

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Efectividad de la quimioterapia adyuvante en carcinoma urotelial
infiltrante de vejiga tratado cistectomía radical.
Resultados de una política adaptada al riesgo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Ángel Arranz Arija

Directores

Emilia Álvarez Fernández

Felipe Herranz Amo

Miguel Martín Jiménez

Madrid, 2017

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina



**Efectividad de la quimioterapia adyuvante en
carcinoma urotelial infiltrante de vejiga
tratado con cistectomía radical.
Resultados de una política adaptada al riesgo.**

TESIS DOCTORAL

José Ángel Arranz Arija

Madrid, octubre 2015

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina



**Efectividad de la quimioterapia adyuvante en
carcinoma urotelial infiltrante de vejiga
tratado con cistectomía radical.
Resultados de una política adaptada al riesgo.**

TESIS DOCTORAL

José Ángel Arranz Arija

Madrid, octubre 2015

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina



**Efectividad de la quimioterapia adyuvante en
carcinoma urotelial infiltrante de vejiga
tratado con cistectomía radical.
Resultados de una política adaptada al riesgo.**

Directores

Prof. Emilio Álvarez Fernández
Prof. Felipe Herranz Amo
Prof. Miguel Martín Jiménez

Memoria para optar al grado de doctor presentada por

José Ángel Arranz Arija
Madrid, octubre 2015

Dedicatoria

A mis padres,
A mis maestros,
A Belén,
A Alberto, Carlos y Javier,
A mis pacientes,

*que me dieron la vida.
que me enseñan a caminar por la vida.
que me ha dedicado su vida.
que son vida de nuestra vida.
que me confiaron el resto de su vida.*

Y a tí.

“La vida ha de ser vivida mirando hacia adelante,
pero sólo se comprende mirando hacia atrás.”
[Sören Kierkegaard]

“Investigación es lo que hago cuando no sé lo que estoy haciendo”.
[Wernher Von Braun]

ÍNDICE

INDICE DE TABLAS	3
INDICE DE FIGURAS	4
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	5
RESUMEN	7
1. INTRODUCCIÓN	7
2. ANTECEDENTES	7
3. HIPÓTESIS, OBJETIVOS, Y DISEÑO	8
4. RESULTADOS	9
5. CONCLUSIONES	12
SUMMARY	13
1. INTRODUCTION	13
2. BACKGROUND	13
3. HYPOTHESIS, OBJECTIVES, AND DESIGN OF THE STUDY	14
4. RESULTS	15
5. CONCLUSIONS	18
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1. CANCER DE VEJIGA: EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	20
1.2. CANCER DE VEJIGA: ETIOPATOGENIA E HISTORIA NATURAL	21
1.3. CANCER DE VEJIGA: PRESENTACION CLINICA Y DIAGNÓSTICO	27
1.4. CANCER DE VEJIGA: ANATOMÍA PATOLÓGICA	29
1.5. CANCER DE VEJIGA: ESTADIFICACION	31
1.6. CANCER DE VEJIGA: TRATAMIENTO	32
2. JUSTIFICACIÓN	37
2.1. RESULTADOS DE LA CISTECTOMÍA RADICAL EN CARCINOMA MUSCULOINFILTRANTE DE VEJIGA.	38
2.2. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE. SITUACIÓN A FINALES DE LOS AÑOS 80	39
3. HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y DISEÑO	41
3.1. PROGRAMA DE TRATAMIENTO ADYUVANTE ADAPTADO AL RIESGO	42
3.2. HIPOTESIS	43
3.3. OBJETIVOS	44
3.4. DISEÑO DEL ESTUDIO	45
3.5. RECOGIDA DE DATOS	46
3.6. ANALISIS ESTADISTICO	46
3.7. TAMAÑO MUESTRAL	47
4. RESULTADOS	49
4.1. DESCRIPCION DE LA POBLACION DE ESTUDIO	50
4.2. SEGUIMIENTO, RECAÍDA Y TRATAMIENTO EN LA RECAÍDA	57
4.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP) NO AJUSTADA.	59
4.4. SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECIFICA (SGE) NO AJUSTADA.	60
4.5. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) NO AJUSTADA.	61
4.6. DATOS ADICIONALES DE LA COHORTE CG	62
4.7. DATOS ADICIONALES DE LA COHORTE CG+QTA	63
4.8. VARIABLES SELECCIONADAS PARA EL AJUSTE	64
4.9. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION (SLP):	67
4.10. SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECÍFICA (SGE):	72
4.11. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG):	79
5. DISCUSIÓN	87

5.1.	RELEVANCIA DEL PROBLEMA Y ENTORNO HISTÓRICO	88
5.2.	METODOLOGÍA	93
5.3.	SELECCIÓN DE VARIABLES	96
5.4.	RESULTADOS	97
5.5.	BIOMARCADORES Y POLITICA ADAPTADA AL RIESGO	102
6.	CONCLUSIONES.....	105
6.1.	CONCLUSIONES SOBRE EL OBJETIVO PRINCIPAL	106
6.2.	CONCLUSIONES SOBRE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS	107
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	109

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Incidencia y mortalidad del cáncer de vejiga en España.....	20
Tabla 1.	Sistema de clasificación TNM del cáncer de vejiga.	31
Tabla 2.	Características de los pacientes.....	51
Tabla 3.	Impacto de las complicaciones quirúrgicas en la administración de QTA.	52
Tabla 4.	Distribución de subtipos histológicos entre ambas cohortes.....	52
Tabla 5.	Distribución de la afectación ganglionar entre ambas cohortes.....	55
Tabla 6.	Estado de los pacientes al cierre del estudio	57
Tabla 7.	Distribución de la localización de la recaída entre ambas cohortes.....	58
Tabla 8.	Distribución de la localización de la recaída entre ambas cohortes.....	58
Tabla 9.	Supervivencia libre de progresión no ajustada.....	59
Tabla 10.	Supervivencia global específica no ajustada.	60
Tabla 11.	Supervivencia global no ajustada.....	61
Tabla 12.	Supervivencia global no ajustada en la cohorte de CG.	62
Tabla 13.	Características de los pacientes en función del esquema de QTA.	63
Tabla 14.	Supervivencia libre de progresión, global específica y global no ajustadas en función del esquema de QTA.	64
Tabla 15.	Variables de control seleccionadas para el ajuste.	65
Tabla 16.	Valoración del efecto de la invasión linfocelular.	65
Tabla 17.	Variables de control desestimadas para el ajuste multivariante.	66
Tabla 18.	Efecto de la QTA sobre el riesgo de recaída [1].	69
Tabla 19.	Efecto de la QTA sobre el riesgo de recaída [2].....	70
Tabla 20.	NNT para SLP.	70
Tabla 21.	Efecto del tipo de QTA sobre el riesgo de recaída.	71
Tabla 22.	Efecto de la QTA sobre el riesgo de muerte específica por tumor [1].....	75
Tabla 23.	Efecto de la QTA sobre el riesgo de muerte específica por tumor [2].....	75
Tabla 24.	NNT para SGE.....	76
Tabla 25.	Efecto del tipo de QTA sobre el riesgo de muerte específica por tumor.....	77
Tabla 26.	Efecto de la QTA sobre el riesgo de muerte [1].....	81
Tabla 27.	Efecto de la QTA sobre el riesgo de muerte específica por tumor [2].....	82
Tabla 28.	NNT para SG.....	83
Tabla 29.	Efecto del tipo de QTA sobre el riesgo de muerte específica por tumor.....	85
Tabla 30.	Resultados preliminares de la serie del HGUGM.	92
Tabla 31.	Comparación de la serie del HGUGM con otras series.	94
Tabla 32.	Comparación de datos e SG entre las cohortes.	99

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Principales alteraciones y vías de la oncogénesis urotelial	22
Figura 2.	Alteraciones genómicas en el carcinoma urotelial de vejiga [proyecto TCGA].	26
Figura 3.	Subtipos intrínsecos en carcinoma urotelial de vejiga	30
Figura 4.	Supervivencia global con MVAC en función de los factores pronósticos	34
Figura 5.	Supervivencia global y específica en la época contemporánea.....	38
Figura 6.	Política de quimioterapia adyuvante adaptada al riesgo.....	42
Figura 7.	Inclusión de pacientes según durante el periodo de estudio.	50
Figura 8.	Sistema de clasificación TNM 2010 utilizado en este trabajo.....	53
Figura 9.	Distribución de la invasión de la pared vesical entre ambas cohortes.	54
Figura 10.	Distribución de la invasión de la pared vesical entre ambas cohortes	54
Figura 11.	Recodificación del estado ganglionar entre ambas cohortes	55
Figura 12.	Distribución de estadios patológicos entre ambas cohortes.	56
Figura 13.	Reestadificación incorporando invasión linfovascular.	56
Figura 14.	Esquemas de quimioterapia en la recaída.....	58
Figura 15.	Curvas de supervivencia libre de progresión no ajustada.....	59
Figura 16.	Curvas de supervivencia global específica no ajustada	60
Figura 17.	Curvas de supervivencia global no ajustada.	61
Figura 18.	Curvas de supervivencia global no ajustada en la cohorte de CG.....	62
Figura 19.	Comprobación del supuesto de proporcionalidad para SLP.....	69
Figura 20.	Comprobación del supuesto de proporcionalidad para SGE.	74
Figura 21.	Comprobación del supuesto de proporcionalidad para SLP.....	81
Figura 22.	Resultados del metanálisis de la Fundación Cochrane sobre de QTA [2006]	92
Figura 23.	Curvas de SG no ajustadas en la serie completa y cohortes de estudio.....	99
Figura 24.	Resultados de 9 ensayos clínicos de QTA utilizados en el metanálisis de 2014	100
Figura 25.	Resultados de SG del metanálisis de 2014.....	101

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CCT	Carcinomas de células transicionales
CG	Cirugía [cistectomía radical]
CG+QTA	Cirugía [Cistectomía radical] más quimioterapia adyuvante
HR	Hazard ratio [razón de riesgos]
ISUP	International Society of Urologic Pathology
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
IAE	Incidencia acumulada estandarizada
LVI	Invasión linfovascular.
MAE	Mortalidad acumulada estandarizada
MVAC	Metotrexate, vinblastina, adriamicina, cisplatino
NNT	Número de pacientes que es necesario tratar
p ns	p no significativa
RTU	Resección transuretral
SLP	Supervivencia libre de progresión
SG	Supervivencia global por cualquier causa
SGE	Supervivencia global específica por cáncer de vejiga
TNM	Tumor - Ganglios - Metástasis
vs	versus [frente a]
WHO/OMS	World Health Organisation / Organización Mundial de la Salud
X ²	Chi-cuadrado de Pearson

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es un importante problema de salud por su incidencia, prevalencia, mortalidad y costes económicos que conlleva. En España el cáncer de vejiga se ubicó como el tumor quinto y séptimo de la incidencia de la mortalidad. La patogénesis del cáncer de vejiga parece estar asociada con el contacto de las sustancias cancerígenas con el epitelio de la vejiga, en particular aminas aromáticas. El epitelio que recubre la pelvis renal, uréteres, vejiga y dos tercios proximales de la uretra, se llama urotelio o epitelio de transición, y los tumores uroteliales se denominan genéricamente carcinomas uroteliales, 90% de los cuales son carcinomas de células transicionales.

Para la estadificación del cáncer de vejiga se utiliza el sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), en su última actualización de 2010, donde T se refiere al tumor, N a la afectación ganglionar, y M a las metástasis a distancia. Se han descrito hasta un 30-50% las discrepancias entre la estadificación clínica y quirúrgica. En general, por 70 a 75% de los tumores son diagnosticados como tumores no musculo-invasivos (sin invasión de la capa muscular), y sólo requieren un tratamiento local mediante resección tumoral transuretral (RTU), seguido en la mayoría de los casos por quimioterapia intravesical o inmunoterapia. El tratamiento estándar para los tumores invasivos del músculo, es la cistectomía radical. Aproximadamente el 50% de los tumores infiltrantes posteriormente desarrollan metástasis después de la cistectomía radical. Debido a eso, se empezó a recomendar la administración de la quimioterapia perioperatoria, bien antes de la cistectomía (neoadyuvante), o después de la misma (adyuvante), aunque continúa el debate sobre cuál de las dos estrategias es mejor. Por último, la enfermedad metastásica sistémica se considera incurable. El tratamiento de quimioterapia permite aumentar la cantidad y la calidad de vida en algunos pacientes.

2. ANTECEDENTES

A pesar del tratamiento con cistectomía radical estándar (CG), aproximadamente un 50% de los pacientes con carcinoma de vejiga musculo-infiltrante recidivan y mueren. Los principales factores pronósticos de supervivencia son el estadio patológico T (extensión del tumor) y N (afectación ganglionar). Se pueden identificar tres situaciones con diferentes riesgos: enfermedad limitada al órgano, extensión extravesical (grasa o adyacentes órganos), y compromiso de los ganglios linfáticos regionales, con una supervivencia libre de progresión a cinco años (SLP) del 70-80%, 40-70 % y 15-40%, respectivamente. Las mismas cifras para supervivencia específica por cáncer (SGE) y supervivencia global (SG) son 44 - 72% y el 31 - 66% respectivamente.

A finales de los años 80 varias publicaciones que indican un posible beneficio de la quimioterapia adyuvante (QTA) en SLP y SG, sin embargo, algunas deficiencias metodológicas en estos estudios impidieron la generalización de los resultados, así como la identificación de subgrupos susceptibles de un mayor beneficio.

En esta situación, decidimos implantar en nuestro centro una política adaptada al riesgo para el uso de después de CG. Se recomienda el seguimiento sin QTA para los pacientes con carcinoma invasivo muscular urotelial que se limitan a la capa muscular en el análisis de la pieza quirúrgica, aunque también se les dio la opción de recibir QTA. Por el contrario, los pacientes con afectación de la grasa perivesical, órganos

adyacentes o los ganglios linfáticos regionales en el análisis de la pieza quirúrgica, se recomienda recibir QTA, a pesar de que se les dio la opción de seguimiento. Posteriormente los pacientes fueron seguidos de acuerdo a las recomendaciones estándares y guías clínicas. Como resultado, dos cohortes se han generado con diferente riesgo de recaída y muerte, y el tratamiento diferente después de CG, que son el objeto de este estudio, que se analizan en este estudio, un tratado sólo con CG, y el otro que recibió CG + QTA.

3. HIPÓTESIS, OBJETIVOS, Y DISEÑO

Nuestra hipótesis fue que la administración de QTA después de CG en pacientes carcinoma urotelial infiltrante de vejiga produce un efecto beneficioso y mejora el pronóstico de los pacientes, en comparación con la CG como único tratamiento. Operativamente, este beneficio debería resultar en una reducción estadísticamente significativa del riesgo de recaída, riesgo de muerte específica del cáncer, y riesgo de muerte por cualquier causa, en la cohorte tratada con CG + QTA, en comparación con la cohorte CG. Este beneficio debe ser además independiente de otros factores pronósticos, y se evaluará mediante la relación de las tasas instantáneas de riesgo ["hazard ratio" o HR] entre ambos grupos de pacientes. Por lo tanto:

- Hipótesis nula $H_0 = HR [CG + QTA / CG] \geq 1$
- Hipótesis alternativa $H_1 = HR [CG + QTA / CG] < 1$

OBJETIVOS PRINCIPALES

Definimos como objetivos principales del estudio la estimación de la relación entre las tasas de riesgo instantáneos [hazard ratio, HR] de recaída, muerte relacionada con tumor, y muerte por cualquier causa, entre ambas cohortes de CG y CG + QTA.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Estimar la supervivencia libre de progresión [SLP], la supervivencia global específica del cáncer [SGE] y la supervivencia global [SG] de los pacientes tratados con CG y los pacientes tratados con CG+QTA en nuestra serie.
2. Calcular el número de pacientes que es necesario tratar [NNT] con QTA para evitar una recaída a los 5 años, una muerte relacionada con el cáncer a los 5 años, y una muerte por cualquier causa a los 5 años, en comparación con los pacientes tratados con cistectomía radical como el único tratamiento.
3. Calcular el efecto de la presencia de la recaída sobre el riesgo de muerte por tumor y riesgo de muerte por cualquier causa en nuestra serie.
4. Evaluar los resultados de nuestra política de QTA adaptada al riesgo.

DISEÑO

El estudio cumple los criterios para ser considerado un estudio de cohortes retrospectivo. La mencionada política adaptada al riesgo, generó dos cohortes de pacientes que fueron seguidas prospectivamente hasta la muerte o la fecha del último seguimiento. Los datos de estos dos grupos se han recogido retrospectivamente para estimar los parámetros de la hipótesis. Para cada uno de los tres objetivos principales del estudio, se construyó un modelo multivariante de regresión de Cox, para estimar la razón de tasas instantáneas de riesgo ["hazard ratio" o HR] para la SLP, las SGE y SG entre ambos grupos, después de controlar la confusión y las interacciones entre las variables. Se estima que serían necesarios

498 pacientes y 249 eventos en la serie para detectar el efecto si estuviese presente, con una potencia de 90%, y el error alfa bilateral de 0,05.

4. RESULTADOS

Entre 1987 y 2013, fueron tratados con CG y registrados en nuestro centro un total de 590 pacientes con carcinoma urotelial de vejiga musculoinvasivo, De acuerdo con nuestra política de QTA adaptada al riesgo, se generaron 2 cohortes. La cohorte de CG incluyó 372 pacientes [63,1%], y la cohorte de CG + QTA incluyó 218 pacientes [36,9%]. Las principales características de población y de ambas cohortes se resumen en la siguiente tabla.

	Serie completa		CG		CG + QTA		p
N	590 pt	100 %	372 pt	63.1 %	218 pt	36.9%	
Sexo							
Varón	517	87.6%	325	87.4%	192	88.1%	p = 0.897 Test de Fisher bilateral
Mujer	73	12.4%	47	12.6%	26	11.9%	
Edad							
media [rango]	65.2 años [31 - 89]		65.5 años [31 - 89]		64.6 años [39 - 83]		p = 0.296 T de Student bilateral
≤ 70 años	414	70.2%	252	67.7%	162	74.3%	p = 0.094 Test de Fisher bilateral
> 70 años	176	29.8%	120	32.3%	56	25.7%	
Complicaciones CG							
No	405	68.6%	244	65.6%	161	73.9%	p = 0.043 Test de Fisher bilateral
Sí	185	31.4%	128	34.4%	57	26.1%	
Histología							
Papilar	180	30.5%	137	36.8%	43	19.7%	p < 0.001 Test de Fisher bilateral
No papilar	410	69.5%	235	63.2%	175	80.3%	
Grado histológico							
G1-2	34	5.8%	27	7.3%	7	3.2%	p = 0.045 Test de Fisher bilateral
G3	556	94.2%	345	92.7%	211	96.8%	
pT							
Capa muscular	273	46.3%	214	57.5%	59	27.1%	p < 0.001 Test de Fisher bilateral
Grasa - órganos	317	53.7%	158	42.5%	159	72.9%	
pN							
pN -	428	72.5%	320	86.1%	108	49.5%	p < 0.001 Test de Fisher bilateral
pN +	162	27.5%	52	13.9%	110	50.5%	
AJCC 2010							
pT2abN0 (pII)	240	40.7%	205	55.1%	35	16.1%	p < 0.001 X ² de Pearson bilateral
pT3ab-4aN0 (pIII)	188	31.9%	115	30.9%	73	33.5%	
pT4bN+ (IV)	162	27.4%	52	14.0%	110	50.4%	
AJCC 2010 + LVI							
pT2abN0 y LVI -	224	38.0%	192	51.6%	32	14,7%	p < 0.001 X ² de Pearson bilateral
pT3ab-4aN0 y LVI -	151	25.6%	95	25.6%	56	25,7%	
pT4bN+ ó LVI +	215	36.4%	85	22.8%	130	59,6%	
Año de tratamiento							
1986 - 1999	232	39.3%	163	43.8%	69	31.7%	p = 0.002 Test de Fisher bilateral
2000 - 2013	358	60.7%	209	56.2%	149	68.3%	
Quimioterapia							
MVAC	-	-	-	-	93	42.7%	
Platino-Gemcitabina	-	-	-	-	125	57.3%	

En el momento del análisis, la mediana de seguimiento para toda la serie fue de 104 meses [IC del 95%: 91 a 117]. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mediana de seguimiento entre ambas cohortes, que fue de 100 meses en el RC [IC del 95%: 82 a 118], y 106 meses para CG + QTA [95% IC%: 89 - 123]. De los 590 pacientes, 300 pacientes [50,8%] habían recaído, 171 en la cohorte de CG [46%] y 129 pacientes en la cohorte RC + ACT [59,2%]. Un total de 254 pacientes [43,1%] habían muerto a causa de la enfermedad, 147 en la cohorte de RC [39,5%] y 107 de la cohorte CG + QTA [49,1%]. Además otros 89 pacientes de la serie [15%] habían muerto por otras causas. La siguiente tabla resume el estado de los pacientes al final del estudio.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes respecto a la localización de la recaída. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el manejo de pacientes tras la recaída. De los 300 pacientes que recayeron, 160 [53,3%] recibieron algún tipo de tratamiento activo, mientras que 134 [44,7%] recibieron sólo tratamiento paliativo, 86 en la cohorte CG [50,3%] y 48 en el CG + QTA cohorte [37,2%].

Los resultados no ajustados de PFS, las OSC y OS se resumen en la tabla adjunta.

	Serie completa	CG	CG + QTA	p
N	590 pt	372 pt	218 pt	
Recaídas (%)	300 [50.8%]	171 [46%]	129 [59.7%]	
Éxitus con tumor	254 [43.1 %]	147 [39.5 %]	107 [49.1 %]	
Éxitus	343 [58.1 %]	210 [56.5 %]	133 [61.0 %]	
Mediana de SLP	38 m [21.4 - 54.6 m]	60 m [IC95% ND]	23 m [13.1 - 32.9 m]	p= 0.049 Log Rank (Mantel-Cox)
SLP a 2 años	55.0 % [50.7 - 59.3 %]	59.2 % [53.9 -64.5 %]	48.3 % [41.4 - 55.2 %]	HR =1.26 [1.001 - 1.58] (Modelo de regresión de Cox)
SLP a 5 años	45.5 % [41.2 - 49.8%]	49.6 % [43.9 - 55.3 %]	39.1 % [32.2 - 46.0 %]	
Mediana de SGE	80 m [IC95% ND]	160 m [IC95% ND]	48 m [11.7 - 84.3 m]	p= 0.214 Log Rank (Mantel-Cox)
SGE a 2 años	65.9 % [61.8- 70.0 %]	67.5 % [62.4 -72.6 %]	63.5 % [56.8 - 70.1 %]	HR =1.17 [0.91 - 1.50] (Modelo de regresión de Cox)
SGE a 5 años	51.7 % [47.2 - 56.2%]	55.5 % [49.8 - 61.2 %]	46.1 % [38.8 - 53.4 %]	
Mediana de SG	42 m [32.2 - 51.8]	47 m [29.5 - 64.5]	40 m [29.1 - 50.9]	p= 0.781 Log Rank (Mantel-Cox)
SG a 2 años	60.6 % [56.5 - 64.7 %]	60.8 % [55.7 - 65.9 %]	60.4 % [53.7 - 67.1 %]	HR =1.03 [0.83 - 1.28] (Modelo de regresión de Cox)
SG a 5 años	44.5 % [40.2 - 48.8%]	46.6 % [41.1 - 52.1 %]	41.2 % [34.1- 48.3 %]	

La cohorte CG + QTA incluyó 218 pacientes. El régimen de quimioterapia elegido fue el más eficaz o estándar para la enfermedad metastásica en ese momento, MVAC [93 pacientes, 42,7%] o platino-gemcitabina [125 pacientes, 57,3%], que como ya se ha mencionado, se consolidó como una alternativa a MVAC para la enfermedad metastásica en el año 2000. El carboplatino se administró en lugar de Cisplatino en pacientes con insuficiencia renal o contraindicación a cisplatino. Se construyó un modelo multivariante para explicar el efecto del tratamiento sobre la SLP, SGE y SG.

La administración de QTA se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de recaída tras la cistectomía radical. El factor por el que se multiplica la tasa instantánea de riesgo de muerte específica por tumor cuando se administra QTA y los

valores del resto de las variables se mantienen constantes, depende del estadio AJCC 2010, y se puede calcular utilizando la expresión:

$$HR = e^{0.172 \times \text{Tratamiento}} e^{0.761 \times \text{Tratamiento}} e^{-1.104 \times \text{Tratamiento}} e^{(pT3-4aNO)} e^{(pT4b \text{ ó } N+)}.$$

- En pacientes con estadio pT2N0M0, la QTA no encontramos un efecto estadísticamente significativo sobre la recaída [HR: 1,19; IC 95%: 0.66 - 2.1].
- En pacientes pT3-4aN0M0, la administración de QTA se asoció con un efecto protector estadísticamente significativo en las recaídas, ya que multiplicó la razón instantánea de riesgo de recurrencia por 0.56 [HR: 0.56 IC 95%: 0.37 - 0.84]. En este subgrupo, fue necesario tratar 5 pacientes [IC 95%: 3 - 15 pacientes] para evitar una recaída a 5 años.
- En pacientes pT4b o N + M0, la administración de QTA se asoció con un efecto protector estadísticamente significativo sobre la recaída, ya que multiplicó la razón instantánea de riesgo de recurrencia por 0,39 [HR: 0,39 IC del 95%: 0,27 a 0,58]. En este subgrupo, fue necesario tratar a 3 pacientes [IC 95%: 4 - 8 pacientes] para evitar una recaída a 5 años.

La administración de la QTA se asoció de forma estadísticamente significativa con una reducción del riesgo de muerte relacionada con el cáncer. El factor por el cual se multiplicó la tasa de riesgo instantáneo de muerte relacionada con tumor, cuando se administró QTA, y los valores del resto de las variables se mantuvieron constantes, fue diferente dependiendo de la edad del paciente en el momento del diagnóstico (hasta 70 años o más de 70), y se puede calcular mediante la expresión:

$$HR = e^{-0.346 \times \text{Tratamiento}} e^{0.716 \times \text{Tratamiento} \times \text{Edad}70}$$

- En pacientes de 70 años o menos, la administración de QTA se asoció con un efecto protector estadísticamente significativo sobre el riesgo de muerte relacionada con tumor. La tasa instantánea de riesgo de muerte se multiplicó por 0,71 [HR: 0.71; IC 95%: 0.51 - 0.99].
- En los pacientes de edad superior a 70 años, la administración de QTA se asoció con un mayor efecto protector, también estadísticamente significativo, sobre el riesgo de muerte relacionada con el cáncer, ya que multiplicó la tasa instantánea de riesgo por 0.35 [HR: 0,35, IC 95%: 0,21-0,58].
- En el conjunto de la población, la administración de la QTA se asoció con un efecto protector estadísticamente significativo sobre el riesgo de muerte específica de tumor, ya que multiplicó la tasa instantánea de riesgo por 0.57 [HR: 0,57, IC 95%: 95%: 0.42 - 0.76]. Fue necesario tratar 6 pacientes con QTA [IC 95%: 4 - 12 pacientes] para prevenir una muerte por cáncer a los 5 años.

La administración de la QTA se asoció de forma estadísticamente significativa con una reducción del riesgo de muerte por cualquier causa. El factor por el cual se multiplicó la tasa de riesgo instantáneo de muerte cuando se administró QTA y los valores del resto de variables se mantuvieron constantes, fue también diferente dependiendo de la edad del paciente en el momento del diagnóstico (hasta 70 años o más de 70), y puede se calcula utilizando la expresión:

$$HR = e^{-0.365 \times \text{Tratamiento}} e^{0.547 \times \text{Tratamiento} \times \text{Edad}70}$$

- En pacientes de 70 años o menos, la administración de QTA se asoció de forma estadísticamente significativa con un efecto protector sobre la muerte por

cualquier causa, ya que multiplica la tasa instantánea de riesgo de muerte por 0.69 [HR: 0.69; IC95%: 0.52 - 0.93].

- En los pacientes mayores de 70 años, la administración de QTA se asoció con un mayor efecto protector, también estadísticamente significativo, pues multiplica la tasa instantánea de riesgo de muerte por 0.40 [HR: 0.40, IC 95%: 0.26 - 0.62].
- En el conjunto de la población, la administración de QTA se asoció con un efecto protector estadísticamente significativo del riesgo de muerte por cualquier causa, ya que multiplicó la tasa instantánea de riesgo de muerte por 0,57 [HR: CI 0.57, 95%: 0.42 a 0.76]. De este modo, fue necesario tratar 6 pacientes con QTA [IC95%: 4 -10 pacientes] para prevenir una muerte a los 5 años.

Con los resultados anteriores se pudo estimar que en nuestra serie, y con la política adaptada al riesgo, se evitó la recaída a 42 de los 218 pacientes tratados [IC95% 19 - 79], y se evitaron 36 muertes relacionadas con el tumor [IC95%: 18 - 54 muertes evitadas].

Por último, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas o clínicamente relevantes en el efecto sobre la SLP, SGE ni SG en función del esquema de QTA utilizado [3 ciclos de MVAC o 4 ciclos de platino-gemcitabina].

5. CONCLUSIONES

En conclusión, el presente trabajo de investigación clínica y el análisis crítico de sus resultados permite concluir, **con un error alfa <0.05, una potencia del 90%, un nivel de evidencia 2b y un grado de recomendación B**, que la administración de QTA se asocia con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de recaída después de una cistectomía, 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 QTA 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]. No se observaron diferencias en el efecto observado en función del esquema de quimioterapia utilizado.

Nuestra política adaptada al riesgo ha demostrado ser una estrategia viable y eficaz en un entorno de atención multidisciplinar y en un contexto de insuficiente conocimiento. Con esta estrategia se estima que se ha evitado la recaída de 42 pacientes y la muerte por tumor de 36 pacientes.

SUMMARY

1. INTRODUCTION

Bladder cancer is an important health problem because of its incidence, prevalence, mortality, and economic costs. In Spain bladder cancer is ranked as the 5th and 7th tumor in incidence in mortality. Pathogenesis of bladder cancer appears to be associated with the contact of carcinogenic substances with the bladder epithelium, particularly aromatic amines. The epithelium lining the renal pelvis, ureters, bladder and proximal two-thirds of the urethra, is called urothelium or transitional epithelium, and urothelial tumors are generically called urothelial carcinomas, 90% of which are transitional cell carcinomas (TCC).

The TNM staging system of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), last updated in 2010, is used for staging, where T relates to tumor, N to nodal involvement and M for distant metastases. There are up to 30-50% discrepancies between clinical and surgical staging. Overall by 70-75% of tumors are diagnosed as non-muscle invasive tumors (without invasion of the muscular layer), and only require a local treatment by transurethral tumor resection (TUR) followed in most cases by intravesical chemotherapy or immunotherapy. The standard treatment for muscle invasive tumors, is radical cystectomy. Approximately 50% of infiltrating tumors subsequently develop metastases after radical cystectomy. Due to that, the administration of perioperative chemotherapy either prior to cystectomy (neoadjuvant) or after cystectomy (adjuvant) was recommended, but both the best strategy and schedule are still debated. Finally, metastatic disease is considered incurable, and subsidiary Systemic chemotherapy, which is given with palliative intent and to increase the amount and quality of life.

2. BACKGROUND

Approximately 50% of patients with muscle invasive bladder carcinoma relapse and die despite treatment with the standard radical cystectomy (RC). The main prognostic factors for survival are pathological T and N stage. Three situations with different risk can be identified: organ-confined disease, extravesical extension (fat or adjacent organs) and regional lymph node involvement, with 5-five-year progression-free survival (PFS) of 70-80%, 40-70% and 15-40%, respectively. Same figures for cancer-specific survival and overall survival are 44-72% and 31-66% respectively.

In the late 80's there were many reports indicating a possible benefit of adjuvant chemotherapy (ACT) on PFS and OS, however, some methodological deficiencies in these studies prevented the generalization of results as well as the identification of subgroups who may achieve benefit.

In this situation we decided to establish in our center risk-adapted policy for the use of ACT after RC. We recommended follow-up without ACT to patients with urothelial muscle invasive carcinoma that was confined to the muscle layer in the analysis of the surgical specimen, although they were also given the option to receive ACT. By contrast, patients with involvement of perivesical fat, adjacent organs or regional lymph nodes in the analysis of the surgical specimen, were recommended to receive ACT, although they were given the option follow-up. Subsequently patients were followed according to standard recommendations and clinical guidelines. As a result, two cohorts have been generated with different risk of relapse and death, and

different treatment after RC, that are the object of this study, which are analyzed in this study, one treated only with RC, and the other that received RC + ACT.

3. HYPOTHESIS, OBJECTIVES, AND DESIGN OF THE STUDY

We hypothesized that the administration of ACT after RC in patients with muscle invasive bladder urothelial carcinoma produces a beneficial effect and improves the prognosis of patients, compared with RC as the only treatment. Operationally, this benefit should result in a statistically significant reduction in the risk of relapse, risk of cancer specific death, and risk of death due to any cause, in the cohort treated with RC+ACT, compared with the RC cohort, which has to be independent of other prognostic factors. This benefit will be assessed by the ratio of instantaneous rates of risk ["hazard ratio" or HR] between both groups of patients. Thus:

- Null hypothesis $H_0 = HR [RC+ ACT/ RC] \geq 1$
- Alternative hypothesis $H_1 = HR [RC + ACT / RC] < 1$

MAIN OBJECTIVES

We define as main objectives of the study to estimate the ratio of instantaneous risk rates [hazard ratio, HR] of relapse, cancer-related death, and death from any cause, comparing the cohorts of RC vs RC+ACT.

SECONDARY OBJECTIVES

1. To estimate the progression-free survival (PFS), cancer-specific survival (CSOS) and overall survival (OS) of patients treated with radical cystectomy and patients treated with radical cystectomy and adjuvant chemotherapy in our series.
2. To calculate the number of patients needed to be treated (NNT) with ACT to prevent a relapse at 5 years, a cancer-related death at 5 years, and death from any cause at 5 years, compared to patients treated with radical cystectomy as the only treatment.
3. Calculate the effect of the presence of relapse on the risk of death from tumor and the risk of death from any cause in our series.
4. To comprehensively assess the results of our risk-adapted policy for ACT.

DESIGN

The study meets the criteria to be considered a retrospective cohort study. The risk-adapted policy aforementioned, generated two cohorts of patients who were prospectively followed until death or date of last follow-up. Data from these two cohorts have been collected retrospectively to estimate the parameters in the hypothesis. For each of the three main objectives of the study, an explanatory multivariate model Cox regression method will be built, to estimate the ratio of instantaneous rates of risk ["hazard ratio" or HR] for PFS, CSOS and OS between both cohorts, after controlling confusion and interactions between variables. It was estimated that 498 patients and 249 events in the series would be needed to detect the effect if it were present, with a power of 90%, and 2-sided alpha error of 0.05.

4. RESULTS

Between 1987 and 2013, a total of 590 patients with invasive bladder urothelial carcinoma who were treated with RC were registered in our center. According to our risk-adapted policy of ACT, 2 cohorts were generated. Cohort of RC included 372 patients (63.1%), and cohort of RC + ACT included 218 patients (36.9%).

Main characteristics of the whole population and both cohorts are summarized in the following table.

	Whole series		RC		RC + ACT		p
N	590 pt	100 %	372 pt	63.1 %	218 pt	36.9%	
Sex							
Male	517	87.6%	325	87.4%	192	88.1%	p = 0.897 Test de Fisher 2-sided
Female	73	12.4%	47	12.6%	26	11.9%	
Age							
median [range]	65.2 años [31 - 89]		65.5 años [31 - 89]		64.6 años [39 - 83]		p = 0.296 Test de Fisher 2-sided
≤ 70 years	414	70.2%	252	67.7%	162	74.3%	p = 0.094 Test de Fisher 2-sided
> 70 years	176	29.8%	120	32.3%	56	25.7%	
Complications of surgery							
No	405	68.6%	244	65.6%	161	73.9%	p = 0.043 Test de Fisher 2-sided
Yes	185	31.4%	128	34.4%	57	26.1%	
Histology							
Papillary	180	30.5%	137	36.8%	43	19.7%	p < 0.001 Test de Fisher 2-sided I
Non papillary	410	69.5%	235	63.2%	175	80.3%	
Grado histológico							
G1-2	34	5.8%	27	7.3%	7	3.2%	p = 0.045 Test de Fisher 2-sided
G3	556	94.2%	345	92.7%	211	96.8%	
pT							
Muscle	273	46.3%	214	57.5%	59	27.1%	p < 0.001 Test de Fisher 2-sided I
Fat- adjacent organs	317	53.7%	158	42.5%	159	72.9%	
pN							
pN -	428	72.5%	320	86.1%	108	49.5%	p < 0.001 Test de Fisher 2-sided
pN +	162	27.5%	52	13.9%	110	50.5%	
AJCC 2010							
pT2abN0 [pII]	240	40.7%	205	55.1%	35	16.1%	p < 0.001 X ² Pearson 2-sided I
pT3ab-4aN0 [pIII]	188	31.9%	115	30.9%	73	33.5%	
pT4bN+ [IV]	162	27.4%	52	14.0%	110	50.4%	
AJCC 2010 + LVI							
pT2abN0 y LVI -	224	38.0%	192	51.6%	32	14.7%	p < 0.001 X ² de Pearson 2-sided
pT3ab-4aN0 y LVI -	151	25.6%	95	25.6%	56	25.7%	
pT4bN+ ó LVI +	215	36.4%	85	22.8%	130	59.6%	
Year of treatment							
1986 - 1999	232	39.3%	163	43.8%	69	31.7%	p = 0.002 Test de Fisher 2-sided I
2000 - 2013	358	60.7%	209	56.2%	149	68.3%	
Chemotherapy							
MVAC	-	-	-	-	93	42.7%	
Platinum-Gemcitabine	-	-	-	-	125	57.3%	

At the time of the present analysis, median follow-up for the whole series was 104 months [95% CI 91 - 117]. There were no statistically significant differences in the median follow-up between both cohorts, which was 100 months in the RC [95% CI 82-118], and 106 months for RC + ACT [95% CI: 89 - 123]. Of the 590 patients, 300 patients (50.8%) had relapsed, 171 in the CG cohort (46%) and 129 patients in the RC + ACT cohort (59.2%). A total of 254 patients (43.1%) had died from the disease, 147 in the RC cohort (39.5%) and 107 of the RC + ACT cohort (49.1%). Additionally other 89 patients of the series (15%) had died of other causes. The following table summarizes the status of patients at the end of the study.

There were no statistically significant differences between both cohorts respect to the location of relapse. There were also no statistically significant differences between both groups in the management of patients in first relapse. Of the 300 patients who relapsed, 160 [53.3%] received some type of active treatment at relapse, while 134 [44.7%] received only palliative -symptomatic treatment of 86 in the RC cohort [50.3%], and 48 in the RC + ACT cohort [37.2%].

Unadjusted results of PFS, CSOS and OS are summarized in the following table.

