

UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE MEDICINA

**Factors pronòstics en pacients amb carcinoma de bufeta
localment avançat tractats amb quimioteràpia
neoadjuvant**

Treball de recerca

Autor Pamela Céliz

Director Rafael Rosell Costa

Barcelona, Juny 2010

Palabras clave: Neoadyuvancia; factores pronostico, vejiga

Paraules clau: neoadjuvant ; factors pronòstics, bufeta

INDICE

- 1. Resumen**
- 2. Introducción**
- 3. Material y Métodos**
- 4. Resultados**
- 5. Discusión**
- 6. Conclusiones**
- 7. Bibliografía**

1- Resumen

Factores pronósticos en pacientes con carcinoma de vejiga localmente avanzado tratados con quimioterapia neoadyuvante.

Introducción

La quimioterapia neoadyuvante demuestra un beneficio modesto en pacientes con cáncer de vejiga. No se ha identificado aun el grupo de pacientes que obtenga mayor beneficio.

Objetivos

Determinar la supervivencia y analizar los factores pronóstico.

Material y métodos

Se analizaron retrospectivamente 112 pacientes. Se correlacionaron los factores clínicos y patológicos con la supervivencia global.

Resultados

La supervivencia a 5 años fue del 45 %.

La hidronefrosis, estadio clínico, resección quirúrgica completa, afectación ganglionar linfática, linfadenectomía >7, estadio patológico e invasión linfovascular fueron significativos en el análisis univariado.

Conclusiones

El estadio patológico y la linfadenectomía superior 7 son factores pronósticos independientes de supervivencia.

1- Resum

Factors pronòstics en pacients amb carcinoma de bufeta localment avançat tractats amb quimioteràpia neoadjuvant

Introducció

En pacients amb carcinoma de bufeta localment avançat, la quimioteràpia neoadjuvant ha demostrat un benefici modest a la supervivència. No obstant això encara no s'ha identificat el subgrup de pacients que obtindria un major benefici

Objectius

Determinar la supervivència en pacients i analitzar els factors pronòstic.

Material i mètodes

Es van analitzar retrospectivament 112 pacients. Es correlacionar els factors clínics i patològics amb la supervivència.

Resultats

La supervivència global a 5 anys va ser de 45%.

La hidronefrosi, l'estadi clínic, la resecció quirúrgica completa, l'afectació ganglionar limfàtica, ganglis ressecats > 7, l'estadi patològic i la invasió limfovascular van ser significatius en l'anàlisi univariada.

Conclusions

L'estadi patològic i la resecció de més de 7 ganglis limfàtics apareixen com a factors pronòstics independents de supervivència.

2- Introducción

El cáncer de vejiga es el séptimo tumor mas frecuente en el mundo, representando el 3,2% del total de todas las neoplasias. La incidencia más alta para ambos sexos se observa en Europa, Norteamérica y Australia. (1)

Representa en Europa aproximadamente un 7% de los casos de tumores malignos, con una incidencia de 20/100.000/año y una mortalidad de 8-9/100.000/año, ocupando el cuarto lugar y el séptimo lugar en frecuencia entre los hombres y las mujeres, respectivamente.

En España, el cáncer de vejiga constituye el segundo cáncer más frecuente en el hombre, en el que representa el 11% de las neoplasias, mientras que en la mujer representa un 3%. Se ha observado un porcentaje de aumento de la incidencia anual del 4.4%. (2)

Aproximadamente el 70% se presenta como tumores superficiales (confinados a la mucosa (Ta) o con invasión de la submucosa o de lámina propia (T1), en los cuales tras el tratamiento con resección transuretral (RTU) con ó sin quimio ó inmunoterapia endovesical, se logra un control de la enfermedad a largo plazo superior al 75%. En un 25 % de los casos existe progresión de la enfermedad, desarrollando en posteriores recidivas un carcinoma infiltrante.

El 25%-30% de los tumores uroteliales se presentan como tumores infiltrantes desde el inicio y solo en un 5% la enfermedad debuta con metástasis. (3)

Los carcinomas infiltrantes de la muscular son tumores epiteliales agresivos con una alta tasa de diseminación sistémica precoz y con una supervivencia global a 5 años que depende principalmente del estadio

El tratamiento estándar del carcinoma vesical infiltrante localizado es la cistectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral.

La supervivencia global a 5 años es en las mejores series del 65% (incluyendo pacientes con estadios p T2), y varia entre el 36% y el 48% en otras series (4-6) En pacientes de alto riesgo con estadio patológico T3-4 y/o ganglios

linfáticos positivos la supervivencia global a 5 años disminuye siendo del 25 al 35%.

En estudio publicado por Stein en el 2001 en el cual se incluyeron 1054 pacientes tratados con cistectomía, se analizó la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global que fue del 68 y 66% a los 5 años, y del 60 y 43% a los 10 años.

Al aumentar el estadio patológico y en presencia de enfermedad ganglionar positiva existía una mayor tasa de recurrencia y peor supervivencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$)

Se encontró recurrencia en 311 pacientes (30%), de las cuales se presentaron en 234 pacientes (22%) como metástasis a distancia y en 77(7%) como recurrencia pélvica. (6)

Si bien existe controversia en cuanto a la extensión de la disección linfática pélvica, existen resultados que sugieren que una disección linfática más extensa permitiría una mejor estadificación patológica, un mejor control locorregional y un posible beneficio terapéutico. (7)

La tasa de mortalidad tras la cirugía sola justifica combinar como estrategia de tratamiento la modalidad de la mejor terapia local (cistectomía) con un tratamiento sistémico efectivo (quimioterapia).

Por ello, y con el objetivo de mejorar los resultados en estos pacientes, se administra la quimioterapia en forma perioperatoria.

Dada la eficacia demostrada por la quimioterapia basada en platino para mejorar la supervivencia en cáncer de vejiga avanzado, diversos estudios han analizado el papel de la quimioterapia previa a la cistectomía en pacientes con carcinoma vesical infiltrante con extensión loco-regional (T2-T4a N0 M0). (8)

Los objetivos de la quimioterapia neoadyuvante son reducir el tamaño del tumor facilitando la resección quirúrgica completa y erradicar la presencia de

micrometástasis a distancia, mejorando así la supervivencia de los pacientes.
(9)

Si bien en los estudios iniciales que intentaron demostrar un beneficio de la quimioterapia neoadyuvante existen limitaciones metodológicas que disminuyen su validez externa, entre ellos el pequeño tamaño de la muestra, los regímenes quimioterapicos subóptimos, el tratamiento local no estandarizado y carecer de adecuado seguimiento; en estudios más recientes, y en 2 metaanálisis se evidenció el papel preponderante de la quimioterapia preoperatoria demostrando un beneficio en la supervivencia libre de progresión y global (10)

En la tabla 1 se enumeran algunos de los estudios prospectivos randomizados en los que se evaluó combinaciones basadas en platino previo a la cistectomía.

Tabla 1- Estudios prospectivos randomizados de quimioterapia neoadyuvante.

