

## Variabilidad en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del cáncer vesical en España. Análisis según el área geográfica y la categoría de hospital.\*

Lluís Cecchini Rosell, Núria Malats Riera en nombre de los investigadores del estudio EPICURO\*\*

Servicio de Urología, Hospital Vall Hebron, Barcelona; Grupo de Epidemiología Genética y Molecular, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

C/ Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, nuria@cnio.es

España es uno de los países con tasas de incidencia de cáncer de vejiga en hombres más altas a escala internacional. En la mayoría de los casos, este cáncer evoluciona crónicamente presentando varias recidivas tumorales. El seguimiento clínico de los pacientes con cáncer de vejiga es, por tanto, crítico para el control de la enfermedad. Este control se lleva a cabo mediante la cistoscopia, una prueba agresiva que afecta la calidad de vida de los pacientes y hace que el manejo clínico de esta enfermedad conlleve el mayor coste por paciente en oncología.

Existen evidencias de heterogeneidad en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de vejiga en diferentes países. Ello puede tener implicaciones tanto para el paciente como para el sistema de salud. El objetivo del estudio es describir la heterogeneidad en el manejo del cáncer de vejiga en España y, de existir variabilidad, analizar si ésta estaría relacionada con la variabilidad en el pronóstico de este tumor.

El estudio se llevó a cabo en el marco del proyecto EPICURO, un estudio de casos y controles que recogió, de forma prospectiva, información epidemiológica, clínica y sobre la evolución clínica de 1354 pacientes con un diagnóstico *de novo* de tumor vesical durante 1997-2001. Los pacientes provenían de 18 centros hospitalarios de 5 áreas geográficas de España: 23% del área metropolitana de Barcelona, 15% del Vallès Occidental-Bages, 9% de Alicante, 17% de Tenerife y 37% de Asturias. Según el tamaño del área de influencia y los servicios ofrecidos, los hospitales se agruparon en 3 categorías: general-básico, de referencia y de alta tecnología. El 36%, 18% y 46% de los pacientes habían sido atendidos en cada uno de estos tipos de hospitales, respectivamente. Los tumores fueron revisados por un grupo de patólogos expertos que homogenizaron el diagnóstico patológico según la clasificación de ISUP-WHO 1999. De acuerdo a esta revisión, los tumores se clasificaron en no infiltrantes de la capa muscular (TNIM) e infiltrantes de la muscular propia (TIM). Se aplicaron pruebas uni y multivariadas para el análisis de asociación y supervivencia. Para este último análisis, se consideró el riesgo de recidiva y progresión en los tumores TNIM y progresión y muerte para los TIM.

**Variabilidad según el área geográfica.** Los pacientes no difirieron por edad, sexo o estado civil. Se observó, no obstante, que el nivel de estudios era diferente en los pacientes de las diferentes áreas geográficas participantes en el estudio ( $p < 0,001$ ).

En la evaluación por los servicios de cada centro la distribución de las características tumorales por áreas mostraron diferencias significativas para la estadificación ( $p < 0,01$ ) y el grado de diferenciación tumoral ( $p < 0,01$ ), importantes factores pronósticos del cáncer de vejiga. Cuando se consideró la información proveniente de la revisión del panel de patólogos expertos, el grado continuó mostrando diferencias por área geográfica ( $p = 0,004$ ); no obstante, la estadificación del tumor perdió significación. Cabe destacar que para realizar una buena estadificación es necesario que la biopsia o resección tumoral contenga músculo de la pared vesical. La presencia de músculo en las muestras histológicas de los pacientes

según el área geográfica fue muy variable ( $p < 0,001$ ). En cuanto a las restantes características tumorales relevantes para clasificar a los tumores según su pronóstico (tamaño tumoral, multiplicidad y presencia de carcinoma *in situ*), solamente el tamaño tumoral mostró diferencias significativas ( $p < 0,001$ ).

Las diferencias más relevantes se observaron en el método diagnóstico y en el tratamiento ofrecido al paciente. Por lo que se refiere al diagnóstico, se observó una gran variabilidad entre áreas geográficas en el uso de la ecografía ( $p < 0,001$ ), urografía ( $p < 0,001$ ) y gammagrafía ósea ( $p < 0,005$ ). La utilización del TC no mostró diferencias significativas (figura 1-A).