	Whole series	RC	RC + ACT	p
N	590 pt	372 pt	218 pt	
Relapses (%)	300 [50.8%]	171 [46%]	129 [59.7%]	
Deaths with active tumor	254 [43.1 %]	147 [39.5 %]	107 [49.1 %]	
Deaths	343 [58.1 %]	210 [56.5 %]	133 [61.0 %]	
Median PFS	38 m [21.4 - 54.6 m]	60 m [IC95% ND]	23 m [13.1 - 32.9 m]	p= 0.049 Log Rank (Mantel-Cox)
2-year PFS	55.0 % [50.7 - 59.3 %]	59.2 % [53.9 - 64.5 %]	48.3 % [41.4 - 55.2 %]	HR =1.26 [1.001 - 1.58] (Modelo de regresión de Cox)
5-year PFS	45.5 % [41.2 - 49.8%]	49.6 % [43.9 - 55.3 %]	39.1 % [32.2 - 46.0 %]	
Median CSOS	80 m [IC95% ND]	160 m [IC95% ND]	48 m [11.7 - 84.3 m]	p= 0.214 Log Rank (Mantel-Cox)
2-year CSOS	65.9 % [61.8- 70.0 %]	67.5 % [62.4 - 72.6 %]	63.5 % [56.8 - 70.1 %]	HR =1.17 [0.91 - 1.50] (Modelo de regresión de Cox)
5-year CSOS	51.7 % [47.2 - 56.2%]	55.5 % [49.8 - 61.2 %]	46.1 % [38.8 - 53.4 %]	
Median OS	42 m [32.2 - 51.8]	47 m [29.5 - 64.5]	40 m [29.1 - 50.9]	p= 0.781 Log Rank (Mantel-Cox)
2-year OS	60.6 % [56.5 - 64.7 %]	60.8 % [55.7 - 65.9 %]	60.4 % [53.7 - 67.1 %]	HR =1.03 [0.83 - 1.28] (Modelo de regresión de Cox)
5-year OS	44.5 % [40.2 - 48.8%]	46.6 % [41.1 - 52.1 %]	41.2 % [34.1- 48.3 %]	

The CR+ACT cohort included 218 patients. Chemotherapy regimen chosen was the most effective or standard for metastatic disease at that moment, MVAC [93 patients, 42.7%] or Platinum-Gemcitabine [125 patients, 57.3%], which as has been already mentioned, was consolidated as an alternative to MVAC for metastatic disease in 2000. Carboplatin was administered instead of Cisplatinum in patients with renal failure or contraindication to cisplatin. An explanatory multivariate model to explain the effect of the treatment on the PFS, CSOS and OS was built.

The administration of ACT significantly reduced the risk of relapse after cystectomy. The factor by which the instantaneous rate of risk of relapse is multiplied when QTA is administered and the values of the rest of variables remain constant, depends on the stage AJCC 2010, and can be calculated using the expression:

$$e^{0.172 \times \text{Treatment}} e^{-0.761 \times \text{Treatment}(pT3-4aNO)} e^{-1.104 \times \text{Treatment}(pT4b \text{ ó } N+)}$$

- In patients with tumors staged pT2N0M0, we found no statistically significant effect on relapse [HR: 1.19, 95% CI 0.66 - 2.1].

- In patients pT3-4aNOM0, ACT was associated with a statistically significant protective effect on relapse, since the instantaneous rate risk of recurrence was multiplied by 0.56 [HR: 0.56, 95% CI: 0.37 to 0.84]. It was necessary to treat 5 patients in this subgroup [95% CI: 3-15 patients] to prevent a relapse at 5 years.
- In patients pT4b or N + M0, managing ACT was associated with a statistically significant protective effect on relapse, since the instantaneous rate risk of recurrence was multiplied by 0.39 [HR: 0.39, 95% CI: 0.27 to 0.58]. It was necessary to treat 3 patients in this subgroup [95% CI: 4-8 patients] to prevent a relapse at 5 years.

The administration of ACT was significantly associated with a reduction of the risk of cancer-related death. The factor by which the instantaneous risk rate of cancer-related death is multiplied, when QTA was administered, and the values of the rest of variables remain constant, is different depending on the patient's age at diagnosis (up to 70 years or more than 70), and can be calculated using the expression:

$$\text{HR: } e^{-0.346 \times \text{Treatment}} e^{-0.716 \times \text{Treatment} \times \text{Edad}70}$$

- In patients aged 70 years or less, the administration of ACT was associated with a statistically significant protective effect on cancer-related death. The instantaneous rate of risk of death from tumor was multiplied by 0.71 [HR: 0.71, 95% CI: 0.51 to 0.99].
- In patients aged more than 70 years, the administration of ACT was associated with a higher and also statistically significant protective effect on cancer-related death. The instantaneous rate of risk of death from tumor was multiplied by 0.35 [HR: 0.35, 95% CI: 0.21 to 0.58].
- In the whole population, the administration of ACT was associated with a protective statistically significant effect and reduced the risk of specific death from tumor, as it multiplied the instantaneous rate of risk of death from tumor 0.57 [HR: 0.57, 95% CI: 0.42 to 0.76].
- Overall, it was necessary to treat 6 patients with ACT [95% CI: 4 -12 patients] to prevent one cancer-related death at 5 years.

The administration of ACT was significantly associated with a reduction of the risk of death due to any cause. The factor by which the instantaneous risk rate of death was multiplied when QTA was administered and the values of the rest of variables remained constant, was also different depending on the patient's age at diagnosis (up to 70 years or more than 70), and can be calculated using the expression:

$$\text{HR} = e^{-0.365 \times \text{Treatment}} e^{-0.547 \times \text{Treatment} \times \text{Edad}70}$$

- In patients aged 70 years or less, the administration of ACT was significantly associated with a protective effect on death by any cause. The instantaneous rate of risk of death was multiplied by 0.69 [HR: 0.69, IC95%: 0.52 - 0.93].
- In patients aged more than 70 years, the administration of ACT had a higher and also statistically significant protective effect on death. The instantaneous rate of risk of death was multiplied by 0.40 [HR: 0.40, IC95%: 0.26 - 0.62].

- In the whole population, the administration of ACT had a protective statistically significant effect and reduced the risk of death from any cause, as it multiplied the instantaneous rate of risk of death by 0.57 [HR: 0.57, 95% CI: 0.42 to 0.76].
- Overall, it was necessary to treat 6 patients with ACT [95% CI: 4 -10 patients] to prevent one death at 5 years.

With the above results we could also estimate that in our series, approximately 42 of the 218 treated patients [95% CI 19-79] were prevented from relapse, and 36 cancer - related deaths were avoided [95% CI 19-54].

Finally, we found no statistically significant or clinically relevant differences in the effect on PFS, cancer - related survival or OS, depending on the scheme of QTA used (3 cycles of MVAC, or 4 cycles of platinum-gemcitabine) were found.

5. CONCLUSIONS

In conclusion, this clinical research leads to the conclusion that administering ACT is associated with a statistically significant reduction in risk of relapse after cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial carcinoma [alpha error < 0.05, power of 90%, level of evidence 2b and a grade of recommendation B], although the benefit was found only in patients with tumors with extravesical spread or lymph node involvement (HR: HR 0.56 and 0.39 respectively). ACT was also statistically significant associated with a reduction of the risk of death related to cancer, and the risk of death from any cause [HR 0.57 in both cases]. No differences in the effect observed according to the chemotherapy regimen used were observed.

Our risk-adapted policy has proven to be a feasible and effective multidisciplinary strategy in a context of insufficient knowledge. This strategy is estimated to have prevented 42 patients from relapse and 36 patients from cancer-related death.

1.INTRODUCCIÓN

1.1. CANCER DE VEJIGA: EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de vejiga es una enfermedad de gran importancia sanitaria, tanto por su **incidencia** como por su prevalencia, mortalidad, y por los costes económicos y de salud que ocasiona. La edad media de aparición está entre 60 - 70 años, y su frecuencia aumenta con la edad. Utilizando la tasa de incidencia o mortalidad estandarizada [ajustada] por edad [IAE, MAE] y referida a 10⁵ habitantes/año, podemos comparar los datos entre diferentes regiones¹. En el informe GLOBCAN 2008, el cáncer de vejiga aparece como el séptimo tumor más frecuente en varones en el mundo, con una IAE y MAE de 9.1 y 3.3 por cada 10⁵ habitantes /año respectivamente. En mujeres, el cáncer de vejiga ocupó el decimotercero lugar, con 89.027 casos nuevos y 37.910 muertes anuales, lo que equivale a una IAE y MAE de 2.2 y 0.9 casos por cada 10⁵ habitantes / año respectivamente. Aproximadamente dos terceras partes de los casos se producen en países desarrollados, sobre todo en América del Norte, Japón y suroeste de Europa, donde el número de casos ha aumentado en las últimas décadas, si bien desde 1990 existe una tendencia a la estabilización, incluso con discretos descensos².

Utilizando datos actualizados relativos a 2012 tomados de la International Agency for Research on Cancer³, en Europa la IAE y la MAE fueron de 26.9 y 8.5 casos por cada 10⁵ habitantes /año respectivamente, lo que convierte a este tumor en el 6º en incidencia y 14º en mortalidad [4º y 7º en varones, y 15º y 16º en mujeres]. De acuerdo con este informe, en España este tumor es el 5º tumor en incidencia y 7º en mortalidad [4º y 4º en varones, y 13º y 14º en mujeres respectivamente]. Las cifras de IAE y MAE, tomadas de este informe, resumen la importancia del problema en nuestro país, y sitúan a **España como el tercer país europeo con mayor incidencia** (por detrás de Bélgica y Malta), y también **el tercero en mortalidad** (por detrás de Latvia y Polonia), tal y como se refleja en la tabla adjunta.

Tabla 1. Incidencia y mortalidad del cáncer de vejiga en España.

España [2012]	Global	Varones	Mujeres
Casos nuevos	13789	11584	2205
Incidencia*	20.7	39	5.5
Muertes por tumor	5007	4102	905
Mortalidad*	6.5	12.5	1.9

* Casos / 10⁵ habitantes/año (estandarizado por edad)

Estas cifras han mejorado discretamente respecto al informe “La situación del cáncer en España” publicado en 2005 por el Ministerio de Sanidad y Consumo, que indicaba que España era el primer país en incidencia y segundo en mortalidad de nuestro entorno europeo, con una IAE de 45 casos en varones y 5 en mujeres, y una MAE de 13,36 en hombres, y 1,93 en mujeres. Dentro de España, las tasas más altas en los hombres se concentran en el suroeste (Cádiz y Sevilla), con una variabilidad geográfica parecida a la del cáncer de pulmón, probablemente reflejando el papel del consumo de tabaco como principal agente etiológico de ambos tumores⁴. El informe de la Sociedad española de Oncología Médica estima una incidencia para el año 2015 de 17.058 cánceres de vejiga [15.058 en varones y 2000 en mujeres], con aproximadamente 45913 casos prevalentes [40546 en varones y 5367 en mujeres]⁵.

Se trata pues de un **problema sanitario de primera magnitud**, debido a su alta incidencia y sobre todo por su elevada prevalencia, que se traduce en un creciente número de ingresos y gastos sanitarios. Esto es debido a que los pacientes con un antecedente de tumor vesical no musculoinvasivo deben ser seguidos durante el resto de su vida por el riesgo de recaída o desarrollo de un segundo tumor urotelial, mediante

analíticas, citologías de orina, y cistoscopias, y en caso de que desarrollen un tumor músculo-invasivo, precisarán una cistectomía, quimioterapia y seguimiento posterior, así como tratamiento de las posibles recidivas y sus complicaciones. Por tanto, **cualquier intervención en salud que mejore la incidencia o los resultados del tratamiento está ampliamente justificada.**

1.2. CANCER DE VEJIGA: ETIOPATOGENIA E HISTORIA NATURAL

La etiopatogenia del cáncer de vejiga parece relacionarse con el contacto entre el epitelio vesical y sustancias cancerígenas ingeridas o inhaladas, y excretadas a través de la orina. El principal factor de riesgo es el **tabaco**, en concreto las aminas aromáticas como 2-naftilamina, 4-aminobifenil o bencidina eliminadas en la orina^{6,7}. Ciertas **profesiones** tienen también exposición a aminas aromáticas, como las industrias de fabricación de gomas, tintes, pinturas, productos de limpieza y belleza, imprentas, industrias del aluminio o cuero, los conductores de vehículos, los trabajadores del metal y los mineros^{8,9,10}. También se ha identificado un mayor riesgo con la exposición a **tóxicos** como la ciclofosfamida, arsénico, y preparados adelgazantes de herbolario que contienen Aristtolachia fangchi. El posible efecto carcinógeno de los edulcorantes artificiales, consumo de alcohol y el café no ha sido suficientemente aclarado. Por último, la **irradiación pélvica** por ejemplo por carcinoma de próstata parece incrementar el riesgo de cáncer de vejiga posterior^{11,12,13,14,15,16}. Parece que el riesgo podría ser menor en personas que beben abundantes líquidos y por tanto reducen el tiempo de exposición del urotelio a los carcinógenos, pero esto no está suficientemente establecido, como tampoco lo está el efecto protector de la fruta^{17,18,19}. Las **infecciones** urinarias de repetición, o la inflamación o irritación crónica por sondas, catéteres o litiasis, se han asociado también con un mayor riesgo de carcinoma escamoso, particularmente la infección por Schistosoma haematobium, que es endémica en Egipto²⁰, pero también ciertas infecciones virales como se discutirá más adelante.

Se han descrito algunas diferencias raciales, de forma que el cáncer de vejiga es más frecuente personas de raza blanca [2:1 respecto a raza negra en EEUU]²¹. Se han descrito algunos casos de tumores con componente familiar, como parte del síndrome HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal cancer), pero estudios recientes no han podido determinar un claro componente hereditario²². A pesar de ello, sí existen variaciones interindividuales que pueden influir en el desarrollo del tumor ante un mismo nivel de exposición a carcinógenos²³. Así por ejemplo, las aminas aromáticas sufren un proceso de detoxificación en el organismo, mediado por enzimas que se expresan de forma variable en distintos individuos. El sistema enzimático más estudiado en cáncer de vejiga es el de N-acetiltransferasa, que está determinado por los genes NAT1 y NAT2. El enzima NAT2, implicado en la inactivación de aminas aromáticas, tiene una forma “rápida” de detoxificación y otra “lenta”,

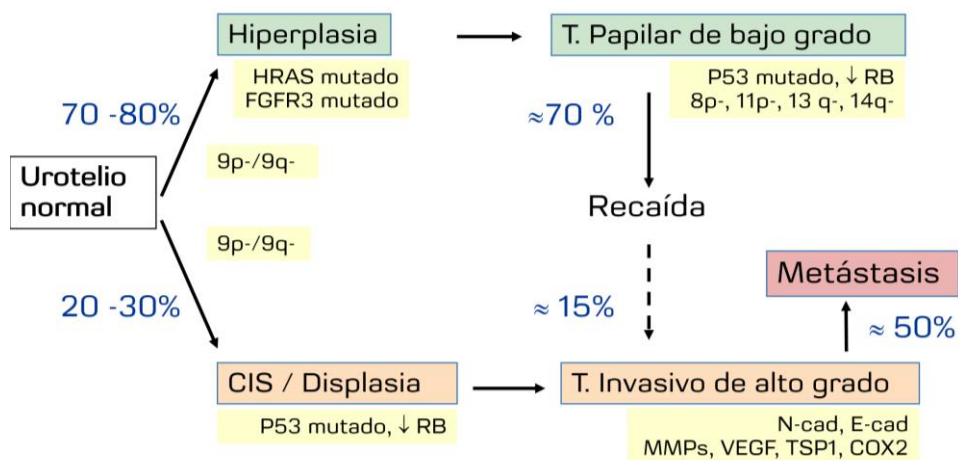
Existen individuos “acetiladores lentos” con actividad NAT disminuida, que presentan mayor riesgo de cáncer de vejiga. Se han identificado también polimorfismos de NAT1 y de NAT2 que parecen disminuir dicho riesgo^{24,25}. Otra enzima implicada en estos procesos es la glutatión-s-transferasa (GST), producto del gen GSTM1, implicado en la detoxificación de hidrocarburos aromáticos policíclicos del humo del tabaco. Un 50% de las personas de raza caucásica y asiática tienen carencia de una copia o carencia completa del gen, que se asocia con un mayor riesgo de cáncer de vejiga^{26,27}. También se han visto diferentes riesgos de carcinogénesis dependiendo del funcionamiento del sistema NER (nucleotide excision repair) de reparación del DNA²⁸. En cualquier caso, independientemente del riesgo asociado a variaciones genéticas individuales, el riesgo final de desarrollo de cáncer de vejiga es mayor en pacientes fumadores.

Datos clínicos y experimentales han demostrado que la **oncogénesis urotelial** puede seguir **dos vías fenotípicas diferentes**, una que lleva al desarrollo fundamentalmente de tumores superficiales de bajo grado, y otra a tumores invasivos de alto grado, si bien todo tumor superficial puede acabar finalmente infiltrando la capa muscular. En ambas vías se ven con frecuencia deleciones en el brazo corto y/o largo del cromosoma 9 [9p-/9q-], como eventos que ocurren en etapas precoces de la oncogénesis urotelial, y se ha implicado en estas etapas a varios genes como el CDKN2A [INK4a]. La evolución posterior en uno u otro sentido depende probablemente del tipo de carcinógeno inicial, y de otros factores genéticos y epigenéticos no bien conocidos.

En la primera de las vías [70 - 80% de los casos], a menudo se observa inicialmente una hiperplasia simple o papilar, de la que se pasa a un tumor superficial de bajo grado [bien diferenciado]. Un 30-40% de estos tumores presentan mutaciones en el gen HRAS, y un 70% en el gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3 [FGFR3], lo cual indica el papel precoz y crucial que tiene la activación de la vía RTK-Ras, y abre las puertas a tratamientos con nuevas moléculas que actúen sobre ella²⁹. Los tumores originados por esta vía suelen ser multifocales, por lo que un 70% de los pacientes presentan recidivas a pesar del tratamiento con resección y quimioterapia intravesical, si bien solo un 15% progresarán hacia tumor infiltrante^{30,31}.

La progresión hacia tumor invasivo se relaciona con el desarrollo posterior de deleciones del brazo corto del cromosoma 8 y 11 [8p-and 11p-], y del brazo largo del cromosoma 13 y 14 [13q- and 14q-]. La segunda vía, que ocurre en un 20 - 30% de los tumores uroteliales, se caracteriza por originar tumores invasivos de alto grado, bien a partir de lesiones previas de tipo displasia/carcinoma in situ sólido “plano” (no papilar) o bien como tumores de novo. La mitad de estos tumores contienen defectos estructurales y funcionales en genes supresores como el de la proteína p53 y/o el de la proteína del retinoblastoma [RB], que juegan un papel central en la regulación del ciclo celular y la apoptosis en presencia de tóxicos celulares. Otros autores han implicado a mutaciones en el gen de la ciclina D1 [CCDN1] y a la activación del oncogén erbB2^{32,33}. La figura 1 resume estas dos vías oncogénicas.

Figura 1. Principales alteraciones y vías de la oncogénesis urotelial



Recientemente, la tecnología de “next-generation sequencing” ha permitido realizar análisis a gran escala de material genético, lo que ha permitido ampliar enormemente la comprensión de las alteraciones genéticas y las vías intracelulares implicadas en esta neoplasia. Los primeros estudios con esta técnica se llevaron a cabo en el Instituto de Genómica de Pekín, y se centraron inicialmente en la identificación de mutaciones, y posteriormente tanto en el análisis de mutaciones como en estudiar el transcriptoma^{34,35}. Más recientemente, el **proyecto Atlas para el estudio del Genoma del Cáncer (TCGA)**³⁶, financiado por el Instituto Nacional del Cáncer, ha realizado un análisis exhaustivo de 131 tumores de vejiga musculoinvasivos, que incluyen la evaluación de las mutaciones, cambios en número de copias de material genético, perfiles de expresión de RNA-Seq, análisis de micro RNA [miRNA], análisis de metilaciones de genes, un análisis proteómico de alrededor de 150 proteínas y análisis integrados del conjunto de todos estos datos .

El proyecto TCGA identificó una tasa relativamente alta de 7.68 **mutaciones** por Mb dentro de las regiones de codificación, lo que equivale a 302 mutaciones exónicas por tumor. Se desconoce el motivo para esta elevada tasa mutacional, que solo es superada por el cáncer de pulmón y el melanoma. Se encontraron mutaciones significativas en 32 genes. Un 51% de ellas fueron “mutaciones TCW”, una clase de mutación probablemente mediada por una de las citosina deaminasas del ADN, en la familia de genes APOBEC, que además estaba presente en todos los tumores examinados, lo que sugiere un papel importante para la mutagénesis mediada en APOBEC en cáncer de vejiga. El grupo de Beijing identificó una tasa global de mutaciones algo menor, pero con niveles significativos en 37 genes, que incluía muchos genes previamente identificados, así como otros relativos a la remodelación de la cromatina. Hubo una considerable superposición de resultados entre ambos grupos, lo cual da bastante consistencia a los resultados a pesar de la inclusión de poblaciones muy diferentes [Pekín: China; TCGA: en su mayoría de América Latina y Europa].

El TCGA detectó también 204 **alteraciones en el número de copias** del material genético y 22 **reordenamientos genéticos** de media por tumor analizado. Tras un análisis estadístico con el método GISTIC, se seleccionaron como relevantes 27 amplificaciones genéticas y 30 deleciones. En casi la mitad de los casos se encontró una deleción en el gen de CDKN2A. Otras deleciones relevantes afectaron a los genes KDM6A, RB1, WWOX, PDE4D, foxq1, FAM190A, LRP1B y CREBBP. En muchos casos, las deleciones afectaban a una extensa región genómica y no se pudo identificar un solo gen relevante. Se encontraron también amplificaciones de muchos genes, como E2F3 / SOX4, CCND1, EGFR, PPARG, MDM2, ErbB2, YAP1, CCNE1, MYC, ZNF703, FGFR3, MYCL1 y Bcl2l1. También aquí se identificaron amplificaciones de extensas zonas genómicas que afectaban a varios genes, como por ejemplo en una región en el cromosoma que contiene 1q22-23.2 PVRL4, y en una región en el cromosoma 8q22.3 que contiene YWHAZ.

Un importante grupo de alteraciones genéticas en carcinoma urotelial tiene relación con **alteraciones en el control del ciclo celular** y en la reparación del DA.

- Entre las más relevantes destacan las relativas al gen TP53 [que codifica p53] identificadas en un 49% y 24% de los cánceres de vejiga por los grupos TCGA y Pekín respectivamente. La proteína p53 es reconocida como “el guardián del genoma”, y responde al estrés celular mediante la inducción de la detención del ciclo celular, apoptosis, senescencia, y la reparación del ADN. Tal y como se verá más adelante, las alteraciones de p53 han adquirido importancia después de conocerse que uno de los subtipos intrínsecos de cáncer vesical se define precisamente por la activación de esta vía, lo que le confiere resistencia a la quimioterapia.

- También son muy comunes las alteraciones en CDKN2A, con un 50% de deleciones y un 5% de mutaciones detectadas en las muestras tanto del TCGA como del grupo de Pekín. CDKN2A codifica para las proteínas p19 ARF y p16 INK4A, que regulan las vías de p53 y RB, respectivamente. Además, p16 INK4A es una quinasa dependiente de ciclina [CDK] que actúa como inhibidor de CDK4 y CDK6, por lo que su pérdida facilita la progresión del ciclo celular.
- ERCC2 es un gen de reparación por escisión de nucleótidos, cuya disfunción origina la enfermedad conocida como xeroderma pigmentoso. El grupo TCGA y el grupo de Pekín detectaron un 12% y 7% de mutaciones en ERCC2 respectivamente. Parece que estas mutaciones pueden actuar de una manera dominante negativa, ya que 15 de los 16 fueron mutaciones sin sentido deletéreo. Una publicación reciente describe una asociación positiva entre la mutación ERCC2 y la respuesta a la quimioterapia basada en cisplatino, de forma que la pérdida de función ERCC2 puede ser utilizado como marcador predictivo de sensibilidad a cisplatino.
- Un 10-20% de las muestras presentaban mutaciones del gen STAG2. La proteína STAG2 es una subunidad de la cohesina, un complejo proteico que regula la separación de las cromátides durante la división celular. En el análisis se encontraron resultados contradictorios respecto a una posible asociación entre la presencia de mutación STAG2 y la supervivencia por cáncer de vejiga.
- También se puso de manifiesto en estos proyectos la importancia de los efectos epigenéticos, relacionados con mutaciones en genes reguladores de la cromatina. Se sabe que hay dos categorías principales de modificación de la cromatina que influyen en la expresión génica. La primera es la metilación en la posición C de secuencias de nucleótidos CG, junto con otras modificaciones menos comunes en la propia secuencia. La segunda consiste en modificaciones de las histonas, generadas por genes reguladores de la cromatina. Los distintos genes reguladores de la cromatina son clasificados funcionalmente como "escritores", "borradores", y "lectores", dependiendo de si su función es la creación de modificaciones covalentes de las histonas [metilación, acetilación], eliminación de estas modificaciones [desmetilación, desacetilación], y el acoplamiento de estas modificaciones a la transcripción de genes. Los genes implicados en estas tres funciones están frecuentemente mutados en el cáncer de vejiga. Se detectaron mutaciones en KDM6A, una desmetilasa que actúa sobre la histona H3 en la lisina 27, en un 20% a 25% de los tumores de vejiga. El gen MLL2, que codifica una histona 3 lisina 4 metiltransferasa [H3K4] del grupo trithorax, con función "escritora", está mutado en el 27% de los tumores. ARID1A, que codifica un miembro de la familia SWI/SNF, que actúa como un "lector", tiene actividad helicasa y ATPasa, y está mutado en un 25%. EP300 es un "escritor" que codifica para una histona acetilasa, que es también un factor de transcripción, y está mutado en el 15% de los casos. Muchos otros genes reguladores de la cromatina están mutados en más de 10% de las muestras de cáncer de vejiga, como MLL3, MLL, CREBBP, CHD7 y SRCAP. Además, se encontraron deleciones en CREBBP y NCoR1 en un 13% y 25% de los tumores respectivamente. A pesar de la probable importancia de estas mutaciones en la regulación de la cromatina del genoma en células de cáncer de vejiga, en el análisis TCGA no se encontró asociación entre cualquiera de estas mutaciones genéticas y el perfil de expresión las otras alteraciones genómicas mencionadas.

Otro importante resultado del proyecto TCGA fue el relacionado con **las alteraciones de las vías de señalización intracelular** mediadas por receptores asociados a tirosin quinasa, así como de la vía de señalización fosfatidilinositol-3 quinasa, asociada a la vía mTOR (“mammalian target of rapamycin”), lo cual tiene importantes repercusiones terapéuticas dado el reciente desarrollo de multitud de fármacos dirigidos a la inhibición de estas vías.

- Aunque ya se conocía la existencia de mutaciones activadoras en FGFR3, que son más comunes en tumores no musculoinvasivos, los grupos TCGA y Pekín identificaron también mutaciones en el 11% en los tumores músculo invasivos. Además, en un 3% de los casos existía amplificación FGFR3, y en otro 3% se detectaron fusiones entre genes FGFR3-TACC3, que actúan como activadores de la oncogénesis.
- Se detectaron también alteraciones en 3 miembros de la familia del receptor tirosin quinasa de erbB. Se observó amplificación de EGFR en 11%, mutación de erbB2 en 5% y amplificación en un 7%, y mutación de erbB3 en el 11% y amplificación en el 2% de los tumores de vejiga. Estos hallazgos están siendo objeto de estudio en la clínica como potenciales dianas terapéuticas en algunos subgrupos de cáncer vesical infiltrante, con fármacos como erlotinib [inhibidor de la tirosina quinasa EGFR], cetuximab [anticuerpo monoclonal contra EGFR].
- Ambos grupos detectaron también 36 tipos de mutaciones que implican a genes de la proteína tirosina fosfatasa de fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), implicada en la vía de señalización PTEN - AKT -TSC1-TSC2- mTOR. Se encontró mutación de PI3K en el 15% de las muestras y amplificación en el 5%. Un 3% tuvieron mutación en PTEN y pérdida en un 13%. Un 8% presentaba mutaciones en TSC1, y un 2% en TSC2. Todas estas mutaciones proporcionan también posibles dianas terapéuticas con fármacos como everolimus y nuevos inhibidores duales de la vía PI3K y mTOR.

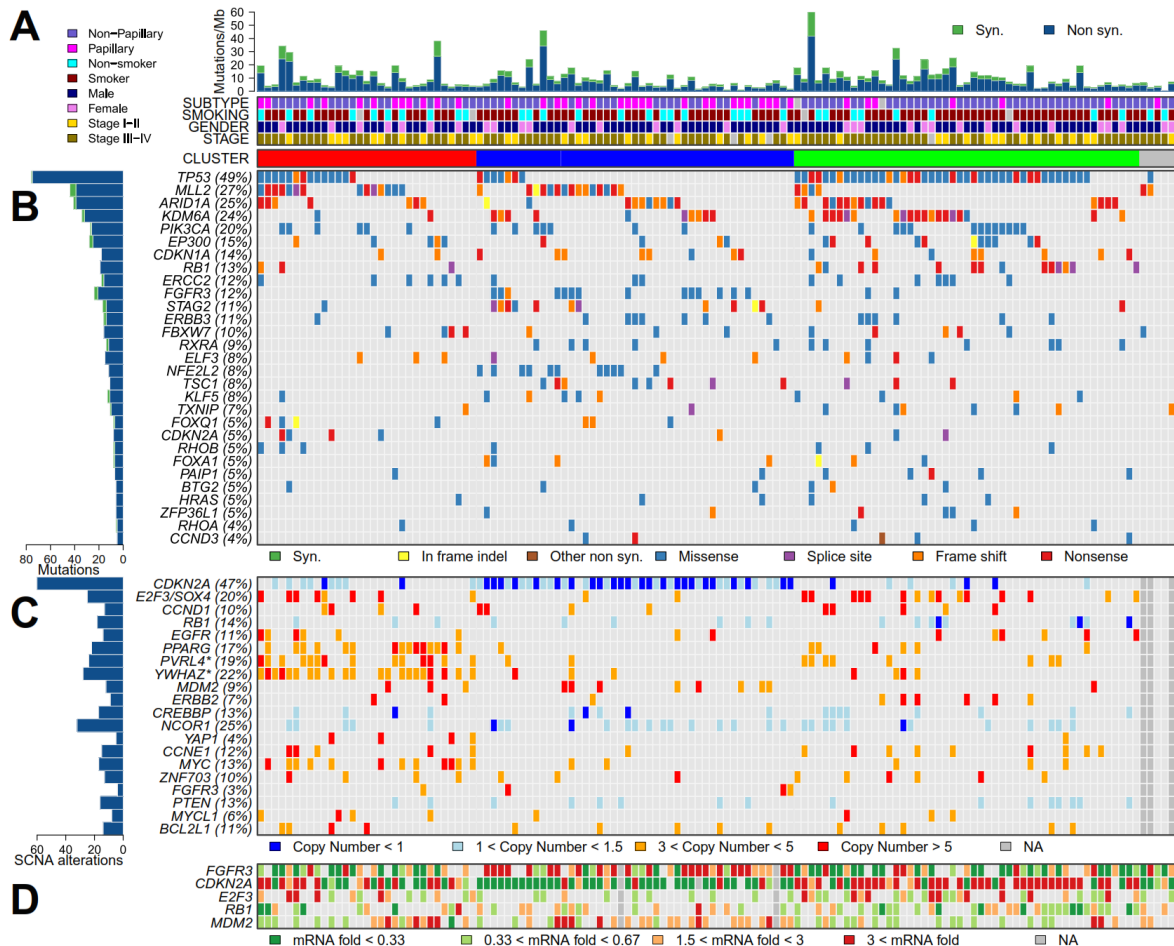
Por último, estos estudios detectaron también **alteraciones en genes reguladores de varias vías del metabolismo intracelular.**

- Se vieron mutaciones en dos genes implicados en la respuesta al estrés. Se identificaron un 8% de mutaciones en el gen NFE2L2, que codifica para un factor de transcripción inducible como parte de la respuesta celular al estrés oxidativo, y cuya mutación facilita la oncogénesis. Un 7% de las muestras presentaban mutación en el gen TXNIP, que codifica la proteína tiorredoxina, también implicada en la mediación de la respuesta al estrés oxidativo.
- También se identificaron en el análisis TCGA 19 mutaciones en genes implicados en el metabolismo de los lípidos. RXRA, gen que codifica la alfa receptor nuclear de retinoide X, apareció mutado en 9% de los tumores, y 7 de las 12 mutaciones ocurrieron en el mismo aminoácido, en el dominio de unión al ligando. Todas ellas implicaron una mayor expresión de genes relacionados con el metabolismo de lípidos, consistentes en la activación de RXR. Otro gen del metabolismo lipídico, PPAR γ , presentó amplificación en un 17% de los tumores.

Finalmente, se analizó también la presencia de material viral en el genoma tumoral. El TCGA identificó 7 tumores [6%] con secuencias de DNA viral y 5 tumores con transcripciones de RNA viral [3 de citomegalovirus, 1 de poliomavirus BK, y 1 del serotipo 16 del papiloma humano]. Algunos de estos mostraron la integración del DNA viral en el genoma, uno de ellos integrado en el gen Bcl2l1, que es un regulador de la apoptosis, lo que sugiere que la mutagénesis de inserción podría contribuir a la vejiga el desarrollo del cáncer en estos casos.

La figura 2 resume el espectro de alteraciones genómicas descritas, de acuerdo con los resultados del proyecto TCGA³⁶.

Figura 2. Alteraciones genómicas en el carcinoma urotelial de vejiga [proyecto TCGA].



A: Tasa de mutaciones en función de características clínicas e histológicas. B: Mutaciones. C: Delecciones y amplificaciones. D: Niveles de expresión de DNA³⁶.

Una vez desarrollado el tumor, el **proceso de invasión y metástasis** es consecuencia de un conjunto de factores y señales que producen una modificación en el microambiente tumoral, para generar la salida de células desde el nicho tumoral hacia tejidos próximos y a distancia.

La pérdida de adherencia, la ruptura de la barrera epitelial, y la aparición de fenómenos de transición epitelio mesenquimal gobiernan este proceso, que molecularmente se caracteriza por un descenso de E-cadherina, un aumento de N-cadherina, metaloproteinasas 2 y 9 de la matriz extracelular y prostaglandinas, y un incremento de la angiogénesis, como consecuencia de un desbalance entre factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF), y factores antiangiogénicos como la trombospondina 1 (TSP1) y la ciclooxigenasa 2 (COX2)³⁷.

1.3. CANCER DE VEJIGA: PRESENTACION CLINICA Y DIAGNÓSTICO

El síntoma más frecuente del cáncer de vejiga es la **hematuria**, intermitente, persistente a lo largo de la micción y habitualmente indolora. Este síntoma está presente en el 85% de los pacientes, y plantea el diagnóstico diferencial con infecciones del tracto urinario, litiasis, patología prostática benigna o maligna, y cáncer de próstata. La presencia de hematuria inexplicable en individuos mayores de 40 debe ser considerada sospechosa de cáncer de vejiga hasta que se demuestre lo contrario. La hematuria por lo general no se considera significativa a menos que haya más de 3 hematíes por campo de alta potencia. En casos de hematuria macroscópica, la probabilidad de cáncer de vejiga puede llegar hasta un 10 - 20% de los casos, frente a solo un 2 - 5% en casos de hematuria microscópica³⁸.

No es infrecuente la presencia de **sintomatología urinaria de tipo irritativo**, como disuria, urgencia miccional diurna o nicturia, como consecuencia de una disminución funcional en la capacidad de la vejiga, la hiperactividad del detrusor, la invasión del trigono, u obstrucción del cuello de la vejiga o la uretra.

Los **síntomas miccionales obstructivos** como dificultad para iniciar la micción, disminución del chorro miccional, y sensación de vaciado incompleto, son menos comunes y pueden deberse a la localización del tumor en el cuello de la vejiga o de la uretra prostática o también a la formación de coágulos. En tumores localmente avanzados puede aparecer **dolor** hipogástrico, y sintomatología de uropatía obstructiva. En casos con diseminación a distancia pueden estar presentes **síntomas dependientes de las localizaciones metastásicas**. La presencia de síndrome constitucional habitualmente se asocia con tumores muy avanzados.

Ante estos síntomas de sospecha de tumor urotelial está indicado realizar una evaluación de la vía urinaria completa, puesto que la lesión puede ser multifocal, con una o más lesiones en cualquier parte de la pelvis renal a la uretra proximal.

La **citología de orina** es una técnica de eficacia contrastada para la sospecha del carcinoma urotelial, basada en que las células del tracto urinario que están proliferando rápidamente tienen tendencia a exfoliarse. Los tumores de grado bajo tienen menos alteraciones morfológicas que conlleven a la pérdida adhesividad, y por lo tanto, no tienen tanta tendencia a la exfoliación. Por ello, la citología de orina tiene una baja sensibilidad, particularmente para tumores de bajo grado (34 % de forma global, y 12%, 26%, y 64% para tumores de bajo, intermedio o alto grado respectivamente). Por el contrario, la citología de orina alcanza una especificidad mayor al 90%³⁹. Las muestras de citología deben ser procesadas rápidamente, porque las células se degradan después de 10 a 15 minutos a temperatura ambiente. Las infecciones urinarias crónicas, procesos inflamatorios, litiasis, instrumentación reciente o terapia intravesical, así como la existencia de sustituciones vesicales del tipo conducto ileal o neovejigas ortotópicas, pueden ocasionar falsos positivos. Está en desarrollo la utilización de biomarcadores que mejoren la sensibilidad del procedimiento. Se trata de identificar proteínas en la orina por inmunohistoquímica o técnicas de hibridación in situ, cuya presencia se correlacione con la presencia de células tumorales.

Más de 90% de los tumores uroteliales se originan en la vejiga urinaria, 8% se originan en la pelvis renal y el 2% restante se originan en el uréter y la uretra. La realización de una **ecografía vesical** y una **tomografía axial computarizada** (TAC) habitualmente permiten detectar la mayoría de las lesiones macroscópicas de la vía urinaria, y contribuyen al estudio de extensión (vísceras y regiones ganglionares). Ambas técnicas tienen problemas de falsos positivos en la pared vesical después de una

resección transuretral por los cambios inflamatorios de la mucosa. La pielografía intravenosa rara vez se utiliza ya, y se ha sustituido en gran medida por TAC. Aunque un engrosamiento en la pared vesical en la TAC sugiere la presencia de la enfermedad músculo-invasiva, se requiere siempre la confirmación bióptica, sobre todo porque en la mayoría de los casos, la TC se realiza después de una resección transuretral, y suele ser difícil distinguir los cambios edematosos inflamatorios de la verdadera extensión del tumor extravesical. Por el contrario, la TAC tiene una precisión del 80% en la identificación de tumores localmente avanzados que afectan al tejido adiposo extravesical o a órganos vecinos. La sensibilidad de la TC para la identificación de la afectación ganglionar es relativamente baja [tasa de falsos negativos del 68%, y de falsos positivos del 16%].

La **resonancia magnética** es tan fiable como la TAC para la estadificación de la enfermedad invasiva o localmente avanzada, y puede incluso ser superior en la evaluación de los tumores de la base y cúpula de la vejiga. Está especialmente indicada en pacientes con alergia al medio de contraste, y no puede ser utilizado en pacientes con marcapasos u otros cuerpos extraños metálicos.

Sin embargo, la técnica diagnóstica por excelencia es la **cistoscopia** con cistoscopio flexible. El procedimiento comienza con un examen bimanual bajo anestesia para determinar si hay o no una masa palpable, y si es o no es móvil. Posteriormente se introduce el cistoscopio en la vejiga, y se obtiene orina para citología. Después se inspecciona la vejiga visualmente, y se describe el tamaño, número, apariencia, ubicación, y patrón de crecimiento (papilar o sólido) de todas las lesiones, así como el estado de la mucosa no afectada. Esta información sirve de referencia para los exámenes cistoscópicos posteriores. Si se quiere visualizar el tracto urotelial superior se necesita un ureterorenoscopia. La efectividad de la cistoscopia parece incrementarse con el uso cistoscopia de fluorescencia⁴⁰, que utiliza un protoporfirina fotoactiva intravesical (ácido 5-aminolevulínico o ácido hexil-aminolevulínico), que se acumulan preferentemente en el tejido neoplásico en lugar del tejido normal, y permite su identificación mediante iluminación con luz de una longitud de onda apropiada.

Ante la presencia de tumor visible o lesión sospechosa en la cistoscopia inicial, debe realizarse una **resección transuretral** (RTU) para determinar la histología y la profundidad de invasión de la lesión hacia las capas submucosa y muscular de la vejiga. En pacientes con tumores no invasivos de alto riesgo, como Ta de alto grado o T1, se debe plantear una nueva RTU para evitar errores en la detección de un tumor infiltrante residual en el lecho de resección⁴¹. Este aspecto será tratado con más detalle posteriormente.

