



Revista Mexicana de
UROLOGIA
ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGÍA



ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto de comorbilidades en la supervivencia del cáncer urotelial vesical superficial

J. Uscanga-Yépez, C. I. Villeda-Sandoval, F. Gabilondo-Navarro y R. A. Castillejos-Molina*

Departamento de Urología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer vesical;
Diabetes mellitus;
Hipertensión arterial;
Índice de masa corporal;
Supervivencia;
México.

Resumen

Objetivo: Analizar el impacto de las comorbilidades (diabetes mellitus DM, hipertensión arterial HAS, obesidad OB y dislipidemia DL) en la supervivencia global (SG) y libre de recurrencia (SLR) del cáncer urotelial vesical (CUV) superficial.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 152 pacientes con diagnóstico de CUV, se registró el historial clínico en una base de datos, identificando a las comorbilidades antes mencionadas, y se analizó la SG y SLR de pacientes con tumores superficiales (pTa).

Resultados: Se seleccionaron 91 pacientes en estadio Ta. La SG media de los pacientes con CUV pTa con DM fue de 228.2 ± 31.9 meses vs. 253.6 ± 14.1 en no diabéticos, siendo estadísticamente significativo ($p=0.037$).

La SLR en los pacientes con CUV pTa con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 Kg/m² fue de 244.3 ± 19.5 meses, y la de los pacientes con IMC < 30 Kg/m² fue de 269.7 ± 18.0 , con diferencia estadística significativa ($p=0.042$). El análisis de supervivencia con hipertensión arterial y dislipidemia no mostró impacto significativo.

Conclusión: La DM disminuye la SG en este grupo de pacientes con tumores vesicales superficiales, y la obesidad (IMC > 30 Kg/m²) disminuye la SLR.

* Autor para correspondencia: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga N° 15, Delegación Tlalpan, C.P. 14000, México D.F., México. Teléfono: 5487 0900, ext. 2145. Correo electrónico: rcastillejos@hotmail.com (R. A. Castillejos-Molina).

KEYWORDS

Bladder cancer;
Diabetes mellitus;
High blood pressure;
Body mass index;
Survival; Mexico.

Comorbidity impact on superficial urothelial carcinoma of the bladder survival**Abstract**

Aims: To analyze the impact of comorbidities (diabetes mellitus DM, high blood pressure HBP, obesity OB, and dyslipidemia DL) on the overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) rates of superficial urothelial carcinoma of the bladder (UCB).

Methods: A retrospective study of 152 patients diagnosed with UCB was carried out. The clinical history of the patients was registered in a database, identifying the abovementioned comorbidities, and the OS and RFS of the patients with superficial tumors (pTa) were analyzed.

Results: Ninety-one patients with stage Ta disease were selected; the mean OS of the patients with pTa UCB with DM was 228.2 ± 31.9 months vs. 253.6 ± 14.1 in the non-diabetic patients, resulting in statistical significance ($p=0.037$). The RFS in patients with stage pTa UCB with a body mass index (BMI) ≥ 30 Kg/m² was 244.3 ± 19.5 months and in patients with a BMI < 30 Kg/m², it was 269.7 ± 18.0 , with a statistically significant difference of $p=0.042$. The survival analysis in patients with high blood pressure and dyslipidemia did not show significant impact.

Conclusions: DM reduced the OS in this group of patients with superficial bladder tumors, and obesity (BMI > 30 Kg/m²) reduced the RFS.

Introducción

El cáncer vesical representa el 4° y 9° tumor maligno más frecuente en hombres y mujeres, respectivamente. La edad media de diagnóstico para ambos sexos es de 73 años¹.

El factor de riesgo más importante para cáncer urotelial de vejiga (CUV) es el tabaquismo, implicado en el 50% de los casos en hombres y 30% en mujeres. Existen otras comorbilidades como diabetes mellitus (DM), obesidad (OB), hipertensión arterial sistémica (HAS) y dislipidemia (DL) que no han mostrado una asociación consistente como factores de riesgo para CUV¹.

Sin embargo, la DM ha sido implicada como factor de riesgo para ciertas neoplasias, incluyendo cáncer hepático, colon y páncreas.

El CUV es una enfermedad heterogénea que representa el 5% de todos los cánceres diagnosticados¹. El 85% de los CUV son enfermedad confinada a la mucosa (estadio Ta y Tis) o submucosa (estadio T1)¹. El pronóstico de la enfermedad no músculo invasora es excelente, la supervivencia estimada a 5 años es reportada en algunas series hasta en un 94%².

