

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

LA EDAD ES UN FACTOR PREDICTOR INDEPENDIENTE PARA RECURRENCIA TUMORAL EN EL CÁNCER DE VEJIGA NO MÚSCULO INVASOR: RESULTADOS DE UNA SERIE LOCAL

AGE IS AN INDEPENDENT PREDICTOR FOR TUMORAL RECURRENCE IN NON MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER: RESULTS OF A LOCAL SERIES

MARIO I. FERNÁNDEZ^{1,2*}, MARCELA SCHULTZ³, IRIS DELGADO², ALFRED KREBS^{1,2}, CONRADO STEIN¹, GUSTAVO LARACH¹, RAÚL LYNG¹, PATRICIO POBLETE¹, JOHANNES WILCKENS¹, FERNANDO VARGAS¹, ALBERTO BUSTAMANTE¹, HUGO BERMÚDEZ¹, MARCELO BUSTOS¹ Y PABLO BERNIER¹.

¹Servicio de Urología, Clínica Alemana de Santiago. ²Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo. ³Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Alemana de Santiago.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de vejiga es en su mayoría una enfermedad de pacientes de edad avanzada. El objetivo del estudio fue evaluar la edad como factor pronóstico en una cohorte de pacientes chilenos con cáncer de vejiga no músculo invasor.

Material y métodos: Se revisaron retrospectivamente los registros clínicos de 107 pacientes tratados por un cáncer no-músculo invasor de vejiga confirmado histológicamente. Se determinaron asociaciones de la edad con parámetros clínicos e histopatológicos, así como con recurrencia y progresión tumoral. Finalmente se realizó un análisis multivariado para identificar factores predictores de los desenlaces mencionados.

Resultados: La mediana de edad fue 65 años (rango 29-94). Se observó una significativa asociación de unos pacientes jóvenes con el tabaquismo activo. Por otro lado, los pacientes mayores a 65 años mostraron una asociación significativa con la presencia de recurrencia y progresión tumoral en el análisis univariado. Finalmente, una edad por sobre los 65 años fue el predictor independiente más importante para la recurrencia en el análisis multivariado, por sobre el estadio pT.

Conclusiones: Existen varios factores clínicos y psicosociales que contribuyen al significativo poder predictor de una edad >65 años en el pronóstico de un paciente con un cáncer de vejiga no músculo invasor. Por lo mismo, cada paciente debe ser evaluado en forma integral, tomando en cuenta las distintas dimensiones involucradas. En un escenario de progresivo envejecimiento de la población, el urólogo debe estar preparado para resolver adecuadamente esta situación.

Palabras clave: Edad, recurrencia, progresión, cáncer de vejiga, pronóstico, envejecimiento.

*Correspondencia a: Mario I. Fernández A. Servicio de Urología, Clínica Alemana de Santiago - Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo. Vitacura 5951, Vitacura. E mail: ferrancia@yahoo.com

ABSTRACT

Introduction: Bladder cancer is most frequently a disease of the elderly. The aim of the study was to evaluate the impact of age on prognosis in a cohort of Chilean patients with non muscle-invasive bladder cancer.

Methods: The medical records of 107 patients treated for non muscle-invasive bladder cancer at our institution were retrospectively reviewed. Associations of age with clinical and histopathological parameters were assessed, as well as with tumoral recurrence and progression. Finally, a multivariate analysis was performed in order to identify predictive factors for the mentioned outcomes.

Results: The median age was 65 years (range 29-94). Younger patients showed a significant association with an active smoking status. On the other hand, a significant association of age ≥ 65 years with tumoral recurrence and progression was observed on univariate analysis. Age was also the most important predictive factor for recurrence on the multivariate analysis, even more than the pT stage.

Conclusions: There are several clinical and psychosocial factors related to the significant predictive power of a higher age on the prognosis of patients with non muscle-invasive bladder cancer. Therefore, every patient should be assessed integrally, taking into account all the different dimensions involved. In an era of an aging population, the urologist must be prepared to handle with this situation.

