011; 59(6):1026–31.
- ⁸ Pina K, Hemminki K. Familial bladder cancer in the National Swedish Family. Cancer Database. *J Urol*. 2001; 166(6): 2129-33.

- ⁹ Chu H, Wang M, Zhang Z. Bladder cancer epidemiology and genetic susceptibility. *J Biomed Res.* 2013; 27(3):170-178.
- ¹⁰ Cui X, Lu X, Hiura M, Omori H, Miyazaki W, Kato T. Association of genotypes of carcinogen-metabolizing enzymes and smoking status with bladder cancer in a Japanese population. *Environ Health Prev Med.* 2013;18(2):136-42.
- ¹¹ Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and metaanalyses. *Lancet* 2005; 366(9486): 649-59.
- ¹² Kiemenev LA, Sulem P, Besenbacher S, Vermeulen SH, Sigurdsson A, Thorleifsson G et al. A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet.* 2010;42(5):415–9.
- ¹³ Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306(7):737–45.
- ¹⁴ Zhang Y. Understanding the gender disparity in bladder cancer risk: the impact of sex hormones and liver on bladder susceptibility to carcinogens. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2013;31(4):287–304.
- ¹⁵ Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH et al. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int.* 2010;105(3):300–8.

¹⁶ Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers MP. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008 Sep;218:64–78.

¹⁷ Ferris J, Berbel O, Alonso-López J, García J, Ortega JA. Factores de riesgo ambientales no ocupacionales asociados al cáncer vesical. *Actas Urol Esp.* 2013; 37(9): 579-586.

¹⁸ Michaud DS, Kogevinas M, Cantor KP, Villanueva CM, García-Closas M, Rothman N et al. Total fluid and water consumption and the joint effect of exposure to disinfection by-products on risk of bladder cancer. *Environ Health Perspect.* 2007;115(11):1569–72.

¹⁹ Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Aben KK, Kampman E, Egevad L et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2011;128(11):2695–708.

²⁰ Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, Steinberg GD, Smith ND. Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. *Urol Oncol.* 2012;30(2):199-211.

²¹ Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol.* 2013; 31(8): 1628-1634.

²² Alguacil J, Kogevinas M, Silverman DT, Malats N, Real FX, García-Closas M

et al. Urinary pH, cigarette smoking and bladder cancer risk. *Carcinogenesis*. 2011;32(6):843-7.

²³ Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, Malats N, Real FX, Garcia-Closas M et al. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(7):1348-54.

²⁴ Guzzo TJ, Hockenberry MS, Mucksavage P, Bivalacqua TJ, Schoenberg MP. Smoking knowledge assessment and cessation trends in patients with bladder cancer presenting to a tertiary referral center. *Urology*. 2012;79(1):166-71.

²⁵ Lammers RJ, Witjes WP, Hendricksen K, Caris CT, Janzing-Pastors MH, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2011;60(4):713–20.

²⁶ Boström PJ, Alkhateeb S, Trottier G, Athanasopoulos PZ, Mirtti T, Kortekangas H et al. Sex differences in bladder cancer outcomes among smokers with advanced bladder cancer. *BJU Int*. 2012;109(1):70–6.

²⁷ Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, Fradet Y, Izawa J, Estey E et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. *BJU Int*. 2011;108(4): 539–45.

²⁸ Amin M, McKenney J, Paner G, Hansel D, Grignon DJ, Montironi R et al. International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol*. 2013; 63(1): 16-35.

- ²⁹ Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Cheng L. Morphological diagnosis of urothelial neoplasms. *J Clin Pathol.* 2008;61(1):3-10.
- ³⁰ Babjuk M, Böhle A, Burger E, Compérat E, Kaasinen E, Palou J, Rouprêt M, Van Rhijn BWG, Shariat S, Sylvester R, Zigeuner R. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). European Association of Urology 2015
- ³¹ Witjes JA , Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, James N, Lebrét T, Sherif A, van der Heijden AG, Ribal MJ. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology 2015 .
- ³² Gaya JM, Palou J, Algaba F, Arce J, Rodriguez-Faba O, Villavicencio H. The case for conservative management in the treatment of patients with non-muscle-invasive micropapillary bladder carcinoma without carcinoma in situ. *Can J Urol.* 2010;17(5):5370–6.
- ³³ Nese N, Kandiloglu AR, Atesci YZ. Nested variant of transitional cell carcinoma with osseous metaplasia of the urinary bladder: a case report and review of published reports. *Int J Urol.* 2007;14(4):365–7.
- ³⁴ Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ, Campbell S, Hoschar AP, El-Gabry E et al. Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(12):1777–87.
- ³⁵ Blute ML, Engen DE, Travis WD, Kvols LK. Primary signet ring cell adenocarcinoma of the bladder. *J Urol.* 1989;141(1):17–21.
- ³⁶ Aydin A, Ucak R, Karakök M, Guldur ME, Kocer NE. Vascular plexus is a differentiation criterion for muscularis mucosa from muscularis propria in small

biopsies and transurethral resection materials of urinary bladder? *Int Urol Nephrol.* 2002;34(3):315–9.

³⁷ Cheng L, Pan CX, Yang XJ, López-Beltrán A, MacLennan GT, Lin H et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer* 2004;101(5):957–62.

³⁸ Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* 2009;374(9685): 239–49.

³⁹ Moyer VA. Screening for bladder cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2011;155(4):246–51.

⁴⁰ Sun M, Trinh QD. Diagnosis and Staging of Bladder Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015; 29(2): 205-218.

⁴¹ Vickers AJ, Bennette C, Kibel AS, Black A, Izmirlian G, Stephenson AJ et al. Who should be included in a clinical trial of screening for bladder cancer? *Cancer* 2013;119(1):143–9.

⁴² Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Dräger BJ, Sánchez-Carbayo M, Jankevicius F, Racioppi M et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol.* 2010;28(4):441–8.

⁴³ Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, Clark PE, Svátek RS, Hegarty N et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol.*2013;63(1):4–15.

⁴⁴ Tilki D, Burger M, Dalbagni G, Grossman HB, Hakenberg OW, Palou J et al. Urine markers for detection and surveillance of non muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2011;60(3):484–92.