Estudio	Estadio	N	Régimen de quimioterapia	Tratamiento local	Supervivencia (crol vs neo)
Nordic I (13)	T1G3T4a (NxM0)	325	CA x 2	RT 20 Gy + cist	SG 5 años 51% vs 58% P = 0.1
Nordic II (13)	T2-T4a (NxM0)	317	CM x 3	Cist	SG 5 años 46% vs 53% P= 0.24
MRC/EORTC (11)	T2G3-T4a	976	CMV x 3	Cist, RT ó RT y cist	SG 7 años 37% vs 53% P=0.04
SWOG 8710 (14)	T2-T4a (N0M0)	317	MVAC x 3	Cist	SG 5 años 43% vs 57% P = 0.06
Abol-Enein (15)	T2 (NxM0)	196	CaMV x 2	Cist	SLE 5 años 42% vs 62% P= 0.013

CA: cisplatino, adriamicina; CM: cisplatino, metotrexato; CMV: cisplatino, metotrexato, vinblastina; MVAC: cisplatino, metotrexato, vinblastina, doxorubicina; CaMV: carboplatino, metotrexato, vinblastina; RT: radioterapia; Cist: cistectomía; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

En el estudio del MRC (*Medical Research Cancer*) y EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) se asignaron de forma aleatoria 976 pacientes a recibir quimioterapia preoperatoria con el esquema CMV (cisplatino, metotrexato, vinblastina) seguida de cistectomía o radioterapia como tratamiento local. Inicialmente, la tasa de supervivencia a 3 años fue del 55,5% en brazo de quimioterapia neoadyuvante comparado con 50% en el de tratamiento local (p= 0,075). (11)

Sin embargo en actualización presentada por Hall et al en el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Medica, en el año 2002, tras un seguimiento de 7.4 años, la diferencia fue similar, pero se alcanzaba la significancia estadística (HR 0.85, 95% CI 0.71-1.00, p =0.04), con un incremento en la supervivencia global a 5 años del 6% (50% vs 44%) En este estudio se detectó una mortalidad del 1% relacionada con CMV y una mortalidad operatoria del 3,7%. (12)

Existen 2 estudios escandinavos que tras ser analizados en forma individual no demostraron beneficio en supervivencia. Sin embargo, al combinarse su análisis, con un total de 620 pacientes incluidos, se detectó un 20% de mejoría en supervivencia, con un hazard ratio de 0.80 (p= 0.0485) para los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante. En el primero de ellos (Nordic I) se usaba cisplatino y adriamicina y se permitía el uso de Radioterapia, mientras que en el segundo (Nordic II) cisplatino se combinaba con metotrexato. (13)

Más recientemente, en el estudio del SWOG (*Southwest Oncology Group*) ,publicado por Grossman y col. 317 pacientes con carcinoma urotelial infiltrante de vejiga cT2-4a,N0M0 se asignaron de forma aleatoria a cistectomía sola ó a 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con M-VAC (metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino)seguidos de cistectomía, resultando en una mejoría en la mediana de supervivencia global (77 vs 47 meses, p = 0.06) y con un beneficio absoluto a 5 años del 14% (57% versus 43%). El beneficio fue significativo especialmente en aquellos pacientes con respuesta patológica completa (pT0N0M0) ,entre los que se encontró una

supervivencia a 5 años del 85% . Existen 2 factores que diferencia este estudio de los anteriores: el mayor seguimiento (más de 8 años) y el esquema usado de quimioterapia (MVAC).

No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. Se registró toxicidad grado 3 en 35% y grado 4 en 37%, la mayoría en relación con granulocitopenia (23% grado 3, 33% grado 4) y estomatitis (10% grado 3) (14)

Existen 2 metaanálisis en los que se demostró beneficio absoluto en supervivencia a los 5 años entre 4-6%, aumentando su efecto a un 5-7% cuando solo se incluían combinaciones de quimioterapia. Los Hazards ratios fueron de 0.88 y 0.89 respectivamente, indicando una disminución relativa en la mortalidad del 12% y 11% en aquellos pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante. (16-17)

En la actualización del metaanálisis publicado en el año 2005 se incluyeron más de 3000 pacientes tratados en 11 estudios randomizados, en los que se evaluaba el papel de la quimioterapia neoadyuvante utilizando regímenes basados en platino.

El beneficio fue significativo en aquellos estudios en los que se usaban combinaciones con cisplatino.

Se demostró un beneficio en la supervivencia (HR = 0.86, 95% CI 0.77–0.95, p = 0.003). equivalente a una mejoría absoluta en la supervivencia global a 5 años del 5%, con una disminución relativa en el riesgo de muerte del 14%. También se evidencio un beneficio significativo en la supervivencia libre de enfermedad (HR = 0.78 95% CI 0.71–0.86, p < 0.0001), con mejoría absoluta del 9 % a los 5 años. El beneficio se demostró en todos los pacientes independientemente del tratamiento local. La mortalidad por la quimioterapia fue del 1%. La respuesta patológica fue del 14 al 38%, y se asoció con mayor supervivencia en 4 estudios. La respuesta patológica significativa (pT0-1) se halló en 43% de los que recibieron M-VAC. Al realizarse el análisis multivariado, fue el único factor predictivo de supervivencia global independiente. (18)

Existe un solo estudio randomizado, realizado por Millikan et al, en el que se comparaba en 140 pacientes con carcinoma de vejiga localmente avanzado la administración de quimioterapia (M-VAC) neoadyuvante con la adyuvante, sin hallarse diferencias significativas en los resultados. (19)

A pesar de la evidencia creciente del beneficio del tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, existe una distancia entre la evidencia y la práctica clínica regular. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos usando la base de datos de cáncer acerca del uso de quimioterapia perioperatoria en pacientes con carcinoma de vejiga estadio III se demostró que esta se realizaba solo en el 11.6% de los pacientes, siendo en la mayoría de los casos en adyuvancia.

En una revisión de más de 7000 pacientes con cáncer de vejiga estadio III tratados entre 1998 y 2003, solo el 1.2% de ellos recibió tratamiento preoperatorio. (20-21)

Existen factores clínicos y patológicos conocidos que permiten predecir la evolución del tumor. Sin embargo sigue siendo necesario el mejor conocimiento de aquellos factores pronósticos y predictivos de respuesta para predecir la evolución en cuanto a recurrencia y progresión de la enfermedad permitiendo así plantear las diferentes estrategias de seguimiento y tratamiento. (22)

Existen diferentes estudios en los que se han analizado los factores pronósticos.

Uno de los factores importantes en el pronóstico de los pacientes lo constituye la extensión de la linfadenectomía pélvica.

En un análisis retrospectivo de series de cistectomía y de datos del SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) se indicó que la supervivencia global mejoraba al aumentar el número de ganglios linfáticos resecados. Konety et al. observó que la disminución más alta en el riesgo de muerte fue para el grupo de 10 a 14 ganglios resecados (HR riesgo de muerte 0,38 IC=95% (0,24-0,57)) comparado con 1-3, 1-6, 7-9 ó 15-19 ganglios resecados (23)

Leissner et al. evaluó 302 pacientes en los que se realizó cistectomía radical más linfadenectomía pélvica, encontrando diferencias en la supervivencia cáncer específica ($p < 0,013$) y en el intervalo libre de enfermedad ($p < 0,016$) entre los pacientes con ≥ 16 ganglios resecados comparados con ≤ 15 . A los 5 años el 65% de los pacientes con ≥ 16 ganglios estaban libres de enfermedad, comparado con el 51% de los pacientes con ≤ 15 ganglios. (24)

Mills et al. analizó prospectivamente 452 pacientes encontrando diferencias en cuanto a la supervivencia cuando existían menos de 5 ganglios afectados al compararlo con más de 5 (27 meses frente a 15 meses $p = 0,0027$). (25)

En un análisis retrospectivo publicado por Herr et al en 2004, del estudio publicado por el South West Oncology Group (SWOG) en 2003 se evidenció que una linfadenectomía extensa (más de 10 ganglios linfáticos) se asociaba con una mejoría en la supervivencia y tasa de recurrencia, con respecto a la disección mas limitada, con una supervivencia a 5 años del 77% vs 46% respectivamente ($p = 0.007$). La ventaja en supervivencia se mantenía al resear 10 ó más ganglios linfáticos en los pacientes independientemente de que los ganglios fueran positivos ó negativos. (26-27)

Así como el número de ganglios resecados y de ganglios invadidos tiene implicancias pronosticas, la densidad linfática ganglionar (cociente entre el número de ganglios positivos y el total de ganglios resecados) es un factor pronóstico demostrado.