INTRODUCCIÓN

El cáncer urotelial de vejiga es una enfermedad heterogénea con una historia natural variable. Su incidencia ha mostrado un incremento constante durante las últimas décadas en los países desarrollados. Este fenómeno ha sido atribuido a una mayor expectativa de vida, así como también a factores ambientales como el tabaquismo y la exposición ocupacional. En el mundo occidental, es actualmente el cuarto cáncer más frecuente en los hombres luego de próstata, pulmón y colon, constituyendo entre el 5% y 10% de todas las neoplasias en el hombre¹. Es 2,5 a 4 veces más frecuente en el hombre que en la mujer².

Lamentablemente no existen datos confiables en cuanto a la incidencia y prevalencia de esta enfermedad en nuestro país. Existen registros formales solamente en tres regiones, los cuales muestran incidencias variables entre 24,8/100.000 (hombres, Antofagasta) y 3,9/100.000 (hombres, Valdivia)³. La tasa de egresos hospitalarios (10,7/100.000⁴) constituye un estimador con numerosas limitantes. Sin embargo, y en concordancia con un sostenido aumento de expectativa de vida en nuestro país, es esperable una evolución similar a la observada en los países industrializados.

Por otro lado, debido a la significativa sobrevida a largo plazo, y a la necesidad de efectuar seguimiento de por vida por la alta tasa de recurrencia (hasta 70%), el costo por paciente desde el diagnóstico hasta la muerte es el mayor de todas las neopla-

sias malignas^{5,6}. Estos datos epidemiológicos y económicos grafican la necesidad de contar con adecuadas herramientas diagnósticas, pronósticas y de seguimiento.

La edad es probablemente el principal factor de riesgo para desarrollar un cáncer de vejiga, siendo la edad mediana al momento del diagnóstico entre 65 y 70 años⁷. De esta manera, el cáncer de vejiga es frecuentemente una enfermedad de un paciente de edad avanzada, siendo por lo tanto aún más complejo el manejo al tener que lidiar además con comorbilidades, algunas de ellas severas. Lamentablemente, no existe suficiente evidencia en literatura, en particular en el medio nacional, que aporte información específica para el manejo de estos pacientes.

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad pronóstica y predictiva de la edad en una cohorte local de pacientes con un cáncer de vejiga no músculo invasor.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron retrospectivamente los registros clínicos de 107 pacientes tratados por un cáncer no músculo invasor de vejiga confirmado histológicamente en nuestra institución entre los años 2003 y 2009. Todos los especímenes fueron evaluados por una uropatóloga de acuerdo a la clasificaciones TNM (2002) y WHO (2004)^{8,9}. La información sociodemográfica y clinicopatológica fue obtenida de

una base de datos retrospectiva certificada por la unidad de ensayos clínicos de nuestra institución.

Aparte de la edad, se incluyeron en el análisis distintas variables clínicas e histopatológicas, tales como antecedentes de cáncer urotelial previo, número de episodios previos, estadio pT, grado tumoral, presencia de carcinoma *in situ* concomitante, multifocalidad, tamaño tumoral y terapia inicial y adyuvante. También se evaluó el estatus tabáquico, distinguiéndose entre tabaquismo activo y global (activo sumado al antecedente).

Se determinaron asociaciones de la edad con parámetros clínicos e histopatológicos con el test de Fisher. Posteriormente se realizó un análisis univariado (*log rank*) buscando posibles asociaciones entre las distintas variables y la presencia de recurrencia y progresión del cáncer, los cuales fueron definidos como desenlaces del estudio, con sus correspondientes curvas de supervivencia (Kaplan Meier). La identificación de los factores predictores independientes se realizó

mediante un análisis multivariado con un modelo de regresión de Cox de acuerdo a las asociaciones significativas obtenidas en el análisis univariado.

La significancia estadística fue verificada con el 95% de confianza ($p < 0,05$). Todos los análisis fueron realizados con *The Statistical Package for Social Sciences*, version 16.0 (SPSS, Chicago, USA).

