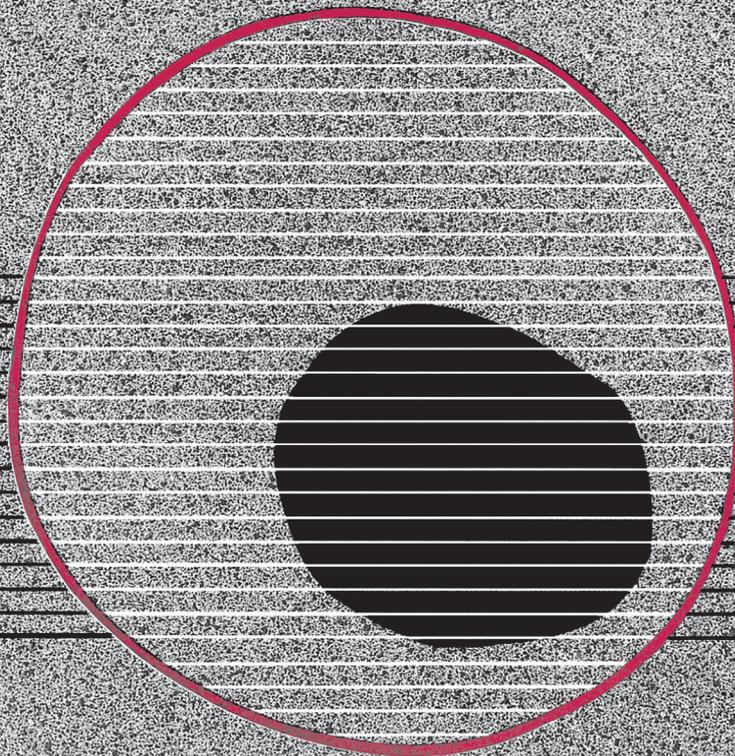


revisiones en

# CANCER

## CÁNCER DE VEJIGA

VOL. 12, NÚM. 5, 1998



ARAN

revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 12**

**NÚM. 5**

Cáncer de vejiga, historia natural M. Codes Manuel De Villena, A. Tamarit, A. Márquez	179
Los métodos de imagen en el diagnóstico y estadiaje del cáncer primario de vejiga A. Gillatt	184
Factores pronósticos en cáncer de vejiga J. I. Mayordomo, A. Sáenz, M <sup>a</sup> . D. García, A. Tres	190
Lugar de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de vejiga V. Pedraza Muriel	196
Quimioterapia neoadyuvante en el carcinoma invasivo de vejiga J. Bellmunt	204
Tratamiento quimioterápico del cáncer avanzado de vejiga J. L. García López, A. J. Moyano Jato	209

# Cáncer de vejiga, historia natural

M. CODES MANUEL DE VILLENA, A. TAMARIT, A. MÁRQUEZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen Macarena. Sevilla*

## EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de vejiga, es el cuarto tumor más frecuente en varones y el noveno en mujeres, con una edad media al diagnóstico de 68 años en los hombres y de 72 años en las mujeres, siendo raro antes de los 40 años (1).

Supone alrededor del 7% de todas las neoplasias. La proporción varones/mujeres es de 3-4 a 1 y la incidencia en EEUU se ha incrementado en un 0,7% en la última década con un porcentaje de aumento del 1,8% anual.

La mortalidad ha disminuido un 1,8% debido sobre todo al mayor número de casos diagnosticados en estadio no invasivo, y a la mayor eficacia de los tratamientos (2).

En EEUU en 1.995 se registraron 50.000 nuevos casos de Ca. de vejiga, 37.000 en varones y 13.000 en mujeres, de los cuales 10.000 fallecieron (7.5000 varones y 2.500 mujeres) (1).

En los registros españoles nos encontramos en el tercio superior del conjunto de los registros mundiales, con relación a la incidencia, hecho que también se da en el Cáncer de Laringe.

Este tumor con relación a las poblaciones europeas sitúa a España entre las tasas más elevadas de incidencia, igualándonos a los registros europeos del Norte de Italia, Dinamarca y la población de raza blanca Norteamericana.

La tasa por 100.000 habitantes se sitúa alrededor del 23,5 en varones y del 3 en mujeres.

Dentro de los tumores urogenitales, la localización vesical es la más frecuente, representando alrededor del 60% del total, según las distintas series estadísticas (3).

## FACTORES ETIOPATOGÉNICOS.

Multitud de carcinógenos se han implicado en la etiopatogenia, al ser eliminados en la orina, actuarían bien directamente o a través de sus metabolitos, alterando el ADN. Se ha estimado un periodo de latencia desde los 40 años, en los estudios de Hoover y Cole en los años 70, hasta los 18 años en los más recientes estudios de Silverman (4 y 5); con lo que es fácil comprender la complejidad para poder establecer una relación causal. Asimismo es desconocida la cantidad de carcinógeno necesaria para producir cambios neoplásicos en el urotelio.

Ya en la década de los 30, se empezó a observar que los trabajadores de las industrias de colorantes, tenían mayor riesgo de padecer Ca. de vejiga, implicándose a la exposición ocupacional alrededor del 10 al 25% de los casos (5 y 6).

Los estudios de Hoover y Doll (7 y 8) asocian una alta incidencia de neoplasias de vejiga en áreas altamente industrializadas de los EE UU y del resto del mundo, existiendo un mayor riesgo relativo al vivir en áreas urbanas que rurales según ya demostraron los estudios de Levin (9) y Clemmensen (10) en los años 50 y en recientes estudios epidemiológicos norteamericanos (2).

## CARCINÓGENOS OCUPACIONALES

Ya Veig (11) en 1.974 enumeró en 2 listados las actividades industriales con más clara relación con elevada incidencia de Ca. de vejiga y otras con una asociación sospechosa; entre las industrias de mayor incidencia tenemos:

- 1.- Industrias químicas y colorantes.
- 2.- Industrias de pinturas y pigmentos.
- 3.- Industrias del caucho y cableado.
- 4.- Textiles e imprentas.
- 5.- Industrial del gas.
- 6.- Trabajadores con combustibles, alquitranes y breas.
- 7.- Trabajadores de laboratorios.

Recientemente se han añadido a ésta lista de alto riesgo, los trabajadores de industrias del aluminio, des-hollinadores, operarios de vehículos a motor, limpieza en seco y manufacturas (12,13,14 y 15).

Las industrias con relación estadística sospechosa de estar asociado al Cáncer de vejiga son:

- 1.- Trabajadores del cuero.
- 2.- Fogoneros.
- 3.- Peluqueros.
- 4.- Sastres.
- 5.- Pintores.
- 6.- Metalúrgicos.
- 7.- Mineros del carbón.
- 8.- Electricistas.
- 9.- Camareros y pinches.

Incluidos en ésta lista tenemos a los trabajadores de cualquier tipo de industria química en general, minería y uso de pesticidas (5 y 16).

Se han identificado cuatro carcinógenos químicos industriales relacionados con el Ca. de vejiga:

- 1.- La fenilamina (4-amino-difenil), que en recientes estudios se correlaciona con los niveles en sangre y el riesgo de padecer Ca. de vejiga (17).
- 2.- La 2-beta-naftilamina (19), que se utiliza como aditivos en comida para perros, objetivándose un incremento de neoplasias uroteliales en éstos animales cuando consumían alimentos que contenían ésta sustancia.
- 3.- La bencidina (18), ya estudiada por Wedel (20), que reportó una mayor incidencia de Ca. de vejiga en trabajadores de Cincinnati expuestos a éste producto.
- 4.- La 4-nitro-difenil, subproducto de muchas industrias químicas.

A continuación se detallan los agentes más relaciones con el Ca. de vejiga:

#### *METABOLITOS DEL TRIPTOFANO*

Los niveles elevados de 3-orto-aminofenol, producto del triptofano y otras aminas aromáticas, fueron ya identificadas en orina por Price en la década de los 70 (21), demostrando su poder carcinógeno. Los elevados niveles de metabolitos del triptofano, en orina de pacientes afectos de Ca. de vejiga, implicó a este elemento como de notable importancia.

Romas (22) además demostró una relación entre la falta de reactividad al antígeno cutáneo (DNCB) y la presencia de metabolitos anormales del triptofano en pacientes con Ca. de vejiga.

También se ha relacionado a la enzima beta-glucuronidasa anómala, responsable de la metabolización del triptofano, que se encuentra en distintas concentraciones de sujetos normales y pacientes con Ca. de vejiga. Cuando se trata a enfermos con inhibidores de la glucuronidasa, se demuestra una disminución de incidencia de tumores de vejiga (23).

#### *CARCINOGENICIDAD DEL TABACO*

El consumo de cigarrillos es el más importante factor de riesgo, encontrado en el 50% de los Ca. de vejiga masculinos y en el 33% de los femeninos (18). Tiene un riesgo relativo de 2 a 4 mayor que los no fumadores (5).

Los fumadores de tabaco negro tienen mayor riesgo que los de tabaco rubio (24 y 25).

Se supone que el tabaco o sus metabolitos, tienden a inducir un cambio en el urotelio, ya que los no fumadores sólo muestran atipias en un 4% frente a un 50% en los fumadores (18).

El riesgo es lineal hasta 10 cigarrillos día, cifra en la que se alcanza una fase meseta, hasta los 40-60 cigarrillos día, en que vuelve a incrementarse el riesgo (26).

El riesgo disminuye con el uso de filtros, así como, con un consumo discontinuo de tabaco (24). El riesgo se iguala a los no fumadores, pasados 10 años, desde el cese del consumo (27).

Hay que señalar que en el humo de los cigarrillos se ha aislado el carcinógeno beta-naftilamina y que metabolitos del triptofano, se encuentran en mayor cantidad en la orina de los fumadores.

#### *EDULCORANTES ARTIFICIALES*

Clásicos los estudios de Price (21) en los años 70 que indujo Ca. de vejiga en ratas alimentadas con ciclamato y sacarina sódica, que posteriormente verificó Friedman (28) con sacarina.

En humanos no se ha podido demostrar claramente una relación causal entre los edulcorantes artificiales y los tumores vesicales, incluso en grandes consumidores de sacarina como son los diabéticos (29), por lo que el tema continúa hoy día aún en controversia (30).

#### *FACTORES DIETÉTICOS*

Recientes estudios implican a las grasas y a las carnes fritas consumidas en gran cantidad (31), en el desarrollo de tumores uroteliales, en las que los suplementos de vitamina A parecen tener un factor protector (32).

El café según los estudios de Simon y Fraumeni (33 y 34) publicados entre 1.971-75, demostraron un mayor riesgo en bebedores de café, pero al igual con los edulcorantes artificiales, el tema está en controversia (30).

*DROGRAS-FÁRMACOS*

Multitud de fármacos se han implicado en el desarrollo de tumores de pelvis renal y uréter (30), sin embargo la ciclofosfamida, usada en Oncología, tiene claramente un riesgo elevado (35 y 36), al inducir cambios displásicos a lo largo de todo el urotelio.

*SCHISTOSOMA HAEMATOBIIUM*

La esquistosomiasis, enfermedad rara en países occidentales pero muy frecuente en Egipto, donde es endémica, es responsable del 40% de todos los tumores malignos vesicales, en especial los de extirpe histológica escamosa, siendo el Ca. de vejiga una de las neoplasias más frecuentes en éste país. Se relaciona con la formación de compuestos nitrosos (30).

*OTROS*

Recientemente se ha relacionado la presencia de infecciones del tracto urinario, con carcinomas escamosos, particularmente en pacientes parapléjicos y aquellos con litiasis vesical o portadores de catéteres de Foley (38).

*ANATOMIA PATOLÓGICA*

Del 90-95% de los tumores uroteliales, son carcinomas de células transicionales, que acontecen en cualquier lugar del tracto urinario, desde la pelvis renal, uréter, vejiga, y los dos tercios proximales de la uretra. El 90% se origina en la vejiga, con frecuencia multicéntrico, el 8% en la pelvis renal y el 2% en el resto de localizaciones (39).

El 3% son tumores escamosos puros, el 2% adenocarcinomas y menos del 1% tenemos: melanomas, tumores de células pequeñas indiferenciados y linfomas (38).

A veces se identifican tumores mixtos con áreas de células transicionales y áreas escamosas o transicionales con adenocarcinomas.

Los adenocarcinomas suelen originarse de restos embriológicos de uraco (40), o de la cúpula vesical y tejidos periuretrales (41 y 42).

Broder clasifica histológicamente los tumores de vejiga de 1 a 4 según los grados de atipia.

El 70% de los tumores son papilomas confinados a la mucosa (Ta, 70%) o submucosos (T1 30%) y clasificados como estadio 1 con alta propensión a recidivar en la misma o en otra localización de la vejiga y en el mismo o en más avanzado estadio. El 50-70% de los pacientes con Ca. de vejiga, confinado a la mucosa tendrán una recurrencia en 5 años en similar estadio, mientras del 5-20% de los tumores superficiales progresarán a un estadio más avanzado (43).

En resumen poca tendencia a profundizar, multifocalidad y fácil recidiva.

*GRADO HISTOLÓGICO*

Los tumores de vejiga se dividen en bajo grado, G1 (tumor bien diferenciado); grado intermedio G2 (tumor moderadamente diferenciado) y alto grado G3-4 (tumor indiferenciado).

*HISTORIA NATURAL DEL CANCER SUPERFICIAL DE VEJIGA*

La historia natural del Ca. de células transicionales es muy variable. Se postula que existe una inestabilidad genética del urotelio que facilita el desarrollo de nuevas lesiones neoplásicas. Alrededor del 50-70% de los pacientes recidivarán en estadio y grado similar o diferente (21).

El desarrollo de recurrencias se ve influenciado por:

- 1.- Grado histológico.
- 2.- Estadio según el tamaño del T.
- 3.- Cambios asociados a la mucosa.
- 4.- Número de tumores.
- 5.- Positividad o negatividad de la citología urinaria.

Se está investigando intensamente en el campo de la biología molecular, en especial en lo relacionado a la P53, proteína RB (retinoblastoma), con especial hincapié en la pérdida de heterocigocidad del cromosoma 9, como más frecuente alteración genética identificada y relacionada con la expresión de genes supresores (44, 45 y 53).

Estudios multivariantes demuestran que la sobreexpresión de la P53, se asocia con una mayor frecuencia de progresión de los tumores superficiales (Ta y T1) a estadios más invasivos y muerte, al correlacionarse con mayor grado, estadio, invasión vascular y presencia de ganglios afectos (46, 47, 48, 49, 50 y 51).

Particularmente aquellos tumores RB negativos tienen menos supervivencia que los RB positivos (52, 53 y 54).

Clásicamente se definió la progresión tumoral como el desarrollo de invasión de la capa muscular, o bien la aparición de enfermedad metastásica, muy relacionado con el estadio tumoral y con el grado histológico, encontrándose un grupo de pacientes de bajo riesgo (Ta), que tienen una probabilidad de progresar del 2% en comparación con pacientes de alto riesgo (T1, G3), que tienen una probabilidad a los 5 años de desarrollar enfermedad invasiva del 40-60% (55).

El carcinoma de células escamosas sigue una historia natural distinta, aquellos relacionados con la infección por el esquistosoma, tienden a crecer como grandes masas con alto grado de necrosis (56 y 57) y no tienden a desarrollar metástasis, en contraposición con el carcinoma escamoso no relacionado con éste parásito.

En el futuro los abundantes datos que está proporcionando la biología molecular, nos llevará a seleccionar a los pacientes en grupos de riesgo de recurrencia más precisos y a poder incluirlos en más eficaces modalidades de tratamientos.

## ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE VEJIGA

La clasificación que se sigue es la TNM, de la U.I.C.C. de 1.987 en su última revisión. En los EE UU también se sigue la clasificación de Jewett y Strong.

Se precisa la confirmación histológica o citológica de la enfermedad.

En la práctica clínica la detección del grado de infiltración muscular es modesta incluso en las mejores manos; la correlación entre la profundidad de invasión basada en cistoscopia y la obtenida por cistectomía es sólo del 50-60% (58).

## T: TAMAÑO DEL TUMOR

El sufijo "m" deberá ser añadido a la categoría T para indicar tumores múltiples.

El sufijo "is" deberá ser añadido al T para indicar la presencia o asociación con carcinoma *in situ*.

Tx: no se puede demostrar el tumor primario.

To: no evidencia de tumor primario.

Tis: carcinoma *in situ*.

Ta: carcinoma papilar no invasivo.

T1: el tumor invade el tejido conectivo subepitelial.

T2: el tumor invade músculo superficial (mitad interna).

T3: el tumor invade músculo profundo o grasa perivesical.

T3a: tumor que invade músculo profundo en su mitad externa.

T3b: tumor que invade grasa perivesical.

T4: el tumor invade uno de los siguientes órganos: próstata, uretra, vagina, pared pélvica o pared abdominal.

T4a: tumor que invade próstata, útero o vagina.

T4b: tumor que invade pared pélvica o pared abdominal.

Si la histología no especifica la invasión muscular del tumor, deberá considerarse como invasión del tejido conectivo subepitelial. Si el cirujano no especifica la invasión muscular, se deberá considerar T2.

## AFECTACIÓN GANGLIONAR

Nx: no pueden reunirse los requisitos mínimos.

N0: no hay afectación de ganglios linfáticos.

N1: metástasis en un solo ganglio linfático, menor de 2 cm., en su mayor dimensión.

N2: metástasis en un solo ganglio linfático, mayor de 2 cm., pero menor de 5 cm., o afectación de varios ganglios linfáticos, no mayor de 5 cm., en su mayor dimensión.

N3: metástasis en ganglios linfáticos mayor de 5 cm.

## METÁSTASIS A DISTANCIA

Mo: no hay evidencias de metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia.

## AGRUPACIÓN POR ESTADIOS

Oa: Ta, N0, M0.

Ois: Tis, N0, M0.

Estadio I: T1, N0, M0.

Estadio II: T2, N0, M0.

T3a, N0, M0.

Estadio III: T3b, N0, M0.

T4a, N0, M0.

Estadio IV: T4b, N0, M0.

Cualquier T, N1, N2, N3, M0.

Cualquier T, cualquier N, M1.

## BIBLIOGRAFÍA

- Wingo PA, Tong T, Bolden S., Cáncer statistics 1.995-CA. 1.995; 45:8.
- Hankey BF, Silverman DT. SEER cancer statistics Review, 1.973-1.990. Bethesda, National Cancer Institute, NIH Pub. No. 93-2789, 1.993.
- Epidemiología y Prevención del Cáncer en Cataluña 1.975-92. Instituto Catalán de Oncología.
- Hoover R, and Cole P. Population trends in Cigarette Smoking and Bladder Cancer. American J. Epidemiology 1.971; 94:409.
- Silverman DT, Levin LI, Hoover RN, et al. Occupational risks of bladder Cancer in the U.S.A. in white man. J. Natl Cancer Inst. 1.989; 81:1472.
- Viners P., Martone T., Random D. Molecular Epidemiology of Bladder cancer: known chemical causes of bladder cancer: occupation and smoking. Urol oncol. 1.995; 1:137.
- Hoover R., Mason TJ., McKay Fw and Fraumeni JF. JR cancer by county. New resources for etiologic clues. Science 1.975; 189:1005.
- Doll R., Muir C. And Waterhouse J. (Editors) Cancer incidence in Five Continents. New York Springer Verlag, Vol. 2. 1.970.
- Levin MC., Haenszel W., Carroll DE. Cancer incidence in urban and rural area of New York state. J. Natl Cancer Inst. 1.960; 241-243.
- Clemmensen J., and Nielsen A. Cancer Incidence in Denmark, 1.943-1953. Tumors of the urinary system and prostate. Danish Med. Bull. 1.956; 3:36.
- Veys CA. Bladders tumors and occupation. A. Coroners notifications scheme. Brit. J. Indust Med. 1.974; 31:65
- Steineck G., Plato N., Geshardson M., et al. Increased Risk of Urothelial cancer in Stockholm during 1.985-87 after exposure to benzene and exhausts. Int. J. Cancer 1.990; 45:1012.
- Theriatult G., Tremblay C., Cardier S., et al. Bladder cancer in the aluminium industry. Lancet 1.984; 1:947.
- Gustavsson P., Gustavsson A., Hogstedt C. Excess of cancer among swedish chimney sweeps. Br. J. Int Med 1.981; 745:777.
- Steineck G., Plato N., Alfreson L., et al. Industry related urothelial carcinogens: application of a job-exposure matrix to census data. Am J. Ind. Med. 1.989; 16:209.
- Steineck G., Plato N., Norell SE, et al. Urothelial cancer and some industry-related chemical: an evaluation of the epidemiologic evidence. Am J. Med. 1.990; 17:371.
- Bartsch H., Caporaso N., Coda N., et al. Carcinogen-hemoglobin adducts, urinary mutagenicity and metabolic phenotype in active and passive cigarette smokers. J. Natl. Cancer Inst. 1.990; 82:1.826.

