



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**“FACTORES ASOCIADOS A LA SOBREVIVENCIA LIBRE DE
ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON
CÁNCER DE VEJIGA MÚSCULO INVASIVO OPERADO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2011 -
2015”**

Nombre del Autor: FELISANDRO LAURA BRAVO

Nombre del Asesor: GILMER DÍAZ PÉREZ

LIMA – PERÚ

2020

1. RESUMEN

Antecedentes: La incidencia y mortalidad de cáncer de vejiga varían según los países debido a las diferencias en los factores de riesgo, las prácticas de detección y diagnóstico, y la disponibilidad de tratamientos.

Objetivo: Identificar factores asociados a la sobrevida libre de enfermedad y supervivencia global en los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo operados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Método: Se realizará un estudio de cohorte retrospectiva utilizando los datos de los pacientes diagnosticados con cáncer de vejiga músculo invasivo operados durante el periodo 2011-2015, se evaluarán los factores clínicos e histológicos asociados al tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global mediante el método de Kaplan-Meier y las diferencias en la sobrevida se evaluarán con la prueba log-rank test.

Palabras clave: cáncer de vejiga, factores asociados, supervivencia global.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública pues así lo demuestran sus tasas de incidencia y mortalidad (1,2). En todo el mundo, la tasa de mortalidad estandarizada por edad de esta neoplasia fue de 3.2 por 100,000 hombres frente a 0.9 para las mujeres en 2012 (3, 4,5). Además estas tasas varían acorde a los países debido a las diferencias en los factores de riesgo, las prácticas de detección y diagnóstico, y la disponibilidad de tratamientos; con una mayor incidencia de Europa Occidental, América del Norte en comparación con los países de Asia donde ocurren las tasas más bajas (6,7). Además existen variaciones en la incidencia según la raza; por ejemplo en los Estados Unidos, los hombres blancos tienen mayor riesgo en comparación con los hombres afroamericanos e hispanos (8, 9, 10, 11). Su diagnóstico frecuentemente está en personas mayores, con una edad media de 69 años en hombres y 71 años en mujeres (12, 13, 14, 15).

Cerca del 75% de los pacientes con cáncer de vejiga presentan una enfermedad confinada a la mucosa (estadio Ta, carcinoma in situ [CIS]) o submucosa [estadio T1]. Según estudios en pacientes más jóvenes la incidencia es mayor (16), los pacientes con Ta, T1 y CIS tienen una alta prevalencia debido a la supervivencia a largo plazo en muchos casos y un menor riesgo de mortalidad específica del cáncer en comparación con los tumores T2 a T4 (17).

Se han identificado tres clases de factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de cáncer (5): genéticos (alteración de oncogenes, genes supresores de tumores y reguladores del ciclo celular), ambientales (tabaco, exposición a tóxicos) e infecciosos (parásitos como el *Schistosoma haematobium* y cistitis crónica), (15, 16, 17). En cuanto a histología, el 90% corresponde a carcinoma de células transicionales o tumores uroteliales, el 3% a carcinomas escamosos, el 2% a adenocarcinomas y el 1% son carcinomas de células pequeñas. Como en el resto de tumores sólidos los grupos pronósticos vienen definidos por tres

variables: el grado de invasión local (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). (13, 16,18).

La cirugía ha sido el pilar del tratamiento del cáncer de vejiga músculo invasivo durante décadas y siguen siendo el estándar la cistoprostatectomía en varones (con uretrectomía si existe invasión del estroma prostático o Tis en la uretra) y la excenteración anterior en mujeres (cistectomía incluyendo la extirpación del útero, la uretra y la pared anterior de la vagina) más linfadenectomía pélvica (19). Estos procedimientos son oncológicamente seguros, con buenos resultados funcionales siempre que se realicen en un centro con experiencia (15, 16, 17,18).

