



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLÓGICA

“DESCRIPCION DE CARACTERISTICAS CLINICO PATOLOGICAS Y SOBREVIDA EN PACIENTES CON CARCINOMA UROTELIAL MÚSCULO- INVASIVO DE VEJIGA DIAGNOSTICADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS”

Autor: Angela Dorita Leonardo Carbajal

Asesor: Zaida Morante Cruz

LIMA – PERÚ

2019

RESUMEN

El cáncer de vejiga es el tumor urológico más frecuente, siendo el séptimo cáncer más frecuente en el mundo. El tratamiento para el carcinoma urotelial de vejiga con invasión muscular es quirúrgico, aproximadamente el 50% de los pacientes fallecen en los 3-4 años siguientes a la cistectomía radical. La finalidad de la adyuvancia con quimioterapia es reducir el riesgo de recaída por enfermedad micrometastásica, está recomendada como tratamiento complementario en pacientes con estadio patológico T3-T4, N+.

El objetivo del presente trabajo es describir las características clínico-patológicas de los pacientes con carcinoma vesical músculo-invasivo diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en el periodo 2012-2016, y determinar la sobrevida global de los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico y aquellos que recibieron tratamiento quirúrgico más quimioterapia adyuvante.

Se realizará una base de datos de las historias clínicas de pacientes diagnosticados con carcinoma urotelial de vejiga en el INEN del 2012-2016 mediante una revisión retrospectiva y transversal. Se utilizará el SPSS17.0 para los cálculos, las variables continuas se compararán usando el Test de Student y las cualitativas con el Chi Cuadrado. La sobrevida global será calculada usando el método de Kaplan Meier (valor de $P < 0.05$ será considerado significativo).

Palabras claves: carcinoma, vejiga, adyuvancia, quimioterapia.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es el tumor urológico más frecuente, es el séptimo tumor más frecuente en el mundo, representando el 3,2% del total de todos los tumores.¹ En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas ocupa la segunda neoplasia urológica en frecuencia, estando en primer lugar el cáncer testicular; la incidencia ha aumentado en los últimos años, en el año 2000 se diagnosticaron alrededor de 88 casos por año, en el 2016 se ha reportado 151 casos nuevos al año, siendo la relación de varón a mujer de 2/1.²

Esta neoplasia es causante de alrededor de 115mil muertes al año. Aproximadamente el 70% se diagnostica como cáncer de vejiga sin invasión muscular y el 30% en estadios avanzados, además la tasa de progresión a tumores T2 varía entre el 6-25% en los tumores Ta y de 27-48% en los tumores T1 de cualquier grado. En pacientes con estadio patológico T3-T4, N1, sometidos a cistectomía radical, el empleo de quimioterapia adyuvante está recomendada como tratamiento complementario, sin embargo, presenta desventajas como una alta tasa de retraso o intolerancia al tratamiento debido a la morbilidad postoperatoria.³

El tratamiento habitual para el carcinoma invasivo de vejiga consiste en cirugía, aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer urotelial infiltrante de vejiga fallecen en los 3-4 años siguientes a la cistectomía radical, por esto se considera un tratamiento insuficiente para la curación de los pacientes con enfermedad extravesical con o sin afectación ganglionar (pT3-4, pN0/pN+).¹

Pacientes con estadio patológico T2 alcanza tasas de curación de hasta 80% luego de cistectomía radical, por el contrario, pacientes con T3 y T4 la tasa de curación disminuye a 60% y 45 % respectivamente; así mismo en pacientes con compromiso ganglionar alcanza como máximo el 35% de curación. Es por esto que los pacientes con estadio patológico T2-T4 o N1 tienen alto riesgo de recurrencia y son los que más se beneficiarían de recibir tratamiento adyuvante.⁴

La finalidad de la quimioterapia adyuvante es reducir el riesgo de recaída debido a enfermedad micrometastásica. El riesgo de recurrencia es de 20-40-55-65% para el carcinoma invasivo de vejiga T2, T3, T4, N1 respectivamente.⁴ Algunos estudios han demostrado beneficio en sobrevida global y tiempo libre de progresión.