18. IARC. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumens 1 to 42 In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Suppl. J. Lyon: IARCC, 1.982.
19. Hicks RM., Wright R., Wakefield JSJ. The induction of rat bladder cancer by 2-naphthylamine. *Br. J. Cancer* 1.982; 46:646.
20. Wedel RG., Hoegg Ur., and Zaron MR. Benzidine. A bladder carcinogen. *J. Urol* 1.974; 111:607.
21. Price JM., Biava CG, Oser Bl, et al. Bladder tumor in rats fed cyclohexylamine or high doses of a mixture of cyclamate and saccharin. *Science* 1.970; 167:1131.
22. Romas NA., Ioneser C., et al. Anergy and Tryptophan metabolism in bladder cancer. *J. Urol* 1.976; 115 :387.
23. Ichkawa T. Clinical application of 2.5 Di-o-acetyl-B-Dglucurodilactone (SLA) to the bladder tumor, with special reference to its effect on frequency of tumor recurrence. *J. Urol* 1.972; 108:571.
24. Vineis P., Esteve J., Harge P., et al. Effects of the timing and type of tobacco in cigarette induced bladder cancer. *Cancer Rev* 1.988; 48:1.849.
25. Vineis P., Simonato I. Proportion of Lung and bladder cancers in males resulting from occupation. *Arch Environ Health* 1.991; 46:6.
26. Hartge P., Silverman D., Hoover R., et al. Changing cigarette habits and bladder cancer risk: a case-control study. *J. Natl Cancer Inst.* 1.987; 78:11 19.
27. López-Abente G., González CA., Enezola M. Tobacco smoke inhalation pattern, tobacco type, and bladder cancer in Spain. *Am J. Epidemiol* 1.991; 134:830.
28. Friedman L., Richarson HC, et al. Toxic response of rats to cyclamate in chow and semi-synthetic dyes. *J. Natl. Cancer Inst.* 1.972; 49-751.
29. Kessler II. Cancer mortality among diabetes. *Natl. Cancer Inst.* 1.970; 44:673.
30. Silverman DT., Hartge P., Morrison AS., et al. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol oncol clin North Am.* 1.992; 6:1.
31. Takahashi M., Toyoda K., Aze Y. The rat urinary bladder as a new target of heterocyclic amine carcinogenicity: Tumor induction by 3 amino-1 methyl-5 H-pyridol (4.3-b) indole acetate. *Jpn. J. Cancer Rev.* 1.994; 84:152.
32. Steineck G., Hagman U., Gerhardsson M., et al. Vitamin A supplements fried foods, fat and urothelial cancer: a case-referent study in Stockholm in 1.985-87. *Int. J. Cancer* 1.990; 45:1006.
33. Simon D., Yen S., Cole P. Coffee drinking and Cancer of the lower urinary tract. *J. Natl. Cancer Inst.* 1.975; 54:597.
34. Fraumeni JF., Jr. Scotto J., Dunhann LJ. Coffee drinking and bladder cancer. *Lancet* 1.971; 2:1.204.
35. Levine LA., Richi JP. Urological complications of cyclophosphamide. *J. Urol* 1.989;141:1.063.
36. Fairched WV., Spence CR., Salomon HD, et al. Incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *Urol* 1.979; 122:163-164.
37. González-Zulueta M., Shibata A., Ohmeseit PF, et al. High frequency of chromosome 9p allelic loss and cdkn 2 tumor suppressor gene alteration in squamous cell carcinomas of the bladder. *J. Natl Cancer Inst.* 1.995; 87: 1.383.
38. Kantor AF., Hartge P., Hoover RV, et al. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1.988; 48: 3.853.
39. National Bond of Health and Welfare: Cancer incidence in Sweden in 1.985. Stockholm: National Bond of Health and Welfare 1.989.
40. Kakizoe T., Matsumoto K., Andoh M., et al. Adenocarcinoma of urachus: report of 7 cases and a review of Literature. *Urology* 1.983; 21:360.
41. Gill HS., Dhillon HK., Woodhouse CR. Adenocarcinoma of the urinary bladder. *Br J. Urol* 1.989; 64:138.
42. Braun EV., Ali M., Fayemi AO., et al. Primary Signet cell carcinoma of the urinary bladder: review of the literature and report of a case. *Cancer* 1.981; 47:1.430.
43. Norming U., Nyman CR., Gustafson H. Deoxyribonucleic acid profile and tumor progression in primary carcinoma in situ of the bladder: a study of 63 patients with grade 3 lesions. *J. Urol* 1.992; 147:11.
44. Halok O. Bladder cancer: genetic alterations. *Comment opinion in Oncology.* Vol IV. N.º 3. My 1.998:273-278.
45. Sarkis As, Bajorin D, Reuter U, et al. Prognostic value of P53 nuclear over expression in patient with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J. Clin Oncol* 1.995; 13:1.384.
46. Sarkis As, Dolbagni G, Gordon-Cardo C. Detection of P53 mutations in superficial (T1) bladder carcinomas as a marker of disease progression. *J. Natl Cancer Inst* 1.993; 25:53.
47. Sarkis As, Dolbagni G, Gordon-Cardo C, et al. Association of P53 nuclear over expression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol* 1.994;152:388.
48. Sarkis As, Zhany Zf, Gordon-Cardo C, et al. P53 nuclear over expression and disease progression in T1 bladder carcinoma. *Inter J. Urol* 1.993; 3:355.
49. Lippomen Pk. Over expression of P53 nuclear oncoprotein in transitional cell bladder cancer and its prognostic value. *Int J. Cancer* 1.993; 3:355.
50. Esrig D, Elmagian D, Groshen S, et al. Accumulation of nuclear P53 and tumor progression in bladder cancer. *N. Engl. J. Med* 1.994; 331:1.259.
51. Gordon-Cardo C, Dolbagni C, Saez Gt, et al. P53 mutation in human bladder cancer: genotypic versus phenotypic pattern. *Int. J. Cancer* 1.994; 56:347.
52. Gordon-Cardo C, Wartinger D, Petrylak D, et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product: prognostic indicator in the bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1.992; 84:1.251.
53. Cairns P, Shau M, Knowler Ma, Initiation of bladder cancer may involve deletion of a tumor suppressor gene of chromosome 9. *Oncogene* 1.997;8:1.083.
54. Logothetis Cj, Xu H, Ro Jy, et al. Altered expression of retinoblastoma protein and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1.992; 84:1.256.
55. Kakizoe T, Matsumoto K, Nishio Y, et al. Significance of carcinoma in situ and dysplasia in association with bladder cancer. *J. Urol.* 1.985; 133:395.
56. López Beltran A, Martín J, García J, et al. Squamous and glandular differentiation in urothelial bladder carcinoma: histopathology, histochemistry, and immunohistochemical expression of CEA. *Histol Patol* 1.988;3:63.
57. Daehlin I, Akslen La, Haukaas S, Squamous cell carcinoma of the urinary bladder. *Scand J. Urol Nephrol* 1.991; 25:275.
58. Whitmore Wf. Management of invasive bladder neoplasms. *Semin Urol* 1.983;1:4.

# Los métodos de imagen en el diagnóstico y estadiaje del cáncer primario de vejiga

A. GILLATT

*Departamento de Urología. Southmead Hospital. Bristol. BS10 5NB*

## INTRODUCCIÓN

La importancia de los estudios radiológicos de la vejiga urinaria radica tanto en el diagnóstico como en el estadiaje del cáncer. Aunque las técnicas radiológicas ayudan al diagnóstico, la cistoscopia y la confirmación histológica son esenciales. La radiología es de mucho valor en el diagnóstico del cáncer de vejiga, sin embargo, es probable que su mayor valor se encuentre en la evaluación de la extensión de la enfermedad. Esto es importante si se contempla un tratamiento radical con intenciones curativas. La mayoría de los carcinomas superficiales de células transicionales de vejiga ( $T_A$ ,  $T_1$ ) pueden manejarse endoscópicamente con las resecciones transuretrales repetidas. Si la enfermedad no se controla o hay invasión del músculo, se deben tomar medidas radicales como la cistectomía o la radioterapia externa. El pronóstico de los pacientes tratados de esta manera depende del grado histológico y del estadio del tumor. Si el tumor se ha diseminado más allá de los confines de la vejiga, sea que invada órganos locales o ganglios linfáticos o produzca metástasis a distancia, el pronóstico es peor. Es importante hacer una buena evaluación del estadio de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento.

El valor real de la radiología en el cáncer de vejiga se encuentra en la evaluación de la extensión de la enfermedad. Comentaremos el valor de la urografía intravenosa, de la ecografía, de la TAC y de la RMN en el estadiaje del cáncer de vejiga. El uso de las técnicas radiológicas en la evaluación de los ganglios linfáticos y de la existencia de metástasis a distancia, será también especialmente resaltado.

## EL DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes con cáncer de vejiga tiene hematuria. Un porcentaje de pacientes pueden pre-

sentar otros síntomas como anemia, obstrucción ureteral, infección urinaria recurrente e incluso enfermedad metastásica a distancia. El método estándar de investigación de estos pacientes incluye el examen citológico de la orina, realizar una urografía intravenosa y posteriormente una cistoscopia y biopsia bajo anestesia. La urografía intravenosa es el examen radiológico de rutina en la evaluación del paciente con sospecha de cáncer de vejiga. Sin embargo, una urografía normal no excluye este tipo de lesiones. Los tumores de vejiga de menos de 3 cm de diámetro no pueden observarse en la cistografía, ni en la urografía intravenosa (UIV). Pero la UIV es esencial para valorar la existencia de una lesión del tracto superior de las vías urinarias asociada a un tumor primario de vejiga y también para excluir una obstrucción ureteral. La ecografía de la vejiga puede ser de gran valor y de ayuda en el diagnóstico del cáncer de vejiga. Es práctica de rutina en nuestro departamento la realización de una ecografía sagital y transversa de la vejiga razonablemente llena, utilizando un transductor de 3 MHz con el paciente en posición supina. Los tumores de más de 2 cm de diámetro pueden normalmente visualizarse así con un porcentaje de detección de más del 95% (Itshack, 1981). En la misma serie, sólo el 33% de las lesiones menores de 0,5 cm de diámetro se identificaron con la ecografía suprapúbica. Otro autores (Malones y cols., 1986) confirmaron que los tumores más pequeños podían detectarse en sólo un tercio de los casos. El porcentaje de sensibilidad de la ecografía en la detección del cáncer de vejiga, varía entre el 50 y el 94% (Malone y cols., 1986; Itshack y cols., 1981; McLaughlin y cols., 1975; Abu-Yousef y cols., 1984; Denkaus y cols., 1985). De la misma forma que la UIV, una ecografía normal en presencia de una hematuria no excluye un tumor de vejiga y en estos casos la realización de la cistoscopia es importante para completar la evaluación del paciente. Los falsos positivos pueden

ocurrir tanto en la UIV, como con la ecografía pélvica. En la UIV, pueden existir defectos de llenado sobre la vejiga, causados por aire intestinal o por residuos fecales. La ecografía puede producir imágenes falsas donde hay una reacción al catéter, un coágulo, o piedras, o en presencia de trabeculaciones.

La presencia de una impresión intravesical de la próstata puede dar la imagen falsa de un tumor vesical. En conclusión, la urografía intravenosa y la ecografía pélvica, cuando son positivas, pueden ser de gran valor en el estudio de un paciente con sospecha de cáncer de vejiga, pero su normalidad no evita la necesidad de realizar una cistoscopia en un paciente sintomático.

#### ESTADIAJE

Cuando el diagnóstico de cáncer de vejiga se ha realizado, el tratamiento se basa en el estadio de la enfermedad. Si se considera la realización de un tratamiento local radical, el primer paso es descartar la enfermedad a distancia.

#### METÁSTASIS A DISTANCIA

El carcinoma de células transicionales de la vejiga se disemina por vía hematógena a los pulmones, huesos e hígado. Las metástasis óseas se encuentran en el 10% aproximadamente de los pacientes con cáncer invasivo de vejiga. Estas metástasis se detectan con la gammagrafía ósea con Tecnecio o con la serie ósea radiológica. Cuando hay sospecha clínica de enfermedad metastásica, a pesar de una gammagrafía y de una serie ósea negativas, puede ser de gran valor la realización de una TAC o de una RMN. La RMN es de particular importancia en la evaluación de las metástasis en la columna vertebral en presencia de una gammagrafía negativa o ante la sospecha de una compresión medular. Las metástasis pulmonares son frecuentemente diagnosticadas por radiología torácica. Si ésta no es concluyente, debe realizarse una TAC torácica con el fin de aclarar el diagnóstico. Si se sospechan metástasis hepáticas, la ecografía es la prueba de elección, aunque también la gammagrafía de hígado puede realizarse. La eficacia de la TAC en detectar las metástasis hepáticas es igual a la de la ecografía.

Una vez que las metástasis a distancia han sido descartadas, el siguiente paso es realizar un estudio de estadiaje loco-regional. Este tiene 2 objetivos: uno es el estadiaje local del cáncer de vejiga que se realiza evaluando la existencia de invasión a través de la pared vesical y la afectación de órganos adyacentes, y el otro, la evaluación de los ganglios linfáticos pélvicos.

#### ESTADIAJE LOCAL

Esta información debe obtenerse con la realización de pruebas como la urografía intravenosa, la cistoscopia y el examen bajo anestesia. El uso de la urografía intra-

venosa en el estadiaje del cáncer de vejiga es limitado. La dilatación o la no captación en las vías urinarias superiores indican la posibilidad de que el cáncer de vejiga invada la capa muscular. Sin embargo, ésta es una prueba de estadiaje relativamente poco sensible, ya que sólo pueden objetivarse cambios en menos de la mitad de los pacientes (Lang, 1969). La dilatación de las vías urinarias altas, no está siempre producida por enfermedades malignas. Este puede ser un signo de enfermedad benigna o el resultado de una cirugía previa. La cistoscopia y el examen bajo anestesia son métodos eficaces para evaluar el grado de fijación del tumor vesical, sin embargo deben ser realizados por un médico experimentado y con el paciente bien relajado.

Antes de realizar una cirugía radical, con su morbilidad no despreciable, o de aplicar radioterapia, con sus efectos secundarios y potenciales problemas, se debe realizar una evaluación más real de la invasión local del cáncer de vejiga. Actualmente existen 3 métodos que vamos a comentar acto seguido.

#### RASTREO ECOGRÁFICO

El rastreo ecográfico de la vejiga urinaria puede realizarse por vía transabdominal, transuretral, transrectal, o transvaginal. En los últimos años se ha avanzado mucho en los equipos de ultrasonido y más especialmente con el desarrollo de transductores de alta resolución que pueden utilizarse externamente o endoluminalmente. La imagen ultrasónica se basa en la transmisión de ondas de sonido, generadas por las vibraciones de un cristal piezo-eléctrico, localizado en el transductor, que produce frecuencias de entre 2 y 7,5 MHz.

La onda ultrasónica se proyecta en los tejidos humanos, evaluándose los ecos que se reflejan en los tejidos del cuerpo.

Estos ecos son procesados electrónicamente para crear una imagen del área rastreada, por secciones cruzadas. Estructuras, tales como la pared vesical o la cápsula prostática, producen unos ecos de gran amplitud, mientras que el tejido tumoral produce ecos de baja amplitud y difusos. Los líquidos, como la orina intravesical, transmiten la onda ultrasónica con una distorsión mínima. La interpretación de las imágenes ecográficas requiere un conocimiento de las características ecogénicas de los diferentes órganos y de las diferentes enfermedades, así como también de la anatomía loco-regional. El equipo puede estar localizado en el departamento de urología y ser manejado por una persona entrenada en ultrasonidos. Los estudios del Servicio Nacional de la Salud demostraron un potencial ahorro con la existencia de una unidad de ultrasonido dentro de un departamento de urología, en relación con el envío del paciente a un departamento formal de radiología (Vesey y cols., 1988). La realización de una ecografía durante la visita del paciente a la consulta urológica, evita a éste regresos innecesarios al hospital. Hay muchos tipos de equipos disponibles que pueden tener unos transductores transabdominales y/o endolumínicos.

En nuestro departamento se utiliza el escáner de tiempo real de Bruel y Kjaer 1846, tanto para ecografías transabdominales como para ecos transrectales y transuretrales.

#### EL RASTREO ULTRASONOGRÁFICO TRANSABDOMINAL

Se han publicado artículos donde se consiguieron imágenes de la vejiga con la colocación del transductor en el hipogastrio. Hay varias limitaciones con el uso de la ecografía por esta vía. Las características ecogénicas de la vejiga hace difícil delinear individualmente las capas musculares de la pared vesical, siendo algunas veces difícil la diferenciación de la grasa perivesical del margen externo de la vejiga. La evaluación de la infiltración de la capa muscular se basa en la detección de la distorsión de las características ecogénicas de la pared vesical.

Esto puede producir falsos positivos, ya que a veces un tumor no invasivo puede estar sobre un segmento de la pared vesical y producir distorsión de ésta. Denkhau (1985) encontró varios factores que podían producir un sobre-estadiaje de los tumores de vejiga. Los tumores localizados en el fondo vesical están muy cerca del gas intestinal y pueden producir problemas de interpretación. La sombra acústica puede producirse por tumores grandes, especialmente si contienen calcificaciones. Los coágulos o el pus dentro de la vejiga pueden causar problemas similares. La cirugía previa intravesical u otros tratamientos, incluida la radioterapia, pueden alterar la ecogenicidad de la pared vesical, produciendo dificultades en el estadiaje local.

McLaughlin (1975) informó que un 30% de los pacientes a los cuales se les realizó una ecografía transabdominal, estaban sobre-estadiados, ya que realmente tenían un tumor superficial ( $T_1$ ). En la misma serie, el 20% de los tumores que histológicamente invadían la capa muscular estaban infraestadiados. Por esta razón la ecografía por vía transabdominal no debe ser recomendada para su uso rutinario en el estadiaje del cáncer de vejiga.

#### LA ECOGRAFÍA TRANSURETRAL

Esta técnica está actualmente disponible por el desarrollo de los transductores transuretrales (Devonec y cols., 1987; Holm y Northeved, 1974; Gammengaard y Holm, 1980). Sin embargo, requiere algún tipo de anestesia y debe realizarse en conjunción con una cistoscopia de la vejiga. El equipo de Bruel y de Kjaer no incluye un transductor de 5,5 MHz. Este puede introducirse a través de un rectoscopio de 24 Ch. Con esta técnica se pueden conseguir imágenes de alta calidad y detectar cualquier anomalía de la pared vesical.

Desafortunadamente, las diferentes capas de la pared vesical no se pueden ver individualmente con esta técnica. Es difícil separar la capa mucosa de la muscularis mucosa, así como también es difícil diferenciar con esta técnica la parte externa de la pared de la vejiga de la grasa perivesical. La ecografía intravesical no puede

diferenciar con un buen nivel de confianza las lesiones  $T_A$  de las  $T_1$ , las lesiones  $T_{3A}$  de las  $T_2$  y las lesiones  $T_{3B}$  de las  $T_4$ . Además, las lesiones con infiltración temprana perivesical ( $T_{3B}$ ) son con frecuencia imposibles de diagnosticar. Estas limitaciones son similares a las que existen con la utilización de la ecografía pélvica en los tumores grandes, con calcificaciones o coágulos o sobre las zonas tratadas previamente con tratamientos que alteran las características ecogénicas de los tejidos.

La utilidad clínica de la ecografía intravesical no es clara. Varios estudios han informado de una precisión de hasta el 100%. Jaeger (1986) comunicó en un estudio multicéntrico realizado en 571 pacientes que existía una correlación entre la ecografía y el estadiaje histopatológico del tumor en el 71% en los tumores superficiales y en el 68% de los tumores que invadían el músculo liso. El porcentaje global de precisión fue del 70%, con una tendencia del 29% a sobre-estadiar las lesiones superficiales y del 21% a infra-estadiar las lesiones invasivas. Holm (1988) comunicó una precisión del 79% en la detección de la infiltración muscular. La ecografía intravesical tiene una utilidad importante en la exclusión de la infiltración muscular y puede ser mejor que el estadiaje clínico aislado.

#### LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La tomografía computarizada no ha cubierto las expectativas que creó en su inicio en el estadiaje del cáncer de vejiga. La técnica de la TAC pélvica requiere una atención meticulosa para obtener los mejores resultados. Los pacientes deben estar con la vejiga llena y debe darse un medio de contraste oral diluido, antes de la TAC, con el fin de opacificar el intestino delgado.

Un medio de contraste rectal o un tampón colocado en la vagina de las mujeres puede ayudar a delimitar las estructuras perivesicales. El contraste intravenoso también es de gran valor y se utiliza de forma rutinaria en algunos centros.

La pared vesical y los tumores vesicales tienen unas características de atenuación similares con la TAC, por lo cual esta técnica no es adecuada para estadiar la enfermedad superficial. Por las mismas razones esta prueba no es particularmente útil en la diferenciación de los tumores que invaden la primera capa de músculo liso ( $T_2$ ) y aquellos que invaden la segunda capa externa del músculo liso ( $T_{3A}$ ).

Jacobi y cols., demostraron un porcentaje de precisión del 42% hasta el 90%, en la diferenciación de los tumores  $T_2$  de aquellos  $T_{3A}$ ; esto demuestra la necesidad de un radiólogo experimentado. Muchos grupos piensan que el papel principal de la TAC es en la detección de la diseminación tumoral extravesical. Hay que tener en cuenta, con el fin de detectar pequeñas áreas de invasión extravesical, que deben realizarse cortes muy delgados con la TAC, si se quiere localizar la invasión tumoral.