El objetivo de este estudio es analizar el impacto de las comorbilidades antes descritas en la supervivencia global (SG) y libre de recurrencia (SLR) del CUV superficial (pTa).

Material y métodos

Diseñamos una cohorte histórica de 152 pacientes diagnosticados con CUV en el Departamento de Urología, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". La selección de los pacientes se realizó por el diagnóstico histopatológico de tejido obtenido por resección transureteral de vejiga (RTUV). Se escogieron aquellos con diagnóstico de tumor superficial (pTa). Los pacientes fueron clasificados por grado nuclear y estadio patológico. Se analizó la SG y SLR, con las siguientes comorbilidades: tabaquismo (TB), OB, índice de masa corporal (IMC > 30 Kg/

m²), DL (colesterol mayor a 200 mg/dL y triglicéridos mayor a 150 mg/dL), HAS y DM, previamente diagnosticados. Los datos de comorbilidades fueron tomados del expediente clínico (TB, OB, HAS y DM), se utilizaron los resultados de laboratorios previos inmediatos (colesterol total y triglicéridos) a la RTUV para diagnosticar DL.

El análisis de supervivencia fue realizado utilizando curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en el programa de análisis estadístico SPSS® versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA). Se utilizó la prueba estadística de Log-rank para identificar diferencias. Todos los valores significativos fueron considerados con valor de $p \leq 0.05$.

Resultados

La base incluyó 152 pacientes, de los cuales se seleccionaron 91 con estadio Ta, con un rango de edades de 31 a 108 años, con una media de 70.59 ± 9.2 años, de los cuales 64 (70.3%) fueron hombres y 27 (29.7%) mujeres. El 56.7% tenían historia de TB, el 21.7% de DM, el 58% DL, el 50.6% HAS y el 27.5% OB. Se clasificaron según grado nuclear a 39 como pTaG1, 24 pTaG2 y 28 pTaG3. La SG después de RTUV fue de 272 ± 13 meses y la SLR fue de 73.29 ± 10.43 meses. En la tabla 1 se muestra el análisis de SG y SLR.

La SG media de los pacientes con CUV pTa con DM, fue de 228.2 ± 31.9 meses vs. 253.6 ± 14.1 en no diabéticos, siendo estadísticamente significativo ($=0.037$) (fig. 1).

La SLR en los pacientes con CUV pTa con IMC ≥ 30 Kg/m² fue de 244.3 ± 19.5 meses y la de los pacientes con IMC < 30 Kg/m² fue de 269.7 ± 18.0 , con diferencia estadística significativa ($=0.042$) (fig. 2).

Discusión

Se ha descrito en múltiples estudios a la edad y algunas comorbilidades como la OB²⁻⁸, DM, HAS^{9,10} y DL^{11,12}, como

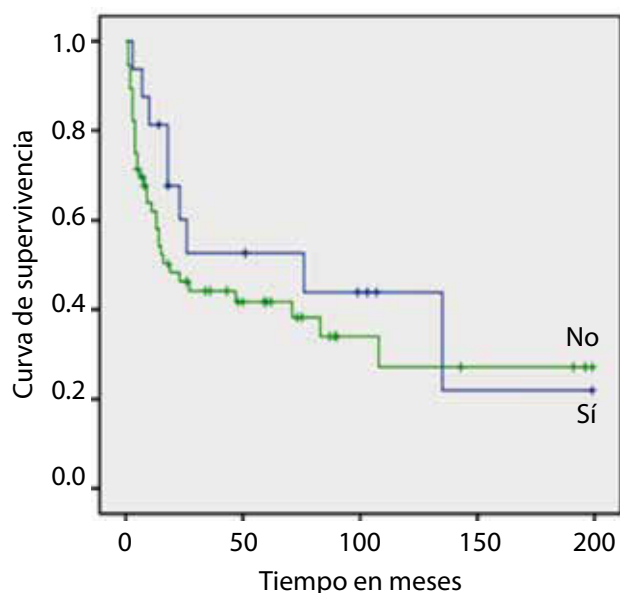


Figura 1 Diabetes mellitus.

factores que impactan directamente en la SG y SLR en pacientes con CUV¹³⁻²⁰.