Por último, en algunos pacientes puede ser necesario realizar **otros estudios** como gammagrafía ósea o TAC craneal, que están indicados solo en caso de sospecha en función de la sintomatología del paciente. La tomografía por de emisión de positrones (PET) no tiene ningún papel en la estadificación de pacientes con cáncer de vejiga localizado debido a la excreción urinaria de la 18F-FDG, y tampoco lo tiene bien establecido en la estadificación sistémica, aunque alcanza una sensibilidad del 80% para detectar metástasis viscerales y de partes blandas⁴².

1.4. CANCER DE VEJIGA: ANATOMÍA PATOLÓGICA

El epitelio que recubre la pelvis renal, uréteres, vejiga y dos tercios proximales de la uretra, se llama epitelio transicional o urotelio. El tercio distal de la uretra está dominado por epitelio escamoso. Los tumores del urotelio se llaman de forma genérica **carcinomas uroteliales**, y el 90% de ellos son **carcinomas de células transicionales** (CCT). No obstante, se estima que en torno a un 25% de los CCT [7-81% según las series] tienen un componente no transicional.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud define hasta 13 **variantes o patrones histológicos de diferenciación divergentes del CCT**, hacia tipo escamoso, glandular, micro papilar, anidado, linfoepitelioma-like, plasmocitoide o sarcomatoide entre otros, pero que genéticamente derivan de un precursor común, y deben ser tratados como CCT, aunque parecen asociarse con un peor pronóstico^{43, 44, 45, 46}.

El **grado tumoral** de los CCT se evalúa de acuerdo con las recomendaciones de la OMS de 1973, que diferenciaba las siguientes entidades: papiloma, y carcinoma grado 1-3. En el año 2004 la OMS incorporó una nueva entidad, la neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno, conocida por sus siglas “**PUNLMP**” en inglés, que describe una entidad con incremento en el número de capas del urotelio, pero sin datos histológicos de malignidad. Desde entonces, solo se habla de carcinomas bajo y alto grado. El carcinoma papilar grado 1 se reclasificó entre PUNLMP y carcinoma papilar urotelial de bajo grado; el carcinoma papilar grado 2 se reclasificó como bajo o alto grado, dependiendo de la interpretación del patólogo, y los carcinomas de grado 3 se mantuvieron como de alto grado. Como esta nueva clasificación no está aún validada, todavía hoy se utilizan las dos.

Los recientes avances en estudios del genoma tumoral han permitido identificar distintas subpoblaciones de células tumorales en el carcinoma urotelial, que se asocian con un comportamiento biológico diferente, y una probabilidad e respuesta diferente a los tratamientos de quimioterapia. A partir de las investigaciones de tres grupos diferentes (Universidad de Carolina del Norte, el proyecto TCGA y la serie del MD Anderson Cancer Center), se ha creado un modelo de **subtipos intrínsecos** de carcinoma urotelial musculoinvasivo^{47,48,49}, que permite suponer que el carcinoma de vejiga pudiera ser en realidad un conjunto de enfermedades en vez de una sola enfermedad, como ocurre por ejemplo en el carcinoma de mama.

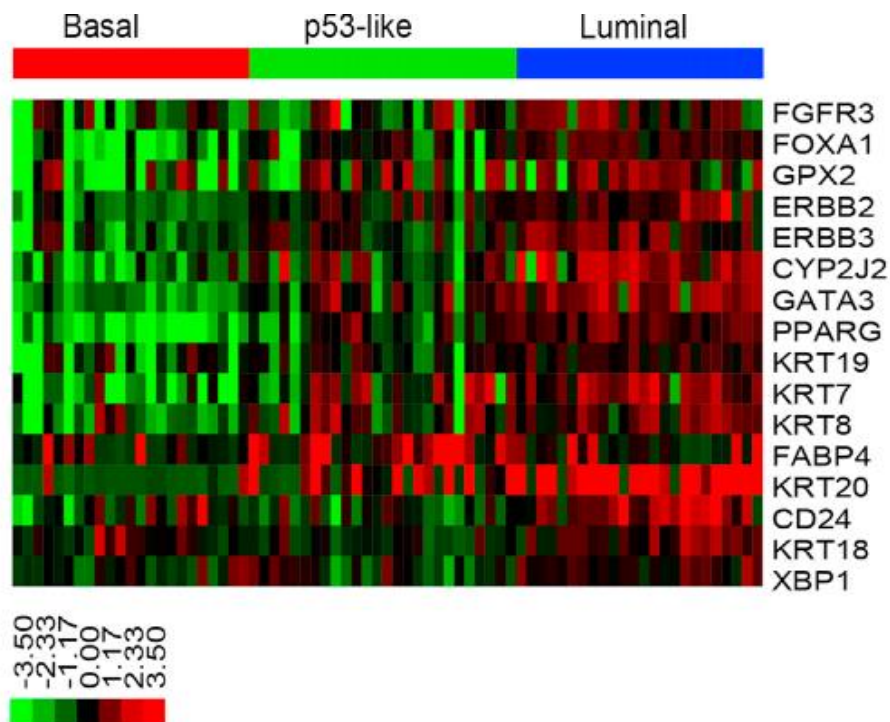
- El **subtipo basal** de carcinoma musculoinvasivo, se denominó así porque los autores reconocieron que su patrón de expresión génica fue similar al de la capa basal del urotelio normal, que es poco diferenciado y no expresa los marcadores genéticos uroteliales habituales. Comparte ciertos biomarcadores con los cánceres de mama de tipo basal, y se caracterizaron por la activación de p63. Con frecuencia aparecen enriquecidos con características histopatológicas de tipo escamoso y sarcomatoide. Clínicamente, los tumores de subtipo basal son más frecuentes en mujeres, y se asocian con estadios avanzados, alta frecuencia de enfermedad metastásica de inicio, y una menor supervivencia global. Sin embargo, una fracción significativa de ellos son altamente sensibles a quimioterapia. Una subpoblación de este subtipo llamada “claudin-low”, se caracteriza por presentar fenómenos de transición epitelio mesenquimal, un proceso implicado en los fenómenos de metastatización.
- El **subtipo luminal** presenta activación de la vía gamma PPAR y transcripción del receptor de estrógeno. Morfológicamente presenta características histopatológicas papilares. Su patrón mutacional se corresponde con activación de la vía FGFR3 que también está presente en la mayoría de los tumores

uroteliales no músculo-invasivos, y pueden tener un potencial sensibilidad inhibidor FGFR. Este subtipo podría corresponder al de los tumores no músculo invasivos que progresan para convertirse en invasivos. Dentro de este subtipo se pueden identificar dos poblaciones diferentes:

- **Subpoblación p53 - like**, que se asemeja los tumores de mama de tipo luminal A. Aunque este subtipo expresa biomarcadores de tipo luminal, su rasgo distintivo es una expresión genética de p53 activada de tipo no mutada, que le confiere mayor resistencia a la quimioterapia. Este subtipo p53 like / luminal A, es resistente al tratamiento neoadyuvante con quimioterapia.
- **Luminal propiamente dicho o "papilar"** que se asemejan a los tumores de tipo luminal B en la mama.

La figura 3 resume las principales alteraciones genéticas en los diferentes subtipos intrínsecos.

Figura 3. Subtipos intrínsecos en carcinoma urotelial de vejiga ⁴⁸



Finalmente, existen también **carcinomas no transicionales puros**, que suponen menos del 10% del total de los tumores de vejiga, y presentan algunas diferencias pronósticas y terapéuticas. Los tumores de células escamosas constituyen el 3%, se caracterizan por la presencia de queratinización y tienen peor pronóstico. Un 1,4% son adenocarcinomas, que también parecen asociarse con un peor pronóstico. Los adenocarcinomas de remanente uracal [1%], constituyen una entidad diferente que se origina en la cúpula de la vejiga o en el tejido perivesical, e invade la vejiga desde el exterior. Un 1-2% son tumores de células pequeñas, también con peor pronóstico, y que requieren un abordaje terapéutico diferente.

En el presente trabajo no se incluyeron este tipo de tumors, por lo que su descripción detallada está fuera de los objetivos de esta tesis.

1.5. CANCER DE VEJIGA: ESTADIFICACION

Para clasificar y estadificar estos tumores se usa el **sistema TNM** de la American Joint Committee on Cancer (**AJCC**), que ha variado a lo largo de los últimos años en cuanto a las definiciones de cada valor T (tumor), N (afectación ganglionar), y M (metástasis a distancia), cuya última actualización es del año 2010⁵⁰. La clasificación diferencia entre **estadificación clínica** (cTNM), con datos clínicos y radiológicos, o **patológica**, si se basa en el análisis anatomopatológico de la pieza postquirúrgica (pTNM).

Es importante destacar que existen bastantes discrepancias entre los resultados de la estadificación clínica y patológica. Se han descrito variaciones en los estadios de hasta un 30-50%, bien por infraestadificación o por sobrestimación del estadio antes de la cirugía^{51,52}, debido a las dificultades de interpretación de los hallazgos radiológicos, y a la existencia de enfermedad microscópica no detectable radiológicamente.

Los distintos valores de TNM permiten clasificar a la enfermedad en estadios según se resume en la tabla 1.

Tabla 1. Sistema de clasificación TNM del cáncer de vejiga.

ENTIDAD CLINICA	T	N	M	ESTADIOS AJCC 2010
TUMOR NO MUSCULOINFILTRANTE	Ta	NO	M0	Estadio 0a
	Tis	NO	M0	Estadio 0is
	T1	NO	M0	Estadio I
TUMOR MUSCULOINFILTRANTE	T2ab	NO	M0	Estadio II
	T3ab-4a	NO	M0	Estadio III
	T4b	NO	M0	Estadio IV
	Cualquier T	N1-3	M0	
ENF. METASTÁTICA	Cualquier T	NO-3	M1	

El **estadio 0** incluye lesiones no invasivas confinadas a la mucosa (Ta y Tis). Se consideran tumores **superficiales o no musculoinvasivos** a aquellos que no han invadido la capa muscular propia de la vejiga. El Ta es el carcinoma papilar, mientras que el carcinoma in situ es un tumor plano de alto grado, con un alto riesgo de recaída o progresión a 5 años. Cualquier tumor que sobrepase la membrana basal y alcance la lámina propia (tejido conectivo subepitelial), es considerado T1.

Los tumores invasivos o músculoinfiltrantes, son los que alcanzan la capa muscular del órgano (T2a mitad interna, T2b mitad externa), se extienden a la grasa perivesical (T3a si es de forma microscópica, o T3b de forma macroscópica), o invaden órganos adyacentes como próstata, vagina o útero (T4a). Los tumores que alcanzan la pared abdominal o pélvica se consideran irresecables (T4b).

El término N se refiere a la **afectación linfática regional**: ganglios pélvicos, obturadores, presacros, hipogástricos o ilíacos externos (N1 ganglio único, N2 afectación múltiple). La afectación de los ganglios de la íliaca común se clasifica N3. La afectación ganglionar por encima de la bifurcación aórtica, y la afectación visceral se consideran enfermedad metastásica a distancia (M1).

1.6. CANCER DE VEJIGA: TRATAMIENTO

El espectro clínico de cáncer de vejiga se puede dividir en 3 categorías que difieren en el pronóstico, tratamiento y objetivos terapéuticos.

- Globalmente un 70 - 75% de los tumores son diagnosticados como **tumores no musculoinvasivos** (sin invasión de la capa muscular), y solo precisan un **tratamiento local** con intención curativa y de prevención de recaídas, mediante **resección transuretral del tumor (RTU)** seguida en la mayoría de los casos de tratamiento con **quimioterapia o inmunoterapia (BCG) intravesical**^{53, 54}.

Un 70% de estos tumores suelen ser papilares y confinados a la mucosa [Ta], un 25% a la submucosa [T1], y un 5% son lesiones planas, carcinomas in situ de alto grado [CIS]. Entre un 30 - 80% de ellos presentarán una recidiva local o en otro lugar del urotelio⁵⁵, habitualmente en los 5 años posteriores al primer diagnóstico, y un 10 - 30% de ellos sobre todo los de alto grado, progresarán hacia tumor infiltrante^{56,57}. Para la planificación terapéutica inicial es importante la estratificación de los tumores no musculo invasivos en subgrupos según el “riesgo de progresión tras el tratamiento local”. En la nueva clasificación de la Asociación Europea de Urología de 2013⁵⁸, los pacientes son clasificados en base al grado del tumor, a la presencia de invasión en la lámina propia, al tamaño del tumor, y a si el tumor es recurrente y multifocal, en las siguientes categorías:

- TUMORES DE BAJO RIESGO (50% de los tumores no musculo infiltrantes, 0-4% de recaídas): TaG1 solitario, primaria, < 3 cm.
- TUMORES DE RIESGO INTERMEDIO (35% de los tumores no musculo infiltrantes, 10 - 15% de recaídas): Ta o T1, G1-2.
- TUMORES DE ALTO RIESGO (15% de los tumores no musculo infiltrantes, 30 - 40% de recaídas):, se incluyen en esta categoría no solo el carcinoma in situ, o cualquier G3 [Ta o T1], sino también los tumores Ta de bajo grado multifocales, recurrentes, o > 3 cm.

En todos ellos debe hacerse una RTU completa de la lesión. Se debe hacer biopsia de la mucosa normal adyacente y remota al tumor para determinar la presencia de carcinoma in situ no detectado visualmente. Algunos pacientes pueden requerir dos o más resecciones con el fin de eliminar toda la enfermedad visible. De forma general, se administra también una dosis de quimioterapia intravesical perioperatoria (generalmente con mitomicina C), en el mismo quirófano o a las pocas horas de la resección del tumor⁵⁹.

Se recomienda terapia intravesical adicional para los pacientes con riesgo intermedio o alto riesgo con intención de disminuir el riesgo de recurrencia y progresión. De forma típica, la quimioterapia intravesical se administra de forma semanal durante seis semanas, previo sondaje vesical vaciamiento de su contenido. El medicamento se mantiene durante dos horas. Los pacientes de intermedio y alto riesgo son candidatos para Bacillus Calmette-Guerin (BCG), una forma viva atenuada de Mycobacterium bovis, pero se recomienda la repetición de la cistoscopia con eventual re-resección antes de la iniciación de la terapia con BCG. Este enfoque es importante tanto para eliminar cualquier enfermedad visible como para eliminar el riesgo de subestadificación. Como alternativas a la BCG se han utilizado mitomicina C, doxorubicina y gemcitabina. Se debe repetir la cistoscopia aproximadamente seis semanas después de completar el ciclo de inducción con BCG, con re-biopsia de las localizaciones del tumor original.

El mantenimiento con BCG presenta resultados discordantes en los ensayos clínicos realizados, pero en general se recomienda realizar mantenimiento cada tres a seis meses durante al menos un año y un máximo de tres años, ya que así se reduce la tasa de recurrencia, el riesgo de progresión de la enfermedad y la necesidad de cistectomía⁶⁰. Para abordar la cuestión de la dosis óptima y la duración del tratamiento con BCG de mantenimiento, la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer [EORTC]⁶¹ llevó a cabo un ensayo de cuatro brazos en el que los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio y alto fueron asignados aleatoriamente a dosis altas o reducidas de BCG durante uno o tres años. No hubo diferencias significativas en los perfiles de toxicidad entre las dosis completas y reducidas de BCG, y el tratamiento en dosis completa durante tres años mejoró significativamente el riesgo de recurrencia en comparación con una dosis reducida durante un año [HR 0,75; IC 95% 0,59-0,94], pero no de forma significativa para los pacientes de riesgo intermedio y sí para los de alto riesgo. A pesar de esto, no hubo diferencia en cualquiera de progresión de la enfermedad o la supervivencia.

Después del tratamiento intravesical inicial, se requiere un estrecho seguimiento para detectar recaídas. En tumores de alto grado y recurrentes, o con invasión linfovascular, así como en caso de variantes histológicas de carcinoma urotelial [micropapilar, sarcoma, de células escamosas, o adenocarcinomas], se debe considerar la cistectomía radical⁶², que también puede considerarse en casos de enfermedad persistente a los 6 - 12 meses de iniciar el tratamiento con BCG, y en pacientes con enfermedad difusa o muy sintomática.

- La segunda categoría comprende los **tumores musculoinvasivos**, en los que el tratamiento estándar es la **cistectomía radical**, también con intención curativa. La cistectomía radical consiste en la extirpación de la vejiga y órganos adyacentes [próstata y vesículas seminales en el hombre y útero, cérvix, anejos, pared anterior de la vagina y uretra en la mujer], seguido por un sistema de derivación urinaria a la uretra [ortotópica] o a la pared abdominal.

Esta técnica se puede realizar a través de una laparotomía media o mediante laparoscopia, con o sin asistencia robótica. Se debe realizar una linfadenectomía pélvica amplia con al menos una muestra de 10 ganglios. La ampliación a la zona de la íliaca común o incluso paraórtica baja o paracava, aumenta la detección de ganglios afectados, y se asocia con una mejor supervivencia y una menor tasa de recurrencia local^{63,64}.

Aproximadamente un 50% de los tumores infiltrantes desarrollarán posteriormente metástasis tras la cistectomía radical. Por ello se debe valorar la administración de un tratamiento con **quimioterapia perioperatoria**, bien previa a la cistectomía [**neoadyuvante**], o después de ella [**adyuvante**]. A finales de los años 80 existían datos a favor del beneficio de la quimioterapia perioperatoria, pero ni la indicación ni el tipo de tratamiento estaban suficientemente aclarados. Posteriormente han ido apareciendo resultados de varios estudios que han aportado más luz sobre este tema, pero que serán presentados y discutidos junto con nuestros resultados en el apartado de discusión.

A modo de resumen, en una revisión reciente que incluyó estudios realizados hasta 2012⁶⁵ concluyó que la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino podía ser considerada como un tratamiento estándar bien establecido, que se asocia con incremento en la supervivencia global de los pacientes. Con esta estrategia, la obtención de remisión completa patológica tras la quimioterapia, se asocia de forma significativa con una mayor supervivencia, y puede ser considerada como una posible variable subrogada para ensayos clínicos, aunque este hallazgo requiere una validación adicional. En el mismo trabajo consideran que no existían datos para recomendar una

estrategia neoadyuvante en pacientes no aptos para recibir cisplatino. Sin embargo, la implementación de esta estrategia ha sido muy baja en la comunidad uro-oncológica tanto en Europa como en Estados Unidos, debido a razones que implican al paciente y al médico, y que básicamente tienen que ver con la ausencia de un esquema estándar, y con el retraso que supone la demora en la realización del tratamiento quirúrgico radical estándar. Por otro lado, también influye la edad avanzada de los pacientes, que a menudo asocian múltiples comorbilidades, en particular disfunción renal y/o cardíaca. Por este motivo, muchos equipos todavía prefieren realizar un tratamiento radical de entrada. En estos pacientes que no recibieron la quimioterapia neoadyuvante, la administración de quimioterapia tras la cistectomía, es una alternativa a considerar en base a los resultados de los hallazgos de la pieza quirúrgica.

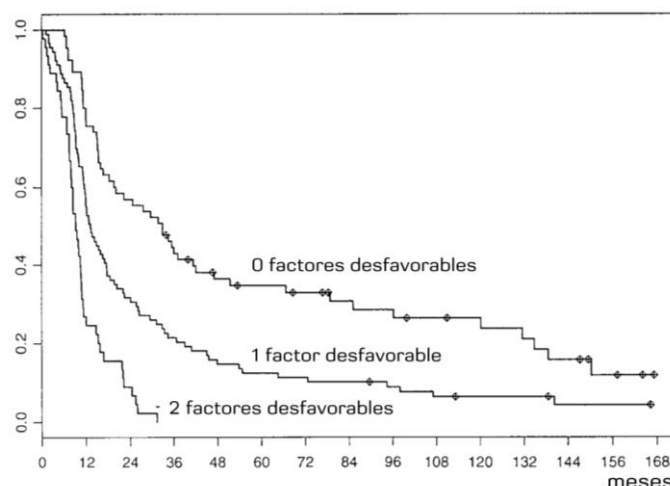
- La tercera categoría clínica está formada por los pacientes con enfermedad metastática, situación que se considera incurable, y es subsidiaria de tratamiento con **quimioterapia sistémica**, que se administra con intención paliativa y para aumentar la cantidad y calidad de vida.

La introducción del cisplatino y su aplicación al cáncer de vejiga a finales de 1980, supuso una mejora de la supervivencia de los pacientes, pero desde entonces no ha habido avances sustanciales en el pronóstico de esta enfermedad. Aunque la quimioterapia produce altas tasas de respuesta, en torno al 60%, la mediana de supervivencia con esquemas de combinación no ha logrado superar los 15 meses, y la probabilidad de supervivencia a 5 años es de aproximadamente un 15%

Se han definido características clínicas y moleculares que se correlacionan con la probabilidad de supervivencia, y que deben ser tenidos en cuenta para la correcta interpretación de los resultados de los ensayos clínicos, y sobre todo, para de los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento.

En una serie de 229 pacientes tratados con quimioterapia MVAC, el grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center identificó como factores pronósticos desfavorables un mal estado general [índice de Karnofsky < 80%], y la presencia de metástasis viscerales [pulmón, hígado o hueso]⁸⁶. La coexistencia de estos dos factores desfavorables se asoció con una mediana de supervivencia global de 9,3 meses en comparación con 13.4 meses cuando solo uno estaba presente, o 33 meses cuando no concurrían ninguno de los dos factores, tal y como se muestra en la figura 4. La validez de esta clasificación pronóstica ha sido confirmada posteriormente por otros grupos.

Figura 4. Supervivencia global en pacientes tratados con MVAC en función de los factores pronósticos ⁸⁶.



Se recomienda la utilización de esquemas basados en cisplatino, pero la elección del esquema depende del pronóstico del paciente y de la presencia o no de comorbilidades, especialmente cardiopatías y disfunción renal, ya que la sobrecarga hídrica y la toxicidad renal relacionada con cisplatino impiden su utilización en muchos pacientes. Los esquemas más utilizados son:

- MVAC - Metotrexate [30 mg / m² día 1, 15, 22], vinblastina [3 mg / m² día 2, 15, 22], doxorubicina [30 mg / m² día 2] y cisplatino [70 mg / m² día 2], que se repite cada 28 días durante seis ciclos.
- GC - Gemcitabina [1000 mg / m² en el día 1, 8, 15] y cisplatino [70 mg / m² día 2], que se repite cada 28 días por un máximo de seis ciclos.
- TPG - Paclitaxel [80 mg / m² antes de gemcitabina, y cisplatino en los días 1 y 8], gemcitabina [1000 mg / m² día 1 y 8], y cisplatino [70 mg / m² día 1], que se repite cada 21 días para un máximo de seis ciclos.

De forma clásica, el esquema más utilizado fue **MVAC**, En un ensayo aleatorizado frente a cisplatino⁶⁷ con 269 pacientes MVAC fue superior en tasa de respuesta global [39% vs 12%], en mediana de supervivencia libre de progresión [10 mese vs 4 meses], y en mediana de supervivencia global [13 meses vs 8 meses]. Los esquemas de **dosis densas de MVAC**^{68,69}, en los que se administra el tratamiento cada dos semanas con soporte de G-CSF, no han demostrado un claro beneficio en supervivencia. El principal problema de MVAC es su toxicidad [mielo supresión, neutropenia febril, mucositis, y emesis].

Un ensayo fase III demostró la no inferioridad y mejor tolerancia de la combinación **Cisplatino - Gemcitabina** frente a MVAC^{70,71}. Aunque el estudio no demostró la superioridad esperada, ni fue diseñado para equivalencia, los resultados en tasa de respuestas, tiempo hasta progresión y supervivencia fueron similares. Los pacientes del brazo de cisplatino - gemcitabina experimentaron menos pérdida de peso, mejor estado general, menos astenia, y menos toxicidad grave [grado 3/4], incluyendo neutropenia, sepsis neutropénica, y mucositis. A partir de estos datos, esta combinación fue adoptada por muchos como tratamiento estándar de primera línea. Una comparación entre ambos esquemas a dosis densas no encontró diferencias importantes en eficacia, pero sí una menor toxicidad con cisplatino - gemcitabina⁷²

Otras alternativas no completamente instauradas como tratamiento estándar son el triplete **TPG**, que incorpora paclitaxel⁷³. La combinación TPG [paclitaxel - gemcitabina - cisplatino] fue comparada frente a cisplatino - gemcitabina en un ensayo fase III de la EORTC, en el que se incluyeron 626 pacientes. Los resultados finales un aumento en el la tasa de respuestas [56% vs 44%, p = 0,003], una tendencia hacia una mejora en la supervivencia libre de progresión [mediana de 8.3 meses vs 7.6 meses, HR = 0.87, IC 95% 0,74-1,03], y una tendencia hacia una mayor supervivencia global [mediana de 16 meses vs 13 meses, HR = 0.85, IC 95%: 0.72-1.02]. Cuando el análisis se restringió a los pacientes que cumplieron con todos los criterios de elegibilidad, el triplete se asoció con una mayor supervivencia estadísticamente significativa., pero también con un importante aumento de la toxicidad.

En pacientes no aptos para cisplatino, con una tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min, o disfunción cardíaca, el esquema más recomendado es la combinación de **carboplatino - gemcitabina**^{74,75}.

No existe un tratamiento estándar universalmente aceptado para los pacientes que progresan a un esquema con cisplatino. En Europa está aprobado el uso de **vinflunina**⁷⁶, mientras que en Estados Unidos se utilizan esquemas basados en **taxanos**.

2. JUSTIFICACIÓN

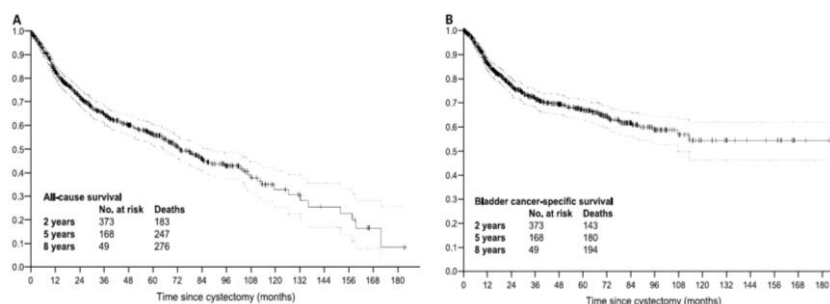
2.1. RESULTADOS DE LA CISTECTOMÍA RADICAL EN CARCINOMA MUSCULOINFILTRANTE DE VEJIGA.

Como se ha comentado, el cáncer de vejiga musculoinfiltrante es problema sanitario importante por la morbilidad, mortalidad y costes que conlleva. El **tratamiento estándar de esta situación es la cistectomía radical**. Las principales variables predictivas de supervivencia son el estadio local patológico [T], y la afectación ganglionar [N]. La combinación de ambas permite identificar tres situaciones con riesgo diferente: enfermedad órgano-confinada, extensión extravesical [grasa u órganos vecinos] y afectación ganglionar regional.

Una revisión de la literatura muestra que en el conjunto de las series publicadas aproximadamente un 25% de los pacientes tienen metástasis en ganglios linfáticos, y globalmente, más del 50% experimenta una recaída y muerte. La mayoría de las recaídas ocurren durante los 3 primeros años y suelen ser a distancia. Por tanto, aunque la **cistectomía radical es curativa** para la mayor parte de los pacientes con tumor confinado a la vejiga, **obtiene peores resultados en pacientes con extensión extravesical o con afectación ganglionar**. Para cada una de estas situaciones se puede estimar una supervivencia libre de progresión a 10 años del 70-80%, 40-70% y 15-40%, respectivamente, una supervivencia específica por cáncer a 5 y 10 años de 44-72% y 46-67%, y una supervivencia global del 31-66% y del 33-45% respectivamente. La figura 5 muestra un ejemplo de los resultados obtenidos en una serie contemporánea publicada en 2006, que recoge 888 pacientes, perteneciente a tres centros académicos en Estados Unidos y Canadá, tratados con cistectomía radical entre 1984 y 2003. La supervivencia libre de recaída y la supervivencia global específica por cáncer de vejiga a 5 años fueron del 58% y 66% respectivamente. De forma estadísticamente significativa, el riesgo de recurrencia y muerte fue mayor en pacientes con afectación ganglionar respecto a aquellos con afectación extravesical, y ambos a su vez que los pacientes con enfermedad solo intravesical⁷⁷.

Se estima que el riesgo de muerte por cáncer de vejiga es 3 veces superior en pacientes con enfermedad extravesical y 6 veces mayor en caso de afectación linfática, respecto al de los pacientes con tumor confinado a la vejiga. La afectación tumoral de más del 20% de los ganglios extirpados se considera un importante factor de mal pronóstico. Por último, hay que destacar que, tanto las comorbilidades del paciente, como la pericia del cirujano, que influyen en la consecución de bordes libres y extirpación de más de 10 ganglios en la linfadenectomía, tienen también influencia en el pronóstico final del paciente. Existen incluso nomogramas predictores del riesgo de recaída y muerte tras la cistectomía radical^{78,79,80,81,82,83,84,85,86,87}.

Figura 5. Supervivencia global y supervivencia global específica en la época contemporánea⁷⁷.



Por tanto, **no podemos considerar que la cistectomía radical sea un tratamiento completamente satisfactorio** al menos para la mitad de los pacientes con carcinoma vesical musculoinfiltrante.

2.2. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE. Situación a finales de los años 80

Una vez constatado que la cistectomía radical no ofrecía buenos resultados en algunos subgrupos de pacientes, en nuestro centro nos planteamos la posibilidad de complementarla con un tratamiento sistémico. Las ventajas de administrar quimioterapia adyuvante tras la cirugía frente al abordaje neoadyuvante, consisten en que por una parte no se retrasa el tratamiento quirúrgico local estándar, y por otra se pueden seleccionar mejor los pacientes con riesgo de desarrollar micrometástasis en base a los hallazgos anatomopatológicos de la pieza de cistectomía radical.

Al igual que había ocurrido con otros tumores sólidos, a finales de los años 80, la eficacia del tratamiento de quimioterapia en cáncer de vejiga metastásico con combinaciones de cisplatino como CMV o MVAC, que obtenían unos porcentajes de respuesta de hasta el 70%, y una mediana de supervivencia superior a 1 año^{88,89}, indujo a algunos grupos a utilizar estos esquemas en el escenario adyuvante. Se publicaron así resultados de varios estudios, primero en forma de abstract y después en revistas científicas, cuyo resultado indicaba un **beneficio con la administración de 3-4 ciclos de quimioterapia tras la cistectomía radical**. Sin embargo, a pesar de que los resultados iniciales de estos estudios aleatorizados mostraban una tendencia hacia un beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global con el uso de QTA, existían en ellos **deficiencias metodológicas**, fundamentalmente el insuficiente tamaño muestral y la no siempre adecuada selección de pacientes, **que impidieron la generalización de los resultados** a todos los pacientes tras la cistectomía radical, **así como la identificación de subgrupos** susceptibles de un mayor beneficio^{90,91,92,93,94,95,96,97}.

A partir de esos datos, se abrió un debate en la oncología sobre la indicación de la QTA tras la cistectomía, y varios grupos mostraron su intención de iniciar nuevos estudios prospectivos. Sin embargo, esto no se llevó a cabo hasta varios años después, y de forma poco satisfactoria, pues se detectó una enorme reticencia de los pacientes a ser aleatorizados a un brazo control sin tratamiento. De hecho, como veremos en el apartado de discusión, ni siquiera estos estudios multicéntricos en la era moderna han conseguido completar el reclutamiento previsto.

Por tanto resumiendo, a finales de los años 80 nos encontramos con la siguiente situación:

- Ausencia de curación del 50% de los pacientes con cirugía.
- Datos de un beneficio con QTA, aunque no suficientemente contrastado.
- Ausencia de factores que nos permitieran seleccionar a los pacientes que pudieran beneficiarse de la QTA, ya que por un lado parecían beneficiarse más los pacientes con tumores de mayor riesgo (afectación extravesical o ganglionar), pero no se podía descartar en pacientes con tumores limitados a la capa muscular.
- No disponibilidad de ensayos clínicos aleatorizados en nuestro entorno, ni de infraestructura para iniciarlos en nuestro centro.
- Gran dificultad en el contexto mundial para la realización de ensayos clínicos aleatorizados cuyo reclutamiento fuera suficiente para la demostración de hipótesis sobre la eficacia de la QTA en los próximos años.
- Interés por ofrecer a nuestros pacientes las mejores opciones terapéuticas.

En esta situación en el Hospital general Universitario Gregorio Marañón, decidimos instaurar en nuestro centro una **política de QTA adaptada al riesgo, y basada en la información al paciente**, que se detalla en el siguiente apartado, y cuyos resultados son motivo de este trabajo.

3. HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y DISEÑO

3.1. PROGRAMA DE TRATAMIENTO ADYUVANTE ADAPTADO AL RIESGO

OBJETIVO DEL PROGRAMA:

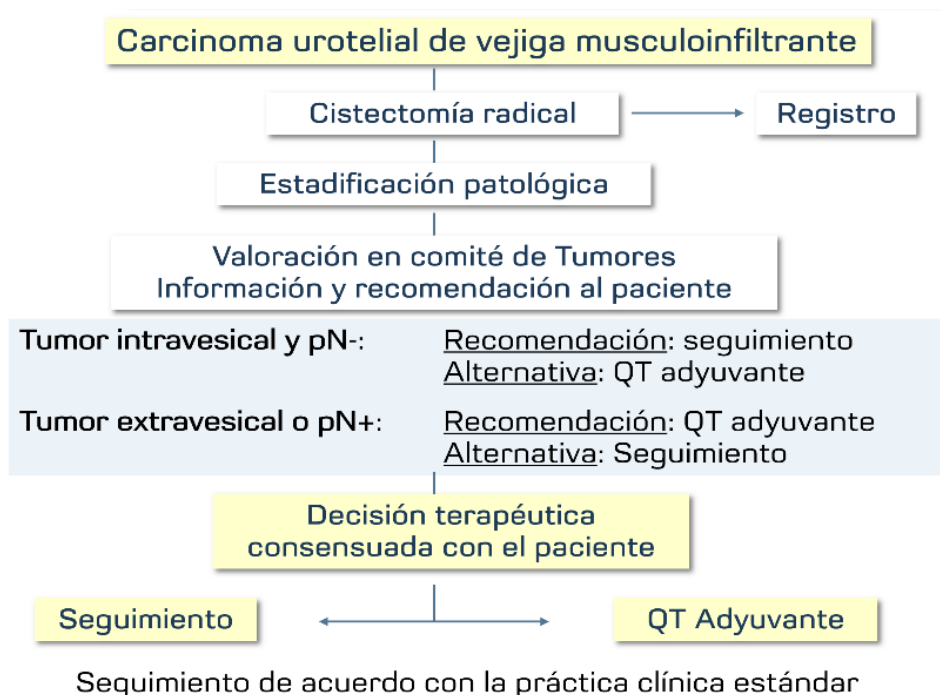
Implementar en nuestro centro la estrategia de cistectomía seguida de QTA de una forma acorde con el estado del conocimiento en cada momento, **previa información razonada al paciente del estado del arte en ese momento, de los posibles beneficios del tratamiento, y de los efectos secundarios del mismo.**

PROCEDIMIENTO:

El procedimiento implementado se resume en la figura 6. Tras la cistectomía radical, los pacientes eran presentados y discutidos en el **Comité de Tumores** del HGU Gregorio Marañón, y citados posteriormente en la consulta de Oncología Médica, donde se les explicaba el estado del arte y las opciones terapéuticas.

- A los pacientes con carcinoma urotelial musculoinfiltrante **confinado a la capa muscular** en el análisis de la pieza quirúrgica, se les **recomendaba seguimiento**, pero se les daba la **opción de recibir QTA**.
- A los pacientes con carcinoma urotelial musculoinfiltrante con afectación de la **grasa perivesical, órganos adyacentes o ganglios regionales** en el análisis de la pieza quirúrgica, se les **recomendaba QTA**, pero se daba a los pacientes la **opción de realizar solo seguimiento**.
- Posteriormente los pacientes fueron seguidos en las consultas de Oncología Médica y Urología de acuerdo con las recomendaciones estándar de las guías clínicas en cada momento.

Figura 6. Política de quimioterapia adyuvante adaptada al riesgo.



Además se implementaron medidas para realizar una evaluación continua de los resultados del programa que consistieron en:

1. **Registrar de forma prospectiva todos los pacientes** tratados con cistectomía radical, con o sin QTA, y seguimiento de su evolución.
2. Seguir de forma estrecha todas las publicaciones sobre el tema, con intención de **modificar nuestra política en caso de que apareciesen datos en la literatura en contra de nuestra estrategia o a favor de otra más eficaz.**
3. **Realizar análisis periódicos de los resultados** del tratamiento, con intención de modificar nuestra política en caso de aparición de toxicidad excesiva, o de observar una evolución desfavorable en nuestros pacientes.
4. **Realizar un análisis final de los resultados** con la intención de evaluar el efecto de la QTA en los pacientes con carcinoma vesical musculoinfiltrante. Este es el **objetivo de la presente tesis doctoral.**

3.2. HIPOTESIS

HIPOTESIS CONCEPTUAL

- La administración de **quimioterapia adyuvante** después de la cistectomía radical [CG + QTA] a pacientes con carcinoma urotelial musculoinfiltrante de vejiga, produce un **efecto protector sobre la recaída y muerte, mejorando el pronóstico** de los pacientes, en comparación con la cistectomía radical [CG] como único tratamiento.

HIPOTESIS OPERATIVA

De forma operativa, este beneficio debería traducirse **en los pacientes tratados con CG+QTA**, en comparación con la CG como único tratamiento, en una **reducción estadísticamente significativa** de los siguientes parámetros:

- **Riesgo de recaída**, valorado mediante la razón de tasas instantáneas de riesgo [“hazard ratio” o HR] entre ambos grupos de pacientes.
- **Riesgo de muerte específica por tumor**, valorado mediante la razón de tasas instantáneas de riesgo [“hazard ratio” o HR] entre ambos grupos de pacientes.
- **Riesgo de muerte por cualquier causa**, valorado mediante la razón de tasas instantáneas de riesgo [“hazard ratio” o HR] entre ambos grupos de pacientes.

Además, estos efectos deberán ser **independientes del resto de factores pronósticos** conocidos, y ajustados por el efecto de las variables de confusión e interacción que pudieran incluirse en el modelo.

HIPOTESIS NULA E HIPÓTESIS ALTERNATIVA

Para cada uno de los objetivos principales definidos más abajo se establecen las siguientes hipótesis nula y alternativa:

- Hipótesis nula $H_0 = HR (CG+QTA / CG) \geq 1$
- Hipótesis alternativa $H_1 = HR (CG+QTA / CG) < 1$

3.3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Definimos 3 objetivos principales en este estudio:

1. Estimar la **razón de tasas instantáneas de riesgo de recaída tras la cistectomía radical (HR)** entre los pacientes tratados con CG + QTA, respecto a los tratados solo con CG.
 - ↳ **VARIABLE PRINCIPAL ASOCIADA: Tiempo hasta la recaída, y supervivencia libre de progresión (SLP)**, definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de CG hasta la aparición de recidiva tumoral, o fecha de último contacto.
2. Estimar la **razón de tasas instantáneas de riesgo de muerte específica por tumor tras la cistectomía radical (HR)** entre los pacientes tratados con CG + QTA, respecto a los tratados solo con CG.
 - ↳ **VARIABLE PRINCIPAL ASOCIADA: Tiempo hasta la muerte relacionada con tumor y supervivencia global específica (SGE)**, definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de CG hasta la fecha de muerte con tumor en actividad, o de último contacto.
3. Estimar la **razón de tasas instantáneas de riesgo de muerte por cualquier causa tras la cistectomía radical (HR)** entre los pacientes tratados con CG + QTA, respecto a los tratados solo con CG.
 - ↳ **VARIABLE PRINCIPAL ASOCIADA: Tiempo hasta la muerte por cualquier causa, y supervivencia global (SG)**, definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de CG hasta la fecha de muerte por cualquier causa con o sin tumor en actividad, o fecha de último contacto.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Estimar la **SLP, SGE y SG** de los pacientes tratados con CG y de los pacientes tratados con CG + QTA en nuestra serie.
2. Calcular el **número de pacientes que es necesario tratar (NNT) con QTA para evitar una recaída a 5 años, una muerte específica por tumor a 5 años, y una muerte por cualquier causa a 5 años**, respecto a los pacientes tratados con CG como único tratamiento.
3. Calcular el **efecto de la presencia de recaída sobre el riesgo de muerte** específica por tumor y sobre el riesgo de muerte por cualquier causa en nuestra serie.
4. **Evaluar de forma global los resultados de una política asistencial de tratamiento con quimioterapia adyuvante adaptada al riesgo** en carcinoma de vejiga musculoinfiltrante.