La TAC característicamente demuestra el componente intraluminal de un tumor de vejiga, como una masa de tejidos blandos que se proyecta dentro de la luz vesical (Figura 1).

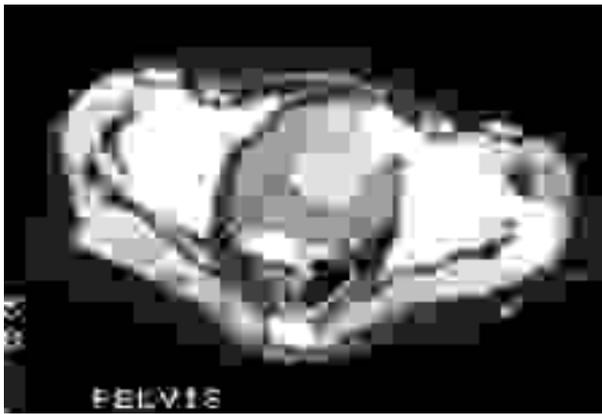


Fig. 1. TAC. Corte transverso a la altura de las cabezas femorales. Tumor vesical calcificado de localización anterior y en el lado izquierdo.

La superficie del tumor puede estar calcificada o con un coágulo, lo cual puede producir interpretaciones erróneas. Los estudios clínicos han demostrado que los tumores que afectan a la lámina propia ( $T_1$ ) no pueden distinguirse de aquellos que afectan a la superficie muscular ( $T_2$ ). Tampoco puede distinguirse la afectación superficial de la invasión de la capa muscular profunda. Esta técnica no es aconsejable en el estadiaje de los tumores por debajo de  $T_{3A}$  (Hodson y cols., 1979; Morgan y cols., 1981). La principal ventaja es su capacidad para distinguir entre un tumor confinado a las paredes vesicales del diseminado extravesicalmente. La diseminación de los tumores extravesicales se identifica en los casos tempranos por el incremento de la densidad de la grasa perivesical en la región tumoral y también porque el tumor tiene un aspecto exterior mal definido e irregular. Los cortes delgados pueden ser necesarios para detectar este tipo de diseminación extravesical. En los casos más avanzados de infiltración loco-regional por un tumor vesical se observa una masa de tejidos blandos que se extienden más allá de la grasa pélvica. La diseminación hacia la pared pélvica ( $T_{4B}$ ) se diagnostica como un tumor que se extiende a través de la grasa pélvica, continuando hacia los músculos de la pared. La TAC también nos brinda información acerca de la invasión de las vesículas seminales. Una de las mayores dificultades de la TAC es el estadiaje del cáncer de vejiga es la identificación de la diseminación mínima extravesical o locoregional. En particular, la invasión de la próstata, que aumenta el estadio, es difícil de delinear.

La radioterapia o la cirugía endoscópica previa pueden causar problemas en la interpretación, ya que producen engrosamiento de la pared vesical y hacen que el diagnóstico de tumor recurrente o persistente sea difícil (Kellett y cols., 1980; Vock y cols., 1982).

#### RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)

Ésta es una técnica relativamente nueva que no está disponible en todos los hospitales o centros oncológicos. Existen algunas controversias acerca de su utili-

dad en el estadiaje del cáncer de vejiga. Amendola y su grupo y Rholl y cols., demostraron una precisión de la RMN del 73-95%. Recientemente, Tavares y cols. (1990), publicaron un trabajo donde obtenían una sensibilidad del 97%, con una especificidad del 100%, cuando esta técnica se utilizó solamente para estadiaje del cáncer de vejiga. La técnica fue especialmente eficaz en la detección de la diseminación extravesical. En esta serie, la RNM fue correcta en el 85% de los casos. Fue exacta en la evaluación de las adenopatías pélvicas.

Las ventajas sobre la TAC se encuentra que las imágenes pueden obtenerse en 3 dimensiones; además del corte transversal que se obtiene con la TAC, se pueden realizar cortes sagitales y coronarios. Esto puede dar mejores imágenes del tumor localizado en la cúpula y en la base de la vejiga y puede demostrar el estado de las vesículas seminales, la próstata y la grasa perivesical con más exactitud que la TAC.

Esta prueba depende de la cantidad de agua que exista en el tejido. Se espera que midiendo la composición química de los tejidos se puedan diferenciar de manera más exacta los diferentes órganos y su conformación tisular.

Se pueden utilizar varias secuencias, incluyendo las secuencias pesadas  $T_1$  y  $T_2$ , Benaco y STIR (recuperación corta de la inversión Tau), las cuales nos dan unas imágenes diferentes de acuerdo con las propiedades de cada tejido.

Particularmente, la secuencia STIR puede diferenciar entre un tejido benigno y uno maligno de cualquier parte del cuerpo. Sin embargo, debido al costo de la prueba, no es posible su utilización como modalidad de rastreo primario. Es también real que una pequeña proporción de pacientes (5% aprox.) sufren crisis de claustrofobia mientras están dentro del aparato y solicitan la suspensión del examen.

Existen diferentes tipos de potentes imanes para los aparatos de RMN; el que nosotros utilizamos en nuestro centro es una máquina 0,5 tesla (RNM 2.500 superconductor Picker Vista). La potencia del imán puede determinar las diferentes imágenes producidas por cada tejido u órgano. Es probable que se desarrolle una RNM que mejore la diferenciación entre los tejidos malignos y benignos y sea más útil en estadiaje de algunos tumores como el cáncer de vejiga.

En las figuras mostramos varios ejemplos de RMN; la Figura 2 muestra un tumor polipoide de la vejiga, con un corte transverso de la pelvis. La Figura 3 muestra un tumor similar, en la base de la vejiga en la sección sagital. La Figura 4 muestra un corte coronario de la pelvis con un tumor invasivo creciendo alrededor del lado izquierdo de la vejiga y afectando a la próstata. La Figura 5 compara una RMN con la TAC del mismo paciente, a la altura del mismo corte radiológico. Este paciente tiene un tumor T4 claramente invasivo que invade lateralmente la pared pélvica y posteriormente a la vagina.

#### CONCLUSIÓN

Actualmente, los métodos estándar para el diagnóstico del cáncer de vejiga son la citología urinaria, la uro-



Fig. 2. RMN. Plano transverso con una imagen  $T_1$ . Gran tumor polipode de vejiga, no invasivo, en la pared lateral izquierda.

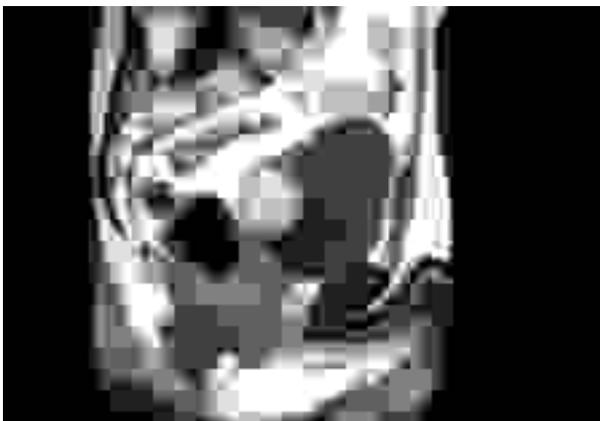


Fig. 3. RMN. Corte sagital  $T_1$ . Tumor polipode en la base de la vejiga, no invasivo.



Fig. 4. RMN. Corte Coronario  $T_2$ . Tumor invasivo de la pared izquierda de la vejiga, que infiltra la próstata.

grafía intravenosa y la cistoscopia con biopsia de la lesión. La ecografía pélvica puede jugar un papel importante en el diagnóstico del cáncer de vejiga, sobre todo en 3 enfermos que presentan hematuria o en el seguimiento, para detectar las recidivas locales. Los métodos más avanzados y costosos como la TAC y la



Fig. 5. RMN y TAC del mismo paciente y a la misma altura. La RMN (arriba) muestra claramente un carcinoma de células transicionales ( $T_2$ ), que invade lateralmente la pared pélvica y posteriormente la vagina.

RMN, no deben utilizarse como métodos diagnósticos primarios por el momento.

El estadiaje del cáncer de vejiga es importante ya que determina el tipo de tratamiento que debe aplicarse. La mayoría de la información acerca del tumor debe obtenerse con la cistoscopia y la evaluación bajo anestesia. Casi todos los tumores superficiales de la vejiga son estadiados con resección endoscópica y con el examen histológico de la pieza.

La palpación bimanual excluye cualquier masa importante. Si existe una sospecha de invasión de la capa muscular, la exploración bimanual bajo anestesia es un método eficaz para evaluar la movilidad y operabilidad del tumor. Sin embargo, se debe obtener más información, como por ejemplo la profundidad de la invasión y la presencia de metástasis de ganglios linfáticos. En el momento actual, la TAC es la investigación básica para evaluar el estadiaje del cáncer de vejiga invasivo, después de la evaluación cistoscópica. Hay algunas limitaciones de la TAC que reducen su valor y producen casos de falsos positivos o falsos negativos. La RMN es prometedora en el estadiaje del cáncer de vejiga, pero está bastante limitada. Puede ser más sensible que la TAC en el estadiaje del cáncer que invade el músculo, pero no ha demostrado ventajas sobre la TAC en la evaluación y detección de metástasis linfáticas.

Actualmente en nuestra unidad, a los pacientes que presentan hematuria u otros síntomas que sugieren cáncer de vejiga, se les practica una citología urinaria, una urografía intravenosa, una ecografía pélvica y una cistoscopia. Las otras modalidades de estadiaje deben realizarse sólo si se contempla una resección transuretral, o un tratamiento que no sea la simple revisión cistoscópica. Entonces, si este paciente presenta una enfermedad superficial no controlada o un tumor invasivo, deben realizarse las restantes técnicas, con el fin de ampliar la información y darle más exactitud al estadiaje.

Si se va a realizar una resección radical de vejiga o una radioterapia, deben realizarse una gammagrafía ósea y una radiografía de tórax, para excluir las metástasis a distancia. La ecografía pélvica y renal, al igual que la TAC, deben realizarse para evaluar la afectación loco-regional o la presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.

En este momento, nosotros también enviamos a los pacientes a realizar una RMN de la pelvis y creemos que en un futuro esta prueba va a reemplazar a la TAC, como prueba básica para estadiar los tumores pélvicos.

# Factores pronósticos en cáncer de vejiga

J. I. MAYORDOMO, A. SÁENZ, M<sup>a</sup>. D. GARCÍA, A. TRES

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"*

## RESUMEN

Los carcinomas uroteliales de vejiga representan un grupo muy heterogéneo de tumores, con historias naturales muy diferenciadas. El 85% de los mismos son los denominados carcinomas uroteliales superficiales y el 15% restante serán los carcinomas uroteliales infiltrantes. La problemática de los tumores superficiales de vejiga urinaria, estriba en saber de antemano qué pacientes recidivarán y qué pacientes, además, tendrán posibilidades de progresar a un carcinoma infiltrante, con las subsiguientes consecuencias terapéuticas, como planificar un tratamiento quirúrgico tan mutilante como la cistectomía radical. En el caso de los tumores que ya infiltran la musculatura lisa el 50% de los pacientes presentan al diagnóstico o durante su evolución enfermedad metastásica. Aunque el tratamiento estándar en este grupo de pacientes es la cistectomía radical, la supervivencia en este grupo de pacientes se ha mantenido relativamente estable (50% a 70%) en estos últimos 20 años. Estos desalentadores resultados son probablemente debidos a la ineficacia en detectar micrometástasis o factores pronósticos al diagnóstico, que nos permitan seleccionar a dichos pacientes para tratamientos complementarios a la cirugía o en su defecto permitir tratamientos más conservadores.

Es destacable que los factores pronósticos más importantes, siguen siendo la profundidad de la infiltración tumoral, la presencia de invasión ganglionar, enfermedad a distancia y el grado histológico. Si bien dentro de un estadio determinado la detección de productos de genes supresores de tumores (p53 y Rb) puede permitir separar subgrupos de distinto pronóstico, no existe unanimidad sobre hasta qué punto los nuevos factores pronósticos tienen valor predictivo independiente de los clásicos y, sobre todo, existen discrepancias sobre si algún factor pronóstico tiene implicaciones terapéuticas que mejoren las perspectivas de los pacientes.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga urinaria representa el 2% de los tumores malignos. En varones es el cuarto tumor maligno en incidencia y el octavo en mortalidad. El 90% de los cánceres de vejiga son carcinomas del epitelio transicional urotelial. Otras histologías como el carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma microcítico y sarcomas son de incidencia muy inferior.

*"La Medicina es el arte de tomar decisiones cruciales con información incompleta"*, como en el caso de la indicación de cistectomía radical en un cáncer de vejiga. En pocos tipos de cáncer es tan acuciante la necesidad de disponer de factores pronósticos fiables. Las razones son múltiples:

Algunos pacientes con tumores superficiales sobreviven durante años tras resección endoscópica del tumor, pero en otros, existe la tendencia a la recidiva y/o a la progresión a tumor infiltrante.

A pesar de que cistectomía radical prácticamente garantiza la curación en tumores superficiales, por razones obvias, sería deseable limitarla a tumores superficiales agresivos, cuyo pronóstico tras resección endoscópica es inaceptablemente malo.

Por razones opuestas, deberíamos evitar la morbilidad de la cistectomía radical, en tumores infiltrantes que acabarán falleciendo por diseminación a distancia.

El panorama se complica al constatar que, aun separando tumores superficiales por un lado y tumores infiltrantes por otro, la historia natural de dos pacientes con tumores en apariencia semejantes no es en absoluto homogénea.

En el cáncer de vejiga es esencial preguntar respecto a qué medimos el factor pronóstico. No es lo mismo analizar factores pronósticos respecto al riesgo de muerte que respecto al riesgo de recidiva en un tumor superficial, o respecto al riesgo de transformación en un tumor infiltrante. El panorama se complica aún más si

deseamos analizar factores pronósticos, que rentabilicen la administración de un tratamiento complementario o predigan la respuesta a los mismos, como en el tratamiento quimioterápico neoadyuvante en los tumores infiltrantes.

Es esencial seleccionar aquellos con mayor valor predictivo y reproductibilidad.

Con todos estos condicionantes, se ha acumulado una importante cantidad de información sobre factores pronósticos en cáncer de vejiga (Tabla I), que además de su utilidad en decisiones terapéuticas, nos permite conocer la secuencia de eventos moleculares, en el proceso de la carcinogénesis del urotelio.

TABLA I  
PRINCIPALES FACTORES PRONÓSTICOS  
(DESFAVORABLES) EN CÁNCER DE VEJIGA

- 1- Estadío (T, N y M)
- 2- Indiferenciación (Grado histológico, pérdida de expresión de Ags de superficie: ABH, Le)
- 3- Proliferación Celular (grado histológico, Ploidía, Ki-67)
- 4- Multicentricidad
- 5- Invasión Vascolar
- 6- Sobreexpresión de proteína p53
- 7- Negatividad para proteína de Retinoblastoma
- 8- Localización (cuello vesical)
- 9- Edad avanzada
- 10- Carcinoma no urotelial

NOTA: No se han incluido factores pronósticos no verificados en varios estudios.

#### FACTORES PRONÓSTICOS MORFOLÓGICOS

Al comparar varios factores pronósticos en cáncer de vejiga mediante análisis multivariante, el mejor sigue siendo el estadio, determinado mediante la clasificación TNM (Tabla II), que ha sustituido a la clasificación de Jewet-Marshall (1). Al determinar el estadio, es esencial describir si se trata de un estadiaje clínico (por cistoscopia con resección transuretral y TAC) o patológico (por estudio anatomopatológico del espécimen de cistectomía radical), puesto que las discrepancias entre ambos alcanzan el 50% (2). Puesto que el estadiaje patológico (el de máximo valor pronóstico) requiere cirugía mutilante, el reto es conseguir un valor predictivo comparable pero sin extirpar la vejiga, estudiando la pieza de resección transuretral. A este respecto, los factores pronósticos esenciales son los siguientes:

#### A- PROFUNDIDAD DE LA INVASIÓN: TUMOR SUPERFICIAL VERSUS TUMOR INFILTRANTE.

Es el factor pronóstico más importante. Los tumores superficiales (Ta, Tis y T1) son lesiones que no invaden la capa muscular propia. Los infiltrantes (T2, T3 y T4) infiltran la muscular propia.

Los tumores superficiales representan un 75-85% de todos los carcinomas de vejiga. Su riesgo de recidiva

TABLA II

#### CLASIFICACIÓN TNM DE LOS CARCINOMAS DE VEJIGA.

- Ta: Tumor papilar no infiltrante  
 Tis: Carcinoma in situ; tumor "plano"  
 T1: Tumor que infiltra el tejido conectivo subepitelial  
 T2: Tumor que infiltra la capa muscular  
 -T2a: mitad interna  
 -T2b: mitad externa  
 T3: Tumor que infiltra más allá de la capa muscular  
 -T3a: infiltración extravesical microscópica  
 -T3b: masa extravesical macroscópica  
 T4: Tumor que invade órganos vecinos:  
 -T4a: próstata, útero, vagina  
 -T4b: pared pélvica, pared abdominal  
 N0: No afectación de ganglios linfáticos.  
 N1: Afectación de un solo ganglio no mayor de 2 cm  
 N1: Afectación de un solo ganglio de 2-5 cm o múltiples sin sobrepasar los 5 cm  
 N2: Afectación de algún ganglio mayor de 5 cm  
 M0: No metástasis a distancia  
 M1: Metástasis a distancia

(aparición de nuevo tumor superficial) es del 70% a 10 años, pero el riesgo de progresión a tumor infiltrante es solo del 25% a 10 años (3), lo que permite actitudes conservadoras. En contraste, la historia natural del carcinoma infiltrante, incluye no solo la recidiva local precoz tras una resección transuretral, sino también su diseminación a distancia, bien al diagnóstico o tardíamente.

#### B-FACTORES PRONÓSTICOS EN TUMORES SUPERFICIALES: EL GRADO HISTOLÓGICO. CARCINOMA "IN SITU" MULTICENTRICIDAD.

El riesgo de recidiva en tumores superficiales varía dramáticamente según el número de mitosis y de atipias. A pesar de la variabilidad interobservador a que está expuesto el estudio de estos rasgos, el grado histológico, dividido en tres grados (Tabla III) es el factor pronóstico más importante para estimar el riesgo de recidiva en carcinoma superficial de vejiga (4). Es más, mientras en tumores de bajo grado prácticamente todas las recidivas siguen siendo superficiales, en tumores de alto grado hay un riesgo importante de progresión a tumor infiltrante. El grado histológico, no tiene valor pronóstico significativo en los tumores uroteliales infiltrantes, debido a que la mayoría son de alto grado.

El pronóstico difiere también entre los Ta (tumor papilar no invasivo, en el que prácticamente solo existe la recidiva pero no la progresión) frente al T1 (tumor infiltrante precoz, que invade el tejido conectivo subepitelial) y el Tis (carcinoma in situ plano, casi siempre de alto grado), en los cuales el riesgo de transformación es mucho mayor (5). La combinación del T y el grado predice mejor el pronóstico (Tabla IV) y es importante de cara a decisiones terapéuticas: la resección transuretral y vigilancia cistoscópica posterior, que es suficiente en

TABLA III  
GRADO HISTOLÓGICO DE LOS TUMORES UROTELIALES  
DE VEJIGA

*Grado 1 (bajo grado)*

- Polaridad nuclear normal en >95% del tumor
- Nulo o mínimo pleomorfismo

*Grado 2 (grado intermedio)*

- Polaridad nuclear normal en 50-95% del tumor
- Moderado pleomorfismo

*Grado 3 (alto grado)*

- Pérdida completa de polaridad nuclear
- Intenso pleomorfismo

TABLA IV

VALOR PRONÓSTICO DE LA CATEGORÍA T (DEL TNM) Y DEL GRADO EN TUMORES UROTERIALES SUPERFICIALES (TRAS RESECCIÓN TRANSURETRAL EXCLUSIVAMENTE)

Categoría	% Recidiva			% Progresión
	a 1 año	a 3 años	a 5 años	a 5 años
pTaG1	50%	75%	100%	3%
pTaG2,3	50%	100%	100%	20%
pTisG3	75%	100%	100%	80%
pT1G1	50%	80%	90%	30%
pT1G2,3	55%	90%	97%	50%

TaG1-2 salvo que haya recidivas muy precoces, se complementa con tratamiento intravesical (generalmente BCG) en el resto de los tumores superficiales, pudiendo incluso indicarse la cistectomía precoz en tumores con máximo riesgo de progresión (6).

*C- FACTORES PRONÓSTICOS EN TUMORES INFILTRANTES: LA AFECTACIÓN LINFÁTICA.*

La presencia de metástasis histológicamente demostradas en ganglios linfáticos regionales se considera el peor factor pronóstico en carcinoma urotelial infiltrante, y clásicamente contraindica la cirugía radical, pues la supervivencia a 5 años es solo del 5% (7). No obstante, se acepta actualmente que la presencia de metástasis ganglionares "limitadas" (no detectadas en TAC pero sí en biopsia intraoperatoria) no se asocia a un pronóstico tan nefasto, habiéndose registrado supervivencias de alrededor del 35% tras cistectomía radical en estas condiciones (8).