RESULTADOS

Treinta y dos pacientes (31,1%) presentaron recurrencia tumoral y 7 (6,9%) progresaron luego de una mediana de seguimiento de 29 meses. La mediana de edad fue 65 años (rango 29-94). De acuerdo a esto se dicotomizó esta última variable para posterior análisis en <65 y ≥ 65 años. Las distintas asociaciones se detallan en la Tabla 1, destacando una asociación

Tabla 1. Resumen de parámetros clinicopatológicos de los 107 pacientes tratados

Total edad		<65 años	≥ 65 años	Valor p
Número pacientes (%)	n = 107	49 (45,8)	58 (54,2)	
Cáncer urotelial previo				
No (%)	85 (85,9)	40 (87)	45 (84,9)	0,5
Sí (%)	14 (14,1)	6 (13)	8 (15,1)	
Tabaquismo (global)				
No (%)	30 (32,6)	10 (23,8)	20 (40)	0,076
Sí (%)	62 (67,4)	32 (76,2)	30 (60)	
Tabaquismo (activo)				
No (%)	60 (63,8)	16 (37,2)	44 (86,3)	< 0,001
Sí (%)	34 (36,2)	27 (62,8)	7 (13,7)	
Estadio pT				
pTa-pTis (%)	81 (75,7)	38 (77,6)	43 (74,1)	0,428
pT1 (%)	26 (24,3)	11 (22,4)	15 (25,9)	
Grado tumoral				
Bajo (%)	59 (55,1)	31 (63,3)	28 (48,3)	0,087
Alto (%)	48 (44,9)	18 (36,7)	30 (51,7)	
Carcinoma <i>in situ</i>				
Negativo (%)	94 (88,7)	44 (91,7)	50 (86,2)	0,285
Positivo (%)	12 (11,3)	4 (8,3)	8 (13,8)	
Tumor multifocal				
No (%)	59 (62,8)	30 (71,4)	29 (55,8)	0,089
Sí (%)	35 (37,2)	12 (28,6)	23 (44,2)	
Instilación inmediata				
No (%)	71 (77,2)	31 (72,1)	40 (81,6)	0,201
Si (%)	21 (22,8)	12 (29,7)	9 (18,4)	

ción significativa de menor edad con la presencia de tabaquismo activo.

Los pacientes mayores a 65 años mostraron una significativa asociación con recurrencia (Figura 1) y progresión (Figura 2) tumoral en el análisis univariado. Finalmente, una mayor edad fue el predictor independiente más importante para la recurrencia en el análisis multivariado, por sobre el estadio pT (Tabla 2). No se obtuvo un modelo significativo para predicción de progresión tumoral.

DISCUSIÓN

La edad se ha constituido como uno de los factores pronósticos más relevantes en el cáncer de vejiga. Es conocida la ocurrencia de una mayor mortalidad específica por este cáncer en pacientes mayores de 65 años. Es justamente esta edad la cual es definida como el límite para considerar a un paciente como de edad avanzada desde el punto de vista oncológico¹⁰. Nuestro estudio confirmó el poder predictor independiente de una mayor edad para recurrencia tumoral en pacientes con un cáncer de vejiga no músculo invasor, el cual es habitualmente el desenlace a evaluar en este tipo de tumores, con-

siderando la ausencia de mortalidad específica en estos casos.

La razón para un peor pronóstico en pacientes con edad avanzada no está clara. Efectivamente, las características tumorales tienden a ser menos agresivas en pacientes más jóvenes, presentando cursos clínicos más favorables. Se han reportado incluso diferencias significativas de supervivencia libre de enfermedad entre pacientes de la cuarta y quinta décadas¹¹. Por otro lado, estudios moleculares han mostrado diferencias significativas entre la expresión de biomarcadores entre pacientes jóvenes y mayores. Este fenómeno es compatible con hallazgos de nuestra serie (en proceso de publicación), en los cuales pacientes jóvenes presentaron una menor cantidad de alteraciones moleculares, lo cual se asoció finalmente a un mejor pronóstico en términos de recurrencia y progresión tumoral.