3.4. DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un **estudio de cohortes retrospectivo**. La estrategia de política de tratamiento de quimioterapia adaptada al riesgo, generó **dos cohortes** de pacientes, que fueron **seguidas de forma prospectiva** hasta la muerte o fecha de último control. Los **datos de estas dos cohortes han sido recogidos de forma retrospectiva** para estimar los parámetros indicados en las hipótesis.

- **DEFINICION DE LAS COHORTES.**

- **COHORTE CG+QTA:** formada por pacientes con carcinoma urotelial musculoinfiltrante tratados con cistectomía radical, se decidió administrar quimioterapia adyuvante, independientemente de si posteriormente el paciente pudo recibirla o no [“**intención de tratamiento**”].
- **COHORTE CG:** formada por los pacientes en los que se decidió no administrar quimioterapia adyuvante.

- **FACTOR DE EXPOSICION** [de tipo protector]: Administración de quimioterapia adyuvante tras la cistectomía radical.

- **EFEECTO** [a evitar o prevenir]: Recaída y muerte [por tumor y por cualquier causa].

Para evitar sesgos en la estimación debidos a muertes precoces en el postoperatorio tras la cistectomía radical, [mortalidad perioperatoria, **se registraron solo pacientes que fueron presentados en el Comité de Tumores tras superar el postoperatorio**. Debe destacarse, que **ambas cohortes incluyen pacientes de “alto y bajo riesgo de recaída**, pues no todos los pacientes aceptaron nuestra recomendación basada en el hipotético riesgo a priori.

- **TAMAÑO MUESTRAL Y HORIZONTE TEMPORAL:** 590 pacientes registrados entre 1987 y 2013.

- **VARIABLES DE ESTUDIO:** Se recogieron variables relativas a:

- Fecha de cistectomía radical.
- Fecha de recaída, muerte y último seguimiento.
- Causa de muerte.
- Tipo de tratamiento: cistectomía radical con o sin quimioterapia adyuvante.
- Posibles variables confusoras o modificadoras del efecto:
 - ↳ Características demográficas [sexo, edad].
 - ↳ Estudio de extensión tumoral.
 - ↳ Presencia de complicaciones quirúrgicas.
 - ↳ Características histológicas del tumor [tipo y variedad histológica, grado citológico, número de ganglios y presencia de invasión vascular o linfática].
 - ↳ Características del estadio patológico de la enfermedad [examen de la pieza quirúrgica] de acuerdo con el sistema TNM [tamaño tumoral, invasión de la pared vesical y afectación ganglionar], número de ganglios e invasión vascular.
 - ↳ Variables relacionadas con la administración de quimioterapia [esquema, número de ciclos, reducciones de dosis].
 - ↳ Comentarios y otros datos potencialmente relevantes.

3.5. RECOGIDA DE DATOS

Los datos fueron recogidos a partir de las historias clínicas de los pacientes. Se puso especial interés en evitar los valores desconocidos, al menos en las variables consideradas principales y en los potenciales factores de confusión o modificadoras del efecto.

Se hicieron varios cortes de recogida de datos y análisis a lo largo de estos años para cumplir con las exigencias de la política adaptada al riesgo. Estos datos han sido comunicados de forma parcial en congresos nacionales e internacionales de la especialidad, comprobando que no existían razones para abandonar o modificar la política adaptada al riesgo.

3.6. ANALISIS ESTADISTICO

Se construyó una base de datos con el programa SPSS [versión 21], que sirvió de base para el análisis. La estadística descriptiva se realizó mediante cálculo de proporciones para las variables cualitativas, y medias para las cuantitativas. La comparación entre ambas cohortes se realizó utilizando la distribución X^2 [chi cuadrado] y el test exacto de Fisher para variables cualitativas, y la t de Student para variables cuantitativas. El análisis crudo de SLP, SGE y SG se realizó mediante el método de Kaplan-Meier, y las comparaciones entre ambas cohortes con el log-rank test.

Nuestro objetivo fue analizar el efecto de CG+QTA sobre la SLP, SGE y SG de los pacientes con carcinoma infiltrante de vejiga tratados con cistectomía radical]. Debido a que la decisión de administrar o no QTA no fue aleatoria sino sesgada de inicio, basada en una **política adaptada al riesgo** teórico de recaída y/o muerte, **se esperaban desajustes** importantes entre ambas cohortes en las variables pronósticas. En investigación no experimental, para estudiar el efecto de una variable independiente [en nuestro caso tipo de tratamiento] sobre la tasa de riesgo de recaída o muerte, es necesario corregir los posibles desajustes debidos a la presencia de fenómenos de confusión e interacción.

Para cada uno de los tres objetivos principales del estudio se construyó un modelo multivariante explicativo mediante el método de regresión de Cox, para estimar la **razón de tasas instantáneas de riesgo [HR]** entre ambas cohortes, después de controlar las variables de confusión y de modelizar las interacciones con las variables modificadoras del efecto. Este modelo multivariante debía cumplir 3 objetivos:

- **Controlar el efecto de las variables de confusión** que puedan estar presentes debido a la ausencia de aleatorización.
- **Incluir las variables modificadoras del efecto (interacciones).**
- Y lo más importante, **estimar la reducción del riesgo** de recaída y muerte asociada a la administración de QTA, con el **mínimo error posible y con la máxima precisión.**

La construcción de este modelo exige los siguientes pasos:

1. Identificación de la **variable objetivo** cuyo efecto se quiere determinar [en nuestro caso tipo de tratamiento recibido: CG vs CG + QTA], así como de las potenciales variables de **confusión**, y variables **modificadoras del efecto** a incluir en el modelo.

2. Identificación de las posibles **variables dependientes del tiempo**, que requieren un tratamiento estadístico diferente dentro del modelo multivariante.
3. Construcción de un **modelo explicativo máximo inicial**, que incluyera el factor de exposición [tipo de tratamiento], todas las variables de confusión seleccionadas, y todas las posibles interacciones de estas variables con la variable de exposición objeto del estudio, elaboradas de acuerdo con un proceso jerárquico.
4. Selección de un **modelo explicativo de referencia** que mantuviese solo las variables modificadoras del efecto con significación estadística, sus interacciones con la variable de estudio, y todas las posibles variables de confusión con relevancia clínica.
5. Selección de un **modelo reducido final** más simple y **que estimase con mayor precisión** los coeficientes del modelo respecto a la variable tratamiento de quimioterapia, excluyendo las variables de confusión irrelevantes y que provocasen una menor precisión en la estimación del riesgo asociado al tipo de tratamiento.
6. **Comprobación de los supuestos** de riesgos proporcionales y relación loglineal del modelo.
7. **Estimación del riesgo atribuido a cada cohorte, de la razón de riesgos (HR), y de sus intervalos de confianza del 95%.**
8. Cálculo del número de pacientes que es necesario tratar [**NNT**], para evitar una recaída, muerte por tumor o muerte por cualquier causa a 5 años.
9. Realización de análisis adicionales de subgrupos si se estimasen oportunos.

3.7. TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño muestral necesario para demostrar los objetivos del estudio se consideraron los siguientes parámetros, que pueden ser aplicados tanto al estudio de la SLP como al de SGE y SG:

• HR estimado del beneficio CG+QTA/CG	0.65
• Error alfa bilateral	0.05
• Error beta	0.1 [potencia 90%]
• Proporción estimada que recibirá QTA	40%
• Proporción de pacientes con evento	50%
• R ² de Atkinson	5%

Con estos parámetros, exigentes con el valor HR, pero conservadores en cuanto el número de eventos se puede calcular que se necesitan **498 pacientes y 249 eventos** en la muestra para detectar el efecto si lo hubiera, con una potencia del 90% ⁹⁸.

Debido a la posibilidad de pérdidas durante el seguimiento o de la existencia de datos incompletos, se consideró razonable incrementar en un 10% este tamaño muestral calculado, con intención de reducir el riesgo de obtención de un resultado falso negativo.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCION DE LA POBLACION DE ESTUDIO

Entre los años **1987 y 2013**, se registraron en nuestro centro un total de **590 pacientes** con carcinoma urotelial infiltrante de vejiga, que fueron tratados mediante una cistectomía radical. De acuerdo con nuestra política de tratamiento adyuvante adaptado al riesgo, se generaron 2 cohortes de pacientes:

- Cohorte de CISTECTOMÍA RADICAL [CG], formada por **372** pacientes [63.1%].
- Cohorte de CISTECTOMÍA RADICAL seguida de QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE [CG+QTA], formada por **218** pacientes [36.9%].

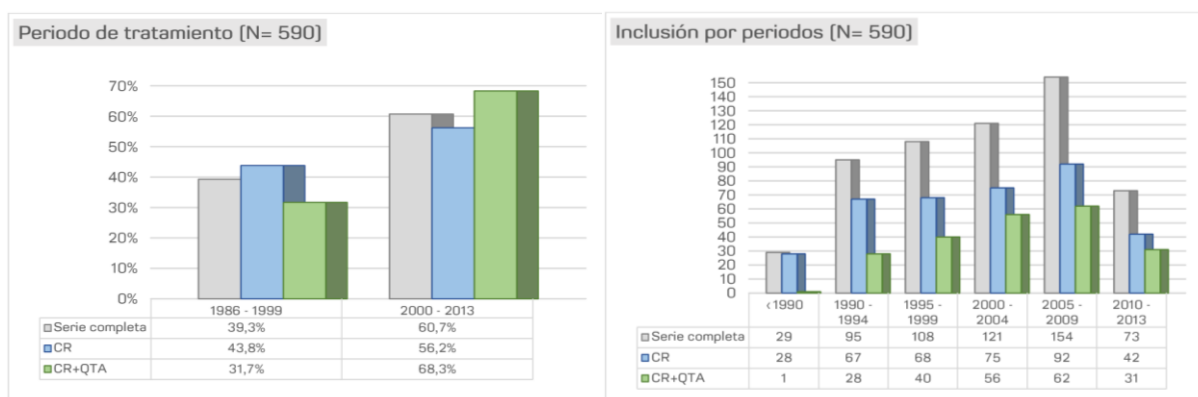
La **mediana de seguimiento** de la serie completa fue de **104 meses** [IC95%: 91 - 117 meses], 100 meses en los pacientes tratados con CG [IC95%: 82 - 118 meses], y 106 meses en los pacientes tratados con CG+QTA [IC95%: 89 - 123 meses].

En esta serie hemos diferenciado dos **periodos temporales**, uno desde finales de 1987 hasta 1999, y otro desde el año 2000 hasta el año 2013. Esta división por una parte corresponde a dos periodos de tiempo aproximadamente iguales, para así incorporar de forma tácita la información de posibles avances en el tratamiento y cuidados de soporte ocurridos a lo largo de estos 26 años, y que pudieran haber tenido influencia en la probabilidad de recaída. Por otro lado, el año 2000 coincide con la publicación del estudio fase III que demostró la no inferioridad de Cisplatino-Gemcitabina frente a MAVC, y comenzó a ser utilizada de forma generalizada en enfermedad metastásica, por lo que en muchos centros, incluido el nuestro, se convirtió también en el esquema elegido para el tratamiento adyuvante.

Durante el primer periodo de tratamiento se incluyeron en el registro 232 pacientes [39,2%], y 358 [60.7%] a partir del año 2000 [p=0.002]. Se observó un incremento progresivo en el número de pacientes intervenidos en el Servicio de Urología de nuestro centro, con un descenso en los últimos años, quizás debido a la reducción en la población asignada a nuestro centro, tras la aparición de nuevos hospitales en la Comunidad de Madrid.

Además, aunque en los dos periodos se registraron más pacientes en la cohorte de CG, a lo largo del tiempo se fueron incluyendo proporcionalmente más pacientes en la cohorte de CG+QTA [29.7% de todos los pacientes registrados en el primer periodo y 41.6% los registrados en el segundo periodo]. La figura 7 resume estos datos de reclutamiento en función del periodo temporal.

Figura 7. Inclusión de pacientes según durante el periodo de estudio.



La tabla 2 resume las principales **características de la población general y de las dos cohortes** que constituyen el objeto del presente análisis. La última columna muestra una comparación entre los porcentajes observados en el grupo de CG y de CG+QTA.

Tabla 2. Características de los pacientes.

	Serie completa		CG		CG + QTA		p
N	590 pt	100 %	372 pt	63.1 %	218 pt	36.9%	
Sexo							
Varón	517	87.6%	325	87.4%	192	88.1%	p = 0.897 Test de Fisher bilateral
Mujer	73	12.4%	47	12.6%	26	11.9%	
Edad							
media [rango]	65.2 años [31 - 89]		65.5 años [31 - 89]		64.6 años [39 - 83]		p = 0.296 T de Student bilateral
≤ 70 años	414	70.2%	252	67.7%	162	74.3%	p = 0.094 Test de Fisher bilateral
> 70 años	176	29.8%	120	32.3%	56	25.7%	
Complicaciones CG							
No	405	68.6%	244	65.6%	161	73.9%	p = 0.043 Test de Fisher bilateral
Sí	185	31.4%	128	34.4%	57	26.1%	
Histología							
Papilar	180	30.5%	137	36.8%	43	19.7%	p < 0.001 Test de Fisher bilateral
No papilar	410	69.5%	235	63.2%	175	80.3%	
Grado histológico							
G1-2	34	5.8%	27	7.3%	7	3.2%	p = 0.045 Test de Fisher bilateral
G3	556	94.2%	345	92.7%	211	96.8%	
pT							
Capa muscular	273	46.3%	214	57.5%	59	27.1%	p < 0.001 Test de Fisher bilateral
Grasa - órganos	317	53.7%	158	42.5%	159	72.9%	
pN							
pN -	428	72.5%	320	86.1%	108	49.5%	p < 0.001 Test de Fisher bilateral
pN +	162	27.5%	52	13.9%	110	50.5%	
AJCC 2010							
pT2abNO [pII]	240	40.7%	205	55.1%	35	16.1%	p < 0.001 X ² de Pearson bilateral
pT3ab-4aNO [pIII]	188	31.9%	115	30.9%	73	33.5%	
pT4bN+ [IV]	162	27.4%	52	14.0%	110	50.4%	
AJCC 2010 + LVI							
pT2abNO y LVI -	224	38.0%	192	51.6%	32	14,7%	p < 0.001 X ² de Pearson bilateral
pT3ab-4aNO y LVI -	151	25.6%	95	25.6%	56	25,7%	
pT4bN+ ó LVI +	215	36.4%	85	22.8%	130	59,6%	
Año de tratamiento							
1986 - 1999	232	39.3%	163	43.8%	69	31.7%	p = 0.002 Test de Fisher bilateral
2000 - 2013	358	60.7%	209	56.2%	149	68.3%	
Quimioterapia							
MVAC	-	-	-	-	93	42.7%	
Platino-Gemcitabina	-	-	-	-	125	57.3%	

En cuanto a las **características demográficas**, un 87.6% de los pacientes fueron varones. La media de edad de la población global fue de 65.2 años [31 - 89 años], y un 29% de los pacientes tuvo más de 70 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes en cuanto a la distribución por **sexo** ni **edad** de los pacientes, aunque la proporción de pacientes mayores de 70 años fue discretamente superior en el grupo de CG [32.3% vs 25.7%, p= ns].

En nuestra serie no se recogieron de forma detallada las **comorbilidades** de los pacientes, pero sí se detectó un 31.4% de **complicaciones quirúrgicas**.

Las principales complicaciones registradas fueron infecciones de la herida quirúrgica, infecciones abdominales, dehiscencias, íleo paralítico u obstructivo, y síndrome febril

no relacionado con la intervención, y fueron de forma estadísticamente significativa más frecuentes en el grupo de CG [34.4% vs 26.1%, $p = 0.043$].

En 210 de los 218 pacientes que recibieron QTA, se pudo obtener el dato de la existencia o no de complicaciones tras la cirugía [Tabla 3]. Los pacientes con complicaciones, tuvieron de forma estadísticamente significativa con un inicio más tardío del tratamiento de QTA [6.8 vs 8.6 semanas], así como con una mayor necesidad de reducir la dosis o el número de ciclos de tratamiento [45,5% vs 67,9%]. Por estos motivos, la presencia de complicaciones quirúrgicas fue incluida también en el análisis multivariante de SLP, SG y SGE.

Tabla 3. Impacto de las complicaciones quirúrgicas en la administración de QTA.

	Complicaciones quirúrgicas En pacientes con QTA				P
	No		Sí		
Total	154 [73.3%]		56 [26.4%]		
Tiempo desde CG hasta QTA (media)	6.8 semanas		8.6 semanas		P = 0.001 T Student
Reducción de dosis					p= 0.005 TF bilateral
No	84	54.5%	18	32.1%	
Sí	70	45.5%	38	67.9%	

Otro aspecto importante es la descripción del **subtipo histológico**. Existen dos grandes subtipos de carcinoma urotelial: papilar y sólido (plano o no papilar), que es considerado más agresivo y de peor pronóstico. Se observó una mayor proporción de histología no papilar en la cohorte de pacientes tratados con CG+QTA [63.2% vs 80.3%, $p = 0.001$]. En nuestra serie se incluyeron también 12 pacientes [2%] con otros tipos histológicos [6 adenocarcinomas, 5 carcinomas escamosos y 1 adenoescamoso], que a efectos del presente estudio fueron analizados de forma conjunta con el subtipo no papilar. No se incluyeron pacientes con carcinoma microcítico (oat-cell), diferenciación neuroendocrina, o carcinoma indiferenciado de células grandes, cuyo abordaje terapéutico se hace de forma diferente. La tabla 4 amplía la información sobre la histología tumoral de los pacientes incluidos.

Tabla 4. Distribución de subtipos histológicos entre ambas cohortes

	Serie completa		CR		CG+QTA	
	N	%	N	%	N	%
Ca. Papilar transicional	180	30.5 %	137	36.8 %	43	19.7%
Ca. Transicional no papilar	390	66.1%	221	59.4%	169	77.5%
Adenocarcinoma	6	1.0%	5	1.3%	1	0.5%
Ca. escamoso	5	0.8%	3	0.8%	2	0.9%
Ca. adenoescamoso	1	0.2%	0	0.0%	1	0.5%
Mixtos no transicionales	8	1,4%	6	1.6%	2	0.9%
Total	590	100 %	372	100 %	218	100 %

La información histológica debe completarse con la del **grado histológico**. En nuestra serie utilizamos la clasificación actualizada WHO/ISUP, y como sólo se incluyeron carcinomas musculoinvasivos, éstos fueron clasificados como de “bajo grado” (antiguos G1-2) o “alto grado” [G3]. Como era de esperar, la gran mayoría de los

pacientes tuvieron un tumor de alto grado, pero aun así, el porcentaje de G3 fue significativamente mayor en el grupo de CG+QTA (92,1% vs 96,4%, $p= 0.045$).

Debido a estas diferencias en la histología, en el análisis multivariante se incluyeron tanto el subtipo histológico como el grado histológico, aunque la escasa proporción de pacientes con tumores de bajo grado probablemente no permitirá detectar un efecto relevante del grado histológico sobre las variables de eficacia de la QTA.

Pero a priori, el factor pronóstico más importante en estos pacientes es el **estadio patológico** asignado por la **clasificación TNM**. Durante los años de duración de nuestra política adaptada al riesgo, los criterios de clasificación TNM cambiaron en varias ocasiones. En nuestra serie, los datos fueron recogidos inicialmente de acuerdo a los criterios TNM de 1987, pero fueron posteriormente reclasificados de acuerdo a la clasificación de **2010** (figura 8). Es de destacar que en nuestro estudio sólo se incluyeron tumores musculoinfiltrantes con criterios oncológicos de resecabilidad (T2-4a), y no metastásicos (M0).

Figura 8. Sistema de clasificación TNM 2010 utilizado en este trabajo.

T - Tumor primario

- 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 graso perivesical
 - T3a Microscópicamente
 - T3b Macroscópicamente [masa extravesical]
- T4 El tumor invade próstata, útero, vagina, pared de la pelvis, o 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

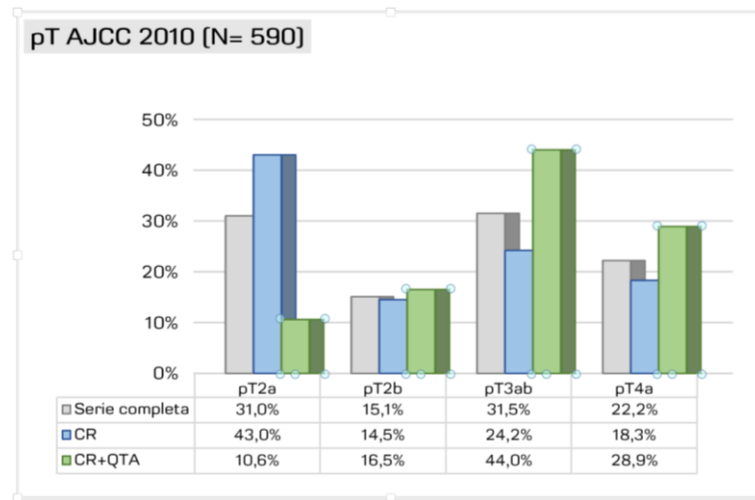
M - Metástasis a distancia

- M0 Ausencia de metástasis a distancia

A continuación se aportan más detalles sobre la distribución de las variables pT (nivel de infiltración de la pared vesical) y pN (afectación ganglionar), así como otros aspectos interesantes de la estadificación patológica de la pieza quirúrgica en ambos grupos, para finalmente llegar a la clasificación en estadios de acuerdo con los criterios de la UICC/AJCC de 2010.

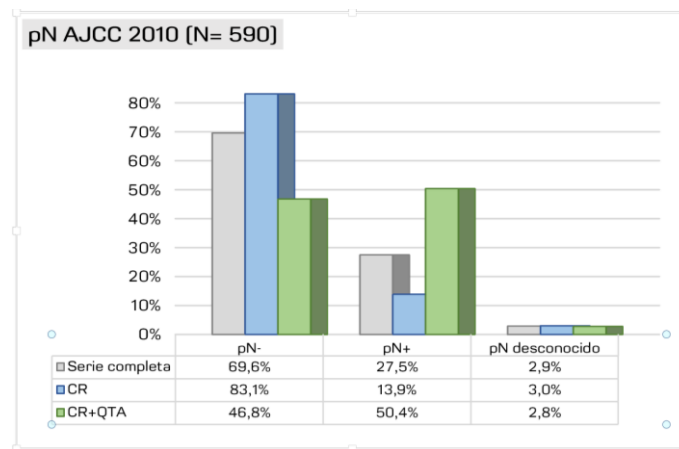
El grupo de CG+QTA incluyó tumores con mayor **nivel de infiltración de la pared vesical o afectación extravesical (pT)**, pues muchos más pacientes con estas características aceptaron la recomendación de recibir CG+QTA. Por el contrario los pacientes con tumores pT2 fueron más frecuentes en el grupo de CG ($p < 0.001$, X^2). La figura 9 describe gráficamente este desequilibrio en el valor de pT entre ambas cohortes.

Figura 9. Distribución de la invasión de la pared vesical entre ambas cohortes.



Se pudo obtener información sobre el **estado ganglionar** en 573 de los 590 pacientes [97.1%]. Como se esperaba, se observó una mayor proporción de pacientes con afectación ganglionar en el grupo de CR+QT de forma estadísticamente significativa [14,7% vs 51,9%, $p < 0.001$], tal y como refleja la figura 10.

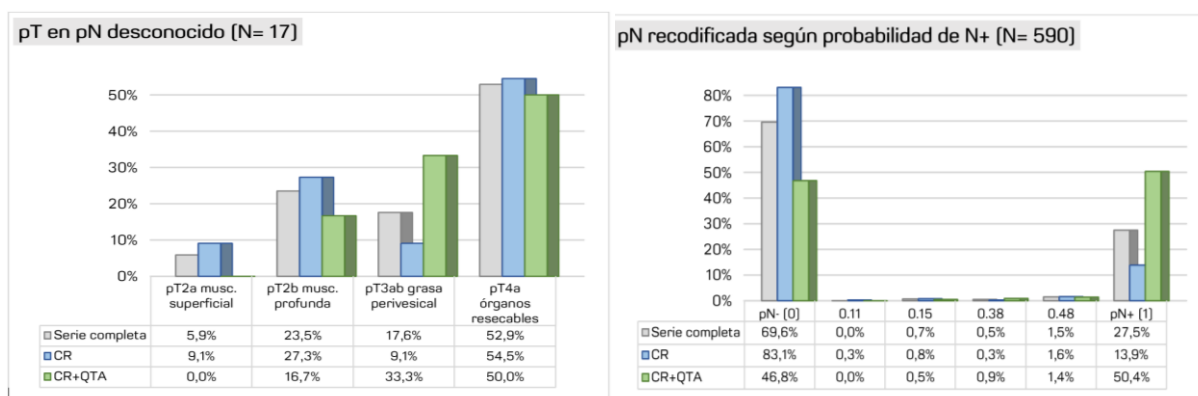
Figura 10. Distribución de la invasión de la pared vesical entre ambas cohortes



De los 17 pacientes sin información sobre el estado ganglionar, 11 fueron del grupo de CG [3%], y 6 del grupo CG+QTA [2,8%]. No hubo diferencias significativas en cuanto al nivel de invasión de la pared vesical (pT) en estos 17 pacientes (figura 11).

Para no perder la información de estos 17 pacientes con dato desconocido, se calculó la probabilidad de que hubieran podido ser pN+ en esta serie, en base al resto de parámetros histológicos [histología, pT y grado]. Se creó así una nueva variable de tipo numérico, pN recodificada [pNrecod], con valor 0 en caso de no afectación ganglionar, 1 en caso de afectación ganglionar, y un valor entre 0 y 1 con la probabilidad estimada de afectación ganglionar, para los 17 pacientes con dato desconocido. Se decidió reclasificarles posteriormente como pN0 cuando la probabilidad de afectación ganglionar fuese < 0.5 , y pN1 cuando fuera ≥ 0.5 . Finalmente los 17 fueron considerados como pN0 [figura 11].

Figura 11. Recodificación del estado ganglionar entre ambas cohortes



La tabla 5 resume la distribución pN entre ambas cohortes de acuerdo con los criterios arriba mencionados. De nuevo es evidente un mayor porcentaje de pacientes pN+ en la cohorte de CG+QTA, de forma estadísticamente significativo ($p < 0.001$), como consecuencia de la política de QTA adaptada al riesgo.

Tabla 5. Distribución de la afectación ganglionar entre ambas cohortes.

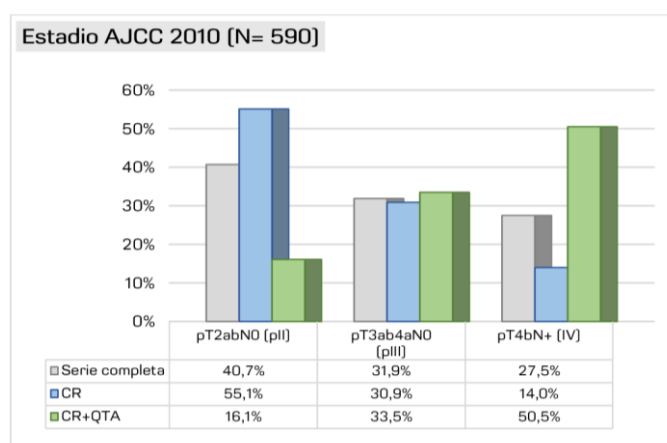
	Serie completa		CR		CG + QTA		p
N	590 pt	100 %	372 pt	63.1 %	218 pt	36.9%	
pN							p < 0.001 Test de Fisher bilateral
pN -	428	72.5%	320	86.1%	108	49.5%	
pN +	162	27.5%	52	13.9%	110	50.5%	

La información sobre el **número de ganglios analizados** estuvo disponible en 407 pacientes (69%), y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes (249 pacientes del grupo CG, 66.9%, y 158 pacientes, 72.5% en el grupo de CG+QTA). La **media de ganglios analizados** en estos 407 pacientes fue de 7,4 [1 - 43]. Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos, [7,7 ganglios en la cohorte de CG, y 6,9 en la de CG+QTA, (p no significativa, prueba T de Student)]. Entre los pacientes con número de ganglios analizados conocidos, 117 (28,7%) tuvieron afectación ganglionar. La **media de ganglios afectados** por tumor en cada paciente fue de 2.7 [1 - 33], sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes [3.3 ganglios positivos en la cohorte de CG, y 2.4 en la de CG+QTA, p no significativa, prueba T de Student].

De acuerdo con estos criterios, los pacientes fueron clasificados en **estadios patológicos** según la **clasificación AJCC 2010** [figura 12].

Como consecuencia lógica de la política adaptada al riesgo, que utilizó esta variable como criterio principal para la recomendación terapéutica, en nuestra serie se originó una **diferencia estadísticamente significativa entre ambas cohortes respecto al estadio patológico**. Una mayor proporción de pacientes con estadios avanzados recibieron CG+QTA ($p < 0.001$). Es por tanto imprescindible incluir esta variable en el análisis multivariante del posible efecto de la QTA sobre la SLP, SGE y SG de nuestra serie.

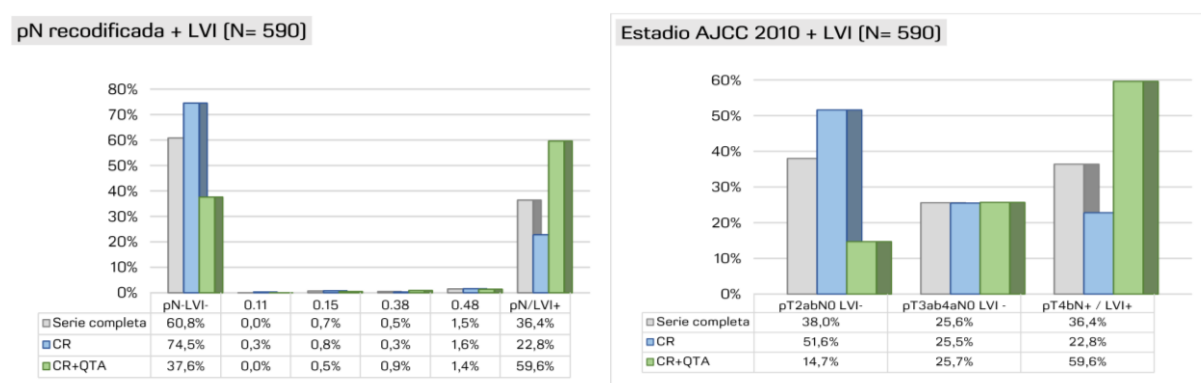
Figura 12. Distribución de estadios patológicos entre ambas cohortes.



La información sobre la **presencia o no de invasión linfovascular (LVI)** en la pieza quirúrgica se pudo obtener en 260 pacientes de la serie [44.1%], 105 pacientes de la cohorte de CG [28,22%], y 155 de la cohorte de CG+QTA [71.1%]. Entre los pacientes sin afectación ganglionar o desconocida [donde esta variable podría ser más relevante], el dato estuvo disponible sólo en 74 pacientes [23,12%] de la cohorte CG, y en 69 pacientes [63.9%] de la cohorte CG+QTA. La inclusión de esta variable en el modelo multivariante hubiera excluido del análisis todos aquellos pacientes con valores missing. Para evitar esto, y aprovechar la información que aporta la LVI sobre el riesgo de recaída, se decidió crear una variable **pNLVirecod**, similar a pNrecod, excepto en que asignaba valor 1 cuando había afectación ganglionar conocida o LVI, manteniendo igual el resto de valores.

La distribución de esta nueva variable pNLVirecod en la serie se resume en la figura 13. De esta forma, 215 pacientes de la serie completa [36,4%] tuvieron afectación ganglionar o presencia de invasión linfovascular, 85 en la cohorte de CG [22,8%], y 130 en la de CG+QTA [59.6%], diferencia que fue estadísticamente significativa [$p < 0.001$].

Figura 13. Reestadificación incorporando invasión linfovascular.



Debido a que esta clasificación incrementa en aproximadamente 9% el porcentaje de pacientes con **“afectación de estructuras linfovascuales o ganglios linfáticos”** respecto a la consideración aislada del estado ganglionar, se decidió crear también una nueva variable que incorporase este concepto al estadio TNM AJCC 2010. Esta variable llamada **pTNM+LVI** es similar a la estadificación AJCC, pero asignaba a los pacientes al estadio IV también en caso de LVI+. Posteriormente se verá si esta reclasificación es más útil o no, a la hora de analizar el posible efecto de la QTA en nuestra serie.

En resumen, de los datos presentados se desprende que existió un **claro desajuste entre ambas subpoblaciones en cuanto a la distribución de los principales factores pronósticos conocidos dependientes del tumor**. Esta distribución desigual es la **consecuencia lógica de nuestra política adaptada al riesgo**, en la que se recomendaba administrar QTA a los pacientes con tumores más avanzados o con mayores criterios de riesgo. Los porcentajes descritos en la tabla indican que los pacientes aceptaron la recomendación de forma mayoritaria, aunque no en todos los casos. Esto explica el hecho de que en nuestra serie haya pacientes con tumores estadificados como pT2N0 que recibieron quimioterapia adyuvante, y otros localmente más avanzados o con afectación ganglionar que no la recibieron.

4.2. SEGUIMIENTO, RECAÍDA Y TRATAMIENTO EN LA RECAÍDA

Al finalizar la recogida de datos [agosto 2014], la **mediana de seguimiento** para la serie completa fue de 104 meses [IC95%: 91 - 117]. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mediana de seguimiento de ambas cohortes, que fue de 100 meses en el grupo de CG [IC95%: 82 - 118], y 106 meses en el de CG+QTA [IC95%: 89 - 123].

De los 590 pacientes, 300 [50.8%] tuvieron **recaída tras el tratamiento**, 171 de la cohorte CG [46%] y 129 de la de CG+QTA [59.2%]. Un total de 254 pacientes [43.1%] habían **fallecido por la enfermedad**, 147 de la cohorte CG [39.5%] y 107 de la de CG+QTA [49.1%]. Adicionalmente otros 89 pacientes de la serie [15%], habían fallecido por **otras causas**. Tres pacientes murieron durante el tratamiento por causas o directamente relacionadas con el mismo. La tabla 6 resume el estado de los pacientes al cierre del estudio.

Tabla 6. Estado de los pacientes al cierre del estudio

	Serie completa		CR		CG + QTA	
Total	590 pt	100 %	372 pt	63.1 %	218 pt	36.9%
Estado al cierre						
Recaída	300	50.8%	171	46.0%	129	59.2%
Éxito	343	58.1%	210	56.5%	133	61.0%
Muerte por enfermedad	254	43.1%	147	39.5%	107	49.1%
Muerte durante el tratamiento	3	0.5%	1	0.3%	2	0.9%
Muerte por 2º tumor urotelial	5	0.8%	3	0.8%	2	0.9%
Muerte por otras causas	81	13.7%	59	15.9%	22	10.1%

Solo se pudo hacer una recogida exhaustiva de las localizaciones metastásicas en 259 de los 300 pacientes que recayeron [86.3%], debido a la falta de acceso a los datos de las historias clínicas más antiguas. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en esta variable entre las dos cohortes en cuanto a la localización de la recaída (Test exacto de Fisher, $p = 0.582$), como refleja la tabla 7.

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes en cuanto al **manejo de los pacientes en la primera recaída**. De los 300 pacientes que recayeron, 160 [53.3%] recibieron algún tipo de tratamiento activo en la recaída, mientras que 134 [44.7%] sólo recibieron tratamiento paliativo - sintomático, 86 en la cohorte de CG [50.3%], y 48 en la de CG+QTA [37.2%]. En un 2% de los casos no se pudo recoger este dato. En la tabla 8 se resume el tratamiento en la recaída.

Tabla 7. Distribución de la localización de la recaída entre ambas cohortes

	Serie completa		CR		CG + QTA	
Recaídas	300 pt	100 %	171 pt	57 %	129 pt	43%
N con dato disponible	259	86.3%	148	86.5%	111	86.1%
Recaída local o ganglionar	75	29%	45	30.4%	30	27%
Recaída visceral*	184	71%	103	69.6%	81	73%

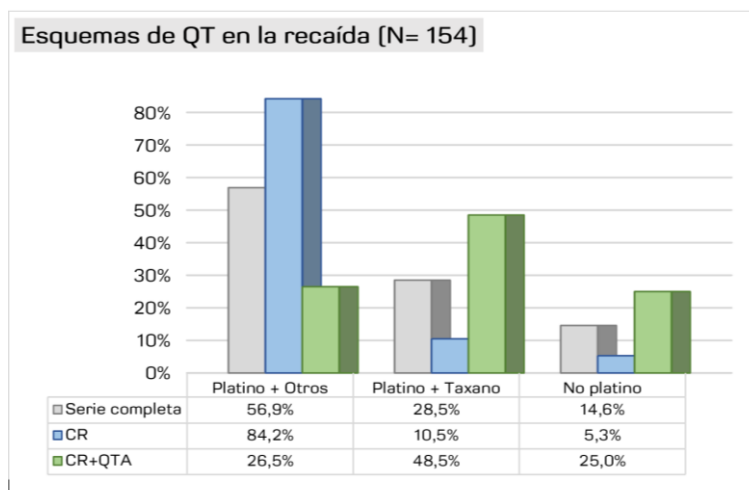
* Recaída visceral: metástasis en pulmón, hígado, hueso, o sistema nervioso central.

Tabla 8. Distribución de la localización de la recaída entre ambas cohortes

	Serie completa		CR		CG + QTA	
Total	300 pt	100 %	171 pt	57 %	129 pt	43%
Tratamiento en 1ª recaída						
Tratamiento activo	160	53.3%	81	47.3%	79	61.2%
Quimioterapia	144	48.0%	76	44.4%	68	52.7%
RT ± Quimioterapia	5	1.7%	4	0.6%	1	3.1%
CG ± Quimioterapia	8	2.6%	3	1.8%	5	3.9%
Otros	3	1.0%	1	0.6%	2	1.6%
Tratamiento paliativo	134	44.7%	86	50.3%	48	37.2%
Desconocido	6	2.0%	4	2.4%	2	1.6%

Un total de 144 de los 300 pacientes recibieron **quimioterapia** como primer tratamiento de la recaída. Los esquemas de quimioterapia más utilizados fueron **combinaciones de platino** [carboplatino o cisplatino], bien con taxanos o con otros fármacos como gemcitabina, metotrexate o adriamicina, en función de si los pacientes habían recibido o no quimioterapia adyuvante, del esquema utilizado en ese caso, del intervalo de tiempo hasta la recaída, del estado general del paciente y de sus comorbilidades. En pacientes que no recibieron QT adyuvante, los esquemas más utilizados fueron MVAC y Cisplatino - Gemcitabina, mientras que en las recaídas tras QTA se administró más la combinación de platino - taxanos. En el siguiente gráfico se resume la información sobre los esquemas de quimioterapia utilizados.

Figura 14. Esquemas de quimioterapia en la recaída.



4.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP) NO AJUSTADA.