En todo caso, una cuestión clave en pacientes con tumores infiltrantes es predecir el riesgo de metástasis ganglionares antes de la cirugía radical. A este respecto, la categoría T es esencial, y también la presencia de invasión vascular en la pieza de resección endoscópica indica un mayor riesgo de metástasis ganglionares (58% versus 16% en tumores sin invasión vascular) (9).

En cuanto al tipo histológico, los tumores infiltrantes distintos al carcinoma urotelial (p.ej. carcinoma escamoso) se asocian a un pronóstico peor (10).

FACTORES PRONÓSTICOS BIOLÓGICOS

No cabe duda de que clínicamente el carcinoma de vejiga es a menudo multifocal. Por ello tradicionalmente se aceptaba que se origina a partir de la malignización de múltiples células uroteliales (origen policlonal). En tal caso, poco interés tendría conocer marcadores biológicos de sólo algunos de los clones neoplásicos. Pero los estudios actuales demuestran que los carcinomas multifocales de vejiga se componen de células con iguales marcadores genéticos, es decir, parecen ser monoclonales (11). Por ello, es de gran interés estudiar sus marcadores genéticos, tanto para conocer la secuencia de carcinogénesis del urotelio como para determinar el valor pronóstico de tales marcadores.

*A- SECUENCIA DE ALTERACIONES GÉNICAS DURANTE EL PROCESO DE CARCINOGENÉISIS DEL UROTELIO.*

A partir del estudio de las alteraciones en oncogenes y genes supresores de tumores (también denominados antioncogenes) presentes en carcinomas uroteliales en distintos estadios, ha comenzado a conocerse cuáles son las alteraciones genéticas relevantes en la génesis de tumores malignos uroteliales o en la transformación de tumores superficiales en invasivos, e incluso ha podido elaborarse un modelo de cual es la secuencia de alteraciones genéticas durante el proceso de carcinogénesis del urotelio.

Al estudiar la frecuencia de alteraciones en oncogenes en cáncer de vejiga, se observaron mutaciones en H-ras (localizado en 11p) en un 40% de los carcinomas de vejiga, tanto superficiales como infiltrantes (12). También se observó sobreexpresión del gen del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) en algunos tumores, generalmente invasivos (13). Al analizar la correlación anatomoclínica, en ninguna de estas alteraciones mostró un valor pronóstico significativo. Asimismo se encontró amplificación de c-erb B2 (17q) en un 15% de los tumores uroteliales, generalmente invasivos, y sobreexpresión de la proteína producto (neu) en un 25%, la cual se asoció a pronóstico desfavorable (17% de recidivas en tumores con sobreexpresión versus 0% en los que no la tenían) (14).

Pero son las mutaciones en genes supresores de tumores las que mostraron una clara correlación con la clínica. Se han encontrado frecuentemente pérdidas de heterocigosidad en siete localizaciones cromosómicas donde se conoce o sospecha se localizan genes supresores de tumores (Tabla V). De ellas, las alteraciones en 9q (gen aún no identificado) y 9p (gen CDKN2/p16) aparecen generalmente en tumores superficiales [15], las localizadas en 17p (gen p53)[16] o bien 18q (gen DCC)[17] en tumores infiltrantes, y las localizadas en 3p y 11p en ambos tipos de tumor.

TABLA V

LOCALIZACIONES MÁS FRECUENTES DE PÉRDIDAS DE HETEROCIGOSIDAD (PROBABLEMENTE POR INACTIVACIÓN DE GENES SUPRESORES DE TUMORES) EN TUMORES DE VEJIGA

<i>Locus cromosómico</i>	<i>Gen Supresor de Tumores afectado</i>
3p21-25	Desconocido (¿MLH1?)
5q	Desconocido (¿APC?)
6q	Desconocido
9p21	p16/CDKN2MTS1 y p15/MTS2
9q34.1-2	Desconocido
11p15	Desconocido (¿WT1?)
13q14	Rb (Retinoblastoma)
17p11-13	p53
18q21	DCC (Deleted in Colon Cancer)

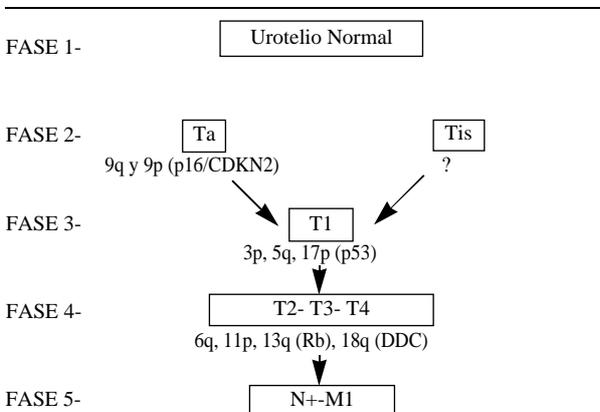
En concreto, prácticamente todos los tumores papilares superficiales (Ta) y casi todos los T1 presentan delección en 9q, que sin embargo falta en los carcinomas in situ (Tis) y aparece solo en 10/32 tumores infiltrantes (T2-4).

Las delecciones en 5q parecen estar implicadas en el paso de tumor superficial a infiltrante, pues no aparecen en Ta y sí en 3/10 T1 y 8/26 T2. Lo mismo sucede con las delecciones en 17p (gen p53), ausentes en Ta y presentes en 17/28 tumores infiltrantes, y con las delecciones en 3p (ausentes en Ta y presentes en 18/33 tumores infiltrantes). Las delecciones en 13q (gen del retinoblastoma), 11p, 6q y 18q, aparecen en etapas más avanzadas, generalmente en tumores infiltrantes T2 o más (15).

El modelo de trabajo que se postula para explicar la progresión de los tumores uroteliales (Tabla VI)(18) incluye en su primera etapa (transformación de urotelio normal a tumor superficial) dos vías, cada una con una alteración génica primaria diferente: A- La inactivación del un gen supresor de tumores por identificar (localizado en 9q), frecuentemente asociada a la inactivación del gen p16/CDKN2 (localizado en 9p) da lugar a tumores papilares superficiales de bajo grado (Ta). B- La alteración génica primaria que da lugar a los carcinomas in situ (Tis), de alto grado, aún no se conoce.

TABLA VI

SECUENCIA DE ALTERACIONES GENÉTICAS EN LA CARCINOGENÉISIS DE LOS TUMORES UROTELIALES DE VEJIGA



En una segunda etapa (progresión de tumor superficial a tumor infiltrante precoz, T1) está implicada la inactivación de genes supresores de tumores localizados en 17p (gen p53), 3p y 5q. En una etapa tardía, la progresión de los tumores infiltrantes de T1 a T2-3-4 se acompaña de alteraciones en 13q (gen del Retinoblastoma), 18q (gen DCC), 6q y 11p.

Existen sin duda más genes supresores implicados, p.ej. el gen MDM2 (12q) (19). Pero es más, falta estudiar la implicación en la génesis del cáncer de vejiga de otro grupo de genes, los genes de reparación de errores tales como el hMTS2 (localizado en la misma región de 9p que el p16/CDKN4), alterado en el cáncer colorectal hereditario no polipósico (20). Estos genes, de estudio complejo pues cuando se alteran hacen que se produzcan no una sino múltiples alteraciones en oncogenes y genes supresores, pueden ser los causantes de la inestabilidad génica del urotelio en el proceso de carcinogénesis.

*B- UTILIDAD PRONÓSTICA DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN CLÍNICA.*

Puesto que se conoce tanto sobre los eventos génicos que dan lugar al cáncer de vejiga, ¿por qué no ha entrado de lleno el estudio de alteraciones en genes supresores de tumores o sus productos en la práctica clínica?. No es solo por problemas logísticos o de coste, sino, esencialmente, porque para incluir un nuevo factor pronóstico en la clínica, ha de mostrarse superior a los factores ya conocidos, y en el caso de los tumores uroteliales, ésto aún no ha sucedido.

Un segundo aspecto importante al pasar de la investigación básica en oncogenes y genes supresores a su aplicación pronóstica en clínica es que, mientras en la primera se parte de técnicas groseras para llegar a técnicas muy finas que demuestran fehacientemente la alteración génica y su impacto funcional, en clínica es deseable encontrar técnicas "groseras" que, conservando el valor predictivo de técnicas más "finas", sean sencillas de realizar, aunque no permitan conocer exactamente la mutación génica concreta. Así, si bien son varias las delecciones en cromosomas donde se localizan genes supresores de tumores en cáncer de vejiga que se correlacionan con un mayor grado histológico (alteraciones en 3p y en 17p (p53)), un estadio más avanzado (alteraciones en 3p y en 17p (p53) y 13q (gen Rb)) o la existencia de invasión vascular (alteraciones en 17p (p53)) [15], sólo la sobreexpresión de proteína p53, determinada por inmunohistoquímica con el anticuerpo PAb1801 es ampliamente utilizada como factor pronóstico en cáncer superficial de vejiga, pues indica un mayor riesgo de progresión a tumor infiltrante (21). En este caso, la inmunohistoquímica permite detectar la acumulación nuclear del producto del gen p53, consecuencia de que la inmensa mayoría de las mutaciones en el gen p53 dan lugar a una proteína inactiva, pero de vida media mucho más prolongada que la proteína normal, por lo que se acumula en el núcleo de la célula tumoral. Se puede asimismo determinar por inmunohistoquímica la presencia de la proteína producto de otros

genes supresores, entre ellos la p16 y la proteína Rb (22). También se ha encontrado que la sobreexpresión del producto de otro gen supresor, el MDM2 (12q), presente en la cuarta parte de los tumores de vejiga, se asocia en este caso a pronóstico favorable (19).

La cuestión candente, en todo caso, es si el valor pronóstico de la determinación de p53 mejora el valor predictivo de los factores pronósticos clásicos: estadio TNM y grado histológico, algo sobre lo que no existe unanimidad (21,23,24).

#### IMPLICACIONES DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA. ÁREAS DE CONTROVERSIA.

Puesto que el objetivo del médico no es meramente predecir la supervivencia de un paciente sino intentar tratarlo y, es más, aplicarle los tratamientos que le ofrezcan mayor eficacia con mínima toxicidad, el reto para los factores pronósticos en cáncer no es solo separar grupos de pacientes con diferente supervivencia sino también grupos de pacientes en los que una determinada modalidad terapéutica pueda tener mayor o menor eficacia.

En el cáncer de vejiga, el estudio de factores pronósticos en amplias series de pacientes con tumores superficiales tratados con resección endoscópica permite separar un grupo de pacientes (aquellos con T1, Tis, multifocalidad o recidiva precoz previa) en los que el riesgo de recidiva es mayor del 50% y por ello son candidatos a tratamiento intravesical profiláctico, con BCG o con quimioterápicos (24), e incluso otro grupo en el que existe además un alto riesgo de progresión a tumor

infiltrante (aquellos con T1G3 y, sobre todo, los Tis, más aún si existe sobreexpresión de p53) en quienes puede considerarse la cistectomía radical precoz (26).

En el caso de los tumores infiltrantes, cuyo tratamiento clásico es la cistectomía radical, la presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales, detectadas por TAC o por biopsia intraoperatoria, permite reconocer un grupo de pacientes con pronóstico desfavorable en quienes no está indicada la cirugía radical, al menos como único tratamiento (27).

Pero cuando pretendemos aplicar los factores pronósticos a series de pacientes tratados con terapias combinadas, hay que ser prudentes al valorar los datos, pues el tamaño muestral es pequeño. Por ejemplo, la presencia de sobreexpresión de p53 en tumores infiltrantes de vejiga se asocia a una mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, por lo que se ha sugerido que esos pacientes no son buenos candidatos a terapias combinadas para preservar la vejiga y debería procederse a la cistectomía radical de entrada (28). Este dato es consistente con la correlación entre sobreexpresión de p53 y resistencia a quimio y radioterapia que se ha encontrado en diversos tumores malignos humanos (29), pero falta confirmarlo en series amplias de pacientes.

Cerca ya de un nuevo siglo, existen pocas dudas de que los avances en biología molecular del cáncer de vejiga permitirán individualizar mejor el tratamiento de los pacientes con este tumor (30). Pero es más que nunca necesario conocer el valor real de cada nuevo marcador pronóstico mediante estudios multicéntricos amplios y no solo por estudios piloto, por prometedores que resulten, antes de incorporarlos a la práctica clínica.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Jewett HJ, Strong GH. Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. *J Urol* 1946; 55: 366-377.
- Whitmore WF. Management of invasive bladder neoplasms. *Semin Urol* 1983; 1: 4-16.
- Hall RR, Parmar MKB, Richards AB et al. Proposal for changes in cystoscopic follow-up for patients with bladder cancer and adjuvant intravesical chemotherapy. *Br Med J* 1994; 308: 257-266.
- Torti FM, Lum BL, Aston D et al. Superficial bladder cancer: the primacy of grade in the development of invasive disease. *J Clin Oncol* 1987; 5: 125-133.
- Herr HW, Jakse G, Sheilfeld J. The T1 bladder tumor. *Semin Urol* 1990; 8: 254-263.
- Herr HW, Badalament RA, Amato DA et al. Superficial bladder cancer treated with BCG: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* 1989; 141: 22-31.
- Smith JA, Whitmore WF. Regional lymph node metastases from bladder cancer. *J Urol* 1981; 126: 591-599.
- Feinstein AR, Sossin DM, Wells CR. The Will Rogers phenomenon: stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 1604-1611.
- Solsona R, Ibarra I, Rico A. Feasibility of transurethral resection for muscle-infiltrating carcinoma of the bladder: A prospective study. *J Urol* 1992; 147: 1513-1521.
- Kantor AF, Hartge P, Hoover RN et al. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1988; 48: 3853-3862.
- Sidrasky D, Frost P, Von Eschenbach A et al. Clonal origin of bladder cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 737-740.
- Czerniak B, Deitch D, Simmons H et al. H-ras gene codon 12 mutations and DNA ploidy in urinary bladder carcinomas. *Br J Cancer* 1990; 62: 762-769.
- Neal DE, Sharples L, Smith K et al. Epidermal growth factor receptors in human bladder cancer: comparison of invasive and superficial tumors. *Lancet* 1985; 1: 366-375.
- Underwood M, Barlett J, Reeves J et al. C-erbB-2 gene amplification: a molecular marker in recurrent bladder tumors?. *Cancer Res* 1995; 55: 2422-2428.
- Dalbagni G, Presti J, Reuter V et al. Genetic alterations in bladder cancer. *Lancet* 1993; 324: 469-478.
- Dalbagni G, Presti J, Reuter VE et al. Molecular genetic alterations of chromosome 17 and p53 nuclear overexpression in human bladder cancer. *Diagn Mol Pathol* 1993; 2: 4-8.
- Presti J, Reuter VE, Galan T et al. Molecular genetic alterations in superficial and locally advanced human bladder cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 5405-5411.
- Spruck CH, Ohneseit PE, Gonzalez-Zulueta M et al. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1994; 54: 784-788.
- Lianes P, Orlov I, Zhang ZZ et al. Altered patterns of MDM2

- and TP53 expression in human bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1325-1334.
20. Hannon GI, Beach D. p15ink4B is a potential effector of TGF- $\beta$ -induced cell cycle arrest. *Nature* 1994; 371: 257-264.
  21. Esrig D, Elmajian D, Groshen S et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1259-1267.
  22. Logothetis CJ, Xu H-J, Ro JY et al. Altered retinoblastoma protein expression and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1257-1265.
  23. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C et al. Nuclear overexpression of p53 protein in transitional cell bladder carcinoma: A marker for disease progression. *J Natl cancer Inst* 85: 53-59, 1993.
  24. Lipponen PK. Overexpression of p53 nuclear oncoprotein in transitional-cell bladder cancer and its prognostic value. *Int J Cancer* 53: 365-374, 1993.
  25. Herr HW, Scwalb DM, Zhang Z-F et al. Intravesical BCG therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 13: 1404-1412, 1995.
  26. Norming U, Nyman CR, Gustaffson H. Deoxyribonucleic acid profile and tumor progression in primary carcinoma in situ of the bladder: a study of 63 patients with grade 3 lesions. *J Urol* 147: 11-20, 1992.
  27. Montie JE, Whitmore WF, Grabstal HM et al. Unresectable carcinoma of the bladder. *Cancer* 51: 2351-2359, 1983.
  28. Sarkis AS, Barjorin DF, Reuter VE et al. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol* 13: 1384-1382, 1995.
  29. Wu CS, Pollack A, Czerniak B et al. Prognostic value of p53 in muscle-invasive bladder cancer treated with preoperative radiotherapy. *Urology* 47: 305-312, 1996.
  30. Koiso K, Shipley W, Keuppens F et al. The status of bladder preserving therapeutic strategies in the management of patients with muscle invasive bladder cancer. *Int J Urol* 2: 49-55, 1995.

# Lugar de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de vejiga

V. PEDRAZA MURIEL

*Departamento de Radiología. Servicio de Radioterapia y Oncología. Hospital Clínico Universitario. Granada*

## INTRODUCCIÓN

### HISTORIA NATURAL Y CUADROS DE EXTENSIÓN

En términos generales, en cáncer vesical se pueden distinguir dos grandes tipos de tumores malignos: los tumores superficiales (75-85% de los casos) y los tumores profundos (15-25% de los casos), que infiltran la pared muscular de la vejiga en grado variable. En el curso de su evolución natural una determinada fracción de tumores superficiales acaba por infiltrar el músculo vesical, de tal manera que, en conjunto, el 60% de los tumores vesicales infiltrantes presenta invasión muscular desde el principio y el 40% restante, aproximadamente, presenta una historia previa de tumor superficial habitualmente recidivante (1).

Los tumores superficiales suelen ser, por lo general, únicos en su presentación clínica y, unos y otros, superficiales y profundos, se localizan preferentemente en el trigono, cuello vesical o paredes laterales. Elemento determinante de la naturaleza superficial o infiltrante del tumor es el carácter papilar o sólido de la lesión. En efecto, en cáncer vesical los binomios tumor superficial-lesión papilar y tumor profundo-lesión sólida son característicos (2).

Igualmente característica de los tumores vesicales es la asociación de tumor clínico (superficial o profundo) con áreas de carcinoma "in situ" localizadas en la mucosa vesical adyacente o no contigua. En ocasiones, la multifocalidad de las áreas de carcinoma *in situ* asociadas con el tumor primario adquiere carácter difuso. La afectación del uréter distal, la uretra prostática y los canales periuretrales prostáticos es, en estas circunstancias, general. Multifocalidad y recurrencia constituyen, por ello, en cáncer vesical, dos conceptos fuertemente vinculados entre sí (3, 4).

Cuando el tumor invade la capa muscular de la vejiga, la invasión vascular, la penetración linfática y la permeación de los espacios perineurales entran dentro de lo posible e introducen elementos de riesgo en la evolución de la enfermedad. En lo que a extensión linfática se refiere está demostrado que entre el grado de penetración tumoral en la pared vesical y la importancia de la invasión linfática existe una relación directa [(5%-50% para los tumores clasificados patológicamente como pT<sub>1</sub> y pT<sub>4</sub>, según Skinner (5)] y respecto de la invasión vascular el factor determinante de la misma es, en la mayor parte de los casos, el grado de diferenciación tumoral.

### CLASIFICACIÓN

Dos sistemas de clasificación tumoral, la modificación de Marshall al sistema de Jewett-Strong y la clasificación TNM/AJC, se encuentran ampliamente difundidos en el cáncer vesical (6,7). Ambos sistemas combinan datos histológicos procedentes del análisis de los especímenes vesicales obtenidos por RTU con datos clínicos procedentes del examen bimanual bajo anestesia. En este sentido, las agrupaciones 0/T<sub>is</sub>-T<sub>a</sub>, A/T<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>/T<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>-C/T<sub>3</sub> y D/T<sub>4</sub> de una y otra clasificación son equivalentes.

Un problema específico de la clasificación de Marshall es la imposibilidad de distinguir, dentro del estadio 0, la naturaleza papilar o no papilar del tumor, cuestión importante puesto que la evolución clínica de una y otra forma histológica es completamente diferente. Un problema común a ambas clasificaciones lo constituye, por otra parte, el denominado "downstaging". En efecto, en pacientes clínicamente clasificados como B<sub>2</sub>/C (T<sub>3</sub>), en los que el tratamiento básico es la cistectomía, no menos del 40-50% de los casos resultan pertenecer al

estadio D y, viceversa, alrededor de un 25% de pacientes patológicamente clasificados, tras cistectomía, como estadios B<sub>2</sub>/C suelen considerarse clínicamente como estadios B<sub>1</sub>/A (1). El problema de "overstaging" es, por el contrario, infrecuente en cáncer vesical.

Elementos de carácter complementario que pueden sugerir la posibilidad de un grado de desarrollo tumoral superior al estimado por procedimientos clínicos son, por último, tres: i) el grado de diferenciación tumoral puesto que alto grado y estadio avanzado suelen asociarse sistemáticamente; ii) un patrón sólido, sésil o polipoideo de la lesión y iii) la presencia de obstrucción uretral, cuya demostración clínica o radiológica debe sugerir la existencia de tumor vesical en estadio B<sub>2</sub>/C(T<sub>3</sub>) (8).