En un análisis de 248 pacientes del MD Anderson y MSKCC la densidad linfática ganglionar $< 20\%$ se asoció con una mejor supervivencia específica por cáncer a 5 años (54,6%), comparada con un 15,3% en aquellos con densidad linfática ganglionar $> 20\%$; siendo superior como predictor de supervivencia la estadificación por TNM. (28)

Considerando que la invasión linfovascular se asocia a un aumento del riesgo de metástasis ocultas, y para valorar su valor como predictor de recurrencia y supervivencia, se realizó un análisis retrospectivo de 978 pacientes tratados con cistectomía, publicado en 2005, en los que la invasión linfovascular estaba presente en el 26% de los casos. La invasión linfovascular se determinó como

factor predictor de recurrencia local (HR 2.03, $p=0.049$), a distancia (HR 2.60, $p=0.0011$), y global (HR 2.02, $p=0.0003$), en el análisis univariado, como así de supervivencia global (HR 1.84, $p=0.0002$) en el multivariado, en aquellos paciente con ganglios linfáticos negativos, (29-30)

Otro factor importante estaría representado por el estadio patológico, y está claramente demostrado que en aquellos pacientes en quienes se obtiene una respuesta patológica completa tras la quimioterapia tienen una mayor probabilidad de supervivencias a largo plazo que aquellos en que persiste enfermedad residual en la pieza de cistectomía (31-32)

En la actualidad, los datos disponibles acerca del valor pronóstico de muchos marcadores moleculares y genéticos proceden, con frecuencia, de estudios iniciales, y requieren confirmación en series más amplias.

Son pocos los marcadores genéticos que han probado predecir la eficacia de la quimioterapia en cáncer de vejiga. La expresión de empirina, un modulador de las metaloproteinasas de matriz, y survivina se han identificado como factores pronósticos de respuesta y supervivencia en pacientes con cáncer de vejiga avanzado tratados con quimioterapia basada en platino. (33) Al contrario, los hallazgos con respecto a alteraciones en la expresión del p53 y otros marcadores involucrados en la regulación del ciclo celular y apoptosis han sido contradictorios. (34)

A pesar de que los estudios a menudo evalúan un marcador genético, parecería que múltiples marcadores podrían predecir la eficacia a la quimioterapia. La alta expresión de MDR1 determinada por RT-PCR (*real time quantitative PCR*) en paciente con carcinoma de vejiga localmente avanzado tratados con quimioterapia adyuvante se asocio con una supervivencia mas corta. (35).En un análisis retrospectivo de pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante con M-VAC, se hallaron genes que podrían ser predictivos de respuesta completa patológica. (36)

Varios estudios han demostrado que el análisis de las vías reparadoras del daño del ADN proveen información útil para tomar decisiones acerca del mejor tratamiento a seguir.

Es ya conocido que el efecto citotóxico del platino se debe a la formación de uniones (*bulky adducts*) con el ADN

La resistencia a platino parecería asociarse a la eliminación de esas uniones por el sistema NER (*Nucleotide Excision Repair*), que tiene rol central en esta resistencia. Tanto el ERCC1 como BRCA1 tienen un rol fundamental en NER, y el aumento de su expresión podría causar un fenotipo resistente a platino. (37)

En cuanto a estudios moleculares, tanto ERCC1 en enfermedad metastásica como BRCA1 en neoadyuvancia, se han correlacionado con supervivencia en pacientes con cáncer de vejiga tratados con quimioterapia.

En un estudio en el que se incluían pacientes con cáncer de vejiga metastásico tratados con quimioterapia basada en platino, se asoció la expresión de ERCC1 con una mejoría en los resultados, a pesar de que no se observaron diferencias en supervivencia teniendo en cuenta la expresión de BCRA1. (38)

Los niveles bajos de expresión de BCRA1 se han asociado con mayor sensibilidad al platino y mayor supervivencia en cáncer de ovario y pulmón, y podría ser un marcador predictivo útil en cáncer de vejiga. La disminución de su expresión en líneas de cáncer de mama lleva a mayor sensibilidad a cisplatino, pero mayor resistencia a agentes antimicrotubulos. (39-40)

En un estudio retrospectivo realizado por Font et al, en el que se analizaron los niveles de expresión de BCRA1 en 57 pacientes con carcinoma de vejiga localmente avanzado tratados con quimioterapia neoadyuvante basada en platino se evidenció una respuesta patológica significativa ($p < 0,01$) en 66% de los pacientes con niveles bajos/intermedios de ARNm BCRA1 comparado con 22% en aquellos con niveles altos ($p < 0,01$). La supervivencia mediana fue de 168 meses en aquellos pacientes con niveles bajos/intermedios de BCRA1 versus 34 meses en los que tenían niveles altos ($p < 0,002$). En el análisis multivariado, los niveles de expresión de BCRA1 y la invasión linfovascular fueron factores pronósticos independientes. (41)

Objetivos

- 1- Analizar variables clínicas y patológicas en pacientes con carcinoma de vejiga tratados con quimioterapia neoadyuvante y su relación con la supervivencia global .
- 2- Identificar factores clínicos, patológicos y en relación con el tratamiento que permitan determinar el mejor enfoque y máximo beneficio terapéutico en pacientes con carcinoma de vejiga localmente avanzado.

3. Material y Métodos

Se analizaron en forma retrospectiva 112 pacientes con carcinoma transicional de vejiga localmente avanzado tratados con quimioterapia neoadyuvante y posterior cistectomía radical en el Instituto Catalán de Oncología y en el Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, en un periodo comprendido entre mayo 1990 y noviembre 2009. Este trabajo se realizó en forma conjunta por el Servicio de Oncología Médica y de Urología del hospital.

Cada uno de los pacientes eran evaluados por el comité de tumores urológicos para decidir la mejor conducta terapéutica a seguir.

Todos los pacientes fueron sometidos a una resección transuretral (RTU) para la confirmación histológica.

Se realizaba la estadificación clínica en todos los pacientes, previo al inicio del tratamiento, incluyendo:

- Cistoscopia y RTU
- Analítica completa con bioquímica y aclaramiento de Creatinina.
- TC abdominal y pélvica.
- RX de tórax.
- Gammagrafía ósea en caso de presencia de síntomas.

El estadio tumoral se clasificó según criterio TNM de la 7ma edición del AJCC. (*American Joint Committee on Cancer staging manual*)

Los pacientes incluidos tenían diagnóstico confirmado de carcinoma infiltrante de vejiga estadio T3-4N-/+ , se consideraban candidatos a resección quirúrgica, buen PS (*performance status*) (0-2), y tenían una adecuada función hematológica, cardíaca y renal (Aclaramiento de creatinina > 60 ml/min). Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban histología diferente a carcinoma urotelial.

En todos los pacientes con carcinoma de vejiga T3-4 y/o ganglios positivos, se realizaba tratamiento neoadyuvante que podía consistir en:

a) En el periodo comprendido entre 1991 y 2000.

Esquema CMV:

Cisplatino: 100 mg/m² día 2

Metotrexato: 30 mg/m² días 1 y 8

Vinblastina: 3 mg/m² día 1 y 8

Administrado cada 21 días

b) En el periodo comprendido entre 2000 y 2009

-Cisplatino 75 mg/m² día 1.

- Gemcitabina 1250 mg/m², día 1 y 8

Administrado cada 21 días.

Tras una mediana de 3 ciclos de tratamiento los pacientes eran re-estadificados con TC abdomino-pelvico y sometidos a cistectomía radical, que consistía en la resección de la vejiga y órganos adyacentes con un margen de tejido adiposo perivesical dentro de los límites musculoesqueléticos de la pelvis. Se realizaba también la linfadenectomía bilateral ileoobturatriz, incluyendo ganglios perivesicales, presacros, iliacos comunes distales, iliacos externos, obturadores e hipogástricos, aunque el número de ganglios resecaados ha variado en el periodo de tiempo del estudio..

Los pacientes en los que no se realizó linfadenectomía se clasificaron como pNx.

