

Epidemiología y factores pronósticos en cáncer de vejiga

A. GONZÁLEZ DEL ALBA BAAMONDE, B. DE LA PUENTE ORTEU

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid

RESUMEN

El cáncer de vejiga es un grave problema de salud pública en España determinado por su alta incidencia, con una estimación de unos 24.000 nuevos casos en España durante 2019. Es un tumor de elevada prevalencia, lo que conlleva un elevado consumo de recursos sanitarios. La incidencia del cáncer de vejiga posee una clara tendencia creciente, especialmente en países industrializados, donde la exposición a carcinógenos ambientales, ocupacionales y el consumo de tabaco es más notable. El estadio clínico al diagnóstico es el factor pronóstico independiente más importante para la progresión y supervivencia global. Entre los factores pronósticos clínicos a tener en cuenta de cara al tratamiento en la enfermedad metastásica, los más importantes son el estado general del paciente y la presencia de metástasis viscerales. Se han estudiado diferentes marcadores moleculares que pudieran tener un papel pronóstico o predictor de respuesta a los tratamientos. De entre ellos hay que destacar el papel de proteínas derivadas de genes supresores (p53), de oncogenes (FGFR) y de genes reparadores del daño de DNA (ERCC1 y ERCC2).

PALABRAS CLAVE: Cáncer de vejiga. Carcinoma urotelial. Incidencia. Factores pronósticos. Clasificación molecular.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de vejiga es el décimo cáncer en frecuencia en el mundo y representa alrededor de un 3% del total de tumores malignos. En 2012 se diagnosticaron 430.000 nuevos casos de cáncer de vejiga en el mundo y fallecieron 165.000 personas a consecuencia de ello (el 13.º en frecuencia) (1). En Europa, la tasa de incidencia estandarizada es de 26,5 casos por 100.000 habitantes y la mortalidad de 8,7 casos por 100.000. La supervivencia global a los 5 años es del 80% (2). Se estima que en

ABSTRACT

Bladder cancer is a serious public health problem in Spain determined by its high incidence, with an estimate of about 24,000 new cases in Spain during 2019, and especially for the high prevalence of cases, resulting in a high consumption of health resources. The incidence of bladder cancer has a clear growing trend, especially in industrialized countries, where exposure to environmental, occupational carcinogens and tobacco consumption is most noticeable. The clinical stage at diagnosis is the most important independent prognostic factor for global progression and survival. Among the clinical prognostic factors to be considered for treatment in metastatic disease, the most important are the general condition of the patient and the presence of visceral metastases. Different molecular markers that could have a prognostic or predictive role of treatment response have been studied. Among them, the role of proteins derived from suppressor genes (p53), oncogenes (FGFR) and DNA damage repair genes (ERCC1 and ERCC2) should be highlighted.

KEY WORDS: *Bladder cancer. Urotelial carcinoma. Incidence. Prognostic factors. Molecular classification.*

España se diagnosticarán 23.819 casos nuevos de cáncer de vejiga en 2019 (19.467 casos en hombres y 4.352 en mujeres). En cuanto a la mortalidad, en nuestro país fallecieron 4.620 personas debido al cáncer de vejiga en 2017 (3.732 varones y 888 mujeres) (3).

La proporción varones/mujeres es de 3,8/1, siendo la edad media al diagnóstico de 69 años en hombres y de 71 años en mujeres, aumentando la incidencia con la edad. En nuestro país constituye el 4.º cáncer en orden de frecuencia en el varón, mientras que en la mujer se trata del 9.º. La incidencia del cáncer de vejiga posee una

tendencia creciente, especialmente en países industrializados, donde la exposición a carcinógenos ambientales, ocupacionales y el consumo de tabaco es mayor, estimándose un incremento de la incidencia anual del 4,4%. A pesar de ello, las tasas de mortalidad están disminuyendo en la mayor parte del mundo. Geográficamente hay una gran variación, siendo la mayor incidencia del cáncer de vejiga en Europa occidental y Norteamérica, y la más baja en Europa oriental y países asiáticos (4).

Existen diferencias raciales y étnicas en la incidencia, presentando un mayor riesgo los hombres blancos que los afroamericanos o hispanos, diferencias que podrían explicarse por determinados polimorfismos génicos en enzimas metabólicas (N-acetiltransferasa y GSTM1) así como diferencias ocupacionales (5).

En cuanto a la histología, el 90% de las neoplasias vesicales en EE. UU. y Europa occidental son carcinoma urotelial o de células transicionales. En otras áreas de Europa mas orientales la histología no urotelial es más frecuente por la alta prevalencia de *Eschistosoma haematobium* que suele asociarse sobre todo con carcinoma escamoso (6).

El 75% de los casos de cáncer de vejiga se diagnostican como cáncer de vejiga no infiltrantes o no músculo-invasivos (CVNMI) mientras que el 25% son infiltrantes o músculo-invasivos (CVMI) de inicio. El 43% de los casos diagnosticados en forma no músculo-invasiva progresarán *a posteriori* (7). Aproximadamente un tercio de los pacientes diagnosticados de CVMI presentan metástasis no detectadas en el momento del tratamiento del tumor primario y el 25% de los que se someten a una cistectomía radical tiene afectación ganglionar en el momento de la cirugía.