- ⁴⁵ Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66 (6 Suppl 1):35-63.
- ⁴⁶ Cina SJ, Epstein JI, Endrizzi JM, Harmon WJ, Seay TM, Shoenberg MP. Correlation of cystoscopic impression with histologic diagnosis of biopsy specimens of the bladder. *Hum Pathol.* 2001;32(6):630–7.
- ⁴⁷ Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, Morales A, Presti J, Ritenour C et al. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol.* 2007;178(1):62–7.
- ⁴⁸ Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P et al. Photodynamic diagnosis in non- muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol.*2010;57(4):595–606.
- ⁴⁹ Ray ER, Chatterton K, Khan MS, Thomas K, Chandra A, O’Brien TS. Hexylaminolaevulinate ‘blue light’ fluorescence cystoscopy in the investigation of clinically unconfirmed positive urine cytology. *BJU Int.* 2009;103(10):1363–7.
- ⁵⁰ Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt B):E680–7.
- ⁵¹ Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol.* 2010;57(5):843-9.

- ⁵² Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1): 1201-5.
- ⁵³ Palou J, Sylvester RJ, Faba O, Parada R, Peña JA, Algaba F et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2012;62(1):118-25.
- ⁵⁴ Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 1):433-7.
- ⁵⁵ Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol.* 2000 Jun;163(6):1693-6.
- ⁵⁶ Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MR imaging and a comparison with CT. *Eur Radiol.* 1996;6(2):129-33.
- ⁵⁷ Yang WT, Lam WW, Yu MI, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(3): 759-66.
- ⁵⁸ Shvarts O, Han KR, Seltzer M, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Positron emission tomography in urologic oncology. *Cancer Control.* 2002;9(4):335–42.
- ⁵⁹ Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49(3):466-5.

- ⁶⁰ Van den Bosch S, Witjes AJ. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol.* 2011;60(3):493-500.
- ⁶¹ Gandaglia G, Popa I, Abdollah F, Schiffmann J, Shariat SF, Briganti A et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on perioperative outcomes in patients who have bladder cancer treated with radical cystectomy: a population-based study. *Eur Urol.* 2014;66(3):561–8.
- ⁶² Johnson DC, Nielsen ME, Matthews J, Woods ME, Wallen EM, Pruthi RS et al. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer does not increase risk of perioperative morbidity. *BJU Int.* 2014;114(2):221–8.
- ⁶³ Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol.* 2005;48(2):202-205.
- ⁶⁴ 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. *N Engl J Med.* 2003; 349(9):859–66.
- ⁶⁵ Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, Mertens LS, Dinney CP, Mir MC et al. Krabbe LM, Cookson MS, et al. Multicenter Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2015; 67(2): 241–249.
- ⁶⁶ Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong SN et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate,

vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. 2015;121(15):2586-93.

⁶⁷ Gandhi N, Baras A, Munari E, Faraj S, Reis LO, Liu JJ et al. Gemcitabine and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma: Predicting response and assessing outcomes. *Urol Oncol*. 2015; 33(5): 204.e1–204.e7.

⁶⁸ Baras AS, Gandhi N, Munari E, Faraj S, Shultz L, Marchionni L et al. Identification and Validation of Protein Biomarkers of Response to Neoadjuvant Platinum Chemotherapy in Muscle Invasive Urothelial Carcinoma. *Plos One*. 2015; 10(7): 1-11.

⁶⁹ Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Shipley WU et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical Cystectomy and Bladder Preservation for Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol*. 2013; 63(1): 45-57.

⁷⁰ Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare analysis. *Cancer*. 2009;115(5):988–96.

⁷¹ Gakis G, Schilling D, Perner S, Schwentner C, Sievert KD, Stenzl A. Sequential resection of malignant ureteral margins at radical cystectomy: a critical assessment of the value of frozen section analysis. *World J Urol*. 2011;29(4):451–6.

⁷² Roth B, Zehnder P, Birkhäuser FD, Burkhard FC, Thalmann GN, Studer UE. Is bilateral extended pelvic lymphadenectomy necessary for strictly unilateral invasive bladder cancer? *J Urol*. 2012; 187(5):1577–82.

⁷³ Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer*. 2006;107(10):2368–74.

⁷⁴ Aboumarzouk OM, Hughes O, Narahari K, Drewa T, Chlosta PL, Kynaston H et al. Safety and feasibility of Laparoscopic Radical Cystectomy for the treatment of bladder cancer. *J Endourol*. 2013; 27 (9): 1083-1095.

⁷⁵ Moher D, Liberati A, Tezlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7): e100097.

⁷⁶ Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T, Gudjonsson S, Hautmann SH, Holm HV et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary Diversion. *Eur Urol*. 2013; 63(1): 67-80.

⁷⁷ Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, Studer UE. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol*. 2004;172(3):937–42.

⁷⁸ Osman YM, El-Tabey N, Abdel-Latif M et al. 1616 routine frozen section of urethral margin in male patients undergoing radical cystectomy; is it necessary? *J Urol*. 2008;179(Suppl):552.

⁷⁹ Hautmann R, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol*. 2010; 184(3):990–4.

⁸⁰ 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(1):164–176.

⁸¹ Giannarini G, Kessler TM, Thoeny HC, Nguyen DP, Meissner C, Studer UE. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? *Eur Urol*. 2010;58(4):486–94.

⁸² 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(6):2632–7.

⁸³ Sanderson KM, Cai J, Miranda G, Skinner DG, Stein JP. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol*. 2007;177(6):2088–94.

⁸⁴ Cho KS, Seo JW, Park SJ, Lee YH, Choi YD, Yang SC et al. The risk factor for urethral recurrence after radical cystectomy in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Int*. 2009;82(3):306–11.

⁸⁵ Akkad T, Gozzi C, Deibl M, Müller T, Pelzer AE, Pinggera GM et al. Tumor recurrence in the remnant urothelium of females undergoing radical cystectomy

for transitional cell carcinoma of the bladder: long-term results from a single center. *J Urol.* 2006;175(4):1268–71.