Las piezas quirúrgicas fueron analizadas por el Servicio de Anatomía Patológica, valorando el estadio patológico, que fue clasificado según el sistema TNM

Se definió la respuesta patológica significativa como la ausencia de tumor en la pieza de cistectomía (RCp) ó solo la presencia de tumor residual superficial (p Tis/T1).

Se realizó el seguimiento posterior de los pacientes con controles cada 4 meses con Analíticas completa y TC de abdomen y pelvis, los 2 primeros años y cada 6 meses, durante los 3 años siguientes hasta completar los 5 años. Posteriormente se realizó seguimiento anual.

Las variables analizadas incluidas fueron:

1- Clínicas

Edad	
Sexo	Hombre / Mujer
Antecedente de ca superficial	Si /No
Presencia de hidronefrosis	Si /No
Estadio Clínico TNM	T0-2/T3-4/N+
Tipo de QT Neoadyuvante	CMV/ Gemcitabina-Platino

2- Patológicas

Grado histológico	Bajo / Alto
Tipo histológico	Urotelial/dif escamosa/dif.adeno
Tipo de cistectomía	RC/RI/ No resección
Estadio patológico (p TNM)	
Tamaño tumoral	No tumor.mic/<3cm/>3 cm
Invasión linfovascular	Presente /Ausente
Nº de ganglios reseçados	0-7/>7
Ganglios invadidos	Si /No

CMV: cisplatino, metotrexato, vinblastina; dif.: diferenciación; RC: resección completa; RI: resección incompleta; mic: microscopico

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables analizadas mediante los estadísticos habituales para variables cuantitativas (media, mediana, máximo y mínimo) y cualitativas (frecuencias absolutas y relativas).

El test exacto de Fisher y la prueba de la Chi cuadrado se usaron para evaluar la asociación entre variables categóricas.

Para evaluar las diferencias entre las variables con una distribución continua, se utilizó la t de Student o el test de Mann-Whitney.

La supervivencia global se calculó según el método de Kaplan-Meier y el test de long rank para evaluar sus diferencias entre los distintos grupos con sus intervalos de confianza al 95%.

Supervivencia global: intervalo de tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la fecha de última revisión ó el exitus ocurrido por cualquier causa.

Supervivencia específica por cáncer: intervalo de tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el exitus a causa del tumor.

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante el método de Log Rank.

Las variables clínicas y patológicas se incluyeron en análisis uni y multivariado para correlacionarlas con la supervivencia

Se consideró significación estadística cuando existía una $p < 0,05$.

Los análisis se realizaron usando SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows versión 17 y S-Plus 6.1 para Windows.

4-Resultados

Características clínicas y patológicas

Se evaluaron 112 pacientes con carcinoma de vejiga localmente avanzado.

Las características clínicas y patológicas se describen la tabla 2.

106 pacientes (95 %) fueron hombres y 6 (5 %) mujeres. La edad mediana fue de 64 años (rango 35-80).

Solo 21 pacientes (19%) presentaron antecedentes de carcinoma superficial y 41 pacientes (37%) presentaban hidronefrosis al momento del diagnostico.

Globalmente, 88 pacientes (81%) presentaron enfermedad localmente avanzada (estadío clínico T3-4) y 13 pacientes (12%) enfermedad ganglionar pélvica.

En 88 pacientes (79%) el tipo histológico era de carcinoma urotelial puro, con diferenciación escamosa en 17 (15%) y con diferenciación de adenocarcinoma en 7 (6 %).

Los pacientes recibieron una mediana de 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (rango de 2-6). El esquema CMV en 66 pacientes (60%), gemcitabina- cisplatino en 39 (35 %) y gemcitabina- carboplatino en 6 (5%).

La cistectomía se practicó en 104 pacientes (93%).

En 92 pacientes (83%) la resección fue completa. En aquellos pacientes con márgenes quirúrgicos positivos, se administró radioterapia postoperatoria.

Ocho pacientes no fueron elegibles para cirugía debido a progresión tumoral, deterioro clínico ó negativa por parte del paciente.

Al analizar el estadío patológico se objetivó una respuesta patológica significativa en 44 pacientes (42%), incluyendo 25 pacientes (24%) con respuesta patológica completa (RCp). 22 pacientes (21%) presentaban infiltración de la capa muscular (p T2N0) y 19 pacientes (17%) enfermedad localmente avanzada (pT3-4) . Los 13 pacientes restantes presentaban afectación ganglionar en la pieza quirúrgica.

Tabla 2- Características clínicas y patológicas de los pacientes.

Características Clínicas		
Variables	Pacientes	%
Sexo		
• Varón	106	95
• Mujer	6	5
Edad(años)		
Media (rango)	62	35-80
• < 65	63	57
• > 65	48	43
Antecedentes de carcinoma superficial		
• Si	21	19
• No	90	81
Hidronefrosis		
• Si	41	37
• No	70	63
Estadío clínico (TNM)		
• T2N0	5	5
• T3-4N0	88	81
• T3-4N1-2	13	12
• TXNXM1	2	2
Características relacionadas con tratamiento		
Tipo de quimioterapia neoadyuvante		
• CMV	66	60
• Gemcitabina-cisplatino	39	35
• Gemcitabina-carboplatino	6	5
Cirugía		
• Resección completa	92	82
• Resección incompleta	11	10
• No	8	8
Nº de ganglios resecaados		
• 0-7	71	66
• >7	24	22
• No evaluados	12	12
Características Patológicas		
Tipo histológico		
• Urotelial puro	88	79
• Diferenciación escamosa	17	15
• Diferenciación Adenocarcinoma	7	6
Grado histológico		
• Alto	107	96
• Bajo	4	4
Estadío Patológico: (TNMp)		
• pT0	25	24
• pT1	19	18
• pT2	22	21
• pT3-4	19	18
PT1-4N1-2	13	12
Invasión linfovascular		
• Si	13	12
• No	93	88
Tamaño tumoral		
• No tumor/mic	41	45
• < 3 cm	34	38
• > 3 cm	15	17
Afectación ganglionar		
• N(-)	81	78
• N(+)	14	13
• NX	9	9

CMV: cisplatino, metotrexato, vinblastina; mic: microscópico; N: ganglios linfáticos; (-): negativos; (+): positivos.

Análisis de la supervivencia y de factores pronóstico

Tras un seguimiento medio de 35 meses (rango 2-219) la mediana de supervivencia fue de 52 meses (IC 95%,44-59), con una supervivencia a 5 y 10 años del 45% y 39%, respectivamente.

La supervivencia específica por cáncer a 5 y 10 años fue de 58,6 y 56,7 %, respectivamente.

Dentro de las variables clínicas, la presencia de hidronefrosis y la afectación tumoral extravesical se asociaron con una tendencia a una peor supervivencia. (Figura 1 y 2)

No hubo diferencias significativas en la supervivencia teniendo en cuenta el sexo, la edad, y el antecedente de carcinoma superficial.

Al analizar según grado y tipo histológico, y régimen de quimioterapia administrado tampoco se observaron diferencias en las curvas de supervivencia.

Figura 1- Supervivencia según hidronefrosis.