La evidencia acerca de la eficacia de la quimioterapia adyuvante en cáncer de vejiga músculo-invasivo es controversial, existen estudios que evidencian beneficio en tiempo libre de progresión, sin embargo, la mayoría de estudios no han encontrado diferencia significativa en sobrevida global. En nuestro país, existe escasa investigación en este ámbito, y debido a la frecuencia de esta neoplasia, considero importante demostrar que el tratamiento adyuvante contribuiría a mejorar la expectativa de vida de nuestros pacientes. El propósito del estudio es demostrar el beneficio de la quimioterapia adyuvante en sobrevida global y el tiempo de libre de progresión en pacientes con carcinoma urotelial músculo-invasivo.

Skinner, et al. Realizó un estudio con una población de 91 pacientes reclutados entre 1980 y 1988 que fueron sometidos a cirugía radical + linfadenectomía y de los cuales 44 pacientes recibieron quimioterapia adyuvante bajo esquema MVAC/MVEC (metrotexate 30mg/m² día 1, 8 y 22; vinblastina 3mg/m² día 2, 15 y 22; doxorrubicina

30mg/m² o epirrubicina 45mg/m² día 2; y cisplatino 70mg/m² día 2 y 28 de cada ciclo) por 4 cursos luego de 6 semanas de la cirugía, mostrando beneficio en supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años de 70% (p = 0.001) vs 46% en el control (observación); así mismo se reportó que la supervivencia global (SG) fue de 4.3 años vs 2.4 años (p = 0.0062) respectivamente. Se identificó factores de mal pronóstico como sexo, edad, compromiso nodal.⁵

Lehmann, et al. reportó 49 pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga localmente avanzado (pT3, pT4a y/o pN+), operados de cistectomía radical entre 1987 y 1990 que fueron asignados aleatoriamente a observación vs tratamiento adyuvante con quimioterapia bajo esquema MVAC/MVEC por 3 cursos, el estudio fue interrumpido debido a la marcada diferencia en SLE 13% vs 43.7% HR 2.84 (p<002), SG 17.4% vs 26.9% HR 1.75.⁶

H. von der Maase, publicó en el año 2000 un estudio fase 3 en el cual comparaba 2 regímenes de quimioterapia adyuvante en el cáncer de vejiga avanzado o metastásico, 405 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir GC (gemcitabina 1g/m² día 1, 8 y 15+cisplatino70mg/m² día 2) vs MVAC. La SG y tiempo hasta progresión fue similar en ambos brazos así como la tasa de respuesta 49% vs 46% respectivamente. GC fue mejor tolerado con menor tasa de toxicidad limitante con la misma eficacia.⁷

En el 2005 fue publicado un metaanálisis en la revista Europea de Urología sobre quimioterapia adyuvante en el carcinoma urotelial de vejiga localmente avanzado, se analizaron un total de 11 ensayos clínicos, de los cuales 6 cumplían los criterios de inclusión y en total comprendían 491 pacientes. En cuanto a SG se encontró un HR de 0.75 (p=0.019) que sugiere un 25% de riesgo de reducción de muerte para los pacientes que recibieron adyuvancia basada en platino vs el grupo control, sin embargo esta información es insuficiente debido a los ensayos clínicos que fueron interrumpido antes del término y que el análisis de regresión de cox mostró algunos imbalances en las características de los pacientes en ambos grupos y concluyeron que se deberían de realizar más estudios antes de concluir una conducta terapéutica definitiva.⁸

El Grupo Español de Urología, publicó un ensayo clínico 99/01 que compararon 4 cursos de GPC vs observación. Se enrolo a 142 pacientes entre julio 2000 y 2007 con una mediana de seguimiento de 30 meses, SG a los 5 años mejoró significativamente en el brazo de GPC, siendo de 60% vs 31% en el grupo control (P,0.0009).⁹