⁸⁶ Nieder AM, Sved PD, Gomez P, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS. Urethral recurrence after cystoprostatectomy: implications for urinary diversion and monitoring. *Urology* 2004;64(5):950–4.

⁸⁷ Nelles JL, Konety BR, Saigal C, Pace J, Lai J. Urethrectomy following cystectomy for bladder cancer in men: practice patterns and impact on survival. *J Urol.* 2008;180(5):1933–6.

⁸⁸ Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2012 Aug;62(2):290-302.

⁸⁹ Donat SM, Shabsigh A, Savage C, Cronin AM, Bochner BH, Dalbagni G et al. et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol.* 2009; 55(1):177-86.

⁹⁰ Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1): 76-86.

⁹¹ 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.

⁹² Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE et al. Outcomes of radical cystectomy for transicional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the bladder cancer research consortium. *J Urol*.2006; 176(6):2414-22.

⁹³ Chapman DM, Pohar KS, Gong MC, Bahnson RR. Preoperative hydronephrosis as an indicator of survival after radical cystectomy. *Urol Oncol*. 2009; 27(5): 491– 495.

⁹⁴ Millar JL, Frydenberg M, Toner G, Syme R, Thursfield V, Giles GG. Management of muscle-invasive bladder cancer in Victoria, 1990-1995. *ANZ J Surg*. 2006;76(3):113-119.

⁹⁵ Ploussard G, Shariat SF, Dragomir A, Fluth LA, Xylinas E, Masson-Lecomte A et al. Conditional Survival after radical cystectomy for bladder cancer: evidence for a patient changing risk profile over time. *Eur Urol* 2014; 66(2): 361–370.

⁹⁶ Shariat SF, Margulis V, Lotan Y, Montorsi F, Karakiewicz PI. Nomograms for Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2008; 54(1): 41-53.

⁹⁷ Zaak D, Burger M, Otto W, Bastian PJ, Denzinger S, Stief CG et al. Predicting individual outcomes after radical cystectomy: an external validation of current nomo- grams. *BJU Int*. 2010;106(3):342–8.

⁹⁸ Monzó JI, Herranz Amo F, Cabello Benavente R, Hernández Fernández C. Utilidad de la linfadenectomía en el cáncer de vejiga. Revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 2007;31(1):1-6.

- ⁹⁹ Skinner DG, Lieskovsky D. Technique of radical cystectomy. EN: Skinner DG and Lieskovsky D. Diagnosis and management of genitourinary cancer. W.B. Saunders Company. 1988.
- ¹⁰⁰ Monzó Gardiner JI: Factores pronósticos en la supervivencia de los pacientes con carcinoma transicional de vejiga tratados con cistectomía radical. Tesis Doctoral. UCM. 2008.
- ¹⁰¹ Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Seventh edition. 2009. Wiley-Blackwell. 2010. p. 255-57.
- ¹⁰² Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR: A new method of calssifying pronostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):273-8.
- ¹⁰³ Nuttal M, van der Mulen J, Emberton M. Charlson cores based on ICD-10 administrative data were valid in assessing comorbidity in patients undergoing urological cancer surgery. J Clin Epidemiol. 2006;59(3):265-73.
- ¹⁰⁴ Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and result of a survey. Ann Surg. 2004;240(2):205-13.
- ¹⁰⁵ Aguayo Canela M. Cómo hacer una regresión logística con SPSS® “paso a paso”. (I). Docuweb Fabis. En http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/Regres_log_1r.pdf
- ¹⁰⁶ Aguayo Canela M, Lora Mongue E, “Cómo hacer una regresión logística binaria “paso a paso” (II): análisis multivariante. Docuweb Fabis. En http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/regresion_logistica_2r.pdf

- ¹⁰⁷ Borque Fernando A, Sanz G, Esteban LM, Gil Sanz M^aJ, Gil Martínez P, García de Jalón A, et al. "Vigencia actual de los nomogramas en la estadificación del cáncer de próstata". Arch Esp Urol. 2006;59(10):989-1000.
- ¹⁰⁸ 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 1.054 patients. J Clin Oncol. 2001;19(3):666-675.
- ¹⁰⁹ Segura Martín M, Salinas Sánchez AS, Lorenzo Romero JG, Hernández Millán I, Jiménez Bachs JM, Virseda Rodríguez JA. Supervivencia en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma vesical. Actas Urol Esp. 2001; 25 (10): 737-745.
- ¹¹⁰ Svatek RS, Shariat SF, Novara G, Skinner EC, Fradet Y, Bastian PJ et al. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. BJU Int. 2011; 107(6): 898-904.
- ¹¹¹ Cheng L, Weaver AL, Leibivich BC, Ramnani DM, Neumann RX, Sherer BG, et al. Predicting the survival of bladder carcinoma in patients treated with radical cystectomy. Cancer 2000; 88 (10): 2326-2332.
- ¹¹² Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. J Urol. 1999; 161(5):1494-1497.
- ¹¹³ Hara S, Miyake H, Fujisawa M, Okada H, Arakawa S, Kamidono S et al. Prognostic variables in patients who have undergone radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. Jpn J Clin Oncol. 2001;31(8):399-402.

- ¹¹⁴ Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series with- out neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2003; 21(4): 690-696.
- ¹¹⁵ Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi R, Kron M, Volkmer B. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol.* 2006;176(2):486-492.
- ¹¹⁶ Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML, Van Rhijn B, Kortekangas H, Kuk C et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int.* 2012; 110(6): 804-811.
- ¹¹⁷ Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang Z, Russo P, Herr H et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol.* 2001; 165(4): 1111-1116.
- ¹¹⁸ Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, Teramukai S, Tada H, Ono Y et al. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. *Eur Urol.* 2004; 45(2):176-181.
- ¹¹⁹ Takahashi A, Tsukamoto T, Tobisu K, Shinohara N, Sato K, Tomita Y et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: results of a multi-institutional pooled analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2004; 34(1):14-19.
- ¹²⁰ Antunes AA, Nesrallah LJ, Dal Óglio M, Ferreira YA, Passerotti CC, Leite KR et al. Analysis of prognosis factors in patients with transitional cell carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Int Braz J Urol.* 2006;32(1):35-42.

