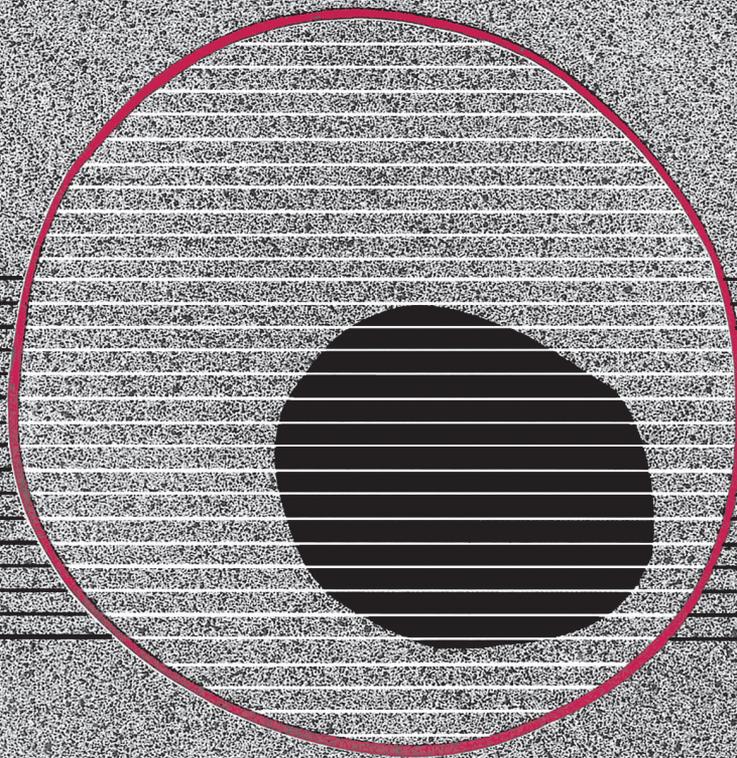


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE VEJIGA (II)

VOL. 26, NÚM. 6, 2012



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2012. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 26

NÚM. 6

Epidemiología y factores pronósticos en cáncer de vejiga A. González del Alba Baamonde, T. L. Acuña Gutiérrez	245
Patología del cáncer de vejiga J. Sanz Ortega	254
Tratamiento conservador del cáncer de vejiga J. López Torrecilla	261

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 26

No. 6

Epidemiology and pronostic factors in bladder cancer A. González del Alba Baamonde, T. L. Acuña Gutiérrez	245
Bladder cancer pathology J. Sanz Ortega	254
Treatment of bladder cáncer preserved J. López Torrecilla	261

Epidemiología y factores pronósticos en cáncer de vejiga

A. GONZÁLEZ DEL ALBA BAAMONDE, T. L. ACUÑA GUTIÉRREZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

RESUMEN

El cáncer de vejiga es un grave problema de salud pública en España determinado por su alta incidencia y sobre todo por la elevada prevalencia de casos que tiene como consecuencia el 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. Los factores pronósticos clínicos más significativos son la profundidad de la invasión tumoral, el grado histológico, la afectación ganglionar y la presencia de metástasis a distancia. El estadio clínico al diagnóstico es el factor pronóstico independiente más importante para la progresión y supervivencia global. Se han estudiado diferentes marcadores moleculares entre los que destaca el papel de proteínas derivadas de genes supresores (p53), proteínas reguladoras del ciclo celular (pRb, p21) y moléculas de adhesión (caderinas) aunque su papel pronóstico no parece ser independiente de los factores pronósticos clásicos.

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

ABSTRACT

Bladder cancer is a serious public health problem in Spain due to its high incidence, and especially for the high prevalence of cases, resulting in a high consumption of health resources. The incidence of bladder cancer has a clear upward trend, especially in industrialized countries, where exposure to environmental and occupational carcinogens and tobacco use is more noticeable. The most significant clinical prognostic factors are infiltration depth, histological grade, lymph node involvement, presence of distant metastasis. Clinical stage at diagnosis is the most important independent prognostic factors for progression and overall survival. Different molecular markers have been studied in bladder cancer: proteins from suppressor genes (p53), cell cycle regulatory proteins (pRb, p21), adhesion molecules (cadherins) and many others, although its prognostic role does not appear to be independent from classical prognostic factors.

KEY WORDS: Bladder cancer. Urothelial carcinoma. Incidence. Prognostic factors.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE VEJIGA

El cáncer de vejiga es el noveno cáncer más común en todo el mundo y representa alrededor de un 7% del total de tumores malignos en Europa. El ratio varones/mujeres es de 3,8/1. En nuestro país el cáncer de vejiga constituye el segundo cáncer en orden de frecuencia en el varón (11% de los cánceres), mientras que en la mujer representa un 3%. 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, habiéndose estimado un incremento de la incidencia anual del 4,4%. Geográficamente hay una gran variación en la incidencia del cáncer urotelial de vejiga con la más alta incidencia en Europa occidental y Norteamérica, siendo la incidencia más baja la de Europa oriental y países asiáticos (1). Existen diferencias raciales y étnicas en la incidencia y así, los hombres blancos tienen un riesgo más elevado que afroamericanos o hispanos, diferencias que podrían explicarse por determinados polimorfismos génicos en

enzimas metabólicas (N-acetiltransferasa y GSTM1) así como diferencias ocupacionales (2). La edad media al diagnóstico es de 69 años en hombres y 71 años en mujeres, la incidencia también se incrementa con la edad (desde 142/100.000 en hombres de 65-69 años hasta 296/100.000 en mayores de 85 años y en mujeres en los mismos rangos de edad la incidencia oscila entre 33/100.000 y 74/100.000) (3). En cuanto al tipo histológico, el carcinoma urotelial o de células transicionales da cuenta del 90% de las neoplasias vesicales en EE. UU. y Europa occidental. En otras áreas del este las histologías no uroteliales son las más frecuentes debido a la alta prevalencia de *Eschistosoma haematobium* (4).

En Europa, la tasa de incidencia estandarizada es de 16,9 casos por 100.000 habitantes y la mortalidad de 5,7 casos por 100.000. La supervivencia global a los 5 años es del 80% (5). El estudio Eurocare II mostró que los índices de supervivencia más altos a 5 años, en pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga entre 1987 y 1989 estaban en Suecia (72%), Alemania (72%) y España (69%); mientras que los índices de supervivencia más bajos se registraron en Polonia (37%), Eslovenia (40%) y Dinamarca (49%) (6).

En junio 2012 se comunicaron los datos del mayor estudio epidemiológico de estimación de incidencia anual de cáncer de vejiga en España (EPICAV 2011) realizado por Miñana y cols. Se analizaron 4.285 pacientes (85% hombres y 15% mujeres), con rango de edad entre 40 y 80 años, en 26 servicios de urología de diferentes hospitales españoles. Estos son los datos de incidencia en España: > 12.000 nuevos casos/año de cáncer de vejiga (24,9 casos por 100.000 habitantes), en Castilla y León, Extremadura, Aragón y Asturias (comunidades con mayor incidencia) la tasa alcanza los 33,6 nuevos casos por cada 100.000 habitantes. Por otra parte, la incidencia aumenta notablemente a partir de los 60 años (65 casos por 100.000 habitantes). Aunque una parte importante de estos tumores son no invasivos al diagnóstico y solo el 20% son tumores que tienen riesgo elevado de comprometer la vida del paciente, la enfermedad recidiva en más de la mitad de los casos de manera superficial o infiltrante (se diagnostican más de 8.000 recurrencias en pacientes previamente diagnosticados y tratados).

HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE VEJIGA

El 70% de los casos se diagnostican como cáncer de vejiga *no infiltrantes o no músculo-invasivos (CVSIM)* mientras que el 30% son *tumores infiltrantes o con invasión muscular (CVIM)* de entrada. En pacientes sometidos a cistectomía radical por CVIM, el 57% presenta invasión muscular desde el diagnóstico y el 43% se diagnostican en forma no músculo invasiva pero progresarán a posteriori (7). Aproximadamente 1/3 de los pacientes diagnosticados de CVIM presenta metástasis no detectadas en el momento del tratamiento del tumor primario (8) y el 25% de los que se someten a una cistectomía radical tiene afectación ganglionar en el momento de la intervención quirúrgica.

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 (4,5).

FACTORES DE RIESGO

El origen del cáncer de vejiga está determinado por el contacto del epitelio vesical (urotelio) que recubre la superficie mucosa de todo el 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 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 (9).



Fig. 1. Factores de riesgo en cáncer de vejiga.

TABACO

Se ha comprobado una *relación causal* entre la *exposición al tabaco y el cáncer de vejiga* (10,11).

Entre los múltiples compuestos carcinógenos del tabaco más relacionados cabe destacar el *4-aminobifenilo (4-PBA)*, *hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP)*, *compuestos N-nitrosos*, *aminas heterocíclicas* y *diversos epóxidos* (12).

La incidencia guarda relación directa con la duración del hábito de fumar y el número de cigarrillos fumados al día (13), el abandono del hábito tabáquico disminuye

> 30% el riesgo a partir del primero al cuarto año sin la exposición y > 60% a partir de los 25 años sin fumar, sin llegar a equipararse con el riesgo de población no expuesta al tabaco. Por otra parte, parece que dejar de fumar podría disminuir el riesgo de recurrencias (14).

En un metanálisis reciente se revisaron 216 estudios observacionales sobre tabaquismo y cáncer, realizados entre 1961 y 2003, en los que se presentaron estimaciones de fumadores activos o ex-fumadores. Las estimaciones conjuntas del riesgo de cáncer de vejiga revelaron una asociación significativa con el hábito tabáquico en los fumadores activos y ex-fumadores. En un análisis de 21 estudios, el riesgo relativo global calculado para los fumadores activos fue de 2,77 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,17-3,54), mientras que un análisis de 15 estudios reveló que el riesgo relativo global calculado para los ex-fumadores fue de 1,72 (IC del 95%: 1,46-2,04) (15).

En cuanto al riesgo en fumadores pasivos, en un estudio americano, que incluyó 148 casos de pacientes con cáncer de vejiga y 292 controles no fumadores, se encontró que mujeres que convivían con 2 o más fumadores durante su infancia tenían un riesgo incrementado 3 veces, comparado con aquellas que no habían sido expuestas durante su infancia, mientras que mujeres con pareja fumadora durante más de 10 años tenían un riesgo incrementado al doble comparado con las que no habían estado expuestas (16).

Según los resultados observados en Estudio epidemiológico español EPICAV 2011 previamente mencionado, de los más de 4.200 pacientes analizados en centros españoles, casi un 49% eran ex-fumadores y un 22% eran fumadores activos, se vio un incremento en la incidencia de este tipo de cáncer en mujeres como consecuencia del incremento de este hábito entre la población femenina en los últimos años.

EXPOSICIÓN A CARCINÓGENOS OCUPACIONALES

La exposición laboral es el segundo factor de riesgo más importante de cáncer de vejiga. 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 comparado con controles no expuestos (17).

Entre las ocupaciones laborales que se han asociado con un riesgo incrementado para el desarrollo de una neoplasia vesical se han señalado los trabajadores que manejan colorantes, gomas, tejidos, pinturas, trabajadores que manejan la piel animal (fundamentalmente el cuero), el caucho, el aluminio, pintores, mineros, maquinistas y peluqueros (basado en un metanálisis en 2005, sin embargo no se encontró asociación en los usuarios de tintes para el cabello) (18,19).

Los compuestos implicados son aquellos *derivados del benceno y arilaminas: 2-naftilamina, 4-PBA, 4,4'-metilenedianilina y O-toluidina* (20).

La presencia de un genotipo de acetilación lenta de aminas aromáticas (NAT2) se ha asociado a un mayor

riesgo de cáncer de vejiga (21), de tal manera que aquellos pacientes acetiladores lentos podrían ser más vulnerables al cáncer de vejiga que los acetiladores rápidos, por lo tanto el desarrollo de cáncer de vejiga no depende solamente de la exposición a carcinógenos, sino también de la susceptibilidad individual a los mismos.

A partir de los años 90 en los estudios europeos caso-control se ha constatado una tendencia a la disminución del cáncer de vejiga debido a exposición laboral (19).

INFECCIONES

Cistitis crónica

La inflamación vesical crónica por distintos motivos (sondaje, litiasis, enfermedades de transmisión sexual) se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer de vejiga comparado con la población general (22,23). En esta línea, 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 metanálisis que incluyó 52 estudios con 2.855 casos de cáncer de vejiga halló una prevalencia de HPV 16 (papiloma virus serotipo 16) en 17% de los casos (24).