También se observó una gran heterogeneidad en lo que respecta a las pautas de tratamiento, tanto en los TNIM como en los TIM (Figura 2-A). Las diferencias continuaron siendo significativas después de ajustar los modelos por las variables que pueden explicar la indicación de uno u otro tratamiento ( $p < 0,001$ ). Así, mientras en el área-1 se indicó con mayor frecuencia un tratamiento adyuvante a la resección transuretral (RTU) del tumor con vacuna BCG (BCG), en el área-3 se realizó, mayoritariamente, la instilación con agentes quimioterápicos y en las restantes áreas no se ofreció ningún tratamiento adyuvante a la RTU al 50% de los pacientes.

El tiempo libre de enfermedad para los TNIM mostró diferencias según el área geográfica incluso después de ajustar los modelos de Cox por las variables pronósticas ( $p = 0,037$ ) (Figura 3-A). Las diferencias en los TIM en cuanto al tiempo de supervivencia específica del cáncer, después de ajustar los modelos, fueron marginalmente significativas ( $p = 0,059$ ) (Figura 3-B).

**Variabilidad según el tipo de hospital.** Los pacientes atendidos en cada tipo de hospital mostraron similar edad, sexo y estado civil; sólo el nivel de estudios mostró diferencias significativas ( $p < 0,001$ ). La distribución de las características tumorales por categoría de hospital fue diferente en relación a la estadificación ( $p < 0,01$ ) y el grado de diferenciación tumoral ( $p < 0,01$ ) cuando esta información provenía de cada centro. Las diferencias desaparecieron cuando se consideró la información de la revisión del panel de patólogos expertos, lo que indicaría que los tumores vesicales de los pacientes atendidos en cada categoría de hospital no son, en realidad, diferentes y que la variabilidad observada puede ser explicada por la diferente práctica y clasificaciones patológicas utilizadas. La presencia de carcinoma *in situ* mostró diferencias estadísticas por tipo de hospital ( $p = 0,024$ ).

La utilización de pruebas de imagen para el diagnóstico del cáncer de vejiga mostró diferencias importantes por tipo de hospitales: ecografía ( $p < 0,001$ ), urografía ( $p < 0,001$ ), TC ( $p = 0,073$ ) y gammagrafía ósea ( $p = 0,016$ ). Curiosamente, el patrón de utilización de estas pruebas mostró ser más parecido en hospitales básicos y de alta tecnología que en los de referencia (figura 1-B).

En cuanto al tratamiento, éste fue diferente por categoría de hospital tanto en TNIM como en TIM aunque con una variabilidad menor en comparación a la variabilidad observada según el área geográfica.

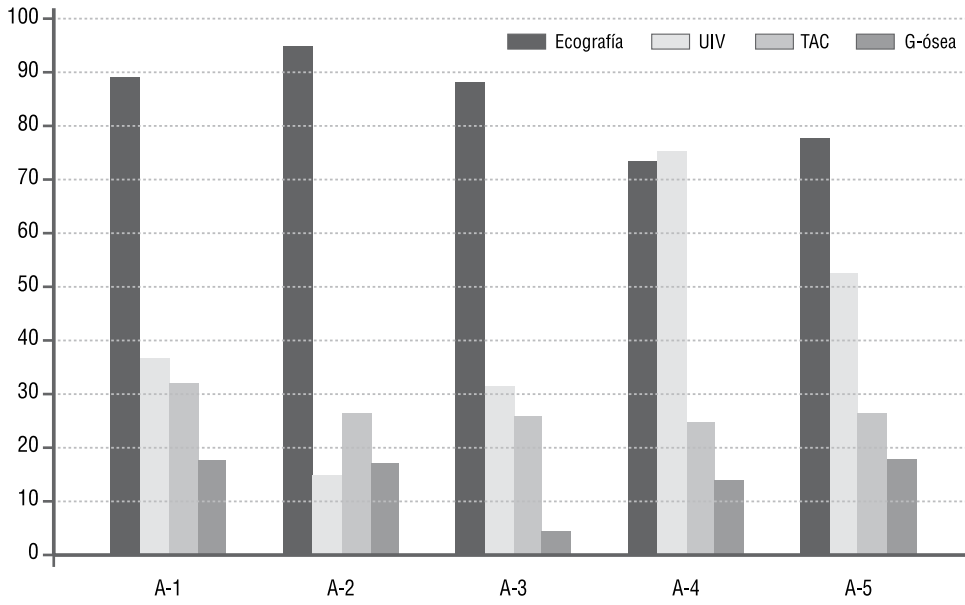


Figura 1. Patrón de utilización de pruebas de imagen para el diagnóstico del cáncer de vejiga en A) cinco áreas geográficas de España y B) según el tipo de hospital asistencial.