Muchos pacientes con cáncer de vejiga no morirán de la enfermedad pero experimentarán múltiples recurrencias de la misma, por este motivo en varones de edad media avanzada, el cáncer de vejiga es la segunda neoplasia más prevalente después del cáncer de próstata. Se estima que en España la prevalencia del cáncer de vejiga en la población general en el año 2018 sea de 59.019 casos (48.571 casos en hombres y 10.448 en mujeres), el 4.º en frecuencia.

FACTORES DE RIESGO

El origen del cáncer de vejiga está determinado por el contacto del epitelio vesical, el urotelio, que recubre la superficie mucosa del tracto urinario, con sustancias potencialmente cancerígenas que son excretadas a través de la orina o que son activadas en la orina por precursores (enzimas hidrolizantes). Estas sustancias se pueden ingerir o inhalar directamente o bien proceder del metabolismo de otros productos en el organismo.

En la figura 1 se representan los factores de riesgo conocidos para cáncer de vejiga. Los dos factores que



Fig. 1. Factores de riesgo relacionados con la aparición del cáncer de vejiga.

tienen más peso en el desarrollo de la enfermedad son el *tabaco* y la *exposición ocupacional a aminas aromáticas* como la 2-naftilamina bencidina y sus precursores o derivados y otros como 4-aminobifenil, 4-nitrobifenil y 2-amino-1-naftol.

TABACO

Se ha demostrado una relación causal entre la exposición al tabaco y el cáncer de vejiga, siendo este el factor causal más importante y al que se le atribuyen aproximadamente un 50% de los casos (8,9). Entre los múltiples compuestos carcinógenos del tabaco cabe destacar el 4 aminobifenilo (4 PBA), hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), compuestos N nitrosos, aminas heterocíclicas y diversos epóxidos.

La mayor evidencia de la asociación del hábito tabáquico y el cáncer de vejiga viene de un metaanálisis de 83 estudios que demuestra un riesgo relativo (RR) de 3,47 para fumadores activos frente a los nunca fumadores (IC 95% 3,07-3,91) y un RR de 2,04 para exfumadores (IC 95% 1,85-2,25) frente a los que nunca fumaron (10).

La incidencia presenta una relación directa con la duración del hábito tabáquico y el número de cigarrillos fumados al día (11). El Índice-Paquetes-Año además parece estar relacionado con la agresividad del cáncer de vejiga. En un estudio de 740 pacientes diagnosticados en un periodo de 22 años, los fumadores con un IPA ≥ 30 tendían a presentar más tumores de alto grado en comparación con los no fumadores (12).

El abandono del hábito tabáquico disminuye más del 30% el riesgo entre el primer y cuarto año sin la exposición y más del 60% a partir de los 25 años sin fumar, sin llegar a equipararse al riesgo de la población nunca fumadora.

Además, dejar de fumar podría disminuir el riesgo de recurrencias (13).

En cuanto a los fumadores pasivos, un estudio americano demostró que mujeres que convivían con 2 o más fumadores durante su infancia tenían un riesgo incrementado 3 veces de presentar cáncer de vejiga comparado con aquellas que no habían sido expuestas durante su infancia; y mujeres con pareja fumadora durante más de 10 años tenían un riesgo incrementado al doble comparado con las que no habían estado expuestas (14).

Un metaanálisis de 17 estudios revela que fumar opioides incrementa el riesgo de padecer cáncer de vejiga (OR 3.85, IC 95% 3,05-4,87), sin embargo en los fumadores de cannabis no se ha demostrado un mayor riesgo de padecer este tumor (1).

Respecto al uso de cigarrillos electrónicos, existen datos preliminares que demuestran que en esta población se liberan carcinógenos en orina muy similares a los hallados en fumadores de cigarrillos (15).

EXPOSICIÓN A CARCINÓGENOS OCUPACIONALES

La exposición laboral es el segundo factor de riesgo más importante de aparición de cáncer de vejiga, siendo responsable de un 6-8% de los casos (16). Fue en el siglo XIX cuando se estableció por primera vez la relación entre el cáncer vesical y las tinturas de anilinas entre trabajadores industriales. Para trabajadores con exposición industrial importante el riesgo se puede incrementar hasta 200 veces (17). El riesgo de muerte por cáncer de vejiga parece permanecer elevado durante más de 30 años desde el cese de la exposición ocupacional.

Entre las ocupaciones laborales que se han asociado con un riesgo incrementado para el desarrollo de una neoplasia vesical se encuentran: los trabajadores que manejan colorantes, gomas, tejidos, pinturas, la piel animal (cuero), el caucho, el aluminio; pintores, mineros, maquinistas y peluqueros (basado en un metaanálisis en 2005, sin embargo no se encontró asociación en los usuarios de tintes para el cabello) (18). Los compuestos implicados son aquellos *derivados del benceno y arilaminas: 2 naftilamina, 4 PBA, 4,4' metilenedianilina y O toluidina* (19).

La presencia de un genotipo de acetilación lenta de aminas aromáticas (NAT2) se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer de vejiga (20), de tal manera que aquellos pacientes acetiladores lentos podrían ser más vulnerables al cáncer de vejiga que los rápidos. Por lo tanto el desarrollo de cáncer de vejiga no depende solo de la exposición a carcinógenos, sino también de la susceptibilidad individual a los mismos.