Diversos estudios han observado que la alta mortalidad por CUV en pacientes mayores de 60 años es debida a las comorbilidades antes descritas, destacando la DM como mayor predictor de mortalidad global^{14,15}.

Algunos estudios, incluyendo un meta-análisis¹⁴, han investigado la asociación entre DM y el aumento de la mortalidad por CUV^{13,15-17}.

El uso de insulina en pacientes con DM tipo 2 ha sido propuesto como un promotor de crecimiento para neoplasias malignas, explicando así el incremento del riesgo de cáncer en adultos con DM. La DM se caracteriza por un largo periodo subclínico de hiperinsulinemia, en respuesta a la resistencia de insulina, lo cual explica el incremento del riesgo de padecer neoplasias malignas^{4,21-27}. En el análisis de supervivencia que realizamos, encontramos a la DM como la comorbilidad de mayor impacto significativo en la SG ($=0.037$), coincidiendo con lo antes descrito.

Otras de las comorbilidades que se ha relacionado como predictor de riesgo y mortalidad para CUV es la HAS^{10,12,28}. Algunos estudios han postulado la HAS como fuerte predictor de mortalidad^{12,24}. Sin embargo, un estudio prospectivo

Tabla 1 Resultados de análisis de comorbilidades con supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia de cáncer urotelial vesical

| Co-morbilidad | Supervivencia global | | Supervivencia libre de recurrencia | |
|------------------------------|-----------------------------|--------------|------------------------------------|-------------|
| | Promedio (meses) | IC | Promedio (meses) | IC |
| IMC | $p=0.839$ | | $p=0.042$ | |
| 30 \geq | 244.3 \pm 19.5 | 205.9- 282.7 | 108.6 \pm 20.9 | 67.6-149.6 |
| < 30 | 269.7 \pm 18.0 | 234.4-305.0 | 58.4 \pm 10.90 | 37.0-79.9 |
| Global | 272.1 \pm 13.3 | 245.9-298.2 | 73.2 \pm 10.40 | 52.9-93.6 |
| Diabetes mellitus | $p=0.037$ | | $p=0.333$ | |
| (+) | 228.2 \pm 31.9 | 165.5-290.8 | 87.3 \pm 21.7 | 44.6-129.9 |
| (-) | 253.6 \pm 14.1 | 225.9-281.2 | 73.3 \pm 12.8 | 48.1-98.5 |
| Global | 268.3 \pm 14.7 | 239.3-297.2 | 76.6 \pm 11.0 | 54.8-98.3 |
| Dislipidemia | $p=0.214$ | | $p=0.521$ | |
| (+) | 256.6 \pm 20.1 | 217.1-296.1 | 83.4 \pm 14.8 | 54.2-112.50 |
| (-) | 201.0 \pm 3.50 | 194.0-207.9 | 72.1 \pm 16.7 | 39.9-105.00 |
| Global | 267.0 \pm 15.1 | 237.3-296.6 | 78.6 \pm 11.3 | 100.8-100.8 |
| Tabaquismo | $p=0.619$ | | $p=0.694$ | |
| (+) | 273.6 \pm 18.1 | 238.1-309.1 | 72.7 \pm 13.0 | 47.1-98.2 |
| (-) | 190.8 \pm 12.0 | 167.2-214.3 | 50.2 \pm 7.90 | 34.6-65.8 |
| Global | 271.6 \pm 13.4 | 245.1-298.0 | 74.1 \pm 10.5 | 53.4-94.9 |
| Hipertensión arterial | $p=0.975$ | | $p=0.975$ | |
| (+) | 74.6 \pm 14.7 | 45.7-103.4 | 74.6 \pm 14.7 | 45.7-103.4 |
| (-) | 83.6 \pm 16.9 | 50.3-116.8 | 83.6 \pm 16.9 | 50.3-116.8 |
| Global | 78.6 \pm 11.3 | 56.4-100.8 | 78.6 \pm 11.3 | 56.4-100.8 |

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal.