Esquistosomiasis vesical

La esquistosomiasis (bilharziosis) vesical se considera una causa concluyente 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 el carcinoma escamoso de vejiga y la esquistosomiasis, en zonas endémicas se está evidenciando una disminución clara en el número de casos, debido probablemente a las medidas sociosanitarias tomadas hasta la fecha (25).

IATROGÉNICOS

Se ha descrito un riesgo aumentado de neoplasia vesical tras radioterapia pélvica, aquellos pacientes tratados con radioterapia a una edad temprana son los que presentan un mayor riesgo y deben ser objeto de un seguimiento estrecho (26).

Otro factor asociado es la cistoplastia, procedimiento utilizado en el tratamiento de la vejiga neurógena, que podría incrementar el riesgo de neoplasia vesical, sin embargo el riesgo acumulado estimado es del 1% con

un periodo de latencia < 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 de realizado el procedimiento (27).

FÁRMACOS

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 < 10 años. El riesgo absoluto depende de la dosis acumulada, siendo mayor en los que recibían más de 50 g. La acroleína es un metabolito de la ciclofosfamida y es responsable de la mayor incidencia de cáncer de vejiga. Este efecto tiene lugar con independencia de la asociación de la cistitis hemorrágica con el mismo tratamiento (28).

FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER DE VEJIGA

FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Factores relacionados con el paciente

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, tradicionalmente considerada como de peor pronóstico, hoy no se considera un factor determinante, considerándose más impor-

tante 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.

Factores relacionados con la enfermedad

La clasificación clínica que proporciona una mayor información acerca del pronóstico de esta enfermedad es la TNM (Tabla I) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (29) y de la International Union Against Cancer (UICC) (30).

El estudio de extensión necesario para un correcto estadiaje de un carcinoma de vejiga debe al menos incluir una cistoscopia con biopsia, analítica completa, radiografía de tórax y una TC abdomino-pélvica.

Enfermedad no infiltrante (CVSIM)

—*Estadio*. Es un factor muy importante (T1 vs Ta). 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 (31).

—*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 I es aproximadamente del 6%, en el grado II del 12% y en el grado III del 30% (32). Combinando grado histológico y estadio, el riesgo de progresión se acerca al 50% en los tumores T1G3 (33).

TABLA I

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE VEJIGA

Estadio	T	N	M	Extensión de enfermedad	Supervivencia a 5 años (%)
Oa	Ta	N0	M0	Carcinoma papilar no invasivo	> 80
Ois	Tis	N0	M0	Carcinoma in situ (tumor plano)	> 80
I	T1	N0	M0	Invade tejido conectivo subepitelial	> 80
II	T2a	N0	M0	Invade muscular propia superficial (mitad interior)	> 80*
	T2b	N0	M0	Invade muscular propia profunda (mitad exterior)	40-70+
III	T3a	N0	M0	Invasión microscópica tejido perivesical	35-70+
	T3b	N0	M0	Invasión macroscópica tejido perivesical (masa extravesical)	30-70+
	T4a	N0	M0	Invade próstata, útero, vagina	30-70+
IV	T4b	N0	M0	Invade suelo pévico, pared abdominal	20-40+
	Cualquier T	N1	M0	Adenopatía única ≤ 2 cm (pelvis verdadera)	30-60+
		N2	M0	Adenopatía única ≥ 2 cm, múltiples adenopatías, todas < 5 cm (pelvis verdadera)	30-50+
	Cualquier T	N3	M0	Cualquier adenopatía > 5 cm (región iliaca común)	20-30+
	Cualquier T	Cualquier N	M1++	Metástasis a distancia	20

*Reducida por invasión vascular-linfática, alto grado, y posibilidad de mutación p53. +Depende del tratamiento recibido. ++El pronóstico para M1 depende de la SLP (supervivencia libre de progresión), afectación visceral.

—*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, para algunos autores es el factor más importante en relación con la progresión a enfermedad invasora. 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 (34).

—*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 en cuanto a supervivencia.

—*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 y la presencia de displasia en otras zonas de la vejiga (35).

Enfermedad infiltrante (CVIM)

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, > 50% de los casos de estadios avanzados (T3b-4) presentan además afectación ganglionar. La infiltración de próstata es también un factor adverso, y la presencia de obstrucción ureteral secundaria es otro factor pronóstico. 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. Asimismo, la práctica de una RTU completa antes de la quimioterapia ha demostrado tener un valor pronóstico favorable (37).

En los pacientes sometidos a cistectomía radical el factor pronóstico más importante es la presencia de afectación ganglionar regional que de forma global está presente en aproximadamente 15-25% de los casos. La supervivencia estimada a los 2 años de los pacientes con afectación ganglionar, considerados globalmente, no supera el 15%. Los pacientes con N1 que presentan 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 (38).

FACTORES BIOLÓGICOS/MOLECULARES

El estudio de distintos marcadores mediante biología molecular permite complementar la información pronóstica de los distintos factores clínico-patológicos (estadio, afectación ganglionar, grado tumoral, variedad histológica). Una extensa serie de factores pronósticos moleculares que inciden en distintos niveles de la progresión tumoral se revisarán a continuación.

Proteínas reguladoras del ciclo celular

p53

El gen supresor p53 (17p13) es el gen más estudiado en tumores sólidos y el que se encuentra mutado con mayor frecuencia en el cáncer humano. Su función fundamental es mantener la integridad genómica frente al daño del ADN, causado, por ejemplo, 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, así se previene la propagación de los defectos genéticos producidos (39). Sin embargo, si el daño producido es muy importante, p53 induce apoptosis. La vida media de la proteína p53 es corta, en condiciones normales sufre una rápida degradación. Sin embargo, en caso de mutación genética (la más frecuente missense que conduce a cambio de un aminoácido), la proteína resultante es disfuncional y posee una vida media prolongada, lo que provoca su acumulación nuclear. De este modo resulta fácilmente detectable la sobreexpresión de p53 por inmunohistoquímica (40).

La sobreexpresión de p53 detectada por técnicas de inmunohistoquímica se ha correlacionado 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 específica 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). Sin embargo, recientemente se han publicado los resultados de un estudio fase III realizado en una amplia serie de pacientes con carcinoma infiltrante sometidos a cistectomía radical, se comparó la administración de quimioterapia MVAC adyuvante frente a observación en base al estatus de p53. El estudio no fue capaz de determinar si la sobreexpresión de p53 puede definir un subgrupo de pacientes que se beneficien de quimioterapia adyuvante con esquema MVAC (44).

En carcinomas tratados con radioterapia el papel de p53 es controvertido, algunos estudios apuntan a una radiosensibilidad y otros hacia una mayor resistencia a dicho tratamiento (45).

Proteína del retinoblastoma (pRb)

Codificada por el gen del retinoblastoma RB (13p) que 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 heterocigosis del gen RB (46). La pérdida de expresión de pRb en cáncer de vejiga se asocia a un mayor estadio tumoral y a una mayor indiferenciación celular y se correlaciona con la progresión tumoral en enfermedad localmente avanzada (47) y con una menor supervivencia de la enfermedad (48).

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 (49,50).

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 (51) y también en tumores no musculoinvasivos (52). 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 (53).

Por otra parte, la pérdida de expresión de p27 conjuntamente con la de ciclina E comportaría una peor evolución clínica (54). Por el contrario, en una amplia serie reportada de 1.842 pacientes con tumores superficiales e infiltrantes, evaluados mediante micromatrices de tejido, en el análisis multivariante la pérdida de expresión de ciclina E no tenía un efecto pronóstico independiente del estadio clínico (55).

La expresión positiva de p21, que en estudios previos 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. Este hecho podría estar en relación con el papel que juega p21 en la respuesta al daño del ADN inducido por quimioterapia. La determinación de la expresión de p53 y p21 en cáncer infiltrante de vejiga localizado, podría ser útil en la selección de candidatos a tratamiento multimodal con intención conservadora de vejiga (56).

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 (57). Otro estudio mostró que

la pérdida de expresión de ciclina D1 se asociaba a peor supervivencia en tumores infiltrantes (58). 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} y p14^{ARF}

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 (59). Parece ser que p14 ARF interrelaciona las vías de p16/pRB y p53.

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 (60). Aportaría información acerca del potencial metastásico del tumor (61). En tumores no invasivos la expresión aumentada de Ki-67 se correlaciona con un riesgo aumentado de recidiva que es independiente de otros factores pronósticos (62).

—*Antígeno nuclear de proliferación nuclear (PCNA)*: es un antígeno implicado en la replicación del ADN, que se ha correlacionado también en algunas series con mayor probabilidad de recidiva en tumores superficiales (63).

Moléculas de adhesión celular

Son una serie de moléculas encargadas de mantener la interacción célula-célula, y también 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.

Se han descrito más de 50 diferentes y se engloban en cuatro grandes familias: caderinas, integrinas, selectinas y moléculas de adhesión celular similares a inmunoglobulinas. Están implicadas en varias funciones celulares importantes como la transducción de señales,

la comunicación y el reconocimiento intercelular, la embriogénesis, la respuesta inflamatoria e inmune y la apoptosis (64).

Caderinas

Familia de proteínas transmembrana dependientes del calcio que median el contacto célula-célula y tienen un papel fundamental en el desarrollo tisular. Los defectos de expresión en sus genes codificantes se han relacionado con la progresión tumoral (65). E-caderina es el prototipo de esta familia de proteínas y actúa como importante supresor de la invasión y las metástasis en las células tumorales epiteliales (66). E-caderina 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 (67). Se conocen tres tipos diferentes: α , β y γ catenina y forman complejos entre ellas y con las caderinas.

La pérdida de expresión de E-caderina detectada por inmunohistoquímica se correlaciona con una mayor agresividad tumoral y en algunos estudios también con mayor capacidad de progresión y peor supervivencia (68). Sin embargo, este efecto no se manifestó como independiente de los factores pronósticos clinicopatológicos clásicos (69).

Oncogenes

—*c-erb-B1* y *c-erb-B2* codifican proteínas transmembrana que están implicadas en la transmisión de señales al interior de la célula, como respuesta a determinadas 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 (70).

—*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 (71). Sin embargo la determinación de su expresión podría no aportar información pronóstica adicional a la de los factores clásicos en otro estudio (72).

—*c-H-ras* es un oncogén que parece estar implicado en el desarrollo y progresión del cáncer de vejiga. Se han descrito alteraciones en el codón 12 y el 61 del gen *H-ras* hasta en un 20% de los tumores vesicales (73).

—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 (74).

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 (75). La expresión de ARNm de *VEGF* podría tener valor pronóstico sobre la recurrencia y la progresión en los tumores T1 (76).

CONCLUSIÓN

En la actualidad, los datos disponibles acerca del valor pronóstico de muchos marcadores moleculares proceden, con frecuencia, de estudios preliminares, y requieren confirmación en series más amplias. No obstante, determinados resultados sugieren de forma consistente que algunos de estos marcadores podrían ser útiles en la evaluación pronóstica del cáncer de vejiga.