FACTORES DE LA DIETA

La hidratación abundante podría reducir la incidencia al disminuir el contacto de los carcinógenos con el urotelio y

facilitar el vaciado de orina. Por otra parte, no parece haber asociación del cáncer de vejiga con el consumo de alcohol, te, bebidas de cola y bebidas energéticas. El consumo de carnes procesadas podría aumentar ligeramente el riesgo (1).

INFECCIONES

Cistitis crónica

La inflamación vesical crónica por distintos motivos (sondaje, litiasis, vejiga neurógena, enfermedades de transmisión sexual...) se relaciona con un mayor riesgo de cáncer de vejiga comparado con la población general (21,22).

El carcinoma de células escamosas infiltrante está directamente relacionado con la presencia de infección urinaria crónica, la cual produciría una irritación mantenida del urotelio (metaplasia-displasia-carcinoma). Las mismas bacterias producirían nitrosaminas que alterarían el pH de la orina, que junto con el microambiente ocasionarían daño oxidativo y reacciones enzimáticas tisulares con la consiguiente alteración en el ADN de las células.

Un metaanálisis que incluyó 52 estudios con 2.855 casos de cáncer de vejiga halló una prevalencia de HPV 16 (papiloma virus serotipo 16) en el 17% de los casos (23).

Variaciones genéticas en los genes involucrados en la respuesta inflamatoria (polimorfismos en el gen de la interleukina 6) pueden alterar su expresión y función, afectando potencialmente al riesgo de desarrollar cáncer de vejiga en casos de inflamación crónica (24).

Esquistosomiasis vesical

La esquistosomiasis vesical se considera una causa de cáncer de vejiga, con un riesgo asociado cinco veces mayor. La esquistosomiasis es la segunda infección parasitaria más frecuente después del paludismo, con unos 600 millones de personas expuestas a esta infección en África, Asia, Sudamérica y el Caribe. Aunque existe una relación perfectamente definida entre la esquistosomiasis y el carcinoma escamoso de vejiga, en zonas endémicas se está observando una disminución en el número de casos, debido probablemente a las medidas socio-sanitarias (25).

ENFERMEDADES Y FÁRMACOS

En un metaanálisis de 7 estudios se objetivó un RR 2,11 (IC95% 1,12-3,99) para cáncer de vejiga en pacientes con *Lupus eritematoso sistémico*.

Un metaanálisis demuestra un RR 1,35 (IC95% 1,17-1,56) para *diabetes mellitus* que se correlaciona negativamente con la duración de la enfermedad, de tal manera que existiría mayor riesgo en los diagnósticos recientes (< 5%) (26).

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas son agentes hipoglucémicos orales indicados en el tratamiento de la diabetes *mellitus*. Dos metaanálisis parecen indicar aumento de riesgo especialmente en uso prolongado y dosis > 28 g/día de pioglitazona. Por el contrario tanto metformina como sulfonilureas parecen disminuir el riesgo.

Ciclofosfamida

El uso de ciclofosfamida (agente alquilante) está relacionado con un riesgo nueve veces mayor de desarrollar cáncer de vejiga, con un periodo de latencia menor de 10 años. El riesgo absoluto depende de la dosis acumulada, siendo mayor en los que recibían más de 50 gramos. La acroleína es un metabolito de la ciclofosfamida y es responsable de la mayor incidencia de cáncer de vejiga. Este efecto tiene lugar independientemente de la asociación de la cistitis hemorrágica con el mismo tratamiento (27). El Uromitexan (MESNA) es un fármaco que inactiva la acroleína urinaria y puede disminuir subsecuentemente el riesgo de cistitis hemorrágica y de cáncer de vejiga, cuando es usado en combinación con la ciclofosfamida.

AINE

Parecen tener un efecto protector, donde se ha objetivado en un estudio una reducción del riesgo de cáncer de vejiga del 43% (RR 0,57, IC 95% 0,43-0,76) en pacientes no fumadores, no así en fumadores (28).

IATROGÉNICOS

Radioterapia

Se ha descrito un riesgo aumentado de segundas neoplasias vesicales tras radioterapia pélvica por cáncer de cérvix, utero, linfoma no Hodgkin, testículo y sobre todo cáncer de próstata (29). En este último caso, el mayor riesgo suele ocurrir al cabo de 10 años, especialmente si el paciente es de edad avanzada, además suele ser mas frecuente la localización en trígono y la histología no urotelial.

Otro factor asociado es la cistoplastia, procedimiento utilizado para el tratamiento de la vejiga neurógena, que podría incrementar el riesgo de neoplasia vesical. El riesgo acumulado estimado es del 1% con un periodo de latencia menor de 20 años. Los tumores podrían desarrollarse tanto en el urotelio como en la mucosa intestinal y sería recomendable en estos casos cistoscopia anual a partir de 10 años tras la realización del procedimiento (30).

FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER DE VEJIGA

FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Existen varias características clínicas y moleculares que se correlacionan con la supervivencia en pacientes con cáncer de vejiga.

El principal factor pronóstico relacionado con el paciente es su estado general o *performance status*, ya que condiciona no solo la posibilidad de tratamientos radicales (cirugía o quimiorradioterapia) sino también la respuesta a los mismos. La edad por sí sola es considerada tradicionalmente como un factor de mal pronóstico, sin embargo, al igual que ocurre en otros tumores no es un factor determinante, siendo más importante el estado general del paciente. Otros parámetros del paciente, como el estado inmunológico, el nivel de hemoglobina, los niveles de fosfatasa alcalina sérica, se relacionan más con el *performance status* por lo que en la actualidad no pueden ser considerados factores pronósticos. En un estudio de 84 pacientes con carcinoma urotelial de vejiga tratados con cistectomía radical la edad avanzada, la afectación ganglionar y la diferenciación tumoral demostraron ser factores de riesgo independientes asociados a supervivencia global (31).