- ¹²¹ Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, Heberling U, Litz RJ, Oehlschlaeger S et al. Perioperative Complications of Radical Cystectomy in a Contemporary Serie. *Eur Urol.* 2007; 51(2): 397–402.
- ¹²² Konety BR, Allareddy V, Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of population-based data. *Urology* 2006;68(1):58–64.
- ¹²³ Bruins HM, M.D., Aben KKH, Arends TJ, Van der Heijden AG, Witjes AJ. The effect of the time interval between diagnosis of muscle-invasive bladder cancer and radical cystectomy on staging and survival: A Netherlands Cancer Registry analysis. *Urol Oncol.* 2016; 34(4): 166.e1–166.e6
- ¹²⁴ Poletajew S, Lisiński J, Moskal K, Ornat J, Renk K, Szlaga M et al. The time from diagnosis of bladder cancer to radical cystectomy in Polish urological centres – results of CysTiming Poland study. *Cent European J Urol.* 2014; 67(4): 329-332.
- ¹²⁵ Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, Bahadori A, Chromecki TF, Karakiewicz PI et al. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol.* 2011;29(4): 457–63.
- ¹²⁶ Leliveld A, Doorweerd BHJ, Bastianannet E, Shaapveld M, De Jong IJ. Treatment and outcome in muscle invasive bladder cancer: a population-based survey. *World J Urol.* 2010; 28(4):439–444
- ¹²⁷ Patel MI, Bang A, Gillatt D, Smith DP. Contemporary radical cystectomy outcomes in patients with invasive bladder cancer: a population-based study. *BJU Int.* 2015; 116 (Suppl 3): 18–25
- ¹²⁸ Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, White RV, Sarosdy MF et al. Surgical Factors Influence Bladder Cancer Outcomes: A Cooperative Group Report. *J Clin Oncol.* 2004; 22(14):2781-2789.

- ¹²⁹ Corradi RB, Galvão GJC, Oliveira GM, Carneiro VF, Miconi WG, Oliveira PG et al. Radical cystectomy with pelvic lymphadenectomy: pathologic, operative and morbidity outcomes in a Brazilian cohort. *Int Braz J Urol.* 2016; 42(3):431-437.
- ¹³⁰ Damiano R, Di Lorenzo G, Cantiello F, De Sio M, Perdona S, D'Armiento M et al. Clinicopathologic Features of Prostate Adenocarcinoma Incidentally Discovered at the time of Radical Cystectomy: An evidence-based analysis. *Eur Urol.* 2007; 52(3): 648–657.
- ¹³¹ Ruffion A, Manel A, Massoud W, Decaussin M, Berger N, Paparel P et al. Preservation of prostate during radical cystectomy: evaluation of prevalence of prostate cancer associated with bladder cancer. *Urology* 2005;65(4):703–7.
- ¹³² Abbas F, Hochberg D, Civantos F, Soloway M. Incidental prostatic adenocarcinoma in patients undergoing cysto-prostatectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 1996;30(3):322–6.
- ¹³³ Moutzouris G, Barbatis C, Plastiras D, Mertziotis N, Katsifotis C, Presvelos V et al. Incidence and histological findings of unsuspected prostatic adenocarcinoma in radical cystoprostatectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol.* 1999;33(1):27–30.
- ¹³⁴ Pritchett TR, Moreno J, Warner NE, Lieskovsky G, Nichols PW, Cook BA et al. Unsuspected prostatic adenocarcinoma in patients who have undergone radical cystoprostatectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1988;139(6):1214–6.
- ¹³⁵ Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol.* 2007; 51(1): 137–151; discussion 49–51

- ¹³⁶ Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1994; 151(1): 31–35.
- ¹³⁷ Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner CE, Chen SC et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995; 76(5): 833–839.
- ¹³⁸ Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol.* 1991; 145(1): 45–50.
- ¹³⁹ Soloway MS, Lopez AE, Patel J, Lu Y. Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and the effect of chemotherapy. *Cancer* 1994; 73(7): 1926–1931.
- ¹⁴⁰ Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Chevillie JC, Leibovich AC, Ramnani DM et al. Grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens. Correlation with 105 matched cystectomy specimens. *Am J Clin Pathol.* 2000; 113(2): 275–9.
- ¹⁴¹ Bianco FJ, Justa D, Grignon DJ, Sakr WA, Pontes JE, Wood DP. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. *Urol Oncol.* 2004; 22(4): 290–4.
- ¹⁴² Dutta SC, Smith JA, Shappell SB, Coffey CS, Chang SS, Cookson MS. Clinical under staging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *J Urol.* 2001; 166(2): 490–3.

- ¹⁴³Ficarra V, Dalpiaz O, Alrabi N, Novara G, Galfano A, Artibani W. Correlation between clinical and pathological staging in a series of radical cystectomies for bladder carcinoma. *Br J Urol.* 2005; 95(6): 786–90.
- ¹⁴⁴ Hollenbeck BK, Miller DC, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The effects of stage divergence on survival after radical cystectomy for urothelial cancer. *Urol Oncol.* 2005; 23(2): 77–81.
- ¹⁴⁵ Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debre B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol.* 2003; 43(3): 241–5
- ¹⁴⁶ Herr HW. Staging invasive bladder tumors. *J Surg Oncol.* 1992; 51(4): 217–20.
- ¹⁴⁷ Mehra A, Mansoori D, Taheri M, Sina A, Seraji A, Pourmand GH. Comparison between Clinical and Pathologic Staging in Patients with Bladder Cancer. *J Urol.* 2004; 1(2): 85-89.
- ¹⁴⁸ McLaughlin S, Shephard J, Wallen E, Maygarden S, Carson CC, Pruthi RS. Comparison of the clinical and pathologic staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Int Braz J Urol.* 2007; 33(1): 25–31; discussion 31-2.
- ¹⁴⁹ Lee CT, Madii R, Daignault S, Dunn RL, Zhang Y, Montie JE., et al. Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival. *J Urol.* 2006;175(4):1262–7.
- ¹⁵⁰ Liedberg F, Anderson H, Månsson W. Treatment delay and prognosis in invasive bladder cancer. *J Urol.* 2005;174(5):1777–1781.