En el 2013 Jeffrey J. Leow y la Sociedad Europea de Urología publicaron un metaanálisis actualizado sobre quimioterapia adyuvante en cáncer de vejiga invasivo. Se analizó una población total de 945 pacientes de 9 ensayos clínicos (5 previamente analizados en el metaanálisis previo); el HR para SG fue de 0.77 (p= 0.049), en SLE el beneficio fue a favor de aquellos con compromiso nodal HR de 0.39 vs 0.89 (p=0.010). Este metaanálisis concluyó que la adyuvancia con quimioterapia basada en platinos es beneficiosa en términos de SG y SLE luego de la cirugía radical en carcinoma urotelial músculo-invasivo.¹⁰

En el 2015 se publicó el estudio EORTC 30994 por Sternberg et al, es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, que incluyó pacientes con carcinoma urotelial de vejiga pT3-pT4, o pN1-3, M0 sometidos a cistectomía radical y linfadenectomía bilateral sin evidencia de enfermedad residual que recibieron 4 cursos de quimioterapia adyuvante basada en

platino (gemcitabina – cisplatino / MVAC). Se reclutó 284 pacientes entre el año 2002 y 2008 que fueron asignados aleatoriamente y seguidos durante 7 años, no se observó diferencia estadísticamente significativa en SG (HR 0.78, $p = 0.13$) pero si en SLE (HR 0.54, $p < 0.0001$) siendo de 47.6% vs 31.8% a los 5 años. El tratamiento luego de la recaída se recomendó que fuera de 6 cursos de quimioterapia.¹¹

En el 2017 Hyung Suk Kim publicó un metaanálisis, que comprendió 11 ensayos clínicos con 1546 pacientes publicados entre 1980 y 2008. Se demostró beneficio estadísticamente significativo en SLE y SG con un HR de 0.64 y 0.79 respectivamente comparado con la cistectomía radical sola. El único esquema de quimioterapia que mostró beneficio en ambos parámetros fue GCP (gemcitabina/cisplatino/paclitaxel) mostrando HR 0.38 en SG y SLE, siendo el esquema que recomiendan usar en adyuvancia.¹²

Según el reporte de Globocan, se estima que aproximadamente 380,000 pacientes son diagnosticados de cáncer de vejiga a nivel mundial cada año y aproximadamente ocurren 150,000 muertes anuales.^{13, 14} Aproximadamente el 95% de los tumores de la vejiga son tumores epiteliales, la mayoría carcinomas transicionales con patrón papilar o sólido; sin embargo también existen variedades histológicas inusuales como patrón tubular, microquístico, micropapilar, plasmocitoide, linfoide, y sarcomatoide siendo este último el de peor pronóstico.¹⁵

Se clasifica según en TNM, siendo Tis (carcinoma in situ), Ta (carcinoma papilar), T1 el tumor que invade tejido conectivo subepitelial, T2 invade la capa muscular propia, T3 invade el tejido perivesical, T4 invade órganos adyacentes; “N” representa compromiso ganglionar siendo N0 no compromiso, N1 metástasis en un ganglio menor de 2cm, N2 adenopatías menores de 5cm, adenopatías mayores de 5cm o de las cadenas ilíacas; “M” representa metástasis a distancia. De esta forma tenemos 4 estadios clínicos: EC I T1N0M0, EC II T2N0M0, EC III T3o 4aN0M0, EC IV T4b, N0 / cualquier TN1-3, M0 o M1.^{3, 16}

La cistectomía radical ha sido considerada el gold standard de tratamiento en el carcinoma de vejiga músculo invasivo, sin embargo, la tasa de sobrevida a los 5 años era de 48 a 66% y de presentar compromiso nodal era de 30%.^{14, 17, 18}

La quimioterapia adyuvante ha aumentado la sobrevida en diferentes tipos de tumores sólidos.¹⁹ La principal ventaja es que el tratamiento puede ser recibido sin causar demora en el tratamiento definitivo y según el estadio patológico, ya que este y el compromiso ganglionar son los principales factores pronósticos. Se sugiere 3 o 4 cursos de quimioterapia luego de la cirugía.^{3, 14, 20}

Según la guía de la Asociación Europea de Urología (EAU) del 2016, la quimioterapia adyuvante tiene evidencia limitada a pesar de los ensayos clínicos en fase 3 realizados, sin embargo, los estudios retrospectivos y metaanálisis muestran beneficio en la SG y SLE, por lo que la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomienda que los pacientes con estadio patológico T3-4 o N1 que no hayan recibido quimioterapia neoadyuvante, deberían recibir adyuvancia (categoría 2B).^{3, 20}

II. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General

- Describir las características clínico-patológicas de los pacientes con carcinoma vesical músculo-invasivo diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas en el periodo 2012-2016.