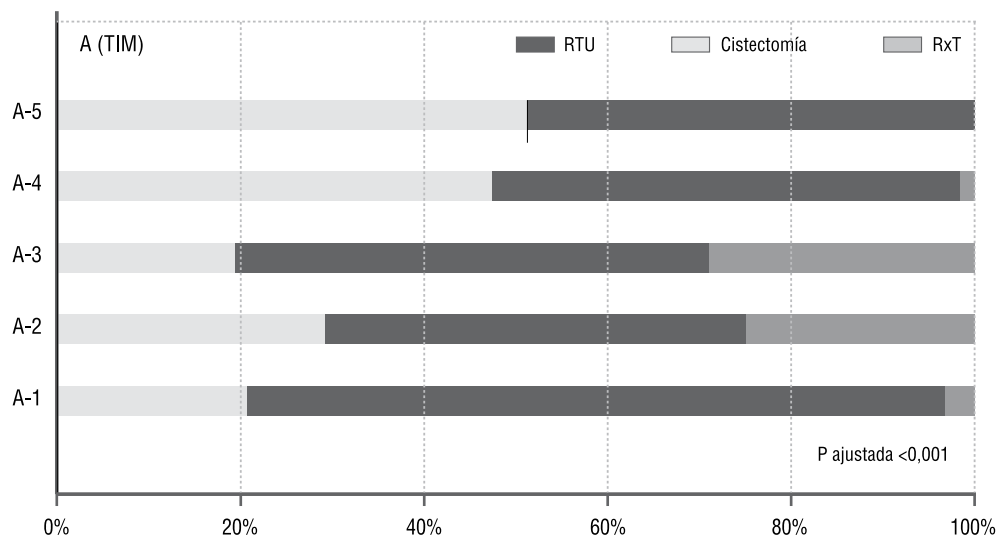
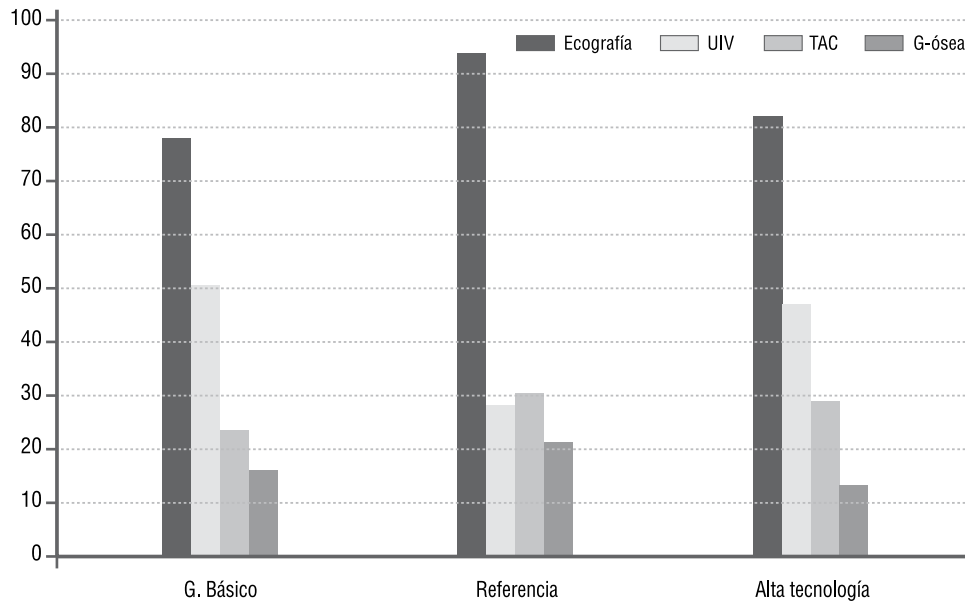
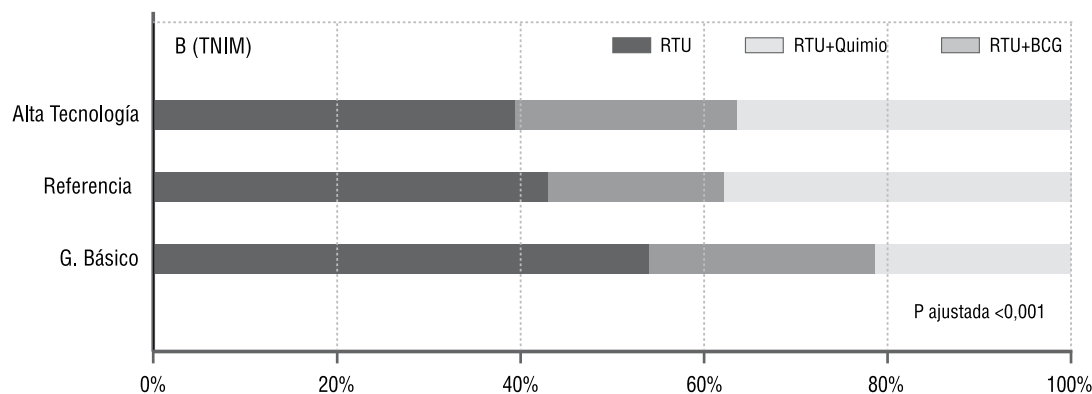