Los factores de riesgo para la recaída son el estadio y la afectación ganglionar, con un 4,9% de recaídas pélvicas para T2N0 y un 21,7% en T3/T4 o N+. La supervivencia global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) están alrededor del 85% y 90% para los primeros y del 54% y 68% para T3/T4 o N+ (16). Stein et al realizaron una revisión de 1054 pacientes tratados en su centro de CV mediante cirugía radical y linfadenectomía. Tras un seguimiento de 10,2 años obtuvieron una SLE a 5 y 10 años del 68 y el 66%. Aquellos con enfermedad limitada al órgano y sin afectación ganglionar presentaban una SLE alrededor de 90%, que disminuía considerablemente cuando existía enfermedad extravesical (62 y 61% para T3b, y 50 y 45% en T4) y/o afectación ganglionar (17). Otras series han hallado porcentajes algo inferiores, con SG y SLE a 5 años de 62% y 73% para T2N0, 49% y 56% para >T2N0 y 26% y 33% si N+ (18,19). Tanto la afectación ganglionar como la extensión extra-vesical constituían factores pronósticos ($p<0.001$) así como el número de ganglios afectados (inferior a 5 ó superior) (20).

La importancia de esta investigación está en poder identificar cuáles son los factores que influyen positivamente en el tiempo libre de enfermedad y en el tiempo de supervivencia global en los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo operado, para la detección precoz de las recaídas y mejorar la supervivencia y/o la calidad de vida.

3. OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar los factores asociados a la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo operados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2011 – 2015.

Objetivos específicos

Estimar la sobrevida libre de enfermedad a 5 años en los pacientes incluidos en el estudio.

Estimar la sobrevida global a 5 años en los pacientes incluidos en el estudio.

Identificar los factores patológicos (estadio patológico, grado de diferenciación, compromiso linfático y grupo de riesgo) que están asociados al tiempo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo operado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2011 al 2015.

Identificar los factores patológicos (estadio patológico, grado de diferenciación, compromiso linfático y grupo de riesgo) que están asociados a la supervivencia global en pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo operado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2010 al 2015.

Identificar los factores clínicos (sexo y edad) que están asociados a la sobrevivida libre de enfermedad en pacientes con cáncer vejiga músculo invasivo operado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2010 al 2015.

Identificar los factores clínicos (sexo y edad) que están asociados a la supervivencia global en pacientes con cáncer vejiga músculo invasivo operado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2011 al 2015.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio

Se realizará un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

Población

Pacientes diagnosticados de cáncer vejiga músculo invasivo entre los años 2011 y 2015, operados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histológico confirmatorio de cáncer de vejiga músculo invasivo que han sido operados de cistectomía radical.
- Pacientes en los que en la historia clínica se encuentre la información completa para todas las variables de la ficha de recolección de datos.
- Pacientes en los que se haya completado por lo menos 60 meses de seguimiento luego de la cistectomía.
- Criterios de exclusión
- Pacientes que tienen co-morbilidades como: diabetes, hipertensión arterial, neumopatía crónica, otras cardiopatías.
- Pacientes con radioterapia después de la cirugía.
- Pacientes que reciban quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes que tuvieron otras operaciones.

b. Muestra

Pacientes nuevos diagnosticados de cáncer vejiga músculo invasivo, del período 2011 - 2015, tratados mediante cistectomía radical en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas que cumplen los criterios de inclusión y exclusión.

c. Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías	Escala de Categorías	Verificación
Edad	Años de vida cumplidos al momento del	Cuantitativa	Años	Razón	Edad individual	Grupos de edad por decenios	Historia Clínica y Cuestionario

	diagnóstico de Cáncer de vejiga						
Sexo	Sexo biológico	Cualitativo	Sexo biológico	Nominal	Masculino; Femenino	No Aplica	Historia Clínica y Cuestionario
Fecha de la cirugía	Fecha de la cistectomía realizada	Cuantitativo	Fecha	Razón	Valor individual de cada día	No aplica	Historia Clínica
Estadío Patológico	Estadío Patológico de acuerdo a la clasificación TNM	Cualitativo	Estadio	Ordinal	1. II 2. IIIa 3. IIIb	EC II EC III	Historia Clínica
Grado histológico	Grado de diferenciación celular del tumor maligno	Cualitativo	Grado histológico	Ordinal	1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Pobremente diferenciado 4. Indiferenciado	Diferenciado (1 y 2) Indiferenciado (3 y 4)	Reporte de Anatomía Patológica
Afectación linfática	Evidencia de por lo menos un ganglio linfático pélvico positivo a carcinoma urotelial	Cualitativo	Ganglio positivo a carcinoma urotelial	Nominal	1. Sin compromiso ganglionar 2. Uno o más de un ganglio comprometido	Ganglios negativo Ganglio positivo	Reporte de Anatomía Patológica
Grupo de Riesgo	Agrupación de los casos de acuerdo a las características histológicas y el compromiso ganglionar	Cualitativo	Combinación de los valores del compromiso tumoral (T) y de la afectación de ganglios linfáticos pélvicos (N)	Ordinal	1. Enfermedad localizada vesical sin afectación ganglionar (pT0-2, pN0) 2. Enfermedad extravesical sin afectación	Bajo riesgo Riesgo intermedio Alto riesgo	Historia Clínica