Otra explicación probable para un pronóstico menos favorable del cáncer de vejiga no músculo invasor en pacientes mayores sería la presencia de estadios tumorales más avanzados al momento del diagnóstico. Esto se debe probablemente a consultas más tardías luego del inicio de la sintomatología, cobrando de esta manera gran importancia el aspecto psicosocial del paciente. Por otro lado, es un hecho

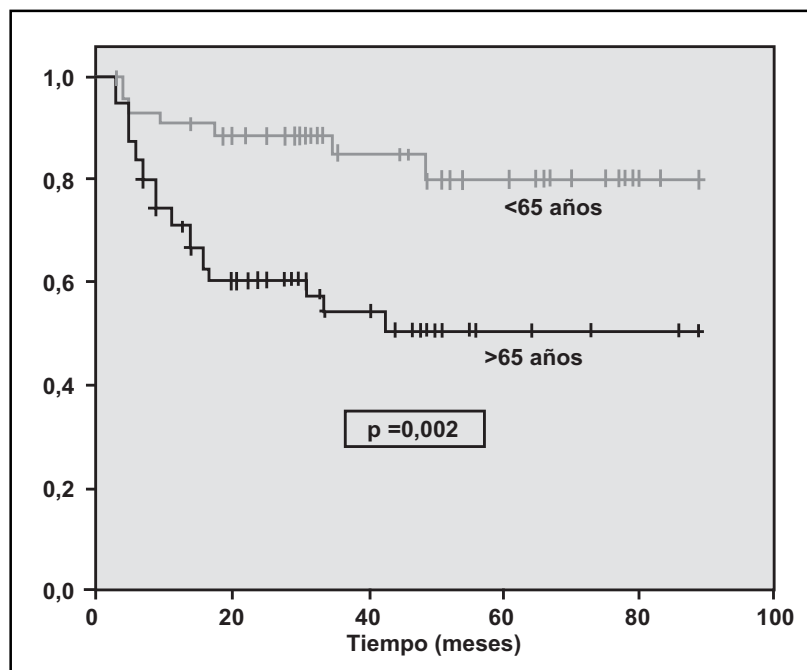


Figura 1. Curva de Kaplan Meier para recurrencia tumoral según edad.

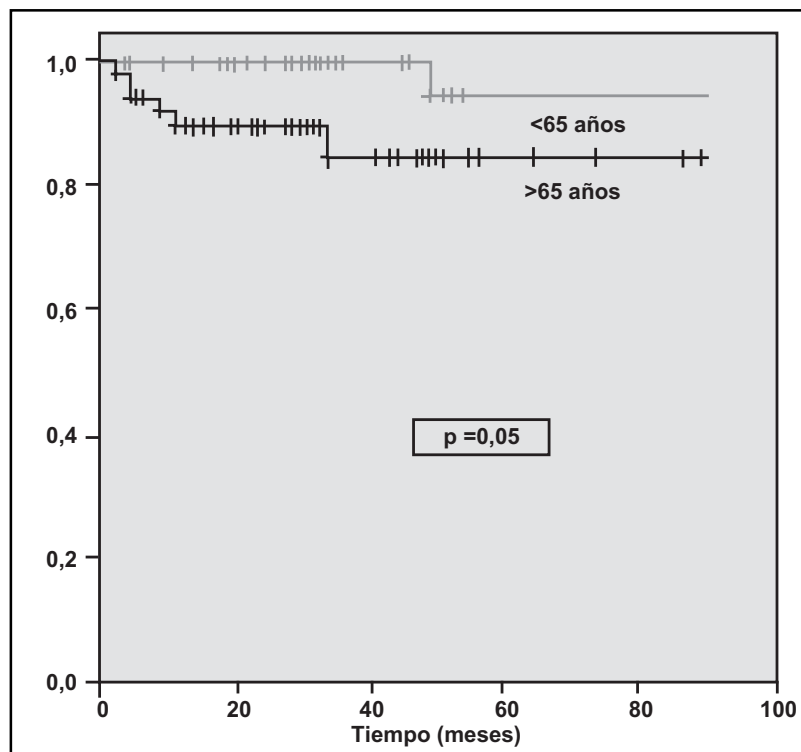


Figura 2. Curva de Kaplan Meier para progresión tumoral según edad.

Tabla 2. Análisis multivariado (regresión de Cox) para predicción de recurrencia

Variable	Recurrencia tumoral	
	Hazard ratio	valor p
Edad	3,65	0,003
Estadio pT	2,16	0,04

que en estos pacientes existe un criterio menos estricto por parte del equipo tratante al momento de decidir la terapia. De esta manera, no predomina siempre el aspecto oncológico, optándose frecuentemente por terapias más conservadoras y potencialmente menos efectivas. Este último punto es especialmente negativo en el caso de tumores no músculo invasores, considerando que los tratamientos habituales (resección transuretral de vejiga y terapia intravesical) son generalmente bien tolerados por los

pacientes de edad avanzada, no generando un impacto ni secuelas relevantes en el organismo. En nuestro caso, no observamos este fenómeno al analizar puntualmente el uso de terapia intravesical inmediata luego de la resección transuretral.