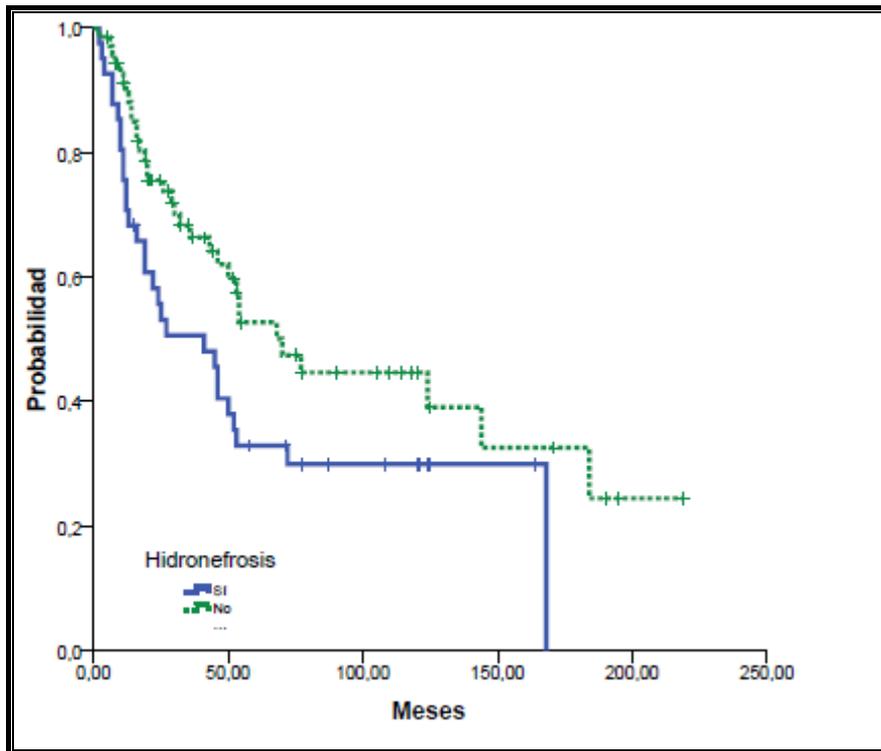
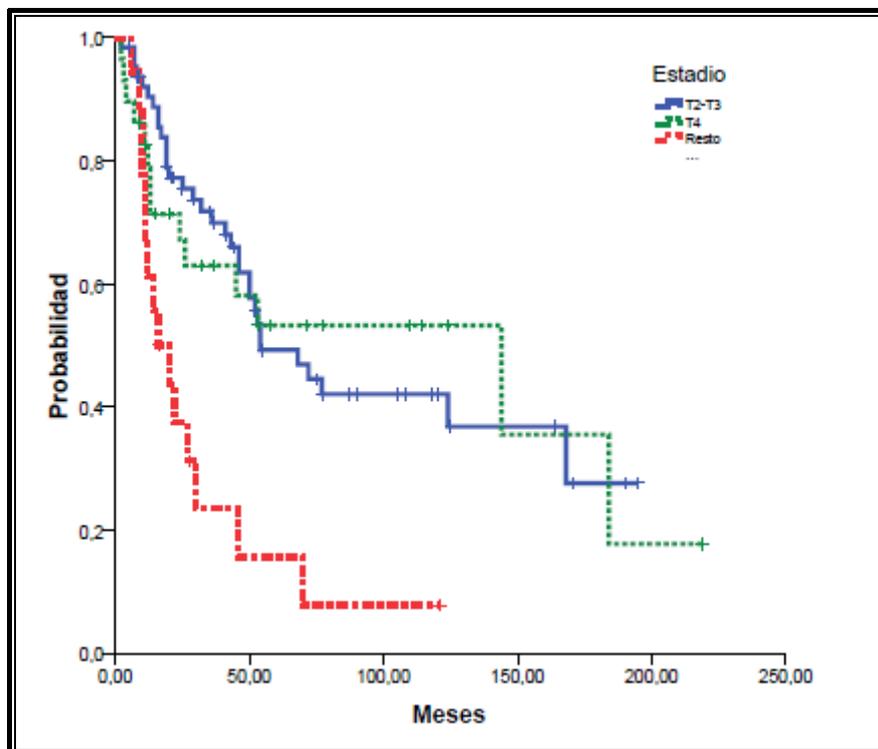
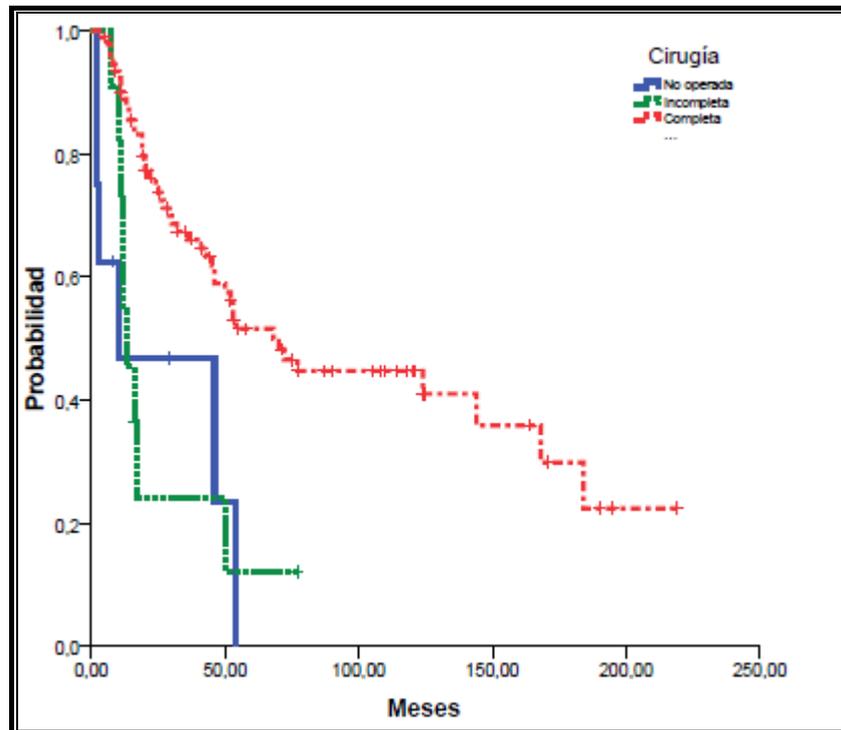


Figura 2- Supervivencia según estadio clínico



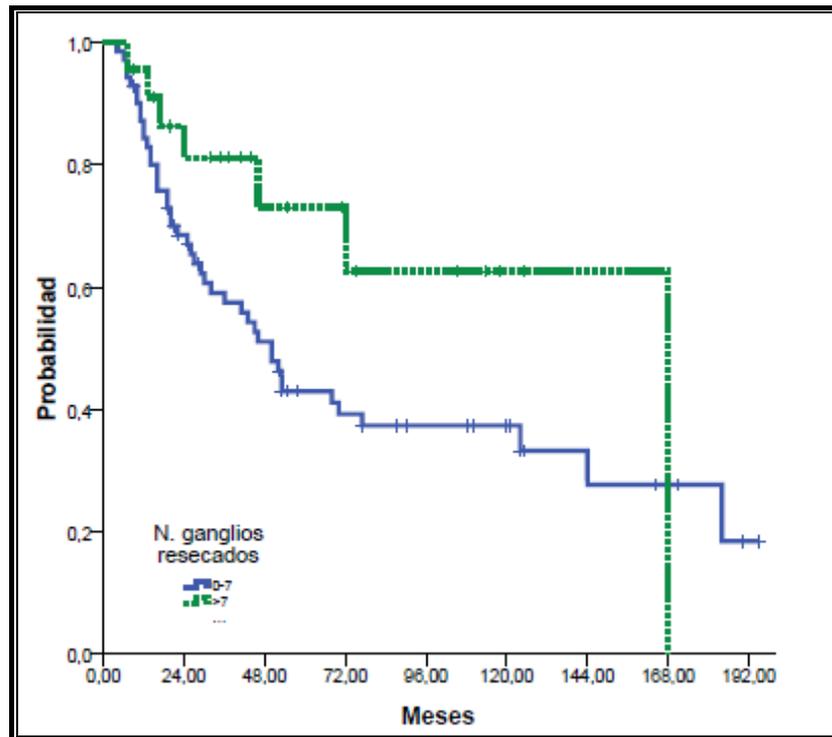
Teniendo en cuenta las variables en relación con el tratamiento, la supervivencia fue superior en aquellos pacientes en los que la resección quirúrgica fue completa, en forma estadísticamente significativa ($p= 0.001$), con una mediana de 68 meses comparada con 13 meses en aquellos con resección incompleta y 10 meses en los pacientes no intervenidos quirúrgicamente (Figura 3)