CORRESPONDENCIA:

A. González del Alba Baamonde
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Son Espases
Palma de Mallorca

BIBLIOGRAFÍA

1. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2006;3:327.
2. Schulz MR, Loomis D. Occupational bladder cancer mortality among racial and ethnic minorities in 21 states. *Am J Ind Med*. 2000;38:90.
3. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, et al. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer*. 2009;115:68.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:10.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69.
6. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, et al. Survival of cancer patients in Europa: the EURO-CARE-2 study. In: IARC Scientific Publication N0.151 IL, editor. 1999.
7. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, et al. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol*. 2001 Jan;165(1):47-50.
8. Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer*. 1979 Jun;43(6):2532-9.
9. Silverman DT, Morrison AS, Devesa SS. Bladder cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni J (editors). *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Oxford University Press, 1996. p. 1156-79.
10. 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.
11. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011;306:737.
 12. Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbecks Arch Surg*. 2006;391:603.
 13. 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 Apr;86(2):289-94.
 14. 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.
 15. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008 Jan;122(1):155-64.
 16. 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.
 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, Etmninan M, Montes-Martínez A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2005;293:2516.
 19. Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control*. 2003;14:907-14.
 20. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, et al. Bladder cancer: Epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract*. 2002 Nov-Dec;10(6):311-22.
 21. 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 Aug;366(9486):649-59.
 22. 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.
 23. Michaud DS, Platz EA, Giovannucci E. Gonorrhoea and male bladder cancer in a prospective study. *Br J Cancer*. 2007;96:169.
 24. Li N, Yang L, Zhang Y, et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *J Infect Dis*. 2011;204:217.
 25. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, et al. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Cancer Inst*. 2007 Jun;19(2):158-62.
 26. Sandhu JS, Vickers AJ, Bochner B, et al. Clinical characteristics of bladder cancer in patients previously treated with radiation for prostate cancer. *BJU Int*. 2006;98:59.
 27. Castellan M, Gosalbez R, Perez-Brayfield M, et al. Tumor in bladder reservoir after gastrocystoplasty. *J Urol*. 2007;178:1771.
 28. 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 Apr;87(7):524-30.
 29. Edge SB, Byrd DR, Compton CC (editors). *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed, New York, NY. Springer. 2010.
 30. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th edition. Springer. 2009.
 31. Herr HW. Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients. *World J Urol*. 1997;15:84-9.
 32. Millán-Rodríguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol*. 2000;164:680-4.
 33. Mulders PF, Hoekstra WJ, Heybroek RP, et al. Prognosis and treatment of T1G3 bladder tumours. A prognostic factor analysis of 121 patients. Dutch South Eastern Bladder Cancer Study Group. *Eur J Cancer*. 1994;30A:914-7.
 34. Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, et al., Dysplasia in normal-looking urothelium increases the risk of tumour progression in primary superficial bladder cancer. *Eur J Cancer*. 1994;11:1621.
 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. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol*. 2002;20:3061-71.
 38. 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.
 39. Lane DP. Cancer p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992;358:15-6.
 40. Smith ND, Rubenstein JN, Eggen SE, et al. The p53 tumor suppressor gene and nuclear protein: basic science review and relevance in the management of bladder cancer. *J Urol*. 2003;169:1219-28.
 41. Llopis J, Alcaraz A, Ribal MJ, et al. p53 expression predicts progression and poor survival in T1 bladder tumours. *Eur Urol*. 2000 Jun;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 Oct;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 Jun;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. Wu CS, Pollack A, Czerniak B, et al. Prognostic value of p53 in muscle-invasive bladder cancer treated with preoperative radiotherapy. *Urology*. 1996;47:305-10.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Cordon-Cardo C, Waringer D, Petrylak D, et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product: prognostic indicator in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1992 Aug 19;84(16):1251-6.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. Burton PB, Anderson CJ, Corbishly CM. Caspase 3 and p27 as predictors of invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:1418-20.
 53. Lopez-Beltran A, Luque RJ, varez-Kindelan J, et al. Prognostic factors in stage T1 grade 3 bladder cancer survival: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27kip1, Cyclin D1, and Cyclin D3) and proliferation index (ki67-MIB1). *Eur Urol*. 2004 May;45(5):606-12.
 54. 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.
 55. Richter J, Wagner U, Kononen J, et al. High-throughput tissue microarray analysis of cyclin E gene amplification and overex-

- pression in urinary bladder cancer. *Am J Pathol.* 2000;157:787-94.
56. García del Muro X, Condom E, Vignes F, et al. p53 and p21 Expression Levels Predict Organ Preservation and Survival in Invasive Bladder Carcinoma Treated with a Combined-Modality Approach. *Cancer.* 2004;100(9):1859-67.
 57. 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.
 58. 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.
 59. Orlow 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.
 60. 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 Oct;148(4):1149-51.
 61. King ED, Matteson J, Jacobs SC, et al. Incidence of apoptosis, cell proliferation and bcl-2 expression in transitional cell carcinoma of the bladder: association with tumor progression. *J Urol.* 1996 Jan;155(1):316-20.
 62. 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.
 63. 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 Jul;24(7):772-8.
 64. Cohen MB, Griebing TL, Ahaghotu CA, et al. Cellular adhesion molecules in urologic malignancies. *Am J Clin Pathol.* 1997;107:56-63.
 65. Okegawa T, Li Y, Pong RC, et al. Cell adhesion proteins as tumor suppressors. *J Urol.* 2002;167:1836-43.
 66. Birchmeier W, Behrens J. Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1198:11-26.
 67. Jou TS, Stewart DB, Stappert J, et al. Genetic and biochemical dissection of protein linkages in the cadherin-catenin complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:5067-71.
 68. 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.
 69. García del Muro X, Torregrosa A, Muñoz J, et al. Prognostic value of the expression of E-cadherin and b-catenin in bladder cancer. *Eur J Cancer.* 2000;36:357-62.
 70. 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.
 71. 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.
 72. Underwood M, Bartlett J, Reeves J, et al. C-erb-B2 gene amplification: a molecular marker in recurrent bladder tumors? *Cancer Res.* 1995;55:2422-30.
 73. Czerniak B, Deitch D, Simmons H, et al. Ha-ras gene condon 12 mutation and DNA ploidy in urinary bladder carcinoma. *Brit J Cancer.* 1990;62:762-5.
 74. 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.
 75. O'Brien T, Cranston D, Fuggle S, et al. Different angiogenic pathways characterize superficial and invasive bladder cancer. *Cancer Res.* 1995;55:510-3.
 76. Crew JP, O'Brien T, Bradburn M, et al. Vascular endothelial growth factor is a predictor of relapse and stage progression in superficial bladder cancer. *Cancer Res.* 1997;57:5281-5.

Patología del cáncer de vejiga

J. SANZ ORTEGA

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos. Universidad Complutense de Madrid

RESUMEN

Es preciso conocer la anatomía de las diversas regiones de la vejiga, y las lesiones benignas que en una muestra pequeña pueden semejarse al carcinoma urotelial. La identificación de las lesiones planas con atipia y carcinoma "in situ" (CIS) es un problema frecuente, que exige conocer las variantes morfológicas de CIS y el uso en ocasiones de un panel inmunohistoquímico con p53, CK20 y CD44. La clasificación OMS/ISUP 2004 ha mejorado la clasificación de las lesiones papilares no invasoras y su relevancia clínica. La neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno es una lesión prácticamente benigna con escasa capacidad de progresión y mortalidad, pero que sí recidiva frecuentemente. Los carcinomas de bajo grado progresan en un 10% y su mortalidad es del 5%, siendo importante determinar el tamaño ya que si es mayor a 3 cm, ese riesgo es mayor. Los carcinomas de alto grado no invasores se diagnostican cuando el componente de alto grado es superior al 5% del tumor. Cualquier lesión papilar puede tener un patrón de crecimiento invertido que hay que reconocer y no sobrediagnosticar infiltración. La infiltración de la lámina propia es quizás el campo que más discrepancias origina, incluso entre patólogos expertos. Los principales errores "T1 Pitfalls" son corte tangencial, artefacto térmico, CIS en Von Brun o inflamación. Los criterios de infiltración consisten en identificar algunas de las siguientes características: pequeños nidos "finger-like", células sueltas, diferenciación paradójica (los grupos infiltrantes son más pleomórficos que los adyacentes), artefacto retracción y cambio estromal. La subestadificación de T1 en función del nivel de lámina propia infiltrado es poco reproducible. La infiltración de la capa muscular propia es el parámetro de mayor relevancia clínica, con grado de desmoplasia y destrucción muscular variable. De las variantes morfológicas de carcinoma urotelial con significación clínica, destacamos la variante en nidos ("nested"), de aspecto anodino y comportamiento agresivo; la variante micropapilar con frecuente infiltración muscular y angioinvasión; "linfopitelioma-like" con mejor pronóstico o el carcinoma sarcomatoide. La diferenciación glandular es relativamente frecuente. Finalmente, destacamos como novedades en el año 2012, marcadores

ABSTRACT

We need to know the anatomy of different regions of the bladder, and some benign lesions that may resemble urothelial carcinoma in a small sample. Distinguishing flat lesions with atypia from carcinoma "in situ" (CIS) is a common problem, which requires knowledge of the morphological variants of CIS and sometimes the use of an immunohistochemical panel with p53, CK20 and CD44. The WHO / ISUP 2004 improved classification of non invasive papillary lesions and their clinical relevance. The papillary urothelial neoplasm of low malignant potential is virtually benign with little capacity for progression or mortality, but frequent relapse.

The low-grade carcinomas progress by 10% and 5% mortality. If size is greater than 3 cm, the risk is higher. High grade carcinoma is diagnosed when the high-grade component is more than 5% of the tumor. Any papillary lesion can have an inverted growth pattern that must be recognized and not overdiagnose infiltration.

The lamina propria infiltration is perhaps the area that causes more disagreements, even among expert pathologists. Major T1 Pitfalls are tangential, thermal artifact, CIS Von Brun or inflammation. T1 infiltration criteria are: small nests "finger-like", single cells, paradoxical differentiation (infiltrating groups are more pleomorphic than adjacent), stromal changes and retraction artifact. The infiltration of the muscular layer is the most clinically relevant parameter, with a variable degree of muscle destruction or desmoplasia. Morphological variants of urothelial carcinoma with clinical significance are: the "nested" variant, bland-looking with an aggressive behavior, micropapillary variant with frequent muscle infiltration and vascular invasion; "lymphoepithelioma-like" with better prognosis or sarcomatoid Carcinoma. Glandular differentiation is relatively common. Finally, new immunohistochemical markers are GATA3 (a sensitive and specific marker for urothelial carcinoma), PAX8, hKIM1 useful for the differential diagnosis of nephrogenic adenoma or SPINK1 as a poor prognostic factor in urothelial cancer.

inmunohistoquímicos como GATA3 como nuevo marcador sensible y específico de carcinoma urotelial, PAX8, hKIM1 en el diagnóstico diferencial del adenoma nefrogénico o SPINK1 como factor de mal pronóstico en cáncer urotelial.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de vejiga. Infiltración de la lámina propia. Marcadores inmunohistoquímicos.

KEY WORDS: *Bladder cancer. The lamina propria infiltration. Immunohistochemical markers.*

ANATOMÍA

El cáncer de vejiga es el séptimo cáncer más común en todo el mundo, 90% son de origen urotelial, con mayor incidencia en varones (3:1), más común después de los 60 años. El tabaquismo, colorantes de anilina y enzimas aromáticas, la inflamación crónica o infecciones por esquistosoma o HPV influyen en su etiopatogenia.

Es preciso comenzar por conocer la anatomía (Fig. 1) de las diversas regiones de la vejiga y variantes anatómicas (1,2). El epitelio de revestimiento, la lámina propia con la muscularis mucosae, la capa muscular propia y la adventicia, muestran discretas variaciones entre diferentes regiones vesicales. El grosor del urotelio varía, sobre todo en vejigas distendidas, pero lo más importante es la variabilidad en grosor de la lámina propia que es más delgada en el trígono y cuello vesical, la variabilidad de la muscularis mucosae, con vasos de mediano calibre intercalados que pueden facilitar su reconocimiento. La muscularis mucosae a veces muestra cambios hiperplásicos y la posible presencia de grasa o células paraganglionares a nivel de lámina propia. La diferenciación por inmunohistoquímica entre muscularis mucosae y muscular propia con smoothelina tiene importantes limitaciones que hace que no sea empleada en la práctica clínica en muchos centros (1,3).



Fig. 1.

LESIONES BENIGNAS TUMOR-LIKE

Las lesiones benignas (1,2,4) que más frecuentemente plantean problemas de diagnóstico diferencial con neoplasias y originan consultas a patólogos de referencia son las siguientes:

—*Malacoplaquia* (5) y *granulomas* (tuberculosis, secundarios a terapia con BCG, instrumentalización, etc.): las lesiones granulomatosas pueden plantear problemas en ocasiones sobre todo en muestras pequeñas, por sus células epitelioides, fáciles de resolver con técnicas de inmunohistoquímica o con un cuidadoso examen morfológico (p. ej. observan cuerpos de Michaelis Gutman en malacoplaquia).

—*Metaplasia intestinal, cistitis glandularis y polipoide*. Los nidos de von Brun, cistitis quística y cistitis glandularis son un espectro continuo de lesiones reactivas que pueden en ocasiones imitar al carcinoma vesical. Si se asocia a la cistitis glandularis una metaplasia intestinal con células caliciformes el diagnóstico diferencial puede incluir adenocarcinoma (6). En estas lesiones las mitosis son muy raras comparado con adenocarcinomas. La cistitis polipoide, también en contexto inflamatorio, plantea a veces imágenes que pueden confundir al clínico, pero los ejes fibrosos son diferentes en anchura y densidad de los de las papilas neoplásicas y el diagnóstico diferencial histopatológico es más sencillo (7).