Se realizó un **análisis no ajustado de SLP** [tabla 9 y figura 15], con los datos observados en la población total y en cada uno de los subgrupos de la variable tipo de tratamiento recibido [CG y CG+QT].

Tabla 9. Supervivencia libre de progresión no ajustada.

	Serie completa	CG	CG + QTA	p
N	590 pt	372 pt	218 pt	
Recaídas [%]	300 [50.8%]	171 [46%]	129 [59.7%]	
Mediana de SLP	38 m [21.4 - 54.6 m]	60 m [IC95% ND]	23 m [13.1 - 32.9 m]	p = 0.049 Log Rank (Mantel-Cox)
SLP a 2 años	55.0 % [50.7 - 59.3 %]	59.2 % [53.9 - 64.5 %]	48.3 % [41.4 - 55.2 %]	HR = 1.26 [1.001 - 1.58] (Modelo de regresión de Cox)
SLP a 5 años	45.5 % [41.2 - 49.8%]	49.6 % [43.9 - 55.3 %]	39.1 % [32.2 - 46.0 %]	

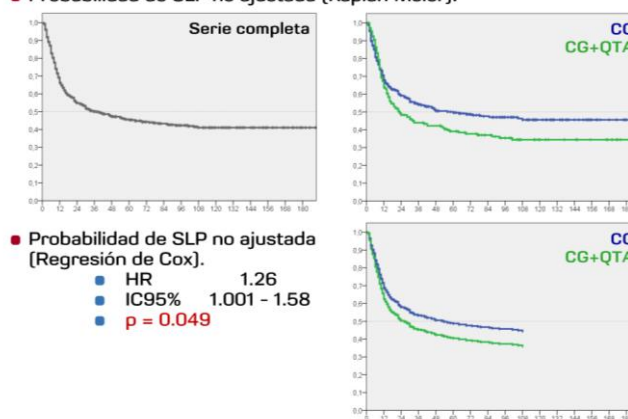
SLP: Supervivencia libre de progresión; pt: pacientes; m: meses; ND: no disponible

Figura 15. Curvas de supervivencia libre de progresión no ajustada

Serie completa [N = 590 pacientes]:

- La mediana de SLP fue 38 meses.
- Un 95.3% de las recaídas ocurrieron antes de los 5 años.
- Un 4.7% de las recaídas ocurrieron entre los 5 y 10 años.
- No se observaron recaídas después de los 10 años.
- La última recaída registrada ocurrió a los 108 meses desde la cistectomía radical.

Probabilidad de SLP no ajustada (Kaplan-Meier).



Comparación bruta de SLP [CG vs CG+QTA] en la población completa

- Un 95.3% de las recaídas ocurrieron en ambas cohortes antes de los 5 años.
- Un 4.7% de las recaídas ocurrieron en ambas cohortes entre los 5 y 10 años.
- No se observaron recaídas después de los 10 años en ninguno de los cohortes.
- La última recaída registrada desde la cistectomía radical ocurrió a los 108 meses en la cohorte de CG, frente a 101 meses en la cohorte de CG+QTA.
- Se observó una **diferencia estadísticamente significativa en la comparación de las curvas de SLP a favor de la cohorte tratada sólo con CG** respecto a la tratada con CG+QTA, **aunque de forma marginal** [p = 0.049, log-rank Mantel Cox].
- La SLP observada a 2 años fue superior pero de forma estadísticamente no significativa en la cohorte tratada con CG respecto a la cohorte de CG+QTA.
- La SLP observada a 5 años fue superior pero de forma estadísticamente no significativa en la cohorte tratada con CG respecto a la cohorte de CG+QTA.
- La razón entre las tasas instantáneas de riesgo de recaída del grupo tratado con QT+CG respecto al tratado solo con CG fue **HR = 1.26** [1.00 - 1.60], lo que indica un **incremento estadísticamente significativo del 21% en el riesgo de recaída en el grupo CG+QTA**.

El desajuste observado en las principales variables clínicas e histológicas que probablemente influyen en la probabilidad de recaída de acuerdo con el estado actual del conocimiento, hace **necesario realizar un análisis multivariante explicativo** que aísle el efecto del tratamiento con quimioterapia del de los demás factores.

4.4. SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECIFICA (SGE) NO AJUSTADA.

Se realizó un **análisis no ajustado de SGE** [tabla 10 y figura 16], con los datos observados en la población total y en cada uno de los subgrupos de la variable tipo de tratamiento recibido [CG y CG+QT], considerando solo las muertes con tumor activo, y no considerando como eventos a aquellos pacientes que fallecieron sin recaída.

Tabla 10. Supervivencia global específica no ajustada.

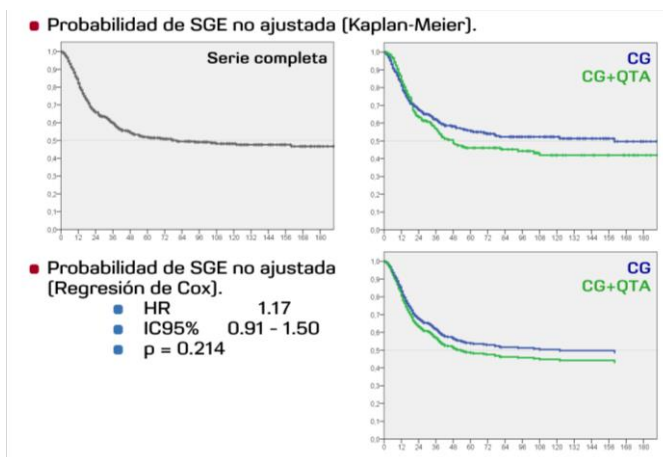
	Serie completa	CG	CG + QTA	p
N	590 pt	372 pt	218 pt	
Éxito con tumor	254 [43.1 %]	147 [39.5 %]	107 [49.1 %]	
Mediana de SGE	80 m [IC95% ND]	160 m [IC95% ND]	48 m [11.7 - 84.3 m]	p= 0.214 Log Rank (Mantel-Cox)
SGE a 2 años	65.9 % [61.8- 70.0 %]	67.5 % [62.4 -72.6 %]	63.5 % [56.8 - 70.1 %]	HR =1.17 [0.91 - 1.50] (Modelo de regresión de Cox)
SGE a 5 años	51.7 % [47.2 - 56.2%]	55.5 % [49.8 - 61.2 %]	46.1 % [38.8 - 53.4 %]	

SLP: Supervivencia libre de progresión; pt: pacientes; m: meses; ND: no disponible

Figura 16. Curvas de supervivencia global específica no ajustada

Serie completa (N = 590 pacientes):

- La mediana de SGE fue 80 meses.
- Un 95.3% de las muertes con tumor ocurrieron antes de 5 años.
- Un 3.9% de las muertes con tumor ocurrieron entre los 5 y 10 años.
- Solo un 0.8% de las muertes con tumor ocurrieron después de 10 años.
- La última muerte con tumor registrada ocurrió a los 160 meses desde la cistectomía.



Comparación bruta de SGE (CG vs CG+QTA) en la población completa

- Un 94.6% de las muertes con tumor ocurrieron en la cohorte de CG antes de los 5 años, frente a un 96.3 en la corte CG+QTA.
- Un 4% de las muertes con tumor ocurrieron en la cohorte de CG entre los 5 y 10 años frente a un 3.7% en la corte CG+QTA.
- Un 1.4% de las muertes con tumor ocurrieron en la cohorte de CG después de los 10 años frente a un ninguna en la cohorte CG+QTA.
- La última muerte con tumor registrada desde la cistectomía radical ocurrió a los 160 meses en la cohorte de CG, frente a 108 meses en la cohorte de CG+QTA.
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de las curvas de SGE de ambas cohortes, ni en la SGE a 2 y 5 años, ni tampoco en la razón entre las tasas instantáneas de riesgo de recaída entre ambas cohortes [HR = 1.17, IC 95%: 1,01 - 1.60].

4.5. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) NO AJUSTADA.

Por último, se realizó un **análisis no ajustado de SG** [tabla 11 y figura 17], con los datos observados en la población total y en cada uno de los subgrupos de la variable tipo de tratamiento recibido [CG y CG+QTA], considerando como eventos las muertes por cualquier causa.

Tabla 11. Supervivencia global no ajustada.

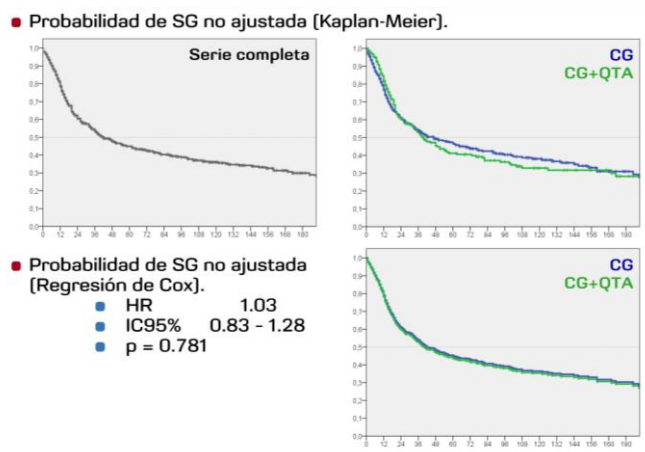
	Serie completa	CG	CG + QTA	p
N	590 pt	372 pt	218 pt	
Éxitus	343 [58.1 %]	210 [56.5 %]	133 [61.0 %]	
Mediana de SG	42 m [32.2 - 51.8]	47 m [29.5 - 64.5]	40 m [29.1 - 50.9]	p= 0.781 Log Rank (Mantel-Cox)
SG a 2 años	60.6 % [56.5 - 64.7 %]	60.8 % [55.7 - 65.9 %]	60.4 % [53.7 - 67.1 %]	HR =1.03 [0.83 - 1.28] (Modelo de regresión de Cox)
SG a 5 años	44.5 % [40.2 - 48.8%]	46.6 % [41.1 - 52.1 %]	41.2 % [34.1- 48.3 %]	

SLP: Supervivencia libre de progresión; pt: pacientes; m: meses; ND: no disponible

Figura 17. Curvas de supervivencia global no ajustada.

Serie completa [N = 590 pacientes]:

- La mediana de SG fue 42 meses.
- Un 86% de las muertes ocurrieron antes de los 5 años.
- Un 11% de las muertes ocurrieron entre los 5 y 10 años.
- Un 7% de las muertes ocurrieron después de los 10 años.
- La última muerte con tumor registrada ocurrió a los 279 meses desde la cistectomía.



Comparación bruta de SG (CG vs CG+QTA) en la población completa

- Un 85.7% de las muertes ocurrieron en la cohorte de CG antes de los 5 años, frente a un 87.9% en la corte CG+QTA.
- Un 8.6% de las muertes ocurrieron en la cohorte de CG entre los 5 y 10 años frente a un 8,3% en la cohorte CG+QTA.
- Un 5.7% de las muertes ocurrieron en la cohorte de CG después de los 10 años frente a un 3.8% en la corte CG+QTA.
- La última muerte registrada desde la cistectomía radical ocurrió a los 279 meses en la cohorte de CG, frente a 255 meses en la cohorte de CG+QTA.
- **No hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de las curvas de SG de ambas cohortes, ni en la SG a 2 y 5 años, ni tampoco en la razón entre las tasas instantáneas de riesgo de recaída entre ambas cohortes (HR = 1.03, IC 95%: 0.83 - 1.28).**

4.6. DATOS ADICIONALES DE LA COHORTE CG

La cohorte de CG incluyó 372 pacientes tratados solo con cistectomía radical, cuyas características ya han sido descritas anteriormente.

La tabla 12 y la figura 18 resumen los resultados brutos de SLP, SGE y SG de esta cohorte y sus IC 95%, para cada uno de los estadios de la AJCC, con una mediana de seguimiento de 100 meses [IC95%: 82 - 118].

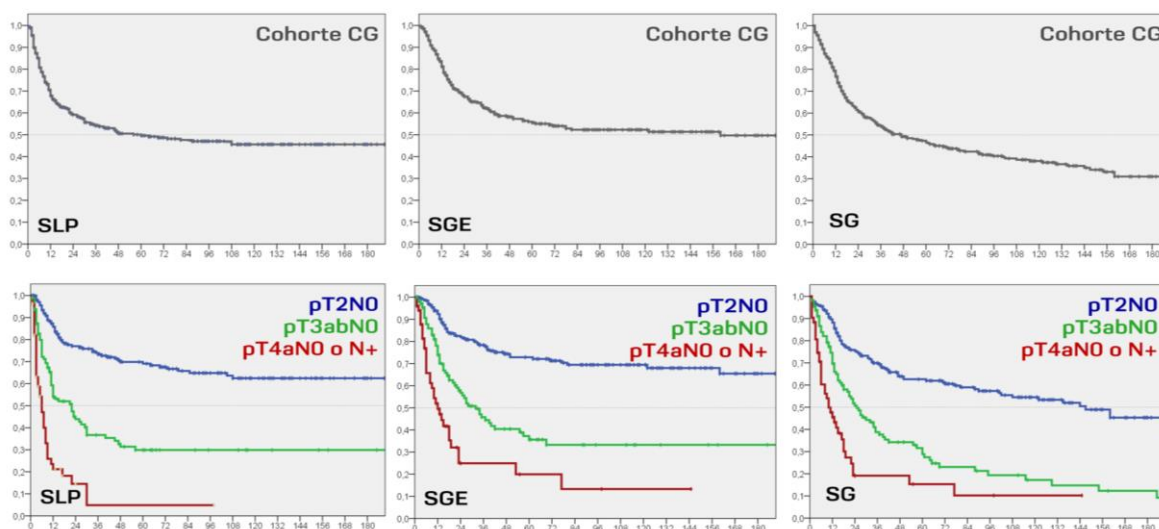
Estos resultados están en consonancia con los publicados por otras series, lo cual nos permite considerarla como un adecuado grupo control.

Tabla 12. Supervivencia global no ajustada en la cohorte de CG.

	Global	pT2N0	pT3abN0	pT4aN0 ó N+
N	372 pt	205 pt	205 pt	205 pt
SLP				
Mediana (meses)	60 [NC]	NA [0 - 65.8]	22 [13.7 - 30.3]	6 [3.7 - 8.3]
SLP a 5 años	49.6 % [43.9 - 55.3 %]	69.1 % [62.2 - 75.9]	29.9 % [20.3 - 39.5]	4.8 % [0 - 13.4]
SGE				
Mediana (meses)	160 [NC]	NA [NC]	32 [21.0 - 42.9]	12 [6.9 - 17.1]
SGE a 5 años	55.5 % [49.8 - 61.2 %]	72.9 % [66.2 - 79.6 %]	47.7 % [26.9 - 62.7 %]	20.0 % [5.5 - 34.5 %]
SG				
Mediana (meses)	47 [29.5 - 64.5]	147 [89.7 - 204.3]	25 [17.4 - 32.6]	10 [4.5 - 15.5]
SG a 5 años	46.6 % [41.1 - 52.1 %]	62.6 % [55.5 - 69.7 %]	31.6 % [22.2 - 41.0 %]	15.3 % [8.2 - 27.1 %]

SLP: Supervivencia libre de progresión; SGE: Supervivencia global específica; SG: supervivencia global; pt: pacientes; NC: no calculable; NA: no alcanzada.

Figura 18. Curvas de supervivencia global no ajustada en la cohorte de CG.



4.7. DATOS ADICIONALES DE LA COHORTE CG+QTA

La cohorte de CG+QTA incluyó 218 pacientes. El esquema de quimioterapia elegido fue el más eficaz o estándar para enfermedad metastática en cada momento, **MVAC** [93 pacientes, 42.7%] o **Platino-Gemcitabina** [125 pacientes, 57.3%], que como ya se ha comentado, se introdujo como alternativa a MVAC en la enfermedad metastática a partir del año 2000, y se fue consolidando como tratamiento estándar. En los algunos pacientes con insuficiencia renal o contraindicación para cisplatino, los pacientes recibieron **carboplatino**. En la tabla 13 se describen las características de los pacientes tratados con cada esquema de tratamiento.

Tabla 13. Características de los pacientes en función del esquema de QTA.

	CG + QTA	MVAC	Platino - Gemcitabina	p			
N	218 pt	100 %	93 pt	42.7 %	125 pt	57.3 %	
Periodo							
1986 - 1999	69	31.7 %	69	74.2 %	0	0 %	p = 0.639 Test de Fisher bilateral
2000 - 2013	149	68.3 %	24	25.8 %	125	100 %	
Sexo							
Varón	192	88.1 %	86	92.5 %	192	84.8 %	p = 0.094 Test de Fisher bilateral
Mujer	26	11.9 %	7	7.5 %	26	15.2 %	
Edad							
media (rango)	64.6 años [31 - 89]		67.0 años [31 - 89]		64.6 años [39 - 83]		p < 0.001 Test de Student bilateral
≤ 70 años	162	74.3 %	82	88.2 %	80	64.0 %	p < 0.001 Test de Fisher bilateral
> 70 años	56	25.7 %	11	11.8 %	45	36.0 %	
Complicaciones de la CG	57	26.1 %	25	26.9 %	32	25.6 %	p = 0.476 Test de Fisher bilateral
Histología							
Papilar	43	19.7 %	28	30.1 %	15	12.0 %	p = 0.001 Test de Fisher bilateral
No papilar	175	80.3 %	65	69.9 %	110	88.0 %	
Grado							
G1-2	7	3.2 %	3	3.2 %	4	3.2 %	p = 0.639 Test de Fisher bilateral
G3	211	96.8 %	90	96.8 %	121	96.8 %	
AJCC 2010							
pT2abNO (pII)	35	16.1 %	21	22.6 %	14	11.2 %	p = 0.075 X ² de Pearson bilateral
pT3ab-4aNO (pIII)	73	33.5 %	28	30.1 %	45	36.0 %	
pT4bN+ (IV)	110	50.5 %	44	47.3 %	66	52.8 %	
Cumplimiento							
Dosis completas	110	50.5 %	45	48.4 %	69	31.7 %	p = 0.639 Test de Fisher bilateral
Reducción de dosis	108	49.5 %	48	51.6 %	149	68.3 %	
Seguimiento (mediana)	106 meses		174 meses		77 meses		-

La tabla 14 resumen los resultados brutos, no ajustados de SLP, SG y SGE en la cohorte CG+QTA [con el intervalo de confianza del 95%]. Para su interpretación, debe tenerse en cuenta que el seguimiento fue más largo en los pacientes de MVAC.

Tabla 14. Supervivencia libre de progresión, global específica y global no ajustadas en en función del esquema de QTA.

	CG+QTA	MVAC	Platino - Gemcitabina	HR PG/MVAC
N	218 pt	93 pt	125 pt	
SLP				
Mediana [meses]	23 [13.1 - 32.9]	30 [0 - 65.8]	22 [12.2 - 31.8]	HR =1.03 [0.83 - 1.28] <small>(Modelo de regresión de Cox)</small>
SLP a 5 años	39.1 % [32.2 - 45.9 %]	42.7 % [32.3 - 53.1]	36.0 % [26.8 - 45.2 %]	
SGE				
Mediana [meses]	48 [11.7 - 84.3]	93 [ND]	44 [32.3 - 55.7]	HR =1.1 [0.75 - 1.63] <small>(Modelo de regresión de Cox)</small>
SGE a 5 años	46.1 % [38.8 - 53.4 %]	51.9 % [41.1 - 62.7 %]	40.3 % [30.3 - 50.3 %]	
SG				
Mediana [meses]	40 [29.1 - 50.9]	38 [0 - 85.2]	41 [30.0 - 52.0]	HR =1.05 [0.73 - 1.49] <small>(Modelo de regresión de Cox)</small>
SG a 5 años	41.2 % [34.1 - 48.3 %]	45.2 % [35.0 - 55.4 %]	36.5 % [26.9 - 46.1 %]	

SLP: Supervivencia libre de progresión; SGE: Supervivencia global específica; SG: supervivencia global; pt: pacientes; NC: no calculable. MVAC: metotrexate, vinblastina, adriamicina, cisplatino.

Aunque este trabajo no recogió de forma exhaustiva la toxicidad, **no se encontraron efectos secundarios inesperados** con la administración de QTA. **No hubo muertes tóxicas**, aunque 2 pacientes fallecieron durante el tratamiento por causas no relacionadas directamente con el mismo.

4.8. VARIABLES SELECCIONADAS PARA EL AJUSTE

Tras los resultados anteriores, se decidió construir un modelo multivariante explicativo del efecto del tratamiento de la QTA sobre los pacientes con carcinoma vesical musculoinfiltrante tratados con cistectomía radical.

VARIABLES DE RESPUESTA:

- Supervivencia libre de progresión.
- Supervivencia global.
- Supervivencia específica por carcinoma de vejiga.

VARIABLE DE ESTUDIO:

- Tipo de tratamiento recibido en cada una de las dos cohortes
 - Cistectomía radical [CR].
 - Cistectomía radical seguida de quimioterapia adyuvante [CR+QTA].

VARIABLES DE CONTROL [confusión e interacción]

- En base al conocimiento científico actual, y a los desequilibrios observados entre ambas cohortes se han seleccionado las siguientes variables de ajuste, candidatas a formar parte del modelo explicativo final:

Tabla 15. Variables de control seleccionadas para el ajuste.

Variables de ajuste*	Razón para incluirla en el análisis
pTN AJCC 2010	Existe un desequilibrio significativo entre ambas cohortes.
Periodo de tratamiento	Diferencias en técnicas quirúrgicas y tratamiento de soporte podrían afectar a la SLP y SG. Posible colinealidad con tipo de QTA.
Complicaciones postquirúrgicas	Existe un desequilibrio significativo entre ambas cohortes que podría haber originado un sesgo en la asignación de tratamientos.
Tipo histológico	Existe un desequilibrio significativo entre ambas cohortes.
Grado histológico	Existe un desequilibrio significativo entre ambas cohortes.

* Nombre de las variables: Complicaciones, Histología, Grado, Estadio y Periodo.

Se planteó la duda de qué variable elegir para incorporar la información de la estadificación postquirúrgica. Se decidió utilizar el estadio AJCC 2010 en vez de la variables pT y pN por separado, en base a que se trata de la variable con mayor interés pronóstico reconocido, a que es de amplia utilización en la práctica clínica, y a que fue la más importante en la selección del tratamiento en nuestra política adaptada al riesgo. Por otra parte se analizó si la modificación de esta variable incorporando la información sobre la presencia o no de invasión linfovascular, aportaba más información al modelo que la clásica en estadios AJCC. Para ello se realizó un estudio multivariante comparando la precisión de la estimación en la reducción del riesgo asociado a QTA, y la verosimilitud del ajuste cuando se incorporaban todas las variables anteriores junto con el estadio patológico modificado con la información de la presencia o no de LVI tal y como se especificó en la parte descriptiva. El resultado se muestra en la tabla 16.

Tabla 16. Valoración del efecto de la invasión linfovascular.

Variables de ajuste	Verosimilitud del modelo	Variable de tratamiento
pTN AJCC 2010	-2LL[0]: 3548.08 -2LL[1]: 3422.48 X^2_{LR} : 125,60 (grados de libertad: 9) $p < 0.001$	B = -.637 Error estándar = 0.142 e^B [IC 95%] = 0.529 [0.400 - 0.698]
pTN AJCC 2010 + LVI	-2LL[0]: 3548.08 -2LL[1]: 3436.70 X^2_{LR} : 111,38 (grados de libertad: 9) $p < 0.001$	B = -.474 Error estándar = 0.134 e^B [IC 95%] = 0.622 [0.478 - 0.810]

-2LL: -2 por el logaritmo de la verosimilitud. [0]: valor inicial. [1]: valor tras introducir las variables de ajuste. X^2 : ji cuadrado. LR: razón de verosimilitud.

Con estos resultados, en el modelo explicativo de SLP se decidió **desestimar el efecto de la invasión linfovascular** ya que no aportaba mayor verosimilitud ni recisión al modelo, y mantener la definición clásica de estadio patológico AJCC 2010 (“**Estadio**”), que tiene tres categorías:

0. pT2N0 [Tumor intravesical]
1. pT3-4aNO [Afectación de próstata o grasa extravesical].
2. pT4b ó N+ [Afectación de otros órganos o ganglios regionales]

Para poder incluirla en el análisis multivariante, debemos descomponerla en dos variables dicotómicas ficticias, Estadio[1] y Estadio[2] que valen 0 ó 1 según las categorías de Estadio:

	Estadio[1]	Estadio[2]
pT2N0	0	0
pT3-4aN0	1	0
pT4b ó N+	0	1

En nuestro modelo se darán instrucciones para que

- Estadio[1] mida el efecto sobre los pacientes pT3-4aN0 respecto a los pacientes pT2N0.
- Estadio[2]: mida el efecto sobre los pacientes pT4b ó N+ respecto a los pacientes pT2N0.

Finalmente, la tabla 17 muestra las variables que fueron desestimadas para el ajuste multivariante.

Tabla 17. Variables de control desestimadas para el ajuste multivariante.

Variables de ajuste	Razón para no incluirla en el análisis
Sexo	No diferencias significativas entre ambas cohortes
Edad (> ó < 70 años)	No diferencias significativas entre ambas cohortes
Número de ganglios analizados.	No hubo diferencias significativas entre ambas cohortes, y además el dato solo estuvo disponible en el 69% de los pacientes.
Media de ganglios afectados por paciente.	No hubo desequilibrio significativo entre ambas cohortes.
pT AJCC 2010 pN AJCC 2010 pTN AJCC 2010 + LVI	Aunque existe un desequilibrio significativo entre ambas cohortes en la distribución del grado de invasión de la pared [pT], y en la afectación ganglionar [pN], estas variables, contienen información redundante respecto al estadio patológico AJCC 2010.
Invasión linfovascular	Dato presente solo en 44% de la serie. Su información se incluye en la variable “pN recodificada + LVI”, y en la variable “TNM AJCC 2010 + LVI”.

4.9. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION (SLP): modelo “explicativo” del efecto de la QTA

Inicialmente incluimos en el análisis todas las variables seleccionadas en el apartado anterior, existían desequilibrios significativos entre ambos brazos y porque se consideraron de suficiente relevancia clínica. Con ellas se crea un **modelo inicial**, que debe ser depurado después para incluir las variables modificadoras del efecto [términos de interacción], y excluir las variables confusoras que no aporten información relevante. Para ello se construye después un **modelo máximo** con términos de interacción, un **modelo de referencia**, incorporando las interacciones relevantes, varios posibles **modelos reducidos** y finalmente se elige el mejor **modelo explicativo final**. La siguiente tabla resume los pasos para la construcción de este modelo explicativo del efecto de la variable tipo de tratamiento sobre la SLP.

<p>Supervivencia libre de progresión: datos no ajustados.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Con una mediana de seguimiento de 104 meses, la mediana de SLP de fue de 38 meses [IC95%: 21.4 - 54.6] en la serie completa, 60 meses [IC95% no calculable] en la cohorte de CG, y 23 meses [13.1 - 32.9] en la de CG+QTA. Estas diferencias en SLP entre ambas cohortes fueron estadísticamente significativas, pero de forma marginal, e inferiores a las esperables en base a las diferencias en el estadio inicial y en otros factores pronósticos. Este resultado induce a pensar en un posible efecto del tratamiento con QTA, y hace necesario estimar un modelo multivariante explicativo del efecto de la QTA sobre la SLP, ajustado por el del resto de variables confusoras y modificadoras del efecto. 																																																																																																	
<p>Modelo inicial con las potenciales variables de confusión</p>	<ul style="list-style-type: none"> Al incorporar las potenciales variables de confusión e interacción, el test Global demostró una mejoría estadísticamente significativa de la verosimilitud del modelo respecto a un modelo sin variables de control ($X_{\text{Rao}}^2 = 124.646$; $gl=7$; $p < 0.001$). <table border="1" data-bbox="742 1534 1402 1608"> <tr> <td>-2 log de la verosimilitud basal</td> <td colspan="3">Global (puntuación)</td> </tr> <tr> <td>3550,337</td> <td>-2 log de la verosimilitud</td> <td>Chi-cuadrado</td> <td>gl</td> <td>Sig.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3427,758</td> <td>123,659</td> <td>7</td> <td>,000</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> En este modelo, el tratamiento con QTA se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de recaída respecto a los tratados sólo con cirugía [HR: 0.53, IC 95%: 0.40 - 0.70, $p < 0.001$]. <table border="1" data-bbox="574 1792 1402 2063"> <caption>MODELO INICIAL SIN TERMINOS DE INTERACCION</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">B</th> <th rowspan="2">ET</th> <th rowspan="2">Wald</th> <th rowspan="2">gl</th> <th rowspan="2">Sig.</th> <th rowspan="2">Exp(B)</th> <th colspan="2">95,0% IC para Exp(B)</th> </tr> <tr> <th>Inferior</th> <th>Superior</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tratamiento</td> <td>-,632</td> <td>,140</td> <td>20,419</td> <td>1</td> <td>,000</td> <td>,532</td> <td>,404</td> <td>,699</td> </tr> <tr> <td>Periodo</td> <td>,110</td> <td>,131</td> <td>,710</td> <td>1</td> <td>,399</td> <td>1,117</td> <td>,864</td> <td>1,444</td> </tr> <tr> <td>Histología</td> <td>,260</td> <td>,145</td> <td>3,214</td> <td>1</td> <td>,073</td> <td>1,297</td> <td>,976</td> <td>1,725</td> </tr> <tr> <td>Grado</td> <td>,304</td> <td>,300</td> <td>1,025</td> <td>1</td> <td>,311</td> <td>1,355</td> <td>,752</td> <td>2,442</td> </tr> <tr> <td>Complicaciones</td> <td>-,217</td> <td>,131</td> <td>2,762</td> <td>1</td> <td>,097</td> <td>,805</td> <td>,623</td> <td>1,040</td> </tr> <tr> <td>Estadio</td> <td></td> <td></td> <td>96,513</td> <td>2</td> <td>,000</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>pT3-4aN0 vs pT2N0</td> <td>1,031</td> <td>,156</td> <td>43,474</td> <td>1</td> <td>,000</td> <td>2,804</td> <td>2,064</td> <td>3,809</td> </tr> <tr> <td>pT4b ó N+ vs pT2N0</td> <td>1,729</td> <td>,176</td> <td>96,063</td> <td>1</td> <td>,000</td> <td>5,638</td> <td>3,989</td> <td>7,967</td> </tr> </tbody> </table>	-2 log de la verosimilitud basal	Global (puntuación)			3550,337	-2 log de la verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.		3427,758	123,659	7	,000		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)		Inferior	Superior	Tratamiento	-,632	,140	20,419	1	,000	,532	,404	,699	Periodo	,110	,131	,710	1	,399	1,117	,864	1,444	Histología	,260	,145	3,214	1	,073	1,297	,976	1,725	Grado	,304	,300	1,025	1	,311	1,355	,752	2,442	Complicaciones	-,217	,131	2,762	1	,097	,805	,623	1,040	Estadio			96,513	2	,000				pT3-4aN0 vs pT2N0	1,031	,156	43,474	1	,000	2,804	2,064	3,809	pT4b ó N+ vs pT2N0	1,729	,176	96,063	1	,000	5,638	3,989	7,967
-2 log de la verosimilitud basal	Global (puntuación)																																																																																																	
3550,337	-2 log de la verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.																																																																																														
	3427,758	123,659	7	,000																																																																																														
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)																																																																																											
							Inferior	Superior																																																																																										
Tratamiento	-,632	,140	20,419	1	,000	,532	,404	,699																																																																																										
Periodo	,110	,131	,710	1	,399	1,117	,864	1,444																																																																																										
Histología	,260	,145	3,214	1	,073	1,297	,976	1,725																																																																																										
Grado	,304	,300	1,025	1	,311	1,355	,752	2,442																																																																																										
Complicaciones	-,217	,131	2,762	1	,097	,805	,623	1,040																																																																																										
Estadio			96,513	2	,000																																																																																													
pT3-4aN0 vs pT2N0	1,031	,156	43,474	1	,000	2,804	2,064	3,809																																																																																										
pT4b ó N+ vs pT2N0	1,729	,176	96,063	1	,000	5,638	3,989	7,967																																																																																										

Modelo máximo y estudio de los términos de interacción de 1^{er} y 2^o orden

- Tras incorporar los términos de interacción de primer y segundo orden entre la variable Tratamiento y las variables de confusión, se mantuvo una mejoría estadísticamente significativa de la verosimilitud respecto a un modelo sin variables de control ($X_{Rao}^2 = 178.88$; $gl=25$; $p < 0.001$).

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
3396,328	178,885	25	,000

- No se encontró mejoría estadísticamente significativa al incluir los términos de interacción de segundo orden, por lo que quedan excluidos del modelo ($X_{LL}^2 = 19.88$; $gl=12$; $p = 0.069$).

-2 log de la verosimilitud	Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
3396,328	19,885	12	,069

- Sí hubo mejoría estadísticamente significativa al incluir los términos de interacción de primer orden ($X_{LL}^2 = 11.79$; $gl=3$; $p = 0.008$). Se encontró una **interacción significativa entre las variables Tratamiento y Estadio**.

-2 log de la verosimilitud	Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
3417,518	11,788	3	,008

Modelo si se elimina el término

	Chi-cuadrado de la pérdida	gl	Sig.
Tratamiento*Estadio	7,887	2	,019

Modelo de referencia

- El modelo de referencia, con las posibles variables de confusión y los términos de interacción quedó así:

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
3420,722	156,873	9	,000

MODELO DE REFERENCIA

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tratamiento	,184	,297	,384	1	,535	1,202	,672	2,152
Periodo	,121	,132	,840	1	,359	1,129	,871	1,463
Histología	,227	,147	2,397	1	,122	1,255	,941	1,672
Grado	,279	,301	,859	1	,354	1,321	,733	2,381
Complicaciones	-,222	,131	2,901	1	,089	,801	,620	1,034
Estadio			99,675	2	,000			
pT3N0 vs pT2N0	1,138	,177	41,124	1	,000	3,120	2,204	4,417
pT4b 0 N+ vs pT2N0	2,057	,212	94,491	1	,000	7,821	5,166	11,841
Tratamiento*Estadio			9,819	2	,007			
Tratamiento*pT3N0 vs pT2N0	-,799	,363	4,845	1	,028	,450	,221	,916
Tratamiento*pT4b 0 N+ vs pT2N0	-1,116	,356	9,809	1	,002	,328	,163	,659

Modelo explicativo reducido final

El modelo explicativo reducido final se obtuvo tras eliminar del modelo de referencia la variable periodo de tratamiento, lo cual permitió una estimación más precisa de e^B de la variable Tratamiento.

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
3421,570	156,137	8	,000

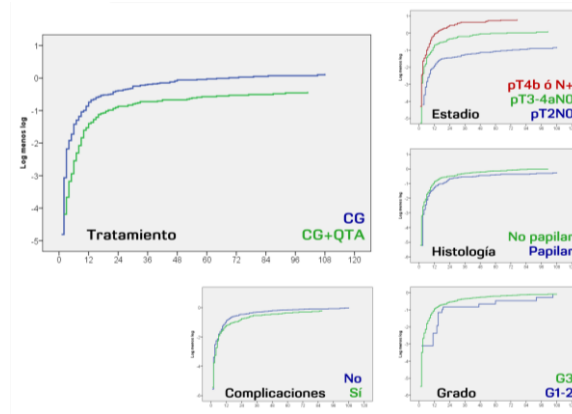
MODELO REDUCIDO FINAL

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tratamiento	,172	,297	,336	1	,562	1,188	,664	2,125
Estadio			99,744	2	,000			
pT3N0 vs pT2N0	1,123	,177	40,410	1	,000	3,073	2,174	4,343
pT4b 0 N+ vs pT2N0	2,061	,211	95,042	1	,000	7,857	5,191	11,892
Histología	,273	,138	3,925	1	,048	1,314	1,003	1,721
Grado	,267	,300	,790	1	,374	1,306	,725	2,352
Complicaciones	-,233	,130	3,216	1	,073	,792	,614	1,022
Tratamiento*Estadio			9,620	2	,008			
Tratamiento*pT3N0 vs pT2N0	-,761	,361	4,452	1	,035	,467	,230	,947
Tratamiento*pT4b 0 N+ vs pT2N0	-1,104	,356	9,620	1	,002	,331	,165	,666

Comprobación del supuesto de riesgos proporcionales

- La figura 19 muestra que la representación gráfica de las curvas LML: Ln [-LnS(t)], no demostró vulneración del principio de riesgos proporcionales.

Figura 19. Comprobación del supuesto de proporcionalidad para SLP.



- Tampoco se encontraron interacciones significativas entre las variables incluidas en el modelo y los tiempos de intervalo libre de enfermedad.

Interpretación

- La administración de QTA redujo significativamente el riesgo de recaída tras la cistectomía. El factor por el que se multiplica la tasa instantánea de riesgo de recaída cuando se administran QTA y el resto de valores de las otras variables permanece constante, depende del estadio AJCC 2010, y se puede calcular mediante la expresión:

$$HR: e^{0.172 \times \text{Tratamiento}} e^{-0.761 \times \text{Tratamiento} \times (\text{pT3-4aN0})} e^{-1.104 \times \text{Tratamiento} \times (\text{pT4b 0 N+})}$$

Estos resultados se resumen en la tabla 18.:

Tabla 18. Efecto de la QTA sobre el riesgo de recaída (1).

ESTADIO	Hazard Ratio CG / CG+QTA	IC 95%	
pT2abN0 (pII)	1.19	0.66	2.13
pT3-4aN0 (pIII)	0.56	0.37	0.84
pT2-4N+ (pIV)	0.39	0.27	0.58

- En pacientes **pT2NOMO**, la administración de **QTA no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la recaída** (HR: **1.19**, IC95%: 0.66 - 2.1).
- En pacientes **pT3-4aNOMO**, la administración de **QTA tuvo un efecto protector estadísticamente significativo sobre la recaída**, ya que multiplicó la tasa instantánea de riesgo de recidiva por 0.56 (HR: **0.56**, IC95%: 0.37 - 0.84).
- En pacientes **pT4b ó N+MO**, la administración de **QTA tuvo un efecto protector estadísticamente significativo sobre la recaída**, ya que multiplicó la tas instantánea de riesgo de recidiva por 0.39 (HR: **0.39**, IC95%: 0.27 - 0.58).

También se pudo calcular el incremento de riesgo en positivo de los pacientes que no recibieron QTA (tabla 19):

Tabla 19. Efecto de la QTA sobre el riesgo de recaída [2].

ESTADIO	Hazard Ratio CG / CG+QTA	IC 95%	
pT2abNO (pII)	0.84	0.47	1.50
pT3-4aNO (pIII)	1.80	1.19	2.72
pT2-4N+ (pIV)	2.54	1.73	3.73

- En pacientes **pT2NOMO**, la **no administración de QTA no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la tasa de riesgo recaída** (HR: **0.84**, IC95%: 0.47 - 1.50).
- En pacientes **pT3-4aNOMO**, la **no administración de QTA incrementó de forma significativa el riesgo recaída**, ya que multiplicó la tas instantánea de riesgo de recidiva por 1.80 (HR: **1.80**, IC95%: 1.19 - 2.72).
- En pacientes **pT4b ó N+**, la **no administración de QTA incrementó de forma significativa el riesgo recaída** ya que multiplicó la tas instantánea de riesgo de recidiva por 2.54 (HR: **2.54**, IC95%: 1.73 - 3.73).

NNT

La tabla 20 muestra el número de pacientes que fue necesario tratar (NNT) para evitar una recaída a 5 años, calculado en función de la probabilidad de SLP a 5 años del grupo tratado con CG solo, y el HR estimado para cada subgrupo de la variable estadio

Tabla 20. NNT para SLP.

ESTADIO	NNT	IC 95%	
pT2abNO (pII)	- 21	11	-5
pT3-4aNO (pIII)	5	3	16
pT2-4N+ (pIV)	4	2	8

- No hubo efecto significativo de la QTA en pacientes pT2NOMO

- En estadios **pT3aNO**, fue necesario tratar a **5 pacientes** [IC95%: 3 - 15 pacientes] **para evitar una recaída a 5 años**.
- En estadios **pT4b ó N+**, fue necesario tratar a **4 pacientes** [IC95%: 2 - 8 pacientes] **para evitar una recaída a 5 años**.