Figura 3- Supervivencia según Resección quirúrgica



La supervivencia fue superior en aquellos pacientes en los que se realizó una linfadenectomía más amplia (resección de más de 7 ganglios linfáticos), 168 versus 50 meses cuando la resección era menor a 7 ganglios linfáticos., con tendencia a la significación estadística (p 0.07).Figura 4

Figura 4- Supervivencia según Nº de ganglios resecaados

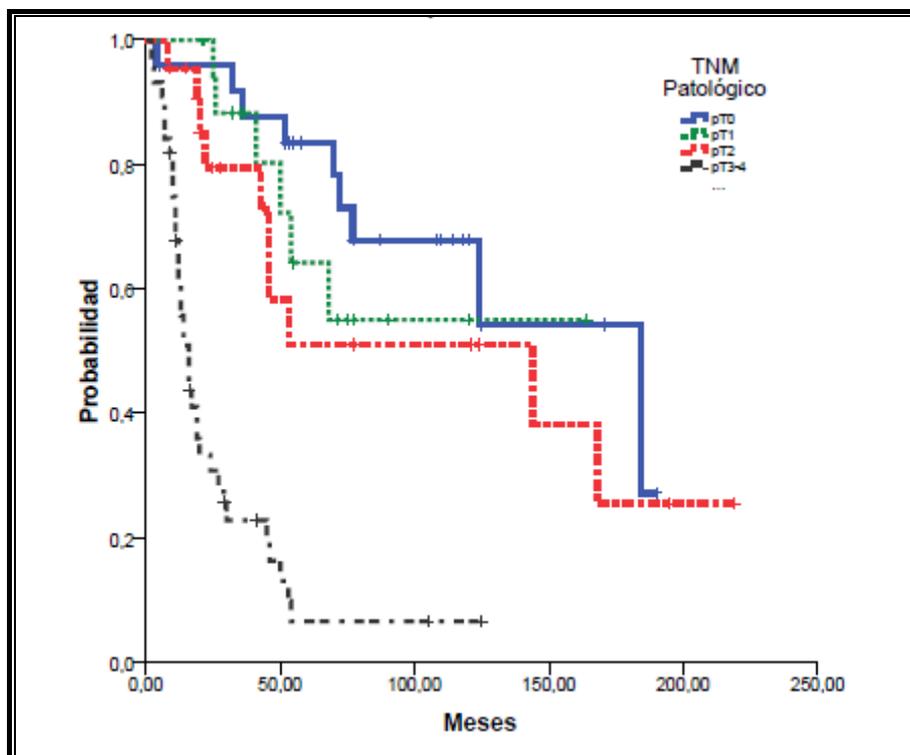


Dentro de las variables patológicas, la invasión linfovascular en la pieza de cistectomía, el TNM patológico, el tamaño tumoral la invasión ganglionar linfática se asociaron con la supervivencia.

En aquellos pacientes que no presentaban invasión linfovascular, la mediana de supervivencia fue de 54 meses comparada con 14 meses, en los que si la presentaban (p < 0.0001)

Al analizar la supervivencia según el TNM patológico, en los pacientes con respuesta patológica significativa (p T0-1) la supervivencia a 5 años fue del 72%. Mientras que en aquellos pacientes que no respondieron a la quimioterapia neoadyuvante (pT3-4N0), la mediana de supervivencia fue de 16 meses (p 0,0001), con una supervivencia a 5 años del 7,5%. Figura 5

Figura 5- Supervivencia según TNM patológico



En los 13 pacientes que presentaban ganglios linfáticos invadidos en la pieza quirúrgica, la supervivencia fue de 13 meses, significativamente menor que en aquellos que no presentaban los ganglios afectados, en los que era de 72 meses (p< 0,0001).

Tabla 3- Análisis Univariado Supervivencia Global

Variable	N	SM	IC 95%	P
		(meses)		
Edad (años)				
≤ 65	64	68	6.4-129.5	0.06
> 65	47	46	17.7-270.3	
Hidronefrosis				
Si	41	41	18.5-63.4	0.03
No	70	70	43.7-96.2	
Estadio clínico				
T2-3	64	54	29.5-78.4	0.001
T4	29	144	6.6-281.3	
TxN+/M+	18	16	4.2-27.7	
Tipo de quimioterapia				
CMV	66	53	28.6-77.3	
Cisplatino/Gem	39	50	17.5-82.4	0.19
Carboplatino-Gem	6	24	0-49.4	
Cirugía				
Completa	92	68	43-92.9	
Incompleta	11	13	8.9-17	<0.0001
No resección	8	10	0-50.2	
Tipo histológico				
Urotelial puro	87	53	30.9-75	
Dif. escamosa	17	42	0-147.7	0.44
Dif. Adenoca	7	19	13.8-24.1	
Estadio patológico				
P T0	25	184	78.2-289.7	<0.0001
P T1	19	-	-	
PT2	22	144	3.2-284.7	
PT3-4	19	16	12.2-19.7	

Invasión linfovascular				
Presente	13	14	9-19	
Ausente	93	54	31,3-76,6	<0.0001
Ganglios resecaados				
0-7	71	50	38.7-61.2	0.07
>7	24	168	-	
Ganglios				
N(-)	81	72	3.1-140.8	<0.0001
N(+)	13	13	9.3-16.6	

SM: supervivencia media; IC: intervalo de confianza; CMV: cisplatino, metotrexato, vinblastina; dif.: diferenciación; N: ganglios linfáticos; (-): negativos; (+): positivos.

Se realizó el análisis multivariado para evaluar la significancia independiente de los factores pronósticos para supervivencia global.

El estadio patológico ($p < 0.0001$) y la resección de más de 7 ganglios linfáticos ($p = 0.02$) fueron las variables asociadas con supervivencia global, en forma estadísticamente significativa (Tabla 4)

Tabla 4- Análisis multivariado de Supervivencia Global

	HR (95% IC)	P
TNM patológico		
pT0	1 ref	
pT1	0.65 (0.07-6.01)	0.71
pT2	1.57 (0.35-7.07)	0.55
pT3-4	18.8 (5.54-63.84)	<0.0001
Nº ganglios resecaados		
0-7	1 ref	
>7	0.22 (0.06-0.78)	0.02

5- Discusión

La cistectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral es el tratamiento de referencia en pacientes con carcinoma de vejiga infiltrante. Sin embargo, un 50% de pacientes mueren por el desarrollo de metástasis a distancia debido a la presencia de micrometastasis no detectadas al momento del diagnóstico. (4-6)

En los estudios publicados hasta la actualidad, la quimioterapia neoadyuvante ha demostrado un beneficio discreto en la supervivencia. En estudio de la EORTC/MRC (11), se demostró un beneficio en la supervivencia a 5 años del 6% con el esquema CMV. En estudio del SWOG (14) se evidencia una reducción del 25% en el riesgo de muerte con el esquema M-VAC. En dos meta-análisis publicados en los últimos años se evidencia un beneficio moderado de la quimioterapia neoadyuvante, con una mejoría absoluta en la supervivencia a 5 años entre el 5-6,5%. (16-17)

A pesar de estos resultados, la quimioterapia neoadyuvante no es un tratamiento habitual en la mayoría de instituciones debido a varios factores, entre ellos: la toxicidad relacionada con el tratamiento, el probable impacto negativo de retrasar la cistectomía en pacientes quimiorrefractarios (42-43), y la ausencia de marcadores predictivos que permitan identificar que pacientes responderán a la quimioterapia neoadyuvante.