El estadio es el factor pronóstico independiente más importante relacionado con la progresión y supervivencia global en cáncer de vejiga. Para la estadificación del cáncer de vejiga disponemos recientemente de la 8.^a edición del sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (32) (Tabla I).

El estadiaje patológico requiere la realización de una cistectomía, sin embargo, se puede aplicar el estadio clínico para aquellos pacientes que recibirán un tratamiento neoadyuvante.

El estudio de extensión necesario para un correcto estadiaje de un cáncer de vejiga debe al menos incluir una cistoscopia con biopsia, analítica completa, radiografía de tórax y una TC abdomino-pélvica. La TC o la RM pueden ayudar a identificar aquellos tumores que se han extendido fuera de la vejiga.

El factor pronóstico más importante es derivado del estadio del tumor, si está confinado a la vejiga (\leq T2) o no (\geq T3). En tumores T2 la cistectomía se considera el tratamiento estándar. Cuando la invasión muscular está presente la probabilidad de afectación ganglionar y de metástasis a distancia aumenta.

Una linfadenectomía debe incluir al menos 12 ganglios linfáticos. Los pacientes con afectación ganglionar pero sin enfermedad a distancia deben ser tratados con cistectomía y tratamientos combinados.

La presencia de metástasis a distancia (pulmón, hígado, hueso...) requiere tratamiento sistémico, siendo el pronóstico a largo plazo pobre en estos pacientes.

TABLA I
ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA DEL CÁNCER DE VEJIGA SEGÚN LA 8.ª EDICIÓN DEL TNM

<i>T (tumor)</i>	
Ta	Lesiones exofíticas que tienden a recurrir, pero son relativamente benignas y generalmente no invaden
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> o tumores planos
T1	Invaden la submucosa o la lámina propia
T2	Invasión muscular T2a (invasión superficial) T2b (invasión profunda)
T3	Extensión más allá del músculo, hacia la grasa perivesical T3a (microscópico) T3b (macroscópico)
T4	Extensión a órganos adyacentes T4a (invasión de la próstata, la vagina, el útero o el intestino) T4b (invasión de la pared abdominal, la pared pélvica u otros órganos)
<i>N (enfermedad ganglionar)</i>	
N1	Una metástasis ganglionar única en la pelvis verdadera
N2	Múltiples ganglios en la pelvis verdadera
N3	Afectación de ganglios iliacos comunes
<i>M (metástasis)</i>	
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Enfermedad no infiltrante (CVNMI)

- *Estadio*. Es un factor muy importante (Ta vs. T1). Los tumores Ta son lesiones papilares no invasivas confinadas al urotelio. Suelen ser lesiones de bajo grado que frecuentemente recurren antes de convertirse en invasivas. La invasión de la lámina propia se correlaciona con la recurrencia y la posibilidad de progresión. Cerca de un 6% de tumores Ta progresarán frente a un 30% de T1.
- *Grado histológico*. Es el factor pronóstico más importante para predecir la recurrencia y progresión en los tumores superficiales. El riesgo de progresión en el grado 1 es del 3%, en el grado 2 del 9% y en el grado 3 del 28% (33). Combinando el grado histológico y estadio, el riesgo de progresión se acerca al 50% en los tumores T1G3.
- *Configuración morfológica*. Los tumores con un crecimiento papilar presentan generalmente mejor pronóstico.
- *Presencia de carcinoma in situ*. La presencia de carcinoma *in situ* secundario tiene alto potencial de invasión subsecuente. Tis se caracteriza por ser una displasia celular grave, que generalmente se asocia a una enfermedad invasiva. La presencia de

Tis en la mucosa adyacente a un tumor Ta o T1 parece incrementar el riesgo de invasión muscular. En un estudio retrospectivo de 155 pacientes manejados con resección transuretral y BCG, la incidencia de progresión a un estadio T1 o mayor a los 5 años fue del 45% (34). Debemos diferenciar tres entidades:

- Tis unifocal: de menor agresividad.
- Tis multifocal: causa con frecuencia síntomas irritativos y se asocia en más de un 50% de los casos a progresión.
- Tis asociado a tumor infiltrante: el de peor pronóstico.

- *Infiltración vascular*. La infiltración de los pequeños vasos sanguíneos o linfáticos se relaciona con la infiltración de los ganglios linfáticos por lo que parece ser un factor pronóstico.
- *Otros*: multifocalidad tumoral en el momento de la presentación, la recidiva en los 3 primeros meses de seguimiento y, en menor medida, el tamaño tumoral (tumores de más de 3 cm asocian mayor riesgo de recurrencia y progresión a enfermedad infiltrante) y la presencia de displasia en otras zonas de la vejiga (35).

Enfermedad infiltrante (CVMI)

El estadio clínico es el factor pronóstico independiente más importante para la progresión y supervivencia global (36).