Objetivos Específicos

- Determinar la sobrevivida global de los pacientes con carcinoma vesical músculo invasivo que recibieron tratamiento quirúrgico y aquellos que recibieron tratamiento quirúrgico más quimioterapia adyuvante.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

- Estudio de analítico, observacional de tipo cohorte retrospectiva.

Población de Estudio

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma músculo invasivo de vejiga atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el período 2012-2016.
- Criterios de inclusión
 - o Pacientes con diagnóstico de carcinoma músculo invasivo de vejiga T2-T4, N1, M0.
 - o Pacientes operados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el año 2012 a 2016.
- Criterios de exclusión
 - o Historias clínicas con datos incompletos o ilegibles
 - o Historias clínicas con algún proceso legal

Variables Operacionales:

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Indicadores	Instrumento de medición
Edad	Frecuencia de diferentes edades o grupos de edades en determinada población.	Cuantitativa	Intervalo	Años cumplidos	Registro en historia clínica
Sexo	La totalidad de las características de las estructuras reproductivas y sus funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian al organismo masculino del femenino.	Cualitativa	Nominal	Varón, Mujer	Registro en historia clínica
Estatus performance	Calificación del estado general del paciente y de sus actividades diarias.	Cualitativa	Ordinal	0, 1, 2, 3, 4, 5	Calificación según OMS.
T	Tamaño de tumoral al examen físico.	Cuantitativa	Ordinal	T1, T2, T3, T4.	Registro en historia clínica del examen físico, según criterios de la guía AJCC.
N	Adenopatías presentes al examen físico.	Cuantitativa	Ordinal	N1, N2, N3.	Registro en historia clínica del examen físico, según criterios de la guía AJCC.
Quimioterapia adyuvante	Tratamiento con quimioterapia que se da luego de la cirugía primaria para disminuir el riesgo de recurrencia del cáncer.	Cualitativa	Nominal	Sí, No	
Sobrevida global	Período después del tratamiento exitoso hasta el fallecimiento.	Cuantitativa	Intervalo	Meses	Registro en historia clínica y búsqueda en el Registro Nacional de Identificación y Estado Civil.
Sobrevida libre de progresión	Período después del tratamiento exitoso en el que no hay aparición de los síntomas o efectos de la enfermedad.	Cuantitativa	Intervalo	Meses	Registro en historia clínica.

Técnicas y procedimiento de recolección

- Revisión historias clínicas de archivo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de los pacientes portadores de cáncer de vejiga operado estadio patológico T3-T4, N+ diagnosticados entre enero 2012 y diciembre 2016 y se recolectaran datos en una ficha y base de Excel según las variables operacionales descritas anteriormente.

IV. ÉTICA

La investigación será revisada por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Debido a que el presente proyecto realizará una revisión de historias clínicas, no se requerirá el consentimiento informado por parte de los pacientes. Por otro lado, los datos obtenidos no serán tomados en contra de estos, ya que serán recodificados con números y no con los nombres propios, lo que permitirá mantener total confidencialidad.