Otro aspecto preocupante de nuestros resultados es la asociación de una edad menor con la existencia de tabaquismo activo, el cual constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de vejiga, con un riesgo relativo de

2,77 (intervalo de confianza 95%: 2,17-3,54) según un metaanálisis recientemente publicado¹².

Nuestro estudio cuenta con algunas limitaciones, partiendo por el carácter retrospectivo de la recolección de datos, por lo cual el manejo no fue necesariamente homogéneo en todos los pacientes. Por otro lado, el seguimiento fue insuficiente para evaluar adecuadamente la progresión tumoral, no así la recurrencia.

Finalmente, podemos concluir que probablemente todos los factores clínicos y psicosociales mencionados contribuyen al significativo poder predictor de una edad >65 años en el pronóstico de un pa-

ciente con un cáncer de vejiga no músculo invasor. Sin embargo, creemos que una edad avanzada no puede ser un impedimento *a priori* para una terapia adecuada. Cada paciente debe ser evaluado en forma integral, tomando en cuenta las distintas dimensiones involucradas. Para estos efectos se hace por cierto necesario contar con mejores herramientas pronósticas, dentro de las cuales están jugando un rol cada vez más relevante los biomarcadores moleculares¹³. Sin embargo, en un escenario de creciente envejecimiento de la población, el urólogo debe estar preparado para resolver adecuadamente esta situación, que va a ser cada vez más frecuente.

BIBLIOGRAFÍA

1. KIRKALI Z, CHAN E, MANOHARAN M, ALGABA F, BUSCH C, CHENG L, KIEMENEY L, KRIEGMAIR M, MONTIRONI R, MURPHY WM, SESTERHENN IA, TACHIBANA M, WEIDER J. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2006; 66 (Suppl 6A): 4-34.
2. VALLEBUONA C, BERTRÁN E, MORAGA AM, GOYCOLEA M. Registros de Cáncer en Chile. Presented in: Reunión Nacional de Epidemiología, 2006. <http://epi.minsal.cl/epi/html/presenta/Taller2006/ReunionEpi2006/3-Sesion%20Estudios%20y%20VENT/07%20Registros%20Cancer.pdf>
3. RIES LAG, HARKINS D, KRAPCHO M, MARIOTTO A, MILLER BA, FEUER EJ, CLEGG L, EISNER MP, HORNER MJ, HOWLADER N, HAYAT M, HANKEY BF, EDWARDS BK (2005) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003, National Cancer Institute, Bethesda. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_27_urinary_bladder.pdf
4. Boletín de egresos hospitalarios, Ministerio de Salud, Chile, 2005.
5. BOTTEMAN MF, PASHOS CL, REDAELLI A, LASKIN B, HAUSER R. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 1315-30.
6. SANGAR VK, RAGAVAN N, SHYAM SM, WATSON MW, BLADES RA. The economic consequences of prostate and bladder cancer in the UK. *BJU International* 2005; 95: 59-63.
7. PARKIN DM, WHELAN SL, FELAY J ET AL. *Cancer incidence in five continents*. Lyon, IARC: 2002.
8. UICC. Urinary Bladder, 310-315. In: American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 6th Ed. Springer, New York, 2002.
9. SAUTER G, ALGABA F, ARMIN M ET AL. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, editors. *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon, France: IARC Press, 2004.
10. LICHTMAN SM, WILDIERS H, CHATELUT L ET AL. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients - an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1832.
11. VAN DER AA MN, VAN DER KWAST TH, PRINS J ET AL. Young patients (<40 years) presenting with bladder cancer, what can we expect. *Eur Urol Suppl* 2011; 10: 180.
12. Boffetta P. Tobacco smoking and bladder cancer. *Scand Journal of Urology and Nephrology* 2008; 42 (Suppl 218): 45-54.
13. SHARIAT SF, KARAM J Y LERNER S. Molecular markers in bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2008; 18: 1.