- ¹⁵¹Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol*. 2003;169(1):110–115.
- ¹⁵²May M, Nitzke T, Helke C, Vogler H, Hoschke B. Significance of the time period between diagnosis of muscle invasion and radical cystectomy with regard to the prognosis of transitional cell carcinoma of the urothelium in the bladder. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38(3):231–5.
- ¹⁵³ Santos F, Dragomir A, Kassouf W, Franco EL, Aprikian A. Predictors of preoperative delays before radical cystectomy for bladder cancer in Quebec, Canada: a population-based study. *BJU Int*. 2015; 115(3): 389-396.
- ¹⁵⁴ Hautmann RE, Paiss T. Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? *J Urol* 1998;159(6): 1845-1850.
- ¹⁵⁵ Chang SS, Hassan M, Cookson MS, Wells N, Simth JA. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol*. 2003;170(4):1085-1087.
- ¹⁵⁶ Nielsen MW, Palapattu GS, Karakiewicz PI. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int*. 2007;100(5):1015–20.
- ¹⁵⁷ Fahmy NM, Mahmud S, Aprikian AG. Delay in the surgical treatment of bladder cancer and survival: systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2006;50(6):1176-1182.

- ¹⁵⁸ Mahmud SM, Fong B, Fahmy N, Tanguay S, Aprikian AG. Effect of preoperative delay on survival in patients with bladder cancer undergoing cystectomy in Quebec: a population based study. *J Urol.* 2006;175(1):78-83.
- ¹⁵⁹ Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a surveillance, epidemiology, and end results-medicare analysis. *Cancer* 2009;115(5):988–96.
- ¹⁶⁰ Alva AS, Tallman CT, He C, Hussain MH, Hafez K, Montie JE et al. Efficient delivery of radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a multidisciplinary approach. *Cancer* 2012;118(1):44–53.
- ¹⁶¹ Tobias-Machado M, Frade D, Mitre AI, Pompeo A, Lima AC. Comparison between open and laparoscopic radical cystectomy in a latin american reference center: perioperative and oncological results. *Int Braz J Urol.* 2015;41(4): 635-641.
- ¹⁶² Porpiglia F, Renard J, Billia M, Scoffone C, Cracco C, Terrone C et al. Open versus Laparoscopy-Assisted Radical Cystectomy: Results of a Prospective Study. *J Endourol.* 2007; 21(3): 325-329.
- ¹⁶³ Tang K, Li H, Xia D, Hu Z, Zhuang Q, Liu J et al. Laparoscopic versus Open Radical Cystectomy in Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *Plos One* 2014;9(5): e95667. doi: 10.1371 / journal.pone.0095667. eCollection 2014.
- ¹⁶⁴ Aboumarzouk OM, Drewa T, Olejniczak P, Chlosta PL. Laparoscopic versus Open Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Single Institute Comparative Analysis. *Int Urol.* 2013; 91(1): 109-112.

- ¹⁶⁵ Huang J, Huang H, Lin TX, Xu KW, Zhang CX, Guo ZH et al: Comparison of laparoscopic and open surgery for radical cystectomy with orthotopic ileal neobladder. *Chin J Surg.* 2008;46(24):1870–1874.
- ¹⁶⁶ Haber GP, Crouzet S, Gill IS: Laparoscopic and robotic assisted radical cystectomy for bladder cancer: a critical analysis. *Eur Urol.* 2008;54(1):54–62.
- ¹⁶⁷ Basillote JB, Abdelshehid C, Ahlering TE, Shanberg AM: Laparoscopic assisted radical cystectomy with ileal neobladder: a comparison with the open approach. *J Urol* 2004;172(2):489–493.
- ¹⁶⁸ Guillotreau J, Game X, Mouzin M, Doumerc N, Mallet R, Sallusto F et al: Radical cystectomy for bladder cancer: morbidity of laparoscopic versus open surgery. *J Urol.*2009;181(2):554–559.
- ¹⁶⁹ Gregori A, Galli S, Goumas I, Scieri F, Stener S, Gaboardi F: A cost comparison of laparoscopic versus open radical cystoprostatectomy and orthotopic ileal neobladder at a single institution. *Arch Ital Urol Androl.* 2007;79(3): 127–129.
- ¹⁷⁰ Haber GP, Gill IS. Laparoscopic radical cystectomy for cancer: oncological outcomes at up to 5 years. *BJU Int.* 2007;100(1):137–142.
- ¹⁷¹ Chang SS, Cookson MS, Baumgartner RG, Wells N, Smith JA. Analysis of early complications after radical cystectomy. Results of a collaborative care pathway. *J Urol.* 2002;167(5):2012–6.
- ¹⁷² Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, Dunn RL, Khuri SF, Henderson WG et al. Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy. *J Urol.* 2005;174(4):1231–7.
- ¹⁷³ Martin RC, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg.* 2002;235(6):803–13.

- ¹⁷⁴ Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases. *J Urol*. 1997;158(2):393–9.
- ¹⁷⁵ Quek ML, Stein JP, Daneshmand S, Miranda G, Thangathurai D, Roffey P et al. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. *J Urol*. 2006;175(3):886–90.
- ¹⁷⁶ Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, Rischmann P, Sarramon J, Schulman C. Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol*. 2001;39(1):79–84.
- ¹⁷⁷ Soulié M, Straub M, Game X, Sequin P, De Petriconi R, Plante P et al. A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in selected elderly patients with bladder cancer. *J Urol* 2002;167(3):1325–8.
- ¹⁷⁸ Stroumbakis N, Herr HW, Cookson MS, Fair WR. Radical cystectomy in the octogenarian. *J Urol* 1997;158(6):2113–7.
- ¹⁷⁹ Harraz AM, Osman Y, El-Halwagy S, Laymon M, Mosbah A, Abol-Enein H et al. Risk factors of hospital readmission after radical cystectomy and urinary diversion: analysis of a large contemporary series. *BJU Int*. 2015; 115(1): 94–100.
- ¹⁸⁰ Hautmann RE, De Petriconi RC, Volkmer BG. 25 Years of Experience With 1,000 Neobladders: Long-Term Complications. *J Urol*. 2011;185(6): 2207-2212.
- ¹⁸¹ Ali-el-Dein B, Shaaban AA, Abu-Eideh RH, el-Azab M, Ashamallah A, Ghoneim MA. Surgical complications following radical cystectomy and orthotopic neobladders in women. *J Urol*. 2008; 180(1): 206-210.