					ganglionar (pT3-4, pN0) 3. Enfermedad con afectación ganglionar (pT0-4, pN+)		
Fecha de Recurrencia	Fecha en la que se diagnostica que la enfermedad ha vuelto a aparecer luego de la cirugía	Cuantitativo	Fecha	Razón	1. Valor individual de cada día	No aplica	Historia Clínica
Fecha de último control	Es la fecha en la que el paciente acudió por última vez al INEN	Cuantitativo	Fecha	Razón	Valor individual de cada día	No aplica	Historia Clínica
Fecha de consulta a RENIEC	Es la fecha en que se realiza la consulta al sistema de RENIEC para conocer si el paciente ha fallecido	Cuantitativo	Fecha	Razón	Valor individual de cada día	No aplica	RENIEC
Fecha de fallecimiento	Es la fecha en que el paciente dejó de existir por progresión del cáncer de vejiga o por cualquier otra causa	Cuantitativo	Fecha	Razón	Valor individual de cada día	No aplica	Historia Clínica. RENEIC

d. Procedimientos y Técnicas

En coordinación con el Departamento de Epidemiología y Estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas se solicitará la lista de historias clínicas del total de pacientes con cáncer vejiga musculo invasivo operados desde el año 2011 al 2015. Estos datos serán ingresados en una base de datos, usando el programa IBM SPSS Statistics v.22, donde serán ordenados de acuerdo al número de identificación de historia clínica. Una vez obtenida dicha información se procederá a la revisión de las historias clínicas utilizando la ficha de recolección de datos; terminada esta fase se realizará la tabulación de todas las variables para verificar la calidad de los datos, de encontrarse algún error o inconsistencia, se volverá a revisar la fuente de datos.

La recolección de los datos estará a cargo del Investigador Principal. La ficha de recolección de los datos se presenta en el anexo 1. El seguimiento de los casos se realizará mediante la revisión de historias clínicas (en físico y/o desde el sistema informático) para determinar la fecha de recurrencia y la fecha de defunción. Para los casos en los que se hayan perdido de vista dentro de los cinco años (sesenta meses) luego de la cirugía, se procederá a hacer la consulta a la base de datos de RENIEC para verificar si el paciente está vivo o ha fallecido, y si está fallecido, se buscará la fecha de defunción.

e. Aspecto ético

Se guardará estricta confidencialidad de los datos recolectados de acuerdo a las normas internacionales de CIOMS, la cual protege los datos de las historias clínicas de los pacientes evaluados. Se le asignará un código de identificación a los casos incluidos y solo el investigador tendrá conocimiento de la codificación asignada a cada paciente. Se presentará ante los Comités de Ética del INEN y de la UPCH.

f. Plan de análisis

Se realizará un análisis descriptivo univariado de todas las variables en estudio, estas se reportarán para las cuantitativas con media, mediana y rango, y para las cualitativas con frecuencias y porcentajes. En las comparaciones se utilizará la prueba U de Mann-Whitney en las variables continuas y la prueba de Chi cuadrado para las variables categóricas. En el análisis de sobrevida las comparaciones de las curvas de Kaplan-Meier (con el programa IBM SPSS 22.0) serán evaluadas con los modelos de riesgo proporcional de Cox. En todos los casos un valor de $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativo. Se compararan los valores de las diferentes variables para determinar cuál de ellas presenta diferencias significativas.