A partir del NNT, se pudo estimar que con esta estrategia **se evitó la recaída a 42 pacientes** de los 218 tratados [IC95%: 19 - 79].

Efecto del tipo de QTA

Por último, para valorar el efecto del tipo de QTA (MVAC o Platino-Gemcitabina) sobre la SLP en cada estadio, se recodificó la variable Tratamiento en otra variable con los siguientes valores: 0: No QTA, 1: MVAC, 2: Platino-Gemcitabina. Esta variable se incorporó al modelo final sustituyendo a la variable Tratamiento, y se calcularon los riesgos en cada estadio. Los resultados se resumen en la tabla 21.

Tabla 21. Efecto del tipo de QTA sobre el riesgo de recaída.

ESTADIO	Tipo de QTA	Hazard Ratio CG / CG+QTA	IC 95%	
pT2abNO (pII)	MVAC vs No QT	1.09	0.52	2.23
	PG vs No QT	1.34	0.58	3.13
pT3-4aNO (pIII)	MVAC vs No QT	0.67	0.38	1.18
	PG vs No QT	0.49	0.30	0.80
pT2-4N+ (pIV)	MVAC vs No QT	0.36	0.22	0.58
	PG vs No QT	0.41	0.27	0.63

MVAC: Metotrexate
, Vinblastina, Adriamicina, Cisplatino.
PG: Platino - Gemcitabina

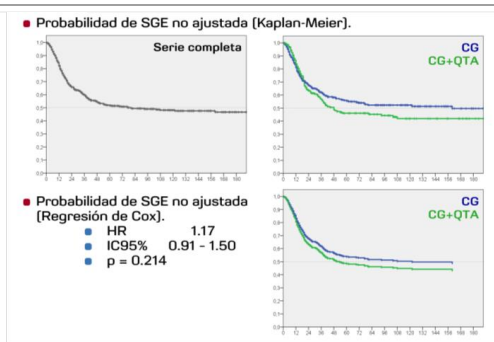
- **No se encontraron diferencias clínicamente relevantes** entre el efecto producido sobre la SLP por el esquema **MVAC** y el de la combinación de **Platino-Gemcitabina**.

4.10. SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECÍFICA (SGE): modelo “explicativo” del efecto de la QTA

Para el análisis del efecto de la QTA sobre la SGE (supervivencia global específica por cáncer de vejiga), se consideraron solo las muertes de pacientes con tumor activo. En el análisis, se incluyeron inicialmente las mismas variables seleccionadas en el apartado anterior, junto con la edad al diagnóstico. **Se excluyó de este análisis la variable Periodo**, que hace referencia al año del diagnóstico. Esta variable, podría tener influencia sobre la probabilidad de recaída por las diferencias en la técnica quirúrgica, los cuidados postoperatorios y el tipo de quimioterapia administrada, pero una vez aparecida la recaída, genera problemas de difícil interpretación pues identifica dos grupos en cada cohorte con distinta supervivencia en función simplemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico, y además ya hemos comprobado cómo después de 10 años prácticamente no hay recaídas ni muertes específicas por tumor. **Tampoco se consideró inicialmente en este análisis la variable “presencia de recaída”**, pues esta situación se asocia indefectiblemente con una muerte por tumor, y por lo tanto no es una variable discriminatoria para la supervivencia específica por tumor. Su inclusión en el análisis anularía la posibilidad de identificar el efecto de la QTA. No obstante, se incluirá en el modelo al final para comprobar este supuesto.

Supervivencia global específica: datos no ajustados

- Con una mediana de seguimiento de 104 meses, la mediana de SGE de fue de **80 meses** [IC95% no calculable] en la serie completa, **160 meses** [IC95% no calculable] en la cohorte de CG, y **48 meses** [11.7 - 84.3] para la de CG+QTA.



- A pesar de las diferencias en el estadio inicial y en otros factores pronósticos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en SG entre ambas cohortes. Este resultado induce a pensar en un posible efecto del tratamiento con QTA, y **hace necesario estimar un modelo multivariante explicativo del efecto de la QTA sobre la SG, ajustado por el del resto de variables confusoras y modificadoras del efecto.**

Modelo inicial con las potenciales variables de confusión

- Al incorporar las potenciales variables de confusión e interacción, el test Global demostró **una mejoría estadísticamente significativa de la verosimilitud del modelo respecto a un modelo sin variables de control** ($X_{Rao}^2 = 87,52$; $gl=7$; $p < 0.001$).

-2 log de la verosimilitud basal
3001,251

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
2914,183	87,518	7	,000

- En este modelo, **el tratamiento con QTA se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte por tumor** respecto a los tratados sólo con cirugía [HR: 0.57, IC 95%: 0.43 - 0.76, $p < 0.001$].

Modelo inicial sin términos de interacción

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tratamiento	-,564	,149	14,336	1	,000	,569	,425	,762
Histología	,253	,150	2,866	1	,090	1,288	,961	1,728
Grado	,434	,345	1,580	1	,209	1,544	,784	3,038
Complicaciones	-,165	,142	1,357	1	,244	,848	,642	1,119
Estadio			63,831	2	,000			
pT3-4aN0 vs pT2N0	-1,511	,191	62,881	1	,000	,221	,152	,321
pT4b ó N+ vs pT2N0	-,536	,156	11,727	1	,001	,585	,431	,795
Edad70	,122	,141	,747	1	,387	1,130	,856	1,491

Modelo máximo y estudio de los términos de interacción de 1er y 2º orden

- Tras incorporar los términos de interacción de primer y segundo orden entre la variable Tratamiento y las variables de confusión, se mantuvo una mejoría estadísticamente significativa de la verosimilitud respecto a un modelo sin variables de control ($X_{Rao}^2 = 130.25$; $gl=26$; $p < 0.001$).

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
2883,733	130,254	26	,000

- No se encontró mejoría estadísticamente significativa al incluir los términos de interacción de segundo orden, por lo que quedaron excluidos del modelo ($X_{LL}^2 = 17.64$; $gl=13$; $p = 0.172$).

-2 log de la verosimilitud	Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
2883,733	17,644	13	,172

- Sí hubo mejoría estadísticamente significativa al incluir los términos de interacción de primer orden ($X_{LL}^2 = 9.21$; $gl=2$; $p = 0.01$). Se encontró una **interacción significativa entre las variables Tratamiento y Edad (hasta 70 años o más de 70 años)**, ($X_{LL}^2 = 6.45$; $gl=1$; $p = 0.011$).

-2 log de la verosimilitud	Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
2904,970	9,213	2	,010

Modelo si se elimina el término			
	Chi-cuadrado de la pérdida	gl	Sig.
Tratamiento*Edad70	6,451	1	,011

Modelo de referencia

- El modelo de referencia, con las posibles variables de confusión y los términos de interacción quedó así:

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
2908,366	95,403	8	,000

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tratamiento	-,358	,172	4,341	1	,037	,699	,499	,979
Histología	,240	,149	2,576	1	,108	1,271	,948	1,703
Grado	,421	,346	1,488	1	,223	1,524	,774	3,000
Complicaciones	-,141	,142	,982	1	,322	,869	,658	1,148
Estadio			62,379	2	,000			
pT3-4aN0 vs pT2N0	,935	,170	30,175	1	,000	2,548	1,825	3,557
pT4b ó N+ vs pT2N0	1,493	,190	61,824	1	,000	4,448	3,066	6,453
Edad70	,397	,179	4,944	1	,026	1,488	1,048	2,112
Tratamiento*Edad70	-,695	,294	5,591	1	,018	,499	,280	,888

Modelo explicativo reducido final

- El modelo explicativo reducido final se obtuvo tras eliminar del modelo de referencia la variable de complicaciones

postquirúrgicas, lo que permitió una estimación más precisa de e^B de la variable Tratamiento y su interacción con Edad.

MODELO REDUCIDO FINAL

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tratamiento	-,346	,172	4,061	1	,044	,708	,506	,991
Edad70	,411	,179	5,300	1	,021	1,508	1,063	2,140
Histología	,255	,149	2,946	1	,086	1,290	,964	1,726
Grado	,407	,345	1,393	1	,238	1,503	,764	2,957
Estadio			61,630	2	,000			
pT34aN0 vs pT2N0	,928	,170	29,739	1	,000	2,529	1,812	3,530
pT4b ó N+ pT2N0	1,483	,190	61,096	1	,000	4,408	3,039	6,394
Tratamiento*Edad70	-,716	,293	5,957	1	,015	,489	,275	,868

- Siguiendo todos los pasos anteriores, **se ajustó otro modelo sin la variable edad**, que permite calcular de forma global el efecto de la QTA, independiente de la edad:

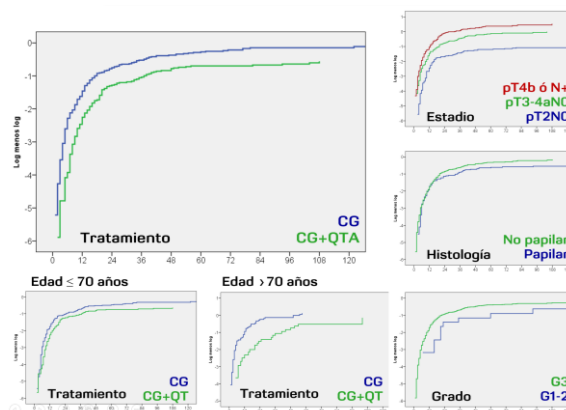
MODELO REDUCIDO FINAL 2

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tratamiento	-,567	,148	14,635	1	,000	,567	,424	,758
Histología	,309	,147	4,449	1	,035	1,362	1,022	1,816
Estadio			69,818	2	,000			
pT34aN0 vs pT2N0	1,013	,167	36,782	1	,000	2,754	1,985	3,821
pT4b ó N+ pT2N0	1,554	,188	68,359	1	,000	4,732	3,274	6,840

Comprobación del supuesto de riesgos proporcionales

- Todas las variables excepto la edad cumplieron el supuesto de riesgos proporcionales tanto en la representación gráfica de las curvas LML: $(\ln[-\ln S(t)])$, como el estudio de interacciones entre las variables y los tiempos de SGE.

Figura 20. Comprobación del supuesto de proporcionalidad para SGE.



- La variable edad tuvo que modelarse de forma estratificada para cumplir los supuestos del modelo.

Interpretación

- La administración de QTA redujo significativamente el riesgo de muerte específica por tumor. El factor por el que se multiplicó la tasa instantánea de riesgo de muerte específica por tumor cuando se administró QTA y el resto de valores de las otras variables permanecieron constantes, fue **diferente en función de la edad del paciente al diagnóstico** (hasta 70

años o más de 70 años], y se puede calcular mediante la expresión:

$$\text{HR: } e^{-0.346 \times \text{Tratamiento}} e^{-0.716 \times \text{Tratamiento} \times \text{Edad}70}$$

Estos resultados se resumen en la tabla 22:

Tabla 22. Efecto de la QTA sobre el riesgo de muerte específica por tumor (1).

Edad al diagnóstico	Hazard Ratio CG / CG+QTA	IC 95%	
Edad ≤ 70 años	0.71	0.51	0.99
Edad > 70 años	0.35	0.21	0.58

- En pacientes **con 70 años o menos**, la administración de **QTA tuvo un efecto protector estadísticamente significativo sobre la muerte por tumor**, ya que multiplicó la tasa instantánea de riesgo de muerte por tumor por 0.71 [HR: **0.71**, IC95%: 0.51 - 0.99].
- En pacientes **con más de 70 años**, la administración de **QTA tuvo un mayor efecto protector también estadísticamente significativo, sobre la muerte por tumor**, ya que multiplicó la tasa instantánea de riesgo de muerte por tumor por 0.35 [HR: **0.35**, IC95%: 0.21 - 0.58].

Calculando el incremento de riesgo en positivo de los pacientes que no recibieron QTA obtuvimos los siguientes valores (tabla 23):

Tabla 23. Efecto de la QTA sobre el riesgo de muerte específica por tumor (2).

Edad al diagnóstico	Hazard Ratio CG / CG+QTA	IC 95%	
Edad ≤ 70 años	1.41	1.01	1.98
Edad > 70 años	2.89	1.74	4.81

- En pacientes **con 70 años o menos**, la **no administración de QTA incrementó de forma estadísticamente no significativa el riesgo de muerte por tumor**, ya que multiplicó la tasa instantánea de riesgo de muerte por tumor por 1.41 [HR: **1.41**, IC95%: 1.01 - 1.98].
- En pacientes **con más de 70 años**, la **no administración de QTA incrementó de forma estadísticamente significativa el riesgo de muerte por tumor**, ya que multiplicó la tasa instantánea de riesgo de muerte por tumor por 2.89 [HR: **2.09**, IC95%: 1.74 - 4.81].

De acuerdo con el modelo 2, **cuando no se considera la edad** el riesgo de muerte por tumor asociado al tipo de tratamiento sería:

	Hazard Ratio CG+QTA / CG	IC 95%	
QT adyuvante	0.57	0.42	0.76

- **La administración de QTA tuvo un efecto protector y redujo el riesgo de muerte específica por tumor de forma estadísticamente significativa**, ya que multiplicó la tasa instantánea de riesgo de muerte por tumor por 0.57 [HR: 0.57, IC95%: 0.42 - 0.76].

Dicho de otro modo:

	Hazard Ratio CG / CG+QTA	IC 95%	
QT adyuvante	1.76	1.32	2.36

- **La no administración de QTA incrementó de forma estadísticamente significativa el riesgo de muerte específica por tumor**, ya que multiplicó la tasa instantánea de riesgo de muerte por tumor por 1.76 [HR: 1.76, IC95%: 1.32 - 2.36]

NNT

La tabla 24 muestra el **número de pacientes que fue necesario tratar (NNT) para evitar una muerte por tumor a 5 años**, calculado en función de la probabilidad de SGE a 5 años del grupo tratado con CG solo, y el HR estimado para cada subgrupo de la variable Edad:

Tabla 24. NNT para SGE.

Edad al diagnóstico	NNT	IC 95%	
Edad ≤ 70 años	11	6	334
Edad > 70 años	3	2	5

- En pacientes **hasta 70 años**, fue necesario tratar a **11 pacientes** [IC95%: 6 - 334 pacientes] **para evitar una muerte por tumor a 5 años**.
- En pacientes **mayores de 70 años**, fue necesario tratar a **3 pacientes** [IC95%: 2 - 5 pacientes] **para evitar una muerte por tumor a 5 años**.

De acuerdo con el modelo 2, **cuando no se considera la edad**:

	NNT	IC 95%	
QT adyuvante	6	4	12

- Globalmente, fue necesario tratar con QTA a **6 pacientes** [IC95%: 4 -12 pacientes] **para evitar una muerte por tumor a 5 años**.

A partir del NNT, se pudo estimar que con esta estrategia **se evitó la muerte por tumor de 36 pacientes** de los 218 tratados (IC95%: 18 - 54).

Efecto de la recaída sobre la SGE

Como análisis adicional se incluyó en el modelo la información sobre la presencia de recaída y su tratamiento, que fueron incluidas en forma de una **variable compuesta y con valores variables dependientes de tiempo**, pues su efecto solo se hace presente si hay recaída y sólo desde el momento de la recaída, sin afectar en nada al modelo durante el periodo previo a la recaída. Con esta estrategia se comprobó matemáticamente que **la**

MODELO REDUCIDO FINAL CON INFORMACION SOBRE LA RECAIDA Y SU TRATAMIENTO

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tratamiento	,066	,176	,141	1	,707	1,068	,757	1,508
Edad70	,266	,205	1,685	1	,194	1,305	,873	1,950
Histología	-,140	,167	,699	1	,403	,869	,626	1,207
Grado	,280	,402	,485	1	,486	1,323	,602	2,906
Estadio			1,677	2	,432			
pT3-4aN0 vs pT2N0	-,227	,187	1,471	1	,225	,797	,553	1,150
pT4b ó N+ vs pT2N0	-,065	,198	,109	1	,742	,937	,635	1,382
Recaída y tratamiento activo vs no recaída	6,201	,716	74,921	1	,000	493,454	121,171	2009,533
Recaída y tratamiento paliativo vs no recaída	7,550	,719	110,265	1	,000	1901,395	464,548	7782,411
Tratamiento*Edad70	-,335	,330	1,027	1	,311	,715	,374	1,367

presencia de recaída (y su tratamiento), fue el factor más importante para la SGE, ya que esta situación se considera incurable y conlleva, con escasas excepciones, con un evento seguro de muerte por tumor. La presencia de recaída incrementó el riesgo de muerte por tumor por 493.5 cuando hubo recaída y se administró tratamiento activo (HR: 493.5, IC95% 121.2 - 2009.5), y por 1901.4 cuando hubo recaída y se administró solo tratamiento paliativo (HR: 1901.4, IC95% 464.5 - 7782.4).

Dicho de otro modo, **una vez que aparece la recaída, la información sobre el estadio, la histología, el grado, la edad o el tipo de tratamiento recibido previamente es irrelevante**. Por lo tanto, **probablemente el efecto de la QTA sobre la SGE se deba a su efecto de reducción del riesgo de recaída**.

Finalmente, Por la importancia de esta variable, su inclusión en el análisis inicial no hubiera permitido analizar adecuadamente el efecto del tipo de tratamiento y resto de factores sobre la SGE.

Efecto del tipo de QTA

Por último, para valorar el efecto del tipo de QTA (MVAC o Platino-Gemcitabina) sobre la SGE en cada estadio, se recodificó la variable Tratamiento en otra variable con los siguientes valores: 0: No QTA, 1: MVAC, 2: Platino-Gemcitabina. Esta variable se incorporó al modelo final sustituyendo a la variable Tratamiento, y se calcularon los riesgos para cada grupo de edad. Los resultados aplicados a los dos modelos mencionados previamente se resumen en la tabla 25:

Tabla 25. Efecto del tipo de QTA sobre el riesgo de muerte específica por tumor.

ESTADIO		Hazard Ratio CG / CG+QTA	IC 95%	
Edad ≤ 70 años	MVAC vs No QT	0.72	0.48	1.07
	PG vs No QT	0.68	0.46	1.03
Edad > 70 años	MVAC vs No QT	0.27	0.08	0.87
	PG vs No QT	0.36	0.21	0.62

Tipo de QT	Hazard Ratio CG / CG+QTA	IC 95%	
MVAC vs No QT	0.60	0.42	0.86
PG vs No QT	0.55	0.39	0.76

MVAC: Metotrexate, Vinblastina, Adriamicina, Cisplatino.

PG: Platino - Gemcitabina

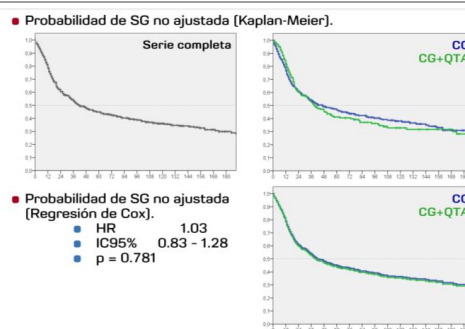
- **No se encontraron diferencias clínicamente relevantes** entre el efecto producido sobre la SGE por el esquema **MVAC** y el de la combinación de **Platino-Gemcitabina**.

4.11. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG): modelo “explicativo” del efecto de la QTA

Para el análisis del efecto de la QTA sobre la SG [supervivencia global], se consideraron las muertes de pacientes por cualquier causa y con o sin tumor activo. En el análisis, se incluyeron inicialmente las mismas variables seleccionadas para la SGE. También aquí **se excluyeron inicialmente de este análisis las variables Periodo y presencia de recaída**, por los mismos motivos expuestos en el análisis de SGE., aunque esta última se incorporará al final.

Supervivencia global. Datos no ajustados.

- Con una mediana de seguimiento de 104 meses, la mediana de SG de fue de **42 meses** (IC95%: 32.2 - 51.8) en la serie completa, **47 meses** (29.5 - 64.5) en la cohorte de CG, y **40 meses** (29.1 - 50.9) para la de CG+QTA.



- A pesar de las diferencias en el estadio inicial y en otros factores pronósticos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en SG entre ambas cohortes. Este resultado induce a pensar en un posible efecto del tratamiento con QTA, y hace necesario estimar un modelo multivariante explicativo del efecto de la QTA sobre la SG, ajustado por el del resto de variables confusoras y modificadoras del efecto.

Modelo inicial con las potenciales variables de confusión

- Al incorporar las potenciales variables de confusión e interacción, el test Global demostró **una mejoría estadísticamente significativa de la verosimilitud del modelo respecto a un modelo sin variables de control** [$X_{\text{Rao}}^2 = 90,881$; gl=7; $p < 0.001$].

-2 log de la verosimilitud basal	-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)		
		Chi-cuadrado	gl	Sig.
3953,428	3863,585	90,881	7	,000

- En este modelo, **el tratamiento con QTA se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte respecto a los tratados sólo con cirugía** [HR: 0.57, IC 95%: 0.44 - 0.74, $p < 0.001$].

MODELO INICIAL SIN TERMINOS DE INTERACCION

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tratamiento	-,559	,131	18,062	1	,000	,572	,442	,740
Histología	,134	,124	1,172	1	,279	1,143	,897	1,458
Grado	,435	,277	2,465	1	,116	1,546	,897	2,662
Complicaciones	-,044	,118	,138	1	,710	,957	,759	1,207
Estadio			60,391	2	,000			
pT3-4aN0 vs pT2N0	-1,243	,164	57,432	1	,000	,288	,209	,398
pT4b ó N+ vs pT2N0	-,427	,140	9,283	1	,002	,652	,496	,859
Edad70	,328	,123	7,149	1	,008	1,388	1,091	1,764

Modelo máximo y estudio de los términos de interacción de 1^{er} y 2^o orden

- Tras incorporar los términos de interacción de primer y segundo orden entre la variable Tratamiento y las variables de confusión, se mantuvo una mejoría estadísticamente significativa de la verosimilitud respecto a un modelo sin variables de control ($X_{Rao}^2 = 131.18$; $gl=26$; $p < 0.001$).

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
3837,650	131,181	26	,000

- No se encontró mejoría estadísticamente significativa al incluir los términos de interacción de segundo orden, por lo que quedaron excluidos del modelo ($X_{LL}^2 = 12.76$; $gl=13$; $p = 0.467$).

-2 log de la verosimilitud	Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
3837,650	12,756	13	,467

- Sí hubo mejoría estadísticamente significativa al incluir los términos de interacción de primer orden ($X_{LL}^2 = 7.11$; $gl=2$; $p = 0.029$). Se encontró una **interacción significativa entre las variables Tratamiento y Edad (hasta 70 años o más de 70 años)**, ($X_{LL}^2 = 4.91$; $gl=1$; $p = 0.027$).

-2 log de la verosimilitud	Cambio desde el bloque anterior			Modelo si se elimina el término			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Eliminado	Chi-cuadrado de la pérdida	gl	Sig.
3856,474	7,111	2	,029	Edad70	4,910	1	,027

Modelo de referencia

- El modelo de referencia, con las posibles variables de confusión y los términos de interacción quedó así:

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
3859,084	97,918	8	,000

MODELO DE REFERENCIA

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tratamiento	-,395	,152	6,747	1	,009	,674	,500	,908
Histología	,126	,124	1,045	1	,307	1,135	,891	1,446
Grado	,424	,277	2,339	1	,126	1,528	,887	2,632
Complicaciones	-,023	,119	,039	1	,844	,977	,774	1,233
Estadio			58,929	2	,000			
pT3-4aN0 vs pT2N0	,786	,140	31,362	1	,000	2,195	1,667	2,890
pT4b ó N+ vs pT2N0	1,229	,163	56,656	1	,000	3,418	2,482	4,708
Edad70	,527	,153	11,937	1	,001	1,695	1,256	2,286
Tratamiento*Edad70	-,524	,250	4,382	1	,036	,592	,363	,967

Modelo explicativo reducido final

- El modelo explicativo reducido final se obtuvo tras eliminar del modelo de referencia la variable de complicaciones postquirúrgicas, lo que permitió una estimación más precisa de e^B de la variable Tratamiento y su interacción con Edad.

MODELO REDUCIDO FINAL

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tratamiento	-,365	,151	5,848	1	,016	,694	,517	,933
Edad70	,548	,151	13,230	1	,000	1,729	1,287	2,322
Estadio			64,049	2	,000			
pT3-4aN0 vs pT2N0	,808	,140	33,366	1	,000	2,243	1,705	2,951
pT4b ó N+ vs pT2N0	1,276	,162	61,701	1	,000	3,582	2,605	4,924
Tratamiento*Edad70	-,547	,249	4,811	1	,028	,579	,355	,943

- Siguiendo todos los pasos anteriores, se ajustó otro **modelo sin la variable edad**, que permite calcular de forma global el efecto de la QTA, independiente de la edad.

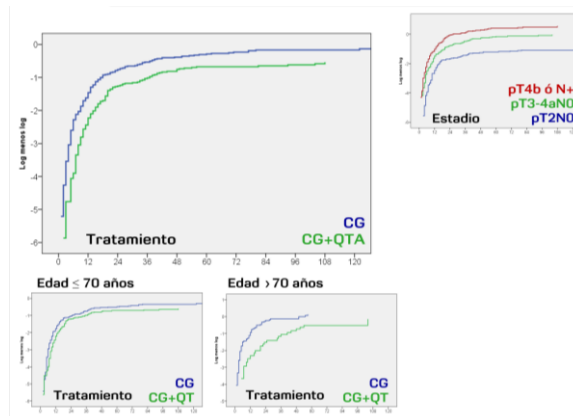
MODELO FINAL REDUCIDO 2

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tratamiento	-,556	,130	18,233	1	,000	,574	,444	,740
Estadio			75,370	2	,000			
pT3-4aN0 vs pT2N0	,906	,137	43,659	1	,000	2,474	1,891	3,236
pT4b ó N+ vs pT2N0	1,352	,161	70,386	1	,000	3,865	2,818	5,300

Comprobación del supuesto de riesgos proporcionales

- Todas las variables excepto la edad cumplieron el supuesto de riesgos proporcionales tanto en la representación gráfica de las curvas LML: $(\ln[-\ln S(t)])$, como el estudio de interacciones entre las variables y los tiempos de SGE.

Figura 21. Comprobación del supuesto de proporcionalidad para SLP.



- La variable edad tuvo que modelarse de forma estratificada para cumplir los supuestos del modelo.

Interpretación

- La administración de QTA redujo significativamente el riesgo de muerte. El factor por el que se multiplicó la tasa instantánea de riesgo de muerte tumor cuando se administró QTA y el resto de valores de las otras variables permanecieron constantes, fue **diferente en función de la edad del paciente al diagnóstico** (hasta 70 años o más de 70 años), y se puede calcular mediante la expresión:

$$HR: e^{-0.365 \times \text{Tratamiento}} e^{-0.547 \times \text{Tratamiento} \times \text{Edad}70}$$

Estos resultados se resumen en la tabla 26:

Tabla 26. efecto de la QTA sobre el riesgo de muerte (1).

EDAD al diagnóstico	Hazard Ratio CG / CG+QTA	IC 95%	
Edad ≤ 70 años	0.69	0.52	0.93
Edad > 70 años	0.40	0.26	0.62

- En pacientes **con 70 años o menos**, la administración de **QTA tiene un efecto protector estadísticamente significativo sobre la muerte por tumor**, ya que multiplica la tasa instantánea de riesgo de muerte por tumor por 0.69 (**HR: 0.69**, IC95%: 0.52 - 0.93).
- En pacientes **con más de 70 años**, la administración de **QTA tiene un efecto protector estadísticamente significativo e incluso superior, sobre la muerte**, ya que multiplica la tasa instantánea de riesgo de muerte por tumor por 0.40 (**HR: 0.40**, IC95%: 0.261 - 0.62).

Calculando el incremento de riesgo en positivo de los pacientes que no recibieron QTA obtuvimos los siguientes valores (tabla 27):

Tabla 27. Efecto de la QTA sobre el riesgo de muerte específica por tumor (2).

EDAD al diagnóstico	Hazard Ratio CG / CG+QTA	IC 95%	
Edad ≤ 70 años	1.44	1.07	1.94
Edad > 70 años	2.49	1.62	3.83

- En pacientes **con 70 años o menos**, la **no administración** de **QTA incrementó de forma estadísticamente significativa el riesgo de muerte**, ya que multiplica la tasa instantánea de riesgo de muerte por 1.44 (**HR: 1.44**, IC95%: 1.07 - 1.94).
- En pacientes **con más de 70 años**, la **no administración** de **QTA tuvo un efecto protector estadísticamente significativo e incluso superior, sobre la muerte**, ya que multiplicó la tasa instantánea de riesgo de muerte por 2.49 (**HR: 2.49**, IC95%: 1.62 - 3.83).

De acuerdo con el modelo 2, **cuando no se considera la edad** el riesgo de muerte por tumor asociado al tipo de tratamiento sería:

	Hazard Ratio CG+QTA / CG	IC 95%	
QT adyuvante	0.57	0.44	0.74

- **La administración de QTA tuvo un efecto protector y redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de muerte**, ya que multiplicó la tasa instantánea de riesgo de muerte por 0.57 (**HR: 0.57**, IC95%: 0.44 - .74).

Dicho de otro modo:

	Hazard Ratio CG / CG+QTA	IC 95%	
QT adyuvante	1.74	1.35	2.25

- La no administración de QTA incrementó de forma estadísticamente significativa el riesgo de muerte, ya que multiplicó la tasa instantánea de riesgo de muerte por 1.74 [HR: 1.74, IC95%: 1.35 - 2.25].

NNT

La tabla 28 muestra el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para evitar una muerte a 5 años, calculado en función de la probabilidad de SG a 5 años del grupo tratado con CG solo, y el HR estimado para cada subgrupo de la variable Edad:

Tabla 28. NNT para SG.

EDAD al diagnóstico	NNT	IC 95%	
Edad ≤ 70 años	9	5	41
Edad > 70 años	3	2	6

- En pacientes hasta 70 años, es necesario tratar a 9 pacientes [IC95%: 5 - 41 pacientes] para evitar una muerte a 5 años.
- En estadios mayores de 70 años, es necesario tratar a 3 pacientes [IC95%: 2 - 6 pacientes] para evitar una muerte a 5 años.

De acuerdo con el modelo 2, cuando no se considera la edad:

	NNT	IC 95%	
QT adyuvante	6	4	10

- Globalmente, necesario tratar con QTA a 6 pacientes [IC95%: 4 -10 pacientes] para evitar una muerte a 5 años.

A partir del NNT, se pudo estimar que con esta estrategia se evitó la muerte de 36 pacientes de los 218 tratados [IC95%: 22 - 54].

Efecto de la recaída

Como análisis adicional se incluyó en el modelo la información sobre la presencia de recaída y su tratamiento, que fueron incluidas en forma de una variable compuesta y con valores variables dependientes de tiempo, pues su efecto se hace presente sólo si hay recaída y sólo a partir del momento de la recaída, sin afectar en nada al modelo durante el periodo previo a la recaída.

MODELO REDUCIDO CON INFORMACION SOBRE EL TRATAMIENTO Y LA RECAIDA

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tratamiento	-,157	,152	1,062	1	,303	,855	,635	1,152
Edad70	,387	,168	5,304	1	,021	1,472	1,059	2,046
Estadio			1,916	2	,384			
pT3-4aN0 vs pT2N0	,100	,155	,417	1	,518	1,105	,816	1,496
pT4b ó N+ vs pT2N0	,236	,171	1,897	1	,168	1,266	,905	1,770
Recaída y tratamiento activo vs no recaída	2,619	,156	281,466	1	,000	13,723	10,106	18,635
Recaída y tratamiento paliativo vs no recaída	3,978	,169	554,571	1	,000	53,406	38,354	74,366
Tratamiento*Edad70	-,171	,268	,408	1	,523	,843	,498	1,425

Con esta estrategia se comprobó matemáticamente que **la presencia de recaída (y su tratamiento), fue el factor más importante para la SG**, ya que esta situación se considera incurable y conlleva, con escasas excepciones, con un evento seguro de muerte. La presencia de recaída incrementó el riesgo de muerte por 13.7 **cuando se administró tratamiento activo (HR: 13.7, IC95% 10.1 - 18.6)**, y por 53.4 **cuando se administró solo tratamiento paliativo (HR: 53.4, IC95% 38.4 - 74.4)**.

Dicho de otro modo, **una vez que aparece la recaída, la información sobre el estadio, la histología, el grado, la edad o el tipo de tratamiento recibido previamente es irrelevante**. Por lo tanto, **probablemente el efecto de la QTA sobre la SG se deba a su efecto de reducción del riesgo de recaída**.

Finalmente, Por la importancia de esta variable, su inclusión en el análisis inicial no hubiera permitido analizar adecuadamente el efecto del tipo de tratamiento y resto de factores sobre la SG.

Efecto del tipo de QTA

Por último, para valorar el efecto del tipo de QTA (MVAC o Platino-Gemcitabina) sobre la SG en cada grupo de edad, se recodificó la variable Tratamiento en otra variable con los siguientes valores: 0: No QTA, 1: MVAC, 2: Platino-Gemcitabina. Esta variable se incorporó al modelo final sustituyendo a la variable Tratamiento, y se calcularon los riesgos para cada grupo de edad. Los resultados aplicados a los dos modelos mencionados previamente se resumen en la tabla 29:

Tabla 29. Efecto del tipo de QTA sobre el riesgo de muerte específica por tumor.

Edad al diagnóstico	Tipo de QT	Hazard Ratio CG / CG+QTA	IC 95%	
Edad ≤ 70 años	MVAC vs No QT	0.69	0.48	0.97
	PG vs No QT	0.71	0.49	1.03
Edad > 70 años	MVAC vs No QT	0.57	0.27	1.22
	PG vs No QT	0.37	0.23	0.59

	Tipo de QT	Hazard Ratio CG / CG+QTA	IC 95%	
Todas las edades	MVAC vs No QT	0.59	0.43	0.82
	PG vs No QT	0.56	0.41	0.75

- Con esos datos **no se puede afirmar que existan diferencias clínicamente relevantes** entre el efecto producido por el esquema **MVAC** y la combinación de **Platino-Gemcitabina**.

5. DISCUSIÓN

5.1. RELEVANCIA DEL PROBLEMA Y ENTORNO HISTÓRICO

Tal y como se explica en la introducción de este trabajo, las cifras de incidencia acumulada estandarizadas por edad, sitúan a España como el tercer país europeo con mayor incidencia [20.7/10⁵ habitantes/año], y también el tercero en mortalidad [6.5/10⁵ habitantes /año]. Aproximadamente un 75% de los pacientes debutan con enfermedad no musculoinfiltrante, con alta tendencia a la recidiva, y que requiere tratamientos locales de repetición y seguimiento de por vida. Un 25% -30% de ellos finalmente progresan o bien debutan como carcinoma infiltrante de la pared muscular de la vejiga o “**musculo infiltrante**” [CVMI]. El tratamiento estándar para estos pacientes es la **cistectomía radical** o en su defecto la radioterapia radical, sin perjuicio de que algunos pacientes puedan beneficiarse de tratamientos más conservadores.

Sin embargo con el tratamiento local globalmente solo se curan un 50% de los pacientes, de forma que la mortalidad a 5 años oscila entre el 33 -73% según las series, en función de la extensión tumoral en los pacientes incluidos^{99,100}, lo cual es debido principalmente a la existencia de enfermedad micrometastásica en el momento del tratamiento local de la enfermedad supuestamente localizada. Por este motivo se desarrolló el concepto de **terapia sistémica perioperatoria**, cuyo objetivo es erradicar los depósitos de micrometástasis, administrada bien antes de la cirugía (“quimioterapia neoadyuvante”) o después de ella (“quimioterapia adyuvante”). En los años 80, se abrió un debate sobre cuál de estos dos abordajes pudiera ser más beneficioso para los pacientes.

Los defensores de la **quimioterapia neoadyuvante** se basaban en las ventajas teóricas de un tratamiento precoz de la enfermedad micrometastásica, y en la posibilidad de aumentar la resecabilidad de los pacientes con tumores localmente más avanzados. Sin embargo, es muy difícil asegurar el estadio real de un paciente en base a la estadificación clínica, pues un 50% tienen más enfermedad en la pieza quirúrgica que la detectada por métodos clínicos, y un 18% son infraestadificados tras la cistectomía¹⁰¹. Por otro lado, existe el riesgo de retrasar la aplicación del tratamiento estándar durante unos meses, lo cual es importante si consideramos que un 40% de los pacientes no responden a la quimioterapia, y que un retraso desde el diagnóstico hasta la cirugía de 3 o más meses tiene un impacto negativo en la SG.

La eficacia de este abordaje quedó inicialmente establecida en 2003, tras un meta-análisis de 11 ensayos aleatorizados y 2688 pacientes, que comparaban quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino seguida de cistectomía radical frente sólo cistectomía radical. La administración de la poliquimioterapia en basada en cisplatino demostró un beneficio significativo en supervivencia global (HR 0.87, IC95% 0.78 - 0.98, p = 0.016), con una reducción del 13% en el riesgo de muerte; y un beneficio absoluto del 5% a 5 años desde el 45% al 50%. Este efecto se observó independientemente del tipo de tratamiento local realizado, y no varió entre los subgrupos de pacientes. Se demostró además un menor riesgo de recurrencia (HR 0.81; IC 95%: 0.74 - 0.90), que se tradujo en un beneficio absoluto del 7% en supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, el HR con todos los ensayos, incluidos los que utilizaron cisplatino en monoterapia, mostró sólo una tendencia hacia mayor supervivencia a favor de la quimioterapia neoadyuvante, que no fue estadísticamente significativa (HR = 0.91, IC 95% 0.83-1.01, p = 0.084). Por tanto, aunque la quimioterapia de combinación basada en platino fue beneficiosa, no se pudo demostrar la eficacia del platino como agente único. De hecho, hubo una diferencia significativa en el efecto observado entre estos dos subgrupos de ensayos (p = 0,044)^{102, 103}.

El ensayo fase III INT-0080 incluyó 307 pacientes con carcinoma urotelial de vejiga cT2-4a, que fueron aleatorizados a recibir 6 ciclos del esquema MVAC seguido de

cistectomía radical o cirugía sola¹⁰⁴. La administración de MVAC produjo un aumento estadísticamente significativo en la tasa de remisiones completas patológicas [38% vs 15%], y una tendencia hacia una mejor supervivencia global [mediana: 77 meses frente a 46 meses, con una probabilidad de supervivencia global a 5 años el 57% frente al 43% [p = 0.06 bilateral]. Se observó también una importante toxicidad grado 3-4, particularmente neutropenia [57%], estomatitis [10%], y emesis [6%].

El otro gran estudio de quimioterapia neoadyuvante fue llevado a cabo por la EORTC¹⁰⁵. En este estudio fase III, 976 pacientes con tumores T2-T4aNO-NXMO de alto grado fueron aleatorizados a recibir o no 3 ciclos del esquema CMV antes del tratamiento local elegido por cada institución [cistectomía radical o radioterapia]. La administración de CMV resultó en una tasa de respuestas completa patológicas del 33%. En una actualización posterior con una mediana de seguimiento de 8 años, CMV se asoció con una reducción en el riesgo de muerte en comparación con el tratamiento local solo (HR 0.84; IC 95%: 0.72 -0.99, p = 0.037), lo que se corresponde con una mejoría absoluta en la supervivencia global a 10 años del 6% [del 30% al 36%]. La mortalidad asociada a quimioterapia fue del 1%, y la asociada a cistectomía del 3.7%¹⁰⁶.

Finalmente debe mencionarse, que desde la incorporación del esquema cisplatino - gemcitabina como estándar para la enfermedad metastática, su uso se ha generalizado también en el contexto neoadyuvante. Sin embargo, algunas cuestiones no quedaron suficientemente resueltas.