La supervivencia estimada a los 5 años de los tumores en estadio T2 está en torno al 60%, frente a tan solo un 10-30% en los tumores con afectación de grasa perivesical (T3) o afectación de órganos vecinos (T4). Por otra parte, más del 50% de los casos de estadios avanzados (T3b-4) presentan además afectación ganglionar. La infiltración de la próstata y la presencia de obstrucción ureteral secundaria son también factores adversos. A diferencia de los tumores superficiales, el papel pronóstico del grado histológico es más limitado en los pacientes con tumores infiltrantes, pues prácticamente todos los tumores invasivos son de grado alto.

En los pacientes sometidos a cistectomía radical el factor pronóstico más importante es la presencia de afectación ganglionar regional que está presente en el 15-25% de los casos. La supervivencia estimada a los 2 años de los pacientes con afectación ganglionar no supera el 15%. Los pacientes con N1 (invasión ganglionar microscópica en un solo ganglio) constituirían una excepción con una supervivencia mejor, cercana al 35% tras cirugía radical. La supervivencia de los pacientes con afectación N2-N3 es muy pobre (< 10%), con una tasa de 70% de muertes durante el primer año (37).

FACTORES PRONÓSTICOS VALIDADOS EN PRÁCTICA CLÍNICA

En un análisis retrospectivo de 203 pacientes con cáncer de células transicionales irresecables o metastásicos no pretratados publicado en 1999 se identificaron dos factores pronósticos independientes de supervivencia: el índice de Karnofsky (KPS) menor de 80% y la presencia de metástasis viscerales (pulmón, hígado o hueso). La mediana de supervivencia de los pacientes sin ningún factor de riesgo fue de 33 meses, en los pacientes que tenían un solo factor fue de 13,4 meses y en los pacientes con dos factores la mediana de supervivencia fue tan solo de 9,3 meses ($p = 0,001$) (38).

Diez años después, se evaluaron los 370 pacientes con carcinoma de células transicionales metastásicos y refractarios a un régimen basado en platino incluidos en el ensayo clínico fase III pivotal de vinflunina vs. mejor tratamiento de soporte, se realizó un análisis multivariante para identificar factores pronósticos independientes de supervivencia global. Tres factores pronósticos quedaron validados: ECOG > 0, niveles de hemoglobina menores de 10 g/dl y presencia de metástasis hepáticas. Así se definieron cuatro subgrupos de pacientes con distinta supervivencia: los pacientes que no presentaban ningún factor adverso tenían una mediana de supervivencia global de 14,2 meses, los pacientes con un solo factor, 7,3 meses;

aquellos con dos factores, 3,8 meses, y los pacientes con tres factores, 1,7 meses ($p < 0,001$) (39).

FACTORES BIOLÓGICOS/MOLECULARES

A nivel molecular, el cáncer de vejiga músculo-invasivo es una enfermedad heterogénea, que se caracteriza por una inestabilidad genómica y una alta tasa de mutaciones. El estudio de distintos marcadores mediante biología molecular permite complementar la información pronóstica de los factores clínico-patológicos.

1. Proteínas reguladoras del ciclo celular

- *p53*. El gen supresor p53 (17p13) es el gen que se encuentra mutado con mayor frecuencia en el cáncer humano. Su función es mantener la integridad genómica frente al daño del ADN, causado por carcinógenos, radiaciones o quimioterapia. Una vez detectado dicho daño, el nivel de la proteína p53 aumenta, conduciendo a la detención del ciclo celular y permitiendo la reparación del ADN (40). Sin embargo, si el daño producido es muy importante, p53 induce apoptosis. La vida media de la proteína p53 es corta, sin embargo, en caso de mutación genética la proteína resultante es disfuncional y posee una vida media prolongada, lo que provoca su acumulación nuclear. Así resulta fácilmente detectable la sobreexpresión de p53 por inmunohistoquímica, que se correlaciona con tumores de alto grado y estadio más avanzado. En varios estudios se perfila como predictor de progresión en tumores superficiales T1 (41). Sin embargo, en un estudio no se encontró relación entre las alteraciones del p53 y la supervivencia de los tumores vesicales infiltrantes sometidos a tratamiento quirúrgico con cistectomía (42). En pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante (esquema MVAC) y sometidos a cirugía posterior la sobreexpresión de p53 se asoció con peor supervivencia en un estudio (43). En cambio, en un estudio fase III realizado en pacientes con carcinoma infiltrante sometidos a cistectomía, se comparó la administración de quimioterapia MVAC adyuvante frente a observación en base al estatus de p53. El estudio no pudo determinar si la sobreexpresión de p53 puede definir un subgrupo de pacientes que se beneficien de quimioterapia adyuvante (44).
- *Proteína del retinoblastoma (pRb)*. Codificada por el gen del retinoblastoma RB (13p), fue el primer gen supresor tumoral identificado. En su forma activa está hipofosforilada y se une a varias proteínas reguladoras del ciclo celular, ejerciendo un efecto supresor del crecimiento celular. Inhibe el paso del ciclo celular de G1 a S al unirse al factor de transcripción E2F. En cáncer de vejiga,

la pérdida de expresión de pRb detectada por inmunohistoquímica se correlacionó con la pérdida de heterocigosidad del gen RB (45). La pérdida de expresión de pRb en cáncer de vejiga se asocia a un mayor estadio tumoral y se correlaciona con la progresión tumoral en enfermedad localmente avanzada (46) y con una menor supervivencia. Dos estudios sugieren que las alteraciones en ambas vías (p53 y Rb) actúan de forma cooperativa o sinérgica para promover la progresión del cáncer vesical, y que la información aportada por la combinación de ambos marcadores podría mejorar la estratificación pronóstica (47,48).