Para el cálculo de la supervivencia global se tomará la fecha del primer tratamiento (cistectomía) hasta la fecha del último control o fecha de fallecimiento. Para el tiempo libre de enfermedad se considerará desde la fecha de la cistectomía hasta la aparición de la recaída, local o a distancia.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fonteyne V, Ost P, Bellmunt J, et al. Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients: A Systematic Review. *Eur Urol* 2018; 73:40.
2. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009; 27:289.
3. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3:327.
4. Abdollah F, Gandaglia G, Thuret R, et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer Epidemiol* 2013; 37:219.
5. Taylor JM, Feifer A, Savage CJ, et al. Evaluating the utility of a preoperative nomogram for predicting 90-day mortality following radical cystectomy for bladder cancer. *BJU Int* 2012; 109:855.
6. Goossens-Laan CA, Leliveld AM, Verhoeven RH, et al. Effects of age and comorbidity on treatment and survival of patients with muscle-invasive bladder cancer. *Int J Cancer* 2014; 135:905.
7. Robinson TN, Eiseman B, Wallace JI, et al. Redefining geriatric preoperative assessment using frailty, disability and co-morbidity. *Ann Surg* 2009; 250:449.
8. Chau C, Wheeler M, Geldart T, Crabb SJ. Clinical outcomes following neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy for bladder cancer in elderly compared with younger patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015; 24:155.
9. Spencer BA, McBride RB, Hershman DL, et al. Adjuvant intravesical bacillus calmette-guérin therapy and survival among elderly patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *J Oncol Pract* 2013; 9:92.
10. 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; 349:859.
11. Schiffmann J, Gandaglia G, Larcher A, et al. Contemporary 90-day mortality rates after radical cystectomy in the elderly. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40:1738.
12. 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.
13. Isbarn H, Jeldres C, Zini L, et al. A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2009; 182:70.
14. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1477.
15. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011; 12:211.

16. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389:67.
17. Herr HW. Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy. *Urology* 2003; 61:105.
18. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, et al. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer* 2006; 107:2368.
19. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol* 2008; 179:873.
20. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol* 2019; 75:604.
21. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. 3ª edición. Washington DC. OPS, 2003.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto

Partida Específica (Bienes)	Nombre del Recurso	Cantidad (unid.)	Costo(S/.)
<u>5.3.11.49</u> Material de escritorio y oficina	Papel A4	1000	100.00
	Bolígrafos	20	20.00
	Lápiz	15	20.00
	Borrador	5	10.00
	Corrector	4	5.00
	Resaltador	5	10.00
	Sobre Manila	5	10.00
	Fólder	5	5.00
<u>5.3.11.30</u> Soporte Informático	CDs RW	10	30.00
SUBTOTAL Bienes			210.00

5.1.2. Servicios

Partida Específica (Servicios)	Nombre del Recurso	Costo (S/.)
<u>5.3.11.39</u>	Impresión de artículos	110.00
Otros servicios de terceros	Fotocopiado	180.00
	Búsqueda Bibliográfica en Internet	70.00
	SUBTOTAL Servicios	360.00
<u>5.3.11.20</u>	Movilidad Local	100.00
SUBTOTAL de viáticos y movilidad local		670.00

TOTAL: Subtotal Bienes + Subtotal Servicios+ subtotal de viáticos y movilidad local

TOTAL = S/. 670.00

El financiamiento será de responsabilidad del propio Investigador.

Cronograma

	Julio 2019	Agosto 2019	Setiembre 2019	Noviembre 2019	Diciembre 2019
Aprobación del proyecto	X	X			
Recolección de datos		X	X		
Proceso de datos y redacción			X	X	
Publicación de resultados				X	X

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Identificación del caso (Historia Clínica): _____

Edad () años cumplidos Sexo (Masculino=1;
Femenino=2)

Fecha de la cirugía: ___/___/___ (dd/mm/aa)

Estadio Clínico: II

IIIa

IIIb

Grado Histológico 1. Bien diferenciado

2. Moderadamente diferenciado

3. Pobrementemente diferenciado

4. Indiferenciado

Afectación ganglionar: _____ ganglios positivos

Grupo de Riesgo:

1. Enfermedad localizada vesical sin afectación ganglionar (pT0-2, pN0)

2. Enfermedad extravesical sin afectación ganglionar (pT3-4, pN0)

3. Enfermedad con afectación ganglionar (pT0-4, pN+)

Fecha de recurrencia: ___/___/___ (dd/mm/aa)

Fecha de último control: ___/___/___ (dd/mm/aa)

Fecha de consulta RENIEC: ___/___/___ (dd/mm/aa)

Fecha de fallecimiento: ___/___/___ (dd/mm/aa)