En nuestro estudio hemos analizado de forma retrospectiva el papel de la quimioterapia neoadyuvante en una serie de 112 pacientes con carcinoma vesical infiltrante tratados entre los años 1990 y 2009. La supervivencia global y específica por cáncer a 5 años fue del 45% y 58%, respectivamente. Estos resultados sugieren un impacto positivo de la quimioterapia neoadyuvante considerando que la mayoría de nuestros pacientes presentaban tumores localmente avanzados (tumores T3-4 o N+).

Los objetivos de este estudio han sido analizar los resultados de los pacientes con carcinoma de vejiga localmente avanzado tratados con quimioterapia

neoadyuvante con el fin de determinar que variables podían usarse como factores pronósticos independientes de la supervivencia.

Teniendo en cuenta las variables clínicas, se observó una correlación significativa entre la presencia de hidronefrosis y el estadio clínico.

En pacientes con afectación ganglionar por TC en la estadificación inicial se observó un peor pronóstico ($p < 0.001$), respecto a los pacientes con tumores localmente avanzados pero sin evidencia de afectación extravesical.

Existe evidencia que indica que la calidad de la cistectomía y la extensión de la linfadenectomía impactan tanto en la estadificación como en la supervivencia de los pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado.

En series de cistectomías se ha demostrado que la supervivencia global mejora al aumentar el número de ganglios examinados, tanto si estos son negativos como positivos. (18-19)

En un análisis de 1923 pacientes obtenidos del programa de registro de cáncer SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) en 2003, se demostró una mejoría en la supervivencia postcistectomía con una disección ganglionar más extensa.(23)

Herr et al analizó retrospectivamente 258 pacientes con ganglios negativos, evidenciando que la supervivencia era superior cuando más de 8 ganglios linfáticos eran resecados, independientemente del estadio tumoral primario. (26)

En nuestra serie de pacientes se objetivó que el número de ganglios linfáticos resecados impacta en la supervivencia global, tanto en pacientes con invasión ganglionar positiva como negativa. La supervivencia mediana en aquellos en los que la disección fue más extensa (más de 7 ganglios linfáticos resecados) fue de 168 meses comparada con 50 meses, en los que fueron resecados menos de 7. ($p < 0.07$), siendo un factor predictor independiente de supervivencia global en el análisis multivariado. ($p = 0.02$).

Al analizar únicamente aquellos pacientes con ganglios linfáticos negativos, la supervivencia mediana fue de 168 meses y 68 meses, respectivamente, sin

alcanzar la significancia estadística ($p=0.1$). La supervivencia global a 5 años fue de 82% versus 51%, respectivamente.

La diferencia en los resultados en los pacientes sin afectación ganglionar ($pN0$) basada en el número de ganglios examinados podría explicarse de 2 maneras. Por un lado, algunos cirujanos realizan una resección más completa y una disección más meticulosa, mejorando así la supervivencia. En esta línea, se ha demostrado en algunos estudios que la supervivencia es mejor en pacientes con ganglios linfáticos positivos al resecar un mayor número de ganglios ⁽²⁶⁾

Es evidente que la resección de un número adecuado de ganglios lleva a una mayor probabilidad de resecar ganglios positivos y de identificar pacientes con estadio $p N0$, mientras que si se reseca un número menor pueden dejarse enfermedad ganglionar residual.

Otra explicación es que algunos pacientes con estadio $p N+$ son falsamente categorizados como $p N0$, debido a un insuficiente número de ganglios analizados por parte del patólogo. Cuando un mayor número de ganglios es analizado, mayor es la probabilidad de que sean correctamente clasificados como $p N+$.

El resultado de un adecuado número de ganglios en la disección linfática determina una mejoría en la supervivencia en pacientes con ganglios linfáticos positivos y negativos.

En la actualidad, no existen guías que recomienden cual es el número adecuado de ganglios que deben ser extirpados durante la linfadenectomía pélvica en cáncer de vejiga, por lo que es importante que se adopte un enfoque estandarizado y prospectivamente validado al realizar la disección linfática pélvica. Esto sería importante no solo para el manejo individual de los pacientes, sino también para el diseño y evaluación de estudios de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de vejiga.

A pesar de que el cirujano y la variabilidad quirúrgica no fueron considerados como factores predictivos de los resultados, parece evidente que la calidad en la cirugía sería crítica en el resultado de los pacientes. En aquellos pacientes

en que la resección quirúrgica fue completa el beneficio en la supervivencia fue significativo ($p > 0.0001$)

Una de las principales ventajas de la quimioterapia neoadyuvante es que permite la evaluación de la respuesta en el tumor primario, siendo este un factor pronóstico bien conocido. Está bien establecido que en aquellos pacientes en quienes se obtiene una respuesta completa patológica tienen una mayor probabilidad de supervivencia que en los que persiste enfermedad residual. (31-32)

Las combinaciones de quimioterapia basada en platino producen tasas de respuesta completa patológica (RCp) que oscilan entre el 14 y 38%, en los diferentes estudios.

Numerosas publicaciones coinciden en que el estadio patológico final condiciona la supervivencia de los pacientes, siendo mejor en aquellos con enfermedad localizada y ausencia de afectación ganglionar.

En series publicadas, se observa una supervivencia a largo plazo en el 80% de los pacientes con p T0-1, comparado con un 42% en el resto de los pacientes. (31)

En el estudio del SWOG (14), se evidencio una RCp en el 50% y 30% de los pacientes con estadio T2 y T3-4, respectivamente, utilizando el esquema M-VAC. La supervivencia a 5 años fue del 85% en aquellos con p T0, comparado con un 45% en aquellos que presentaban enfermedad residual. Nuestros resultados coinciden en gran parte con estos resultados. En nuestro estudio, un 42% de los pacientes presentaron respuesta patológica significativa (pT0-1), incluyendo un 24% de pacientes con respuesta completa patológica (RCp). En los pacientes con estadio patológico pT0-1, la supervivencia global a 5 años fue del 73 %, mientras que en aquellos con estadio pT3-4, N0 fue únicamente del 7%. Asimismo, el tamaño del tumor tras quimioterapia neoadyuvante ha sido un factor pronóstico en nuestra estudio. En los pacientes que no presentaban enfermedad residual (pT0) ó que solo presentaban enfermedad microscópica, la supervivencia mediana fue superior al comparar con la

presencia de tumor en la pieza quirúrgica. (p 0,001).La supervivencia global a 5 años fue del 72% en el primer grupo, comparada con un 23% cuando el tamaño tumoral era mayor a 3 cm.

En la última década, el esquema gemcitabina-cisplatino (GC) ha reemplazado al esquema M-VAC en enfermedad metastásica, debido al mejor perfil de toxicidad sin diferencias importantes en la eficacia. No existe un estudio randomizado que compare M-VAC con GC. En una serie retrospectiva de 42 pacientes realizada por MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) se administró quimioterapia neoadyuvante con GC obteniéndose una RCp en 26%, similar a cohorte histórico de pacientes que recibieron M-VAC.⁽⁴⁴⁾ En una serie mas reciente de pacientes, la RCp con el esquema GC fue solo del 7%, inferior a la obtenida con el esquema M-VAC.⁽⁴⁵⁾

Por el contrario, en nuestro estudio no se observaron diferencias en el pronóstico de los pacientes según el esquema de quimioterapia neoadyuvante administrado (CMV vs GC) por lo que podemos plantear que en el tratamiento neoadyuvante, al igual que en enfermedad avanzada, el esquema GC puede sustituir a los esquemas clásicos (CMV o M-VAC).

Al realizar el análisis multivariado, solo el estadio patológico y la extensión de la linfadenectomía pélvica (resección de más de 7 ganglios linfáticos) demostraron ser factores pronósticos independientes para supervivencia.