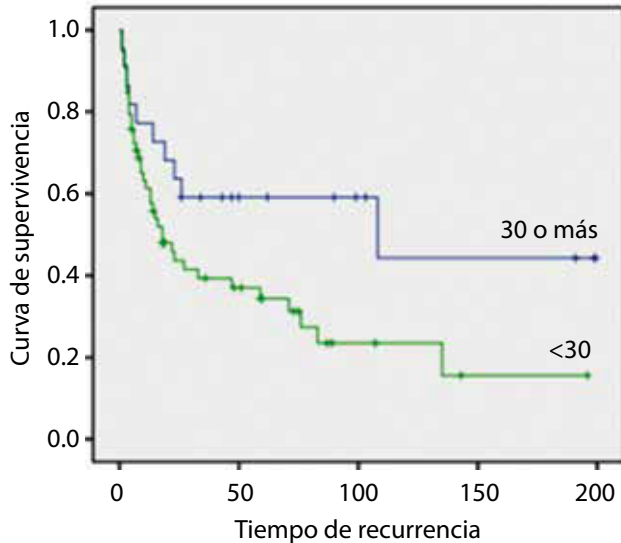


Figura 2 Índice de masa corporal.

reciente no reportó asociación entre HAS y mortalidad cáncer-específica¹⁰. Aún es muy limitada la evidencia científica que sustenta los posibles efectos de la HAS y el cáncer. Distintos autores han propuesto que la HAS propicia un estado inflamatorio en el endotelio vascular, con proliferación del músculo liso vascular, lo cual podría contribuir al desarrollo de tumores²⁸. En este trabajo no encontramos un impacto significativo de la HAS en SG y SLR del CUV.

El síndrome metabólico (SM) representa una de las comorbilidades con mayor impacto en la calidad de vida y en mortalidad en pacientes con cáncer. El SM es un importante problema de salud pública, que ha sido sujeto de múltiples estudios, destacando el impacto en la mortalidad del CUV. Un estudio prospectivo¹⁸ y cohortes más pequeñas han estudiado al SM y a los componentes por separado de este, no encontrando aumento en la mortalidad por CUV^{11,16,19,20}.

Uno de los componentes del SM es la obesidad, en la cual, uno de los parámetros más importantes de referencia es el IMC. Al analizar en nuestro grupo de pacientes el efecto del IMC en la supervivencia, encontramos que los pacientes con IMC < 30 Kg/m² tenían mayor SLR, a lo cual inferimos que la diferencia en SLR en pacientes con IMC ≥ 30 Kg/m² puede estar relacionada a la influencia de factores inflamatorios sobre la diferenciación nuclear de la neoplasia o reflejar un mejor estado general nutricional y funcional, especialmente en este grupo etario²⁵. Se ha estudiado el papel de la obesidad en la carcinogénesis, en donde se ha comprobado un estado proinflamatorio, con proliferación celular y alteraciones del DNA celular. Algunos estudios no han reportado asociación significativa entre el IMC y CUV^{7-9,21}. Un estudio reportó disminución del riesgo²². Sin embargo, una cohorte reciente de 20,000 casos de CUV, reportó un modesto incremento en el riesgo en obesos blancos, no así con los obesos negros²³.

Actualmente, el papel del IMC como factor de impacto en el desarrollo y supervivencia de cáncer se ha estudiado. Un

estudio prospectivo demostró que pacientes adultos mayores de 60 años de edad con IMC > 25 Kg/m², pero < 30 Kg/m² tenían aumento en la SG. Este beneficio se ha sugerido como un reflejo de un buen estado nutricional. Sin embargo, esta asociación debe ser estudiada, en otros estudios prospectivos. Además, se ha comprobado que el IMC en adultos mayores de 65 años, no puede ser considerado como parámetro diagnóstico del estado nutricional, debido a los cambios morfológicos en la estatura propios de la edad, que traduce una sobrevaloración del IMC^{25,29-31}.

El alto índice de recurrencia y progresión del CUV, implica un importante impacto en la calidad de vida y la supervivencia.

Este trabajo es un estudio preliminar, de trabajos futuros. La principal limitante de este estudio es el diseño retrospectivo, el limitado tamaño de muestra, lo cual no permitió obtener resultados concluyentes en el análisis de todas las variables.