- *Proteína p27, p21 y quinasas dependientes de ciclinas (CDK)*. La pérdida de expresión de p27, una proteína inhibidora de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) que actúa en la transición entre las fases G1 y S del ciclo celular, se ha asociado a un peor pronóstico en pacientes con tumor infiltrante (49) y en tumores no musculoinvasivos. Algunos estudios sugieren que la ausencia de expresión de p27 podría ser un marcador de pobre respuesta a la quimioterapia y radioterapia en tumores invasivos. Por otra parte, la pérdida de expresión de p27 junto con la de ciclina E comportaría una peor evolución clínica (50). Por el contrario, en una serie de 1.842 pacientes con tumores superficiales e infiltrantes, la pérdida de expresión de ciclina E no tenía un efecto pronóstico independiente del estadio clínico (51). La expresión positiva de p21, que se asocia a evolución favorable en el cáncer de vejiga tratado con cirugía, se asocia, sin embargo, a evolución desfavorable cuando los pacientes son tratados con quimioterapia. Las ciclinas (CDK) son importantes promotores del ciclo celular. La expresión disminuida de ciclina D1 se ha asociado a mayor probabilidad de recidiva en tumores superficiales, especialmente al ser valorada conjuntamente con p27 y Ki67 (52). Otro estudio mostró que la pérdida de expresión de ciclina D1 se asociaba a peor supervivencia en tumores infiltrantes (53). Diferentes ciclinas han sido evaluadas como diana terapéutica de freno para el ciclo celular aberrante en varias neoplasias mediante el uso de fármacos como el flavopiridol.
- *p16 INK4A/CDKN2, p15 INK4B/MTS2*. p16 es un inhibidor de la fosforilación de pRB, cuya pérdida de expresión parece tener un impacto negativo sobre la evolución clínica, favoreciendo la recurrencia. Se han descrito frecuentes alteraciones de p16 y p15 en cáncer de vejiga y están asociadas a bajo grado y estadio (54).

2. Antígenos de proliferación

Ki-67 y *PCNA* son marcadores inmunohistoquímicos de proliferación celular. Su expresión aumentada indica

un nivel elevado de actividad proliferativa en las células tumorales, lo que podría asociarse a una agresividad biológica superior.

- *Ki-67*: es un antígeno que se expresa en el núcleo de las células proliferantes. Su expresión aumentada se ha asociado a una mayor agresividad tumoral en cáncer de vejiga. Una mayor expresión de Ki-67 se observa en tumores de alto grado y estadio y con mayor tasa de recurrencia (55). En tumores no invasivos la expresión aumentada de Ki-67 se correlaciona con un riesgo aumentado de recidiva (56).
- *Antígeno nuclear de proliferación nuclear (PCNA)*: es un antígeno implicado en la replicación del ADN, que se ha correlacionado también con mayor probabilidad de recidiva en tumores superficiales (57).

3. Moléculas de adhesión celular

Son una serie de moléculas encargadas de mantener la interacción célula-célula, y la de la célula con la matriz extracelular. La separación de las células tumorales del tumor primario o lesión primaria se considera un paso principal en el proceso de invasión neoplásica de los tejidos vecinos y en la capacidad para desarrollar metástasis. Para que las células tumorales sean liberadas a la sangre o a la circulación linfática deben perderse los mecanismos de adhesión celular, por lo que una alteración de estas moléculas facilitará la invasión y la progresión tumoral.

- *Caderinas*. Familia de proteínas transmembrana dependientes del calcio que median el contacto célula-célula. Los defectos de expresión en sus genes codificantes se han relacionado con la progresión tumoral. E-caderina actúa como supresor de la invasión y las metástasis en las células tumorales epiteliales. Posee una relación crítica con otro grupo de proteínas intracelulares: las cateninas, que se unen al citoesqueleto de actina y median en los mecanismos de transducción de señales que regulan el crecimiento celular y la diferenciación. La pérdida de expresión de E-caderina se correlaciona con una mayor agresividad tumoral y en algunos estudios también con mayor capacidad de progresión y peor supervivencia (58).

4. Oncogenes

- *c-erb-B1* y *c-erb-B2* codifican proteínas transmembrana implicadas en la transmisión de señales al interior de la célula, como respuesta a señales externas.
- *EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico)*: es la proteína derivada de *c-erb-B1*. Su sobreexpresión es frecuente en cáncer de vejiga y se ha asociado de forma independiente a un pronóstico adverso en enfermedad no músculo-invasiva pero el efecto parece no ser tan claro en tumores infiltrantes (59).