En conclusión, la calidad de la cirugía practicada en estos pacientes, basado en la realización de una amplia linfadenectomía y la quimiosensibilidad del tumor que permita obtener una buena respuesta patológica a la quimioterapia parecen ser, en nuestra experiencia, los factores cruciales que determinan el pronóstico en los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante. Por lo tanto, aunque lograr una respuesta completa patológica sería uno de los objetivos de la quimioterapia neoadyuvante, se necesitan marcadores pronósticos y predictivos de respuesta, que permitan identificar aquellos pacientes que se beneficien con el tratamiento preoperatorio. ⁽³¹⁻³²⁾

La biología tumoral es un factor influyente en la quimiosensibilidad del tumor. BCRA1 tiene un rol central en las vías de reparación del ADN, y los bajos niveles de expresión se han asociado a sensibilidad al cisplatino en tumores de pulmón y ovario.⁽³⁹⁻⁴⁰⁾ Asimismo, en nuestra experiencia en cáncer de vejiga localmente avanzado, la expresión de ARNm BRCA1 se ha asociado a una mayor tasa de respuesta patológica y a una mayor supervivencia, por lo que actualmente, en las muestras de tejidos se determina el nivel de expresión de BCRA1 en forma prospectiva en todos los pacientes candidatos a recibir quimioterapia neoadyuvante. ⁽⁴¹⁾

A pesar de que estos hallazgos deben interpretarse con precaución debido al análisis retrospectivo y al número limitado de pacientes, parece clara la necesidad de incluir pacientes en estudios prospectivos que permitan un mejor conocimiento de los factores pronósticos clínico-patológicos y de los posibles marcadores moleculares pronósticos y predictivos de respuesta.

6- Conclusiones

1. La supervivencia global a 5 y 10 años, tras una mediana de seguimiento de 35 meses fue del 45% y 39%, respectivamente. La supervivencia específica por cáncer a 5 y 10 años fue del 58% y 56%, respectivamente.
2. La hidronefrosis ($p=0,03$), el estadio clínico ($p 0,001$), el estadio patológico (pT) ($p<0,001$), la resección quirúrgica completa ($p <0,001$), la afectación ganglionar linfática (pN) ($p<0,001$) y la invasión linfovascular en pieza de cistectomía ($p<0,001$), demostraron en el análisis univariante una relación estadísticamente significativa con la supervivencia.
3. La edad, la histología y el tipo de quimioterapia neoadyuvante administrada no influyeron significativamente en la supervivencia.
4. En análisis multivariante, solo el estadio patológico ($p <0.0001$) y la resección de mas de 7 ganglios linfáticos ($p 0,02$) se comportaron como factores predictivos independientes en relación con la supervivencia global.

7- Referencias bibliográficas

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M. Cancer Statistics, 2009 .CA Cancer J Clin, Jul 2009; 59: 225 - 249.
2. J. Ferlay, D.M. Parkin, E. Steliarova-Foucher .Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008, EJC 2010 : 765-781
3. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology. 2005;66 Suppl 1:4-34.
4. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. J Urol 2001;165:1111–6.
5. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort.J Urol 1999;161:1494-7.
6. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol 2001;19:666–7
7. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, et al. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the bladder: significance for staging and prognosis. BJU Int 2000;85:817–821.
8. Herr HW, Dotan Z, Donat SM, Bajorin DF. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 2007;177:437–43.
9. Calabro` F, Sternberg CN. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2009;55:348–58.
10. Cora N. Sternberg, Mahesh K.B. Parmar : Neoadjuvant Chemotherapy Is Not (Yet) Standard Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer J. Clin Oncol Sep 15 2001: 21s-26s
11. International Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. Lancet 1999;354:533–40.
12. Hall R.Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:178
13. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: A combined analysis of two Nordic studies. Eur Urol 2004; 45:297-303.
14. 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: 859–866
15. Abol-Enein H, El-Mekresh M, El-Baz M, Ghoneim MA. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. Br J Urol 1997;79 (Suppl 4): 174.
16. Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003;361:1927–34

17. Winqvist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171:561-9
18. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: an update of systematic review and meta-analysis of individual patients data. *Eur Urol* 2005; 47.
19. Millikan RE, Dinney C, Swanson D, Sweeney P, Ro JY, Smith TL, Williams D, Logothetis C. Integrated Therapy for Locally Advanced Bladder Cancer. Final Report of a Randomized Trial of Cystectomy plus Adjuvant M-VAC vs. Cystectomy with both Pre-andPost-Operative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001;19(20):4005-13..
20. Bladder Cancer: Narrowing the Gap Between Evidence and Practice. *J Clin Oncol* 2009;27: 5680-5684.
21. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 2007;178:451–4
22. Gallagher DJ, Bajorin DF: Neoadjuvant chemotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: Argument in favor. *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5:484-485
23. Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the surveillance, epidemiology and end results program data base. *J Urol* 2003;169:946 950.
24. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Eneim H, Thüroff JW, Fisch FM, Schulze H et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol*. 2004;171(1):139-144.
25. Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, Marhwalder G, Thalmann GN, Studer UE. Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol*. 2001;166(1):19-23.
26. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002;167:1295–1298.
27. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al: Surgical factors influence bladder cancer outcomes: A cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004; 22:2781-2789.
28. Kassouf W ,Piyush K: Lymph node density is superior to TNM nodal status in predicting disease- specific survival after radical cystectomy for bladder cancer: Analysis of pooled data from MDACC and MSKC. *J Clin Oncol* 2008;26:121-126.
29. Hong SK, Kwak C, Jeon HG, Lee E, Lee SE: Do vascular, lymphatic, and perineural invasion have prognostic implications for bladder cancer after radical cystectomy? *Urology*. 2005; 65: 697-702.
30. Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Rogers CG, Amiel G, Perotte P, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI.: Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy.. *J. Clin Oncol*.2005; 20;23(27):6533-9.

31. Sonpavde G, Goldman BH, Speights VO, Lerner SP, Wood DP, Vogelzang NJ, Trump DL, Natale RB, Grossman HB, Crawford ED: Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy . *Cancer*.2009 15;115(18):4104-9.
32. Splinter TA, Scher HI, Denis L, et al: The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. European Organization for Research on Treatment of Cancer-Genitourinary Group. *J Urol* 1992;147:606-608.
33. Als AB, Dyrskjot L, von del Maase, et al. Empirin and surviving predict response and survival following cisplatin-containing in patients with advanced bladder cancer. *Clin cancer Res* 2007;13:4407-14
34. Malats N, Bustos A, Nascimineto CM, et al. P53 as a prognostic marker for bladder cancer: A meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2005;6:678-86
35. Hoffman AC, Wil P, Gauler T, et al. correlation of multidrug resistance gene (MDR1) expression levels and outcome to adjuvant chemotherapy in patients enrolled in AUO-AB O5/95 phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009;27:241 (abs 5026)
36. Takata R, Katagiri T, Kanehira M, et al. Predicting response to methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer through genome-wide gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2005; 11:2625-2636
37. Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, et al. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1659-68
38. Bellmunt J, Paz-Ares L, Cuello M, et al. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2007;18:522–8.
39. Quinn JE, James CR, Stewart GE, et al. BCRA1 mRNA expression levels predict for overall survival in ovarian cancer after chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007;13:7413-20
40. Rosell R, Skrzypski M, Jassem E, et al. BCRA: A novel prognostic factor in resected non-small lung cancer. *PLoS One* 2007; 2:1129
41. Font A, Tarón M, Costa C. BRCA1 mRNA expression and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *Ann Oncol* 2010; In press
42. Sanchez-Ortiz R, Huang WC, Mick R, et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003,169:110-5

43. Lee CT, Madii R, Daignault S, et al. Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival. *J Urol* 2006;175:1262-7
44. Dash A, Pettus JA 4th, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*. 2008;113:2471-7.
45. Weight CJ, Garcia JA, Hansel DE, Fergany AF, Campbell SC, Gong MC, Jones JS, Klein EA, Dreicer R, Stephenson AJ .Lack of pathologic down-staging with neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary series. *Cancer*. 2009 Feb 15;115(4):792-9