—*Metaplasia/adenoma nefrogénico*. Lesión benigna con patrón de crecimiento tubular, glandular o papilar, en muchos casos secundario a lesión urotelial, con un amplio espectro morfológico. Suele tener gruesa membrana basal y atipia degenerativa. Puede confundirse con adenocarcinoma o carcinoma urotelial con diferenciación glandular. Expresan PAX2 y PAX8 y también pueden expresar marcadores prostáticos (PSA; racemasa) por lo que no hay que confundirlo con infiltración por un adenocarcinoma de próstata.

—*Tumor miofibroblástico inflamatorio* (8). También conocido como pseudotumor inflamatorio, puede imitar el carcinoma sarcomatoide o sarcomas. Muchos ocurren posoperatorios, tras instrumentalizaciones previas, pero también ocurren de novo. La delicada vascularización, la cromatina fina y dispersa con macronucleolos disseminados, presencia de eosinófilos y plasmáticas y la positividad inmunohistoquímica para ALK en 2/3 de los casos facilitan el diagnóstico diferencial.

—*Endocervicosis, endometriosis y otros restos mullerianos* son raros pero su reconocimiento puede ser problemático (9).

—*Reacciones estromales*, de diversos tipos.

LESIONES PLANAS (1,2,4,10)

Las biopsias de pared vesical se toman generalmente por uno de los siguientes motivos: seguimiento de carcinoma papilar, mapeo peritumoral, pacientes con riesgo de cáncer, citología o test de cribado (p. ej. Urovysion) positivos o en pacientes sintomáticos sin respuesta a tratamiento. Las categorías de lesiones planas actualmente aceptadas por OMS/ISUP son: urotelio normal, hiperplasia urotelial y lesiones con atipia urotelial. Estas últimas son las más importantes e incluyen la atipia reactiva, la displasia urotelial (lesión intraurotelial de bajo grado) y carcinoma in situ (CIS o lesión intraurotelial de alto grado). Es preciso identificar correctamente las lesiones de CIS por sus implicaciones clínicas: frecuente multifocalidad y hasta ½ se hacen infiltrantes a 5 años. El CIS de novo tiene menor riesgo de progresión que el asociado a carcinoma papilar. Para diagnosticar correctamente CIS es preciso conocer los distintos patrones (Fig. 2), no solo los más frecuentes pleomórfico o denudado. El tamaño nuclear, pleomorfismo, pérdida de polaridad y frecuentes mitosis suelen ser suficientes, pero en caso de duda se puede hacer un panel de inmunohistoquímica con p53, CD20 y CD44. En CIS la mayoría de las células expresan tinción nuclear de p53 y citoplasmática de CD20, perdiendo CD44. En lesiones benignas CD20 está solo en las células más superficiales del urotelio y pocas células tienen p53.

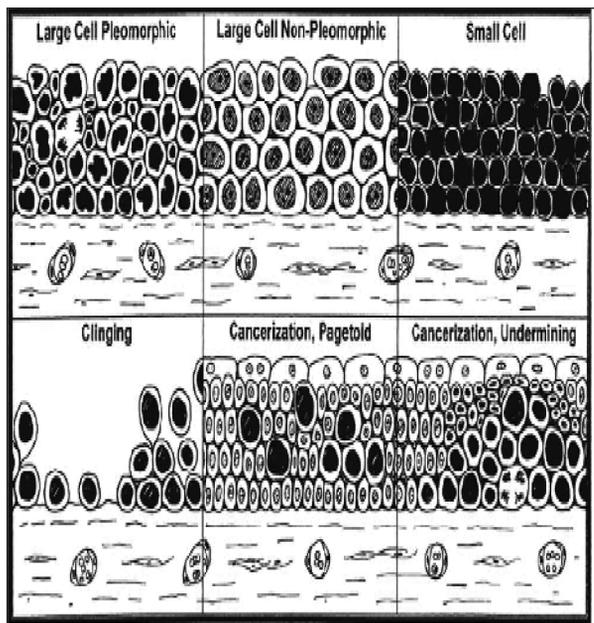


Fig. 2. Tipos de CIS. J Epstein and V Reuter (1) (con permiso).

Son motivos de errores de interpretación y hay que prestar especial cuidado a la valoración de atipia con presencia de marcada inflamación o atipia asociada a tratamiento con BCG. También es problemática la afectación por CIS de los nidos de von Brunn, que puede malinterpretarse como infiltración.

LESIONES PAPILARES NO INVASORAS (1,2,4)

Las nuevas normas de clasificación OMS/ISUP 2004 (Tabla I) ha mejorado su relevancia clínica. Se clasifican en cuatro categorías: papiloma, NUPBPM (neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno), carcinoma papilar de bajo grado y carcinoma papilar de alto grado. El papiloma es una lesión benigna aunque con cierta capacidad de recidiva. NUPBPM es una lesión prácticamente benigna con escasa capacidad de progresión (4%) y mortalidad (1%), pero que sí recidiva en un 35-70% de los casos. Los más frecuentes dentro de las lesiones papilares no invasoras son los carcinomas de bajo grado que progresan 10% y con mortalidad del 5%, en los que es importante determinar el tamaño ya que si es mayor a 3 cm, ese riesgo es mayor. Los carcinomas de alto grado no invasores son menos frecuentes y se diagnostican cuando el componente de alto grado es superior al 5% del tumor. La distinción entre bajo y alto grado es a veces complicada y valorar la actividad mitótica es una de las características microscópicas más útiles en esos casos.

Es importante destacar que cualquiera de estas cuatro lesiones puede tener un patrón de crecimiento invertido. Es muy importante en esos casos reconocerlos y no sobrediagnosticar infiltración (11). El papiloma invertido tiene dos variantes, la trabecular que es más frecuente y la glandular.

INFILTRACIÓN DE LÁMINA PROPIA Y CAPA MUSCULAR PROPIA, ANGIOINVASIÓN Y MARGEN

Identificar cuándo está infiltrando la lámina propia un tumor urotelial es quizás el campo que más discrepancias origina, incluso entre patólogos expertos. Los carcinomas que infiltran (son T1 en TMN) son en un 90% de alto grado y en un 10% de bajo grado. La microinvasión se define cuando es menor a 2 mm. Los principales errores “T1 Pitfalls” son corte tangencial, artefacto térmico, CIS en Von Brun o inflamación. Los criterios de infiltración consisten en identificar algunas de las siguientes características: pequeños nidos “finger-like”, células sueltas, diferenciación paradójica (los grupos infiltrantes son más pleomórficos que los adyacentes), artefacto retracción y cambio estromal. La subestadificación de T1 en función del nivel de lámina propia infiltrado es poco reproducible, ya hemos comentado que la inmunohistoquímica con Smoothelina para diferenciar la muscularis mucosae es útil solo ocasionalmente. Probablemente, si se establecen criterios más fiables para diferenciar aquellos que infiltran la zona más superficial de los que atraviesan ampliamente

TABLA I
CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES DEL TRACTO URINARIO (OMS)

<i>–Tumores uroteliales</i>		<i>–Tumores neuroendocrinos</i>	
<i>Carcinoma urotelial infiltrante</i>	8120/3	Carcinoma de células pequeñas	
Con diferenciación escamosa		Carcinoide	
Con diferenciación glandular		Paraganglioma	
Con diferenciación trofoblástica			
Anidado		<i>Tumores melanocíticos</i>	
Microcístico		Melanoma maligno	
Micropapilar	8131/3	Nevus	
Pseudolinfoepitelioma	8082/3		
Pseudolinfoma		<i>–Tumores mesenquimales</i>	
Plasmocitoide		Rabdomiosarcoma	
Sarcomatoide	8122/3	Leiomiomasarcoma	
Células gigantes	8031/3	Angiosarcoma	
Indiferenciado	8020/3	Osteosarcoma	
<i>Neoplasias uroteliales no-invasivas</i>		Histiocitoma fibroso maligno	
Carcinoma urotelial <i>in situ</i>	8120/2	Leiomioma	
Carcinoma urotelial papilar no invasivo, alto grado	8130/23	Hemangioma	
Carcinoma urotelial papilar no invasivo, bajo grado	8130/21	Otros	
Neoplasia urotelial papilar no invasivo de bajo potencial de malignidad	8130/1	<i>–Tumores hematopoyéticos y linfoides</i>	
Papiloma urotelial	8120/0	Linfoma	
Papiloma urotelial invertido	8121/0	Plasmocitoma	
<i>–Neoplasias escamosas</i>		<i>–Tumores varios</i>	
Carcinoma de células escamosas	8073/3	Carcinoma de las glándulas de Skene, Cowper y Littre	
Carcinoma verrucoso	8051/3	Tumores metastásicos e infiltrativos de otros órganos	
Papiloma de células escamosas	8052/0		
<i>–Neoplasias glandulares</i>			
Adenocarcinoma	8140/3		
Entérico			
Mucinoso	8480/3		
De células en anillo de sello	8490/3		
De células claras	8310/3		
Adenoma vellosa	8261/0		

la muscularis mucosae, tendría relevancia clínica. Microinvasión se define como infiltración menor a 2 mm. Por otro lado, la presencia de grupos neoplásicos entre fascículos de muscular propia deben clasificarse como T2.

La infiltración de la capa muscular propia es probablemente el parámetro de mayor relevancia clínica. El grado de desmoplasia y destrucción muscular es variable en distintos tumores. Invasión de grasa puede verse en lámina propia y no quiere decir que la neoplasia ha atravesado toda la capa muscular. Diferenciar el nivel de infiltración en T2a y b solo puede hacerse de manera fiable en cistectomía.

La angioinvasión es una variable que puede ser complicada de identificar en ocasiones, pero que tiene importancia pronóstica si se evita el sobrediagnóstico de angioinvasión por artefacto de retracción. La inmunohistoquímica con marcadores endoteliales puede resolver dudas puntuales.

El margen positivo se ve en un 4% de las cistectomías y debe ser reportada su negatividad o positividad. Habitualmente se valora en intraoperatoria el margen ureteral, con menos frecuencia el uretral. La congelación puede producir un falso aspecto atípico en el urotelio y algunas variantes como la plasmocitoide pueden simular células inflamatorias. Utilizar los linfocitos como referencia para comparar con el tamaño de las células uroteliales es importante. En la cistectomía debe valorarse el margen distal y de tejidos blandos.

VARIANTES MORFOLÓGICAS CON SIGNIFICACIÓN CLÍNICA (FIG. 3) (12)

1. *Variante en nidos*, “*nested*”: de aspecto anodino o “bland”, no hay que confundir con cistitis, adenoma

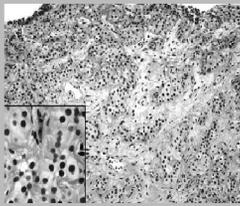
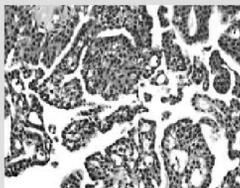
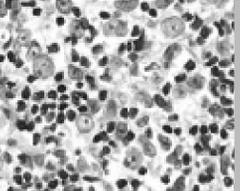
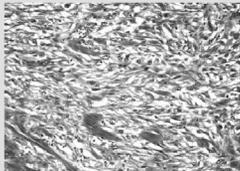
Variantes morfológicas con significación clínica		Patólogo	Implicación clínica
"nested"		"bland", Dd con cistitis, adenoma nefrogénico o nidos de Von Brun. Frecuente invasión MP	No diagnóstico de malignidad
Micropapilar		1%, varón 5:1, 95% invaden MP. Frecuente angioinvasión. Dd en metástasis con Ca de Ovario	Mal ptco. Rebiopsiar si poca MP. Cistectomía en T1Ta?
Linfoepitelioma like		Total o focal. Sincitial. Mayoría pT2. Dd linfoma	Ptco mejor en puros. Mejor respuesta a terapia sistémica
Sarcomatoide		Con componente epitelial aunque sea por IHQ. También hay sarcomas primarios aunque más raros	Estadio avanzado y mal ptco. No tto uniforme

Fig. 3. Variantes morfológicas con significación clínica.

nefrogénico o nidos de Von Brun, pero con comportamiento agresivo. Frecuente invasión de capa muscular propia (MP).

2. *Variante micropapilar*. Se da en un 1%, varón 5:1, puede verse en cualquier tipo de lesión urotelial, invasora o no invasora. El carcinoma micropapilar es importante porque en un 95% invaden MP y frecuentemente tienen angioinvasión. Es habitual el artefacto de retracción. El diagnóstico diferencial incluye metástasis de carcinoma de ovario. En algunos centros realizan cistectomía en T1 Ta o plantean rebiopsiar si no se objetiva la infiltración de MP y no está ampliamente representada.