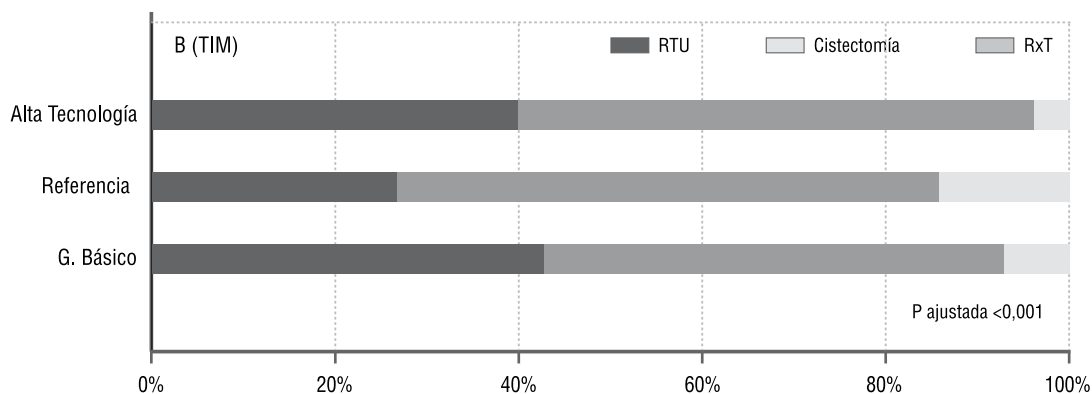
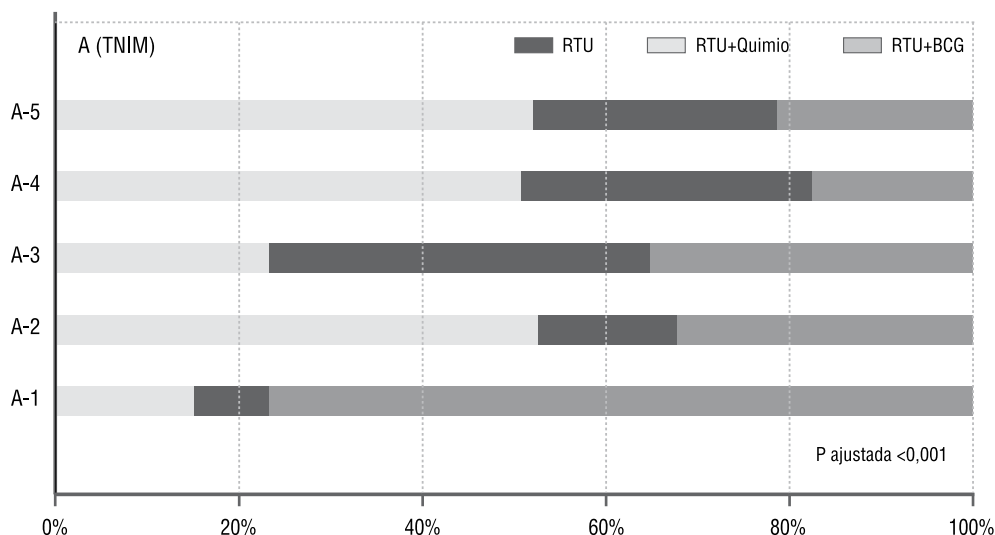