- *Her-2/neu* es el producto del oncogén *c-erb-B2* y también se encuentra sobreexpresado frecuentemente en cáncer de vejiga. Existe en algunos estudios correlación entre su sobreexpresión y un peor pronóstico (60).
 - *FGFR* (*receptor del factor de crecimiento de fibroblastos*): es un factor clave en la señalización celular y la regulación de la proliferación, supervivencia, migración y diferenciación celular. Diversas alteraciones genéticas se han descrito en *FGFR2* o *FGFR3* en carcinoma urotelial, especialmente en subtipo luminal. Estas alteraciones estarán presentes en un 20% de carcinomas transicionales de vejiga avanzados y en un 37% de tumores de vías urinarias. Un estudio reciente demuestra el papel predictor de estas alteraciones en base a los resultados de eficacia obtenidos con un fármaco (Erdafitinib) dirigido a esta diana en pacientes refractarios a platino que presentan alteraciones moleculares en esta vía (61).
 - *c-H-ras* es un oncogén que parece estar implicado en el desarrollo y progresión del cáncer de vejiga.
 - La sobreexpresión de *c-myc* es también frecuente en cáncer de vejiga y se asocia a tumores de alto grado al inicio aunque en una amplia serie de pacientes no se demostró un efecto pronóstico independiente de ese factor (62).
5. *Angiogénesis*
- *VEGF* (factor de crecimiento endotelial) es el principal mediador de la angiogénesis tumoral. Se encuentran niveles elevados en la orina de los pacientes con tumor vesical y se relaciona con el grado tumoral y con la probabilidad de recidiva tumoral. Se ha observado una mayor expresión de ARNm en los tumores superficiales que en los infiltrantes (63).
6. *Genes reparadores del daño DNA*
- *ERCC1* y *ERCC2*. El gen *ERCC1* está involucrado en la reparación del ADN y puede estar relacionado con la resistencia a la quimioterapia con agentes alquilantes. En un estudio español de 57 pacientes con cáncer de vejiga avanzado que fueron tratados con un régimen de quimioterapia basado en platino, la mediana de supervivencia fue significativamente mayor en pacientes con niveles bajos de *ERCC1* (25 meses vs. 15 meses en aquellos con alta expresión de *ERCC1*) (64). Nuevos datos en neoadyuvancia han demostrado que mutaciones en el gen *ERCC2* y en otros genes de reparación del ADN podrían predecir la respuesta a la quimioterapia en platino (65).

Recientemente, en 2019, se ha descrito una nueva clasificación molecular del cáncer de vejiga músculo-invasivo,

con la idea de estratificar pacientes en base a su pronóstico y respuesta al tratamiento. Se han analizado de forma retrospectiva 1750 perfiles de transcriptoma (mRNA) de 18 bases de datos, estableciendo 6 clases moleculares: los tipos establecidos difieren en los mecanismos oncogénicos, en la infiltración por células estromales e inmunes y en las características clínicas e histológicas (66).

CORRESPONDENCIA:

Aránzazu González del Alba Baamonde
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
 C/ Manuel de Falla, 1
 28222 Majadahonda, Madrid
 e-mail: aranglezalba@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol* 2018;74(6):784-95.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69.
3. Las cifras del cáncer en España. Fuente: SEOM. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/las-cifras-del-cancer-en-espana-2019/>
4. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3:327.
5. Schulz MR, Loomis D. Occupational bladder cancer mortality among racial and ethnic minorities in 21 states. *Am J Ind Med* 2000;38:90.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10.
7. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, et al. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol* 2001;165(1):47-50.
8. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004;83:1-1438.
9. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737.
10. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, et al. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol* 2016;70:458-66.
11. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case control studies. *Int J Cancer* 2000;86(2):289-94.
12. Pietzak EJ, Mucksavage P, Guzzo TJ, et al. Heavy Cigarette Smoking and Aggressive Bladder Cancer at Initial Presentation. *Urology* 2015;86:968.
13. Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, et al. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1348.
14. Jiang X, Yuan JM, Skipper PL, et al. Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County. *Cancer Res* 2007;67:7540.
15. Fuller TW, Acharya AP, Meyyappan T, et al. Comparison of bladder carcinogens in the urine of e-cigarette users versus non e-cigarette using controls. *Sci Rep* 2018;8:507.
16. Westhoff E, Maria de Oliveira-Neumayer J, Aben KK, et al. Low awareness of risk factors among bladder cancer survi-