3. *"Linfoepitelioma-like"*. Puede ser una diferenciación total o focal dentro de un tumor más convencional en otras áreas, deben ser células epiteliales de aspecto sincitial y un denso infiltrado linfocitario. La mayoría son pT2 aunque aquí ocurre lo contrario que en la variante anterior; dado el mejor pronóstico de las formas puras, se plantea en ellas no hacer cistectomía en algunos T2. Hay que considerar el linfoma en el diagnóstico diferencial. Mejor respuesta a terapia sistémica.

4. *Carcinoma sarcomatoide*. Tumor de aspecto mesenquimal con componente epitelial aunque sea solo

por IHQ. También hay sarcomas primarios aunque más raros. Suelen presentarse en estadio avanzado y tener mal pronóstico. Expresión de p63 y de queratinas de alto peso molecular.

5. *Carcinoma urotelial con diferenciación glandular no invasor "in situ"*. Es relativamente frecuente. No tiene peor pronóstico pero es frecuente asociación con la presencia de CIS.

6. *Adenocarcinoma infiltrante* (13). 2,5% de los casos. Solo se debe diagnosticar si prácticamente todo el tumor es glandular, sino el diagnóstico debe ser de carcinoma urotelial con diferenciación glandular. Es frecuente su asociación con esquistosomiasis en otros países. Si es puro tiene peor pronóstico que un carcinoma urotelial equivalente.

7. *Otros*. Hay numerosas entidades más raras, unas benignas y otras malignas que se diagnostican conociendo su morfología y con uso de técnicas de IHQ: Adenocarcinoma de células Claras (14), carcinoma con estroma mixoide, rico en lípidos, adenoma nefrogénico, etc.

Los carcinomas uroteliales pueden tener un componente con diferenciación glandular o diferenciación escamosa, con cierta frecuencia y en esos casos no sue-

len tener asociado un peor comportamiento para la mayoría de autores. El carcinoma de células pequeñas se da en un 40-50% asociado a carcinoma urotelial normal o variantes. Es útil demostrar la presencia un alto índice proliferativo (80-90%) y TTF1 es positivo en un 40%, sin que indique metástasis de pulmón. El diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma de próstata de alto grado con carcinoma urotelial, se basa en un panel IHQ: PSA, p63, HMWCK, aunque más recientemente han aparecido nuevos marcadores que luego comentaremos.

ESTADIFICACIÓN

En biopsia transuretral (RTU) hay que dar el grado OMS/ISUP para tumores no invasivos y documentar con la máxima precisión posible la profundidad de infiltración según los criterios comentados con anterioridad.

En cistectomías la profundidad de invasión es el dato clave. Hay que detallar si solo infiltra la zona superficial (mitad interna) de la capa muscular propia o si llega a la mitad externa y a la grasa perivesical u órganos adyacentes (ver TNM) (15). La invasión del estroma prostático es enfermedad pT4a y la invasión de un tumor que afecta a la uretra prostática es estadiada para origen uretral.

NOVEDADES 2012

Las principales novedades en el año 2012, que nos parecen más relevantes, serían:

—En el campo de la inmunohistoquímica se han propuesto numerosos marcadores que podrían desempeñar una función como herramientas diagnósticas útiles en la clínica. De ellos destacamos:

- GATA3, gran impacto como nuevo marcador sensible y específico de carcinoma urotelial, útil en tumores de origen incierto (16,17).
- CD44 en el diagnóstico diferencial de lesiones planas (10). Se pierde su expresión en CIS.
- PAX8, hKIM1 en el diagnóstico diferencial del adenoma nefrogénico (18).
- SPINK1 como factor de mal pronóstico en cáncer urotelial (19).

—El virus HPV no se asocia a carcinoma escamoso de vejiga, pero sí al originado en vejiga neurógena (20).

—El carcinoma urotelial micropapilar no invasor (el patrón micropapilar puede verse en neoplasias invasoras y no infiltrantes) tiene un curso clínico similar a CIS o carcinoma papilar de alto grado no invasor (21).

—mTOR como diana terapéutica en la variante plasmocitoide de carcinoma urotelial.

—HER2 como diana terapéutica: 10% de los carcinomas tienen amplificado el gen, siendo más frecuente en patrón micropapilar (2).

CORRESPONDENCIA:

J. Sanz Ortega
Servicio de Anastomía Patológica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: jsanzo@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Epstein J, Reuter V, Amin MB. Biopsy interpretation of the bladder. 2nd edit. Lippincott Williams and Wilkins. 2010.
2. Amin MH, MCKenney, Tickoo SK, Reuter V. Diagnostic Pathology genitourinary. Lippincott Williams and Wilkins. 2010.
3. Paner GP, Shen S, lapentino S, et al: Diagnostic utility of antibody to smoothelin in the disctinction of muscularis propria from muscularis mucosae of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(1):91-8.
4. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon. 2004.
5. Stanton MJ, Maxted W. Malacoplakia: a study of the literature and current concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Urol.* 1981;125(2):139-46.
6. Young RH, Bostwick DG. Florid cystitis glandularis of intestinal type with mucin extravasation: a mimic of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(12):1462-8.
7. Cheng L, Lopez-Beltran A, Bostwick DG. Bladder Pathology. John Wiley & Sons. 2012.
8. Lane Z. Polypoid/papillary cystitis: a series of 41 cases misdiagnosed as papillary neoplasia. *Am J Surg pathol.* 2008;32(5):758-64.
9. Clement PB, Young RH. Endocervicosis of the urinary bladder. A report of six cases of a benign mullerian lesion that may mimic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(6):533-42.
10. Hodges KB, Lopez-Beltran A, Davidson DD, et al. Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder: clinicopathologic and molecular features. *Hum Pathol.* 2010 Feb;41(2):155-62.
11. Amin MB, Gómez JA, Young RH. Urothelial transitional cell carcinoma with endophytic growth patterns: problems associated with assesment of invasión in 18 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(9):1057-68.
12. Westfall DE, Folpe AL, Paner GP, et al: Utility of a comprehensive immunohistochemical panel in diagnosis of spindle cell lesions of the bladder. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(1):99-105.
13. Zagloul MS, Nouh A, Nazmy M, et al. Long term results of primary adenocarcinoma of the bladder. *Urol Oncol.* 2006;24(1):13-20.
14. Oliva E, Amin MB, Jimenez R, et al: Clear cell carcinoma of the bladder. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(2):190-7.
15. American Joint Committee on cancer. AJCC cáncer staging manual. 7th edition, New York, Springer. 2009.
16. Liu H, Shi J, Wilkerson ML, et al: Immunohistochemical Evaluation of GATA3 Expression in Tumors and Normal Tissues. A Useful Immunomarker for Breast and Urothelial Carcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2012;138:57-64.
17. Chang A, Amin A, Gabrielson E, et al. Utility of GATA3 immunohistochemistry in differentiating urothelial carcinoma from prostate adenocarcinoma and squamous cell carcinomas of the uterine cervix, anus, and lung. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(10):1472-6.
18. Mohanty SK, Nalan Nese N, Amin M, et al: Expression of novel renal tubular associated markers in nephrogenic adenoma (na) of the urothelial tract: potential utility in distinction from its malignant mimics. *Mod Pathol.* 2012;25:S2 suppl.
19. Rink M, Park K, Volkmer BG, et al. Loss of SPINK1 expres-

- sion is associated with unfavorable outcomes in urothelial carcinoma of the bladder after radical cystectomy. *Urol Oncol*. 2012;S1078-439.
20. Blochin EB, Park KJ, Tickoo SK, et al. Urothelial carcinoma with prominent squamous differentiation in the setting of neurogenic bladder: role of human papillomavirus infection. *Mod Pathol*. 2012 Nov;25(11):1534-42.
 21. Amin A, Epstein JI. Noninvasive micropapillary urothelial carcinoma: a clinicopathologic study of 18 cases. *Hum Pathol*. 2012 Dec;43(12):2124-8.
 22. Ching CB, Amin MB, Tubbs RR, et al. HER2 gene amplification occurs frequently in the micropapillary variant of urothelial carcinoma: analysis by dual-color in situ hybridization. *Mod Pathol*. 2011;24(8):1111-9.
 23. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma. *Mod Pathol* 22; suppl 2: S96, 2009.

Tratamiento conservador del cáncer de vejiga

J. R. PASTOR PEIDRO, J. LÓPEZ TORRECILLA

Servicio Oncología Radioterápica-ERESA. Hospital General Universitario. Valencia

RESUMEN

La cistectomía radical es el tratamiento de referencia en el cáncer de vejiga infiltrante y aunque es efectiva no está exenta de morbilidad y alteración en la calidad de vida. Por ello se han estudiado tratamientos alternativos, cuyo objetivo es preservar la vejiga con un control de la enfermedad similar al de la cirugía. Estos tratamientos son la RTU exclusiva (resección transuretral), la quimioterapia (QT) exclusiva y la radioterapia (RT) exclusiva o asociada de forma concomitante a la QT. Del análisis de los diferentes estudios, la estrategia con mejores resultados ha sido la terapia trimodal conservadora que combina la RTU y la RT + QT. Esta estrategia logra, con unas tasas de toxicidad bajas, unas cifras de respuesta completa del 61-83%, de supervivencia global a 5 años del 45-65% con una conservación vesical de 45-83%. La supervivencia enfermedad específica a 5 años oscila entre 65 y 70%.

PALABRAS CLAVE: Terapia trimodal. Cáncer de vejiga. Conservación vesical.

ABSTRACT

The gold standard treatment for invasive bladder cancer is radical cystectomy, but while effective is not without morbidity besides representing functional deficit. To bladder preservation, there are different studies about alternative treatments and the aim of these treatments is achieve control disease similar to radical surgery. These treatments are TUR alone (transurethral resection), chemotherapy alone (CT) and radiotherapy (RT) alone or concomitant to QT. After analysis of studies, the best performing strategy was bladder preservation trimodal therapy that combines RTU and RT + QT. With low rates toxicity, complete response were 61-83%, overall survival at 5 years were 45-65% with 45-83% of bladder preservation. The specific disease survival at 5 years were between 65% and 70%.

KEY WORDS: Trimodal therapy. Bladder cancer. Bladder preservation.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el tratamiento estándar (nivel 1 de evidencia) del carcinoma de células transicionales infiltrante de vejiga continua siendo la cistectomía radical, obteniendo un control local a 5 años de hasta el 80-90% y de supervivencia global (SG) a 5 años del 36-60% (1). Sin embargo, hay que tener en cuenta las complicaciones quirúrgicas asociadas (hemorragias, infecciones, linfocelos, obstrucciones intestinales, etc.) (2), incluso con la realización de neovejigas (estenosis, pielonefritis, fístulas, pro-

blemas de continencia, etc.) además del impacto sobre la calidad de vida que supone la derivación urinaria y la disfunción eréctil generalmente asociada. Es por ello que basándose en el tratamiento órgano-conservador de otras patologías como la mama, cabeza y cuello, etc., en las dos últimas décadas, principalmente, se han desarrollado esquemas de tratamiento encaminados a la conservación vesical, con el objetivo de proporcionar cifras de control, al menos similares a la cistectomía y sin comprometer la supervivencia. Estos tratamientos son la resección transuretral (RTU), la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT).

TRATAMIENTOS ÓRGANO CONSERVADORES

RTU EXCLUSIVA

La opción de RTU como monoterapia se plantea a raíz de detectar en las piezas de cistectomía de pacientes tras RTU la ausencia de tumor (T0), pensándose que un subgrupo de pacientes podrían estar siendo sobretratados. Según diferentes series, esta tasa de T0 tras RTU exclusiva es de 11-20,1% y en el subgrupo de pacientes T2 en los que la RTU ha sido completa, esta tasa puede aumentar a 31,3% (3). Esto significa que en principio, hasta 1/3 de los pacientes con tumores infiltrantes precoces podrían ser tratados, teóricamente, de forma conservadora únicamente con RTU.