Figura 2. Patrón de utilización de indicaciones terapéuticas del cáncer de vejiga en A) cinco áreas geográficas de España y B) según el tipo de hospital asistencial.



Hechos relevantes son la menor utilización del tratamiento coadyuvante con BCG a la RTU en los TNIM en los hospitales básicos y el alto porcentaje (40%, aproximadamente) de TIM tratados solamente con RTU en los hospitales de alta tecnología y básicos (Figura 2-B).

Aunque los hospitales de alta tecnología mostraron mayor supervivencia (Ver Figura 3-B), las diferencias no fueron significativas después de ajustar los modelos de Cox por las variables pronósticas. En conclusión, existe una heterogeneidad importante en la aplicación de pruebas diagnósticas e indicaciones terapéuticas en España según el área geográfica y tipo de hospital, lo que, probablemente, repercute en el pronóstico de los pacientes afectados de esta enfermedad<sup>1,2,3,4</sup>. Teniendo en cuenta la magnitud del

problema de salud que representa esta enfermedad en nuestro entorno, homogenizar, mediante protocolos consensuados, el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer de vejiga en nuestro país debería ser uno de los objetivos de los urólogos y de las administraciones sanitarias. Existen protocolos establecidos tanto en la EU como en EEUU sobre el manejo del cáncer vesical<sup>5</sup> que pueden ser adaptados a la realidad española.

Al mismo tiempo, la identificación y el control de las causas de esta heterogeneidad redundarán en beneficio tanto del sistema de salud como de los propios pacientes. Ello requiere estudios diseñados con este fin y que sean representativos del territorio y de sus estratos.