En resumen, a efectos terapéuticos deben considerarse como cánceres superficiales los tumores incluidos en las categorías 0/A de Marshall (T<sub>is</sub>/T<sub>a</sub>/T<sub>1</sub> de la clasificación AJC) y como cánceres invasores o profundos los tumores pertenecientes a las restantes categorías.

#### ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

Aproximadamente, el 98% de los cánceres vesicales son de origen epitelial y de éstos más del 90% son tumores de células transicionales. Morfopatológicamente, el carcinoma vesical puede adoptar cuatro formas diferentes: i) papilar; ii) papilar infiltrante; iii) sólido infiltrante y iv) carcinoma in situ (no papilar/no infiltrante). En el momento del diagnóstico, alrededor del 70% de los tumores presentan el patrón papilar, 25% son tumores infiltrantes papilares o sólidos y 3-5% se presentan en forma de carcinoma in situ. Generalmente, los tumores papilares suelen asociarse con bajo grado de diferenciación y tienen un pronóstico favorable mientras que los tumores infiltrantes presentan alto grado de diferenciación, aspecto sésil, masa vesical de gran volumen y peor pronóstico (3,9).

#### PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

##### TUMORES SUPERFICIALES

El tratamiento standard de los tumores superficiales de la vejiga (T<sub>a</sub>/T<sub>1</sub> de la clasificación AJC, 0/A de la clasificación J-S-M) es, hoy día, la RTU seguida de QT intravesical o BCG. La excepción a esta regla viene definida por los tumores T<sub>a</sub> grado 1 en los cuáles puede excluirse del tratamiento la QT intravesical (10). En la mayoría de los casos, la QT intravesical reduce el riesgo de recidiva y puede erradicar la enfermedad residual mínima tras cirugía. Los agentes antineoplásicos comúnmente utilizados son tres: thiotepa, mitomicina y doxorubicina.

La recurrencia progresiva tras RTU, la demostración de invasión muscular, la indiferenciación tumoral y la afectación de la uretra prostática o de los conductos prostáticos periuretrales constituyen indicaciones claras para la cistectomía radical en tales pacientes (1). Por

otra parte, en cánceres vesicales superficiales de características particulares y algunas formas tumorales tipo B1 (T2) (lesión solitaria, bien definida y de bajo grado, sin historia de malignidad vesical previa y sin evidencia de carcinoma "in situ"), localizadas en porciones móviles de la vejiga, la cistectomía parcial puede constituir una aproximación terapéutica adecuada. Debido al hecho de que, en estos casos, las recidivas suelen presentarse en la zona de resección quirúrgica el empleo de RT preoperatoria (40-50 Gy/4-5 semanas) puede estar indicado sin que se afecte, por ello, la capacidad vesical (11).

##### TUMORES PROFUNDOS

El tratamiento de los tumores vesicales profundos (B/C de la clasificación J-S-M, T<sub>2</sub>/T<sub>3</sub> de la clasificación AJC) se encuentra, en cambio, más controvertido. En determinados países, Estados Unidos por ejemplo, el tratamiento standard es la cistectomía radical precedida o no de RT preoperatoria (40-50 Gy/5x2 Gy/semana). Por el contrario, en otros países, el más demostrativo de los cuáles es el Reino Unido, el papel terapéutico preferente lo tiene atribuido la irradiación exclusiva a alta dosis (tras RTU, evidentemente).

##### Irradiación preoperatoria

Cuando se utiliza la cistectomía radical como principal arma terapéutica, el empleo de RT preoperatoria reduce claramente el porcentaje de fallos terapéuticos. En efecto, en pacientes con cáncer vesical estadio B y diámetro tumoral mayor de 3 cm la supervivencia a 5 años con el esquema terapéutico RT preoperatoria + cistectomía radical se eleva al 50% de los casos mientras que en pacientes tratados sólo con cistectomía radical el porcentaje de supervivientes 5 años después del tratamiento se sitúa en torno al 16% (12). Candidatos ideales a RT preoperatoria + cistectomía radical son, por tanto, los pacientes con tumores profundos de gran tamaño y alto grado de diferenciación (T<sub>2</sub>/T<sub>3</sub>-B/C). La razón fundamental para ello es el elevado riesgo de "downstaging" clínico que presentan estos pacientes, reiteradamente subrayado por distintos autores (1,6).

Los datos que justifican el empleo clínico de la combinación RT preoperatoria + cistectomía radical en el tratamiento del carcinoma vesical invasor profundo son numerosos y múltiples. Así, en el ensayo de Londres (13,14), realizado entre 1966 y 1975 sobre 189 pacientes, se compararon el tratamiento combinado RT preoperatoria (40 Gy / 4 semanas) + cistectomía radical y la irradiación exclusiva (60 Gy / 6 semanas), con ventaja en la supervivencia para el primero. De igual modo, en el ensayo de Houston (15) los pacientes sometidos a cistectomía + RT preoperatoria (50 Gy / 5 semanas) tuvieron mejor supervivencia que los tratados sólo con irradiación exclusiva (46% versus 22% a los 5 años). En uno y otro ensayo, la combinación radioquirúrgica fue especialmente útil en pacientes de menos de 60 años de

edad. En pacientes con edad 70 años, los resultados fueron similares y la irradiación exclusiva (60-66 Gy / 6-7 semanas) consiguió preservar una vejiga normal funcionante en el 40% de los casos. La filosofía dominante de estos dos ensayos es que la opción radioquirúrgica es preferible en pacientes de edad inferior a 70 años, en buen estado general, mientras que en pacientes mayores, más frágiles, la irradiación radical (seguida de cirugía de rescate en casos seleccionados) constituye el tratamiento de elección.

La combinación RT preoperatoria + cistectomía radical se ha revelado igualmente superior a la cirugía radical exclusiva, al menos en términos de control local de la enfermedad. Las evidencias que sustentan esta afirmación son múltiples (5, 16-19). Entre los esquemas de irradiación utilizados a tal fin, los más comunes son los basados en la administración de dosis de radiación situadas en el rango de los 45 - 50 Gy / semana. Resultados satisfactorios han proporcionado, también, los esquemas acelerados (16 - 20 Gy / 1 semana / 400 cGy - fracción / 4-5 fracciones).

El problema de la supervivencia parece, en cambio, distinto. Los ensayos clínicos realizados (20-22) con la finalidad de demostrar la superioridad de la opción radio-quirúrgica sobre la cirugía radical, en términos de supervivencia, no han proporcionado resultados excluyentes. En efecto, en el ensayo de Prout (20), llevado a cabo con 488 pacientes, 45 Gy / 5 semanas, preoperatoriamente administrados, indujeron un menor índice de recidivas locales (37%) que las subsiguientes a cistectomía radical exclusiva (48%) y la supervivencia mejoró ligeramente (36% versus 28% a los 5 años). Diferentes sesgos introducidos en el ensayo hacen, sin embargo, imposible extraer conclusiones definitivas del mismo.

#### *Irradiación postoperatoria*

Los datos existentes acerca del valor de la irradiación postoperatoria tras cirugía radical en cáncer vesical invasor profundo son escasos. El tratamiento parece lógico cuando se sospecha un alto riesgo de fallo local tras cirugía. En tal caso, la dosis recomendable para el control de la enfermedad tumoral subclínica es del orden de 45-55 Gy / 5-6 semanas (23,24). No obstante, si se programa como tratamiento de elección la cistectomía radical, la irradiación debe realizarse, siempre que sea posible, en forma preoperatoria, utilizando como esquema terapéutico preferente el más corto y simple posible (25).

#### *Irradiación exclusiva*

Ha quedado establecido anteriormente que la decisión de someter a un paciente afecto de cáncer vesical a irradiación exclusiva está dominada, en el momento presente, por la edad. Ello explica que las series de pacientes irradiados se caractericen por la inclusión preferencial en las mismas de enfermos con menores expectativas de vida, mientras que las series quirúrgicas

se benefician de pacientes de menor edad y mejor estado general, aparte de contar con la ventaja de un staging no clínico sino patológico. La comparación de los resultados de la cirugía con los de la irradiación debe tomar en consideración, sistemáticamente, este hecho.

La serie de pacientes de cáncer vesical tratados con RT exclusiva son bastante numerosas. Las principales son, tal vez, las de Miller y Johnson (26), Goffinett (27), Morrison (28), Blandy (29), Radwin (30), Bloom (14), Shipley (31) y Yu (32). Sus resultados son bastante parecidos entre sí: control local del orden del 60-80% en tumores T<sub>1</sub>/A, 27-58% en tumores T<sub>2</sub>/B<sub>1</sub> y 20-38% en tumores T<sub>3</sub>/B<sub>2</sub>-C, con dosis de irradiación situadas en el rango 60-70 Gy. En pacientes con tumores T<sub>4</sub> o en situación de uretero-hidronefrosis, la esterilización tumoral completa sólo con radioterapia es prácticamente imposible (25).

La utilización de altas dosis de radiación (60-70 Gy) con intención curativa en el cáncer vesical invasor deriva de la existencia de una clara relación dosis-efecto. En el estudio de Batata y cols (33), por ejemplo, se observó "downstaging", analizando los especímenes quirúrgicos de cistectomía tras RT preoperatoria, en el 27% de los pacientes irradiados con 20 Gy / 5 fracciones (n = 89) y en el 40% de los que recibieron 40 Gy / 4 semanas (n = 189). Por encima de 60 Gy se consiguió la esterilización aparente del tumor en el 50% de los pacientes tratados. Parece claro, por lo tanto, que el control local de la enfermedad y, por extensión, la supervivencia se encuentran estrechamente relacionados con la dosis administrada.

La serie más amplia de enfermos con cáncer vesical invasor profundo sometidos a tratamiento con irradiación exclusiva a alta dosis es la de Edimburgo (34). El esquema de irradiación básico de esta serie consistió en la administración de 5500-5750 cGy / 4 semanas / 20-21 fracciones de 275 cGy cada una de ellas. Con este esquema se consiguió la remisión completa de la enfermedad en el 45% de los pacientes, la mitad de los cuáles, aproximadamente, presentó posteriormente recidiva local.

Elementos determinantes del pronóstico, en esta modalidad terapéutica, fueron el estadio clínico [(T<sub>2</sub> mejor que T<sub>3</sub>, probablemente porque los T<sub>2</sub> resulten más fáciles de reseca totalmente en opinión de Shipley, (35)], el grado tumoral (mejor control local en tumores de alto grado) y el aspecto morfológico del tumor (mejor los tumores papilares que los cánceres sólidos). Como factores predictivos de control local se han encontrado, además de los anteriores, los siguientes: dosis de radiación, tamaño tumoral, nivel de Hb circulante y obstrucción ureteral (36). Finalmente, factores predictivos de supervivencia en pacientes sometidos a irradiación exclusiva han resultado ser, además del grado, el estadio clínico, la morfología tumoral, el tamaño del tumor, la presencia o no de obstrucción ureteral, la dosis de radiación administrada y el estado general de los pacientes (36,37).

La influencia pronóstica de una RTU aparentemente "completa" y la consecución o no de remisión completa antes (4000 cGy) o después de finalizada la irradiación

parecen, en cambio, variables contradictorias. Shipley y cols (35) sostienen que una RTU "completa" mejora significativamente el control local. Timmer y cols (38) afirman, sin embargo, lo contrario (52% de los pacientes T<sub>2</sub> que recibieron RTU completa presentaron con posterioridad recidiva local). De igual modo, Timmer y cols (38) han demostrado que la respuesta a 4000 cGy (considerada tradicionalmente como un importante factor pronóstico) no predice con exactitud la evolución ulterior de la enfermedad (55% de los pacientes que hicieron remisión completa tras 4000 cGy presentaron posteriormente recidiva local). Datos semejantes han sido publicados por Veenema y cols (39) (sólo 33% de los pacientes con tumores vesicales T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub> que fueron seleccionados para irradiación exclusiva en función de la respuesta favorable observada tras la administración de 3000-4000 cGy alcanzaron el umbral de supervivencia de los 5 años sin evidencia de recidiva o persistencia local de la enfermedad).

El desarrollo de recidiva local tras irradiación exclusiva constituye una indicación absoluta para cistectomía radical y, en efecto, en pacientes con cáncer vesical invasor sometidos al esquema terapéutico RTU + irradiación (60-66 Gy/6-7 semanas), la persistencia tumoral 3 meses después de finalizado el tratamiento debe conducir a cistectomía e igual tratamiento debe ser ofrecido a los pacientes que presenten recidiva local en periodos de tiempo cualesquiera después de la irradiación (1).

#### *Técnica de la irradiación*

La irradiación exclusiva, con intención radical, del cáncer vesical invasor, mediante RT externa debe comenzar no más tarde de las 3-4 semanas siguientes a la obtención de una pieza de biopsia y/o a la reducción de masa tumoral por RTU (resección transuretral) y suele llevarse a cabo en la forma siguiente: 1) irradiación pélvica de amplio volumen a la dosis de 40-45 Gy (1,8-2 Gy fracción) que incluya en el campo de tratamiento, junto a la vejiga urinaria en su totalidad, a los territorios linfáticos, ilíacos externos, obturadores e hipogástricos; 2) "boost" al área vesical de implantación tumoral hasta una dosis máxima de 64-66 Gy con idéntico fraccionamiento (el boost externo puede ser reemplazado por un boost intraoperatorio con electrones o un implante intersticial realizado con Ir<sup>192</sup>).

La ejecución del tratamiento exige el empleo de una técnica de 3 ó 4 campos. Cuando se utiliza esta última (box technique), los primeros 45 Gy deben administrarse con "load" 2/1-3/1 favorable a los campos anteroposteriores sobre los laterales (30-35 Gy a través de los primeros y 10-15 Gy a través de los segundos). El "boost" debe administrarse, por otra parte, sobre el lecho tumoral sólo, protegiendo en la medida de lo posible, a partir de los 45 Gy, la vejiga no afectada.

En términos generales, el límite superior del volumen de irradiación pélvico debe situarse en L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> y el límite inferior debe ser tangente a la base de la próstata en los hombres y a la región distal de la uretra en las mujeres. Los bordes laterales de los campos anterior y

posterior se sitúan, de manera habitual, 1-2 cm por fuera de la pared de la pelvis y para la definición de los campos laterales es indispensable, por último, la opacificación de la vejiga (dentro de éstos deben incluirse la parte anterior del recto y del útero en hombres y mujeres, respectivamente).

Una correcta simulación, una adecuada planificación y dosimetría clínica asistidas por ordenador y la utilización de radiación de megavoltaje (fotones de energía 10 MeV) se consideran, hoy día, obligadas. Debe recordarse, finalmente, la necesidad de proteger los tejidos normales durante la irradiación: rectosigmoide, intestino delgado, huesos de la pelvis y cabezas femorales, esencialmente, sobre los cuales debe depositarse una dosis tan pequeña como sea posible. La pared anterior del recto no debe superar, en ningún caso, los 60 Gy.

Cualquiera que sea el fraccionamiento utilizado (1,8-2 Gy por fracción / 5 fracciones por semana suele ser standard), la irradiación, una vez comenzada, no debe interrumpirse bajo ningún concepto. El cáncer vesical, como otros tumores malignos, regenera rápidamente durante la irradiación. El tiempo de irradiación representa, por ello, un elemento crítico en el proceso destrucción-regeneración tumoral y su prolongación, cualquiera que sea la causa que la produzca, rompe el equilibrio en favor de la regeneración y reduce las posibilidades de control tumoral. En cáncer vesical, por ejemplo, un exceso de 2-3 semanas en el tiempo de irradiación necesario para administrar 66 Gy (7 semanas de promedio) se ha encontrado asociado, de manera significativa, con una menor supervivencia a los 5 años (25).

#### *Radioquimioterapia*

En cáncer vesical, la mitad de los pacientes, aproximadamente, sometidos a cirugía y/o radioterapia curativas recidivan local o distalmente dentro de los tres años siguientes al tratamiento. Por otra parte, entre aquellos en los que se consigue el control local de la enfermedad, no es infrecuente la aparición posterior de metástasis distales. Por esta razón, con objeto de mejorar la supervivencia global y evitar, en lo posible, la cirugía mutilante, se han introducido en los últimos años en el tratamiento de la enfermedad, sucesivas combinaciones de irradiación y quimioterapia. Los regímenes de cisplatino han mostrado, en particular, una alta efectividad en la inducción de remisión completa. Como consecuencia de ello se ha popularizado, en el tratamiento del carcinoma vesical profundo, la combinación RT (60-65 Gy) + QT / cisplatino.

Los datos de Jakse y cols (40) y Shipley y cols (41) indican, en efecto, una mejoría en la supervivencia (64% a los 4 años) en pacientes cT<sub>2</sub>, comparable a la obtenida tras RT postoperatoria + cistectomía radical. Sauer y cols (42) han publicado resultados semejantes y han concluido que la combinación RT + cisplatino es altamente efectiva para el control de la enfermedad local y la conservación de la vejiga. Se precisa, sin embargo, mayor tiempo de observación y mayores series de pacientes antes de aceptar este importante

resultado. El punto crítico de la investigación actual está situado en la determinación de si el incremento de la tasa de respuestas locales se asocia o no con una mejor supervivencia.

Lo que sí parece claro es que una respuesta positiva a la combinación CDDP (70 mg/m<sup>2</sup> / 2 ciclos) seguida de irradiación externa (40 Gy / 4 semanas), evaluada mediante cistoscopia, biopsia parietal y citología de orina, debe dirigir a los pacientes hacia la opción conservadora (1 ciclo más de cisplatino + RT hasta 66 Gy en forma de "boost"), mientras que una respuesta incompleta al tratamiento anterior debe conducir a cirugía radical. La respuesta al régimen combinado radio-quimioterapia se transforma así en un método lógico de selección de pacientes para tratamiento conservador o mutilante (25).

## RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

### TUMORES SUPERFICIALES

No existen datos en la literatura sobre resultados del tratamiento con irradiación en pacientes con tumores superficiales estadio 0/Ta. En pacientes con tumores estadio A/T<sub>1</sub>, la experiencia de Quilty y Duncan (43) es significativa. Efectivamente, el 48% de los pacientes irradiados (50 cGy / 20 fracciones / 250 cGy por fracción) consiguieron la remisión completa, en la siguiente forma: grado 1/37%, grado 2/58%, grado 3/68%. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 56% para los pacientes con tumores grado 3 y 16% para los pacientes con tumores grado 1 y la supervivencia global a los 5 años ascendió a cifras del 60% y 70% de los casos, respectivamente, datos indicativos del curso indolente de la enfermedad, de su carácter recidivante y del hecho de que muchos pacientes salvan su vida tras la cistectomía consecutiva al fallo de la irradiación.

### TUMORES PROFUNDOS (B<sub>1</sub>/T<sub>2</sub>)

La resección transuretral sola no parece tratamiento adecuado para estos pacientes. Los datos de Herr (44) indican que la supervivencia libre de enfermedad, en tales pacientes, no supera el 20% a los 5 años. No existen datos suficientes en la literatura para enjuiciar el tratamiento de los tumores cB<sub>1</sub> con cistectomía parcial. En algunas series en donde se ha ensayado este procedimiento, precedido habitualmente de RT preoperatoria (20-40 Gy), los pacientes tratados fueron estadios pB1 y la supervivencia global alcanzó cifras comprendidas entre el 50% y 60% de los casos a los 5 años (45). Idénticos valores han sido publicados por Whitmore y cols (46) en pacientes cB<sub>1</sub>/pB<sub>1</sub> sometidos a cistectomía radical precedida de RT preoperatoria (20-40 Gy): 50/60% para la supervivencia global a los 5 años, respectivamente. El valor medio de la supervivencia observado en tales pacientes, cuando el tratamiento se realiza con RT exclusiva, se encuentra situado alrededor del 40% de los casos en las mejores series.

### TUMORES PROFUNDOS (B<sub>2</sub>-C/T<sub>3</sub>)

En pacientes sometidos a cistectomía radical sola el más favorable de los resultados obtenidos ha ofrecido una cifra de supervivencia a los 5 años del 40% (8). Cuando se realiza irradiación preoperatoria la supervivencia crece y lo hace, además, de manera significativa y en forma dosis-dependiente. Así, después de irradiación a 2000 cGy, 4000 cGy y 5000 cGy, los valores de supervivencia global publicados ascienden a 40%, 52% y 56% respectivamente (19,38,47). Esta diferencia ha sido confirmada en estudios clínicos randomizados. Observaciones importantes asociadas a la RT preoperatoria son, por otra parte, las siguientes (8): i) "downstaging" tras 4000-5000 cGy/50-75% de los casos; ii) tumor inexistente en el espécimen de la cistectomía/30-40% de los casos; iii) nódulos linfáticos positivos/50% de los encontrados en pacientes sujetos a cistectomía exclusiva.

En pacientes con tumores B<sub>2</sub>-C/T<sub>3</sub> tratados mediante la combinación RTU+RT radical los datos más relevantes publicados hasta el momento son los siguientes: i) remisión completa/45%; ii) supervivencia a los 5 años/50-70% para los pacientes que hacen remisión completa/10-20% para aquellos pacientes cuyos tumores persisten tras la irradiación. La supervivencia global a largo plazo en muchas series alcanza, así, un valor situado en torno al 20% (1).