Varios estudios, 2 de ellos prospectivos, analizan los resultados de esta opción conservadora:

—En 2010, Solsona y cols. (4) publicaron los resultados de su serie prospectiva de 133 pacientes con tumores infiltrantes sin hidronefrosis a los que se les realizó una RTU completa y posteriormente 5 o más biopsias de la muscular subyacente o incluso de la grasa. Los pacientes incluidos fueron aquellos en los que estas biopsias resultaron negativas. Todos los pacientes tenía un mínimo de seguimiento de 15 años. Los resultados obtenidos a 15 años son un 24,8% de SG, un 79,5% de supervivencia cáncer específica, una supervivencia libre de progresión con vejiga preservada de 57,8% y una supervivencia libre de progresión local con vejiga preservada de 61,9%.

—La experiencia del Memorial Sloan Kettering fue publicada en 2001 (5) y dentro de su serie, analizan de forma prospectiva 99 pacientes sometidos a una RTU completa y una segunda RTU en la que no había tumor (T0) o solo no infiltrante (T1). El seguimiento mínimo fue de 10 años. Los datos a 10 años fueron de 76% de supervivencia cáncer específica, un 57% de preservación vesical y un 34% de recaídas locales músculo-invasivas.

—Por último, en 2007 se publica la serie del MD Anderson (6) en la que 27 pacientes fueron sometidos al mismo protocolo de conservación que los pacientes del Memorial Sloan Kettering y los resultados que obtuvieron son un 55% de recurrencias vesicales y una preservación vesical del 70%.

Otras series retrospectivas pueden consultarse en la tabla I.

TABLA I

RESULTADOS DE TRATAMIENTO DE SERIES RETROSPECTIVAS TRATADOS CON RTU EXCLUSIVA

Autor	n	Supervivencia cáncer específica a 5 años		
		Total	cT2a	cT2b
Flocks	126	53%	54%	43%
Milner	190	53%	57%	23%
O'Flynn	123	52%	59%	20%
Henry	43	52%	63%	38%
Kondas	27	48,8%	54,6%	20%

A la vista de estos resultados, la RTU puede utilizarse como tratamiento exclusivo en un subgrupo de pacientes con cáncer de vejiga infiltrante. Los pacientes en principio candidatos a este tratamiento deberían cumplir los siguientes criterios: pacientes con tumores clínicamente órganoconfinados y que tras una primera RTU completa, la segunda RTU con biopsias de la capa muscular del lecho tumoral sea negativa o con tumor residual superficial. Deben ser solitarios, tener un tamaño < 2-3 cm y no asociar carcinoma in situ ni hidronefrosis. Cuando se cumplen estos criterios, las cifras de supervivencia enfermedad específica son aproximadamente 76-79%, muy cercanas a las que se consiguen con otros tratamientos como la cistectomía o la terapia trimodal (1).

QT EXCLUSIVA

El uso de QT exclusiva no es una opción en el tratamiento conservador del cáncer de vejiga. Únicamente se considera útil asociada a otros tratamientos de la vejiga, tales como la cistectomía o la RT. Esta afirmación se basa en los diferentes estudios de QT neoadyuvante a la cirugía en los que se reporta la tasa de T0 (respuestas completas) detectada en la cirugía. Así en 2003 Grossman y cols. (7) publicaron un estudio aleatorizado sobre 317 pacientes con carcinomas vesicales infiltrantes, en los que a 154 se les realiza cistectomía y a 153 se añade, de forma neoadyuvante a la cistectomía, 3 ciclos de QT según esquema M-VAC (metrotexate/vinblastina/doxorubicina y cisplatino). La tasa de T0 fue de 38% en el brazo de QT frente a 15% en el brazo de cistectomía exclusiva ($p < 0,001$). En otros estudios de QT neoadyuvante a la cirugía, con diferentes esquemas de QT basados en cisplatino, las tasas de T0 que se obtienen oscilan entre el 17 y el 25% (1). Estas cifras son claramente insuficientes e inferiores a las tasas de respuestas completas que se obtienen con la asociación con otros tratamientos, por ello no se aconseja la QT en monoterapia como tratamiento conservador.

RT EXCLUSIVA

Esta técnica, de forma aislada, se utiliza desde hace 50 años y clásicamente se ha reservado a pacientes inoperables (por edad, comorbilidad, etc.) o a pacientes irrecables, bien con intención radical o bien con intención paliativa generalmente hemostática.

En pacientes con intención radical, la RT exclusiva alcanza tasas de respuesta completa que oscilan entre el 60-70%, unas tasas de control local a 5 años del 30-50% y una SG a 5 años en torno al 25-45%.

En cuanto a su comparación con la cistectomía, no hay ningún estudio aleatorizado que compare la cistectomía frente a la RT exclusiva o asociada a la QT. Únicamente 4 estudios aleatorizados comparan RT neoadyuvante + cistectomía frente a RT exclusiva (reservando la cistectomía como tratamiento de rescate en las recidivas) (Tabla II).

TABLA II
ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE RT NEOADYUVANTE + CISTECTOMÍA VS. RT EXCLUSIVA

	<i>n</i>	<i>RT neoadyuvante + cistectomía</i>	<i>RT exclusiva (cistectomía de rescate)</i>	<i>Conclusiones</i>
Miller LS (1977) (8) MD Anderson Cancer Center	67	N = 35 Supervivencia 5a: no reportada	N = 32 Supervivencia 5a: 22%	Sí diferencias significativas en supervivencia a favor de RT + cistectomía
Cutler SD (1983) (1) NCI	72	N = 37 Supervivencia 5a: 27% Metástasis 5a: 38%	N = 35 Supervivencia 5a: 40% Metástasis 5a: 31%	No diferencias significativas en supervivencia ni en metástasis
Sell A (1991) (9) Danish Vesical Cancer Group	183	N = 88 Metástasis a 5a: 32%	N = 95 28% cistectomías rescate Metástasis a 5a: 34%	No diferencias significativas en supervivencia ni en metástasis
Horwich A (1995) (10) Royal Marsden	189	N = 98 Supervivencia 5a: 40% Supervivencia 10a: 19%	N = 91 Supervivencia 5a: 28% Supervivencia 10a: 15%	No hubo diferencias significativas en supervivencia

5a: 5 años)

De estos 4 estudios, solo uno, el del MD Anderson, muestra una mejora significativa de la supervivencia a favor de la RT neoadyuvante + cistectomía. El resto de los estudios no detectaron ninguna diferencia significativa entre los dos brazos. Por tanto sí que parece, que al menos la estrategia de RT exclusiva no parece ser inferior a la cistectomía. De todas maneras, hay que considerar que son estudios antiguos, con escaso número de pacientes y en los que se utilizaba técnicas de RT consideradas actualmente obsoletas (2).

Otras series retrospectivas, han mostrado la utilidad de la RT en el tratamiento conservador del cáncer vesical:

—La Universidad de Erlangen en Alemania (11) fue uno de los centros pioneros en Europa en realizar un tratamiento conservador en el cáncer de vejiga. En su serie, entre 1982 y 1985, trataron 126 pacientes con carcinoma de células transicionales (CCT) de vejiga T1 (de alto riesgo)-T4 con RT exclusiva y obtuvieron un 61% de respuestas completas con una SG a 5 años del 40% y una SG a 5 años con conservación de vejiga del 37%.

—En 2003 se publicaron los resultados de la serie de West Yorkshire (12), en ella de forma retrospectiva se comparaban 302 pacientes tratados con RT exclusiva frente a 96 a los que se les realizaba una cistectomía

radical. No hubo diferencias significativas en la supervivencia de ambos grupos a 5 años (a pesar de que en el grupo de RT, la edad de los pacientes fue significativamente superior) siendo para el grupo de la RT de un 37,4% y para el de la cistectomía del 36,5%. La tasa de cistectomías de rescate en el grupo de RT fue del 18,8%. Una de las críticas de este estudio fue que la cirugía se consideró potencialmente subóptima, lo que podría explicar la baja supervivencia en el grupo de cistectomía.

—Otro estudio británico, publicado en 2008 por la Universidad de St. James's (2), realizó un análisis retrospectivo de 169 pacientes tratados entre el año 1996 y 2000, en los que 72 se sometieron a cistectomía y 97 a RT radical (50-55 Gy en 20 fracciones y RT 2D). La tasa de respuestas completas a los 3 meses de concluir la RT fue del 72,3%, y se realizaron un 17% de cistectomías de rescate. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a SG, supervivencia enfermedad específica y supervivencia libre de recaída a distancia, a pesar de que la edad en el grupo de RT fue significativamente mayor (Tabla III).

En este mismo estudio se recogen los resultados de una cohorte de 76 pacientes más actuales, tratados entre

TABLA III
RESULTADOS ANÁLISIS RETROSPECTIVO QUE COMPARA RT EXCLUSIVA VS. CISTECTOMÍA

	<i>n</i>	<i>SG</i>		<i>SEE</i>		<i>Recurrencia regional/ a distancia</i>
		<i>A 5 años</i>	<i>A 8 años</i>	<i>A 5 años</i>	<i>A 8 años</i>	
RT exclusiva	97	34,6%	17,8%	56,8%	54,9%	34%
Cistectomía	72	41,3%	36,4%	53,4%	53,4%	37,5%

SG: Supervivencia global. SEE: Supervivencia enfermedad específica.

2002 y 2005 con técnicas de RT más modernas, donde la supervivencia enfermedad específica a 2 y 3 años fue del 75,5 y 72,4% respectivamente.

—Por último una serie italiana, publicada por Tonoli y cols. (13) en 2006, incluye a 459 pacientes T1-T4 N0-X M0 (54% T2 y 18% T3-4) tratados con RT exclusiva con unas dosis de 60-70 Gy, aunque con técnicas, que los propios autores definen como simples. La mediana de seguimiento fue de 4,4 años y obtienen a 5 años, una SG de 36%, una supervivencia enfermedad-específica de 56% y una supervivencia libre de fracaso del 33%.

Por tanto, parece que la RT exclusiva es una alternativa útil como tratamiento conservador, aunque no haya estudios comparativos aleatorizados y los publicados hasta ahora no han demostrado diferencias significativas, sin embargo la RT exclusiva queda algo distante de las cifras de control local del 80-90% que se obtiene con la cistectomía.

En un afán por mejorar estos resultados usando la RT como tratamiento conservador exclusivo, se han estudiado otros aspectos como la modificación de la dosis y el fraccionamiento.

Fraccionamientos alterados

Se han explorado diferentes posibilidades:

—*Fraccionamiento acelerado*: el objetivo teórico de este fraccionamiento es vencer la radio-resistencia debida a la repoblación de las células tumorales. En este sentido, Horwich y cols. (14) publicaron en 2005 un estudio aleatorizado fase III sobre 229 pacientes con un CCT de vejiga estadio T2-3, N0-1 M0, en el que 100 pacientes recibieron un tratamiento convencional con 64 Gy en 32 fracciones durante 45 días y en el otro brazo, 129 pacientes recibieron 60,8 Gy en 32 fracciones durante 26 días. En este segundo brazo, la dosis diaria utilizada fue de 1,8 Gy en la primera sesión y 2 Gy en la segunda sesión diaria. En cuanto a resultados de toxicidad, la RT acelerada incrementó de forma significativa la toxicidad aguda intestinal (44 vs 26%, $p = 0,001$) pero no varió la toxicidad vesical ni la rectal crónica. En cuanto a los datos de control, la RT acelerada no mejoró significativamente ni la SG a 3 años (RT acelerada 54% frente 47% en la RT convencional) ni tampoco la supervivencia libre de enfermedad. La conclusión de este estudio fue que la RT acelerada como tratamiento exclusivo, no ha demostrado mejorar la eficacia del tratamiento convencional y sí aumenta la toxicidad intestinal aguda.

Por consiguiente parece evidente que la RT acelerada como tratamiento exclusivo del cáncer de vejiga, no aporta un beneficio clínico e incluso incrementa la toxicidad aguda intestinal.

—*Hipofraccionamiento*: se han publicado pocos estudios con RT hipofraccionada exclusiva. En 1985 se publicó un estudio fase III (15) con escaso número de pacientes, que comparaba 60 Gy a 1,5 Gy/sesión frente a la misma dosis en 2 series (30 Gy a 3 Gy/sesión, 4 semanas de pausa y completaban hasta 60 Gy a 1,5 Gy/sesión). Los resultados de supervivencia a 5 años

fueron de 39 frente a 52% a favor del normofraccionamiento. Además las tasas de toxicidad intestinal y vesical son más altas, por lo que a la vista de los resultados tampoco se recomienda el hipofraccionamiento.