Por un lado, estos esquemas no son adecuados para pacientes que presentan insuficiencia renal, salvo que esta sea debida a una obstrucción ureteral y pueda ser corregida con la colocación de un catéter endoureteral o una nefrostomía percutánea. En caso contrario, se podría sustituir el cisplatino por carboplatino, sin embargo no hay resultados definitivos que apoyen esta estrategia. De hecho los datos sugieren que carboplatino es inferior a cisplatino. En un ensayo de fase II realizado por el Eastern Cooperative Oncology Group, carboplatino como fármaco único se asoció con una baja tasa de respuesta y una mediana de supervivencia global de sólo cinco meses¹⁰⁷. Sin embargo otros estudios posteriores que evaluaron la combinación con paclitaxel¹⁰⁸ o gemcitabina¹⁰⁹, mostraron alrededor de un 30% de respuestas patológicas. A pesar de ello, en la actualidad no es posible recomendar la combinación de carboplatino en la estrategia neoadyuvante.

Por otro lado, no existen comparaciones directas entre los diferentes esquemas de quimioterapia neoadyuvante, y los estudios retrospectivos tampoco han identificado una diferencia sustantiva entre los distintos esquemas. El mayor de ellos fue un estudio retrospectivo, internacional de 19 centros en América del Norte y Europa, que analizó los resultados en 935 pacientes [cT2-T4a, cNO] tratados con quimioterapia neoadyuvante. Un 64% recibieron cisplatino - gemcitabina, un 20% MVAC, y un 15% otros regímenes. No hubo diferencias significativas en la tasa de respuesta patológica completa entre los dos primeros [23,9% y 24,5%, respectivamente]. Estos porcentajes fueron inferiores a los observados en el ensayo INT-0800 con MVAC, pero probablemente debido a diferencias en las características de los pacientes [práctica clínica habitual]¹¹⁰. En otro estudio también multicéntrico y retrospectivo¹¹¹ de 28 centros, se incluyeron 212 pacientes cT2-4aNOMO, 146 tratados con cisplatino - gemcitabina y 66 tratados con MVAC, un 77% de los cuales con el esquema de dosis densas. La respuesta completa patológica fue del 29% en la cohorte MVAC y el 31% en la cohorte de cisplatino - gemcitabina [odds ratio ajustada por el "propensity score": 0,91; IC 95%: 0.48-1.72; p = 0.77]. El HR de supervivencia global de MVAC frente GC ajustados por el "propensity score" no fue estadísticamente significativa (HR: 0.78; IC 95%: 0.40-1.54; p = 0.48).

Para complicar más el escenario, recientemente se han empezado a utilizar en neoadyuvancia esquemas denominados de “dosis densas”, que han mostrado su utilidad en la enfermedad metastásica. Dos estudios han evaluado el esquema MVACdd. En el primero se incluyeron 39 pacientes [43% con enfermedad N1] que recibieron 4 ciclos de MVACdd. Un 95 % completaron los 4 ciclos previstos. La tasa de infraestadificación patológica hasta \leq pT1N0M0 fue del 49%, y un 28% alcanzaron respuesta completa patológica¹¹². Un segundo estudio incluyó a 40 pacientes evaluables [7% con enfermedad N1] que fueron tratados con 3 ciclos de MVACdd. La tasa de remisiones completas patológicas fue del 38%, y en otro 14% se consiguió infraestadificación hasta enfermedad no músculo invasiva¹¹³. De nuevo la obtención de respuesta patológica se asoció con una prolongación significativa de la supervivencia libre de enfermedad y global. En ambos casos la tolerancia fue buena, aunque se precisó la administración profiláctica de GCSF. Estos estudios demuestran que MVACdd es activo como tratamiento neoadyuvante, con la ventaja de reducir de forma importante el intervalo de tiempo hasta la realización de cistectomía, y se asocia con una mejor tolerancia. Sin embargo, estos datos provienen de estudios pequeños, tienen la posibilidad de sesgo de selección de los casos, y están limitados por la falta de ensayos aleatorios para evaluar su equivalencia en comparación con la terapia estándar MVAC en el entorno neoadyuvante. Un estudio fase II, que incluyó 31 pacientes con estadios cT2-T4a, cN0-N1 tratados con 3 ciclos de la combinación de cisplatino gemcitabina a dosis densas¹¹⁴, fue cerrado precozmente por toxicidad cardiovascular, pero obtuvo un porcentaje de pT0 del 32% [IC del 95%: 16-48%].

Por tanto, y en conclusión los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante, deben ser tratados con esquemas de poliquimioterapia basados en cisplatino. Sin embargo, en la actualidad no existen estudios aleatorizados que comparen entre sí los diferentes esquemas utilizados.

Además y a pesar del claro beneficio obtenido, y de su recomendación en las distintas guías terapéuticas, **la estrategia de utilización de quimioterapia perioperatoria, ya sea neoadyuvante o adyuvante no se ha implementado de forma masiva entre la comunidad uro-oncológica**. La mayoría de los detractores de esta estrategia argumentan que esto es debido a la ausencia de un esquema estándar, y al retraso que supone la demora en la realización del tratamiento quirúrgico radical con la estrategia neoadyuvante, en una población que además tiene una media de edad avanzada, y con frecuencia presenta múltiples comorbilidades renales y cardíacas que dificultan la administración del tratamiento.

Pero esto no solo es así en nuestro medio. En una publicación reciente¹¹⁵, se analizaron las **tendencias temporales de utilización de quimioterapia perioperatoria (neoadyuvante o adyuvante)** en una cohorte representativa de pacientes con carcinoma vesical musculoinfiltrante. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo para identificar los factores asociados con la administración de quimioterapia perioperatoria, y para analizar los cambios temporales en la utilización de las estrategias neoadyuvante y adyuvante. Se incluyeron 5692 pacientes de la National Cancer Data Base de Estados Unidos, sin otra enfermedad tumoral previa, y que hubieran sido tratados con una cistectomía radical entre 2006 y 2010 por un carcinoma urotelial infiltrante de vejiga. Solo un **29.5%** de los pacientes recibieron quimioterapia perioperatoria en 2006, y este porcentaje se incrementó hasta el **39.8%** en 2010, con una tendencia progresiva hacia un mayor uso de este tratamiento ($p < 0.001$). Durante este tiempo, el uso de quimioterapia neoadyuvante aumentó desde un 10,1% en 2006 hasta un 20,8% en 2010 ($p = 0,005$). La utilización de quimioterapia adyuvante fue superior en 2006 [18,1%] y se incrementó en menor medida hasta ser del 21.3% en 2010 ($p = 0,68$). El análisis multivariante mostró que la edad avanzada, la presencia de comorbilidad, la falta de cobertura de seguro médico, la distancia al centro hospitalario y la ubicación geográfica en Estados Unidos, así como un menor

nivel de ingresos se asociaron de forma negativa con la posibilidad de recibir tratamiento peroperatorio ($p < 0,05$). Aunque se trata de un estudio retrospectivo y existe el riesgo de no haber incluido a pacientes no registrados en esa base de datos nacional, el estudio pone de manifiesto la baja implementación del tratamiento en EEUU, debido en muchas ocasiones a problemas no necesariamente clínicos.

En esas circunstancias, es obvio que el oncólogo se enfrenta en muchas ocasiones con pacientes sometidos a cistectomía radical, sobre los que hay que tomar una decisión, ya que lo cierto es que ni el médico ni el paciente se quedan suficientemente satisfechos con el pronóstico que se les asigna tras la cistectomía radical.

En estos pacientes que por el motivo que fuere no recibieron la quimioterapia neoadyuvante, la administración de **quimioterapia adyuvante (QTA)** tras la cistectomía en función de los hallazgos de la pieza quirúrgica, fue considerada por algunos como una opción más práctica. Por este motivo, como consecuencia de la escasa implementación de la estrategia neoadyuvante, y de la utilidad demostrada por la adyuvancia en otros tumores como el cáncer de mama y colon, de forma paralela al desarrollo de la quimioterapia neoadyuvante, se fue acumulando también evidencia a favor del tratamiento con quimioterapia adyuvante. La principal ventaja de la QTA es que **no retrasa el tratamiento local, y permite seleccionar a los pacientes** con más riesgo de recurrencia según los hallazgos de la pieza de cistectomía, lo cual reduce el sobretratamiento¹¹⁶. Como desventajas, el tratamiento de las micrometástasis se hace más tardíamente que con la estrategia neoadyuvante, y su beneficio sólo se puede evaluar por la ausencia de recaída durante el seguimiento. Por último, la QTA no incrementa la morbilidad perioperatoria¹¹⁷, pero sí es posible que la presencia de complicaciones postquirúrgicas (en torno a un 15 - 30% de los pacientes según las series), pudiera retrasar o incluso impedir la administración de la QTA en algunos casos¹¹⁸.

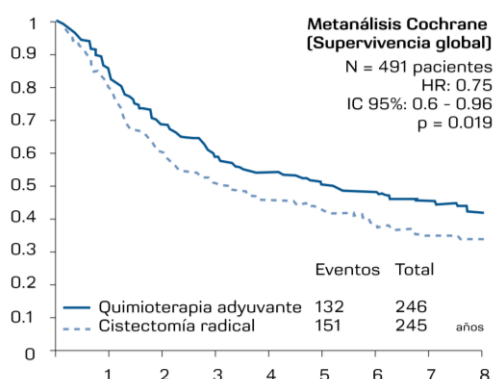
La mayoría de los ensayos clínicos iniciales indicaron un beneficio con la QTA, aunque no generalizable ni concluyente por limitaciones metodológicas mencionadas, fundamentalmente tamaño muestral inadecuado (por negativa de los pacientes a ser aleatorizados al brazo control), pero también por la utilización de esquemas subóptimos, finalización precoz de los estudios, interferencia con tratamientos de rescate tras la recaída, o análisis estadístico defectuoso. En estos estudios se puso por tanto claramente de manifiesto la gran dificultad que existía para realizar estudios de QTA^{119, 120, 121, 122, 123, 124}, circunstancia que está en el origen del menor nivel de evidencia que existe en la actualidad para su recomendación.

En este contexto surgió a finales de los 80 nuestra “**política de QTA adaptada al riesgo**”, cuyos detalles se han explicado en el apartado de metodología. Este abordaje constituye una **solución práctica a un entorno de conocimiento insuficiente**. En ausencia de recomendaciones firmes sobre una actitud terapéutica, esta política permitió aunar el consejo médico basado en la evidencia disponible, con el principio de autonomía del paciente, que tras ser adecuadamente informado se convirtió en parte activa del proceso de decisión terapéutica. La información sobre los posibles efectos secundarios y beneficios del tratamiento adyuvante se fue adaptando a lo largo del tiempo en función del tipo de quimioterapia elegida y el estado del conocimiento en cada momento.

De la misma forma, nos impusimos la obligación de analizar periódicamente nuestros datos, presentarlos en reuniones científicas y mantener la estrategia hasta que obtuviéramos evidencia de su ineficacia o de la existencia de una estrategia^{125, 126, 127}. En todos estos años, ninguna de estas circunstancias ha concurrido, por lo que hemos mantenido nuestra estrategia hasta el momento actual.

En el año 2005, la Fundación Cochrane llevó a cabo un **metanálisis** de los 6 de estudios aleatorizados que podríamos considerar “iniciales”, ya mencionados anteriormente, que incluyó 491 pacientes. El análisis mostró una reducción del riesgo de recaída y muerte con el uso de QTA (HR: 0,68; IC95%: 0,53-0,89, $p = 0,004$, y HR: 0,75; IC95%: 0,60-0,96, $p = 0,019$ respectivamente), lo que implicaba una reducción del riesgo de recaída y muerte del 32% y 25% respectivamente tal y como se muestra en la figura¹²⁸. Según los autores, los problemas metodológicos mencionados anteriormente impidieron obtener conclusiones definitivas, pero en cualquier caso, se mantuvo la idea de beneficio con el uso de QTA. La figura 22

Figura 22. Resultados del metanálisis de la Fundación Cochrane sobre de quimioterapia adyuvante (2006)



Una actualización posterior de nuestros datos con 447 pacientes registrados estuvo en completa concordancia con los resultados del metanálisis, por lo que mantuvimos nuestra estrategia¹²⁹. Más aún, nuestros resultados por entonces eran incluso superiores a los ofrecidos por el metanálisis (tabla 30). Con una mediana de seguimiento de 63 meses, administración de QTA se asociaba con una clara reducción en el riesgo de progresión y muerte, particularmente en tumores con extensión extravesical o afectación ganglionar.

Tabla 30. Resultados preliminares de la serie del HGUGM.

	SLP		SE		SG	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%
No ajustado	1.18	0.9 - 1.6	1.10	0.82 - 1.50	0.98	0.76 - 1.27
Multivariante						
Global	0.54	0.4 - 0.8	0.54	0.4 - 0.8	0.52	0.4 - 0.7
pII	1.01	0.53 - 1.91	0.84	0.41 - 1.74	0.72	0.39 - 1.34
pIII	0.58	0.35 - 0.96	0.61	0.36 - 1.1	0.55	0.34 - 0.88
pIV	0.28	0.16 - 0.50	0.22	0.11 - 0.44	0.21	0.11 - 0.38

Después de este metanálisis se han llevado a cabo otros estudios multicéntricos de mayor envergadura, pero que tampoco han conseguido completar el reclutamiento previsto. Incluso se ha publicado una actualización de este metanálisis incorporando los datos de estos nuevos estudios. Todos ellos serán comentados en el apartado de resultados de esta discusión, comparando sus resultados con los obtenidos con nuestra política.

Con una serie ya suficientemente madura y un tamaño muestral adecuado, presentamos aquí los resultados finales de nuestra política de QTA adaptada al riesgo.

5.2. METODOLOGÍA

Los resultados de estos estudios mencionados demostraron definitivamente la imposibilidad de completar un estudio aleatorizado con el tamaño muestral suficiente para demostrar un beneficio con el uso de QTA. En situaciones así toman especial importancia otro tipo de diseños, en concreto los llamados “**estudios comparativos de efectividad**”. Se trata de estudios no aleatorizados en los que se compara la aparición o no de un efecto (enfermedad, recaída, muerte, etc.) en dos grupos de pacientes que difieren entre sí por haber estado expuestos a un factor de riesgo o haber recibido un tratamiento diferente. El paradigma de este tipo de diseño son los estudios de casos y controles y sobre todo los **estudios de cohortes**. Su principal ventaja es que permiten incorporar pacientes tratados en condiciones de **práctica clínica habitual**, es decir, no sujetos a las limitaciones de los estrictos criterios de inclusión de un ensayo clínico. Este hecho permite el reclutamiento de un elevado número de pacientes, permite largos seguimientos sin los costes propios de un ensayo clínico, y facilita mucho la generalización de los resultados a la población de interés. **En ausencia de ensayos clínicos** aleatorizados o metanálisis, este tipo de estudios **son los que mayor nivel de evidencia aportan en la estimación de parámetros**¹³⁰.

Nuestra política adaptada al riesgo se ajusta bien a este modelo, ya que generó dos cohortes de pacientes, una tratada solo con cistectomía radical, y otra que recibió además QTA. Estas dos cohortes fueron seguidas de forma prospectiva para registrar recaída y muerte, y han sido ahora analizadas recopilando los datos de forma retrospectiva. Este trabajo cumple por tanto los criterios para ser clasificado como un **ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO**, cuyo objetivo es analizar el efecto atribuible a un factor de estudio, en nuestro caso administración de QTA, sobre las variables de desenlace, en nuestro caso recaída, muerte específica por tumor y muerte por cualquier causa, que permitirán analizar la SLP, SGE y SG respectivamente. Según nuestra hipótesis, la administración de QTA debería estar asociada con una reducción del riesgo de recaída, muerte específica por tumor y/o muerte por cualquier causa. El problema de este tipo de diseños es la presencia de **sesgos y errores sistemáticos**, que puedan cometerse durante la realización del estudio o su análisis, y que pudieran comprometer tanto la validez interna de los datos, como su validez externa o capacidad de generalización a la población general de referencia.

Debido a la ausencia de aleatorización y monitorización externa independiente, es imprescindible asegurar al máximo posible la **VALIDEZ INTERNA DE LOS DATOS RECOGIDOS**. En nuestro estudio, para minimizar los sesgos de medición, se eligieron variables resultado objetivas y fácilmente medibles de forma retrospectiva: recaída y muerte. Por otro lado los datos de todas las demás variables incluidas en el análisis fueron exhaustivamente comprobados, depurados y actualizados en varias ocasiones a lo largo de los años de duración del programa. El número de casos con valores desconocidos (“missing”) en las principales variables de interés fue realmente bajo y en la mayoría de los casos nulo, como se puede comprobar en las tablas presentadas en el apartado de resultados. El tratamiento estadístico de los 17 pacientes con dato desconocido en la estadificación ganglionar postcistectomía también ha sido suficientemente explicado, y no tiene ninguna repercusión relevante en los resultados.

El otro aspecto a considerar es asegurar la **VALIDEZ EXTERNA DEL RESULTADO OBTENIDO**, que tiene que ver con la capacidad para generalizar los resultados obtenidos. La validez externa se consigue cuando la muestra analizada es representativa de la población general de referencia, y se han puesto los medios para realizar un tratamiento estadístico adecuado de los fenómenos de confusión e interacción entre la variable de estudio (QTA), y el resto de variables que pudieran

influir en el desenlace final (tiempo hasta la recaída o muerte). Dado que este aspecto es crucial en este trabajo, le desarrollaremos a continuación con más detalle.

En primer lugar se debe asegurar **exhaustividad** en la inclusión de los pacientes para evitar el sesgo de selección. En nuestro estudio **se registraron e incluyeron todos los pacientes tratados con cistectomía radical en nuestro centro durante el periodo de estudio**, tanto si recibieron QTA como si no. Los listados se obtuvieron a partir de los datos del S° de Urología, Servicio de Anatomía patológica y de S° de codificación del Archivo Central del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se puede por tanto descartar razonablemente un sesgo en la selección de pacientes.

Por otra parte es necesario asegurar que la **muestra analizada** (no obtenida por muestreo aleatorio por la propia naturaleza del estudio) sea **representativa de la población de referencia**. Las características y el seguimiento de los pacientes incluidos en nuestra serie son muy similares a las de otras series contemporáneas de cistectomía, publicadas por otros centros y grupos nacionales, tal y como se refleja en la tabla 31.

Tabla 31. Comparación de la serie del HGUGM con otras series.

Serie	N	Varones	Edad media	pT2	pT3-4	pN+	Seguimiento [meses]
HGUGM	590	87.8%	65.2	40.7%	31.9%	27.4%	104
Sth. California ¹³¹	633	80.6%	66	30.3%	33.8%	35.9%	120
Suiza ¹³²	413	78.9%	66	30.2%	40.2%	29.6%	45
Holanda ¹³³	2199	78.8%	65-74	53.2%	20.8%	26.6%	> 60
Canadá ¹³⁴	1583	79.8%	68	-	-	25.8%	35
Alemania ¹³⁵	816	81.1%	65	49.4%	26.1%	24.5%	38

Estas series coinciden con la nuestra no solo en cuanto a las características demográficas (sexo y edad) sino también en la distribución por estadios, tipo histológico y presencia de complicaciones tras la cirugía, que oscila entre el 20 - 45%% según la exhaustividad de las complicaciones recogidas [34.4% en nuestra serie, incluyendo las complicaciones leves]. Finalmente, y quizá el argumento más importante es que **los resultados de SLP, SG y SGE en nuestra serie control tratada solo con CG** [372 pacientes], y especificados en la tabla siguiente, **coinciden plenamente con los de las series anteriormente mencionadas, y otras publicadas**^{136,137}.

De forma general, la SG a 5 años por todas las causas en las series de la literatura en pacientes estadificados pT2 es del 60-75%, mientras que en aquellos con extensión extravesical [pT3-4a] es del 30 - 58%, y en los pacientes con afectación ganglionar, del 5 - 35%. En nuestra serie, los pacientes tratados con CG solo tuvieron una mediana de SGE fue de 160 meses y una SGE a 5 años del 55.5% [49.8 - 61.2 %] si bien se trata de una serie de pacientes de pronóstico favorable, debido al sesgo de la política adaptada al riesgo. La mediana SGE para los pacientes con tumores pT2N0, pT3-4a, y pN+ fue no alcanzada, 32 meses y 12 meses, con una probabilidad de SGE a 5 años [IC 95%] de 72.9 % [66.2% - 79.6%], 47.7 % [26.9% - 62.7%], y 20 % [5.5% - 34.5 %] respectivamente.

Por todo ello, podemos afirmar que **nuestra población es representativa de la población general de pacientes con carcinoma vesical infiltrante.**

En tercer lugar, se debe elegir un modelo de análisis estadístico adecuado a los objetivos y diseño del estudio. El valor de las variables recaída y muerte puede variar en función de la mayor o menor duración del seguimiento de los pacientes, de forma que habrá pacientes en los que se haya producido el evento durante el tiempo de estudio, otros en los que todavía no ha ocurrido pero ocurrirá, y otros en los que no ocurrirá nunca. La manera correcta de abordar este problema es mediante la utilización de “**técnicas de análisis supervivencia**” que tienen en cuenta estos aspectos mencionados.

Nuestro objetivo fue establecer **el efecto de la QTA** sobre el riesgo de recaída o muerte en cada cohorte, o lo que es lo mismo, comparar la **SLP, SG y SGE** entre ambas cohortes. Cuando se administra un tratamiento a dos poblaciones de forma aleatorizada, el azar distribuye de forma homogénea entre ellos todos los factores que pueden afectar al desenlace. Sin embargo, en estudios no aleatorizados, **el análisis comparativo crudo de los resultados de SLP, SGE o SG, podría enmascarar o falsamente asociar una mejora en el resultado** [recaída o muerte] **con el factor de estudio** [QTA], debido a la existencia de desajustes en algunas variables con influencia en el desenlace final. La manera correcta de tener en cuenta estos fenómenos en estudios no aleatorizados, es utilizando un **modelo multivariante**, que para variables de tipo supervivencia, es el modelo de **regresión de Cox**.

A pesar de su uso generalizado, la utilización de los modelos multivariantes no siempre se hace de forma ortodoxa. Existen dos tipos posibles de análisis con este modelo. El enfoque “descriptivo - predictivo”, permite analizar, seleccionar e incluir todas las variables relevantes que aporten alguna información a la descripción de una realidad observada [por ejemplo SLP SG o SGE tras cistectomía radical], para posteriormente poder predecir el comportamiento de un paciente con un determinado patrón de valores de esas variables. Se suelen por tanto incluir en estos modelos muchas variables, con el objeto de maximizar el valor del parámetro R^2 , o coeficiente de determinación de Atkinson, que indica la parte de la variabilidad de la realidad que es finalmente explicada. En esos modelos todas las variables son importantes.

El enfoque “**explicativo**” tiene un objetivo diferente. Cuando no se aleatoriza la administración del tratamiento, el resultado final sobre el desenlace elegido dependerá del efecto de dicho tratamiento [en nuestro caso QTA], y de los efectos de otras variables conocidas o desconocidas [por ejemplo estadio, grado, etc.]. De forma general, estas variables pueden ser de dos tipos, **variables de confusión**, cuya presencia distorsiona la magnitud del efecto atribuible al factor de estudio, y **variables de interacción o modificadoras del efecto**, que identifican subgrupos de la población en los que la magnitud del efecto observado es muy diferente entre sí. Pero habrá también variables que, contribuyendo a explicar parte de la realidad, y que por eso deberían estar en un modelo descriptivo, lo hacen sin afectar al efecto del tratamiento, y que por tanto, no interesan en este enfoque explicativo. Se trata por tanto de identificar cuáles son las variables de confusión y modificadoras del efecto relevantes, para depurar y cuantificar el efecto del tipo de tratamiento con la máxima verosimilitud precisión posibles. El proceso para conseguir esto está detallado en el apartado de material y métodos.

Por último debe considerarse la posibilidad de que el resultado final que indica beneficio o no beneficio con el nuevo tratamiento se deba a un **error aleatorio**, es decir, al azar. Este tipo de error no puede ser evitado ni ajustado estadísticamente pero sí cuantificado, mediante la determinación del error alfa [probabilidad de obtener un resultado falso positivo], y del error beta [probabilidad de obtener un resultado falso negativo]. La magnitud de ambos depende del **tamaño muestral**, cuya determinación a priori para demostrar una hipótesis con modelos de regresión de Cox es compleja, y se basa en los parámetros explicados en la sección correspondiente.

Nuestra muestra de 590 pacientes, con 300 eventos de recaída y 343 muertes, y una mediana de seguimiento de 104 meses, cumple las condiciones previstas a priori para asegurar una **potencia superior 90%** y un seguimiento suficiente como para poder detectar los eventos necesarios que permitiesen demostrar nuestras hipótesis, con un **riesgo alfa bilateral de 0.05**.

5.3. SELECCIÓN DE VARIABLES

En nuestro caso decidimos utilizar el TNM y el estadio patológico (postquirúrgico) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), como base para la estimación del riesgo de recaída y muerte por ser universalmente aceptado y utilizado en la comunidad oncológica como indicador pronóstico en carcinoma de vejiga. Como era de esperar en base a nuestra política de recomendación terapéutica adaptada al riesgo, el **ANÁLISIS UNIVARIANTE** de nuestra serie puso de manifiesto un **importante desbalance entre ambas cohortes en cuanto al estadio patológico**. Una gran mayoría de los pacientes con tumor localizado en vejiga (85.4%), siguieron nuestra recomendación de no recibir QTA, por lo que solo la recibieron el 14.6%, en oposición al 38.8% de aquellos con enfermedad extravesical, y 67.9% de los que presentaron enfermedad ganglionar. De esta forma, la cohorte CG+QTA está formada predominantemente por pacientes con tumor extravesical y/o afectación ganglionar en la pieza quirúrgica (ver apartado de resultados). Era obligado por tanto incluir esta variable en el ajuste del efecto de la QTA. Se prefirió incluir en el modelo el sistema TNM en forma de estadios y no con las variables pT y pN por separado, por la mayor relevancia clínica y aplicabilidad del concepto de estadio, y por hacer el modelo más simple. También por su relevancia conceptual se incorporaron al análisis las variables **tipo histológico** y **grado histológico**. Las denominadas “variantes histológicas del carcinoma urotelial” fueron incorporadas dentro del concepto de “histología no papilar”.

Algunos autores han sugerido el valor pronóstico de la **invasión linfovascular** [ILV]^{138,139}, sobre todo en pacientes sin afectación ganglionar. En nuestra serie, solo se dispuso de esta información en el 44.1% de los casos, por lo que su incorporación al modelo hubiera eliminado toda la información de los pacientes con dato desconocido. Por ese motivo, intentamos incorporarla dentro del concepto de estadio patológico, como ya se ha explicado en el apartado de selección de variables, pero esta estrategia no aumentó la sensibilidad ni la precisión de nuestro ajuste multivariante, por lo que finalmente fue desestimada. La información del **número de ganglios analizados**, estuvo disponible en el 69% de los pacientes. La media fue 7,4 [1 - 43], sin diferencias significativas entre ambos grupos, [7,7 en la cohorte de CG, y 6,9 en la de CG+QTA], por lo que tampoco se incluyó esta variable en el ajuste del efecto de la QTA.

Decidimos tener también en cuenta la variable “**periodo de tratamiento**”. Esta serie está dividida en dos periodos temporales que aproximadamente iguales: antes y después del año 2000. Se pretende así incorporar de forma tácita la información de posibles avances en el tratamiento quirúrgico, y cuidados de soporte ocurridos a lo largo de estos 26 años que pudieran haber tenido influencia en la probabilidad de recaída y muerte. Por otro lado, el año 2000 se publicaron los resultados del estudio que demostró la no inferioridad y mejor tolerancia del esquema Cisplatino-Gemcitabina frente a MAVC en enfermedad metastásica, por lo que comenzó a ser utilizado de forma generalizada, y en nuestro centro se convirtió también en el esquema elegido para el tratamiento adyuvante.

Incluimos también la variable **complicaciones quirúrgicas**, habitualmente infecciones postcirugía, dehiscencias, íleo, o síndrome febril inespecífico. Éstas fueron más frecuentes de forma estadísticamente significativa en el grupo de CG [34.4% vs 26.1%, $p = 0.043$]. Además, los pacientes con complicaciones, tuvieron de forma significativa

un inicio más tardío del tratamiento de QTA [6.8 vs 8.6 semanas], así como con una mayor necesidad de reducir la dosis o el número de ciclos de tratamiento [45,5% vs 67,9%].

Finalmente, tras un primer análisis exploratorio, se decidió no incluir la variable **sexo**, por no tener una base científica consistente, porque el 87.6% de los pacientes fueron varones, y no hubo diferencias significativas entre ambas cohortes. Su inclusión no aportó información relevante al análisis. Aunque tampoco hubo diferencias en cuanto a la **edad**, se decidió incluirla en el análisis en forma cualitativa en un corte arbitrario que nos pareció oportuno desde el punto de vista clínico (hasta 70 Años y más de 70 años), por su posible influencia en la supervivencia global.

5.4. RESULTADOS

A pesar del evidente desajuste entre ambas cohortes en cuanto a la distribución de los principales factores pronósticos conocidos dependientes del tumor, **los datos crudos de SLP, SGE y SG en la cohorte de QTA fueron muy cercanos a los de la cohorte de CG**, indudablemente de mejor pronóstico que la de CG+QTA por el desajuste originado por la política adaptada al riesgo.

Así, el porcentaje de recaídas fue muy similar en ambas cohortes, y la mediana de **SLP** fue de 38 meses [IC95%: 21.4 - 54.6] en la serie completa, 60 meses [IC95% no calculable] en la cohorte de CG, y 23 meses [13.1 - 32.9] en la de CG+QTA. **Estas diferencias brutas en SLP entre ambas cohortes fueron estadísticamente significativas, pero de forma marginal, sin diferencias relevantes en el HR ni en la probabilidad de SLP a 2 y 5 años e inferiores a las esperables** en base a las diferencias en el estadio inicial y en otros factores pronósticos. De alguna manera esto es ya un indicativo indirecto de que la QTA ha producido un efecto protector sobre el riesgo de recaída en esa cohorte con predominio de estadios avanzados.

En este estudio demostramos que existe interacción entre la administración de QTA y el estadio, lo que indica que **la magnitud del efecto del tratamiento sobre la SLP debe ser explicada de forma separada para cada estadio**. Probablemente esto haya dificultado aún más la ausencia de efecto observado en algunos ensayos clínicos, que no estratificaron por este factor, o que no dotaron a cada uno de los estadios del tamaño muestral adecuado para detectar el efecto. Este dato debe ser tenido en cuenta en futuros ensayos de quimioterapia adyuvante, especialmente ahora con la irrupción de la inmunoterapia.

La mejor estimación de la reducción del riesgo de recaída debido al efecto de la QTA se obtuvo tras corregir por el efecto debido a la histología, grado histológico y presencia de complicaciones quirúrgicas. Se comprobó así que la administración de QTA redujo significativamente el riesgo de recaída tras la cistectomía de forma diferente para cada estadio AJCC 2010. Los pacientes con **tumores pT2N0 no se beneficiaron** de la administración de QTA, pero **en los pacientes con afectación extravesical y afectación ganglionar, la administración de QTA redujo el riesgo de recaída en un 34% y 61% respectivamente** de forma estadísticamente significativa. Se pudo estimar que es necesario tratar a 5 pacientes con afectación extravesical [IC95%: 3 - 16] y 4 con afectación ganglionar [IC95%: 2 - 8] para evitar una recaída, lo cual es indicativo de una alta rentabilidad del tratamiento, máxime teniendo en cuenta que los pacientes que recaen no tienen en general tratamiento curativo. En este sentido, **nuestra política adaptada al riesgo permitió evitar la recaída a 5 años a 42 pacientes de los 218 tratados [IC95%: 19 - 79]**. Finalmente, el dato de que un 95.3% de las recaídas ocurrieran en ambas cohortes antes de los 5 años, y un 4,7% entre los 5 y 10 años, y ninguna después de los 10 años es muy interesante para planificar el seguimiento de nuestros pacientes.

Sin duda este efecto protector de la QTA sobre la recaída ha sido responsable de los efectos observados en nuestra serie sobre la supervivencia. En el análisis crudo de la **SGE**, contabilizando solo las muertes producidas con paciente en recaída, el análisis bruto puso de manifiesto una ausencia de diferencias estadísticamente significativa entre ambas cohortes, a pesar de las diferencias observadas en la mediana de SGE. **La mediana de 48 meses en la cohorte de CG+QTA es muy superior e al esperada para una población con estadios tan avanzados**, y no hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de las curvas de SGE de ambas cohortes, ni en la SGE a 2 y 5 años, ni tampoco en la razón entre las tasas instantáneas de riesgo de recaída entre ambas cohortes (HR = 1.17, IC 95% :1,01 - 1.60). De nuevo **más de un 95% de las muertes asociadas a tumor se produjeron antes de los 5 años**, y más del 99% antes de los 10 años.

El efecto de la QTA sobre la SGE se estimó con más precisión cuando se corrigió por el efecto del estadio, histología, grado histológico y edad. No se demostró en este caso la importancia de las complicaciones quirúrgicas, ni tampoco se detectó interacción significativa entre la QTA y el resto de variables. Sin embargo, en nuestro estudio, la contribución de variable **edad** sobre la SGE resultó estadísticamente significativa, pero se mostró como una “variable dependiente del tiempo”, de forma que el riesgo de muerte asociado a la edad no fue constante a lo largo del estudio. Este hecho supuso una violación del principio de proporcionalidad de los riesgos, que es una condición imprescindible para poder utilizar el modelo de Cox. Para salvar este inconveniente, fue necesario estratificar el efecto de la QTA para cada grupo de edad. De esta forma, se volvió a cumplir el principio de riesgos proporcionales, lo cual nos permitió calcular el efecto de la QTA sobre la SGE.

La QTA redujo el riesgo de muerte por tumor de forma estadísticamente significativa en un 39% en pacientes con 70 años o menos, y en un 65% en pacientes mayores de 70 años, aunque los intervalos de confianza de estas estimaciones no permiten establecer diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de edad. De hecho, cuando se ajustó el modelo sin incorporar esta variable, se pudo estimar **una reducción global del riesgo de muerte por tumor del 43%**. De forma global, se estimó que fue necesario tratar a 6 pacientes (IC95%: 4 - 12), para evitar una muerte por tumor a 5 años, lo que supone que **nuestra política adaptada al riesgo permitió evitar la muerte por tumor a 5 años a 36 pacientes de los 218 tratados** (IC95%: 18 - 54). En este análisis **no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en función del esquema de QTA administrado**.

En nuestra serie **tampoco existen datos que permitan atribuir este efecto a diferencias en la localización de la recaída ni en los tratamientos recibidos posteriormente**. El efecto protector de la QTA sobre el riesgo de muerte por tumor ocurrió **a pesar de que los pacientes pudieron recibir tratamiento de rescate** en la recaída, y no se encontraron diferencias significativas entre ambas cohortes en cuanto a las localizaciones metastásicas, o en el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento en la recaída. **La administración de QTA no actuó como un factor desfavorable de respuesta al tratamiento de rescate**.

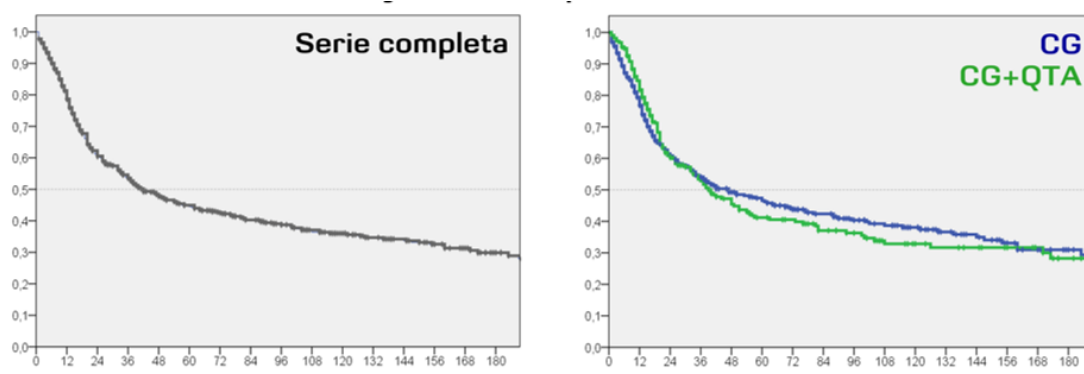
Pero en definitiva, el objetivo de todo tratamiento oncológico es que los pacientes permanezcan vivos de forma prolongada contabilizando todas las causas de muerte, lo cual incluye además las muertes por tumor, la mortalidad aguda asociada al tratamiento y a los efectos secundarios a largo plazo. **A pesar del desajuste en factores pronósticos, nuestras dos cohortes tuvieron una SG completamente similar** como se resume en la siguiente tabla, lo que pone de manifiesto el **efecto protector de la QTA y la ausencia de efecto deletéreo del tratamiento** [tabla 32 y figura 23].

Tabla 32. Comparación de datos e SG entre las cohortes.

	Serie completa	CG	CG + QTA	p
N	590 pt	372 pt	218 pt	
Éxito	343 [58.1 %]	210 [56.5 %]	133 [61.0 %]	
Mediana de SG	42 m [32.2 - 51.8]	47 m [29.5 - 64.5]	40 m [29.1 - 50.9]	p= 0.781 Log Rank (Mantel-Cox)
SG a 2 años	60.6 % [56.5 - 64.7 %]	60.8 % [55.7 - 65.9 %]	60.4 % [53.7 - 67.1 %]	HR =1.03 [0.83 - 1.28] (Modelo de regresión de Cox)
SG a 5 años	44.5 % [40.2 - 48.8%]	46.6 % [41.1 - 52.1 %]	41.2 % [34.1- 48.3 %]	

SLP: Supervivencia libre de progresión; pt: pacientes; m: meses; ND: no disponible

Figura 23. Curvas de SG no ajustadas en la serie completa y cohortes de estudio.



Para cuantificar el efecto de la QTA sobre la SG se construyeron dos modelos. En el primero de ellos el efecto se ajustó mejor incorporando las variables edad y estadio junto al tipo de tratamiento. También aquí fue preciso estratificar en función de la edad para obviar el efecto variable de la edad sobre el riesgo de muerte, al tratarse de una variable que aportaba un riesgo diferente de muerte en distintos momentos del estudio. De forma global, **la administración de QTA tuvo un efecto protector y redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de muerte en un 43%**, [31% en pacientes hasta 70 años, y 60% en mayores de 70 años]. También de forma global, se estimó que fue necesario tratar a 6 pacientes [IC95%: 4 - 10], para evitar una muerte por tumor a 5 años, lo que supone que **nuestra política adaptada al riesgo permitió evitar la muerte por cualquier causa a 5 años a 36 pacientes [IC 95%: 22 - 54] de los 218 tratados.**

Se quiso analizar el efecto de la presencia de recaída sobre la SG. Para ello se incluyó una variable que recogía información sobre si el paciente había recaído o no, y el tipo de tratamiento recibido en la recaída. Esta variable fue tratada como “variable dependiente del tiempo” pues su efecto sólo se hace presente sólo si hay recaída y sólo desde el momento de la recaída, sin afectar en nada al modelo durante el periodo previo a la recaída. Con esta estrategia se comprobó matemáticamente que **la presencia de recaída [y su tratamiento], fue el factor más importante para la SG**, ya que esta situación se considera incurable y conlleva, con escasas excepciones, con un evento seguro de muerte. **La presencia de recaída incrementó el riesgo de muerte por 13.7 cuando se administró tratamiento activo, y por 53.4 cuando se administró solo tratamiento paliativo** en la recaída. Dicho de otro modo, una vez que aparece la recaída, la información sobre el estadio, la histología, el grado, la edad o el tipo de tratamiento recibido previamente es irrelevante. Por lo tanto, **probablemente el efecto de la QTA sobre la SG se deba a su efecto de reducción del riesgo de recaída.**

Nuestros datos están en concordancia con los de otros estudios más recientes y un metanálisis actualizado.