### TUMORES PROFUNDOS (D/T<sub>4</sub>)

En pacientes con cáncer vesical localmente avanzado e invasión de estructuras vecinas los resultados del tratamiento son muy pobres: supervivencia 0% tras cistectomía en la experiencia de la mayoría de los autores y 10% de supervivencia a los 5 años en las series más importantes (46). Pocos comentarios pueden hacerse a tan exiguos resultados. La conclusión más importante que puede extraerse de los mismos es, quizás, que en pacientes con cáncer vesical estadio D/T<sub>4</sub> la mejor opción terapéutica puede ser la definida por la combinación RT preoperatoria seguida de cistectomía radical en pacientes con enfermedad resecable (T<sub>4a</sub>). En las demás situaciones pocos pacientes salvan, sin duda, su vida.

## OTRAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS BASADAS EN EL EMPLEO DE LA RADIACIÓN

### BRAQUITERAPIA

La irradiación intersticial fue introducida en el tratamiento del cáncer vesical por Darget (48) y popularizada posteriormente por van der Werf-Messing (49-51). Inicialmente, se utilizaron como fuentes radiactivas para los implantes el radio y el cesio. La baja energía de emisión gamma del Ir<sup>192</sup> junto al desarrollo de las técnicas de afterloading (manual o automático) han normalizado, de unos años a esta parte, la técnica mediante la cual es posible tratar de forma conservadora algunos

tumores T2 y T3 y obtener índices de supervivencia a los 5 años situados entre el 50 y el 70% (52).

El procedimiento debe ir precedido siempre por la administración de una baja dosis de radiación externa [3 x 3,5 Gy en tres días consecutivos es la aproximación clásica utilizada en Rotterdam por van der Werf-Messing y van Putten (51)], seguida de cirugía limitada (cistectomía parcial en la parte móvil de la vejiga y tumorrectomía en la parte fija de la misma), y debe utilizarse sólo en pacientes portadores de tumores únicos (biopsia parietal múltiple previa) de pequeño diámetro (< 5 cm). En el acto quirúrgico descrito se insertan dos tubos de plástico paralelos a la incisión dentro de los cuales se alojarán posteriormente (una semana de intervalo, generalmente), bajo control fluoroscópico, las fuentes de Ir<sup>192</sup>, cuya actividad específica ha de ser suficiente para administrar una dosis de 40-60 Gy en 2-5 días (isodosis 85%).

De todos los tumores vesicales susceptibles de tratamiento con radioterapia intersticial, los situados en la cúpula vesical (fácil cistectomía parcial) son los más apropiados, siempre que su tamaño no sea excesivo.

#### IRRADIACIÓN INTRAOPERATORIA

La primera comunicación relativa al empleo de la irradiación intraoperatoria en el tratamiento del cáncer vesical se debe a Matsumoto (53). Su empleo actual, circunscrito a centros especializados, está restringido a tumores no avanzados (T<sub>a</sub>/T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub>) en los cuales pueden conseguirse resultados sustancialmente mejores (supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del orden del 80%) que los obtenidos mediante la combinación RTU + QT intravesical (54).

Su utilización clínica se ajusta al siguiente procedimiento (25): a) cistotomía; b) irradiación intraoperatoria tumoral directa mediante electrones de energía adecuada a la estimación de la penetración vesical del tumor, hasta una dosis de 25 - 30 Gy en una única fracción (los cilindros de irradiación, introducidos en la vejiga a través de la cistotomía, deben posicionarse en la misma de tal manera que el ano, el recto, la próstata y la vejiga se encuentren fuera de la vía de salida del haz de electrones); c) irradiación externa convencional posterior hasta alcanzar una dosis tumor total de 60 - 70 Gy.

El empleo de irradiación intraoperatoria en el tratamiento del cáncer vesical exige una muy estrecha colaboración entre urólogos y radioterapeutas, una selección de pacientes rigurosa y un entrenamiento clínico y dominio de la técnica muy precisos. De ahí su escasa generalización actual.

#### NEUTRONTERAPIA

Los neutrones rápidos (15 MeV) se han utilizado, ocasionalmente, en el tratamiento del carcinoma transicional de la vejiga urinaria. El mejor de los ensayos clínicos randomizados realizados hasta ahora ha sido publicado por Duncan y cols (55) y no ha conseguido

demostrar ventaja alguna sobre los fotones, en términos de supervivencia. En el momento actual, la mayor parte de los autores y centros desaconsejan, por el elevado índice de complicaciones derivado de su empleo, la utilización de neutrones en el tratamiento del cáncer vesical invasor.

#### HIPERFRACCIONAMIENTO

Por hiperfraccionamiento se entiende toda modalidad terapéutica basada en la administración de una determinada dosis de radiación utilizando más de una fracción al día (56). En los esquemas hiperfraccionados es común el empleo de 2 fracciones/día de cuantía igual o inferior a 1,2 Gy. En tales condiciones la dosis diaria (1,2+1,2 = 2,4 Gy) supera a la dosis/fracción standard de los tratamientos convencionales (2 Gy) en un 20% (0,4/2 = 0,2). Como el tejido normal queda mejor protegido del efecto radioinducido con bajas dosis de radiación, es claro que utilizando irradiación hiperfraccionada es posible incrementar la dosis tumor con, aproximadamente, el mismo efecto sobre el tejido sano.

Así, un esquema standard de irradiación exclusiva en cáncer vesical (66 Gy / 7 semanas / 1,8-2 Gy fracción) resulta equivalente, en términos de efecto sobre el tejido normal, a un tratamiento hiperfraccionado llevado a cabo con una dosis de 80 Gy / 7 semanas / 2 x 1,2 Gy día). Evidentemente, la mayor dosis total administrada al tumor debe producir un mejor control del mismo y así ocurre, en efecto. La irradiación hiperfraccionada del cáncer vesical invasor ha mostrado ser superior a la irradiación convencional en términos de control local, aunque su influencia sobre la supervivencia resulta aun desconocida (25).

#### RADIOTERAPIA PALIATIVA

La alta incidencia de metástasis distales observada en la evolución del cáncer vesical invasor y los problemas derivados de la persistencia o recidiva tumoral pélvica, confieren gran importancia a la irradiación paliativa en esta enfermedad. Las indicaciones potenciales de su empleo son tres: a) dolor debido a metástasis óseas; b) compresión vascular secundaria a masa pélvica; c) hemorragia vesical en tumores avanzados.

Para su desarrollo se utilizan esquemas de irradiación variados: 10 Gy / fracción única, 2 x 8,5 Gy / 48 horas, 20 Gy / 4-5 fracciones, 30 Gy / 2 semanas, 45-50 Gy / 4-5 semanas. La elección de uno u otro debe vincularse a las particularidades clínicas de cada paciente, procurando interferir lo menos posible con su calidad de vida.

#### RESUMEN

La irradiación ocupa, hoy, un lugar central en el tratamiento del cáncer vesical. Su indicación principal la constituyen los tumores profundos músculo-invasores. En esta situación, sus principales formas de utilización

son tres: i) RT preoperatoria asociada a cirugía radical; ii) RT exclusiva tras RTU; iii) RT asociada a quimioterapia concomitante con cisplatino.

La RT preoperatoria ha mejorado significativamente los resultados de supervivencia obtenidos tras cirugía radical sola (40% versus 52%56%) y la RT exclusiva precedida de RTU y asociada a quimioterapia con platino proporciona, según las estimaciones iniciales, resultados equiparables a los de la cirugía radical en términos de supervivencia. Bajo una y otra modalidad, el

efecto de la radiación es dosis-dependiente. La edad interviene, por otra parte, de modo determinante en la opción terapéutica, conservadora o mutilante, a considerar en cada caso.

Finalmente, el empleo de técnicas especiales (braquiterapia e irradiación intraoperatoria, sobre todo) en combinación con la irradiación externa ha permitido alcanzar excelentes resultados (alta tasa de control local y elevada supervivencia) en determinadas situaciones de enfermedad (tumores únicos / pequeño diámetro, esencialmente).

#### BIBLIOGRAFÍA

- Parsons JT, Million RR. Carcinoma of the bladder. Principles and Practice of Radiation Oncology. Second Edition. CA Pérez - LW Brady (Eds.) JB Lippincott, Philadelphia, 1992; pp 1036-1058
- Mostofi FR . Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder. JAMA 1968; 206:1764-1770.
- Soto EA, Friedell GH, Tiltman AJ . Bladder cancer as seen in giant histologic sections. Cancer 1977; 39. 447-454.
- Mahadevia PS, Koss LG, Tar IJ . Prostatic involvement in bladder cancer . prostate imaging in 20 cystoprostatectomy specimens. Cancer 1986; 58 . 2096-2102.
- Skinner DG, Tift JP, Kaufman JJ . High dose, short course preoperative radiation therapy and immediate single stage radical cystectomy with pelvic node dissection in the management of bladder cancer. J. Urol. 1982; 127: 621-627.
- Marshall VF . The relation of preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasms. J. Urol. 1952; 68: 714-721.
- Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH. Manual for Staging of Cancer. Third Edition, JB Lippincott, Philadelphia, 1988; 199.
- Parsons JT, Million RR . Planned preoperative irradiation in the management of clinical stage B2-C (T3) bladder carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1988; 14: 797-804.
- Mostofi FR, Davis CJ, Sesterhem IA . Pathology of tumors of the urinary tract. Diagnosis and Treatment of Genitourinary Cancer. Skinner DG - Lieskowsky G (Eds.). WB Saunders, Philadelphia, 1988; 83-117.
- Soloway MS . Introduction and overview of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urology 1988; 31 (Suppl. 3): 5-12.
- Boileau MA . Segmental or partial cystectomy. Genitourinary Tumors. Fundamental Principles and Surgical Techniques. Johnson DE - Boileau MA (Eds.). Grune Stratton, New York 1982; 457-465.
- Henry K, Miller J, Mori M et al . Comparison of transurethral resection to radical therapies for stage B bladder tumors. J. Urol. 1988; 140: 964-970.
- Wallace DM, Bloom HJG. The management of deeply infiltrative (T3) bladder carcinoma. controlled trial of radical radiotherapy versus preoperative radiotherapy and radical cystectomy (first report). Brit. J. Urol. 1976; 48: 587-594.
- Bloom HJG, Hendry WF, Wallace DM, Skeet RG . Treatment of T3 bladder cancer. controlled trial of preoperative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy (second report and review). Brit. J. Urol. 1982; 54: 136-151.
- Miller LS . Bladder cancer . superiority of preoperative irradiation therapy and cystectomy in clinical stages B2 and C. Cancer 1977; 39: 973-980.
- De Weerd JR, Colbt MY Jr . Bladder carcinoma treated by irradiation and surgery. Interval report. J. Urol. 1973; 109. 409-414.
- Reid EC. Preoperative irradiation and cystectomy in 135 cases of bladder carcinoma. Urology 1976; 85: 247-254.
- Whitmore WF. A comparative study of two preoperative radiations regimens with cystectomy for bladder cancer. Cancer 1977; 40: 1077- 1083.
- Van der Werf-Messing BHP . Carcinoma of the urinary bladder T3 Nx M0 treated by preoperative radiation followed by simple cystectomy. Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys. 1982; 8: 1849-1855.
- Prout GR Jr. The surgical management of bladder cancer. Urol. Clin. N. Am. 1976; 3: 149-175.
- Slack NH. Five-year follow-up results of collaborative studies of therapies for carcinoma of the bladder. J. Surg. Oncol 1977; 9: 3696-3701.
- Crawford ED, Das S, Smith JA . Preoperative radiation therapy in the treatment of bladder cancer. Urol. Clin. N. Am. 1987; 14: 781-787.
- Mohiuddin M . Combined preoperative and postoperative irradiation for bladder cancer. Results of RTOG/Jefferson Study. Cancer 1985; 55: 963-966.
- Spera JA. A comparison of preoperative and postoperative radiotherapy regimens for bladder cancer. Cancer 1988; 61: 225-262.
- Newling DWW, Denis L, Gerard JP et al . Bladder cancer. Oxford's Textbook of Oncology. M Peckham - H Pinedo - U Veronesi (Eds.), Oxford University Press, Oxford, 1995; 1459-1479.
- Miller LS, Johnson DE . Megavoltage radiation for bladder carcinoma . alone, postoperative or preoperative. Proceedings 7th National Cancer Conference. JB Lippincott, Philadelphia, 1973; 771-782.
- Goffinet DR . Bladder cancer. results of radiation therapy in 384 patients. Radiology 1975; 117: 149-152.
- Morrison R . The results of treatment of cancer of the bladder. a clinical contribution of radiobiology. Clin. Radiol. 1975; 76: 67-78.
- Blandy JP. T3 bladder cancer . the case for salvage cystectomy. Brit. J. Urol. 1980; 52: 506-510.
- Radwin HM. Radiotherapy and bladder cancer. a critical review. J. Urol. 1980; 124: 43-46.
- Shipley WU. Full-dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma. clinical and pathological correlates of improved survival. J. Urol 1985; 134: 679-683.
- Yu W, Sagerman RH, Chung CT et al. Bladder carcinoma. experience with radical and preoperative radiotherapy in 421 patients. Cancer 1985; 56: 421-429.
- Batata MA. Factors of prognostic and therapeutic significance in patients with bladder cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1981; 7: 575-579.
- Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated with megavoltage x-ray therapy. Radiother. Oncol 1986; 299-307.
- Shipley WU, Rose MA, Perrone TL et al. Full-dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma. Clinical and histological prognostic factors of improved survival. J. Urol.1985; 134 : 679-687.
- Quilty PM, Duncan W. Primary radical radiotherapy for T3 transitional cell cancer of the bladder. An analysis of survival and control. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1986; 12: 853-861.
- Quilty PM, Duncan W. Radiotherapy for squamous carcinoma of the urinary bladder. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 1986; 12: 861-868.
- Timmer PR, Hartfield HA, Hooigkaas JAP. Bladder cancer. pattern of recurrence in 142 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1985; 11: 989-995.

39. Veenema RJ, Harisiadis L, Chang C et al. Preliminary external radiotherapy used as means for selecting complete treatment. *Carcinoma of the Bladder*. JG Connolly (Ed.) Raven Press, New York 1981; 183-192.
40. Jakse G, Frommhold H, Nedden Dz. Combined radiation and chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 55: 1659-1664, 1985.
41. Shipley WU, Prout GR Jr, Wajzman Z et al. Combined chemotherapy and radiation therapy in the treatment of patients with muscle invasive bladder carcinoma following transurethral surgery. an update of bladder sparing effort. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988; 15: 132-139.
42. Sauer R, Schrott KM, Dunst J et al. Preliminary results of treatment of invasive bladder carcinoma with radiotherapy and cisplatin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988; 15: 871-875, 1988.
43. Quilty PM, Duncan W. Treatment of superficial (T1) tumors of the bladder with radical radiotherapy. *Brit. J. Urol.* 1986; 58: 147-154, 1986.
44. Herr HW, Whitmore GR Jr. Ureteral carcinoma in situ after successful intravesical therapy for superficial bladder tumors. incidence, possible pathogenesis and management. *J. Urol.* 1987; 138: 292-298.
45. Brannan W, Ochsner MG, Fuselier HAJ et al. Partial cystectomy in the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 1978; 119: 213-123.
46. Whitmore GR Jr, Batata MA, Ghoneim MA et al. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J. Urol.* 1977; 118: 184-191.
47. Batata MA, Chu FC, Hilaris BS et al. Preoperative whole pelvis versus true pelvis irradiation and/or cystectomy for bladder cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981; 7: 1349-1356.
48. Darget R. Tumeurs malignes de la vessie. Traitment par le radium-thérapie à vessie ouverte. Masson, Paris, 1951.
49. Van der Werf-Messing BHP. Cancer of the urinary bladder treated by interstitial radium implant. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1978; 4: 373-379.
50. Van der Werf-Messing BHP. Carcinoma of the urinary bladder category T3NxM0 treated by the combination of radium implant and external irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983; 9: 177-180.
51. Van der Werf-Messing BHP, van Putten W. Carcinoma of the urinary bladder category T2-T3 treated by 40 Gy external irradiation followed by caesium implant at reduced dose. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16: 369-371.
52. Rozan R. Curietherapie interstitielle des cancers de la vessie par iridium 192. etude multicentrique portant sur 279 cas (abstract). *Proceedings 17th International Congress of Radiology (ICR 89)*, Paris, 1989.
53. Matsumoto L. Clinical evaluation of intra-operative radiotherapy for carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1981; 49: 509-513.
54. Shipley WU. Intraoperative therapy in patients with bladder cancer. *Cancer* 60. 1987; 1485-1488.
55. Duncan W et al. A report of a randomized trial of d(15) + Be neutrons compared with megavoltage x-ray therapy of bladder cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11: 2043-2049, 1985.
56. Thames HD, Peters LJ, Withers HR. Accelerated fractionation versus hyperfractionation. rationale for several treatments per day. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983; 9: 127-134.

# Quimioterapia neoadyuvante en el carcinoma invasivo de vejiga

J. BELLMUNT

*Servicio de Oncología Médica. Hospital General Valle de Hebrón.  
Universidad Autónoma de Barcelona*

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento estándar del carcinoma infiltrante de vejiga es la cistectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral. A pesar de que la cirugía puede ser curativa en algunos enfermos, después de la cistectomía, cerca del 50% de los pacientes desarrollan metástasis, habitualmente en el transcurso de los 2 años siguientes y fallecerán de la enfermedad (1).

El factor pronóstico más importante que predice la recurrencia y la supervivencia es el estadio patológico de la enfermedad. Las tasas de supervivencia a los cinco años son de 0 a 18% en los tumores pT4 y de un 60-80% en los pT2. La curación se consigue mayoritariamente en aquellos pacientes que presentan enfermedad confinada a la vejiga (estadios previamente catalogados como pT2 y pT3a, y que en la última clasificación TNM de 1997 se catalogan como pT2a y pT2b). Los pacientes con enfermedad extravesical (actualmente pT3a, pT3b y pT4a y b de la clasificación actual TNM 1997), invasión vascular o afectación ganglionar son los que con mayor frecuencia desarrollarán recurrencia. En algunos estudios se citan supervivencias a los 5 años del 15-30% después de cistectomía y linfadenectomía radical en presencia de enfermedad ganglionar mínima (2).

La visión del cáncer de vejiga como una enfermedad sistémica ha producido un cambio en el enfoque terapéutico de estos pacientes.

El racional para la inclusión de la quimioterapia después del tratamiento local, es la alta tasa de recidivas sistémicas, y de que existen datos de curabilidad solo con quimioterapia en pacientes no reseables o con diseminación precoz, en especial cuando la diseminación es a nivel ganglionar. Además, dar quimioterapia antes de la evidencia de metástasis explota la idea de que a menor volumen tumoral, más fácil la curabilidad.

Las pautas de poliquimioterapia M-VAC (metotrexa-

te vinblastina adriamicina y cisplatino) (3,4) o CMV (cisplatino, metotrexate, vinblastina) (5) son los regímenes con los que se ha conseguido una mayor eficacia en el tratamiento del carcinoma transicional de vejiga avanzado, a costa de producir asimismo una toxicidad no despreciable. Las primeras publicaciones sobre éstos regímenes de poliquimioterapia, ofrecían unas tasas de remisión global del 60-80% con unas tasas de remisión completa de hasta el 40% (3). Sin embargo, estudios de confirmación posteriores ofrecen tasas de respuestas inferiores a las aportadas inicialmente. A pesar de que la combinación M-VAC ha mostrado ser superior que la monoterapia con cisplatino (6) o que el régimen CAP o CISCA (Ciclofosfamida-Adriamicina-Cisplatino) (7) en cuanto a tasa de remisiones objetivas, esta todavía por definir el régimen óptimo para ser utilizado en el carcinoma transicional de vejiga.

Los datos de mediana de supervivencia en pacientes metastásicos tratados con el esquema M-VAC en diferentes estudios son similares (alrededor de 12-14 meses). Sin embargo, datos actualizados con seguimiento adecuado de estudios como el del MSKCC aportan datos de supervivencia a 5 años del 20% (15% en paciente M1+ y del 30% en paciente con enfermedad localizada en ganglios (N+M0)) y que difiriendo substancialmente de los resultados procedentes de estudios multiinstitucionales con tan solo un 3% de supervivencia a los 5 años (4,8).

Por tanto, las recomendaciones terapéuticas para administrar quimioterapia neoadyuvante y que también son extensibles a la adyuvancia incluyen: 1.- existen datos de curabilidad en la enfermedad avanzada con regímenes que contienen cisplatino 2.- la pauta M-VAC ha demostrado por el momento ser superior a la monoterapia con cisplatino y a otros regímenes basados en cisplatino (9) y 3.- los factores pronósticos independientes para la supervivencia en la enfermedad avanzada

son la presencia de enfermedad limitada a ganglios linfáticos y un buen performance estatus.

#### CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS EN EL DISEÑO DE ENSAYOS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La efectividad de la quimioterapia neoadyuvante debe de demostrarse en un estudio fase III en el que se constate beneficios en supervivencia al comparar un grupo de pacientes que reciban quimioterapia previa el tratamiento local óptimo con un grupo equiparable que reciba exclusivamente el mismo tipo de tratamiento local. Un ensayo de estas características debe de tener en cuenta la proporción de recidivas y la eficacia del tratamiento. En primer lugar, el 50% de los pacientes serán curados con cirugía exclusivamente y obviamente en estos la quimioterapia no añadirá beneficio alguno. Si presuponemos que, por extrapolación al 20% de RC observados con el uso de quimioterapia en la enfermedad diseminada, un 20% de los pacientes portadores de enfermedad micrometastásica (del 50% de los que no serán curados con cirugía exclusiva) van a beneficiarse. Ello presupone que los beneficios en supervivencia con la administración de quimioterapia influirán en tan solo el 10% del total de población. Un ensayo con suficiente poder estadístico para detectar un 10% de beneficio en supervivencia (mejorar la supervivencia de un 50% que es lo que se obtiene con cirugía solo a un 60%) requiere un total de 1.000 pacientes a ser randomizados. Se requerirán 400 si se quiere detectar un 15% de diferencia, y 200 pacientes si se quiere demostrar un 20%. Si en cambio los beneficios de la quimioterapia fuesen de tan solo un 5% se precisarían un total de 3.500 pacientes (10). Los estudios que demuestran beneficios en la supervivencia con un número insuficiente de pacientes deben de valorarse con precaución ya que pueden reflejar falsas interpretaciones.

#### FACTORES QUE APOYAN EL USO DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE VERSUS ADYUVANTE

El racional para indicar el uso de quimioterapia tanto de forma neoadyuvante como adyuvante se ha expuesto previamente y se basa en el concepto del tratamiento precoz de las micrometástasis. El tratamiento precoz de la enfermedad en fase micrometastásica presupone: 1.- existe una relación inversa tamaño tumoral y curación, 2.- evidencia de una mayor quimiosensibilidad cuando el tumor es de poco volumen condicionado por la existencia de una alta fracción de crecimiento y 3.- existe una menor posibilidad de resistencia espontánea a la quimioterapia (11).

La valoración del uso de la quimioterapia con intención neoadyuvante en comparación con adyuvante ha sido estudiado en un estudio randomizado efectuado en el centro M.D. Anderson y en el que se comparó la administración de 2 ciclos de M-VAC neoadyuvante seguido de cirugía y de la administración de tres ciclos de MVAC postcirugía comparado con cirugía seguido

de la administración de 5 ciclos de MVAC adyuvante. (12). En este estudio, con una media de seguimiento de 22 meses, no se observó diferencias significativas en cuanto a supervivencia en el análisis interino efectuado.

En la Tabla I se expone los factores que benefician a cada una de los dos opciones de neoadyuvancia o neoadyuvancia.

TABLA I

#### QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE VERSUS NEOADYUVANTE.

##### —Factores que favorecen la neoadyuvancia

1. La quimiosensibilidad es testada in vivo.
2. El "infraestadiaje" del tumor primario puede:
  - A. Disminuir la extensión del tratamiento local y la necesidad de tratamiento adicional.
  - B. Convertir la enfermedad de no reseccable a reseccable.
  - C. No se compromete la llegada del fármaco por la cirugía o radioterapia previa.
  - D. La respuesta puede guiar el tratamiento previsto para el tumor primario (¿preservación vesical?).
3. Importancia pronóstica de la respuesta en el primario en cuanto a pronóstico ulterior.
4. Disminuye el potencial de un crecimiento acelerado después de la cirugía.

##### —Factores que favorecen el tratamiento con cistectomía + quimioterapia adyuvante

1. Lo inadecuado que es el estadiaje clínico:
  - A. Error en el estadio "T" versus "P" (30% de discordancias).
  - B. Se decide la necesidad de tratamiento en base a criterios patológicos y no clínicos.
  - C. Evita la toxicidad de la quimioterapia a pacientes potencialmente curados con tratamiento local exclusivo.
2. No hay retraso en el tratamiento local definitivo.
  - A. Aumento de la toxicidad del tratamiento local en los casos de quimioterapia+radio-terapia con intención de preservación.
  - B. Rechazo del paciente al tratamiento local curativo
  - C. La toxicidad del tratamiento quimioterápico neoadyuvante puede comprometer la curación.
3. El riesgo de nueva formación tumoral se elimina al sacar la vejiga en riesgo.

#### QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Entre los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante destaca el hecho de que el tumor vesical sirve como un marcador *in vivo* de la respuesta al tratamiento.

En segundo lugar, dados los periodos de recuperación prolongados requeridos después de cirugía pélvica mayor, es mas factible administrar la quimioterapia en situación neoadyuvante (13).

La principal desventaja es lo inadecuado del estadiaje clínico. Además, una respuesta clínica excelente en la vejiga no se correlaciona necesariamente con una respuesta patológica excelente. En la mayoría de estudios se constata que en aproximadamente un 30% de vejigas estadiadas como T0 después de completar la quimioterapia neoadyuvante presentaran persistencia de tumor infiltrante en la pieza de cistectomía. Además, el porcentaje de respuesta patológica esta en relación con el estadio y tamaño del tumor primario.

En la serie del MSKCC la proporción de RC patológicas en pacientes con T2 y T3a fue del 42,5% mientras que fue tan solo del 8,5% en pacientes con T3b y T4 después de quimioterapia neoadyuvante con M-VAC (14).

La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante tiene claras implicaciones pronósticas. En una publicación sobre 125 pacientes procedentes de diferentes estudios y con una mediana de seguimiento de 25 meses, se vio que un 91% de los pacientes con respuesta a la quimioterapia neoadyuvante ( P1 en la cistectomía) se hallaban libres de enfermedad en contraposición a tan solo un 37% en los no respondedores ( P2 tras cistectomía) (15). La respuesta a la quimioterapia se ha visto que era un factor pronóstico independiente para la supervivencia (14).

Los diferentes estudios que evalúan la quimioterapia neoadyuvante incluyen estudios fase III en los que se analizan las ventajas en supervivencia y estudios fase II que analizan la tasa de respuestas (16) y/o el potencial de preservación vesical (13).

El metanálisis de cuatro estudios la mayoría de ellos con monoterapia basada en cisplatino (la monoterapia con CDDP es un tratamiento inadecuado para la enfermedad metastásica), no demostró como era de suponer, beneficios en la supervivencia (17,18).

La mayoría de los estudios randomizados (19-22) de poli-quimioterapia neoadyuvante tampoco demuestran de una forma satisfactoria, beneficios en el uso de la quimioterapia (Tabla II). De forma similar a lo que ocurre con los estudios de quimioterapia adyuvante, en algunos de ellos el tamaño de la muestra analizada es insuficiente o se ha utilizado quimioterapia subóptima.

El único estudio con poder suficiente para detectar un

10% de diferencia en supervivencia es el comunicado por el Medical Research Council/ EORTC (20) en el que se evaluaron 975 pacientes (de 86 hospitales de 16 países) y en el que se valoró la utilización de la quimioterapia neoadyuvante con el esquema CMV con cistectomía radical, radioterapia radical o radioterapia preoperatoria versus tratamiento definitivo solo. En este estudio se buscaba detectar un 10% de aumento en la supervivencia (de 50% a 60%). Se detectó un 21% de diferencias en las tasas de remisiones patológicas completas (actividad en el tumor primario que podría haber retrasado la progresión metastásica). Se detectó un 8% de diferencia en la supervivencia libre de metástasis a los 2 años. Sin embargo, con una mediana de seguimiento de 29 meses no hubo diferencias en la supervivencia global.

Una alternativa a estos ensayos es estratificar a los paciente en base a factores clínicos y patológicos que definan mejor el potencia metastásico: (grado de invasión, presencia de masa palpable, presencia o no de hidronefrosis, expresión de parámetros biológicos P53+y Rb-).

Tres estudios adicionales al de la EORTC merecen especial mención; el del Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group (NCBCSG) (22), el del MGH/RTOG (23) y el estudio en marcha del Intergrupo Americano (SWOG, ECOG, CALGB).

En el estudio NORDIC 1 del NCBCSG (22) analizó la eficacia de administrar 2 ciclos de CDDP/ADR (CDDP 70 mg/m<sup>2</sup> y ADR 30 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días) neoadyuvante con radioterapia dosis bajas (4Gy/día x 5 días) seguido de cistectomía versus radioterapia seguido de cistectomía. El ensayo efectuado en 325 paciente no demostró beneficios en el global de pacientes (supervivencia del 59% en el brazo de quimioterapia versus 51% en el brazo control (p=0,1), con una supervivencia tumor específica del 64% y 54% respectivamente. Sin embargo, se vio un beneficio claro en la supervivencia del 15% en el subgrupo de pacientes con tumores T3 y T4 (supervivencia actuarial a 5 años del 57% vs 44% (p=0,03)) y no en el grupo de pacientes con T1 y T2.

Los resultados del estudio del MGH/RTOG han sido comunicados recientemente en ASCO 1998 comparando la administración o no de dos ciclos de CMV seguido de tratamiento local con CDDP+RT con finalidad de

TABLA II

ENSAYOS RANDOMIZADOS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

<i>Grupo</i>	<i>Brazo a estudio</i>	<i>Tto estándar</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Resultados</i>
EORTC	CMV/Rt o Cist	Rt o Cist.	975	ND (no difer)
USA Int	MVAC/Cist	Cist	266 (298)	en curso
Nordic	ADM/DDP/Rt/Cis	Rt/Cist	311	15% T3T4a
Austr/UK	DDP/Rt	Rt	255	ND
Canada	DDP/Rt ±Cist	Rt o Rt/Cist	99	ND
Cueto	DDP/Cist	Cist	121	ND
Italy (GISTV) MVEC/Cist	Cist	171 (240)	ND	
Italy (Genoa) DDP/5FU/Cist	Cist	184	ND	
Nordic 2	MTX/DDP/Cist	Cist	precoz	en curso
MGH/RTOG	CMV/DDP/RT	DDP/Rt	170 (230)	ND

preservación vesical. Con el condicionante de que el número de pacientes incluidos en este estudio ha sido de solo 230, no se han observado diferencias ni en la supervivencia y en la tasa de control local con la adición de quimioterapia previa al tratamiento local (23).

Se halla en curso el estudio fase III del Intergrupo americano (SWOG 8710, ECOG 1887, CALGB 8891) que evalúa M-VAC neoadyuvante por 3 ciclos seguido de cistectomía versus cistectomía sola en 298 pacientes. Los resultados de este estudio en el que se utiliza la quimioterapia considerada óptima son esperados con impaciencia. No se darán resultados hasta que un 50% de los pacientes hayan fallecido.

Se halla también en curso un estudio italiano de similares características de diseño utilizando M-VEC (epirubicina en lugar de adriamicina) que podrá aportar datos adicionales al beneficio en supervivencia del uso de quimioterapia adyuvante (26,27).

Los hallazgos más significativos de estos estudios es que el factor pronóstico condicionante de la supervivencia a los 5 años es la obtención de T0 después del tratamiento.

#### DIRECCIONES FUTURAS

Las tendencias actuales en investigación de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante se dirigen básicamente hacia dos enfoques: 1) el uso de nuevos agentes y 2) estratificación de los pacientes a tratar en función de factores pronósticos de tipo biológico.

La identificación de nuevos agentes activos como la gemcitabina o el paclitaxel ha conducido a la incorporación de estos agentes en nuevos esquemas de poliquimioterapia (24). La actividad de estos agentes deriva en nuevos enfoques de uso en quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.

El grupo ECOG está llevando a cabo un estudio de adyuvancia en pacientes con tumores pT4 N0M0 o con N+ comparando cuatro ciclos de M-VAC con la combinación de carboplatino y paclitaxel después de la ciru-

gía. El grupo del MSKCC están llevando a cabo un estudio en fase II de adyuvancia con monoterapia secuencial optimizando la intensidad de dosis con gemcitabina seguido de adriamicina y seguido después de la combinación paclitaxel /cisplatino o paclitaxel/carboplatino (25).

Se sabe que la presencia de mutaciones en el gen de P53 en cáncer de vejiga confiere un mal pronóstico a los pacientes portadores de tumor infiltrante (26). En el hospital MSKCC están evaluando el uso de quimioterapia neoadyuvante con intención de preservación vesical en pacientes con factores pronósticos favorables de tipo biológico (expresión de p53 no mutada o de tipo nativo) o de tipo clínico (enfermedad confinada a vejiga y sin hidronefrosis). Investigadores de la Universidad del Sur de California están evaluando un enfoque distinto. Los pacientes que presentan p53 mutada son randomizados a recibir o no, quimioterapia adyuvante con M-VAC después de la cistectomía para valorar las ventajas en supervivencia del uso de la quimioterapia adyuvante (25).

#### CONCLUSIONES

A pesar del alto grado de actividad de la quimioterapia, demostrada en pacientes con carcinoma urotelial metastásico. Los datos actualmente disponibles de estudios randomizados y no randomizados no han permitido establecer de forma definitiva el impacto de la quimioterapia neoadyuvante en el carcinoma transicional infiltrante. La razón principal es que en muchos de estos estudios se ha utilizado una quimioterapia inadecuada o se han incluido un número de pacientes insuficiente. Los ensayos futuros utilizando nuevos fármacos y estratificando adecuadamente a los pacientes según factores de riesgo aseguran en un futuro obtener recomendaciones terapéuticas basadas en evidencias clínicas definitivas.

En el momento actual los pacientes deben de ser incluidos en ensayos clínicos en espera de los resultados definitivos de los estudios en marcha.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Whitmore WF: Management of invasive bladder neoplasms. *Semin Urol* 1:4-10, 1983.
- Skinner D: Management of invasive bladder cancer: A meticulous pelvic lymph node dissection can make a difference. *J Urol* 128:34-36, 1982.
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, et al: Preliminary results of MVAC ( methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985; 133: 403-7.
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr MN, et al: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: Efficacy and patterns of response and relapsed. *Cancer* 1989 ; 64: 2448-58.
- Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, Palmer JM, Shortliffe LD, Hannigan JF et al: Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): An effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract; a Northern California Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 3:1463-70.
- Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford DE, Kuebler P, Tannock I, et al: A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; 10:1066-73.
- Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, et al: A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8:1050-55.
- Saxman S, Propert K, Einhorn L et al. Long term follow -up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial cancer: A cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2564-2569.
- Bellmunt J, Ribas A, Eres N, Albanell J, Almanza C, Barmejo B, Solé LA, Baselga J .Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80:10, 1966-1972 .

10. Parmar MK. Trial design. In Splinter TAW, Sher HI (eds.) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. New York, NY. Wiley Liss, 1992. pp 115-118.
11. Scher HI: Chemotherapy for invasive bladder cancer :Neoadjuvant versus adjuvant. *Semin Oncol* 1990;17:555-565.
12. Logothetis C, Swanson D, Amato R, Banks M, Finn L, Ayala A, Ro J, Babaian R, Dinney C, Ellerhorst J, Hall C, von Eschenbach A. Optimal delivery of perioperative chemotherapy: preliminary results of a randomized, prospective, comparative trial of preoperative and postoperative chemotherapy for invasive bladder carcinoma. *J Urol* 1996 ; 155(4):1241-5.
13. Sternberg CN. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. *Semin Oncol* 23: 621-632, 1996.
14. Schultz PK, Herr HW, Zhang Z-F et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5 year follow-up. *J Clin Oncol* 1994;12:1394.
15. Splinter TA, Scher HI, Denis L, et al.: The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. European Organization for Research on Treatment of Cancer-Genitourinary Group. *J Urol* 1992;147: 606-608.
16. Bellmunt J, Ribas A, Albanell J, Bermejo B, Vera R, De Torres JA, Morote J, Lopez-Pacios MA, Banus JM, Rovirosa A, Carulla J, Sole LA. M-CAVI, a neoadjuvant carboplatin-based regimen for the treatment of T2-4N0M0 carcinoma of the bladder. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(4):344-348.
17. Ghersi D, Stewart LA, Parmar MKB, Coppin C, Martinez Piñeiro J, Raghavan D, Wallace MA. Does neoadjuvant Cislatin-based chemotherapy improve survival of patients with locally advanced bladder cancer: A metaanalysis of individual patient data from randomized clinical trials. *Advanced bladder cancer overview collaboration. Brit. J. Urol* 1995,75:206-213.
18. Scher HI. Does neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy improve the survival of patients with locally advanced bladder cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *Advanced bladder cancer overview collaboration. J Urol* 1995 Nov; 154(5):1970.
19. Shearer RJ, Chilvers CF, Bloom HJ, et al: Adjuvant chemotherapy in T3 carcinoma of the bladder. A prospective trial: preliminary report. *Br J Urol* 62:558-564, 1988.
20. Hall RR, for the MRC Advanced Bladder Cancer Working Party, EORTC GU Group et al.: Neo-adyuvant CMV chemotherapy and cystectomy or radiotherapy in muscle invasive bladder cancer. First analysis of MRC/EORTC intercontinental trial. *Procc ASCO* 15:612-244, 1996 (Abstr).
21. Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991; 67:608-615.
22. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellstrom P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996 ; 155(6):1903-6.
23. Shipley WU, Winter KA., Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WJ, Donnelly BJ, Venner PM, Perez CA, Murray CA, Doggett RLS, True LD. An RTOG phase III (#89-03) of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy. *Procc ASCO*. 1998 Abstract: 1197.
24. Bellmunt J, Carles J, Climent MA, Gonzalez-Larriba JL, Banús JM, Gallardo E, Baselga J. Phase I trial of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine (TCG) in patients (pts) with advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium. *Proc ASCO* 1998 Abst 1236.
25. Bajorin DF. Urothelial carcinoma: Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Educational Book ASCO* 1998. 317-323.
26. Sarkis A, Bajorin D, Reuter V, et al. Prognostic value of p53 nuclear expression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol* 13:1384-1390, 1995.
27. Pellegrini A, GISTV (Italian Bladder Study Group): neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: A randomized prospective clinical trial. *Proc Fourth Int Symp Adv Urol Oncol* 29A:S229 , 1993 (suppl 6) (abstr 1284).
28. Vitale V, Orsatti M, Scarpati D, et al: Integrated chemo-radiotherapy for infiltrating bladder cancer: An alternative approach to radical surgery. *Proc Fourth Int Symp Adv Urol Oncol* 1993 p46.

## Tratamiento quimioterápico del cáncer avanzado de vejiga

J. L. GARCÍA LÓPEZ, A. J. MOYANO JATO

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid*

El concepto de cáncer de vejiga avanzado, incluye a los pacientes portadores de un tumor localmente avanzado no tratado previamente, y a aquellos con enfermedad metastásica que presentan o no un tumor primario y que pueden o no haber recibido tratamiento previo. El abordaje terapéutico inicial de los tumores localmente avanzados sin metástasis supone la utilización de quimioterapia con intención "neoadyuvante", siendo esta forma de tratamiento motivo de desarrollo en otro lugar de esta publicación.

En 1995, a pesar del uso de esquemas quimioterápicos activos, se registraron más de 11.000 muertes por cáncer de vejiga. Con estos tratamientos, la mediana de supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica no es superior al año. Se estima que durante 1998 se diagnosticarán en EE.UU un total de 54.400 casos nuevos de cáncer de vejiga de los que entre un 5% - 20% de ellos presentarán enfermedad metastásica al diagnóstico (1).

Pero, *¿cuál es la quimioterapia más activa que se les puede ofrecer? ¿les supondrá su uso un beneficio en materia de supervivencia?*

En aquellos pacientes que, habiendo sido tratados previamente, recaigan con enfermedad metastásica se plantean esas preguntas influyendo en su contestación los siguientes aspectos, a saber: a) las teóricas limitaciones al tratamiento que imponen las diferentes terapias empleadas con anterioridad, b) el distinto momento de la enfermedad y c) el estado funcional del paciente.

Los fármacos más activos en monoquimioterapia se muestran en la Tabla I. El cisplatino es el fármaco más ampliamente utilizado y es la base de las combinaciones más eficaces. Al igual que con otros fármacos clásicos,

TABLA I  
ACTIVIDAD DE LA MONOQUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE VEJIGA AVANZADO

<i>Fármaco</i>	<i>Respuestas Globales pac/total (%)</i>	<i>Intervalo de Confianza (95%)</i>
Cisplatino (E. aleatorizados)	55/316 (17)	13-22
Cisplatino (Neoadyuvante)	75/184 (40)	34-48
Carboplatino	21/186 (15)	11-19
Metotrexate (Dosis bajas)	68/236 (29)	23-35
Metotrexate (Dosis altas)	16/57 (45)	37-50
Doxorrubicina	47/274 (17)	13-22
4-epirrubicina	10/36 (28)	15-45
Vimblastina	6/38 (16)	4-28
Ciclofosfamida	30/98 (31)	22-40
5-fluorouracilo	22/141 (17)	11-25
Trimetrexate	5/30 (16)	5-35
Mitomicina C	5/42 (13)	2-22
Ifosfamida	28/101 (28)	19-37
Nitrato de galio	9/29 (29)	13-45
Paclitaxel	11/26 (42)	23-61
Gemcitabina	11/39 (28)	15-45
Docetaxel		
(En resistentes al Cisplatino)	4/20 (20)	6-44

Modificado de Scher HI, Shipley WU, Herr HW. Cancer of the bladder. En "Cancer. Principles and Practice of Oncology". Ed: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. 5Ed. 1997;

como el methotrexate, la adriamicina y la vinblastina, los resultados de los estudios iniciales y los últimos ensayos realizados, muestran importantes diferencias lo cual se debe a la heterogeneidad de los pacientes incluidos y a la falta de reproducibilidad de los criterios empleados en la evaluación de respuesta de los primeros estudios. Así, el cisplatino muestra una tasa de respuesta que oscila entre un 26% - 65% en los primeros estudios (2) y un 12%-31% en los estudios randomizados de los años 90 (3), con un porcentaje de remisiones completas (RC) inferior al 10% (4,5,6,7) y que en general son de corta duración.