—*Hiperfraccionamiento*: dos estudios antiguos, uno ruso (1991) (16) con 177 pacientes y otro sueco (1994) (17) con 168 pacientes, comparaban un hiperfraccionamiento (con 2-3 sesiones/día) con normofraccionamiento y concluyen que el hiperfraccionamiento parece mejorar el control local y la supervivencia, aunque no de forma significativa. Sin embargo, en 1997 se publica un metanálisis (18) sobre este tipo de fraccionamiento (solo incluye 2 estudios) y se concluye que en vejiga, sí que se produce una mejora significativa tanto en el control local como en la supervivencia. Pero a pesar de los resultados, no hay publicaciones actuales y no parece que el hiperfraccionamiento sea una práctica diaria a día de hoy.

Más recientemente, en 2006, se ha publicado un metanálisis (19) que incluye 15 estudios con diferentes dosis, fraccionamiento e incluso tratamientos combinados con braquiterapia y concluye que no existe ninguna evidencia que apoye el uso de fracciones altas ni del acortamiento del tiempo total de tratamiento y recomienda el uso de un normofraccionamiento (1,8-2 Gy/sesión).

Dosis

A partir de series retrospectivas, se ha comprobado que el control local parece mejorar con dosis superiores a 55-60 Gy, pero esto no se ha podido comprobar con estudios fase III. Sin embargo, el metanálisis mencionado previamente, publicado por Pos y cols. (19) en 2006, sí sugiere que una escalada de dosis tiene un efecto sobre el control local.

TERAPIA CONSERVADORA TRIMODAL (RTU + RT CONCOMITANTE CON QT)

Resultados clínicos

Con el objetivo de mejorar el control clínico que se obtiene con la RT exclusiva y equipararlo al de la cistectomía, pero con la conservación de la vejiga, se ha asociado la QT a la RT. Solo se han publicado 2 estudios aleatorizados que comparan la RT exclusiva frente a la RT+QT:

—El primero, publicado en Canadá en 1996 por Coppin y cols. (20), analizó 99 pacientes sometidos a RT exclusiva o RT neoadyuvante seguida de cistectomía y se aleatorizaron a recibir cisplatino concomitante a la RT o solo RT. La mediana de seguimiento para todo el grupo fue de 6,5 años. La asociación de QT demostró una reducción significativa del 50% en la recidiva pélvica, pero no sobre la tasa de metástasis ni sobre la SG.

—Recientemente en 2012, se han publicado los resultados de un estudio británico (BC2001) (21) con 360 pacientes que fueron doblemente aleatorizados a

recibir o no QT (fluorouracilo + mitomicina C) y a 2 volúmenes de RT. En un grupo, toda la vejiga recibía toda la dosis y en el otro solo una parte. Además se permitían dos esquemas de RT: 55 Gy a 2,75 Gy/sesión en 4 semanas y 64 Gy a 2 Gy/sesión en 6,5 semanas. La mediana de seguimiento fue de 69,9 meses. La supervivencia libre de enfermedad locorregional a 2 años fue de 67% en el grupo de RT + QT frente a 54%, con una reducción significativa ($p = 0,03$) del 32% del riesgo de recaída. También se redujo significativamente la recidiva locorregional invasiva a 2 años (18 vs 32%, HR de 0,57). Esta mejora fue independiente de la dosis, fraccionamiento y el volumen de RT. Además se encontró una tendencia no significativa a mejorar la SG a 5 años (48 vs 35%).

Por tanto existe suficiente evidencia para afirmar que la asociación de RT y QT mejora los resultados de control clínico frente a la RT exclusiva. En cambio, no se han realizado estudios fase III que comparen la RT + QT frente a la cistectomía, pero existen grandes series de tratamiento conservador trimodal que nos reportan interesantes resultados clínicos.

Las dos series con mayor número de pacientes y un seguimiento muy importante, son la estadounidense, del "Massachusetts General Hospital" (MGH), basada en diferentes estudios fase I/II y III al amparo de protocolos de la RTOG y la otra serie, la alemana de la Universidad de Erlangen. Tienen esquemas de tratamiento con alguna diferencia que conviene matizar. En el esquema del MGH, tras una RTU máxima, los pacientes reciben en una primera fase, RT (40 Gy) asociada a QT. Seguidamente se evalúa la respuesta mediante cistoscopia y en caso de ser completa se consolida el tratamiento con RT (hasta 64 Gy) + QT y si no se alcanza una respuesta completa, directamente se realiza cistectomía. En el esquema alemán la estrategia es similar pero la evalua-

ción intermedia a los 40 Gy no se realiza y se pospone a la conclusión de todo el tratamiento con RT + QT y en ese momento si se detecta que no se ha alcanzado una respuesta completa, se realiza la cistectomía y si hay respuesta completa, continúa seguimiento.

—*Estudios de la RTOG*: del análisis por separado de los resultados de los diferentes protocolos de la RTOG, se obtienen tasas de respuesta completa entre el 59-81% y una SG a 5 años de 49-56% (Tabla IV).

En 2012, se presentaron los resultados de la fusión de los pacientes de 6 de los 7 estudios de la RTOG descritos previamente (8802, 8902, 9506, 9706, 9906 y 0203) (29) de los cuales 5 son fases II y uno es fase III (8903). El conjunto lo forman 468 pacientes (T2-T4a, siendo un 61% T2) tratados con tratamiento conservador trimodal con una mediana de seguimiento global de 4,3 años y de 7,8 años en el grupo de supervivientes. La tasa de respuestas completa obtenida fue del 72%. La SG a 5 y 10 años fue de 57 y 36% respectivamente, con una supervivencia cáncer específica a 5 y 10 años de 71 y 65%. La tasa de fracaso local invasivo y de metástasis a 10 años fue de 14 y 35% respectivamente. Cuando se analizaron los pacientes según su estadio, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes T2 frente a los T3-4. Así la supervivencia global y la enfermedad específica fue de 62 y 74% en el grupo de T2 frente a 49 y 66% en los T3-4. Este estudio concluye que la terapia trimodal muestra cifras de supervivencia comparables a las que se obtienen con la cistectomía con y sin QT neoadyuvante y que además debería considerarse como una alternativa válida a la cistectomía en pacientes seleccionados.

—En 2010 aparecen los resultados a largo seguimiento (15 años) de la serie del MGH (30). Analizan 348 pacientes T2-4a NxM0 incluidos de forma sucesiva en los protocolos prospectivos de dicha institución, reci-

TABLA IV

ESTUDIOS ESTADOUNIDENSES DE LA RTOG DE TRATAMIENTO TRIMODAL

Estudio	n	Esquema	Respuesta completa	SG a 5 años	SG con vejiga a 5 años
RTOG 8512 (1987) (22)	42	RTU → CDDP + RT	66%	52%	43%
RTOG 8802 (1996) (23)	91	RTU → 2 x MCV → CDDP + RT	75%	62% (a 4 años)	44% (a 4 años)
RTOG 8903 (1998) (24)	123	RTU → ± 2 x MCV → CDDP + RT	61% (QT) vs. 65% (no QT)	48% (QT) vs. 49% (no QT)	36% (QT) vs. 40% (no QT)
RTOG 9506 (2000) (25)	34	RTU → CDDP-5FU + RT (2 veces/día)	67%	83% (a 3 años)	66% (a 3 años)
RTOG 9706 (2003) (26)	47	RTU → CDDP + RT(2 veces/día) → QT adyuvante (3 x MCV)	74%	61% (a 3 años)	48% (a 3 años)
RTOG 9906 (2009) (27)	80	RTU → CDDP-TAX + RT → QT adyuvante (CDDP-GEM)	81%	56%	—
RTOG 0233 (2010) (28)	93	RTU → RT (2 veces/día) + QT (TAX-CDDP vs. 5FU-CDDP)	72% (TAX) 62% (5FU)	—	73% (TAX) vs. 69% (5FU)

RTU: resección transuretral, CDDP: cisplatino, MCV: metrotexate cisplatino vinblastina, QT: quimioterapia, TAX: paclitaxel, GEM: gemcitabina, 5-FU: 5-fluorouracilo.

biendo todos ellos un tratamiento trimodal conservador con RTU y RT + QT concomitante basada en platino con o sin QT neo/adyuvante. El esquema de tratamiento es el descrito previamente: RTU máxima → QT + RT (40 Gy) → evaluación y si respuesta completa continuar QT + RT hasta 64 Gy y si no respuesta completa, cistectomía. El 72% de los pacientes alcanzó una respuesta completa (78% en los T2) y en cuanto a los datos de supervivencia, la SG a 5, 10 y 15 años fue de 52, 35 y 22% respectivamente (en el subgrupo de T2 fue de 61, 43 y 28%); mientras que la supervivencia enfermedad específica a 5, 10 y 12 años fue de 64, 59 y 57% (en el subgrupo T2, de 74, 67 y 63%). Entre los pacientes que alcanzaron una respuesta completa, un 29% presentó una recidiva superficial, un 16% una recidiva local invasiva y solo un 11% una recaída pélvica a los 10 años. Los autores acaban concluyendo que la terapia conservadora trimodal alcanza cifras de control a largo plazo similares a las series de cistectomía.

—Experiencia de la Universidad de Erlangen (11): Es una importante serie europea y, como se ha comentado, su esquema de tratamiento difiere ligeramente del usado por la RTOG y el MGH. Entre el año 1982 y 2000 se incluyeron 415 pacientes con carcinomas vesicales T1 (alto riesgo)-T4 que fueron sometidos a un tratamiento conservador con RTU seguida de RT exclusiva o RT asociada a diferentes esquemas de QT, en función del protocolo vigente en cada momento para ese centro (Tabla V).

Considerando de forma global toda la serie, la tasa de respuestas completas fue de 72%. A 10 años, este control local se mantuvo en el 64% de los pacientes, la tasa de metástasis fue del 35%, la supervivencia enfermedad específica del 42% y la supervivencia con conservación de vejiga de 80%. Por último, la SG a 5 años fue de 45% (56% en el subgrupo de T2). Las conclusiones de este estudio son que la asociación de RT y QT basada en platino tiene mejores resultados que la RT exclusiva, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas ($p = 0,06$) siendo la asociación de RT + QT una alternativa a la cistectomía, con cifras de control similares.

—En 1997, Housset y cols. (31) publican la experiencia de la Universidad de París en la que analizan 120 pacientes T2-T4, cuyo esquema de tratamiento es semejante al del MGH, con una RTU seguida de RT +

QT (platino/fluorouracilo) hipofraccionada a 3 y 2,5 Gy/sesión. Con este tratamiento obtienen un 77% de respuestas completas y un 63% de SG a 5 años.

—Por último, en el año 2000 se publicaron 2 estudios españoles de tratamiento conservador, el de Arias y cols. (32) con 50 pacientes y el de Zapatero y cols. (33) con 40 pacientes. En ambos, los pacientes recibieron tras una RTU, 2 ciclos de QT neoadyuvante (2 x MVAC-metrotrexate/vinblastina/doxorubicina/cisplatino) en el de Arias y 3 ciclos (MCV) en el de Zapatero. Seguidamente en ambos casos se administraba RT + QT con cisplatino. Los resultados obtenidos con este esquema en el primer estudio fueron un 68% de control local, un 48% de SG a 5 años y un 54% con conservación de vejiga a 5 años. En el estudio de Zapatero y cols., el control local fue de 83%, la SG a 4 años de 84% y un 82,6% de conservación de vejiga.

Existen algunas otras series retrospectivas con esquemas similares, salvo variaciones en el fraccionamiento de la RT o en los esquemas de QT y cuyos resultados pueden ser superponibles a los ya descritos. Por tanto, con la terapia conservadora trimodal, se obtienen unas cifras de respuesta completa de 61-83%, una SG a 5 años del 45-65% con una conservación vesical de 45-83%. La supervivencia enfermedad específica a 5 años oscila entre 65 y 70%. Todas estas cifras se incrementan si se seleccionan los pacientes, como por ejemplo en los T2, en los que se alcanza un 80% de respuestas completas, una SG a 5 años de 65% y una enfermedad específica de 74%. Estas cifras son completamente comparables a las de SG a 5 años obtenidas en las grandes series de cistectomía que alcanzan el 46-48%.