- vors: New evidence and a literature overview. *Eur J Cancer* 2016;60:136-45.
17. Case RA, Hosker Me, Mcdonald DB, et al. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine. *Br J Ind Med* 1954;11:75-104.
 18. Takkouche B, Etmnan M, Montes-Martínez A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2005;293:2516.
 19. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, et al. Bladder cancer: Epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002;10(6):311-22.
 20. García-Closas M, Malats N, Silverman D, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005;366(9486):649-59.
 21. Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP, et al. Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:346.
 22. Michaud DS, Platz EA, Giovannucci E. Gonorrhoea and male bladder cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2007;96:169.
 23. Li N, Yang L, Zhang Y, et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2011;204:217.
 24. Leibovici D, Grossman HB, Dinney CP, et al. Polymorphisms in inflammation genes and bladder cancer: from initiation to recurrence, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2005;23:5746.
 25. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, et al. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2007;19(2):158-62.
 26. Zhu Z, Wang X, Shen Z, et al. Risk of bladder cancer in patients with diabetes *mellitus*: an updated meta-analysis of 36 observational studies. *BMC Cancer* 2013;13:310.
 27. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(7):524-30.
 28. Zhang H, Jiang D, Li X. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One* 2013;8:e70008.
 29. Wallis CJD, Mahar AL, Choo R, et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i851.
 30. Castellán M, Gosalbez R, Perez-Brayfield M, et al. Tumor in bladder reservoir after gastrocystoplasty. *J Urol* 2007;178:1771.
 31. Kucuk U, Pala EE, Cakir E, et al. Clinical, demographic and histopathological prognostic factors for urothelial carcinoma of the bladder. *Cent European J Urol* 2015;68:30-6.
 32. Amin MB, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.
 33. Soukup V, Capoun O, Cohen D, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systemic Review. *Eur Urol* 2017.
 34. Chade DC, Shariat SF, Godoy G, et al. Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in situ in a contemporary series. *J Urol* 2010;184:74.
 35. Chopina DK, Gattegno B. Superficial Bladder Tumors. *Eur Urol* 2002;42:533-41.
 36. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
 37. Vieweg J, Whitmore W, Herr HW, et al. The role of pelvic lymphadenectomy and radical cystectomy for lymph node positive bladder cancer. The MSKCC experience. *Cancer* 1994;73:3020-8.
 38. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3173-81.
 39. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens. *J Clin Oncol* 2010;28:1850-5.
 40. Lane DP. Cancer p53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358:15-6.
 41. Llopi J, Alcaraz A, Ribal MJ, et al. p53 expression predicts progression and poor survival in T1 bladder tumours. *Eur Urol* 2000;37(6):644-53.
 42. Jahnson S, Karlsson MG. Predictive value of p53 and pRb immunostaining in locally advanced bladder cancer treated with cystectomy. *J Urol* 1998;160(4):1291-6.
 43. Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE, et al. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol* 1995;13(6):1384-90.
 44. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, et al. Phase III Study of Molecularly Targeted Adjuvant Therapy in Locally Advanced Urothelial Cancer of the Bladder Based on p53 Status. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3443-9.
 45. Xu HJ, Cairns P, Hu SX, et al. Loss of RB protein expression in primary bladder cancer correlates with loss of heterozygosity at the RB locus and tumor progression. *Int J Cancer* 1993;53:781-4.
 46. Logothetis CJ, Xu HJ, Ro JY, et al. Altered expression of retinoblastoma protein and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1256-61.
 47. Cote RJ, Dunn MD, Chatterjee SJ, et al. Elevated and absent pRB expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. *Cancer Res* 1998;58:1090-4.
 48. Cordon-Cardo C, Zhang ZF, Dalbagni G, et al. Cooperative effects of p53 and pRB alterations in primary superficial bladder tumors. *Cancer Res* 1997;57:1217-21.
 49. Korkolopoulou P, Christodoulou P, Konstantinidou AE, et al. Cell cycle regulators in bladder cancer: a multivariate survival study with emphasis on p27Kip1. *Hum Pathol* 2000;31:751-60.
 50. Del Pizzo JJ, Borkowski A, Jacobs SC, et al. Loss of cell cycle regulators p27(Kip1) and cyclin E in transitional cell carcinoma of the bladder correlates with tumor grade and patient survival. *Am J Pathol* 1999;155:1129-36.
 51. Richter J, Wagner U, Kononen J, et al. High-throughput tissue microarray analysis of cyclin E gene amplification and overexpression in urinary bladder cancer. *Am J Pathol* 2000;157:787-94.
 52. Sgambato A, Migaldi M, Faraglia B, et al. Cyclin D1 expression in papillary superficial bladder cancer: its association with other cell cycle-associated proteins, cell proliferation and clinical outcome. *Int J Cancer* 2002;97:671-8.
 53. Tut VM, Braithwaite KL, Angus B, et al. Cyclin D1 expression in transitional cell carcinoma of the bladder: correlation with p53, waf1, pRb and Ki67. *Br J Cancer* 2001;84:270-5.
 54. Orlov I, Lacombe L, Hannon GJ, et al. Deletion of the p16 and p15 genes in human bladder tumors. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1524-9.
 55. Fontana D, Bellina M, Gubetta L, et al. Monoclonal antibody Ki-67 in the study of the proliferative activity of bladder carcinoma. *J Urol* 1992;148(4):1149-51.
 56. Pfister C, Moore L, Allard P, et al. Predictive value of cell cycle markers p53, MDM2, p21, and Ki-67 in superficial bladder tumor recurrence. *Clin Cancer Res* 1999;5:4079-84.
 57. Cohen MB, Waldman FM, Carroll PR, et al. Comparison of five histopathologic methods to assess cellular proliferation in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol* 1993;24(7):772-8.

58. Imao T, Koshida K, Endo Y, et al. Dominant role of E-cadherin in the progression of bladder cancer. *J Urol* 1999;161:692-6.
59. Nguyen PL, Swanson PE, Jaszcz W, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. A multivariate survival analysis. *Am J Clin Pathol* 1994;101:166-76.
60. Krüger S, Weitsch G, Büttner H, et al. HER2 overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic implications. *Int J Cancer* 2002;102:514-8.
61. Loriot Y, Nechi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338-48.
62. Lipponen PK. Expression of c-myc protein is related to cell proliferation and expression of growth factor receptors in transitional cell bladder cancer. *J Pathol* 1995;175:203-10.
63. O'Brien T, Cranston D, Fuggle S, et al. Different angiogenic pathways characterize superficial and invasive bladder cancer. *Cancer Res* 1995;55:510-3.
64. 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.
65. Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov* 2014;4:1140.
66. Kamoun A, de Reyneis A, Allory Y, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. Available from: www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-metastatic-bladder-cancer