- ¹⁸² Steven K and Poulsen AL: The orthotopic Kock ileal neobladder. Functional results, urodynamic features, complications and survival in 166 men. *J Urol.* 2000; 164(2): 288-295.
- ¹⁸³ Madera DP, Bianco FJ, Pontes JE, Heath MA, DaJusta D. Incidence and significance of positive urine cultures in patients with an orthotopic neobladder. *J Urol.* 2003; 169(6): 2196-2199..
- ¹⁸⁴ Stimson CJ, 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(4): 1296–300
- ¹⁸⁵ Gburek BM, Lieber MM, Blute ML: Comparison of Studer ileal neobladder and ileal conduit urinary diversion with respect to perioperative outcome and late complications. *J Urol.* 1998; 160(3): 721-723.
- ¹⁸⁶ Muller J, Grosclaude P, Lapôtre-Ledoux B, Woronoff AS, Guizard AV, Bara S et al. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: a population-based cohort of 10 047 patients. *BJU Int.* 2016; 118(1): 53-59.
- ¹⁸⁷ Donin N, Filson C, Drakaki A, Tan HJ, Castillo A, Kwan L et al. Risk of Second Primary Malignancies Among Cancer Survivors in the United States, 1992 Through 2008. *Cáncer* 2016;122 (19): 3075-86.
- ¹⁸⁸ Wilson RT, Silverman DT, Fraumeni JF, Curtis RE. New malignancies following cancer of the urinary tract. In Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF eds, *New Malignancies Among Cancer Survivors – SEER Cancer Registries, 1973–2000.* NIH Publ. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006: 285–312 .

- ¹⁸⁹ Lehnert M, Kraywinkel K, Pesch B, Holleczeck B, Brüning T. New malignancies following cancer of the urinary bladder: analysis of German cancer registry data. *Eur J Cancer Care*. 2012; 21(3): 398–402.
- ¹⁹⁰ Corkum M, Hayden JA, Kephart G, Urquhart R, Schlievert C, Porter G. Screening for new primary cancers in cancer survivors compared to non-cancer controls: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2013;7(3):455-463.
- ¹⁹¹ Margulis V, Lotan Y, Montorsi F, Shariat SF. Predicting survival after radical cystectomy for bladder cancer. *BJU Int*. 2008;102(1): 15-22.
- ¹⁹² Frazier HA, Robertson E, De Dodge RK, Paulson DF. The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer* 1993;71(12):3993-4001.
- ¹⁹³ Mitra AP, Skinner CE, Schuckman AK, Quinn DI, Dorff TB, Daneshmand S. Effect of gender on outcomes following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: A critical analysis of 1,994 patients. *Urol Oncol*. 2014; 32(1): 52.e1-52.e9.
- ¹⁹⁴ Sonpavde G, Khan MM, Lerner SP, Svatek RS, Novara G, Karakiewicz PI et al. Disease-Free Survival at 2 or 3 Years Correlates With 5-Year Overall Survival of Patients Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. 2011; 185(2): 456-61.
- ¹⁹⁵ Kim SA, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Disease-free survival at 2 and 3 years is a significant early surrogate marker predicting the 5-year overall survival in patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma of

the bladder: external evaluation and validation in a cohort of Korean patients. *Frente Oncol.* 2015; 29(5): 246.

¹⁹⁶ Rink M, Ehdaie B, Cha EK, Verde DA, Karakiewicz PI, Babjuk M et al. Stage-specific impact of tumor location on oncologic outcomes in patients with upper and lower tract urothelial carcinoma following radical surgery. *Eur Urol.* 2012; 62(4): 677–84.

¹⁹⁷ Goossens-Laan CA, Leliveld AM, Verhoeven RH, Kil PJ, De Bock GH, Hulshof MC et al. Effects of age and comorbidity on treatment and survival of patients with muscle-invasive bladder cancer. *Int J Cancer.* 2014; 135(4): 905–12.

¹⁹⁸ Chang SS, Alberts G, Cookson MS, Smith JA. Radical cystectomy is safe in elderly patients at high risk. *J Urol.* 2001;166(3):938–41.

¹⁹⁹ Soave A, Dahlem D, Hansen J, Weisbach L, Minner S, Engel O et al. Gender-specific outcomes of bladder cancer patients: A stage-specific analysis in a contemporary, homogenous radical cystectomy cohort. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(3): 368-377.

²⁰⁰ Otto W, May M, Fritsche HM, Dragun D, Aziz A, Gierth M et al. Analysis of sex differences in cancer-specific survival and perioperative mortality following radical cystectomy: results of a large German multicenter study of nearly 2500 patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Gend Med.* 2012;9(6):481–9.

201 Kluth LA, Rieken M, Xylinas E, Kent M, Rink M, Rouprêt M et al. Gender-specific differences in clinicopathologic outcomes following radical cystectomy: an International Multi-institutional Study of more than 8000 Patients. *Eur Urol.* 2014; 66(5): 913-919.