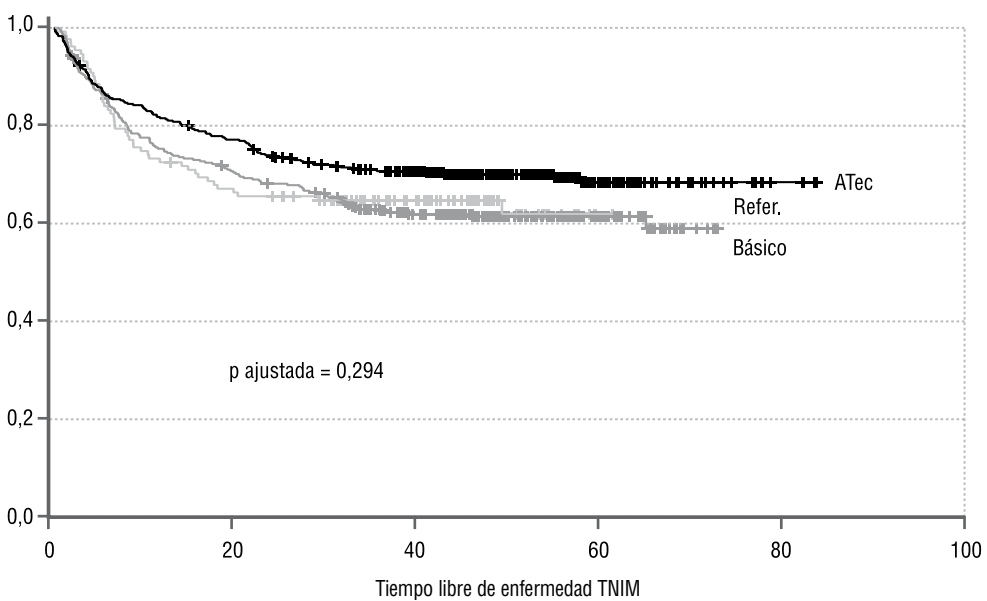
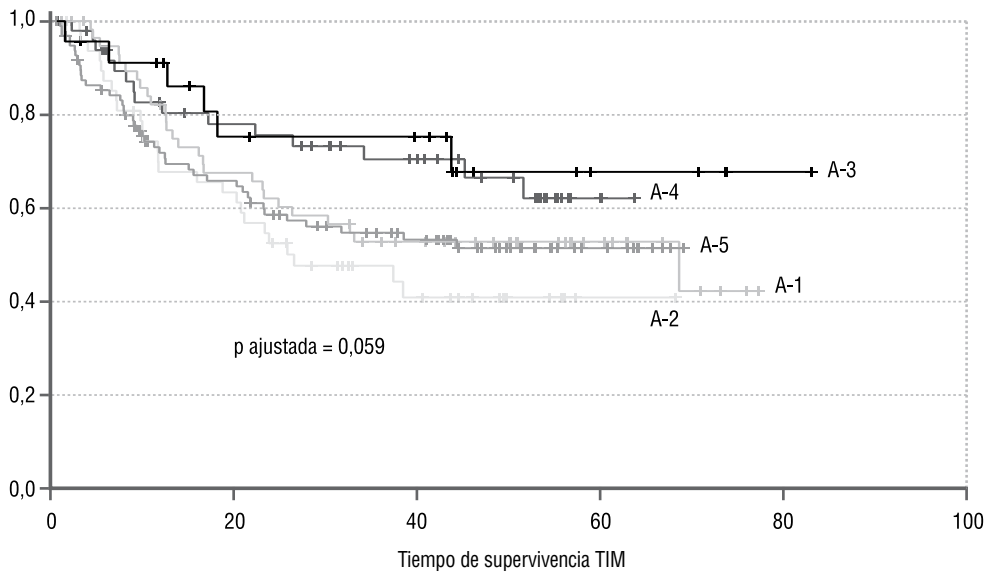
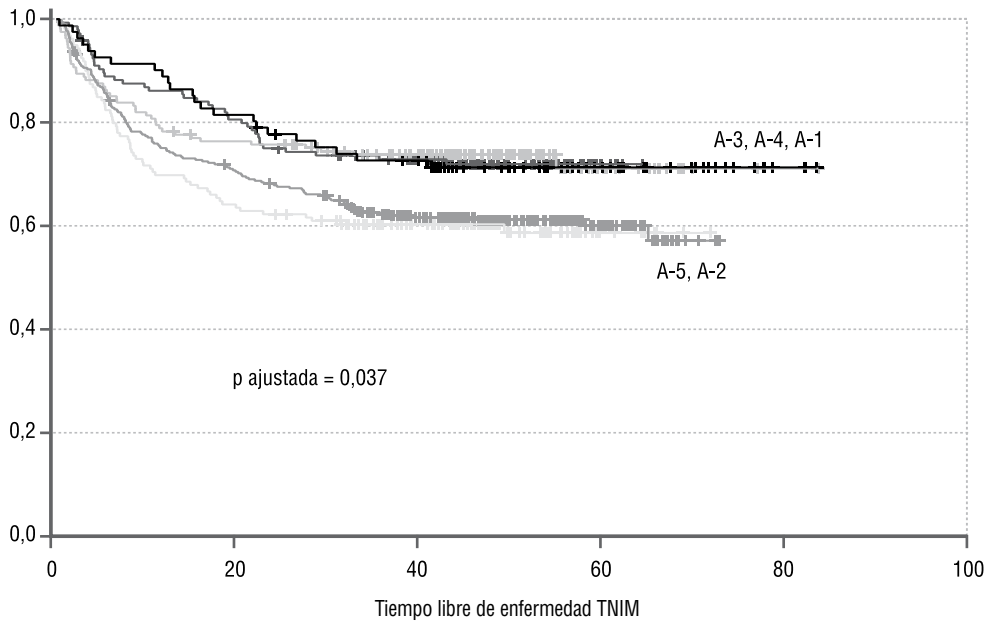
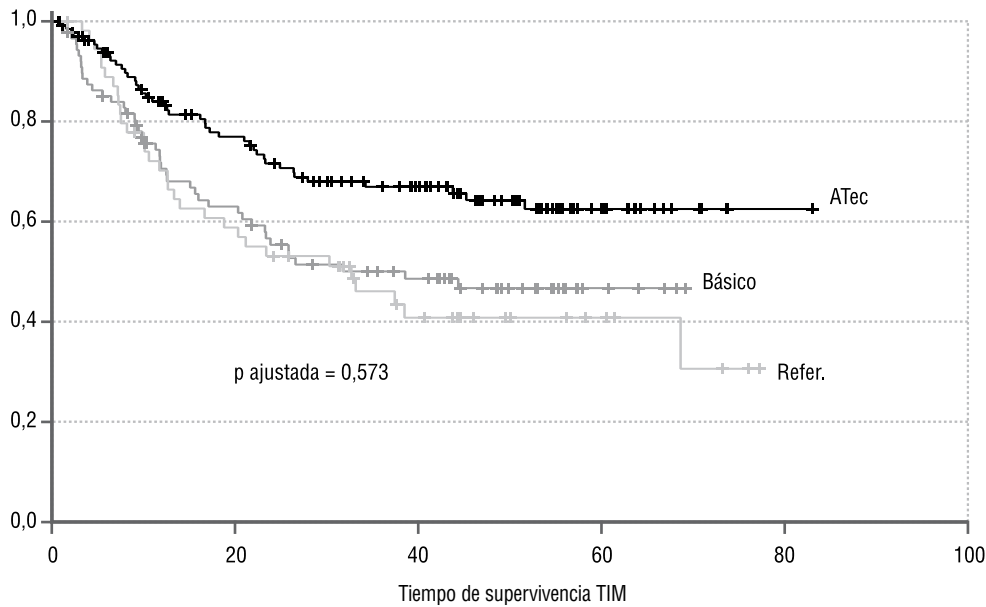