El carboplatino se ha utilizado en cáncer de vejiga especialmente por su baja toxicidad renal, lo cual es importante considerando la frecuente alteración de la función renal de estos pacientes que a menudo se presentan con las vías urinarias afectadas por el propio tumor. Los resultados obtenidos con el carboplatino parecen ser inferiores a los del propio cisplatino, alcanzando sólo un 6% de RP, si bien no se han realizado estudios controlados al respecto (8).

El methotrexate, con respuestas globales (RG) cercanas al 30% y respuestas completas inferiores al 10% se encuentra entre los fármacos más activos (9-11). Este fármaco, junto con la vinblastina (RG 18%) (12) la adriamicina (RG 17%) (13) y la ciclofosfamida (RG 31%) (14) fueron ensayados en combinación con el cisplatino.

El cisplatino se asoció con el methotrexate en varios ensayos en fase II, alcanzando una tasa de respuesta entre un 46%-68%, con respuestas completas que se sitúan entre el 14% y 23% (15,16,17). La mediana de duración de la respuesta y de la supervivencia fueron de 21 y 54 semanas respectivamente. La mielotoxicidad, la mucositis y la nefrotoxicidad fueron los efectos secundarios principales. A pesar de la prometedora actividad de la combinación, cuando se comparó en un estudio en fase III frente al cisplatino sólo hubo una discreta elevación de la tasa de respuestas (45% vs 31%) que no se acompañó ni de una mejoría en el número de respuestas completas (9% vs 9%), ni de forma significativa de la supervivencia global (mediana de supervivencia 8,7 vs 7,2 meses). Además, se comprobó una mayor toxicidad hematológica y mucositis en la rama de tratamiento combinado (7).

La asociación de ciclofosfamida, adriamicina y cisplatino (CISCA, CAP) se mostró muy activa en los primeros ensayos en fase II (RG 38-70%, con un 50% de RC en uno de los estudios) (18). En un estudio llevado cabo por el Southeastern Cancer Study Group (SECSG) empleando dosis plenas de ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> y cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> IV cada 21 días, hubo que reducir la dosis de manera significativa por severa mielotoxicidad, que incluyó 3 episodios de sepsis y una muerte. Se alcanzaron 38% de respuestas (13/34) con 3 RC. Dos experiencias aleatorizadas compararon cisplatino en monoquimioterapia frente a CISCA, una con 87 pacientes por parte del SECSG y otra con 93 pacientes llevada a cabo por ECOG. No hubo diferencias significativas entre los esquemas de quimioterapia frente a cisplatino sólo. CISCA consiguió

1.3 meses adicionales de supervivencia, pero fué más tóxico (19,6).

Desde hace más de una década, CMV (cisplatino, methotrexate y vinblastina) y M-VAC (methotrexate, vinblastina, adriamicina y cisplatino) son los dos esquemas más ampliamente utilizados en el tratamiento del cáncer de vejiga avanzado.

CMV fue inicialmente estudiado por el Northern California Oncology Group. 50 pacientes fueron evaluables para este estudio, recibiendo los 22 primeros methotrexate a la dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> y vinblastina 5 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8, así como cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> el día 2, a repetir todo ello cada 21 días, sin embargo, por una toxicidad inaceptable las dosis de methotrexate y vinblastina hubo que disminuirse a 30 mg/m<sup>2</sup> y 4 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente. La tasa de respuestas de todo el grupo fue de 56% con un 28% de respuestas completas. Algunas respuestas fueron de más larga duración (6 a 35+ meses) pero, la mediana de supervivencia fue similar a otros esquemas (44 semanas). La toxicidad fue importante, requiriéndose reducciones de dosis, a saber: 53% por nefrotoxicidad, 24% por fiebre neutropénica y 10% por sepsis. Dos pacientes presentaron muertes relacionadas con el tratamiento (20). Esta importante toxicidad obligó a la búsqueda de esquemas que con una actividad similar, pudieran ser mejor tolerados. De este modo, Mead y cols. (21) estudiaron en un ensayo aleatorizado fase III a 203 pacientes con cáncer de vejiga metastásico a los que se le asignó tratamiento con el esquema CMV (methotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> con ácido folínico, vinblastina 4 mg/m<sup>2</sup> y cisplatino 70 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) o con MV (methotrexate y vinblastina asociados a ácido folínico). El estudio demostró que CMV mejoraba la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global frente a MV (4,5 meses vs 2,5 meses y 28% vs 16% respectivamente) (p= 0,0006 y p= 0,045) pero con una mayor toxicidad.

M-VAC (methotrexate 30 mg/m<sup>2</sup> días 1, 15 y 22, vinblastina 3 mg/m<sup>2</sup> días 2, 15 y 22, doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup> día 1 y cisplatino 70 mg/m<sup>2</sup> día 2) fue presentado en un primer estudio del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) en Nueva York con una tasa de respuestas globales del 71% y un 50% de respuestas completas en los primeros 24 pacientes tratados. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado cuando se publicó el estudio (superior a 9,5 meses) (22). Completados 121 pacientes evaluables, las respuestas globales continuaron siendo del 72%, con un 18% de respuestas completas y un 11% adicional que estaban libres de enfermedad tras rescate quirúrgico. A pesar de estos excelentes resultados, la mediana de supervivencia fue de 13,3 meses y sólo 20% de las remisiones completas fueron largos supervivientes (23). También la toxicidad fue relevante y 21% de los pacientes experimentaron trombocitopenia grado 3, 58% leucopenia grado > 3, 25% desarrollaron fiebre neutropénica, hubo 13% mucositis de grado > 3 y se objetivó un 3% de mortalidad relacionada con el tratamiento. Las respuestas obtenidas, estuvieron más en relación con el bajo volumen tumoral metastásico y la ausencia de enfermedad visceral.

Las adenopatias únicas fueron las localizaciones que mejor respondieron (52%) frente a vísceras (33%).

M-VAC ha demostrado, en dos estudios en fase III, ser superior al cisplatino como agente único (3) y al esquema CISCA (ciclofosfamida, adriamicina y cisplatino) este último procedente del MD Anderson (24), en tasa de respuestas objetivas (39% MVAC vs 12% cisplatino y 65% MVAC vs 46% CISCA) y en supervivencia global (12,5 meses para MVAC vs 8,2 meses para cisplatino y 48,3 semanas para MVAC vs 36,1 semanas para CISCA). No es sorprendente que MVAC se asociara a una mayor toxicidad hematológica, mucositis y una mayor mortalidad que el cisplatino como agente único. A pesar de ello, estos estudios son la base para establecer, en base a su actividad, al esquema MVAC como tratamiento más recomendado.

A lo largo de estos años, se han explorado variantes del MVAC que pudieran mejorar su índice terapéutico. Esto se ha intentado de dos formas: disminuyendo la toxicidad (mediante la sustitución de antraciclina por fármacos similares pero menos cardiotoxicos (25) o de cisplatino por carboplatino, o mediante la administración de factores de crecimiento (29) e incluso intentando mejorar la actividad del esquema aumentando la intensidad de dosis. Así, Bellmunt J y cols. (26) sustituyeron el cisplatino por carboplatino y De Lena y cols. (27) reemplazaron la adriamicina por 4-epirrubina. Se consiguió una actividad similar, si bien se redujo la toxicidad. Sin embargo, otros investigadores con la misma estrategia fracasaron en su intento (28). Logothetis y cols. (29), con el uso de factores, tampoco consiguieron el objetivo de aumentar la dosis y disminuir la toxicidad del MVAC.

MVAC y CMV producen largas remisiones en una minoría de los pacientes, pero *¿Cómo reconocer aquellos pacientes que se van a claramente a beneficiar?*

Fossa y cols. (30) han revisado los datos de 398 pacientes tratados con quimioterapia a base de cisplatino, en unidades bien conocidas, seis europeas y una norteamericana. Todos los pacientes tenían enfermedad medible localmente avanzada o enfermedad metastásica. Tras una mediana de seguimiento de 51 meses, sólo 36 pacientes (9%) estaban vivos sin evidencia de enfermedad. La tasa global de respuestas objetivas alcanzadas fue del 17%, si bien llegó a ser del 47% si la enfermedad estaba localizada sólo en los ganglios linfáticos. La supervivencia global específica por cáncer fue del 11% a los 5 años. Los criterios de buen pronóstico fueron, como ya se había descrito anteriormente por otros autores, la existencia de un buen estado general y la ausencia de metástasis viscerales. En este grupo concreto de pacientes la supervivencia global a los 5 años fue del 28%.

Adicionalmente e introduciéndonos en una nueva perspectiva, parece establecerse que aquellos pacientes con p53 alterada, pueden presentar una mayor sensibilidad al tratamiento con quimioterapia, algo que otros autores expresaban en sentido contrario. Así, Cote y cols. observaron una disminución del riesgo de recaída (hasta 3 veces) y un aumento de la supervivencia (2,6

TABLA II

ACTIVIDAD DE POLIQUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE VEJIGA AVANZADO

Régimen	Respuestas Globales (%)
MVAC	39-72
CMV	56
<i>Nuevas combinaciones</i>	
VIG	44
Nitrato galio-5FU	12
IT	25
ITP	78
TCa	50
GP	41

M: methotrexate, V: vinblastina, A: adriamicina, C,P: cisplatino, T: paclitaxel, I: ifosfamida, Ca: carboplatino, G: gemcitabina.

veces) en pacientes con p53 alterada frente a los que no expresan esta alteración y que recibieron quimioterapia adyuvante, identificando así a un subgrupo susceptible de tratamiento médico complementario (31).

#### NUEVOS FÁRMACOS Y COMBINACIONES

Como consecuencia de los resultados poco "brillantes" alcanzados hasta la actualidad se estima necesario el desarrollo de compuestos más activos (Tablas I y II).

Fármacos como el paclitaxel, la gemcitabina o el docetaxel son la base de las nuevas combinaciones que deberán ser enfrentadas al MVAC.

El paclitaxel ha sido estudiado por ECOG a la dosis de 250 mg/m<sup>2</sup> administrado en infusión de 24 horas, obteniendo en 26 pacientes sin tratamiento previo 5 RC y 6RP (42%), y de las que 9 de ellas duraron 6 meses o más (32). El paclitaxel también se ha utilizado asociado a ifosfamida y aunque el número de pacientes evaluables fué muy bajo (sólo 11 casos) la ifosfamida no parece mejorar la actividad del paclitaxel como agente único (33).

Murphy y cols. (34) han empleado cisplatino 70 mg/m<sup>2</sup> y paclitaxel 170 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 24 horas en 18 pacientes evaluables y han alcanzado 72% de respuestas globales. La toxicidad mayor fué la hematológica. Seis pacientes viven sin enfermedad entre 1+ y 12+ meses. Por otra parte, cuando se han asociado paclitaxel y carboplatino, se ha obtenido una tasa de respuestas del 50% (95% IC, 28% a 72%). La actividad de esta combinación fue bien documentada en metástasis viscerales, siendo la toxicidad más relevante la neuropatía sensitivo-motora (35).

La gemcitabina ha mostrado una actividad de 28% de RG en un total de 39 pacientes tratados (36), con una mínima toxicidad, pero con corta supervivencia. Cuando la gemcitabina se ha asociado a cisplatino se han obtenido 41% de RG (15/37, 95% IC, 25-58%) con 4RC y 11 RP, siendo la toxicidad hematológica la más significativa, pero llamando la atención sobre el

hecho de que lograron respuestas en localizaciones de mal pronóstico tales como las viscerales (hepáticas) y óseas, aspecto interesante y a tener en cuenta (37).

El docetaxel se ha ensayado en cáncer de vejiga en dos estudios, ambos con un bajo número de pacientes. El primero realizado en el MSKCC en 20 pacientes en donde se lograron 20% de RP (3 a 4,5+ meses) (43) y el segundo realizado en Rotterdam Cancer Institute en donde se reportaron 4 RP en 10 pacientes (sin tratamiento previo) con una duración de 2 a 9+ meses (44).

Cuando se habla de nuevas combinaciones son varias las que se han ensayado, y así en un estudio de la Universidad de Indiana empleando vinblastina, ifosfamida y nitrato de galio (VIG) en 27 pacientes se alcanzaron 67% de RG de las 5 fueron RC. En una fase posterior se han confirmado estos resultados logrando 52% de respuestas objetivas con 6 RC en 33 pacientes (38, 39).

Tampoco los investigadores se han resistido a la tentación de emplear inmunomoduladores en el tratamiento del cáncer avanzado de vejiga, a pesar de que no se ha descrito una actividad clara para esta enfermedad por parte del fármaco que por excelencia se emplea como tal y que es el interferón. La asociación de interferón con cisplatino y 5FU han mostrado una actividad que permitió obtener 30% de RP en 30 pacientes tratados previamente (40). En otro estudio complementario hubo 61% de RG con 7% de RC (41), datos que, por otra par-

te, aún no han sido confirmados (42).

#### CONCLUSIONES

Pasada más de una década, MVAC y CMV, continúan siendo los esquemas de referencia en el tratamiento del cáncer de vejiga avanzado.

Parece ser que aquellos pacientes con buen estado general y sin metástasis viscerales, son los que más se benefician con estos esquemas clásicos.

Las modificaciones del MVAC, en forma de sustituciones de uno o más de los fármacos, o la adición de factores de crecimiento parecen disminuir la toxicidad sin aumentar la eficacia.

El desarrollo de nuevas sustancias tales como el paclitaxel o gemcitabina en combinación con fármacos clásicos como el cisplatino, está facilitando la aparición de nuevas asociaciones con alto índice de respuestas, especialmente en localizaciones de mal pronóstico, lo cual debe de ser motivo de estudio ya que ello puede representar el avance más significativo.

Las poblaciones de alto riesgo, definidas como aquellas de baja probabilidad de respuesta deben de ser incluidas en estudios experimentales ya sea con nuevos fármacos o en estudios controlados con sustancias de reciente adquisición.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ: Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 175-182.
2. Raghavan D, Pearson B, Duval P: Initial intravenous cisplatin therapy, improved management for high risk bladder cancer? *J Urol* 1985; 133: 399-402.
3. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ: A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; 10:1066-1073.
4. Soloway MS, Einstein A, Corder MP: A comparison of cisplatin and cyclophosphamide in advanced urothelial cancer. *Cancer* 1983; 52:767-772.
5. Khandekar JD, Elson PJ, DeWys WD: Comparative activity and toxicity of cis-diamminedichloroplatinum (DDP) and a combination of doxorubicin, cyclophosphamide and DDP in disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Clin Oncol* 1985; 3:539-545.
6. Troner M, Birch R, Omura GA: Phase III comparison of cisplatin alone versus cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in the treatment of bladder (urothelial) cancer: A Southeastern Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 1987; 137:660-662.
7. Hillcoat BL, Raghavan D, Matthews J: A randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus methotrexate in advanced cancer of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 1989; 7:706-709.
8. Barnes J, Calvert A, Freedman LS: A phase II study of carboplatin in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 375-377.
9. Turner AG, Hendry WF, Williams GB: The treatment of advanced bladder cancer with methotrexate. *Br J Urol* 1977; 49: 673-678.
10. Hall RR, Bloom HJG, Freeman JR: Methotrexate treatment for advanced bladder cancer. *Br J Cancer* 1977; 35: 40-51.
11. Natale RB, Yagoda A, Watson RC: Methotrexate: an active drug in bladder cancer. *Cancer* 1981; 47: 1246-1250.
12. Blumenreich MS, Yagoda A, Natale RB: Phase II of vinblastine sulfate for metastatic urothelial tract tumors. *Cancer* 1982; 50:435-438.
13. Blum RH, Carter SK: Adriamycin, a new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* 1974; 80: 249 - 259.
14. Carter SK, Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer* 1975; 36: 729 - 747.
15. Denis L, Hendricks G, Braeckman J: Interet de la chimiotherapie preoperatoire dans le traitement du cancer invasif de la vesie. *Acta Urol Belg* 1984; 52: 579-583.
16. Oliver RTD, Kwok HK, Highman WJ: Methotrexate, cisplatin and carboplatin as single agents and in combination for metastatic bladder cancer. *Br J Urol* 1985; 58: 31-35.
17. Carmichael J, Cornbleet MA, MacDougall RH: Cisplatin and methotrexate in the treatment of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Br J Urol* 1985; 57: 299-302.
18. Troner MB, Hemstreet GP: Cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin (CAP) in the treatment of urothelial malignancy: A pilot study of the Southeastern Cancer Study Group. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:29-32.
19. Khandekar JD, Elson PJ, De Wys WD: Comparative activity and toxicity of cis-diammine dichloroplatinum (DDP) and a combination of doxorubicin, cyclophosphamide and DDP in disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Clin Oncol* 1985; 3: 539-545.
20. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS: Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): An effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1463-1470.
21. Mead GM, Crook AM, Russell JM: A MRC randomized trial comparing MV (methotrexate and vinblastine) with CMV (cisplatin + MV) for metastatic transitional cell cancer (TCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A600 (Abstr).

22. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI: Preliminary results of MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985; 133: 403-407.
23. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for transitional cell carcinoma of the urothelium: Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989; 64: 2448-2458.
24. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L: A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 82: 667-672.
25. Jones WG, Sokal MP, Ostrowski MJ, Newling DW: A phase II study of epirubicin in advanced transitional cell bladder cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol* 1993;5: 25-29.
26. Bellmunt J, Ribas A, Eres N: Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1966-1972.
27. DeLena M, DeMitrio A, Lorusso V: A randomized study of methotrexate, vinblastine, epirubicin and cisplatin (M-VEC) or carboplatin (MVECA) in advanced transitional cell carcinoma. (Meeting Abstract). *Anti-Cancer Treatment Sixth International Congress 1996*, pp. 125 (Abstr).
28. Petrioli R, Frediani B, Manganelli: Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. *Cancer* 1996; 77: 344-351.
29. Logothetis CJ, Finn LD, Smith T: Escalated MVAC with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the initial treatment of advanced malignant urothelial tumors: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13 :2272-2277.
30. Fossa SD, Sternberg C, Scher HI: Survival of patients with advanced urothelial cancer treated with cisplatin based chemotherapy. *Br J Cancer* 1996; 74: 1655-1659.
31. Cote RJ, Esing D, Groshen S: p53 and treatment of bladder carcinoma. *Nature* 1997; 385: 123-125.
32. Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH: Significant activity of paclitaxel in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2264 - 2270.
33. Roth BJ, Finch DE, Birhle R: A phase II trial of ifosfamide and paclitaxel in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16 : 1156 (Abstr).
34. Murphy BA, Jonhson DR, Smith J: Phase II trial of paclitaxel and cisplatin for metastatic or locally unresectable urothelial cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1996; 15: 617 (Abstr)
35. Vaughn DJ, Malkowicz B, Zoltick B: Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of urothelium: An active and tolerable outpatient regimen. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1-7.
36. Stadler WM, Kuzel T, Roth B: Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3394-3398.
37. Von der Maase H, Andersen L, Crino L: A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 1155 (Abstr).
38. Einhorn L, Roth B, Ansari R: Phase II trial of vinblastine , ifosfamide and gallium combination chemotherapy in metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2271 -2276.
39. Dreicer R, Propert KJ, Roth BJ: Vinblastine, ifosfamide and gallium nitrate - An active new regimen in patients with advanced carcinoma of the urothelium: A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. (E5892). *Cancer* 1997; 79: 110-114.
40. Logothetis C, Hossan E, Sella A: Fluorouracil and recombinant human interferon alfa 2a in the treatment of metastatic chemotherapy - refractory urothelial tumors. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 285-288.
41. Logothetis C, Dieringer P, Ellerhorst J: A 61% response rate with 5-fluorouracil, interferon-alfa2b y cisplatin in metastatic chemotherapy refractory transitional cell carcinoma. *Proc Am Assoc Canc Res* 1992; 33: 221 (Abstr)
42. Bacoyannis C, Skarlos D, Aravantinos G: Cisplatin, interferon A2B and 5- fluorouracil for advanced urothelial cancer: A phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 234. (Abstr)
43. McCaffrey J, Hilton S, Bajorin D, Mazumdar M, Amsterdam A, Kim B, Scher H. Docetaxel in patients with advanced transitional cell cancer (TCC) who failed cisplatin-based chemotherapy: a phase II trial (ENG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:233 (Abstr)
44. De Wit RS, Stoter G, Blanc C: Phase II study of first line docetaxel (taxotere) in patients with metastatic urothelial cancer. *Ann Oncol* 1994 ; 5 (suppl 8): p331 (Abstr).