



ARTÍCULO ORIGINAL

Cálculo del riesgo biológico de multirrecidiva y progresión del carcinoma urotelial no músculo-invasivo mediante nuevos modelos matemáticos



S. Luján^{a,*}, C. Santamaría^b, J.L. Pontones^a, J.L. Ruiz-Cerdá^a, M. Trassierra^a, C.D. Vera-Donoso^a, E. Solsona^c y F. Jiménez-Cruz^a

^a Servicio de Urología, Hospital Universitari i Politèmic La Fe, Valencia, España

^b Instituto de Matemática multidisciplinar, Universitat Politècnica de València, Valencia, España

^c Servicio de Urología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 28 de febrero de 2014; aceptado el 29 de abril de 2014

Disponible en Internet el 11 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Neoplasias de la vejiga urinaria;
Recurrencia local de la neoplasia;
Progresión de la enfermedad;
Modelos estadísticos

Resumen

Objetivo: El carcinoma urotelial de vejiga no músculo-invasivo (CVNMI) se caracteriza por eventos repetidos en forma de recidiva tumoral o la aparición de progresión tumoral. La aplicación del modelo de Cox para analizar estos eventos no es válido, ya que los tiempos entre recurrencias de un mismo paciente pueden estar fuertemente correlacionados, y se requiere otro tipo de modelización matemática. El objetivo del estudio es aplicar nuevos modelos matemáticos apropiados a las características biológicas del CVNMI.

Material y métodos: Novecientos sesenta pacientes con diagnóstico de CVNMI con una media de seguimiento de 48,1 (3-160) meses y validación del modelo con 240 pacientes de otro centro. Se realizó resección transuretral con biopsias aleatorias. Las variables analizadas fueron: número y tamaño tumoral, edad, tratamiento adyuvante y características anatomopatológicas del tumor (grado y estadio). Para el análisis estadístico se utilizaron extensiones del modelo de Cox como el modelo de fragilidad conjunta para la multirrecidiva y progresión tumoral. Para la validación del modelo se utilizó el índice de concordancia.

Resultados: Cuatrocientos sesenta y ocho (48,8%) pacientes tuvieron una recidiva tumoral y 52 (5,4%) presentaron progresión tumoral. Las variables que formaron parte del modelo para múltiple recidiva fueron la edad, el grado, el número, el tratamiento empleado y el número previo de recidivas, mientras que para progresión fueron la edad, el estadio y el grado. El índice de concordancia fue 0,64 para la multirrecidiva y 0,85 para la progresión.

Conclusión: La alta concordancia obtenida y la validación con una fuente externa permite predecir con mayor precisión el riesgo de multirrecidiva y progresión.

© 2014 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: slujanmarco@comv.es (S. Luján).

KEYWORDS

Urinary bladder neoplasms;
Local neoplasm recurrence;
Disease progression;
Statistical models

Risk estimation of multiple recurrence and progression of non muscle invasive bladder carcinoma using new mathematical models

Abstract

Objective: To apply new mathematical models according to Non Muscle Invasive Bladder Carcinoma (NMIBC) biological characteristics and enabling an accurate risk estimation of multiple recurrences and tumor progression. The classical Cox model is not valid for the assessment of this kind of events because the time between recurrences in the same patient may be strongly correlated. These new models for risk estimation of recurrence/progression lead to individualized monitoring and treatment plan.

Materials and methods: 960 patients with primary NMIBC were enrolled. The median follow-up was 48.1 (3-160) months. Results obtained were validated in 240 patients from other center. Transurethral resection of the bladder (TURB) and random bladder biopsy were performed. Subsequently, adjuvant localized chemotherapy was performed. The variables analyzed were: number and tumor size, age, chemotherapy and histopathology. The endpoints were time to recurrence and time to progression. Cox model and its extensions were used as joint frailty model for multiple recurrence and progression. Model accuracy was calculated using Harrell's concordance index (c-index).

Results: 468 (48.8%) patients developed at least one tumor recurrence and tumor progression was reported in 52 (5.4%) patients. Variables for multiple-recurrence risk are: age, grade, number, size, treatment and the number of prior recurrences. All these together with age, stage and grade are the variables for progression risk. Concordance index was 0.64 and 0.85 for multiple recurrence and progression respectively.

Conclusion: the high concordance reported besides to the validation process in external source, allow accurate multi-recurrence/progression risk estimation. As consequence, it is possible to schedule a follow-up and treatment individualized plan in new and recurrent NMIBC cases.

© 2014 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma urotelial de vejiga es el tumor más común en el tracto urinario. La mayoría de los carcinomas uroteliales de vejiga son inicialmente diagnosticados como no músculo-invasivos (75-85%) al estar confinados en la mucosa (Ta o carcinoma *in situ* [CIS]) o invadir la *lamina propria* (T1), pero nunca alcanzan la capa muscular. En general los CVNMI tienen un buen pronóstico, aunque la tasa de recurrencia es del 30-80% y la progresión en forma de invasión de la capa muscular es del 1-45%^{1,2}. La incidencia global de cáncer de vejiga en España es de 20,8 casos por 100.000 habitantes, siendo esta la cuarta más alta de Europa³. Además de la importancia clínica, está asociada a un elevado coste económico debido a su elevada recurrencia y un número elevado de seguimientos y tratamientos⁴.

Conocer los factores pronósticos del CVNMI y predecir la evolución de la enfermedad es fundamental, dado que una detección precoz de la recidiva podrá evitar complicaciones como infecciones, hematuria u obstrucción del tracto urinario. Por otro lado una detección precoz de la progresión tumoral tendrá una implicación en la supervivencia del paciente.

Las diversas publicaciones sobre el riesgo biológico de recidiva o progresión del CVNMI se han basado en modelos matemáticos utilizando el análisis multivariante de Cox. Uno de los modelos más extendidos y recomendados por

la *European Association of Urology* (EAU)² es el modelo de la *European Organization for Research and Treatment* (EORTC)¹. Este modelo tiene una serie de limitaciones al no contemplar 2 características que se dan en los eventos múltiples: la heterogeneidad entre individuos y la dependencia de los eventos de un mismo paciente. La heterogeneidad se produce porque algunos pacientes tienen una mayor (o menor) tasa de eventos que otros debido a efectos desconocidos, y por tanto no medidos. Por otro lado, la existencia de un evento puede hacer más o menos probable la ocurrencia de eventos posteriores.

Diversas extensiones del modelo de Cox han sido propuestas para tratar conjuntos de datos correspondientes a múltiples sucesos, como ocurre en el proceso de múltiples recidivas del CVNMI, y que tratan de corregir la correlación entre los tiempos de recidiva. Sin embargo, en ocasiones el proceso de múltiples recidivas puede ser interrumpido por la ocurrencia de un suceso diferente como es la progresión. La modelización conjunta de ambos procesos es por tanto necesaria. Nuestro objetivo es utilizar nuevos modelos matemáticos como el modelo de fragilidad conjunta⁵, que tiene en cuenta esta particularidad del CVNMI y no ha sido utilizado en otros análisis^{1,6}. Analizaremos la precisión del modelo y posteriormente validaremos el modelo con una fuente externa. Finalmente propondremos un esquema individualizado de seguimiento y tratamiento adaptado al riesgo de recidiva o progresión.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3843312>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3843312>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)