Figura 3.

Curvas de supervivencia para el tiempo libre de enfermedad en los TNIM y supervivencia cáncer-específica en los TIM según A) cinco áreas geográficas de España y B) según el tipo de hospital asistencial. Valores de significación ajustados por las variables pronósticas.



## Referencias

- \* Este artículo es una recensión de la tesis doctoral: Variabilidad en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del cáncer vesical en España. Cecchini Rosell LL. Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Directores: Núria Malats Riera y Antoni Gelabert Mas. 2006.
- \*\* Investigadores del Estudio EPICURO. Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona – Coordinating Center (M. Kogevinas, N. Malats, F.X. Real, M. Sala, G. Castaño, M. Torà, D. Puente, C. Villanueva, C. Murta-Nascimento, J. Fortuny, E. López, S. Hernández, R. Jaramillo); Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona (J. Lloreta, S. Serrano, L. Ferrer, A. Gelabert, J. Carles, O. Bielsa, K. Villadiego), Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona (L. Cecchini, J.M. Saladié, L. Ibarz); Hospital de Sant Boi, Sant Boi de Llobregat, Barcelona (M. Céspedes); Consorci Hospitalari Parc Taulí, Sabadell (C. Serra, D. García, J. Pujadas, R. Hernando, A. Cabezuelo, C. Abad, A. Prera, J. Prat); Centre Hospitalari i Cardiològic, Manresa, Barcelona (M. Domènech, J. Badal, J. Malet); Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife (R. García-Closas, J. Rodríguez de Vera, A.I. Martín); Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife (F. Taño, F. Cáceres); Hospital General Universitario de Elche, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante (A. Carrato, F. García-López, M. Ull, A. Teruel, E. Andrada, A. Bustos, A. Castillejo, J.L. Soto); Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias (A. Tardón); Hospital San Agustín, Avilés, Asturias (J.L. Guate, J.M. Lanzas, J. Velasco); Hospital Central Covadonga, Oviedo, Asturias (J.M. Fernández, J.J. Rodríguez, A. Herrero), Hospital Central General, Oviedo, Asturias (R. Abascal, C. Manzano, T. Miralles); Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias (M. Rivas, M. Arguelles); Hospital de Jove, Gijón, Asturias (M. Díaz, J. Sánchez, O. González); Hospital de Cruz Roja, Gijón, Asturias (A. Mateos, V. Frade); Hospital Alvarez-Buylla (Mieres, Asturias): P. Muntañola, C. Pravia; Hospital Jarrío, Coaña, Asturias (A.M. Huescar, F. Huergo); Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas, Asturias (J. Mosquera).
- 1 Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodríguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000;163:73-8.
  - 2 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002;168:1964-70.
  - 3 Schrag D, Mitra N, Xu F, Rabbani F, Bach PB, Herr H, Begg CB. Cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: patterns and outcomes of care in the Medicare population. *Urology*. 2005;65:1118-25.
  - 4 Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J; European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2008;54:303-14.
  - 5 Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C; European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer *Eur Urol* (Internet) 2002 (mayo 2009);41:105-12. Disponible en [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)