Conclusión

La DM disminuye la SG en pacientes con CVU superficial. La obesidad (IMC > 30 Kg/m²) disminuye la SLR.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Bibliografía

1. Kaufman Donald S, Shipley William U, Feldman Adam S. Bladder Cancer Lancet 2009;374(9685):239-249.
2. Prout GR, Wesley M. Age and Comorbidity Impact Surgical Therapy in Older Bladder Carcinoma Patients. Cancer 2005;104(8):1638-1647.
3. Grote VA, Becker S, Kaaks R. Diabetes mellitus type 2 - an independent risk factor for cancer? Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010;118(1):4-8.
4. MacKenzie T, Zens M, Schned A, et al. Diabetes and Risk of Bladder Cancer: Evidence from Case-Control study in New England. Cancer 2011;117(7):1552-1556.
5. Koenig C, Michaud D, Moore SC, et al. Body mass index, physical activity, and bladder cancer in a large prospective study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17(5):1214-1221.
6. Holick CN, Giovannucci EL, Stampfer MJ, et al. Prospective study of body mass index, height, physical activity and incidence of bladder cancer in US men and women. Int J Cancer 2007;120(1):140-146.
7. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003;348(17):1625-1638.
8. Batty GD, Shipley MJ, Jarrett RJ, et al. Obesity and overweight in relation to organ-specific cancer mortality in London: findings from the original Whitehall study. Int J Obes (Lond) 2005;29(10):1267-1274.
9. Cantwell MM, Lacey JV Jr, Schairer C, et al. Reproductive factors, exogenous hormone use and bladder cancer risk in a prospective study. Int J Cancer 2006;119(10):2398-2401.

10. Grove JS, Nomura A, Severson RK, Stemmermann GN. The association of blood pressure with cancer incidence in a prospective study. *Am J Epidemiol* 1991;134(9):942-947.
11. Hiatt RA, Fireman BH. Serum cholesterol and incidence of cancer in a large cohort. *J Chronic Dis* 1986;39(11):861-870.
12. Stumpe KO. Hypertension and the risk of cancer: is there new evidence? *J Hypertens* 2002;20(4):565-567.
13. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, et al. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia* 2006;49(5):945-952.
14. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2006;49(12):2819-2823.
15. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004;159(12):1160-1167.
16. Larsson SC, Andersson SO, Johansson JE, et al. Diabetes mellitus, body size and bladder cancer risk in a prospective study of Swedish men. *Eur J Cancer* 2008;44(17):2655-2660.
17. Tripathi A, Folsom AR, Anderson KE. Risk factors for urinary bladder carcinoma in postmenopausal women. The Iowa Women's Health Study. *Cancer* 2002;95(11):2316-2323.
18. Haggstrom C, Stocks T, Rapp K, et al. Metabolic syndrome and risk of bladder cancer: prospective cohort study in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Int J Cancer* 2011;128(8):1890-1898.
19. Morris DL, Borhani NO, Fitzsimons E, et al. Serum cholesterol and cancer in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Cancer* 1983;52(9):1754-1759.
20. Schatzkin A, Hoover RN, Taylor PR, et al. Site-specific analysis of total serum cholesterol and incident cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Cancer Res* 1988;48(2):452-458.
21. Jee SH, Yun JE, Park EJ, et al. Body mass index and cancer risk in Korean men and women. *Int J Cancer* 2008;123(8):1892-1896.
22. Goldbohm R, Balder H, van de Bosch L, et al. Is body weight associated with risk of bladder cancer? *Proc Am Assoc Cancer Res* 2006;2006:B226.
23. Samanic C, Gridley G, Chow WH, et al. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. *Cancer Causes Control* 2004;15(1):35-43.
24. Hong Y, Jin X, Mo J, et al. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality: results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Intern Med* 2007;262(1):113-122.
25. Moon Soo Ha, In Ho Chang. Significance of age and comorbidity as prognostic indicators for patients with bladder cancer. *Asian J Androl* 2010;12(5):766-774.
26. Ecke T, Shlechte H, Gunia S, et al. Body mass index (BMI) and mutations of tumor suppressor gene p53 (TP53) in patients with urinary bladder cancer. *Urol Oncol* 2008;26(5):470-473.
27. Stocks T, Rapp K, Bjorge T, et al. Blood Glucose and Risk of Incident and Fatal Cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can): Analysis of Six Prospective Cohorts. *PLoS Med* 2009;6(12):e1000201.
28. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, et al. Blood Pressure and Risk of Cancer Incidence and Mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension* 2012;59(4):802-810.
29. Inelmen EM, Sergi G, Coin A, et al. Can obesity be a risk factor in elderly people? *Obes Rev* 2003;4(3):147-155.
30. Willet WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999;341(6):427-434.
31. Lean M, Han TS, Siedell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998;351(9106):853-856.