Después del metanálisis de 2005, se pusieron en marcha cuatro ensayos clínicos multicéntricos en un último intento de delimitar definitivamente la eficacia de la QTA.

El grupo cooperativo español **SOGUG**, comparó el esquema paclitaxel - cisplatino - gemcitabina frente a placebo tras la cistectomía radical. En este estudio, iniciado en el año 2000, durante 7 años solo se pudieron reclutar 142 pacientes de los 340 necesarios para demostrar la hipótesis de que la QTA produce un incremento del 15% en la SG de los pacientes a 2 años. Es de destacar que a diferencia de nuestra serie, en este estudio se admitían pacientes pT3-4 o N+, no pacientes con estadios pT2N0, ECOG 2 ni disfunción renal. Pese a ello, el porcentaje de pacientes con afectación ganglionar fue muy similar al de nuestra serie (56%). El esquema de 3 drogas se asoció con una alta toxicidad hematológica grado 3-4: 41%, neutropenia, 8% neutropenia febril, 14% trombopenia, y 5% anemia. Se demostró un aumento estadísticamente significativo de la SG en el brazo de QTA [mediana no alcanzada, SG a 5 años del 60% vs mediana de 26 meses y SG a 5 años del 31%, HR 0.44, p < 0.01], y también en SLP y SGE [HR 0.37]. Aún así, los resultados no fueron del todo concluyentes por el reclutamiento incompleto¹⁴⁰.

Otro **estudio multicéntrico italiano** pretendió demostrar la hipótesis de que una combinación de cisplatino - gemcitabina aumentaba en un 10% la SG a 2 años frente a la observación tras la cistectomía radical y quimioterapia en caso de recaída. Lamentablemente, solo se pudieron reclutar 194 pacientes de los 610 planificados, y el estudio fue cerrado prematuramente sin obtener diferencias significativas¹⁴¹.

La EORTC [European Organization for Research and Treatment of Cancer] también cerró prematuramente su estudio con 284 de los 660 pacientes necesarios para demostrar la hipótesis que la QTA con cisplatino - gemcitabina, MVAC o MVAC a dosis densas, versus un tratamiento con quimioterapia en caso de recaída, conseguía reducir el HR de muerte hasta 0.76. A pesar de ello, se observó un incremento estadísticamente significativo de SLP [HR 0.54, IC95% 0.4-0.73], y una tendencia hacia una mayor SG [HR 0.78, IC 95% CI 0.56-1.08], pero de nuevo sin que se pudieran extraer conclusiones definitivas debido al tamaño muestral insuficiente¹⁴².

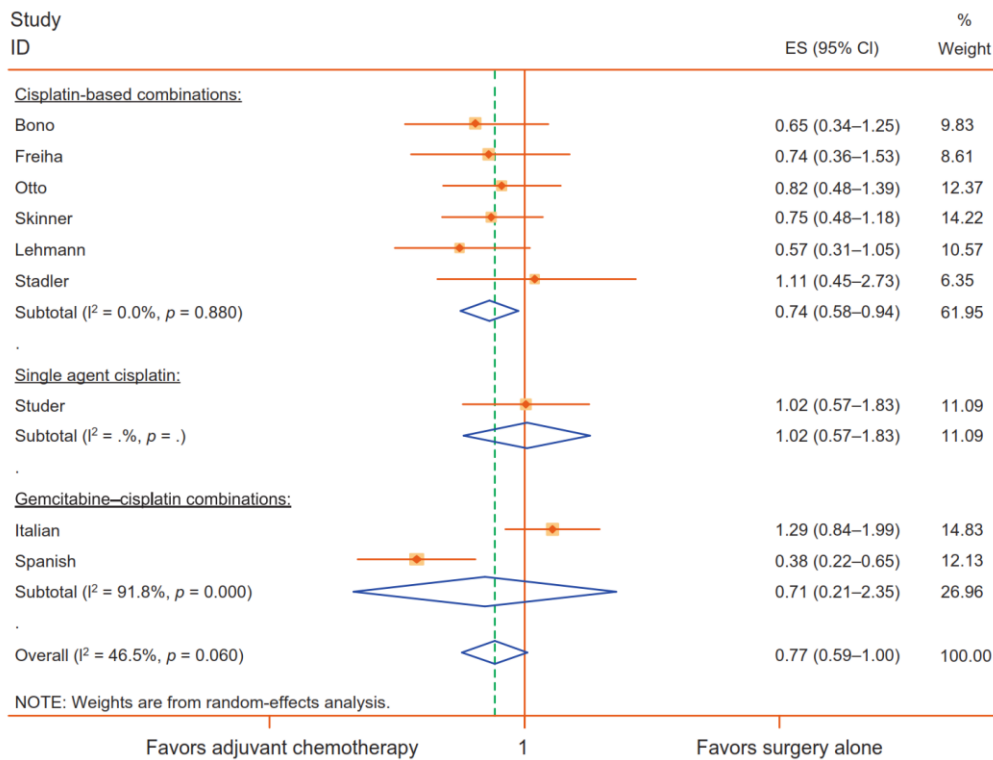
Para concluir esta discusión debe mencionarse que recientemente se ha publicado un **metanálisis actualizado** de todos los estudios anteriormente descritos, y cuyas conclusiones están en completa concordancia con nuestros resultados. Se incluyeron 945 pacientes provenientes de 9 ensayos clínicos aleatorizados¹⁴³. El objetivo principal del metanálisis fue la SG desde la cistectomía radical o aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. La figura 24 muestra los datos resumidos de SG en cada ensayo.

Figura 24. Resultados de 9 ensayos clínicos aleatorizados de QTA utilizados en el metanálisis de 2014.

Study	Hazard ratio	Low 95% CI	High 95% CI	Randomized to treatment	Randomized to control	Events in treatment arm	Events in control arm	Male	Female	pN0	pN+	% pN+
Bono et al. [25]	0.65	0.34	1.25	43	47	14	23	-	-	83	0	0
Freiha et al. [26]	0.74	0.36	1.53	27	28	13	17	45	5	15	35	70.0
Otto et al. [27]	0.82	0.48	1.38	55	53	28	29	86	22	50	58	53.7
Skinner et al. [28]	0.75	0.48	1.19	50	52	34	40	69	22	58	33	36.3
Lehmann et al. [16]	0.57	0.31	1.05	26	23	20	20	41	8	20	29	59.2
Studer et al. [28]	1.02	0.57	1.84	46	45	23	22	57	20	70	7	9.1
Italian [11]	1.29	0.84	1.99	102	92	46	38	165	18	96	87	47.5
Spanish [13]	0.38	0.22	0.65	68	74	24	45	126	16	62	80	56.3
Stadler et al. [14]	1.11	0.45	2.72	58	56	12	9	98	16	114	0	0

Utilizando un modelo de efectos aleatorios, con base en los HR específicos del estudio y su IC del 95%, el HR agrupado de los nueve estudios fue de 0,78 [IC 95%: 0,61-0,99; $p = 0,044$]. Esto representa una disminución relativa del 22% en el riesgo de muerte con el empleo de QTA en comparación con el control. En un cálculo posterior con datos más actualizados, el HR agrupado de los nueve estudios fue de 0,77 [IC 95%: 0,59-0,99; $p = 0,049$] (Figura 25), que se traduce en una **disminución relativa del 23% en el riesgo de muerte cuando se utiliza QTA**.

Figura 25. Resultados de SG del metanálisis de 2014.



El uso de QTA se asoció también una **reducción del riesgo de recaída del 34%** [IC 95%: 0.45-0.91; $p = 0.014$], que fue más evidente en paciente con afectación ganglionar ($p = 0.010$).

Nuestros resultados, ligeramente superiores a los del metanálisis, pueden obedecer a que nuestra política adaptada al riesgo permitió una **mejor selección de los pacientes** con mayor riesgo, y por tanto más susceptibles de beneficiarse del tratamiento de QTA. No obstante, no debemos olvidar que la propia naturaleza de nuestro estudio, y a pesar de la meticulosidad del mismo, puede conllevar desajustes en otras variables pronósticas desconocidas, y por tanto imposibles de controlar.

Estos datos indican que en 2015, el debate sobre la utilidad y el tipo de tratamiento perioperatorio más adecuado continúa abierto. En este escenario, nuestro trabajo permite concluir con un **nivel de evidencia 2b** y un **grado de recomendación B**¹⁴⁴, que **la administración de quimioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma vesical musculoinvasivo tratados con cistectomía radical, en el seno de una política adaptada al riesgo, es un tratamiento seguro y eficaz, ya que se asocia con una disminución del riesgo de recaída y muerte**.

5.5. BIOMARCADORES Y POLITICA ADAPTADA AL RIESGO

Ninguna investigación clínica finaliza con las conclusiones, sino que éstas deben ser motivo de nuevas preguntas que inicien de nuevo el ciclo del método científico como base del progreso y mejora continua del conocimiento. Tanto nuestro estudio, como el resto de los mencionados en este trabajo, ponen de manifiesto la necesidad de identificar mejor los pacientes con mayor riesgo de recaída, y con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento adyuvante. La disponibilidad de nuevas técnicas de diagnóstico molecular, más rápidas y económicamente más viables, ha permitido desarrollar un creciente interés en la **medicina personalizada**, para mejorar los resultados y reducir los costes del tratamiento. Dicho de otra forma se trata de buscar la **individualización del tratamiento adaptado al riesgo**, basado en la búsqueda y validación de **biomarcadores pronósticos y predictivos**. Existen algunas líneas de trabajo en este sentido que merece la pena comentar.

Una de las vías más estudiadas para intentar seleccionar pacientes candidatos a beneficiarse de la quimioterapia perioperatoria es la de p53. Sin embargo, no se ha podido demostrar de forma consistente una asociación entre la presencia de mutaciones en el gen supresor p53 y un pronóstico desfavorable en pacientes con tumores de vejiga. Como ya se ha comentado, la proteína p53 es reconocida como "el guardián del genoma", y responde al estrés celular mediante la inducción de la detención del ciclo celular, apoptosis, senescencia, y la reparación del ADN. Su disfunción conduce a la pérdida de estos importantes efectos, lo que conlleva a su vez a un progresivo mayor daño del genoma, y a una mayor la proliferación. Antes de disponer de los modernos métodos de análisis de material genético, ya se había demostrado una fuerte asociación entre la acumulación nuclear de la proteína p53, determinada por análisis inmunohistoquímico, y la presencia de mutación en el gen p53, lo que permitió su incorporación a estudios clínicos como posible biomarcador pronóstico y/o predictivo.

En un estudio que incluyó a 243 pacientes con carcinoma urotelial sometidos a cistectomía radical, se intentó determinar la relación entre la acumulación nuclear de p53 estudiada por inmunohistoquímica en el tumor primario, y el pronóstico. La detección de p53 nuclear se asoció significativamente con un mayor riesgo de recurrencia ($p < 0,001$) y con una disminución de la supervivencia global ($p < 0,001$). En pacientes con cáncer confinado a la vejiga, las probabilidad de recaída a 5 años en pacientes con estadios T1, T2 y T3a que no tenían reactividad p53 nuclear detectable fueron del 7%, 12%, y 11% respectivamente, en comparación con el 62%, 56%, y 80% respectivamente, para pacientes con tumores con inmunoreactividad p53. Se obtuvieron resultados similares cuando se estudió la presencia o ausencia de p53 en los núcleos de las células tumorales en relación con la supervivencia global. En un análisis multivariable estratificado según el grado, el estadio patológico y el estado de los ganglios linfáticos, el estado de p53 nuclear fue un predictor independiente (y en el tumores confinados a la vejiga, el único predictor independiente) de recurrencia y supervivencia global ($p < 0,001$). Los autores concluyeron que los pacientes con carcinoma de células de transición confirmaron a la vejiga que demuestra la reactividad de p53 nuclear debe ser considerado para protocolos de tratamiento adyuvante¹⁴⁵. Resultados similares se obtuvieron en otro estudio con 111 pacientes tratados con MVAC neoadyuvante. Se consideró sobreexpresión de p53 por inmunohistoquímica una reactividad nuclear \geq al 20% de las células, que estuvo presente en aproximadamente el 50% de las muestras. El análisis multivariante de nuevo mostró que la sobreexpresión de p53 fue un factor pronóstico desfavorable e independiente para supervivencia¹⁴⁶. Incluso se llegó a proponer la posibilidad de seleccionar para conservación vesical a aquellos pacientes con tumores confinados a vejiga (pT2) con expresión de p53 no detectable y respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante¹⁴⁷. La presencia de

una fuerte inmunoreactividad para Ki-67 permitiría incluso una mejor clasificación pronóstica¹⁴⁸. Con estos datos se intentó realizar un ensayo fase III¹⁴⁹ en pacientes con enfermedad pT1-T2N0M0 cuyos tumores expresaran $\geq 10\%$ de reactividad nuclear para p53, y que fueron aleatorizados a recibir 3 ciclos de MVAC adyuvante versus observación. Los pacientes sin expresión de p53 fueron observados sin tratamiento. Se incluyeron 499 pacientes y el estudio se cerró tras un análisis intermedio que mostró una probabilidad de recaída del 20% (IC 95%, 16 % - 24%), sin diferencias en cuanto al estado de p53 ni al tratamiento adyuvante recibido, por lo que no se confirmó ni el valor pronóstico de p53 ni el beneficio de la quimioterapia MVAC en pacientes con tumores p53 positivos. Por tanto, la utilización de p53 como factor predictivo de la utilidad de la quimioterapia adyuvante solo se recomienda en el seno de ensayos clínicos.

Por otra parte, la identificación reciente de los **subtipos intrínsecos** en carcinoma de vejiga [basal, luminal y p53-like]⁴⁷⁻⁴⁹, guarda también relación con la respuesta a la quimioterapia. El subtipo basal tiene un comportamiento clínico más agresivo, pero sin embargo, una fracción significativa de ellos son altamente sensibles a la quimioterapia neoadyuvante MVAC [50%], lo que sugiere que su administración podría alterar dramáticamente el curso de la progresión de la enfermedad. El subtipo luminal tiene una sensibilidad intermedia a la quimioterapia convencional, sin embargo, el tipo p53-like, que presenta un fenotipo activado de p53, es especialmente resistente a los tratamientos con MVAC y Cisplatino - Gemcitabina.

En este sentido, existe en la literatura multitud de publicaciones que relacionan la sensibilidad a platino con la presencia de determinadas alteraciones en los **genes de reparación del DNA**, y que por lo tanto pueden influenciar en la eficacia de la QTA, y ayudar a la selección de pacientes con más posibilidad de beneficiarse de la misma. En este sentido, tanto el sistema BRCA como el ERCC, podrían predecir la sensibilidad a los tratamientos con Cisplatino.

ERCC2 es un gen de reparación por escisión de nucleótidos, cuya disfunción origina la enfermedad conocida como xeroderma pigmentoso. El grupo TCGA y el grupo de Pekín detectaron un 12% y 7% de mutaciones en ERCC2 respectivamente. Parece que estas mutaciones pueden actuar de una manera dominante negativa, ya que 15 de los 16 fueron mutaciones sin sentido deletéreo. Una publicación reciente describe una asociación positiva entre la mutación ERCC2 y la respuesta a la quimioterapia basada en cisplatino, de forma que la pérdida de función ERCC2 puede ser utilizado como marcador predictivo de sensibilidad a cisplatino¹⁵⁰.

Por otro lado, el tratamiento sistémico del carcinoma urotelial sigue orbitando alrededor de los esquemas de combinación con cisplatino. Sin embargo es obvio que este tratamiento es insuficiente. Desgraciadamente, de los 126 fármacos que han sido aprobados desde 2006 para oncohematología por la Food and Drug Administration en Estados Unidos, es decir, casi una década, ninguno ha sido para carcinoma urotelial. Esto mismo ocurre en Europa con la excepción de Vinflunina para la segunda línea en pacientes con enfermedad avanzada, que progresan a un tratamiento previo con cisplatino. Por tanto, la **necesidad de identificar nuevos tratamientos** se hace imprescindible.

En este sentido, debemos aprovechar la información aportada por el proyecto **TCGA**, que ha identificado las vías metabólicas activas en los tumores uroteliales. Se hace por tanto inevitable incorporar esta información en futuros estudios, tanto de forma retrospectiva como prospectiva, para conseguir una mejor identificación de las dianas terapéuticas y de los pacientes que pueden beneficiarse de ellas.

Todas estas consideraciones guiarán nuestras líneas de trabajo futuras.

El siguiente paso es incorporar los datos de la investigación traslacional a nuestra serie, que basada exclusivamente en datos clínicos e histológicos, debe ser enriquecida con las aportaciones de la biología molecular y de los estudios genéticos. El trabajo podría derivar finalmente hacia la utilización del material almacenado de los pacientes de esta serie, para identificar una firma genética con capacidad predictiva y/o pronóstica.

Nuestra intención es aunar posteriormente este conocimiento de la ciencia básica con la información obtenida de los datos clínicos y anatomopatológicos, con el objeto de construir un **modelo pronóstico**, que permita una asignación de cada paciente a un grupo con diferente riesgo de recaída y muerte, y a su vez un **modelo predictivo** de la respuesta a los tratamientos actuales y futuros en cáncer de vejiga.

Esta será sin duda la medicina personalizada que nos espera en este **siglo XXI**, donde la **política de tratamiento adaptado al riesgo individual de cada paciente** será una actividad cotidiana.

6. CONCLUSIONES

6.1. CONCLUSIONES SOBRE EL OBJETIVO PRINCIPAL

La realización del presente trabajo de investigación clínica y el análisis crítico de sus resultados permite formular las siguientes conclusiones sobre los objetivos planteados, con un error alfa < 0.05 , una potencia del 90%, un nivel de evidencia 2b y un grado de recomendación B:

1. En pacientes con tumor extravesical, el tratamiento con QTA se asocia con una reducción significativa del riesgo de recaída tras la cistectomía.

- El factor por el que se multiplica la tasa instantánea de riesgo de recaída cuando se administra QTA y el resto de valores de las otras variables permanece constante, es diferente para cada estadio:
 - En pacientes **pT2N0M0**, la administración de **QTA no se asocia con un efecto estadísticamente significativo sobre la recaída** (HR: 1.19, IC95%: 0.66 - 2.1).
 - En pacientes **pT3-4aN0M0**, la administración de **QTA se asocia con un efecto protector estadísticamente significativo sobre la recaída**, ya que multiplica la tasa instantánea de riesgo de recidiva por 0.56 (HR: 0.56, IC95%: 0.37 - 0.84).
 - En pacientes **pT4b ó N+M0**, la administración de **QTA se asocia con un efecto protector estadísticamente significativo sobre la recaída**, ya que multiplica la tasa instantánea de riesgo de recidiva por 0.39 (HR: 0.39, IC95%: 0.27 - 0.58).
 - **Es necesario tratar a 5 pacientes con afectación extravesical** (IC95%: 3 - 16) y **4 con afectación ganglionar** (IC95%: 2 - 8) para **evitar una recaída a 5 años**.

2. El tratamiento con QTA se asocia con una reducción significativa del riesgo de muerte específica por tumor.

- **La administración de QTA multiplica la tasa instantánea de riesgo de muerte por tumor por 0.57** (HR: 0.57, IC95%: 0.42 - 0.76). Este efecto es ligeramente diferente aunque de forma estadísticamente no significativa en función de la edad (HR = 0.71; IC95%: 0.51 - 0.99 en pacientes hasta 70 años, y HR = 0.35; IC95%: 0.21 - 0.58, en pacientes con más de 70 años).
- Se estima que **es necesario tratar a 6 pacientes** (IC95%: 4 - 12) para **evitar una muerte por cualquier causa a 5 años**.

3. El tratamiento con QTA se asocia con una reducción significativa del riesgo de muerte por cualquier causa.

- **La administración de QTA multiplica la tasa instantánea de riesgo de muerte por cualquier causa por 0.57** (HR: 0.57, IC95%: 0.44 - 0.74). Este efecto es ligeramente diferente aunque de forma estadísticamente no significativa en función de la edad (HR = 0.69; IC95%: 0.52 - 0.93 en pacientes hasta 70 años, y HR = 0.40; IC95%: 0.26 - 0.62, en pacientes con más de 70 años).
- Se estima que **es necesario tratar a 6 pacientes** (IC95%: 4 - 10) para **evitar una muerte por cualquier causa a 5 años**.

6.2. CONCLUSIONES SOBRE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS

4. **La política de QTA adaptada al riesgo se ha demostrado como una estrategia posible y eficaz en un ámbito asistencial multidisciplinar, y en un escenario de conocimiento insuficiente.**
 - En los pacientes tratados con cistectomía radical y QTA en nuestra serie, las cifras crudas de SLP, SGE, y SG a 5 años, son superiores a las esperables en una población con estadios patológicos avanzados.
 - Se estima que con esta estrategia **se evitó la recaída a 42 pacientes** [IC95%: 19 - 79], **la muerte por tumor de 36 pacientes** [IC95%: 18 - 54], **y la muerte por cualquier causa a 36 pacientes** [IC95% 22 - 54] de los 218 pacientes tratados.
5. **El efecto de la QTA sobre la SG y SGE se debe probablemente a su efecto en la reducción del riesgo de recaída, que es el factor pronóstico más importante de muerte.**
 - La presencia de recaída multiplica el riesgo de muerte por tumor por 493.5 cuando tras la recaída se administra tratamiento activo [HR: 493.5, IC95% 121.2 - 2009.5], y por 1901.4 cuando se administra sólo tratamiento paliativo [HR: 1901.4, IC95% 464.5 - 7782.4].
 - La presencia de recaída multiplica el riesgo de muerte por cualquier causa por 13.7 cuando tras la recaída se administra tratamiento activo [HR: 13.7, IC95% 10.1 - 18.6], y por 53.4 cuando se administra sólo tratamiento paliativo [HR: 53.4, IC95% 38.4 - 74.4].
6. **En nuestra serie no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el efecto producido sobre la SLP, SGE, o SG, en función del esquema de QTA utilizado [3 ciclos de MVAC, o 4 ciclos de Platino-Gemcitabina].**

7. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Horner MJ, Ries LA, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009.
http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/. Acceso en junio 2015.
- ² Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] Program. *Oncologist* 2007; 12: 20-37.
- ³ International Agency for Research on Cancer. EUCAN. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/>. Acceso en julio 2015.
- ⁴ <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/cancer/home.htm>. Acceso junio 2015.
- ⁵ http://fecma.vinagrero.es/documentos/EL_CANCER_EN_ESPA%C3%91A_2010.pdf. Acceso: junio 2015.
- ⁶ Vineis P, Pirastu R. Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997;8: 346-355.
- ⁷ Scelo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 205-217.
- ⁸ Silverman DT, Morrison AS, Devesa SS. Bladder cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 1996. pp. 1156-1179.
- ⁹ Kogevinas M, Mannetje A, Cordier S, Ranft U, Gonzalez CA, Vineis P et al. occupation and bladder cancer among men in western europe. *cancer causes control* 2003;14:907-14.
- ¹⁰ Reulen R, Kellen E, Buntinx F et al. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol*. 2008; 42: 64-78.
- ¹¹ Delclos GL, Lerner SP. Occupational risk factors. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008: 58-63.
- ¹² Nilsson S, Ullen A. Chemotherapy-induced bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008:89-92.
- ¹³ Leppert JT, Shvarts O, Kawaoka K, Lieberman R, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prevention of bladder cancer: a review. *Eur Urol*. 2006;49:226-234.
- ¹⁴ Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, et al. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol*. 2001;153:411-418.
- ¹⁵ Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb [Aristolochia fangchi]. *N Engl J Med*. 2000;342: 1686-1692.
- ¹⁶ Golijanin DJ, Kakiashvili D, Madeb RR, Messing EM, Lerner SP. Chemoprevention of bladder cancer. *World J Urol*. 2006;24: 445-472.
- ¹⁷ Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, et al. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med*. 1999;340: 1390-1397.
- ¹⁸ Geoffroy-Perez B, Cordier S. Fluid consumption and the risk of bladder cancer: results of a multicenter case-control study. *Int J Cancer*. 2001;93:880-887.
- ¹⁹ Silverman DT, Devesa SS, Moore LE, Rothman N. Bladder cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds. *Cancer, Epidemiology, and Prevention*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2006:1101-1127.
- ²⁰ Mostafa MH, Sheweita SA, O'Connor PJ. Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12:97-111.
- ²¹ LAG, H., Krapch M et al [eds]. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003.
- ²² Kiemenev, L.A., et al., No evidence for large-scale germline genomic aberrations in hereditary bladder cancer patients with high-resolution array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. 15[1]: p. 180-3.
- ²³ Ross, R.K., P.A. Jones, and M.C. Yu, Bladder cancer epidemiology and pathogenesis. *Semin Oncol*, 1996. 23[5]: p. 536-45

-
- ²⁴ Vineis P, Landi MT, Caporaso N. [Metabolic polymorphisms and the cancer risk: the evaluation of epidemiological studies]. *Med Lav.* 1992; 83: 557-575.
- ²⁵ Cascorbi I, Roots I, Brockmoller J. Association of NAT1 and NAT2 polymorphisms to urinary bladder cancer: significantly reduced risk in subjects with NAT1*10. *Cancer Res.* 2001; 61: 5051-5056.
- ²⁶ Engel, L.S., et al., Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 2002; 156(2): 95-109.
- ²⁷ Garcia-Closas, M., et al., NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005. 366[9486]:649-59.
- ²⁸ Garcia-Closas, M., et al., Genetic variation in the nucleotide excision repair pathway and bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. 15(3): p. 536-42.
- ²⁹ Hernandez S, Lopez-Knowles E, Lloreta J, et al. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol.* 2006;24:3664-3671
- ³⁰ Soloway MS, Sofer M, Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2002;167:1573-1583.
- ³¹ Saad A, Hanbury DC, McNicholas TA, Boustead GB, Morgan S, Woodman AC. A study comparing various noninvasive methods of detecting bladder cancer in urine. *BJU Int.* 2002;89:369-373
- ³² Kim, W.J. and C. Quan, Genetic and epigenetic aspects of bladder cancer. *J Cell Biochem*, 2005; 95: 24-33.
- ³³ Knowles, M.A. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? *Carcinogenesis*, 2006. 27: 361-73P.
- ³⁴ Gui Y, Guo G, Huang Y, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet* 2011;43:875-8.
- ³⁵ Guo GW, Sun XJ, Chen C, et al. Whole-genome and whole-exome sequencing of bladder cancer identifies frequent alterations in genes involved in sister chromatid cohesion and segregation. *Nat Genet* 2013;45:1459-63.
- ³⁶ The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507:315-22.
- ³⁷ Wu, X.R., Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. *Nat Rev Cancer*, 2005. 5: 713-25.
- ³⁸ Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, et al. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol.* 2000;163(2):524.
- ³⁹ Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology.* 2003;61(1):109
- ⁴⁰ Zaak D, Karl A, Knuchel R, et al. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int.* 2005; 96:217-222.
- ⁴¹ Nieder AM, Brausi M, Lamm D, et al. Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology.* 2005;66:108-125.
- ⁴² Apolo AB, Riches J, Schöder H, Akin O, Trout A, Milowsky MI, Bajorin DF. Clinical value of fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:3973.
- ⁴³ Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology.* 2007;70: 69-74.
- ⁴⁴ Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon;2004:359.
- ⁴⁵ Zhai QJ, Black J, Ayala AG, Ro JY. Histologic variants of infiltrating urothelial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:1244-1256.
- ⁴⁶ Chalasani V, Chin JL and Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2009;3:S193-198.

-
- ⁴⁷ Takata R, Katagiri T, Kanehira M, et al. Predicting response to methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for bladder cancers through genome-wide gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2005;11:2625-36.
- ⁴⁸ Choi W, Porten S, Kim S, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25:152-65.
- ⁴⁹ Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:3110-5.
- ⁵⁰ Urinary bladder. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti, A, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010: 497-502.
- ⁵¹ Ficarra 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. *BJU Int*. 2005;95:786-790.
- ⁵² Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI et al: Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol* 2007; **51**: 137.
- ⁵³ Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individualpatient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus CalmetteGuerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247-256.
- ⁵⁴ Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus CalmetteGuerin in intermediate-and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462-472.
- ⁵⁵ Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-465; discussion 475-467
- ⁵⁶ Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a metaanalysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002;168: 1964-1970.
- ⁵⁷ Grossman HB, Soloway M, Messing E, et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *Jama* 2006;295:299-305.
- ⁵⁸ Babjuk M, Burger M, Zigeuner et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013; 64:639-53.
- ⁵⁹ Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, et al. *J Urol*. 2007;178(6):2314. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update.
- ⁶⁰ Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. European Association of Urology EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2008;54(2):303.
- ⁶¹ Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol*. 2013 Mar;63(3):462-72.
- ⁶² Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, et al on behalf of the European Association of Urology. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013; 64(4):639-53.
- ⁶³ Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. *J Urol* 2003;169:946-950.

-
- ⁶⁴ Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer* 2008;112:2401-2408.
- ⁶⁵ Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2012;62(3):523.
- ⁶⁶ Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3173-81.
- ⁶⁷ Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1066.
- ⁶⁸ Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19:2638-2646.
- ⁶⁹ Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:50-54.
- ⁷⁰ von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;17:3068-3077.
- ⁷¹ von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-4608.
- ⁷² Bamias A, Dafni U, Karadimou A, Timotheadou E, et al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol*. 2013;24(4):1011-7.
- ⁷³ Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30:1107-1113
- ⁷⁴ De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009;27:5634-5639.
- ⁷⁵ De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012; 10;30(2):191-9
- ⁷⁶ Bellmunt J, Theodore , Demkov , et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *J Clin Oncol* 200; 27:4454-4461.
- ⁷⁷ Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Iotani Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: A contemporary series from the bladder cancer research consortium. *J Urol*. 2006; 176: 2414-2422.

-
- ⁷⁸ Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 666.
- ⁷⁹ Chang BS, Kim HL, Yang XJ, Steinberg GD. Correlation between biopsy and radical cystectomy in assessing grade and depth of invasion in bladder urotelial carcinoma. *Urology* 2001; 57: 1063-6.
- ⁸⁰ Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB et al: Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 2781.
- ⁸¹ International Bladder Cancer Nomogram Consortium. Postoperative Nomogram Predicting Risk of Recurrence After Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3967-3972.
- ⁸² Shariat SF, Karakiewicz PI, alapattu GS et al: Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res* 2006; **12**: 6663.
- ⁸³ Monzó Gardiner JI. Factores pronósticos en la supervivencia de los pacientes con carcinoma transicional de vejiga tratados con cistectomía radical. Tesis Doctoral. Madrid: Universidad Complutense; 2007.
- ⁸⁴ Kassouf W, Agarwal pPK, Herr HW, Munsell MF, Spiess PE, Brown GA, Pisters L, Grossman HB, Dinney CP, and Kamat AM. Lymph Node Density Is Superior to TNM Nodal Status in Predicting Disease-Specific Survival After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Analysis of Pooled Data From MDACC and MSKCC. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 121126.
- ⁸⁵ Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, 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: 2384-2392. Lange PH and Lin DW. Does the Who and How of Surgery in Bladder Cancer Matter? *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2762-2764.
- ⁸⁶ Lange PH and Lin DW. Does the Who and How of Surgery in Bladder Cancer Matter? *J Clin Oncol* 2004; 22: 2762-2764.
- ⁸⁷ Hautmann RE, Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012; 61: 1039-1047.
- ⁸⁸ Harker W, Meyers FJ, Freiha FS et al. Cisplatin, methotrexate, and vinblastine [CMV]: An effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1463-70.
- ⁸⁹ Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI et al. M-VAC for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: Efficacy, and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989; 64: 2448—58.
- ⁹⁰ Einstein AB, Shipley W, Coombs J et al. Cisplatin as adjunctive treatment for invasive bladder carcinoma: Tolerance and toxicities. *Urol* 1984; 23: 110-7.
- ⁹¹ Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: An update. *J Clin Oncol* 1988;6:1590-1596.
- ⁹² Skinner DG, Daniels JR, Russell CA et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. *J Urol* 1991; 145: 459-67.
- ⁹³ Stockle M, Meyenburg W, Wellek S et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): Improved survival after radical cystectomy and three adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992; 148: 302-307. 12.
- ⁹⁴ Studer UE, Bacchi M, Biedermann C et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994; 152: 81-4.

-
- ⁹⁵ Stockle M, Meyenburg W, Wellek S et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: Long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995; 153: 47-52.
- ⁹⁶ Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy *versus* radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155: 495-500.
- ⁹⁷ Bono AV, Benvenuti C, Gibba A et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997; 11: 5-8.
- ⁹⁸ Hsieh F.Y., and Lavori PW. Sample-Size Calculations for the Cox Proportional Hazards Regression Model with Nonbinary Covariates. *Controlled Clinical Trials* 2000; 21:552-560.
- ⁹⁹ Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19: 666-75.
- ¹⁰⁰ Herr HW, Dotan Z, Donat SM, et al. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2007;177:437-43.
- ¹⁰¹ Svatek RS, Shariat SF, Novara G, et al. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. *BJU Int* 2011;107:898-904.
- ¹⁰² Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9373):1927.
- ¹⁰³ Vale CL. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48: 202-6.
- ¹⁰⁴ Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(9):859.
- ¹⁰⁵ International collaboration of trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354(9178):533.
- ¹⁰⁶ International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, Norwegian Bladder Cancer Study Group, Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group, Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2171.
- ¹⁰⁷ Trump DL, Elson P, Madajewicz S, et al. Randomized phase II evaluation of carboplatin and CHIP in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. The Eastern Cooperative Oncology Group. *J Urol*. 1990;144(5):1119-22.
- ¹⁰⁸ Hussain M, Vaishampayan U, Du W. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(9):2527
- ¹⁰⁹ Mertens LS, Meijer RP, Kerst JM. Carboplatin based induction chemotherapy for nonorgan confined bladder cancer--a reasonable alternative for cisplatin unfit patients? *J Urol*. 2012 Oct;188(4):1108-13.
- ¹¹⁰ Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2015;67(2):241.
- ¹¹¹ Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, 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.

-
- ¹¹² Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1889
- ¹¹³ Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1895.
- ¹¹⁴ Neoadjuvant dose-dense gemcitabine and cisplatin (DDGC) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Final results of a multicenter phase II study. Plimack ER. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 [suppl; abstr 4513]
- ¹¹⁵ Reardon ZD, Patel SG, Zaid HB et al. Trends in the use of perioperative chemotherapy for localized and locally advanced muscle-invasive bladder cancer: a sign of changing tides. *Eur Urol* 2015; 67(1):165-70.
- ¹¹⁶ Sternberg CN, Bellmunt J, Sonpavde G, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings. *Eur Urol* 2013; 63:58-66.
- ¹¹⁷ Millikan R, Dinney C, Swanson D, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001;19:4005-13.
- ¹¹⁸ Donat SM, Shabsigh A, Savage C, 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; 55:177-85.
- ¹¹⁹ Shearer RJ, Chilvers CED, BloomHJG, Bliss JM, Horwich A, Babiker A. Adjuvant Chemotherapy in T3 Carcinoma of the Bladder A prospective trial: preliminary report. *Br J Urol* 1988;62: 558-64
- ¹²⁰ Skinner DG, Daniels JR, Russel CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Krailo M, et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semi Urol* 1990;8(4):279- 84.
- ¹²¹ Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, et al. Adjuvant Cisplatin Chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: Results of a prospective randomised trial. *J Urol* 1994;152:81-4.
- ¹²² Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Rossman M, Gertenbach U, et al. Adjuvant polychemotherapy of non-organ confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153:47-52.
- ¹²³ Freiha F, Reese J, Torti FM. A Randomised Trial of Radical Cystectomy versus Radical Cystectomy plus Cisplatin, Vinblastine and Methotrexate Chemotherapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol* 1996;155:495-500.
- ¹²⁴ Bono AV, Benvenuti C, Gibba A, Guazzeri S, Cosciani-Cunico S, Anselmo G, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997;11(1):5-8.
- ¹²⁵ J. A. Arranz Arija, M.A. Lara Alvarez, A. Alvarez González et al. Improved relapse-free survival and overall survival in patients with non-metastatic transitional cell carcinoma treated with adjuvant mvac. A retrospective study. 21st Congress of the European Society of Médical Oncology. Vienna 1996, in *Annals of Oncology* (7) Supp 5: 60, Abstract 286P, 1996.
- ¹²⁶ J. A. Arranz Arija, P. López criado, C López López et al., A. Alvarez González et al. Adjuvant MVAC after radical cystectomy in invasive bladder cancer (bc): a retrospective study. Proc 23th Congres of the European Society for Medical Oncology; Athens, Nov 1998. *Ann Oncol* 1998; 9(Supp 4), Abstract 309.
- ¹²⁷ J. A. Arranz Arija, C. López López, Adjuvant MVAC after radical cystectomy in invasive bladder cancer (bc): a retrospective study. Proc 23th Congres of the

European Society for Medical Oncology; Athens, Nov 1998. *Ann Oncol* 1998; 9(Supp 4), Abstract 309.

¹²⁸ Meta-analysis Group, Medical Research Council Clinical Trials Unit Adjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *European Urology* 2005; 48:189-201.

¹²⁹ Arranz Arija JA, González Beca R, Álvarez Álvarez R, López López C, Cabezón Gutiérrez L, Soria Lovelle A, Márquez Rodas I, Riesco Martínez MC, Jerez Gilarranz Y, Adeva Alfonso J. Adjuvant chemotherapy (ACT) in patients with invasive bladder carcinoma (IBC): multivariate analysis of a cohort study. *European Journal of Cancer Supplements* 2009; 7(2): 443 [abstract P-7167].

¹³⁰ Hershman DL and Wright J D. Comparative effectiveness research in oncology. *Methodology: observational data. J Clin Oncol* 30:4215-4222.

¹³¹ Stein JP, Gary Lieskovsky, Richard Cote. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:666-675.

¹³² Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical Cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 21:690-696.

¹³³ Visser O, Nieuwenhuijzen JA, Horenblas S, et al. Local recurrence after cystectomy and survival of patients with bladder cancer: a population based study in greater Amsterdam. *J Urol* 2005; 174, 97-102.

¹³⁴ Yafi FA, Aprikian A G., Chin JL. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. *BJU Int* 2010; 108:539-545.

¹³⁵ Hautmann RE., de Petriconi RC, Pfeiffer C. Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder Without Neoadjuvant or Adjuvant Therapy: Long-Term Results in 1100 Patients. *Eur Urol* 2012; 61: 1039 -1047.

¹³⁶ Shahrokh F. Shariat, Pierre I. Karakiewicz, Ganesh S. Palapattu, et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res* 2006;12:6663-6676.

¹³⁷ Preston MA, Lerner SP, Kibel AS. New trends in the surgical management of invasive bladder cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2015; 29:253-269.

¹³⁸ Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:6533-9.

¹³⁹ Quek ML, Stein JP, Nichols PW, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2005; 174: 103-6.

¹⁴⁰ Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, 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;28:18 [abstract LBA4518].

¹⁴¹ Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, 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;23:695-700.

¹⁴² Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, 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: 76-86.

¹⁴³ Leow JJ, Martin-Doyel W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014; 66: 42-54.

¹⁴⁴ Oxford Centre for Evidence-based Medicine. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. Acceso en julio 2015.

-
- ¹⁴⁵ Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med.* 1994;331[19]:1259.
- ¹⁴⁶ Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE, et al Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol.* 1995;13[6]:1384.
- ¹⁴⁷ Herr HW, Bajorin DF, Scher HI, et al. Can p53 help select patients with invasive bladder cancer for bladder preservation? *J Urol.* 1999;161[1]:20.
- ¹⁴⁸ Tsuji M, Kojima K, Murakami Y, Kanayama H, et al. Prognostic value of Ki-67 antigen and p53 protein in urinary bladder cancer: immunohistochemical analysis of radical cystectomy specimens. *Br J Urol.* 1997;79[3]:367.
- ¹⁴⁹ Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol.* 2011; 29[25]:3443-9.
- ¹⁵⁰ Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov* 2014;4:1140-53.