- ²⁰² Mungan NA, Kiemeny LA, Van Dijck JA, Van der Poel HG, Witjes JA. Gender differences in stage distribution of bladder cancer. *Urology* 2000;55(3):368–71.
- ²⁰³ Harada K, Sakai I, Kurahashi T, Muramaki M, Yamanaka K, Hara I et al. Clinicopathological features of recurrence after radical cystectomy for patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol* 2006;38(1):49-55.
- ²⁰⁴ Dabi Y, Rouscuff Y, Delongchamps NB, Sibony M, Saighi D, Zerbib M et al. Impact pronostique du genre féminin sur le devenir oncologique des patients traités par cystectomie totale. *Prog Urol.* 2016; 26(2): 83-88.
- ²⁰⁵ Boorjian SA, Kim SP, Tollefson MK, Carrasco A, Cheville JC, Thompson RH et al. Comparative performance of comorbidity indices for estimating perioperative and 5-Year all cause mortality following radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol.* 2013; 190(1): 55-60.
- ²⁰⁶ Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Comploi E, Pycha A et al: Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2012; 62(4): 662-70.
- ²⁰⁷ Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Donat SM et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2008; 112(11): 2384-92.
- ²⁰⁸ Louis-Johnsun MW, Braslis KG, Murphy DL, Neerhut GJ, Grills RJ. radical cystectomy for primary bladder cancer: a 10 year review. *ANZ J Surg.* 2007; 77(4): 265-269.

- ²⁰⁹ Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Shariat SF, Jeldres C. Conditional survival of patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder treated with radical cystectomy. *Eur J Cancer* 2012; 48(10): 1503-1511.
- ²¹⁰ Leibovitch I, Ben-Chaim J, Ramon J, Madjar I, Engelberg IS, Goldwasser B. The significance of ureteral obstruction in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Surg Oncol*. 1993; 52(1):31–5.
- ²¹¹ Haleblan GE, Skinner EC, Dickinson MG, Lieskovsky G, Boyd SD, Skinner DG. Hydronephrosis as a prognostic indicator in bladder cancer patients. *J Urol* 1998; 160(6): 2011-2014.
- ²¹² Yang MH, Yen CC, Chen PM, Wang WS, Chang YH, Huang WJ et al. Prognostic factors based risk-stratification model for invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder in Taiwan. *Urology* 2002;59(2):232–9.
- ²¹³ Bartsch GC, Kuefer R, Gschwend JE, de Petriconi R, Hautmann RE, Volkmer BG. Hydronephrosis as a prognostic marker in bladder cancer in a cystectomy-only series. *Eur Urol*. 2007; 51(3): 690-698.
- ²¹⁴ Scrimger RA, Murtha AD, Parliament MB, Venner PM, Hanson J, Houle G et al. Muscle invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a population-based study of patterns of care and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(1): 23–30
- ²¹⁵ Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Does stage pT0 cystectomy specimen confer a survival advantage in patients with minimally invasive bladder cancer? *J Urol*. 1994; 152(2): 393-396.
- ²¹⁶ Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Rogers CG, Amiel G et al. Cancer specific outcomes in patients with pT0 disease following radical cystectomy. *J Urol*. 2006; 175(5): 1645-1649.

- ²¹⁷ Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, Munsell MF, Grossman HB, Siefker-Radtke A et al. P0 stage at radical cystectomy for bladder cancer is associated with improved outcomes independent of traditional clinical risk factors. *Eur Urol.* 2007; 52(3):769-776.
- ²¹⁸ Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch G, Straub M, de Petriocconi R, Gschwend JE, Hautmann RE. Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. *Cancer* 2005; 104(11): 2384-2391.
- ²¹⁹ Vazina A, Dugi D, Shariat SF, Evans J, Link R, Lerner SP. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol.* 2004;171(5):1830–4.
- ²²⁰ Tilki D, Brausi M, Colombo R, Evans CP, Fradet Y, Fritsche HM et al. Lymphadenectomy for bladder cancer at the time of radical cystectomy. *Eur Urol.* 2013; 64(2): 266-276.
- ²²¹ Skinner DG. Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J Urol.* 1982;128(1): 34–6.
- ²²² May M, Herrmann E, Bolenz C, Brookman-mayo S, Tiemann A, Moritz R et al. Association between the number of dissected lymph nodes during pelvic lymphadenectomy and cancer-specific survival in patients with lymph node-negative urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(7):2018–25.
- ²²³ Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder: significance for staging and prognosis. *BJU Int.* 2000;85(7): 817–23.
- ²²⁴ 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(4):1286–90.

²²⁵ Sternberg CN, Bellmunt J, Sonpavde G, Siefker-Radtke AO, Stadler WM, Bajorin DF et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: chemotherapy for urothelial carcinoma—neoadjuvant and adjuvant settings. *Eur Urol.* 2013; 63(1):58–66.

²²⁶ Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol.* 2005; 48(2): 189–201.

²²⁷ Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, Saez A, González-Larriba J, Antón A et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(18s): abstr LBA4518.

²²⁸ Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2012;23(3): 695–700.

²²⁹ Boström PJ, Mirtti T, van Rhijn B, Fleshner NE, Finelli A, Laato M et al. Benefit of adjuvant chemotherapy and pelvic lymph node dissection in pT3 and node positive bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Bladder Cancer* 2016; 2(2) 263–272.

²³⁰ Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, Skinner EC, Novara G, Lerner SP et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with

urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res.* 2010;16(17):4461-7.

²³¹ Galsky MD, Stensland K, Moshier EL, Sfakianos J, McBride RB, Tsao CK et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):825–32.

²³² Froehner M, Koch R, Heberling U, Novotny V, Oehlschlaeger S, Hübler M et al. Decreased overall and bladder cancer–specific mortality with adjuvant chemotherapy after radical cystectomy: multivariable competing risk analysis. *Eur Urol.* 2016;69(6):984–7.

²³³ Vetterlein MW, Seisen T, May M, Nuhn P, Gierth M, Mayr R et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy after radical cystectomy for locally advanced and/or pelvic lymph node–positive muscle-invasive urothelial carcinoma of the Bladder: A propensity score–weighted competing risks analysis. *Eur Urol Focus* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2016.07.001>.

²³⁴ Arranz Arijia JA: Efectividad de la quimioterapia adyuvante en carcinoma urotelial infiltrante de vejiga tratado con cistectomía radical. Resultados de una política adaptada al riesgo. Universidad Complutense de Madrid. 2015

²³⁵ Algaba F. Lymphovascular invasion as a prognostic tool for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2006; 16(5): 367–71

²³⁶ Quek ML, Stein JP, Nichols PW, Cai J, Miranda G, Groshen S et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol.* 2005; 174(1): 103–6.