V. PLAN DE ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE DATOS.

Se usará el SPSS versión 17.0 para los cálculos: las variables continuas se compararán usando el Test de Student y las cualitativas con el Chi Cuadrado, empleando un intervalo de confianza del 95%. La sobrevida global se estimará desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte del paciente por cualquier causa. Los datos de sobrevida y tiempo libre de enfermedad serán calculados usando el método de Kaplan Meier, el valor de $P < 0.05$ será considerado significativo.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. I. Monzó Gardiner, F. Herránz Amo, R. Cabello Benavente, R. Díez Cordero, et al. Response to adjuvant chemotherapy after radical cystectomy in patients with infiltrative bladder: Analysis of 397 cases. Arch. Esp. Urol. vol.62 no.4 may. 2009
2. E. Poquioma, Payet E, et al. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012, Volumen 5. Lima 2016
3. A. Stenzl, N.C. Cowan, M. De Santis, M. Kuczyk, et al. Guía clínica sobre el cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico. European Association of Urology 2010
4. Tala Achkar MD, Rahul A. Parikh MD, Ph. Adjuvant Therapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer and Upper Tract Urothelial Carcinoma. Urol CLin N Am 45 (2018) 257-266
5. Skinner DG1, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, Kern W, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol. 1991 Mar; 145(3):459-64.
6. Lehmann J1, Franzaring L, Thüroff J, Wellek S, Stöckle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. BJU Int. 2006 Jan;97(1):42-7.
7. Von der Maase H1, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol. 2000 Sep;18 (17):3068-77.

8. Vale, Claire L. Adjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *European Urology* , Volume 48, Issue 2 , 189 - 201
9. Paz-Ares L, Solsona E, Esteban E, Saez A, Gonzalez-Larriba J, et al., editors. 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. *ASCO annual meeting proceedings*; 2010.
10. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*. 2014 Jul;66(1):42-54.
11. Sternberg CN¹, Skoneczna I², Kerst JM³, Albers P⁴, 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 Jan;16(1):76-86.
12. Hyung Suk Kim, Chang Wook Jeong, et al. Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *ONcotarget*. 2017 Oct 6; 8(46): 81204-81214
13. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893_917.
14. Jong Jin Oh. Adjuvant Chemotherapy Chapter 26. *Bladder Cancer 2018*, Pages 451-466
15. M^aL^{1,2}, Regojo RM^{a1}, González-Peramato P³. Variantes histológicas del carcinoma urotelial con implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas Picazo
16. Rodríguez M. Juan. Adyuvancia en Cáncer de Vejiga. *Sociedad Española de Oncologica médica*. Abril 2017
17. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666_75.
18. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21(4):690_6.
19. Muss HB, Biganzoli L, Sargent DJ, Aapro M. Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision. *J Clin Oncol* 2007;25(14):1870_5.
20. Claire L. Adjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: Meta-Analysis of Individual Patient Data *European Urology* , Volume 48 , Issue 2 , 189 – 201

VII. PRESUPUESTO DETALLADO

RECURSOS	UNIDAD DE MEDIDA	NÚMERO	COSTO UNITARIO (S/.)	TOTAL
Recursos humanos				
Asesor	Personas	1	-	-
Investigador principal	Personas	1	-	-
Recursos materiales perecibles:				
Lapiceros	Unidad	10	0.5	5
Tinta negra para impresora	Unidad	1	20	20
Tinta color para impresora	Unidad	1	60	60
Papel bond	Unidad	½ millar	15	15
Gastos de luz (al mes)	Mensual	3	30	90
Servicios				
Internet (x cada mes)	Mes	3	50	150
TOTAL DE GASTOS				340

VIII. CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2018										
Actividad	JULIO			AGOSTO				SETIEMBRE		
	1	2	3	1	2	3	4	1	2	3
Fase de planificación										
<i>Elaboración de protocolo</i>	X	X								
<i>Validación y aprobación</i>		X								
<i>Coordinación con autoridades</i>		X	X							
Fase de ejecución										
<i>Recolección de datos</i>				X	X	X	X			
<i>Digitación de datos</i>					X	X	X			
<i>Análisis estadístico</i>						X	X			
<i>Elaboración de resultados</i>							X			
Informe final										
<i>Preparación del informe preliminar</i>								X	X	
<i>Informe definitivo</i>									X	X

IX. ANEXOS

Anexo 1: Base de datos.

N	H C	INICIA LES	DNI	EDAD	SEXO (F/M)	FECHA DX	AP RTU	AP PIEZA OPERAT ORIA	FECHA CIRUGIA	ADYUVANCIA (SI/NO)	ESQUEMA QT	FECHA INICIO	FECHA FINAL	RECAIDA (SI/NO)	FECHA RECAIDA	MUERTE (SI/NO)	FECHA DE MUERTE	FECHA DE ULTIMA CONSULTA