Selección de pacientes para la terapia conservadora

Como se ha referido previamente, la terapia conservadora es una alternativa a la cistectomía, pero para ello, se han de seleccionar correctamente a los pacientes que más se vayan a beneficiar de este tratamiento y puedan obtenerse tasas de control similares a las de la cistectomía. Así, los criterios de inclusión serán:

—*RTU completa.* Diferentes estudios han demostrado que es un factor pronóstico que tiene un impacto estadísticamente significativo sobre la SG y enfermedad específica así como sobre el control local. En la serie

TABLA V
RESULTADOS DE TRATAMIENTO DE LA SERIE DE LA UNIVERSIDAD DE ERLANGEN

Periodo	n	Esquema	Respuesta completa	SG a 5 años	SG con vejiga a 5 años
1982-1985	126	RT exclusiva	61%	40%	37%
1985-1993	95	RT + carboplatino	66%	45%	40%
1985-1993	145	RT + CDDP	82%	62%	47%
1993-2000	49	RT + FU/CDDP	87%	65%	54%

CDDP: Cisplatino, FU: Fluorouracilo, SG: supervivencia global.

del MGH, referida previamente (30), se detectó que los pacientes con RTU completa tenían un índice significativamente mejor de respuestas completas (79 vs 57% $p < 0,001$), de SG (57 vs 43% $p = 0,003$), de supervivencia enfermedad específica (68 vs 56% $p = 0,03$) y una menor tasa de cistectomías de rescate (22 vs 42% $p < 0,001$).

En la serie de la Universidad de Erlangen (11), el índice de respuestas completas también mejoraba significativamente si la RTU era completa (90 vs 54-77% $p = 0,002$).

Por tanto, existen suficientes datos que apoyan la necesidad de RTU completa para un resultado óptimo del tratamiento.

—También se ha visto que el estadiaje T tiene impacto sobre la SG y enfermedad específica. En la serie del MGH (30), el estadio T2 tuvo una mejor SG a 5 años (61 vs 41% $p = 0,0001$) y enfermedad específica (74 vs 52% $p = 0,0004$) que el grupo T3-4. Por tanto se recomienda aplicar el protocolo conservador en pacientes T2 o a lo sumo T3 de pequeño tamaño para equipararse con los resultados de la cirugía radical (1).

—La ausencia de hidronefrosis también afecta de forma positiva a la supervivencia global y enfermedad específica. Así, en la serie del MGH, los pacientes sin hidronefrosis tenían unos resultados mejores de SG a 5 años (55 vs 34% $p = 0,0004$) y enfermedad específica (68 vs 44% $p = 0,0005$) que los pacientes con hidronefrosis (1).

—Se recomienda que el tamaño tumoral no exceda los 5 cm (34).

No debe existir afectación multifocal ni carcinoma in situ asociado extenso, ya que estos pacientes tienen un riesgo mayor de recidiva después de una respuesta completa inicial (34).

—No evidencia de adenopatías pélvicas afectas (1,34).

Por otro lado, serían criterios de exclusión para descartar la terapia conservadora la invasión del estroma prostático, pues tiene mayor riesgo de obstrucción y la insuficiencia renal que contraindique el uso de cisplatino, aunque actualmente existen otros esquemas que sí se pueden utilizar en pacientes con cierto deterioro de la función renal.

Toxicidad de la terapia trimodal

Inicialmente, ha sido referida la toxicidad asociada a la cistectomía radical. Por otro lado la principal ventaja de la terapia conservadora es mantener la vejiga, pero esta debe mantenerse con niveles de toxicidad bajos o aceptables. En este sentido se han publicado datos de toxicidad de dos series ya comentadas, la del MGH y la de la Universidad de Erlangen.

—Serie de Erlangen (11). Se analizó según criterios de la RTOG y reportaron las siguientes tasas de toxicidad tardía: genitourinaria grado 3 un 3%, principalmente a expensas de una reducción de la capacidad vesical y grado 4 (cistectomía por toxicidad) del 2%. En cuanto a la gastrointestinal, no hubo ningún paciente con toxicidad

grado 3 y un 1,5% con toxicidad grado 4 (cirugía por obstrucción intestinal).

—En 2009, Efstathiou y cols. (35) publican los resultados de toxicidad (según criterios RTOG) de la suma de pacientes de 4 de los estudios de la RTOG ya comentados (8903, 9506, 9706 y 9906) obteniendo un grupo de 157 pacientes valorables, con una mediana de seguimiento de 5,4 años. No detectan ninguna toxicidad tardía grado 4 o 5. En cuanto a la toxicidad tardía grado 3, encuentran un 5,7% a nivel genitourinario y un 1,9% a nivel gastrointestinal.

Igualmente se han publicado estudios sobre calidad de vida en estos pacientes. En 1992 un estudio británico (35) sobre 72 pacientes tratados con RT exclusiva (60 Gy) recibieron un cuestionario de calidad de vida y no se detectó diferencias significativas en la función urinaria y rectal, comparado con un grupo control ajustado por edad y sexo que no recibió RT.

En 2003, a partir de la serie del MGH, se analizaron 80 pacientes, a 32 se les realizó un estudio urodinámico y el 75% fueron calificados como “funcionalmente normales”, y a 48 pacientes se les realizó un cuestionario de calidad de vida. A nivel urinario se detecta un 15% de urgencia miccional, un 19% de incontinencia y un flujo reducido en el 6%. En cuanto a los síntomas gastrointestinales había un 8% de diarreas, una incontinencia de 22%, una mucorrea de 4% y un 2% de tenesmo. En el 54% de los pacientes la erección se mantuvo mientras que, como sabemos, la disfunción eréctil en la cistectomía puede llegar al 100% en los hombres (1).

Por tanto, la toxicidad del tratamiento conservador trimodal es baja permitiendo mantener la vejiga.

Agentes quimioterápicos para la concomitancia

Como se ha visto en los estudios previos, los agentes quimioterápicos con efectividad radiosensibilizadora en el cáncer de vejiga son el cisplatino, el paclitaxel, el 5-fluorouracilo, la mitomicina C y la gemcitabina. Los esquemas más utilizados y efectivos son aquellos basados en cisplatino, bien solo o asociado a 5-fluorouracilo o a gemcitabina, tal y como se apunta últimamente. En aquellos pacientes en los que por su función renal o “performance status” no sean susceptibles de recibir cisplatino, se considera una alternativa la mitomicina C en combinación con el 5-fluorouracilo.

ASPECTOS TÉCNICOS DE LA RADIOTERAPIA

Se recomienda realizar el TC de simulación en decúbito supino y con la vejiga vacía para reducir el volumen de radiación y evitar las importantes variaciones de tamaño. En el TC se recomienda un grosor entre cortes de 3-5 mm y usar contraste intravenoso e intravesical para detectar cualquier engrosamiento de pared que ayude a la delimitación del lecho tumoral. En el afán por optimizar el tratamiento, y dado que la variación de las paredes vesicales es importante, se debe considerar el uso de la RT guiada por la imagen (IGRT) para lo que

una opción es la inyección en la pared vesical de un contraste radiopaco (lipiodol) que actúa de marcador fiducial para verificar y corregir la posición de la vejiga (36).

Los volúmenes a delimitar serían:

—GTV. Tumor macroscópico vesical visualizado en pruebas diagnósticas. En RTU completas no habría GTV.

—CTV1. Incluiría el GTV si existiese, toda la vejiga, uretra proximal y en los varones, la próstata. Dentro de este CTV1 se delimitan las diferentes cadenas linfáticas con riesgo de afectación: obturadoras, ilíacas externas e internas. El CTV2, incluiría el lecho o el GTV.

—PTV: a los CTV se les añade un margen de seguridad de 1,5 a 3 cm.

El tratamiento, al igual que el TC de planificación, debe hacerse con vejiga vacía.

En cuanto a las dosis terapéuticas, se recomienda para el PTV 1 (vejiga + áreas linfáticas de drenaje) una dosis de 40-45 Gy y luego sobre el PTV 2, que incluye el lecho tumoral o el GTV de la vejiga, dar una sobreimpresión hasta completar 60-65 Gy.

CONCLUSIONES

Como tratamiento conservador de vejiga, existen 3 opciones que pueden ser válidas en algunos subgrupos de pacientes seleccionados y en los que se pueden obtener cifras de curación similares a la cistectomía. Estos tratamientos son la RTU exclusiva, la RT exclusiva y el tratamiento trimodal con RTU + RT + QT. De todos ellos el más efectivo parece ser el trimodal y el que debemos considerar como una alternativa a la cirugía.

CORRESPONDENCIA:

José López Torrecilla
Servicio Oncología Radioterápica-ERESA
Hospital General Universitario
Avda. Tres Cruces
46014 Valencia

BIBLIOGRAFÍA

- Abazeed M, Efstathiou J, Heney N, et al. Bladder preservation strategies for invasive bladder cancer. In: Scardino P, Zelefsky M (editors). *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Fourth ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2011. p. 451-60.
- Kotwal S, Choudhury A, Johnston C, et al. Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Feb 1;70(2):456-63.
- Solsona E. Transurethral resection of the bladder and partial cystectomy for invasive bladder cancer. In: Scardino P, Zelefsky M (editors). *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Fourth ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2011. p. 461-9.
- Solsona E, Iborra I, Collado A, et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2010 Aug;184(2):475-80.
- Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):89-93.
- Leibovici D, Kassouf W, Pisters LL, et al. Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by transurethral resection. *Urology*. 2007 Sep;70(3):473-6.
- 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 Aug 28;349(9):859-66.
- Miller L. Bladder cancer: superiority of preoperative irradiation and cystectomy in clinical stages B2 and C. *Cancer*. 1977;39[2 Suppl], 973-980.
- Sell A, Jakobsen A, Nerstrom B, et al. Treatment of advanced bladder cancer category T2 T3 and T4a. A randomized multicenter study of preoperative irradiation and cystectomy versus radical irradiation and early salvage cystectomy for residual tumor. DAVECA protocol 8201. Danish Vesical Cancer Group. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1991;138:193-201.
- Horwich A, Pendleburg S, Dearnaley D. Organ conservation in bladder cancer. *Eur J Cancer*. 1995;31[Suppl 6].
- Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol*. 2002 Jul 15;20(14):3061-71.
- Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, et al. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *Eur Urol*. 2003 Mar;43(3):246-57.
- Tonoli S, Bertoni F, De SA, et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006 Feb;18(1):52-9.
- Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, et al. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. *Radiother Oncol*. 2005 Apr;75(1):34-43.
- Kob D, Arndt J, Kriester A, et al. [Results of percutaneous radiotherapy of bladder cancer using 1 and 2 series of irradiation]. *Strahlentherapie*. 1985 Nov;161(11):673-7.
- Goldobenko GV, Matveev BP, Shipilov VI, et al. Radiation treatment of bladder cancer using different fractionation regimens. *Med Radiol (Mosk)*. 1991;36(5):14-6.
- Naslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol*. 1994;33(4):397-402.
- Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jan 15;37(2):259-67.
- Pos FJ, Hart G, Schneider C, et al. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 15;64(4):1168-73.
- Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1996 Nov;14(11):2901-7.
- James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16):1477-88.
- Shipley WU, Prout GR, Jr., Einstein AB, et al. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA*. 1987 Aug 21;258(7):931-5.
- Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol*. 1996 Jan;14(1):119-26.
- Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*. 1998

- Nov;16(11):3576-83.
25. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist*. 2000;5(6):471-6.
 26. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Nov 1;57(3):665-72.
 27. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology*. 2009 Apr;73(4):833-7.
 28. Zietman AL, Hunt D, Kaufman DS, et al. Preliminary results of RTOG 0233: A phase II randomized trial for muscle-invasive bladder cancer treated by transurethral resection and radiotherapy comparing two forms of concurrent induction chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78[3 Suppl].
 29. Mak R, Hunt D, Shipley W, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after bladder-preserving combined-modality therapy: A pooled analysis of RTOG 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2012;30[suppl 5].
 30. Efstathiou JA, Coen D, Spiegel A, et al. 15-year outcomes of selective bladder preservation for invasive bladder cancer: The Massachusetts General Hospital experience. *ASCO Genitourinary*. 2010.
 31. Housset M, Dufour B, Maulard C. Concomitant 5-fluoruracil-cisplatin and bifractionated split course radiation therapy for invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1997;16.
 32. Arias F, Dominguez MA, Martinez E, et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 May 1;47(2):373-8.
 33. Zapatero A, Martin D, V, Marin A, et al. Invasive bladder cancer: a single-institution experience with bladder-sparing approach. *Int J Cancer*. 2000 Oct 20;90(5):287-94.
 34. Rodel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 10;24(35):5536-44.
 35. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4055-61.
 36. Pos F, Bex A, es-Ribbers HM, Betgen A, van HM, Remeijer P. Lipiodol injection for target volume delineation and image guidance during radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol*. 2009 Nov;93(2):364-7.