²³⁷ Kluth LA, Black PC, Bochner BH, Catto J, Lerner SP, Stenzl A et al. Prognostic and prediction tools in bladder cancer: a comprehensive review of the literatura. *Eur Urol.* 2015; 68(2): 238–253.

- ²³⁸ Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471–4.
- ²³⁹ Kattan MW. Nomograms. Introduction. *Semin Oncol Urol.* 2002;20(2):79–81.
- ²⁴⁰ Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, Perrotte P, Lotan Y, Rogers CG et al. Precystectomy nomogram for prediction of advanced bladder cancer stage. *Eur Urol.* 2006; 50(6): 1254–60.
- ²⁴¹ Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Amiel GE, Lotan Y, Rogers CG et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res.* 2006;12(22):6663–76.
- ²⁴² Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE, Lotan Y, Rogers CG et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006;176(4):1354–61, discussion 1361–2.
- ²⁴³ Bochner BH, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3967–72.
- ²⁴⁴ Xylinas E, Cha EK, Sun M, Rink M, Trinh QD, Novara G et al. Risk stratification of pT1-3N0 patients after radical cystectomy for adjuvant chemotherapy counselling. *Br J Cancer.* 2012;107(11):1826–32.
- ²⁴⁵ Rink M, Hansen J, Cha EK, Green DA, Babjuk M, Svatek RS et al. Outcomes and prognostic factors in patients with a single lymph node metastasis at time of radical cystectomy. *BJU Int.* 2013;111(1):74–84.
- ²⁴⁶ Simone G, Bianchi M, Giannarelli D, Daneshmand S, Papalia R, Ferriero M et al. Development and external validation of nomograms predicting disease-

free and cancer-specific survival after radical cystectomy. *World J Urol.* 2015; 33(10): 1419-1428.

²⁴⁷ Bassi P, Sacco E, De Marco V, Aragona M, Volpe A. Prognostic accuracy of an artificial neural network in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparison with logistic regression analysis. *BJU Int.* 2007;99(5):1007–12.

²⁴⁸ Catto JW, Abbod MF, Linkens DA, Larré S, Rosario DJ, Hamdy FC. Neurofuzzy modeling to determine recurrence risk following radical cystectomy for non-metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Clin Cancer Res.* 2009;15(9):3150–5.

²⁴⁹ Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio J, Casanova JL, Almenar S. Risk groups in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: statistical and clinical model improving homogeneity. *J Urol.* 2005;174(4):1226–30.

²⁵⁰ Eisenberg MS, Boorjian SA, Chevillet JC, Thompson RH, Thapa P, Kaushik D et al. The SPARC score: a multifactorial outcome prediction model for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol.* 2013;190(6):2005–10.

²⁵¹ Gakis G, Todenhöfer T, Renninger M, Schilling D, Sievert KD, Schwentner C et al. Development of a new outcome prediction model in carcinoma invading the bladder based on preoperative serum C-reactive protein and standard pathological risk factors: the TNR-C score. *BJU Int.* 2011;108(11):1800–5.

²⁵² Todenhöfer T, Renninger M, Schwentner C, Stenzl A, Gakis G. A new prognostic model for cancer-specific survival after radical cystectomy including

pretreatment thrombocytosis and standard pathological risk factors. *BJU Int.* 2012;110(11):E533–40.

²⁵³ Zaak D, Burger M, Otto W, Bastian PJ, Denzinger S, Stief CG et al. Predicting individual outcomes after radical cystectomy: an external validation of current nomograms. *BJU Int.* 2010; 106(3): 342-8.

²⁵⁴ Nuhn P, May M, Sun M, Fritsche HM, Brookman-May S, Buchner A et al. External validation of postoperative nomograms for prediction of all-cause mortality, cancer-specific mortality, and recurrence in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2012; 61(1): 58-64.

²⁵⁵ Brooks M, Godoy G, Sun M, Shariat SF, Amiel GE, Lerner SP. External validation of bladder cancer predictive nomograms for recurrence, cancer-free survival and overall survival following radical cystectomy. *J Urol.* 2016; 195(2): 283-289.

²⁵⁶ Vickers AJ, Cronin AM, Kattan MW, Gonen M, Scardino PT, Milowsky MI et al. Clinical benefits of a multivariate prediction model for bladder cancer: a decision analytic approach. *Cancer* 2009;115(23):5460–9.

²⁵⁷ Shariat SF, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Lerner SP, Palapattu GS, Costa RJ et al. Multiple biomarkers improve prediction of bladder cancer recurrence and mortality in patients undergoing cystectomy. *Cancer.* 2008;112(2):315–25.

²⁵⁸ Qureshi KN, Naguib RN, Hamdy FC, Neal DE, Mellon JK. Neural network analysis of clinicopathological and molecular markers in bladder cancer. *J Urol.* 2000;163(2):630–3.

²⁵⁹ Catto JW, Linkens DA, Abbod MF, Chen M, Burton JL, Feeley KM et al. Artificial intelligence in predicting bladder cancer outcome: a comparison of

neurofuzzy modeling and artificial neural networks. *Clin Cancer Res.* 2003;9(11): 4172–7.

²⁶⁰ Wang LC, Xylinas E, Kent MT, Kluth LA, Jamzadeh A, Rieken M et al. Combining smoking information and molecular markers improves prognostication in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Oncol.* 2014;32(4): 433–40.

²⁶¹ Mitra AP, Pagliarulo V, Yang D, Waldman FM, Datar RH, Skinner DG et al. Generation of a concise gene panel for outcome prediction in urinary bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(24):3929–37.

²⁶² Riestler M, Taylor JM, Feifer A, Koppie T, Rosenberg JE, Downey RJ et al. Combination of a novel gene expression signature with a clinical nomogram improves the prediction of survival in high-risk bladder cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(5):1323–33.

